

auf Grund des vorliegenden Falles dahin zu beantworten, daß nach kritischer Würdigung des vorliegenden Falles Nikotin zweifellos primär durch toxische Wirkung zur Atherosklerose führt.

Somit ist denn wohl auch die Frage, wie sich überhaupt die infolge toxischer oder infektiöser Einflüsse entwickelnde Arteriosklerose hinsichtlich ihrer Genese erklärt, vielleicht an der Hand dieses Falles zu beantworten. Es wurde früher gesagt, daß die nach toxischen und infektiösen Einwirkungen auftretenden arteriosklerotischen Veränderungen sich auf mechanischem Wege nicht erklären ließen. Nun hat der von mir veröffentlichte Fall einer durch Nikotinvergiftung entstandenen Atherosklerose die Möglichkeit erwiesen, daß sklerotische Arterienveränderungen primär nur durch toxische Einflüsse ohne vorhergehende wesentliche Steigerung des Blutdruckes entstehen können. Daher dürfte vielleicht die Annahme berechtigt sein, daß die infolge toxischer und infektiöser Einflüsse erzeugte Atherosklerose auf primär toxisch-degenerativer Basis entsteht.

Literatur.

Aschoff, L., Arteriosklerose. Beiheft z. Med. Klinik, X. Jahrg., 1914, H. 1. — Aufrecht, Genese der Arteriosklerose. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 93, S. 1. — Benda, Über die syphilit. Aortenerkrankung. Verh. d. D. Path. Ges. 1903. — Erb, Über Dysbasia angiosclerotica. Internistenkongreß, Leipzig 1904. — Harvey, Ursache der Arteriosklerose. Virchows Arch., Bd. 196, S. 303. — Heymann, E., Zur Gefäßchirurgie: Arterien-Venenverbindung. Separatabdruck d. D. med. Wschr. Nr. 34, 1911. — Marchand, Über Arteriosklerose. Verh. d. Kongresses f. inn. Med., XXI. Kongreß. Wiesbaden 1904. — Oppenheim, Zur Lehre von den neurovaskulären Erkrankungen. D. Ztschr. f. Nervenheilk. 1911, Bd. 41, und Neurol. Ztbl. 1911, Nr. 1. — Schlesinger, Neurol. Ztbl. 1911, Nr. 1. — v. Schrötter-Wien, Über Arteriosklerose. D. Klinik. — Steinbiß, Über experimentelle alimentäre Atherosklerose. Virchows Arch. Bd. 212, 1913. — Thoma, Virchows Arch., Bd. 93—95. — Wacker u. Hueck, Über experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. Münch. med. Wschr., 1913, Nr. 38.

VIII.

Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse des Menschen.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute der deutschen Universität in Prag.)

Von

Assistenten Dr. Erik Johannes Kraus.

(Hierzu Tafel III und 1 Textfigur.)

Seit den ausführlichen Arbeiten von Langendorff, Hürthle, Andersson, Bozzi, Müller, Schmid u. a. über die normale Histologie der mensch-

lichen Schilddrüse hat die Literatur mit Ausnahme einer Abhandlung von Lobenhoffer keine wesentliche Bereicherung namentlich in der Erkenntnis des Sekretionsvorganges dieses Organs erfahren.

Langendorff unterschied in der menschlichen Schilddrüse zwei verschiedene Zellformen, Hauptzellen und Kolloidzellen, und faßte sie als funktionelle Zustände des sezernierenden Epithels auf. Die Hauptzellen, die die Mehrzahl der Zellen ausmachen, besitzen eine helle Beschaffenheit, die Kolloidzellen zeigen ein dunkleres Protoplasma, das sich analog wie das Kolloid färbt. Die Kolloidzellen entstehen aus Hauptzellen, indem sich das Protoplasma dieser kolloid umwandelt, und geben die in ihnen entstandene Kolloidsubstanz in das Follikellumen ab, wobei sie allem Anscheine nach zugrunde gehen, ein Vorgang, den Langendorff „Schmelzung“ des Epithels bezeichnet.

