

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Rostock.)

Der Secretionsvorgang in der Schilddrüse.

Von

Ernst Schmid aus St. Petersburg.

Hierzu Tafel XII.

Die immer mehr in den Vordergrund tretende Frage über die Natur und Function der Schilddrüse hat in neuester Zeit den Anlass zu einer Reihe von Arbeiten gegeben, deren Resultate aber zu verschieden sind, als dass sie sich zu einem einheitlichen Bild über die feinere Structur der Drüse und den Secretionsvorgang in ihr vereinigen liessen. Besonders stimmen die Ergebnisse von Langendorff (11)¹⁾, Andersson (1) und Hürthle (8) im Einzelnen so wenig überein, dass weitere Untersuchungen dringend wünschenswerth erschienen. Ich habe versucht die Angaben der genannten Autoren zu prüfen, und durch weitere mikroskopische und experimentelle Untersuchungen einen Beitrag zur Kenntniss dieses wichtigen Organes zu geben. Besonders eingehend habe ich mich im Hinblick auf die Angaben Andersson's mit dem Follikelinhalt und den als Secretionserscheinungen aufgefassten Vorgängen in den Epithelzellen beschäftigt. Ferner haben die Untersuchungen von A. Kohn (10) über embryonales und Thymusgewebe in und an der Schilddrüse mich veranlasst, auch diesen Gebilden meine Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Herrn Professor Langendorff erlaube ich mir, für die Anregung und lebenswürdige Unterstützung bei Abfassung vorliegender Arbeit, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf die Drüsen von Hund, Katze, Kaninchen, Ratte, Kalb, Igel und diejenige eines 25jährigen Hingerichteten. Am klarsten und schönsten sind die Structuren der Drüse des Hundes, und daher habe ich mich zuletzt nur auf dieses Thier beschränkt. Die menschliche Drüse

1) Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf das Literatur-Verzeichniss.

habe ich in meiner Arbeit nicht weiter erwähnt, ich habe keinen wesentlichen Unterschied im mikroskopischen Bild zwischen ihr und den anderen Drüsen gefunden. Die Drüsen wurden stets sofort nach dem Tode des Thieres, oder in der Narkose, aufs sorgfältigste mit der Kapsel herauspräparirt, und dann mit einer scharfen Scheere in kleine, meist 2—3 mm grosse Stücke geschnitten; dabei wurde die Kapsel und etwaiges Fettgewebe entfernt. Als Fixationsmittel habe ich benutzt: Alcohol, concentrirte Sublimatlösung, Müller'sche Flüssigkeit, Flemming'sche Lösung, das Osmiumgemisch, das von Langendorff angewendet worden ist, Zenker'sche Flüssigkeit, Hermann'sche Flüssigkeit, Sublimat-Eisessig, Osmiumsäure und Osmiumessigsäure nach Fol. Letztere leistete weitaus die besten Dienste und wurde später als einzige Fixationsflüssigkeit angewandt. Die Präparate bleiben in der Osmiumessigsäure (1% Osmiumsäure 10,0; 2% Essigsäure 50,0; Aq. dest. 40,0) im Dunkeln 24 Stunden, werden dann mehrere Stunden in öfters gewechseltem destillirten Wasser ausgewaschen, in Alcohol von steigender Concentration gehärtet und in Paraffin eingebettet. Letzteres Verfahren ist schnell und mit Vorsicht vorzunehmen; aus dem 96 % Alcohol kommen die kleinen Objecte $\frac{1}{4}$ Stunde lang in Toluol, eine weitere Viertelstunde lang wird das Toluol auf etwa 30° erwärmt, dann kommen sie bei etwa 60° C. in schwer schmelzendes Paraffin, bleiben dort $\frac{1}{2}$ Stunde und werden dann in demselben Paraffin eingebettet. Dehnt man die Toluol- oder Paraffinbehandlung zu lang aus, dann leidet das Schilddrüsengewebe stark darunter. Grössere Stücke, die zur Gewinnung von Uebersichtsbildern dienen sollten, wurden natürlich entsprechend längere Zeit durchtränkt. Die Schnitte wurden theils nach der sogenannten japanischen Methode ¹⁾ auf dem Deckglas aufgeklebt, theils frei behandelt. Als Färbemittel kamen zur Anwendung die verschiedenen Anilinfarbstoffe, die Hermann'sche Methode, die Ehrlich-Biondi'sche Triacidlösung, die Hämatoxylin-Eisenlack-Methode von M. Heidenhain u. a. m. Am geeignetsten für die Osmiumessigsäure-Präparate erwiesen sich Safranin, Säurefuchsin und Ehrlich'sches Hämatoxylin.

1) Reinke in Zeitschrift für mikr. Technik 1895, Bd. XII, S. 21.

Die Follikel und ihr Epithel.

Die Schilddrüse besteht aus einer grossen Menge von mehr oder weniger rundlichen und schlauchförmigen Follikeln, zwischen denen Blut- und Lymphgefässe verlaufen. Die Follikel sind mit einem einfachen Epithel ausgekleidet und umschliessen ein Lumen, das mit dem Drüsensecret ausgefüllt ist. Die Epithelwand stösst nach aussen hin entweder direct an das Endothel der Gefässe, oder wird von wenigen Bindegewebsfasern umgeben; eine eigentliche Membrana propria besitzen meiner Meinung nach die Follikel nicht. Ein grösserer oder kleinerer Haufen von Follikeln ist von einer stärkeren Bindegewebschicht umgeben, so dass die Drüse selbst in viele kleine Lappen zerlegt wird, die miteinander fest durch ein reiches Gefässnetz verbunden sind. An der dem Lumen zugekehrten Seite der Epithelzellen habe ich keine Membran (Cuticula) beobachten können. Das Epithel ist meist cylindrisch oder kubisch, doch sind seine Grössenverhältnisse bei ein und derselben Thierart so verschieden, dass es unnütz wäre, Zahlen für dieselben anzugeben. In der Jugend sind die Zellen wohl im Allgemeinen höher als im Alter; jedenfalls hat die Grösse der Follikel nichts mit der Höhe der Zellen zu thun, eher könnte man das Alter derselben mit ihr in Verbindung bringen. Die Zellen haben einen grossen, bei cylindrischen Zellen meist an der dem Follikellumen abgekehrten Seite gelegenen Kern, der ein oder mehrere Nucleolen erkennen lässt.

Unter den Epithelzellen hat Langendorff zwei Arten unterschieden: „Hauptzellen“, protoplasmatische Zellen, aus denen die Hauptmasse der epithelialen Wand besteht, und „Colloidzellen“. „Der Zellkörper dieser zweiten Zellenart,“ sagt er (S. 233), „zeichnet sich vor dem der Hauptzellen von vornherein durch seine mehr homogene, hyaline, glänzende Beschaffenheit und durch seine starke Färbbarkeit aus. Schon das Osmiumgemisch tingirt ihn dunkel. Alle Farbstoffe, welche die Colloidsubstanz färben, färben auch ihn. Sehr schnell und lebhaft tingirt ihn das Säurefuchsin, sei es, dass es allein, oder in der Form der Biondi-Ehrlich'schen Lösung, oder zusammen mit Methylenblau verwendet wird . . . Ich stehe deshalb nicht an, diesen Inhalt als colloid zu bezeichnen. Er ist entweder gänzlich oder vorwiegend homogen; in letzterem Falle ist neben der homogenen

Masse noch ein Rest von Protoplasma vorhanden. Je nachdem dieser Rest grösser oder kleiner ist, nähert sich die Zelle mehr oder weniger dem Aussehen einer Hauptzelle, so dass es gar nicht zweifelhaft sein kann, dass die einen Zellen von den anderen sich ableiten, aus ihnen durch allmähliche colloide Umwandlung ihres Inhaltes entstehen.“

Ebenso wie Hürthle kann auch ich diese Angaben Langendorff's bestätigen. Die Colloidzellen fallen bei den verschiedenen Behandlungsweisen sofort durch ihre intensivere Färbung gegenüber den meisten anderen Epithelzellen auf (Fig. 5, Taf. XII). Sie verändern in späteren Stadien ihre gleichmässige cylindrische oder kubische Form und erscheinen dann auf dem Schnitt eingebuchtet und schmaler als die anderen; auf Flächenschnitten sieht man, dass sie ganz eigenthümliche, meist sternförmige Gestalten angenommen und ihre strahligen Fortsätze zwischen die benachbarten Zellen eingeschoben haben (s. Fig. 8, Taf. XII). Die Colloidzellen erscheinen oft so schmal, dass nur ein deutlich erkennbarer Kern uns davon abhält, sie für colloidgefüllte Lücken in der Zellbekleidung des Follikels zu halten; hat der Querschnitt die strahligen Fortsätze getroffen, die wir im Flächenschnitt so häufig sehen, dann wird die Täuschung noch vollständiger, und wir können oft nur einen mehr oder weniger breiten, oft recht feinen homogenen Strich zwischen den Hauptzellen wahrnehmen. Die leicht zu constatirenden Uebergangsstufen zwischen Haupt- und Colloidzellen (Fig. 5 giebt eine ganze Reihe solcher Uebergänge wieder) zeigen uns, dass sich letztere aus den Hauptzellen entwickeln; wir haben es also — was übrigens durchaus auch der früher schon von Langendorff ausgesprochenen Ansicht entspricht — nicht mit verschiedenen Zellarten, sondern nur mit derselben Zellart in verschiedenen physiologischen Zuständen zu thun. Die Bildung des Colloids in der Zelle beginnt an dem dem Follikellumen zugekehrten Theil der Zelle, denn dieser ist es, der sich immer zuerst stärker tingirbar zeigt. Ebenso wie das Colloid in den Follikeln bald heller, bald tiefer gefärbt ist, und so verschiedene Concentrationsgrade erkennen lässt, erscheinen auch die Colloidzellen in allen Schattirungen. In den helleren sieht man immer noch sehr deutlich das Protoplasmagerüst des Zelleibes; je dunkler sie werden, desto undeutlicher erkennt man eine Structur, und

in der ausgebildeten Colloidzelle ist der Zelleib tief dunkel gefärbt, durchaus homogen und nicht von dem Colloid des Follikelinhaltes zu unterscheiden. Der Kern erhält sich sehr lange intact und scheint erst bei den sehr schmalen Formen der Colloidzellen eine Veränderung zu erleiden; er ist dann oft wurstförmig und stark tingirt, und in noch anderen Stadien ist er bedeutend deformirt.

Eine weitere charakteristische Veränderung, die das Drüsenepithel erleidet, ist durch denjenigen Process bedingt, den Langendorff „Schmelzung des Epithels“ genannt hat. Dabei geht das Epithel zu Grunde und zwar durch colloide Umwandlung der Zellen. „In einem Follikel,“ schreibt er (S. 236), „erscheint ein Theil des Epithels auffallend platt; der Inhalt giebt Colloidreaction; der Kern ist geschrumpft und deformirt. Häufig sind es die einander zugewendeten Epithelstellen zweier benachbarter Follikel, die gleichzeitig von derselben Veränderung ergriffen erscheinen.“ Das Epithel wird immer flacher, und schliesslich kommt es zu einer Ruptur der Follikelwand und Durchbruch des Inhalts in den benachbarten Follikel oder Lymphraum. Diesen Vorgang als solchen hat wenig früher auch Biondi (3) geschildert. Er sagt: „Das Wachsthum der Acini hat eine Grenze; bei einer bestimmten Grösse sieht man auf der einen Seite und zwar auf derjenigen, welche einem benachbarten Lymphraum zugekehrt ist, folgende Veränderung des Epithels: Während die übrigen Epithelzellen unverändert bleiben, werden sie hier immer platter und niedriger, bis sie schliesslich ganz verschwunden sind, da der Acinus also an dieser Seite gar nicht mehr von Epithel begrenzt ist, so dass der Inhalt des Acinus sich in den Lymphraum ergiesst.“ Langendorff hält den Schmelzungsprocess für genetisch nicht zusammenhängend mit der Colloidzellenbildung. Im letzteren Fall nimmt er eine active Thätigkeit des lebenden Zellprotoplasmas, im ersteren eine passive Infiltration der abgestorbenen Zelle an. Schon die lange sich intact haltende Form der Kerne deute bei der Bildung der Colloidzellen nicht auf eine primäre Abtötung. Auch Hürthle schliesst sich dieser Meinung an.

Schmelzungsherde findet man, meinen eigenen Beobachtungen zufolge, sehr oft; je älter die Drüse ist, desto häufiger sind sie, und in den allermeisten Fällen sind sicher nur sie an dem häufigen Vorkommen von Zellen und Zelltrümmern im

Follikellumen schuld. Denn die meisten Zellen, die man im Follikelinhalt suspendirt findet, tragen den Charakter der aus einem Schmelzungsherd stammenden, besonders lässt dies der stark geschrumpfte, sehr dunkel gefärbte Kern vermuthen. Die Folgen der Epithelschmelzung können sein: erstens, die Bildung einer Durchbruchsstelle zwischen zwei Follikeln, so dass sich der Inhalt des einen mit dem des anderen vereinigt; zweitens, der Durchbruch und Erguss der Follikelmasse in einen Lymphraum. Die Vereinigung zweier und mehrerer Follikel durch Schmelzung kann man recht häufig beobachten (vgl. Figg. 6 und 7, Taf. XII nebst der dazu gehörigen Erklärung); weitaus seltener lässt sich der Austritt von Follikelmasse in einen Lymphraum konstatiren. Ich glaube aber, dass ein solcher Austritt an den meisten Schmelzungsstellen stattfindet, an denen es zu keiner Vereinigung von Follikeln kommt. Wenn wir den ausgetretenen Follikelinhalt in grösseren Mengen nur um die Blutgefässe oder in ihrer Nähe gelagert finden, so liegt das meines Erachtens zum Theil daran, dass er offenbar rasch von der Austrittsstelle nach den Theilen der Drüse befördert wird, die seiner Ansammlung den geringsten Widerstand entgegensetzen. Und dies scheint in den grossen perivascularären Lymphräumen der Fall zu sein. Ganz sicher kommen aber Stellen vor, an denen man unmittelbar neben dem Schmelzungsherde Colloidmassen in die interfolliculären Räume ergossen findet, und ich möchte mich deshalb der von Biondi und Langendorff vertretenen Ansicht über die Quelle der interfolliculären Colloidmassen durchaus anschliessen. Vielleicht schliesst sich auch die durchbrochene Epithelwand wieder, nachdem sie Colloidmasse in den Lymphraum hat eintreten lassen. Auch diese Möglichkeit wäre zu berücksichtigen, wenn man wegen des seltenen Vorkommens offener Communicationen Bedenken erhebt.

Der Menge der untergehenden Zellen gegenüber scheint bei älteren Thieren eine Neubildung derselben gänzlich zu fehlen. Nur bei ganz jugendlichen Drüsen sieht man Mitosen. Oft genug sucht man aber auch bei ihnen vergeblich. In der Drüse einer fünfwochentlichen Katze fand ich dagegen fast in jedem Schnitt eine oder mehrere Kerntheilungsfiguren (vgl. Fig. 1 und 2, Taf. XII). Später konnte ich auch bei einem zweimonatlichen Hunde mitotische Kerntheilung nachweisen.

Der Follikelinhalt.

In den frühesten Angaben über den mikroskopischen Bau der Schilddrüse werden die Drüsenbläschen als mit Zellen angefüllt geschildert und abgebildet (Schwager-Bardeleben (17)). Die erste unseren jetzigen Anschauungen über Follikelwand und Follikelinhalt am meisten entsprechende Darstellung finde ich bei Panagiotades (13); er kommt in seinem Summarium zu folgendem Resultat: „*Folliculorum paries conformatur: extrinsecus stromate fibroso, quod ex normali tela cellulosa constat; intrinsecus membrana cellulosa, serie quasi sita, omnem folliculum investiente. Folliculi fluido forsitan proteinico referti sunt; in fluido cellulae diversae varie evolutae insunt, nuclei ac nucleoli.*“

Kölliker (9) schildert den Drüseninhalt als klare, leicht ins Gelbliche spielende und etwas zähe Flüssigkeit, deren Verhalten gegen Alkohol und Salpetersäure und beim Kochen der Drüse die Gegenwart von viel Eiweiss klar darthut. Das häufige Vorhandensein von Zellen und deren Trümmer im Follikelinhalt hält er für durch postmortale Veränderungen bedingt, das Colloid aber sieht er für eine pathologische Erscheinung an.

Verson (18) stellt den Follikelinhalt und sein Zustandekommen folgendermaassen dar (S. 267): „Schon nach kurzer Zeit, ja unter den Augen des Beobachters, sieht man nun die freien Zellwände sich kantig hervorwölben, und allmählich entwickeln sich vom Körper der Epithelzellen rundliche, zähe, klebrige und hyaline Tropfen, welche im Centrum des Blasenraumes nach längerer Zeit zusammenfliessen können, gewöhnlich aber immer noch zarte Begrenzungslinien zwischen sich erkennen lassen, die dem ausgetretenen, zu einem Klumpen verschmolzenen Zelleninhalte ein facettirtes Aussehen verleihen. Bevor diese Tropfen im Centrum inniger verschmelzen, zeichnen sie den bis dahin zurückgelegten Weg häufig durch fadenartige Fortsätze, die theilweise an den Zellwänden anhaften.“

Permeschko (14) findet, dass der Drüseninhalt sich mit dem Alter ändert. Bei jungen Embryonen besteht er gewöhnlich aus einer feinkörnigen Masse, die Zellen und Zellkerne einschliesst. „Bei grösseren Embryonen trifft man schon hie und da die mit durchsichtigen Colloidmassen angefüllten Blasen; bei jungen Thieren ferner ist der grösste Theil der Blasen mit dieser

Masse angefüllt und bei erwachsenen endlich trifft man sehr selten Blasen ohne Colloid“ (S. 284). Bei erwachsenen Thieren füllt die Colloidsubstanz das Lumen der Blase ganz aus; manchmal jedoch „erscheint sie in kleineren oder grösseren an der Blasenwand fest haftenden durchsichtigen Tröpfchen; in noch anderen Fällen erscheint sie in kleineren oder grösseren durchsichtigen, in einer feinkörnigen Masse suspendirten Kernen“.

Nach Virchow (19) sind im Follikellumen lymphoide Zellen eingeschlossen, welche eine eiweisshaltige Flüssigkeit secerniren, die später unter Einfluss der in der Gewebsflüssigkeit enthaltenen Salze sich in Colloid umwandelt.

Boéchat (4) bestätigt die Angabe Peremeschko's, dass sich schon bei älteren Embryonen Colloid findet. Das Colloid liegt nicht immer der Epithelwand glatt an, sondern bildet öfters den Epithelzellen entsprechende Ausbuchtungen; im Inneren des Follikelinhaltes lassen sich Vacuolen erkennen.

Zeiss (22) hält das Colloid nur für einen stärkeren Concentrationsgrad der zuerst in den Follikeln auftretenden klaren, leicht ausfliessenden Flüssigkeit. In dieser Flüssigkeit findet er oft einen colloiden Klumpen, an dessen Peripherie sich immer neue Colloidschichten anlegen, bis das ganze Lumen mit einer dichten Colloidmasse erfüllt ist. Die von Peremeschko und Verson beschriebenen Secrettropfen hält Zeiss für Schrumpfungserscheinungen. Es gelang ihm niemals, die hellen, durchsichtigen, unfärbbaren Tropfen zu isoliren, ebensowenig fand er unter durch Maceriren in Osmiumsäure isolirten Zellen solche, denen die Tropfen aufsassen. An frischen Präparaten hat er weder Tropfen im Zusammenhang mit Zellen, noch den Vorgang der Bildung und Loslösung derselben beobachten können. Er sagt daher (S. 31): „Die colloide Substanz, die im frischen Zustande der Drüse die Follikel in mehr oder minder flüssiger Consistenz vollständig ausfüllt, zeigt auf Zusatz von Reagentien Schrumpfungs- und Retractionsphänomene; jeder Tropfen entspricht einer Epithelzelle; diese werden bei dem Schrumpfungsprozess oft mit und von der Umgebung des Follikels losgerissen. Auch die mitten in den Colloidklumpen hier und dort sichtbaren tropfenähnlichen Höhlen zeigen meistens als Inhalt eine losgelöste, mehr oder minder zerfallene Zelle, und können auf dieselbe Art entstanden gedacht werden, wie die peripher gelegenen. Die Schrumpfungserschei-

nungen müssen je nach Art und Intensität der angewandten Reagentien verschieden stark sein; Osmiumsäure verhindert sie ganz, Müller'sche Lösung bei kurzer Einwirkungsdauer erzeugte nur geringe Retraction, ebenso die concentrirte Salzsäure, während absoluter Alcohol und 1% Chrmsäure so stark wirkten, dass in grossen Follikeln oft die ganze colloide Masse als kleiner mit Spitzen und Stacheln besetzter Klumpen mitten im Lumen lag oder an der Wand hing.“

Baber (2) findet in den Drüsenblasen ausser geringen Mengen einer klaren Substanz eine solide Masse, die sich von der Follikelwand retrahirt hat. Nach Pikrocarminbehandlung zeigt sie eine fein granulirte Beschaffenheit und differenzirt sich durch ihre gelbe Farbe deutlich von der rothen Epithelwand. Hämatoxylin giebt ihr eine opake graue oder grauviolette Färbung und lässt sie öfters homogen als granulirt erscheinen. In seiner zweiten Untersuchung über die Schilddrüse kann Baber seine früheren Resultate bestätigen; er fügt hinzu, dass die Follikel zu verschiedenen Zeiten verschieden stark gefüllt sind und sich verschieden intensiv färben lassen. Beides bezieht er auf wechselnde functionelle Zustände der Drüse.

Nach Biondi (3) ist der Follikelinhalt eine homogene Substanz, die durch Fixation mit Osmiumsäure dunkel und granulirt wird. Sie ist Product der Epithelzellen, was sich daraus schliessen lässt, dass sich in den Zellen öfters Kügelchen finden, die dieselbe Färbung annehmen, wie das Colloid.

H. v. Wyss (21) versuchte, die Secretion der Schilddrüse durch Pilocarpin zu steigern und fand in der gereizten Drüse glänzende helle Kugeln von anscheinend flüssiger Consistenz, die zwischen den Spitzen der sich vorwölbenden Zellkuppen gelegen waren. Im Centrum der Colloidmasse fand sich oft ein stärker tingirter Colloidkern.

Genauere mikrochemische Untersuchungen über den Follikelinhalt verdanken wir Langendorff. Nach ihm füllt der Inhalt der Drüsenbläschen deren Lumen ganz aus. In Schnitten, die mit geeigneten Fixationsmitteln, besonders mit Osmiumsäure oder Osmiumsäuregemischen behandelt worden sind, liegt die Colloidmasse dem Follikelinhalt überall dicht an, im Gegensatz zu den bei andern Behandlungsarten auftretenden Vacuolen, die er, wie Zeiss, lediglich für Schrumpfungerscheinungen hält.

Das Colloid zeigt bei Osmiumbehandlung häufiger als bei anderen Fixationsmitteln ein durchaus homogenes Aussehen. Es quillt durch Essigsäure stark auf, geht beim Auswaschen mit 0,6% Kochsalzlösung wieder zurück. Salzsäure bewirkt gleichfalls starke Quellung, geringere Kali- oder Natronlauge. Zusatz von Wasser zu letzteren bewirkt schnellen Zerfall. Schwache Quellung bewirkt 1% Sodalösung, starke Salpetersäure dagegen geringe Schrumpfung und Gelbfärbung, die erhöht wird durch Zusatz von Ammoniak. Mit Pepsin versetzte 0,2% Salzsäure löst das Colloid schnell auf. Die Biuret- und Millon'sche Probe sind positiv, ebenso die Eiweisreaction von Adamkiewicz. Kochendes Wasser löst das Colloid nicht, bringt es vielmehr zur Gerinnung. Ebenso bewirken Alkohol, anorganische Säuren und Metallsalze Gerinnung. Langendorff kommt daher zu dem Schluss, dass die Colloidmasse entweder aus Eiweiss besteht, oder doch einen hohen Eiweissgehalt besitzt. Die verschiedene Tinctionsfähigkeit hält er für durch Altersverschiedenheiten bedingte Differenzen in der Consistenz des Inhaltes, indem der ältere eingedicktere Inhalt sich intensiver färbt, als der flüssigere, jüngere.