Nach Hürthle sind die Hauptzellen feinkörnig, die Beschreibung der Kolloidzellen stimmt mit der von Langendorff gegebenen überein. Bei gesteigerter Tätigkeit der Schilddrüse, z. B. bei Wegnahme eines großen Teils des Organs oder durch chemischen Reiz (Galle oder gewisse Bestandteile der Galle) ist die Produktion von Kolloid in den Epithelzellen eine so lebhafte, daß sich das Kolloid in Form von Tropfen innerhalb des Zellprotoplasmas ansammelt. Dabei unterscheidet Hürthle eine Kolloidbildung mit Erhaltung der Zelle und eine Kolloidbildung mit Untergang der kolloid umgewandelten Zelle (Schmelzung des Epithels nach Langendorff). — Während bei der Entstehung der Kolloidzellen die erste sichtbare Veränderung das Protoplasma betrifft und der Kern lange sein normales Aussehen behält, ist es bei der Schmelzung des Epithels der Kern, in dem die ersten Veränderungen vor sich gehen. Die Zellkerne bei der Schmelzung sind kleiner als normal, intensiver gefärbt, die Struktur wenig deutlich, die Form unregelmäßig.

Andersson, der sich bei dem Studium der Schilddrüse der Hermannschen Saffranin-Gentianaviolett-Jodfärbung und der Methode von Ehrlich-Biondi bedient hat, konnte beobachten, daß sich das gelbliche Kolloid mit der erstgenannten Färbung tiefviolett, bei der letztnannten Methode mit Orange-Säure-Fuchsin färbt, das farblose Kolloid hingegen rotbraun bzw. bläulichrot tingiert erscheint. Er unterscheidet an den Zellen eine Phase der Ruhe, dann eine Phase, in der im Zelleib chromophobes Sekret auftritt, das sich zu Sekretbläschen sammelt und in das Lumen abgestoßen wird, und endlich eine Phase des Auftretens chromophilen Sekretes in Form winziger Kugelchen, die, wenn sie eine gewisse Größe erreicht haben, gleichfalls in das Lumen ausgestoßen werden. Im Follikelraum findet eine Mischung der Sekretbestandteile statt, indem die chromophoben Sekretbläschen bersten und die chromophilen zur Auflösung bringen. — Bei Andersson findet sich zugleich eine ausführliche Literaturangabe mit Zitierung der Ansichten verschiedener Autoren¹⁾, darunter die Ansicht Wölflers über die Entstehungsweise der Lumina durch massenhafte Degeneration der Epithelzellen, ein Vorgang, den Andersson nicht beobachten konnte.

Bozzi behält die von Langendorff vorgeschlagene Einteilung der Schilddrüsenzellen in Hauptzellen und Kolloidzellen bei, bemerkt jedoch, daß diese Einteilung nicht durchgreifend sei, da sich fließende Übergänge nachweisen lassen. Analog wie Hürthle fand auch Bozzi die Hauptzellen körnchenhaltig. Die Kolloidzellen besitzen eine große Neigung miteinander zusammenzufließen und bilden oft, indem sich drei oder vier miteinander vereinigen, den Mittelpunkt in Bildung begriffener Follikel. Was die Frage anlangt, ob die Kolloidzellen die ursprüngliche Form von Hauptzellen, von denen sie ohne Zweifel abstammen, wieder annehmen können, oder ob sie bestimmt sind, zu verschwinden, so muß man wohl annehmen, daß in den ersten Stadien eine vollständige Wiederherstellung stattfinden kann, wenn Kern und Protoplasma noch nicht ganz zerstört sind, aber sicher nicht in den letzten Stadien, wo die wesentlichen Teile der Zelle verschwunden sind.

L. R. Müller gibt eine Sekretion von seiten der Epithelzellen nur in Form von Tröpfchen

¹⁾ Peremeschko, Zeiss, Gutknecht, Biondi, Podack usw.

zu, ebenso wie er die Annahme vertritt, daß die erste Bildung des Hohlraumes der Follikel durch Zusammenfließen intrazellulär entstandener Vakuolen zustande kommt, erklärt hingegen die sogenannten „Kolloidkörnchen“ als Produkt der Gerinnung durch Reagentien. Eine Kolloidbildung durch Untergang abgestoßener Zellen kommt nicht in Betracht.

E. Schmid gelangt u. a. zu dem Schluß, daß die Follikelmasse ein einheitliches Sekret sei, die sogenannten Vakuolen im Gegensatz zu den Behauptungen von Andersson, Perneschko usw. Schrumpfungserscheinungen vorstellen und daß die Kolloidkügelchen bei Säugetieren als sehr selten und wohl nicht als gewöhnliche Sekretionserscheinungen anzusehen sind.