Podack (15) schliesst sich in Betreff der Vacuolen der Meinung Langendorff's an.

Auch Hürthle hält sie für Artefacte; der Umstand, dass sich das Colloid bald stärker, bald schwächer färbt, veranlasst ihn zu der Annahme, dass seine Zusammensetzung eine wechselnde und von der Drüsenthätigkeit abhängig sei.

Kurz nach der Arbeit von Hürthle erschien eine Untersuchung von Andersson (1), auf die ich hier näher eingehen möchte, weil sie die von Zeiss und Langendorff ausgesprochene, auch von vielen Anderen vertretene Ansicht über die Vacuolen umzustossen sucht, und ähnlich, wie schon früher Verson und Peremeschko, und später von Wyss die bekannten durchsichtigen runden Gebilde als wichtige Secretbestandtheile deutet. Er sagt (S. 146): „Ich habe diese (die Vacuolen) bei keinem der von mir untersuchten Thiere vermisst, doch kommen sie in sehr variirender Zahl und Grösse vor. Was ihre Anordnung in den Binnenräumen der Follikel betrifft, so liegen sie am häufigsten dicht an den Epithelzellen, die Randvacuolen der Autoren darstellend, oder sind von den Zellen durch

einen schmalen Saum des Follikelinhaltes geschieden, mögen aber auch durch das ganze Lumen zerstreut liegen. In diesen Vacuolen, welche rundliche, blass, keine Farbstoffe aufnehmende Gebilde darstellen, haben frühere Untersucher keine Structur finden können, was sehr zu der Bestätigung der Annahme beigetragen hat, dass sie Schrumpfungsercheinungen seien. Es ist mir jedoch gelungen, in ihnen einen Inhalt aufzuweisen. Betrachtet man nämlich mit stärkeren Vergrösserungen, $\frac{1}{12}$ oder $\frac{1}{18}$ hom. Immers. von Zeiss, diese anscheinenden Hohlräume, gewahrt man meistens in ihnen eine hyaline, ungefärbte Blase von einer körnigen Membran begrenzt. Diese Blase füllt die Vacuole entweder ganz aus, oder sie kommt in der Mitte derselben geschrumpft zum Vorschein. Andersson nennt diese Bläschen das „chromophobe Thyreoidalsecret“ und beschreibt die Bildung desselben so (S. 203): „Es sammeln sich besonders in den Kuppeln der Zellen, zwischen den Strängen der Filar-masse beträchtliche Mengen einer unfärbbaren Flüssigkeit an, welche die Stränge auseinander drängen, und dem Zellkörper ein netzartiges Aussehen verleihen. Die Flüssigkeitsansammlungen nehmen allmählich das Aussehen von im Protoplasma gelegenen Vacuolen an, wandern gegen das centrale Ende der Zelle und verursachen an der Zellkuppel secundäre Ausbuchtungen der Zellecontour. Schliesslich lösen sich diese ganz von der Zelle ab und werden Inhalt der Vacuolen, die also als Secretionserscheinungen zu betrachten sind.“ Diese Darstellung erinnert an die Angaben von Verson, über die Entstehung seiner Tröpfchen. Ausser diesem „chromophoben Secret“ unterscheidet Andersson noch ein „chromophiles“ Thyreoidalsecret, das in kleinen, dunkel tingirten Tropfen in den Zellen erscheint und später ins Follikellumen ausgestossen wird. Durch Mischung dieser beiden Secretformen entsteht der bekannte Colloidinhalt, und zwar hat er ein mehr homogenes oder mehr feinkörniges Aussehen, je nachdem die eine oder die andere der Secretformen überwiegt.

Meine eigenen Untersuchungen haben bez. des Follikelinhalts und der Vacuolen Folgendes ergeben:

Die Follikelmasse.

Betrachten wir den Follikelinhalt, den wir gemeinhin als Colloid zu bezeichnen pflegen, unter dem Mikroskop, so sehen wir auf den ersten Blick, dass sein Aussehen nicht immer das gleiche ist. Die beim ausgewachsenen Thier häufigste Form, das eigentliche, typische Colloid, ist eine durchsichtige homogene Masse, die mit Begehrlichkeit Farbstoffe aufnimmt und ihrem mikrochemischen Verhalten nach sich als Eiweissverbindung kennzeichnet. Es zeichnet sich daher auch besonders durch eine grosse Neigung zur Schrumpfung aus, und alle Mittel, die Eiweiss zur Gerinnung bringen, bewirken auch dieselben Erscheinungen beim Colloid. Um brauchbare Präparate zu erzielen, ist es unbedingt nöthig, zur Fixation eine Flüssigkeit anzuwenden, die die natürliche Form des Follikelinhaltes nicht verändert. Am besten für diesen Zweck haben sich die Osmiumsäuregemische bewährt, und unter diesen wieder schien die Osmiumessigsäure am geeignetsten zu sein. Die mit Osmiumessigsäure behandelten Präparate zeigen nun, dass der Follikelinhalt überall dem Follikel epithel hart anliegt, dass er also das Follikellumen ganz ausfüllt. Neben der typischen Form des Colloids finden wir immer eine Anzahl Follikel, deren Inhalt mehr oder weniger granulirt ist, wir finden Follikel, deren Inhalt theils homogen, theils granulirt ist, und endlich finden wir auch den homogenen Inhalt bald heller, bald dunkler gefärbt und mehr oder weniger durchsichtig, bis zu solchen Formen, die das Colloid als undurchsichtige beim Schnitt zerbröckelte oder schollig angeordnete Masse zeigen. Sind nun diese verschiedenen Formen als verschiedene Arten des Follikelinhaltes anzusehen, oder als ein und dieselbe Art in verschiedener Form? Diese Frage lässt sich durch den Vergleich von Schilddrüsen verschieden alter Thiere zu Gunsten letzterer Annahme bestätigen.

Wenn auch meine Untersuchungen sich nicht auch auf die embryonale Drüse erstrecken konnten, so habe ich doch besonders an Hunden eine Reihe verschiedener Altersstufen prüfen und mich davon überzeugen können, dass der Follikelinhalt mit zunehmendem Alter dichter wird, und dass auf diese Art das verschiedene Aussehen desselben zu erklären ist. Bei alten Hunden findet man fast ausschliesslich stark gefärbtes Colloid,

während ganz junge Hunde sehr viele Follikel mit feingranulirtem Inhalt oder hellem, stark durchsichtigen Colloid zeigen. Ausgewachsene, aber noch junge Thiere zeigen alle Uebergangsformen, von dem feinkörnigen blassen Follikelinhalt bis zu dem dunklen, fast undurchsichtigen Colloid, das bei alten Thieren so dicht werden kann, dass es, wie schon erwähnt, auf dem Schnitt zerbröckelt aussieht, oder durch das Messer schollig zerfällt.

Wie man einen Unterschied im Follikelinhalt verschiedenen alter Thiere beobachten kann, findet man ihn bei einem und demselben Thiere auch beim Vergleich verschieden alter Follikel. Dass auch in der ausgewachsenen Drüse Follikel neugebildet werden, unterliegt wohl keinem Zweifel, jedoch wäre es nicht möglich, immer nach der Grösse des Follikels auf dessen Alter zu schliessen; man findet oft ganz kleine Follikel mit theilweise zerfallenem Epithel und sehr dichtem Colloid. Im Grossen und Ganzen kann man jedoch wohl in vielen Fällen das relative Alter mancher Follikel schätzen. Einen grossen Follikel, dessen eine Epithelseite aus platten, theilweise oder gänzlich colloid degenerirten Zellen besteht, werden wir mit Recht als alt bezeichnen im Gegensatz zu einem kleinen, nur von wenigen hohen Zellen ausgekleideten Follikel. In all diesen Fällen, in denen wir berechtigt sind, aus dem Aussehen der Follikel einen Schluss auf ihr relatives Alter zu ziehen, finden wir, dass die Dichtigkeit und damit die Färbbarkeit des Follikelinhalts mit dem Alter des Follikels zunimmt. Ich halte daher die Follikelmasse für eine einheitliche Substanz und die Verschiedenheit in ihrem Aussehen lediglich für den Ausdruck einer verschiedenen Concentration derselben. Der Ausdruck „Colloid“ wäre dann natürlich nicht für jede Form derselben angebracht und vielleicht passender durch den schon oben gebrauchten „Follikelmasse“ zu ersetzen.

Ehe ich in der Besprechung des Follikelinhaltes weiter gehe, will ich die Beweise berücksichtigen, die Andersson für die Zusammensetzung desselben aus zwei verschiedenen Substanzen anführt. Andersson stützt seine Ansicht auf die Thatsache, dass bei den von ihm gewählten Tinctionen die Färbung des Colloids nicht immer die gleiche ist. Ich muss dem entgegenhalten, dass es sich doch dabei nur um Farbenüancen von Mischfarben handelt, wie z. B. um „bläulich-roth bis roth-violett“ bei Ehrlich-Biondi'scher Färbung. Die Verschieden-

heit in der Nüance lässt sich erklären, wenn man, was ja höchst wahrscheinlich ist, annimmt, dass die Follikelmasse, je nach ihrer Concentration, eine verschiedene Affinität zu den beiden Grundfarben besitzt.

Was den zweiten Grund betrifft, den auch andere Autoren erwähnen, dass nämlich schon die Verschiedenheit des Drüsensecretes, wie wir sie makroskopisch wahrnehmen können, für eine verschiedene Zusammensetzung desselben spricht, so gilt dafür das oben Angeführte. Mit dem gleichen Recht, mit dem wir diese wechselnde Consistenz des Drüseninhaltes für den Ausdruck verschiedener Secretformen halten können, können wir die eine Substanz für die eingedickte, ältere Form der anderen erklären.

Die Vacuolen im Follikelinhalt.

Wenn ich für die Einheitlichkeit der Follikelmasse — vielleicht könnte ich mich etwas voreilig aber bezeichnender ausdrücken: für die Einheitlichkeit des Follikelsecretes — eintrete, so muss ich mich auch gegen die von Andersson aufgestellte Theorie von den „chromophoben Bläschen“ wenden. Die schon oft beschriebenen Schrumpfungsercheinungen am Follikelinhalt wurden schon von früheren Untersuchern, besonders aber auch von Baber, Zeiss und Langendorff für Vacuolen gehalten, die durch Retraction des Colloids von der Follikelwandung entstehen. Andersson hält dagegen diese Vacuolen für selbstständige Gebilde, für chromophobe Secretbläschen, die constant in der Schilddrüse vorkommen, und nach Mischung mit einem zweiten chromophilen Secret im Follikellumen das bekannte Colloid liefern. Ich kann mich dieser Ansicht nicht anschliessen. Ich halte meinen Beobachtungen zufolge ebenso, wie die schon oben angeführten Autoren, die Vacuolen lediglich für Schrumpfungsercheinungen, also nur für Artefacte und nicht für in der lebenden Drüse präformirte Gebilde. Für die Artefactenatur der Vacuolen sprechen folgende Gründe:

1. Bei guter Fixation liegt die Follikelmasse überall dem Epithel direct an; man findet dann im Follikelinhalt überhaupt keine Vacuolen. Derartige Bilder sind jedoch nur zu erreichen, wenn man sehr kleine Stückerchen aufs sorgfältigste mit einem geeigneten Osmiumgemisch fixirt. Am besten hat sich bisher

zur Herstellung solcher Präparate die Osmiumessigsäure bewährt. Noch einfacher ist es, wenn man von grösseren (ca. 2—3 mm) Stückchen nach Fixation und Härtung mit dem Rasirmesser kleine Theile vom Rande abträgt und diese dann einbettet, nur muss man darauf achten, dass die Aussenfläche des Stückchens nicht durch Bindegewebe oder Fett überlagert ist. Im Allgemeinen dringt die Fixationsflüssigkeit nur Bruchtheile eines Millimeters gut durch. Man könnte vielleicht den Einwand erheben, dass bei Fixation mit Osmiumessigsäure die Essigsäure durch Quellung der Colloidsubstanz bewirken könnte, dass sich der Follikelinhalt überall fest an das Epithel anlegte. Dieser Einwand ist nicht stichhaltig, denn erstens müssten durch Quellung auch die Zellen leiden — ich habe die schönsten Zell-structuren in mit Osmium-Essigsäure behandelten Schnitten gesehen — und ganz besonders, wo sollten denn die unzähligen Vacuolen bleiben, die man z. B. in einem Alcoholpräparat sieht, und die doch, wenn man sie als Secretblasen auffassen will, positive Grössen sein müssen und sich nicht einfach durch Verdrängung eliminiren lassen könnten. Ferner erhält man auch durch Fixation mit reiner $\frac{1}{2}\%$ Osmiumsäure gleichfalls vacuolenfreie Präparate, und diese bewirkt auch nicht die geringste Quellung des Colloids.