Endlich sei auf eine Arbeit von Lobenhoffer hingewiesen, der in jüngerer Zeit der Frage der Schilddrüsensekretion namentlich in Strumen an der Hand der Altmann-Schriddeschen Färbung nähergetreten ist. Er gelangt zu dem Schluß, daß die normale Schilddrüse ein Sekret produziert, das in Form spärlicher azidophiler Körner im Protoplasma der Zellen auftritt und sich unter raschem Verlust seiner Selbständigkeit dem Kolloid beimischt. Auch das interfollikuläre Epithel besitzt zum größten Teile die Granula. Die azidophilen Granula stellen aber nicht das fertige Kolloid dar, sondern sind nur eine Komponente desselben, da vor allem das fertige Kolloid nicht dieselbe Farbenreaktion gibt. Lobenhoffer hält das fertige Kolloid für eine Mischung von mehreren Bestandteilen, von denen uns bis jetzt, soweit sie von den Epithelien geliefert werden, zwei bekannt sind: Bestandteile von fettähnlichem Charakter und solche, die fuchsinophil sind.

Was meine Untersuchungen anbelangt, basieren diese durchweg auf einem im Prinzip wohl bekannten Färbungsverfahren, das ich speziell für das Studium des Kolloids in der Schilddrüse und Hypophyse in zweckentsprechender Weise abgeändert bzw. ausgebaut habe. Es handelt sich hierbei um eine Methode, deren Grundlage die von Unna eingeführte Färbung mit polychromem Methylenblau und Differenzierung mit Tannin, wie er sie zur Darstellung des Elazins verwendet, darstellt, deren weitere Ausgestaltung sich jedoch, abgesehen von mehrfachen Änderungen, an ein von E. Fraenkel angegebenes Verfahren zur Darstellung von Bakterien anschließt¹⁾. Der große Vorteil dieser Methode besteht vor allem darin, daß sie die Fähigkeit besitzt, ungemein polychromatisch zu färben, was sich namentlich bei der Darstellung des Kolloids der zwei genannten Organe, das sich bekanntlich bei Anwendung verschiedener Färbungen nicht gleichmäßig tingiert, als großer Vorteil erwies.

Die Technik dieser Methode ist ziemlich leicht für die Schilddrüse, etwas schwieriger für die Hypophyse; dies aus Gründen, auf die ich noch ausführlicher zu sprechen komme.

Die Organe werden am besten in 4 proz. Formalin recht frisch fixiert, womöglich bei 37°, sodann vorsichtig unter möglichster Vermeidung von Schrumpfung in Paraffin eingebettet. Die zur Färbung gelangenden Schnitte sollen sehr dünn sein (am besten nicht über 3 μ) und womöglich mit Eiweiß-Glyzerin aufgeklebt werden. Die Färbung geschieht nun so, daß man die entparaffinierten, mit Wasser abgespülten Schnitte etwa 6 Minuten in polychromem Methylenblau färbt, in Wasser abspült, mit einer 25 proz. wäßrigen Tanninlösung solange differenziert, bis keine größeren Farbenwolken mehr abgehen und endlich in Unnasche Säurefuchsin-Tanninsolution überträgt. — Hier verbleiben die Schnitte verschieden lang, je nachdem es sich um Schilddrüse oder Hypophyse

¹⁾ Methode von E. Fraenkel: Färben mit polychr. Methylenblau 15 Minuten bis 24 Stunden, Differenzieren in einem Gemisch von wäßriger Säure-Fuchsinlösung, Tannin und Glyzerin-äthergemisch (Unna), sodann Wasser, Alkohol, Xylol usw.

handelt. Bei Schnitten aus der Schilddrüse kommt es auf die Zeit nicht so sehr an, wofern nur die Zellkerne distinkt blau gezeichnet und das fibrilläre Bindegewebe rot gefärbt erscheint.