2. Die in dieser Frage zu Controllpräparaten angewandten Fixationsflüssigkeiten waren hauptsächlich Alcohol, Sublimat, Flemming'sche Flüssigkeit und das von Langendorff benutzte Osmiumgemisch. Die gegebene Reihenfolge entspricht dem Werth dieser Methoden für die Fixation der Schilddrüse, und zwar erleidet das Colloid im Alcohol die stärksten Schrumpfungen, im Osmiumgemisch verhältnissmässig die geringsten. Der Vergleich dieser Controllpräparate unter einander und mit den in Osmiumessigsäure fixirten zeigt auf den ersten Blick, dass die Menge der Vacuolen durchaus von der Fixationsflüssigkeit abhängig ist. Und zwar ist der Unterschied ein ganz enormer: im Alcoholpräparat sieht man auf der Schnittfläche in jedem Follikel mindestens mehrere Vacuolen, meist sind sie aber in grossen Massen vorhanden. Im Sublimatpräparat sieht man bedeutend weniger Vacuolen, man findet einzelne Follikel, die fast ganz frei von ihnen sind, jedoch ist die Retraction des Follikelinhaltes in toto noch recht bedeutend. Noch günstiger gestalten sich

die Verhältnisse bei Fleming'schem und ähnlichem Verfahren. Es gelingt, hier Schnitte zu finden, in denen eine grössere oder kleinere Anzahl Follikel ganz frei von Vacuolen ist. Vergleicht man endlich ein in Alcohol fixirtes Präparat mit einem, das mit Osmiumessigsäure behandelt war, so ist der Unterschied so ungeheuer, dass schon dadurch allein die Natur der Vacuolen als erkannt betrachtet werden könnte.

3. Vollständig fixirt durch die Osmiumessigsäure werden, wie angeführt, nur sehr kleine Stückchen. An grösseren sind stets die Randtheile tadellos fixirt, und man erkennt deutlich die Zone, bis zu welcher die Flüssigkeit gut gewirkt hat. Es wäre doch undenkbar, diese keine Vacuolen zeigenden Randpartieen, die bald von Stückchen, die aus der Mitte der Drüsen geschnitten sind, bald von Randtheilen stammen, also den verschiedenen Partieen der Säure entsprechen, stets aus ruhenden Follikeln zusammengesetzt anzunehmen. Legt man z. B. durch ein grösseres, etwa kegelförmig zulaufendes Stück Serienschnitte, von dem breitesten Theil anfangend und allmählich zur Spitze kommend, so sieht man in den grössten Schnitten die Randpartieen vorzüglich fixirt und deutlich von ihm abgegrenzt ein vacuolenhaltiges Centrum, bis zu dem die Flüssigkeit nicht genügend durchgedrungen ist. Je näher zur Spitze die Schnitte gelegt sind, desto kleiner wird dieser centrale Theil und verschwindet endlich vollständig, wenn der Durchmesser des Stückchens so klein geworden ist, dass die Fixationsflüssigkeit vollständig durchdringen konnte. Derartige Kuppenschnitte sind sehr instructiv, nur muss man auch hier darauf acht geben, dass nicht etwa an einer Stelle dem Vordringen der Fixationsflüssigkeit durch Fett oder Bindegewebe ein Hinderniss gegeben würde.

4. Ebenso wie die Colloidmasse im Follikellumen verhält sich auch das Colloid in den interfolliculären Lymphräumen. Es treten also auch hier je nach der Fixationsmethode keine, oder mehr oder weniger zahlreiche Vacuolen auf. Da die beiden Secrete Andersson's seiner Ansicht nach bereits im Follikel zu einer einheitlichen Masse verschmelzen sollen, muss das Vorhandensein von Vacuolen im Lymphgefässinhalt, der ja doch aus den Follikeln stammt, von seinem Standpunkt aus auffallend und schwer erklärlich sein. Andersson hilft sich damit, dass er diesen Lymphraumvacuolen, die doch genau dasselbe Aussehen zeigen, wie die Vacuolen der

Follikel, einen ganz anderen Ursprung zuschreibt. Er sagt (S. 208): „Die Ursache dieser Veränderung (dass nämlich das Colloid in den Lymphräumen an Dichte und Färbbarkeit verliert) ist das Auftreten von Vacuolen, die den in den Follikelräumen vorkommenden darin ganz ähnlich sind, dass sie eine von einer körnigen Membran begrenzte und einen unfärbbaren Inhalt besitzende Blase einschliessen. Diese Bläschen liegen an den Zellen in der Wand des Lymphraums, wandern aber später in das Thyreoidalsecret, bersten und mischen sich mit demselben, indem sie dadurch zu der oben erwähnten Veränderung im Aussehen desselben Anlass geben. Ich stehe nicht an, diese Bläschen als den morphologischen Ausdruck der Saftströmung zu betrachten, welche von den Saftlücken der Gewebe gegen die Lymphräume stattfindet, mit anderen Worten als die morphologischen Erscheinungen der Lymphbildung. Ob wir in diesen Bildern Secretionserscheinungen der Endothelzellen zu sehen haben, wage ich nicht zu sagen, denn es ist mir nicht gelungen, über die Entstehung der Bläschen in den Wandungen der Lymphräume unzweideutige Aufschlüsse zu erhalten.“ Andersson hält also diese Art von Vacuolen für Lymphbläschen. Da indessen die Lymphe, wie man sich leicht überzeugen kann, und was ja die nothwendige Folge ihres hohen Eiweissgehaltes ist, keineswegs chromophob ist, so scheint mir eine Identität derselben mit dem vermeintlichen Inhalt der Vacuolen in den Lymphräumen ganz ausgeschlossen zu sein.

5. Das Blutserum ist ebenso, wenn auch in viel geringerem Maasse, wie das Colloid zu Schrumpfungen geneigt. Gelegentlich findet man in gefüllten durchschnittenen, keineswegs etwa aus der Nähe der Schilddrüse stammenden Blutgefässen Vacuolen. Vacuolen, die denen der Schilddrüse sehr ähnlich sind, habe ich auch im Fettgewebe gesehen. Sie lagen theils am Rande, theils inmitten grosser Fetttropfen; dass Fett hatte sich vielfach strahlig retrahirt, wie das Colloid eines Schilddrüsenfollikels. Niemand wird eine derartige Erscheinung für etwas anderes als für ein Kunstproduct halten.

Die angeführten Gründe berechtigen wohl zu der Hoffnung, dass durch sie die Artefactennatur der Vacuolen endgültig festgestellt sei. Durch diese Auffassung erklärt sich ihre absolute Unfärbbarkeit und die Unmöglichkeit, in ihnen Structuren zu finden. Mir ist es auch nie gelungen, an ihnen eine Membran zu ent-

decken. Die gegentheiligen Angaben von Andersson muss ich für irrthümliche halten.

Anderweitiger Inhalt der Follikel.

Von fremdartigen Einschlüssen kommen im Follikelinhalt Epithelzellen resp. deren Reste und Blutkörperchen vor. In der Drüse ganz junger Thiere sind Einschlüsse sehr selten; der Grund hiervon ist wohl darin zu suchen, dass die Processe, welche ihr Auftreten bedingen, besonders erst in der ausgebildeten Drüse zur Geltung kommen. Unter den zelligen Einschlüssen kann man dreierlei Formen unterscheiden:

1. Normale Epithelzellen, die in toto aus dem Epithel in das Follikellumen ausgestossen worden sind; unter ihnen sieht man öfters noch recht gut erhaltene Zellen, meist jedoch finden sie sich in den verschiedensten Stadien der Resorption. Letztere kann ganz genau verfolgt werden: erst verliert die Zelle ihre eckige Form und wird rundlich oder oval, dann verliert das Protoplasma allmählich seine körnige Beschaffenheit, der Kern verliert seine Form, löst sich auf, und endlich sieht man nur noch eine heller gefärbte Scheibe im dunkleren Colloid, bis auch diese sich auflöst, und die Zelle nun ganz im Follikelinhalt aufgegangen ist. Bei diesem Vorgang ist die Quellung der Zelle zu einer rundlichen Masse charakteristisch und ebenso, dass sich der ganze Vorgang in dieser Kugel abspielt und erst, wenn der Auflösungsprocess in ihr beendet ist, die Vermischung mit dem Follikelinhalt vor sich geht. Bilder, die man während der Entwicklung dieses Processes zu sehen bekommt, können vielleicht in gewissen Fällen zur Annahme geführt haben, dass es sich hierbei um Vacuolen mit Inhalt handele. Freilich ist der Inhalt dabei stets gefärbt, aber zuweilen sehr gering; es scheint, als ob die Quellung der Zelle ihre Färbbarkeit wesentlich herabsetzt. Stets sind es Hauptzellen, die auf diese Weise verändert werden, ausgestossene Colloidzellen habe ich niemals gefunden. Für Epitheltrümmer der geschilderten Art möchte ich die Bildungen halten, die in den Figg. 3 u. 4 (Taf. XII) wiedergegeben sind. Die Zellreste liegen hier in vacuolenartigen Räumen, die wohl erst als durch das Hineingerathen der Zellen in den Follikelinhalt entstanden zu denken sind.

2. Epithelreste, die von zerfallenem Follikelepithel her-

stammen. Hierbei handelt es sich wohl immer um Schmelzung des Epithels, wobei dann die Trümmer in das Follikellumen gerathen. Im Gegensatz zu dem oben geschilderten Process der Ausstossung von normalen Zellen sind hier die Zellen schon hochgradig verändert, wenn es zum Bruch der Follikelwand kommt. Daher gestaltet sich nun das Bild auch wesentlich anders: im Follikelinhalt sieht man meist eine ganze Anzahl von tief dunkel tingirten zakigen und geschrumpften Kernen, theilweise noch in Verbindung mit den Resten geschrumpfter colloider Zellen. Während es sich bei der Resorption der normalen ausgestossenen Zellen um eine Umwandlung und Auflösung in der Zelle selbst, und dann erst um eine Vermischung mit dem Colloid handelt, handelt es sich bei diesem Vorgang nur um einen weiteren Zerfall von schon dem Colloid assimilirten fremdartigen Bestandtheilen. Auch ganz isolirte Kerne kommen vor; sie stammen wohl meist ebenfalls aus Schmelzungsherden her.

3. Ausser den erwähnten Einschlüssen kommen noch Blutkörperchen im Follikelinhalt vor, und zwar habe ich sie in der normalen Drüse nur da gesehen, wo Schmelzung des Epithels nachzuweisen oder zu vermuthen war. Ich glaube daher mit Langendorff, dass ihr Vorkommen stets durch Hämorrhagieen bedingt ist.