Anders bei der Hypophyse. Hier soll neben der Darstellung des Kolloids zugleich ein scharfer Kontrast zwischen eosinophilen und basophilen Zellen erzielt werden, ein Zweck, dessen Erfüllung beim Studium gewisser Fragen sehr geboten erscheint. Es wird nun bei Hypophysenschnitten so lange unter Kontrolle des Mikroskops in der Säurefuchsin-Tanninsolution differenziert, bis alle basophilen Zellen zart rötlich gefärbt erscheinen, die eosinophilen dagegen ihre blaue Farbe beibehalten. Dies macht anfangs einige Schwierigkeiten, da man namentlich bei sehr dünnen Schnitten sehr leicht zu stark differenziert und dadurch den schönen Kontrast, der besonders durch die darauf folgende Nachfärbung mit Säurefuchsin erzielt wird, vereitelt. Nach erfolgter vorsichtiger Differenzierung werden die Schnitte gut in Wasser gewaschen und sodann mit einer 2 proz. wäßrigen Säurefuchsinlösung, wie bereits angedeutet, etwa 1 Minute nachgefärbt. Übrigens hängt die Dauer der Nachfärbung von der Dicke der Schnitte ab, indem man dünnere Schnitte im allgemeinen etwas länger färben darf als Schnitte von größerer Dicke. Nach Abspülen in Wasser werden die Präparate mit einer 1 proz. wäßrigen Phosphormolybdänsäure etwa $\frac{1}{2}$ Minute differenziert, in Wasser gut ausgewaschen, mit Filterpapier vorsichtig abgetrocknet, rasch in 96 proz. Alkohol entwässert, in Toluol aufgehellt und in neutralem Balsam eingeschlossen. — Zum Studium gewisser Sekretionsvorgänge in den beiden genannten Organen empfiehlt es sich des öfteren, von der Nachfärbung Abstand zu nehmen, wodurch dann das Verfahren bloß auf die von Unna zur Darstellung des Elazins verwendete Methode mit polychromem Methylenblau und Differenzierung mit Tannin restringiert wird. Nach Auswaschen der Schnitte in Wasser werden dieselben gleichfalls mit Filterpapier abgetrocknet, rasch in Alkohol entwässert und in Toluol aufgehellt. Der Einschluß erfolgt ebenfalls in neutralem Kanadabalsam. — Bei ganz besonders dünnen Schnitten genügt oft die Differenzierung in Tannin allein, worauf nach gründlichem Auswaschen in Wasser direkt die Nachfärbung mit Säurefuchsin erfolgen kann, was namentlich für die Schilddrüse Geltung hat.

Bevor ich auf die Besprechung der mittels des beschriebenen Verfahrens ermittelten Befunde in der menschlichen Schilddrüse eingehe, will ich vorerst darauf aufmerksam machen, daß die Bilder, die man im Laufe einer systematischen Untersuchung des genannten Organs zu Gesichte bekommt, ungemein variabel sind und daß man vor allem nur sehr selten alle Phasen der recht komplizierten Sekretionsvorgänge, soweit man diese überhaupt histologisch zur Darstellung bringen kann, zugleich in einem Präparat zu beobachten Gelegenheit hat. — Die Beschreibung der aus mehreren Komponenten zusammengesetzten sekretorischen Vorgänge bezieht sich demnach stets auf Fälle, die alle Phasen, die zur Erkenntnis der in Frage stehenden biologischen Prozesse erforderlich sind, nebeneinander zeigen.

Das sinnfälligste Moment der Betrachtung eines solchen Präparates ist vor allem die grundverschiedene Farbenreaktion, die die mit dem Sammelnamen „Kolloid“ bezeichneten Massen in den Schilddrüsenfollikeln aufweisen. In buntem Wechsel begegnen wir Follikeln, die ein tief-violettes, fein granuliertes oder homogenes (in etwas dickeren Schnitten meist homogenes) Kolloid besitzen, Follikeln, die eine rötlichgelbe, verschieden stark nuancierte Farbe und eine meist ganz feinwabige Beschaffenheit zeigen, ferner Follikeln, mit einem verschieden stark gelbroten bis reinroten, so gut wie homogenen¹⁾ Kolloid, und endlich — allerdings an dritter Stelle und für gewöhnlich in recht geringer Menge — Follikeln mit einem hellblauen Inhalt von ganz feinwabigem oder auch fast homogenem Aussehen. — Wie aus der bloßen Aufzählung bereits erhellt, nimmt gewöhn-

¹⁾ Bei sehr dünnen Schnitten und stärkster Vergrößerung erscheint nach Formolfixierung das Kolloid fast überhaupt nie ganz homogen.

lich das oben genannte granulierte oder auch homogene violette Kolloid den ersten Platz ein, meist an zweiter Stelle rangiert das rote Kolloid; die hellblauen Massen sind dagegen oft gar nicht nachweisbar. Die hier erwähnten Substanzen kommen in den Follikeln entweder jede für sich allein — und dies ist wohl das häufigste Vorkommen — oder in verschiedener Kombination nebeneinander, selten durcheinander gemengt, vor. (Auf diesen Punkt komme ich übrigens noch später zurück.)