Krystalle habe ich in über fünfzig verschiedenen von mir untersuchten Drüsen niemals finden können. Auch die frische menschliche Drüse eines Hingerichteten enthielt nichts dergleichen.

Der Secretionsvorgang in der Schilddrüse.

Es ist nicht meine Absicht, hier alle die Ansichten, die bisher über den Secretionsmodus in der Schilddrüse geäußert sind, zu besprechen. Ich werde mich vielmehr auf die Kritik der neuesten und wichtigsten unter ihnen beschränken. Meine Untersuchungen bezweckten in erster Linie, die Absonderungswege der Drüse kennen zu lernen. Dazu versuchte ich zunächst die sogenannte „physiologische Injection“ von Farbstoffen und anderen leicht kenntlichen Substanzen, von denen man vielleicht annehmen durfte, dass sie, wie durch andere Drüsen, so auch durch die Schilddrüse zur Ausscheidung gelangen. Soviel ich weiss, liegen bisher Erfahrungen darüber nicht vor. Zweitens habe ich versucht, durch experimentelle Eingriffe mikrosko-

pische Veränderungen in der Schilddrüse zu erlangen, die auf eine gesteigerte secretorische Thätigkeit der Drüse bezogen werden könnten. Angeregt wurde ich zu diesen Experimenten durch die in neuester Zeit von verschiedenen Autoren angestellten Versuche, künstlich die Drüse zu gesteigerter Thätigkeit zu reizen und die dadurch entstandenen Veränderungen mikroskopisch zu untersuchen.

Von der Voraussetzung ausgehend, dass gewisse Gifte, die in anderen Drüsen die Absonderung steigern, auch in der Schilddrüse analoge Veränderungen hervorbringen könnten, hat zuerst v. Wyss (21) Pilocarpin angewandt. Er berichtet über seine Resultate Folgendes: „Werden nun die Thiere mit Pilocarpin vergiftet und, während die Vergiftungserscheinungen auf der Höhe stehen, ihre Schilddrüsen exstirpirt, so zeigen sich dieselben schon makroskopisch verändert, ungemein prall, turgescens, von dunkelrother Färbung, die Gefässe strotzend gefüllt. Zerlegt man solche Drüsen nach der Härtung in Serienschritte, die man in bekannter Weise combinirt färbt, so zeigten diejenigen Drüsen, die vollständig vascularisirt und in Thätigkeit waren, an den pilocarpinisirten Thieren eine ausserordentliche Steigerung der Secretion. Ihre Zellen waren voluminöser, die Kerne etwas undeutlicher. Die von den Gefässen abgewendete Seite der Zellen lief in längere Spitzen aus, die mit centralen Colloidmassen verschmolzen waren. Der zwischen diesen Spitzen zweier benachbarter Zellen gebildete Raum war ausgefüllt durch glänzende helle Kugeln einer anscheinend flüssigen Masse. Im Centrum der im übrigen ganz blassrosa gefärbten Colloidmasse befand sich sehr oft ein mit Safranin dunkelroth sich färbender, offenbar älterer Colloidkern.“

Hürthle (8) hat in anderer Weise die Thätigkeit der Schilddrüse zu steigern versucht. Electriche Reizung der Nervilaryngei blieb ohne Erfolg; dagegen liessen sich nach Exstirpation der einen Schilddrüse und Resection von zwei Dritttheilen der anderen im liegengebliebenen Rest nach einigen Tagen Veränderungen erzielen, die er als Secretionserscheinungen auffasst. Aehnliche Resultate erhielt er nach Unterbindung des Gallenganges, sowie nach Vergiftung mit Toluylendiamin. Nach solchen Eingriffen findet er in dem zurückgebliebenen Drüsenrest oder in der vergifteten Drüse an vielen Stellen Auftreten von Colloid-

tropfen in den Epithelzellen, „runde Massen, welche sich durch ihr homogenes Aussehen vom Protoplasma deutlich abheben und dieselbe Farbenreaction geben, wie die Colloidsubstanz der Follikel. Mit letzterer haben sie auch das gemein, dass sie, in Sublimatlösung fixirt, Schrumpfungerscheinungen zeigen; sie sind nämlich meist von einem hellen Hof umgeben, der durch Schrumpfung entstanden sein muss, da er an Osmiumpräparaten fehlt. Die homogene Beschaffenheit dieser Tropfen, ihr Verhalten gegen die Fixirungsmittel und ihre Farbenreaction lassen keinen Zweifel darüber, dass man hier dieselbe Masse vor sich hat, welche den Inhalt der Follikel bildet (S. 8).“ In der nicht gereizten Drüse fand er Colloidtropfen nur sehr selten; er schliesst daraus, dass durch Reizung der Schilddrüse die Production des Colloids im Epithel lebhafter wird, dass sie die gleichförmige Abfuhr an vielen Stellen überwiegt, und daher sich Colloid in Tropfen in verschiedenen Zellen ansammelt. Die Abfuhr geschieht durch Schmelzung des Epithels und Durchbruch in einen Lymphraum oder aber, und das ist das gewöhnlichere, durch Intercellulargänge. Unter diesen Intercellulargängen versteht Hürthle homogene, ebenso wie das Colloid sich färbende, mehr oder weniger feine Linien zwischen den Hauptzellen, die er für mit Colloid angefüllte Spalten in der Epithelwand hält. In der gereizten Drüse hat er diese Gewebslücken in grösserer Zahl als in der ruhenden gesehen.

Andersson (1) hat, wie von Wyss, mit Pilocarpin experimentirt. Er injicirte jungen Kaninchen und Katzen während einer Stunde in mehreren Dosen zusammen 8—10 mgr Pilocarpin subcutan, worauf die Thiere getödtet wurden. Als Controllthier diente ein annähernd gleich beschaffenes Thier desselben Wurfes. Ferner injicirte er jungen Kaninchen 2—6 mgr Pilocarpin subcutan und tödtete sie nach einer Viertelstunde bis nach vier Stunden. In allen diesen künstlich gereizten Drüsen fand er Veränderungen, die er der durch das Pilocarpin gesteigerten Secretionsthätigkeit der Drüse zuschreibt. In den ruhenden Follikeln sind die Zellen vom Follikelinhalt durch gerade Linien scharf abgegrenzt. Die Filarmasse ist in mit der Zellenlängsachse parallelen Zügen angeordnet; der Kern liegt im peripheren Theil und hat ein, seltener zwei Nucleolen. Nach Einwirkung von Pilocarpin werden die Zellen höher, ihr centraler Theil schwillt an und ragt kuppel-

förmig ins Lumen. Flächenschnitte von solchen Particeen hält Andersson für die Reticula, die Zeiss, Baber und Langendorff beschrieben haben. Ferner ändert sich bei beginnender Thätigkeit das Aussehen der Filarmasse: die Anordnung in parallelen Zügen verschwindet, in den Kuppen der Zellen sammelt sich eine unfärbbare Flüssigkeit an, welche die Stränge auseinanderdrängt. Diese Flüssigkeitsansammlungen nehmen das Aussehen von Vacuolen an und wandern weiter gegen das dem Lumen zugekehrte Ende der Zelle, lösen sich schliesslich von deren Kuppe ab und bilden die „Vacuolen“. Dieses Secret nennt er seiner Unfärbbarkeit wegen „das chromophobe Thyreoidalsecret“. Die chromophoben Bläschen sind meist von einer körnigen Membran umschlossen. Während der Bildung und Ausstossung dieses Secretes ist der Kern der Zelle gegen das Lumen gewandert, so dass er in der Mitte zwischen Membrana propria und Spitze der Zellkuppe zu liegen kommt. Während der Ausstossung des chromophoben Secretes treten im Zellkörper kleine, wie das Colloid stark färbbare Kügelchen auf: „das chromophile Thyreoidalsecret“. Sie wachsen allmählich und lagern sich im centralen Theil der Zelle. Sie sind von einem lichten Hof umgeben, so dass es aussieht, als ob sie in ein chromophobes Bläschen eingeschlossen wären. Wenn sie eine gewisse Grösse, 2—4 μ , erreicht haben, werden sie ins Lumen ausgestossen. Dort mischen sich die beiden Secretformen: das chromophobe Secret wirkt lösend auf die chromophilen Kügelchen, diese werden zackig und fliessen schliesslich zu einer feinkörnigen schwach färbbaren Masse oder zu hyalinem Secret zusammen. Nach Ausstossung des Secretes kehrt die Zelle allmählich zu ihrem früheren Aussehen zurück; als Zeichen der Erschlaffung bleibt nur noch kurze Zeit eine zackige Contour des Kernes zurück.

Meine ersten Versuche an der Schilddrüse bezweckten, wie erwähnt, zu constatiren, ob der Nachweis einer Ausscheidung in der Drüse von in den Blutkreislauf eingeführten chemisch leicht nachweisbaren Substanzen möglich wäre. Wenn dies gelang, so durfte ich hoffen, die Absonderungswege sicherer, als es bisher möglich war, verfolgen zu können. Zu einem ersten Versuch injicirte ich einer zweimonatlichen Katze im Verlauf von einer Woche in kleineren Dosen zusammen 8 ccm einer 5% Ferro-

cynmatiumlösung subcutan. Die Schilddrüse wurde in Alcohol, dem einige Tropfen Eisenchlorid beigelegt waren, fixirt und gehärtet und in mit HCl angesäuertem Glycerin untersucht; eine Blaufärbung des Follikelinhaltes war nicht nachzuweisen. Darauf habe ich eine Reihe von Versuchen mit Injection von indig-schwefelsaurem Natron an Katzen und Kaninchen verschiedenen Alters angestellt. In Chloroformnarkose wurden zunächst, um einer allzusehnellen Ausscheidung des Farbstoffs durch die Nieren zuvorzukommen, beide Nieren im Hilus unterbunden oder auch extirpirt; dann wurde die Vena jugularis peripher unterbunden und in den centralen Theil Indigkarminlösung injicirt. Die Versuche wurden nach jeder Richtung hin modificirt; es wurde Pilocarpin gleichzeitig angewandt, statt der Vena jugularis in gleicher Weise die Vena cruralis benützt, die Unterbindung der Nieren unterlassen, etc. Von der Injectionsmasse gelangten in jedem Fall 4—10 ccm einer concentrirten Lösung in den Blutkreislauf; die Injectionen wurden in kleinen Portionen in Zwischenräumen vorgenommen, um einen Collaps möglichst zu verhüten. In zwei weiteren Fällen, bei einer ausgewachsenen Katze und einem Kaninchen habe ich eine Resorption des Farbstoffs von der Lunge aus (v. Wittich) zu bewirken versucht: in Chloroformnarkose wurden die Thiere tracheotomirt; in der rechtwinklig nach oben abgelenkten Luftröhrenkanüle wurde ein kleiner Trichter befestigt, in den aus einer über ihm befestigten Bürette langsam eine starke Indigearminlösung tropfte. Auf diese Art brachte ich in die Lunge der Katze während zweier Stunden 38 ccm Farbstoff, in die des Kaninchens während dreier Stunden sogar 80 ccm. Endlich habe ich, von der Voraussetzung ausgehend, dass die Secretion in der Schilddrüse möglicherweise nur langsam vor sich gehe, ein und demselben Thiere in grösseren Zwischenräumen mehrere Dosen Indigearmin unter die Haut gespritzt; so injicirte ich einer zweimonatlichen Katze innerhalb einer Woche 22 ccm Indigearmin subcutan, täglich 2—4 ccm. Nach jeder Einspritzung blieben Haut und Schleimhäute mehrere Stunden lang intensiv gefärbt. In allen diesen Fällen, sei es, dass es sich um intravenöse oder pulmonale, oder subcutane Injection handelte, sei es, dass der Farbstoff schnell, sei es, dass er langsam beigebracht wurde, war zwar makroskopisch eine mehr oder weniger intensive Färbung der Drüse zu constatiren,

mikroskopisch aber konnte ich keine Ausscheidung des Farbstoffes in der Drüse nachweisen. Wenn auch in manchen Fällen eine leichte Bläunung des Follikel-inhaltes unzweifelhaft war, so war sie doch nur so gering, dass sie durch eine Imbibition von den Blutgefässen her erklärt werden musste. Es ist selbstverständlich, dass ich auf eine möglichst gute Fixirung des etwa ausgeschiedenen Farbstoffs geachtet hatte. Die Drüsen kamen sofort nach der Tödtung der Thiere oder aus dem lebenden Thier in absoluten Alcohol. In einigen Fällen wurden vorher ihre Blutgefässe von der Carotis aus mit Alcohol ausgespritzt.

Nach diesen Misserfolgen wendete ich mich zu meiner zweiten Aufgabe, indem ich versuchte, nach dem Vorbild von Wyss' und Andersson's durch Pilocarpin die Drüsen zur verstärkten Absonderung anzuregen. Ich habe drei Katzen und fünf Hunden je 10—120 mgr Pilocorpin injicirt; kleine Dosen hatte ich schon bei meinen früheren Versuchen ohne Erfolg angewandt. Zur Controlle wurde stets vor der Injection die eine Drüse möglichst schonend exstirpirt. Ein gleichaltriges Thier, wenn es auch aus demselben Wurf stammt, als Kontrollthier zu benutzen, ist unmöglich; ich habe mich mehrfach davon überzeugen können, dass Drüsen von Thieren desselben Wurfes sehr verschieden sein können; ich möchte noch weiter gehen und sagen, keine Schilddrüse eines Thieres ist genau ebenso, wie die eines anderen. Die theilweise colossale Speichelsecretion der Versuchsthiere zeigte, dass das Pilocarpin seine volle Wirkung entfaltet hatte. Nach einer halben Stunde bis nach vier Stunden wurden die Thiere getödtet, die Drüsen dann in ganz gleicher Weise wie die der Kontrollthiere in Osmiumessigsäure fixirt und in derselben Weise weiter behandelt, wie dies oben geschildert ist. Nie habe ich aber einen Unterschied zwischen der pilocarpinisirten und der Controlldrüse gefunden, geschweige denn die von Andersson behaupteten Veränderungen in der Pilocarpindrüse constatiren können. In beiden Drüsen findet man, falls das Stück klein genug ist, überhaupt keine Vacuolen, in den grösseren Stücken findet man bei beiden in den Randpartieen keine, im Centrum dagegen gleich reichliche Vacuolen, die Zellen sehen bei der einen ganz genau so wie bei der andern aus; auch die peinlichste Untersuchung hat mir nicht

den geringsten Unterschied offenbart. Colloidkügelchen in den Zellen habe ich in beiden überhaupt sehr selten gefunden; ich habe viele Präparate durchmustert, ehe ich solche Gebilde erkennen konnte. Das von Andersson urgirte kuppenförmige Hervorragen des Zellrandes habe ich gerade an einer Controlldrüse am schönsten beobachten können; es ist dies sicher keine Secretionserscheinung, sondern es kommen solche Formen neben platten, kubischen, cylindrischen etc. Zellen ganz gewöhnlich vor. Ich kann also Andersson in Bezug auf die Wirkung des Pilocarpins ebensowenig beistimmen, wie in Bezug auf die Deutung der Vacuolen.

Mit mehr Glück habe ich die Exstirpations- und Resectionsversuche Hürthle's wiederholt; freilich bin ich dabei zu einem etwas anderen Resultat gekommen. Wie Hürthle, so habe auch ich leider nur zwei Versuche aufzuweisen, die aber in ihren Ergebnissen so gut übereinstimmen, dass ich sie in Verbindung mit den Befunden Langendorff's und meinen eigenen sonstigen Untersuchungen für geeignet halten darf, die Bedeutung der Colloidzellen für den Absonderungsvorgang in der Drüse sicher zu stellen. Einem zweimonatlichen Hunde wurde die eine Drüse ganz exstirpirt, die andere zu $\frac{2}{3}$ resecirt; das obere Drittel blieb erhalten; die Wunde heilte per primam. Einem anderen Hunde desselben Wurfs wurde die eine Drüse exstirpirt, die andere unberührt gelassen; auch hier trat prima intentio ein. Nach sieben Tagen wurde der Drüsenrest, resp. die zweite, noch intacte Drüse entfernt und in Osmiumessigsäure fixirt. Die zuerst exstirpirten Drüsen dienten zur Controlle. Die mikroskopische Untersuchung ergab in beiden Fällen den Controlldrüsen gegenüber eine ganz beträchtliche Vermehrung der Colloidzellen. Es ist dies aber auch der einzige Unterschied zwischen den verschiedenen Schnitten gewesen. Ob die Lymphräume stärker gefüllt waren, kann ich nicht angeben, da ich nur kleine Stückchen fixirt hatte, um eine möglichst gute Fixation zu erzielen. Vacuolen, sowie ein reichliches Auftreten von Colloidkugeln in den Epithelzellen habe ich auch in diesen Drüsen vermisst. Mit der Zunahme der Colloidzellen ist auch eine Zunahme der von Hürthle als Intercellulargänge beschriebenen Gebilde verbunden. Ich habe schon bei der Besprechung der Colloidzellen erwähnt, dass

Querschnitte, die die strahligen Fortsätze der Colloidzellen treffen, die man auf Flächenschnitten so häufig sieht, zwischen den Hauptzellen einen mehr oder weniger feinen colloidnen Streifen erkennen lassen. Meiner Meinung nach sind dies die Gebilde, die Hürthle für Inter-cellulargänge hält, und ich hätte mich sehr gewundert, wenn bei der bedeutenden Vermehrung von Colloidzellen in der gereizten Drüse sich nicht auch diese Streifen vermehrt hätten. So würden sich also auch die Hürthle'schen Befunde erklären.

Fasse ich diese letzten Ergebnisse und die früheren Untersuchungen zusammen, dann lässt sich jetzt der Secretionsvorgang etwa folgendermaassen schildern: Das Secret der Schilddrüse wird in den Epithelzellen gebildet. Durch die Bildung des Secretes in der Zelle wird die Zelle stärker tingirbar, ihr Inhalt homogener, es entsteht aus ihr eine Colloidzelle, und zwar beginnt der Process in dem dem Lumen zugekehrten Theil der Zelle. Colloidzellen sind secernirende Hauptzellen. Der Inhalt der Colloidzellen geht, wie wir annehmen müssen, in das Follikellumen über. Näheres über diesen Modus zu erfahren, ist mir nicht möglich gewesen; ebenso konnte ich nicht feststellen, ob die Colloidzellen dabei zu Grunde gehen oder nicht. Schon vorher hat die Zelle ihre Form allmählich verändert, vermuthlich durch zunehmende Concentration und Eindickung ihres Inhaltes und durch Abnahme ihrer Elasticität. Beim höchsten Grade der Veränderung stellt die Zelle nur einen schmalen, zwischen Hauptzellen sich eindringenden Streifen dar, der leicht einen Inter-cellulargang (Hürthle) vortäuschen kann. Verschieden von dem eigentlichen Secretionsvorgang sind die Schmelzungsvorgänge, die ich für eine nothwendige Folge der durch die stete Secretion wachsenden Füllung der Follikel halte. Durch Schmelzung des Epithels entstehen in den Follikeln Durchbruchsstellen, die einerseits die Vereinigung verschiedener Follikel mit einander ermöglichen, andererseits einen Abfluss des Secretes in die Lymphräume gestatten. Andere Wege, auf denen der Inhalt der Follikel in die oft reichlich mit ihnen angefüllten Lymphgefässe gelangt, haben sich bisher nicht nachweisen lassen.

Embryonalgewebe und Thymusgewebe in und an der Schilddrüse.

Eine zufällige Beobachtung veranlasste mich, auch den unentwickelten Theilen in der Schilddrüse, sowie dem Thymusgewebe in derselben und im Zusammenhang mit derselben meine Aufmerksamkeit zuzuwenden. Leider erlaubte es mir die Zeit nicht, die Untersuchungen über diese interessanten Theile so weit auszudehnen, wie es wünschenswerth gewesen wäre; ich halte aber den Zweck meiner kurzen Erörterungen nicht für verfehlt, wenn sie Anregung zu weiterer, insbesondere entwicklungsgeschichtlicher Untersuchung geben würden. Bei der Besprechung der einschlägigen Literatur will ich mich an die Arbeit von A. Kohn (10) halten, der ich in dieser Beziehung nur wenig beizufügen habe.

Der äussere und der innere Embryonalrest der Schilddrüse.

Schon Virchow (19) beschreibt an der Schilddrüse erbsengrosse rundliche Knoten, die durch loses Bindegewebe mit der Drüse zusammenhängen und eher wie kleine Lymphdrüsen als wie Theile der Schilddrüse aussahen.

Die erste genauere Untersuchung über diese Gebilde verdanken wir Sandström (24)¹⁾, der dieselben als Glandulae parathyreoideae beschrieb. Er fand diese kleinen Drüsen als paarige Körperchen der Schilddrüse anliegend, bei allen fünfzig von ihm untersuchten menschlichen Leichen, ausserdem bei Hund, Katze, Pferd, Ochs und Kaninchen. Das mikroskopische Bild zeigte entweder eine einzige zusammenhängende Zellenmasse, durchzogen von einem ziemlich dichten Capillarnetze, oder netzartig mit einander zusammenhängende Zellbalken, zwischen denen Bindegewebe und Blutgefässe verliefen, oder endlich Zellen, die zu mehr oder weniger zahlreichen Klümpchen „Follikeln“ vereinigt waren. Alle drei Formen können in derselben Drüse vereinigt sein.

Baber (2) hat „undeveloped portions“ beim Hunde untersucht und abgebildet; sie bilden einen gesonderten Körper, der

1) citirt nach Kohn.

durch eine bindegewebige Kapsel von der Schilddrüse getrennt ist. Dieser Körper besteht aus einer soliden Masse von Zellsträngen, die nach allen Seiten hin gewunden und verflochten sind; zwischen ihnen verlaufen Blutgefäße und wahrscheinlich einige Lymphgefäße: „These „cylinders“ are composed of cells resembling epithelial cells, columnar or cubical in shape, those on the surface of the cylinder, next to the capillaries, being arranged at right angles to those vessels“ (S. 601). In seltenen Fällen fand er einen Kanal in den Zellsträngen. Auch bei der Katze hat er unentwickelte Theile gesehen; bei ihr sind die Zellstränge weniger gewunden, als beim Hund und erscheinen mehr parallel verlaufend. Innerhalb der Schilddrüse hat er ähnliche unentwickelte Theile gesehen, die aber regelmässig in gewöhnliches Drüsengewebe übergangen.

Rogowitsch (16) hält die sich in den Schilddrüsen findenden Haufen von embryonalem Gewebe für Ersatzmaterial der Drüse. Er sagt: „Encore quelques mots, des restes embryonnaires, qui se trouvent dans chaque glande thyroïde chez les jeunes comme chez les adultes; ils représentent des petits lobes nettement limités du reste du tissu de la glande et répondent par leur structure, suivant l'âge de l'animal à différentes phases du développement de la glande thyroïde. Leur transformation définitive en véritables follicules se fait, à ce qu'il paraît, très longtemps après la naissance, lorsque selon toute probabilité les autres modes de croissance de la glande sont déjà épuisés.“

Gley (6) hat sich mit der physiologischen Bedeutung der Parathyreoideae Sandströms (24) befasst, die er Glandules thyroïdiennes nannte; er hat geglaubt, ihnen die Bedeutung als Ersatzorgane für die verloren gegangene Hauptdrüse zuschreiben zu dürfen. Mikroskopische Belege hierfür habe ich in seinen wesentlich experimentellen Arbeiten nicht finden können. Ganz entgegengesetzte Resultate wie er erhielten Moussu (12) und Hofmeister (7); sie legen daher der Parathyreoidea lange nicht den Werth bei, den Gley ihnen giebt. Hofmeister stellt einen solchen sogar ganz in Abrede; er konnte nach der Exstirpation der Hauptdrüsen in den zurückgebliebenen Parathyreoideae keine Weiterentwicklung constatiren.