Was die Epithelauskleidung der Follikel anlangt, so will ich auf die detaillierte Morphologie hier nicht weiter eingehen, da dieses Thema bereits erschöpfend in den zu anfangs zitierten Arbeiten geschehen ist, und möchte nur auf einige wichtige, bisher teils nicht bekannte, teils nicht genug gewürdigte Tatsachen aufmerksam machen. So kann man sich bei Anwendung der hier beschriebenen Doppelfärbung leicht davon überzeugen, daß das Follikelepithel nicht durchweg die gleiche Reaktion gibt. Wir finden Zellen, die eine verschieden nuancierte gelbrote Farbe zeigen und einen entweder homogenen oder von kleinsten Vakuolen oder Tröpfchen durchsetzten Zelleib besitzen, in welch letzterem Falle die Zellen meist etwas höher sind und sich manchmal gegen das Follikellumen zu deutlich vorwölben. — Ferner gibt es Zellen, die ein anscheinend stets homogenes, heller oder dunkler blaues Protoplasma besitzen und meist ziemlich niedrig erscheinen, und endlich Zellen, deren Menge ungemein schwankt, die aber fast immer in großer Zahl anzutreffen sind und ein tief violettes, granulierte oder auch homogenes Aussehen besitzen. Besonders scharf lassen sich die violetten Granula dieser Zellen, die allem Anscheine nach mit den „azidophilen Granulis“ Lobenhoffers identisch sind, an Präparaten darstellen, die nur mit polychromem Methylenblau und Tannin behandelt sind. Demgegenüber hat die Nachfärbung den großen Wert, daß man dort, wo die Granulierung nicht allzu dicht ist, die Reaktion des Protoplasmas noch nachweisen kann. Dabei nun konnte ich konstatieren, daß violette Granula nur in den blau gefärbten Zellen, die ich wegen der mangelnden Affinität zum Säurefuchsin fuchsinophile Zellen nennen will, gebildet werden, nie dagegen in den roten, fuchsinophilen Zellen. — Diese violetten Granula, die so reichlich auftreten können, daß der Zelleib durch ihre Konfluenz zuweilen eine ganz homogene Beschaffenheit annimmt, habe ich wegen ihrer Resistenz gegen das differenzierende Tannin gerbsäurefest und in Analogie damit auch die so granulierten Zellen gerbsäurefeste Zellen genannt.

Es gelang mir nun nachzuweisen, daß die oben erwähnte Verschiedenheit des Follikelinhaltes von dem Sekretionszustand der Epithelzellen abhängt, wenngleich bemerkt werden muß, daß in den histologischen Bildern der Inhalt eines Follikels durchaus nicht immer mit der Beschaffenheit der Epithelauskleidung in Einklang zu bringen ist. — Den Follikelinhalt habe ich seinen oben erwähnten farberischen Eigenschaften nach, analog wie ich es für das Follikelepithel getan habe, in gerbsäurefestes, fuchsinophiles und fuchsinophobes Kolloid eingeteilt.

Bei meinen Untersuchungen habe ich das Augenmerk vor allem auf die Neubildung der Follikel gerichtet, da hier die Bilder begreiflicherweise am ursprünglichsten und daher am reinsten sind. Die Entstehung eines fuchsinophilen Follikels erfolgt nun so, daß im Protoplasma (ich bemerke: bei Formolfixierung) eines kleinen geschlossenen interfollikulären Zellkomplexes kleine Vakuolen auftreten, die für farblose Tröpfchen gehalten werden könnten. — Die Vakuolen werden immer größer und zahlreicher, so daß die Zellen zum Schluß meist ein lichtes, wabiges Aussehen erhalten. Am stärksten befallen erscheinen hierbei die im Zentrum eines solchen Zellkomplexes gelegenen Elemente, deren Kerne unter Ablassen allmählich verschwinden, so daß zum Schluß nach Auflösung der Zellgrenzen eine mehr oder weniger wabige, schwach fuchsinophile Masse resultiert, die ohne Grenzen in das gleichfalls wabige, ebenso gefärbte Protoplasma der Randzellen übergeht. Die so entstandene Masse bildet den ersten Inhalt des auf diese Weise aus einem interfollikulären Zellhaufen neu gebildeten Follikels, dessen Inhalt sich bald darauf gegen das Lumen zu scharf abgrenzt.