Cristiani (5) bestätigt das constante Vorkommen der Glandules thyroïdiennes bei Ratte, Haus- und Feldmaus.

Hürthle (8) schliesst sich in seiner Beschreibung des unentwickelten Gewebes ganz Baber (2) an. Er hält es wie Rogowitsch für Reservematerial der Schilddrüse.

Zielinska (23) findet beim Hunde den äusseren Embryonalrest constant, den inneren zuweilen.

In neuester Zeit hat sich A. Kohn (10) sehr eingehend mit den embryonalen Theilen der Schilddrüse beschäftigt. Er findet in der Schilddrüse constant an zwei Stellen embryonales Gewebe: erstens ausserhalb der Thyreoïda bei allen bis jetzt untersuchten Säugethieren ein paariges Körperchen, die Parathyreoïda Sandsström's, oder die Glandules thyroïdiennes Gley's; zweitens im Innern der Schilddrüse beim Hunde, Kaninchen und der Katze einen ähnlichen Haufen unentwickelten Gewebes. Erstere bezeichnet er als äussere, letzteres als inneres Epithelkörperchen. Das äussere Epithelkörperchen „ist ein constantes, paariges Organ und liegt meist der Aussenfläche der Seitenlappen lose an, ohne mit dem Drüsengewebe in directen Zusammenhang zu treten. Es besteht aus einem Netzwerk zusammenhängender epithelialer Zellbalken und dazwischen gelagerten gefässführenden Bindegewebssepten (S. 413)“. Kohn (10) bestreitet eine eventuelle Ersatzfunction des Epithelkörperchens für die Schilddrüse, weil er in ihm nie typisches Drüsengewebe und Colloid gefunden hat. Auch lässt er es als Bildungsmaterial nicht gelten, weil er keine Verbindung desselben mit der Schilddrüse finden konnte. Vielmehr hält er das äussere ebenso wie das innere Epithelkörperchen und die später zu besprechenden Thymusläppchen für „rudimentäre Organe, die selbständigen, in der Nähe der Ursprungsstätten der Thyreoïdea und Thymus gelegenen Anlagen ihre Entstehung verdanken, und erst secundär in so innige räumliche Berührung zur Schilddrüse treten (S. 414.)“. Das innere Epithelkörperchen liegt stets im Schilddrüsenorgane und geht regelmässig ausgedehnte Verbindungen mit ihm und dem benachbarten Thymusläppchen ein. Seine Structur ist dieselbe, wie die des äusseren Epithelkörperchens, nur ist es kleiner und nicht vollständig gegen seine Umgebung abgekapselt.

Auch ich habe den äusseren Embryonalrest (s. Fig. 9 Taf. XII au. E.) bei der Katze und beim Hunde constant angetroffen. Meist kann man ihn schon makroskopisch als flache, hellere Linse, der hinteren Fläche der Schilddrüse aufsitzend wahrnehmen.

Bei der Katze ist er meist nur so lose durch Bindegewebe mit der Schilddrüse verbunden, dass er sich leicht abpräpariren und isolirt untersuchen lässt. In anderen Fällen liegt er in einer muldenförmigen Vertiefung der Hauptdrüse, immer aber liegt ein Theil desselben frei der Kapsel der Drüse an; niemals habe ich ihn ganz von Schilddrüsengewebe eingeschlossen gesehen. Beim Hunde liegt der Embryonalrest oft so eingekleilt in der Drüse, dass man ihn auf vielen Schnitten ganz von Follikeln umgeben sieht; Serienschritte zeigen aber, dass er auch in diesem Falle an irgend einer Stelle direct der Aussenkapsel anliegt. Er ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, und ich habe bei der Katze nie eine andere Verbindung desselben mit der Hauptdrüse sehen können, als an einzelnen Stellen durch Blutgefässe und bindegewebige Stränge, die in die Septa der Linse durch die Bindegewebskapsel drangen; beim Hunde habe ich kleine mit Colloid gefüllte Lymphgefässe wahrnehmen können, die zusammen mit den Blutgefässen austraten und offenbar mit den Lymphräumen der Schilddrüse communicirten. Das mikroskopische Bild eines Querschnittes durch den äusseren Embryonalrest der Katze zeigt uns ein Netzwerk von Zellsträngen, das nur hier und da durch bindegewebige Septa oder Blutgefässe unterbrochen wird. Die Zellcontouren sind nicht immer deutlich wahrzunehmen; die Zellkerne zeigen deutlich einen epithelialen Charakter; sie sind länglich oder rund, mit einem oder zwei Kernkörperchen, und unterscheiden sich in nichts von den Kernen des fertigen Schilddrüsengewebes. Am äussersten Rand des Embryonalrestes bilden die Zellen mit ihren radiär gestellten länglichen Kernen eine einfache Zellreihe, die wie ein Pallisadenzaun der Kapsel derselben aufsitzt. Ueberall wo ein Blutgefäss und Bindegewebestrang sichtbar ist, bilden auch hier die Zellen in derselben charakteristischen Weise einen einfachen Zellwall. Eine Weiterentwicklung dieses Gewebes zu Follikeln, oder Bildung von Colloid habe ich bei der Katze nicht sehen können.

Anders verhält es sich mit dem äusseren Embryonalrest des Hundes. Hier finden wir, wie es mir scheint, eine höhere Entwicklungsstufe des Embryonalgewebes. Eine Unmasse von Septa gliedern dasselbe zu Zellhaufen und Zellsträngen; die Zellhaufen stellen nicht ungeordnete Massen von Zellen dar, letztere sind vielmehr mehr oder weniger concentrisch um einen

Mittelpunkt geordnet, in dem man nicht selten ein kleines Lumen oder einen Fleck, der wie Colloid aussieht, beobachten kann. Das ganze Gewebe macht den Eindruck, als habe es die Tendenz zu weiterer Differenzirung. In einem Präparat fand ich einen vollständig ausgebildeten Follikel mit einfacher Zellwand und beträchtlichem Lumen, in dem wenig feinkörniges Secret und offenbar Reste zerfallener Zellen zu sehen waren. Unter den Zellen findet man häufig stärker gefärbte, namentlich unter denjenigen, die im Mittelpunkt der Zellhaufen liegen; auch sieht man nicht selten ausgesprochene Colloidzellen. In den Septa erkennt man weitere und engere Räume, deren Inhalt dieselbe Reaction zeigt wie das Colloid; ich möchte sie daher für Lymphgefässe halten.

Der innere Embryonalrest scheint bei der Katze auch constant vorzukommen; er liegt immer innerhalb der Drüse und ist nicht so streng abgekapselt, wie der äussere Embryonalrest. Stets fehlt an einer grösseren oder kleineren Stelle die bindegewebige Kapsel, und das embryonale Gewebe geht hier in gewöhnliches Schilddrüsengewebe über. Die histologische Structur desselben ist bei der Katze die gleiche, wie die des äusseren Embryonalrestes. Beim Hunde fehlt mir ein genügendes Material, um über diesen Punkt ein definitives Urtheil zu geben. An der Drüse eines etwa einmonatlichen Hundes aber, von der ich eine vollständige Schnittserie besitze, fiel analog dem inneren Embryonalrest der Katze ein ähnliches Gebilde auf, das genau dieselbe Structur zeigte, wie der vorhin beschriebene äussere Embryonalrest des Hundes. Nur war er, wie dieser, vollständig abgekapselt, und ich konnte kein Fehlen der umhüllenden Membran und Uebergehen des embryonalen Gewebes in das umgebende Schilddrüsengewebe constatiren. Dagegen ist die Zahl der Blut- und Lymphgefässe führenden Septa, die mit letzterem communicirten, eine sehr grosse.

Aus der vollständig gleichen Structur des äusseren und inneren Embryonalrestes schliesse ich, dass wir es bei beiden mit dem gleichen Gewebe zu thun haben. Aus der Structur dieser Gebilde beim Hunde und den Schilderungen und Abbildungen von der Entwicklung der Schilddrüse, wie sie uns Wölfler (20) in seiner unanfechtbaren Arbeit giebt, erscheint die Annahme vollständig gerechtfertigt, dass es sich hierbei um embryonales Schilddrüsengewebe handelt, das zur Umwandlung in functionirendes

Drüsengewebe fähig ist. Wieweit diese Fähigkeit ausgenutzt wird, und ob sie im Stande ist, die Function untergegangener Schilddrüsentheile zu ersetzen, müssen weitere experimentelle, von mikroskopischen Untersuchungen begleitete Forschungen lehren. Wieder aus den Schilderungen Wölfler's und dem Vergleich des Embryonalrestes der Katze mit dem des Hundes drängt sich mir die Ueberzeugung auf, dass der Embryonalrest der Katze ebenfalls aus unentwickeltem Schilddrüsen Gewebe besteht, das auf einer früheren Stufe der Entwicklung stehen geblieben ist, als der des Hundes.

Thymusgewebe in der Schilddrüse und im Zusammenhang mit derselben.

Die ersten bestimmten Angaben und Untersuchungen über das Vorkommen von echtem Thymusgewebe in und an der Schilddrüse stammen von A. Kohn (10). Vor ihm erwähnt Kölliker (9) unter seinen „räthselhaften Organen“, dass er an der Schilddrüse von Kaninchenembryonen Thymusläppchen fand. Baber (2) sagt (S. 602): „Masses of lymphoid tissue have been observed in the thyroid glands of Kitten and Pigeon.“ Auch Lupò fand lymphadenoide Knoten in der Schilddrüse, ebenso wie Zielinska (23), die bei Beschreibung des Embryonalrestes sagt (S. 192): „(Die Embryonalreste) sind nicht zu verwechseln mit kleinen runden Anhäufungen von Lymphkörperchen, die ich gelegentlich fand, die nicht scharf begrenzt sind, in deren peripherischen Partien noch Drüsenbläschen sich finden. In einzelnen grösseren war das Centrum nekrotisch, über ihre Bedeutung bin ich wegen der Dicke der Schnitte nicht ins Klare gekommen, doch schien mir im Centrum eines solchen Herdes eine kleine Nematode zu liegen.“ Kohn gebührt das Verdienst, die Bedeutung dieses lymphadenoiden Gewebes zuerst richtig erkannt zu haben. Er schildert dasselbe folgendermaassen (S. 400): „Bei der Untersuchung der Schilddrüse sowohl junger als auch völlig erwachsener Katzen wird man von dem Vorkommen ansehnlicher Mengen lymphadenoiden Gewebes überrascht. Dasselbe ist unzweifelhaft als Thymusgewebe zu deuten. Es zeigt die charakteristische Anordnung dieses Organs in Läppchen, die allerdings nur in sehr geringer Zahl auftreten. An jedem einzelnen Läpp-

chen lässt sich ganz deutlich Rinden- und Marksubstanz unterscheiden, concentrische Körperchen sind mit Leichtigkeit auffindbar: es fehlt keines von den die Thymus auszeichnenden Merkmalen.“ K o l n findet in der Regel zwei getrennt von einander gelegene Läppchen, die in ihrer Lage ganz dem äusseren und dem inneren Epithelkörperchen entsprechen, und die er daher auch das äussere und das innere Thymusläppchen nennt. Ebenso wie das innere Epithelkörperchen tritt auch das innere Thymusläppchen ganz regelmässig in directe Verbindung mit dem Schilddrüsengewebe, während andererseits das äussere Epithelkörperchen, als ein ziemlich selbstständiges Knötchen der Schilddrüse nur äusserlich lose anliegt und nicht ins Innere derselben eindringt. Isolierte Thymusläppchen an der Schilddrüse fand er auch bei der Ratte und dem Hunde.

Beim Suchen nach einem ausführenden Lymphgefäss der Schilddrüse fand ich bei einem vierwöchentlichen Kätzchen beiderseits einen anscheinend soliden Strang, der die beiden Thyreoideae mit der herzförmig gezipfelten Thymus verband. Der Strang war ca. $2\frac{1}{2}$ cm lang und ca. 1 mm dick. Makroskopisch sah es aus, als ob beiderseits die Stränge in die beiden Zipfel der Thymus endigten. Bei einem am selben Tage secirten Kätzchen desselben Wurfes fand ich genau dasselbe Bild. Die mikroskopische Untersuchung ergab: an das untere Ende der Schilddrüse, an das Follikelgewebe, schliesst sich ein aus echtem Thymusgewebe bestehender, solider Strang an (Fig. 10 Taf. XII). Thymustrang und Schilddrüse sind von der gleichen bindegewebigen Hülle umgeben. Die Grenzlinie zwischen beiden Gewebsarten verläuft schräg und besteht aus einer feinen bindegewebigen Membran, zwischen die sich theilweise Fettgewebe einschliesst. Im Fettgewebe finden sich versprengte Schilddrüsenknötchen. An einen grossen Theil des Schilddrüsenorgans schliesst sich also direct, nur von einer dünnen Bindegewebsschicht getrennt, das charakteristische Thymusgewebe an. Der Strang ist in einzelne Läppchen gegliedert, zeigt den typischen Unterschied zwischen Mark- und Rindensubstanz und eine Anzahl von concentrischen Körperchen die einen Zweifel an der Bedeutung des Gewebes gar nicht aufkommen lassen, zudem geht er direct in die Thymusdrüse über.

Durch diesen Fund gewann das Vorkommen von Thymus-

gewebe innerhalb der Schilddrüse erhöhtes Interesse. Ich habe deshalb bei einer Anzahl Katzen, den Angaben Kohn's entsprechend, nach dem äusseren und inneren Thymusläppchen gesucht. Das äussere Thymusläppchen habe ich bei allen Katzen gefunden. Es liegt stets in der Nähe des äusseren Embryonalrestes der Schilddrüse, durch eine bindegewebige Kapsel von letzterer getrennt (Fig. 9 Taf. XII ä. Th.); es kann aus einem einzigen Läppchen, das in bekannter Weise Mark-, Rindensubstanz und Hassal'sche Körperchen erkennen lässt, bestehen oder aus mehreren solchen Läppchen, die in einer gemeinsamen Kapsel liegen. Bei den vorhin erwähnten Kätzchen, die einen Verbindungsstrang zwischen Thyreoidea und Thymus hatten, fehlte das äussere Thymusläppchen. Ebenso bei einer fast ausgewachsenen ca. 3 Monate alten Katze, von deren linker Schilddrüse ein ca. 3 cm langer kolbig endigender Strang verlief, der auch aus Thymusgewebe bestand und sich in ganz gleicher Weise wie bei den zwei Kätzchen, an die Thyreoidea anschloss.

Das innere Thymusläppchen Kohn's habe ich nicht immer finden können. Es ist, wenn vorhanden, wie der innere Embryonalrest nicht so scharf gegen seine Umgebung abgegrenzt und tritt regelmässig mit dem Schilddrüsen Gewebe in Verbindung.

Kohn fand bei einem acht Tage alten Kätzchen das äussere und innere Thymusläppchen „nicht wie sonst, getrennt, sondern beide hingen zusammen und bildeten so einen ansehnlichen Thymuskörper, der sich von der dem Oesophagus zugewendeten, hinteren Fläche der Seitenlappen tief in die Schilddrüse hinein erstreckte“. Verbinden wir diese Angabe mit meinen Mittheilungen, dann ist eine directe Verbindung zwischen Thymusdrüse und äusserem und innerem Thymusläppchen in der Schilddrüse festgestellt, und wir können uns nunmehr jene bisher räthselhaften Vorkommnisse in der Schilddrüse erklären.

Schlussfolgerungen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen lassen sich in folgenden Sätzen kurz zusammenfassen:

1. Die Follikelmasse ist ein einheitliches Secret.
2. Die sog. Vacuolen in der Follikelmasse sind Schrumpfungsercheinungen, bedingt durch mangelhafte Fixation.
3. Pilocarpin wirkt nicht secretionsanregend auf die Schilddrüse.

4. Colloidkügelchen in den Epithelzellen sind bei Säugthieren sehr selten und vermehren sich nicht bei gesteigerter Secretion; man kann sie daher wohl nicht als gewöhnliche Secretionserscheinung ansehen.

5. Intercellulargänge, welche den Follikelinhalt mit den Lymphräumen verbinden, sind nicht nachweisbar.

6. Colloidzellen sind secernirende Hauptzellen.

7. Die Secretion in der Schilddrüse geschieht durch Umwandlung der Hauptzellen in Colloidzellen und vermuthlich durch Ausstossung des Inhaltes der letzteren in das Follikellumen. Durch Lücken in der Epithelwand, die durch Schmelzungsprocesse hervorgebracht werden, tritt der colloide Inhalt der Follikel in die Lymphwege der Drüse über.

8. In der Schilddrüse der Katze und des Hundes kommt constant ein äusserer Embryonalrest, vielleicht auch immer ein innerer Embryonalrest vor, die aus embryonalem Schilddrüsengewebe bestehen.

9. In der Drüse der Katze kommt constant Thymusgewebe vor; dieses ist wahrscheinlich der Rest einer ursprünglichen Verbindung zwischen Thymus und Thyreoida.

Literaturverzeichniss.

(Es sind nur die Arbeiten angeführt, die citirt worden sind, genaue Literatur-Verzeichnisse über die Entwicklungsgeschichte der Thyreoida finden sich bei Wölfler und A. Kohn.)

Nach Abschluss dieser Arbeit erschien eine aus dem Ziegler'schen Laboratorium in Freiburg hervorgegangene Abhandlung von E. Bozzi, Untersuchungen über die Schilddrüse (Ziegler's Beiträge zur pathol. Anat. und zur allg. Pathologie. Bd. XVIII, Heft 1, S. 125, 1895). Trotz der vielen Berührungspunkte ihres Inhaltes mit dem meiner Untersuchungen habe ich es mir versagen müssen, diese Mittheilung noch im Texte zu berücksichtigen.

1. Andersson, Zur Kenntniss der Morphologie der Schilddrüse. Archiv für Anatomie und Physiologie. Anat. Abt. 1894.
2. Baber, Contributions of the Minute Anatomy of the Thyroid Gland of the Dog. Philosophical Transactions of the R. Society of London. 1877. Vol. 166.
Derselbe, Researches on the Minute Structure of the Thyroid Gland. Philos. Trans. 1882. Vol. 172.
3. Biondi, Beitrag zur Structur und Function der Schilddrüse. Referat in der Berliner klin. Wochenschrift, 1888. Nr. 47.

- Derselbe, Contributo allo studio della glandola tiroide. Com. fatta alla VIII adunanza della Società Italiana di Chir. in Roma. Roma 1892.
4. Boéchat, Recherches sur la structure normale du corps thyroïde. Paris 1873.
 5. Cristiani, Remarque sur l'anatomie et la physiologie des glandes et glandules thyroïdiennes chez le rat. Archives de physiol. norm. et pathol. 1893.
Derselbe, Des glandules thyroïdiennes chez la souris et le campagnol. Ibid.
 6. Gley et Phisalix, Sur la nature des glandules thyroïdiennes du chien. Comptes rendus de la soc. de biologie. T. V. Nr. 8. 1893.
Gley, Contributions à l'étude des effets de la thyroïdectomie chez le chien. Archives de phys. norm. et path. 1892.
Derselbe, Recherches sur la fonction de la glande thyroïde. Ibid.
Derselbe, Effets de la thyroïdectomie chez le lapin. Ibid.
Derselbe, Nouvelles recherches sur les effets de la thyroïdectomie chez le lapin. Ibid.
Derselbe, Les résultats des la thyroïdectomie chez le lapin. Arch. de phys. norm. et path. 1893.
Derselbe, Recherches sur le rôle des glandules thyroïdiennes chez le chien. Ibid.
 7. Hofmeister, Zur Physiologie der Schilddrüse. Fortschr. der Medicin. Bd. X, Nr. 3 und 4. 1892.
 8. Hürthle, Beiträge zur Kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. Archiv für die ges. Physiologie. Bd. 56.
 9. Kölliker, Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 1855. 2. Aufl.
 10. Kohn, Studien über die Schilddrüse. Archiv für mikr. Anatomie. Bd. XXXIV.
 11. Langendorff, Aeltere und neuere Ansichten über die Schilddrüse. Biol. Centralblatt. Bd. IX.
Derselbe, Beiträge zur Kenntniss der Schilddrüse. Archiv für Anat. u. Phys. Physiologische Abtheilung. Suppl. 1889.
 12. Moussu, Effets de la thyroïdectomie chez nos animaux domestiques. Comptes rendus Nr. 29. 1892.
 13. Panagiotades, De glandulae thyreoïdeae structura penitiori. Diss. Inaug. Berlini 1847.
 14. Peremeschko, Ein Beitrag zum Bau der Schilddrüse. Zeitschrift für wissensch. Zoologie. 1867. Bd. XVII.
 15. Podack, Beitrag zur Histologie und Function der Schilddrüse. Inaug. Diss. 1893. Königsberg i. P.
 16. Rogowitsch, Sur les effets de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux. Archives de phys. norm. et path. 1888.
 17. Schwager-Bardleben, Observationes microscopicae de glandularum ductu excretorio carentium structura de que earum functionibus experimenta. Diss. Berol. 1841.

18. Verson, Die Schilddrüse. Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben. I. Bd. 1871.
19. Virchow, Krankhafte Geschwülste. Bd. III.
20. Wölfler, Ueber die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe. Berlin 1880.
Derselbe, Ueber die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Archiv für klin. Chirurgie. Bd. XXIX. 1. Heft. 1883.
21. v. Wyss, Ueber die Bedeutung der Schilddrüse. Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte. 1889. 19. Jahrg., Nr. 6.
22. Zeiss, Mikroskopische Untersuchungen über den Bau der Schilddrüse. Inaug. Diss. Strassburg 1877.
23. Zielinska, Beiträge zur Kenntniss der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. Virchow's Archiv Bd. 136, 1. Heft. 1894.
24. Sandström, J., Om en ny körtel hos menniskan och åtskilliga doggdjur. Upsala. Läkareförenings Förhandlingar. 1880.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII.

Die Abbildungen sind mit der Oberhäuser'schen Camera gezeichnet.

- Fig. 1 und 2. Kernteilungsfiguren aus der Schilddrüse einer fünf Wochen alten Katze. Osm.-Essigs., Safranin. Leitz Object 7. Ausgezogener Tubus.
- Fig. 3 und 4. Verschiedene Stadien von Resorption von Zellen in der Follikelmasse. Erwachsener Hund. Osmiumgemisch. Ehrlich-Biondi. Leitz hom. Immers. (Pantachromat 2 mm).
- Fig. 5. Hauptzellen und Colloidzellen in verschiedenen Stadien. 8 Wochen alter Hund. Osm.-Essigs., Säurefuchsin. Leitz Object 7.
- Fig. 6 und 7. Zwei Stellen aus einer Schnittserie von der Drüse eines 8 Wochen alten Hundes. In Fig. 6 sind an den einander zugekehrten Wandungen dreier Follikel Schmelzungsheerde, die in Fig. 7 zum Durchbruch gekommen sind. Osm.-Essigsäure, Säurefuchsin. Leitz Object 7 (auf die Hälfte reducirt).
- Fig. 8. Colloidzellen im Flächenschnitt. Junger Hund. Osmium-Essigsäure, Säurefuchsin. Leitz Object 7, mit ausgezogenem Tubus.
- Fig. 9. Aeusserer Embryonalrest (äu. E.) und äusseres Thymusläppchen (äu. Th.) einer fünf Wochen alten Katze; im Thymusläppchen ein concentrisches Körperchen. Osm.-Essigs., Safranin. Leitz Object 3 (auf $\frac{2}{3}$ verkleinert).
- Fig. 10. Anfang des Verbindungsstrangs zwischen Schilddrüse und Thymusdrüse einer vierwöchentlichen-Katze. Der Strang besteht aus Thymusgewebe; im unteren Theil ein concentrisches Körperchen. Osm.-Essigs., Safranin. Leitz Object 3 (auf $\frac{1}{3}$ verkleinert).