Betrachtet man den ganzen Vorgang in einem mit Zenkerscher Flüssigkeit fixierten Gewebe, so gewahrt man nichts von Vakuolenbildung, die Zellen erscheinen auffallend licht und locker, der neugebildete Follikelinhalt ist anfangs schwach fuchsinophil, wie fein geronnen, aber nicht

vakuoliert, später homogen, mehr oder weniger stark geschrumpft und deutlich fuchsinophil. Dabei begegnet man nicht selten den von Hürthle beschriebenen „homogenen Leisten“ zwischen den Zellen, die homogenem fuchsinophilen Kolloid entsprechen.

Die Frage geht nun dahin, welche von den beiden Fixierungsmethoden naturgetreuere Bilder liefert, bzw. auf Grund welcher Befunde verlässlichere Schlußfolgerungen bezüglich des in Frage stehenden Sekretionsorganes möglich sind. Beide Fixierungen erzeugen zweifelsohne Kunstprodukte, das Formalin erzeugt vielfach Vakuolen (ich erinnere an die Bilder der glatten Muskelfasern bei Formolfixierung), Zenkersche Flüssigkeit ruft dagegen eine derart starke Schrumpfung des Kolloids hervor, daß ihre Anwendung, trotz der sehr schönen Darstellung der Zellen, wo es sich um Beurteilung der Kolloidsekretion handelt, zumindest nicht ratsam erscheint.

Ich bin nun auf Grund meiner Untersuchungen zu dem Schlusse gelangt, daß die Vakuolen in Zellen und Follikelinhalt wohl Schrumpfvakuolen darstellen, daß aber diese zugleich einen verlässlichen Indikator für das Vorhandensein des durch Formol leicht schrumpfenden, schwach färbaren jungen Kolloids abgeben. Ich bin — und zwar auf Grund der bei Formolfixierung ermittelten Befunde — der Ansicht, daß sich das Kolloid im Protoplasma der fuchsinophilen Zellen bildet und daß durch zentrale Verflüssigung interfollikulärer bzw. geschlossener Zellkomplexe überhaupt die Neubildung fuchsinophiler Follikel erfolgt. (Vergleiche die anfangs zitierte Ansicht L. R. Müllers.) Die Vergrößerung der neugebildeten fuchsinophilen Follikel erfolgt nun dadurch, daß auch weiterhin schwach fuchsinophiles Kolloid in den Epithelien gebildet wird, mit dem Unterschiede, daß normalerweise die Zellen hierbei nicht zugrunde gehen, sondern ihr Sekret, dessen Anwesenheit sich bei Formolfixierung wiederum durch vakuolierte Beschaffenheit des Zelleibs dokumentiert, in das Follikellumen entleeren. Solche Zellen besitzen meist ein großes Volumen, wölben sich oft — anscheinend bei gesteigerter Tätigkeit — kuppelartig gegen das Lumen vor. Die dem Lumen zugewendete Zellmembran scheint stellenweise unterbrochen, was mit der Entleerung des Sekretes gut zu vereinbaren ist. — Ist der Inhalt eines solchen Follikels bereits etwas eingedickt, was bei Formolfixierung durch eine ganz feinkörnige bis homogene Beschaffenheit und intensivere Färbbarkeit gekennzeichnet ist, so begegnen wir der Vakuolenbildung nur dort, wo eben das neugebildete, noch ganz dünne Kolloid gerade sezerniert wurde, das ist an der Peripherie des bereits bestehenden Follikelinkoltes, zwischen diesem und dem Epithel, wodurch dann die Bilder entstehen, aus denen man auf eine tropfige Sekretion des Kolloids zu schließen geneigt wäre, wobei selbstredend nicht geleugnet werden soll, daß die besagte Substanz nicht wirklich in Tropfenform sezerniert wird. Wir sahen de facto in der Regel nur Schrumpfvakuolen und keine Sekrettropfen, da das junge fuchsinophile Kolloid ungemein dem eigenartig schrumpfenden Einfluß des Formalins unterliegt. Manchmal allerdings begegnet man Bildern, die sehr dafür sprechen, daß das fuchsinophile Kolloid in Form von Tröpfchen von seiten der Zellen in das Lumen sezerniert wird.

Und zwar sieht man nicht selten Follikel mit älterem, bereits mehr oder weniger homogenem, stärker fuchsinophilem Kolloid, das dem Epithel überall lückenlos anliegt, und entlang der Epithelauskleidung kleinste, nur mit starker Vergrößerung sichtbare farblose oder fuchsinophile Tröpfchen, die im Kolloid des Follikels eingelagert erscheinen. Vielleicht bewahrt das frisch sezernierte Kolloid in dem bereits vorhandenen zäheren Kolloid seine selbständige Tropfenform, während es sonst zerfließt und dann durch das Formalin zu der bekannten unter Vakuolenbildung einhergehenden Schrumpfung gebracht wird. Daß die Vakuolenbildung in den Epithelien und zwischen diesen und dem bereits bestehenden, eingedickten Follikelkolloid immerhin kein zufälliges Kunstprodukt bedeutet, sondern durch die Sekretion einer bestimmten (unter Vakuolenbildung schrumpfenden) Substanz erzeugt ist, beweist die Tatsache, daß die Mehrzahl der fuchsinophilen Zellen (und zwar sind es die ruhenden Zellen) gar keine Vakuolen aufweist und daß auch das stärker fuchsinophile, also ältere Kolloid nicht vakuolisiert erscheint, ebenso wie es dem scharf und geradlinig gegen das Lumen abgegrenzten ruhenden Epithel so gut wie immer dicht anliegt, ohne am Rande die bekannten feinen arkadenförmigen, vielfach für Sekrettröpfchen gehaltenen Aussparungen zu zeigen. Von diesen sind selbstredend die oft auffallend großen, hie und da selbst in älterem eingedickten Kolloid (am Rande wie auch im Inneren) vorkommenden Schrumpfvakuolen, abzutrennen, die zur Verwechslung mit Sekrettropfen wohl unmöglich Anlaß geben können und auch sonst mit dem Sekretionsvorgang nichts zu tun haben, sondern lediglich beweisen, daß selbst festeres Kolloid unter Umständen einer Schrumpfung unter Vakuolenbildung unterliegen kann. — Ich möchte an dieser Stelle einiges aus einer Arbeit über die histologische Veränderung der Schilddrüse bei Morbus Basedowi von A. Kocher zitieren, dessen Ansicht bezüglich der Bedeutung der Schrumpfvakuolen ich vielfach beipflichte. Nach Kocher ist es gewiß nicht gerechtfertigt, diesen Vakuolen, weil sie ein durch das Fixierungsmittel bedingtes Kunstprodukt sind, keine Bedeutung beizumessen. Vakuolen entstehen, wenn die Konzentration des Bläscheninhaltes in der Peripherie viel geringer ist als im Zentrum. — Nach meinen Untersuchungen ist die geringere Konzentration des Follikelinhaltes bedingt durch die dünnflüssigere Beschaffenheit des frisch sezernierten, noch nicht eingedickten Sekretes. Eine Vakuolisierung des Gesamtbläscheninhaltes findet Kocher dort, wo der Bläscheninhalt gleichmäßig ganz dünnflüssig ist, eine Erscheinung, die ich im vorigen bei der Neubildung fuchsinphiler Follikel beschrieben habe, bei denen wir es gleichfalls mit frisch sezerniertem Sekret zu tun haben. Auch konnte Kocher beobachten, daß, je größer die Epithelzellen waren, desto ausgedehnter sich die Zone der geringeren Konzentration des Bläscheninhaltes erwies. Nach meinen Erörterungen handelt es sich hier um Zellen im Stadium der Sekretion und um eine Zone frisch sezernierten Kolloids zwischen Epithel und dem bereits vorhandenen älteren Kolloid im Zentrum des Follikels.

In einem Teil des Follikels kann man nicht selten beobachten, wie eine Reihe von benachbarten Zellen ein intensiv fuchsinophiles, ganz homogenes Protoplasma erhält, wobei die einzelnen Zellindividuen gegeneinander nicht mehr abgrenzbar sind und quasi konfluieren erscheinen. Da und dort sieht man auch kleine blasser Zellkerne sowie auch Zellen, deren Kerne nicht mehr erkennbar sind. Der an eine solche Zellreihe unmittelbar angrenzende Follikelinhalt zeigt die gleiche intensiv fuchsinophile, homogene Beschaffenheit wie das Protoplasma dieser Zellen, in das er ohne Grenzen übergeht, ebenso wie er auf der andern Seite in dem deutlich lichter gefärbten flüssigeren Follikelinhalt allmählich verfließt. Ich bin geneigt anzunehmen, daß diese stark fuchsinophilen homogenen Zellen durch eine kolloide Umwandlung zustande kommen, wobei sie zugrunde gehen und so mit zur Eindickung des fuchsinophilen Kolloids in den Follikeln beitragen. — Endlich beobachtet man ziemlich häufig abgestoßene fuchsinophile Zellen im Follikellumen, meist im Kolloid suspendiert und in kolloider Umwandlung begriffen. Auch sie tragen dazu bei, die Dichte und Färbbarkeit des fuchsinophilen Kolloids zu erhöhen.

Oft nimmt ein Teil der interfollikulären Zellen eine rein blaue Farbe an; die Kerne sind dabei meist undurchsichtig und dunkelblau gefärbt. Die Zellen werden mehr minder homogen, gegeneinander unscharf abgegrenzt, die Kerne gehen in der dunkelblauen, durch Konfluenz der so veränderten zelligen Elementen entstandenen Masse auf oder bleiben als violette verwaschene Flecken zurück.

Es entstehen auf diese Weise in den interfollikulären Zellhaufen Massen, die man, wenigstens dort, wo sie homogen erscheinen, als Kolloid bezeichnen muß, Kolloid, das bei der Doppelfärbung mit polychromem Methylenblau-Säurefuchsin den letztgenannten Farbstoff nicht annimmt und das ich aus diesem Grunde, wie schon erwähnt wurde, fuchsinophobes Kolloid genannt habe. Kurz zusammengefaßt handelt es sich hierbei um einen Vorgang, bei dem die fuchsinophilen Zellen nach Änderung ihrer Reaktion unter Auflösung ihrer Kerne in eine homogene oder auch ganz feinkörnige fuchsinophobe Masse zusammenfließen.

Im allgemeinen spielt dieser Prozeß bei der Neubildung der Schilddrüsenfollikel keine wesentliche Rolle, denn meist treten in den fuchsinophob gewordenen Zellen feine tiefviolette Granula auf, die Kerne werden gleichfalls violett und homogen, und indem unter ständiger Zunahme der violetten, gerbsäurefesten Granula und Auflösung der Kerne die zentralen Zellen allmählich zugrunde gehen, entstehen Follikel mit gerbsäurefestem Kolloid. Was nun die weitere Bildung gerbsäurefesten Kolloids in den so entstandenen Follikeln anlangt, findet diese vor allem so statt, daß gerbsäurefeste Granula von den Zellen gebildet und in das Lumen abgestoßen werden, ein Vorgang, den man bei Anwendung der Ölimmersion meist dann ganz deutlich beobachten kann, wenn das Epithel durch den Druck im Follikel nicht allzu plattgedrückt erscheint. Wir können dann öfters beobachten, wie den Epithelien an der dem Lumen zugewandten Front

feine Granula anhaften, die dann allmählich in das Follikelkolloid übergehen, ein Vorgang, den Lobenhoffer für seine mit unseren gerbsäurefesten Kolloidgranulis identischen „azidophilen Granula“ gleichfalls beschrieben hat. Das Follikelkolloid selbst erscheint entweder fein granuliert oder auch homogen durch Konfluenz der einzelnen Granula, wodurch ein besonders tiefviolettes Kolloid zustande kommt, oft aber nur scheinbar homogen infolge größerer Schnittdicke. Im Gegensatz zu den Bildern, die Lobenhoffer mit der Altmann-Schridde-Färbung erhielt, gestattet unsere Methode die Darstellung der Kolloidgranula auch im Follikellumen, und selbst wo diese zu einer homogenen Masse konfluieren sind, zeugt die gerbsäurefeste Reaktion von der Identität dieser mit den Granulis in den Epithelzellen. — Da an den Kernen dieser Zellen in der Regel keine Veränderungen, die auf Untergang der Zellen hinweisen, nachweisbar sind, und dieser Prozeß außerdem in der Schilddrüse eine sehr große Ausbreitung besitzt, können wir wohl mit Recht behaupten, daß sich die Zellen nach erfolgter Sekretion der Kolloidgranula wiederum erholen, um weiterhin dieser Funktion zu obliegen; ganz abgesehen davon, daß im gegenteiligen Falle entschieden weit mehr Zellen zugrunde gehen müßten, als Zellen neu gebildet werden.

Ich will gleich hier bemerken, daß sich die gerbsäurefesten Granula bei Fixierung des Gewebes mit Zenkerscher Lösung und auch mehreren anderen Fixierungsflüssigkeiten nicht darstellen lassen, daß vielmehr nur das Formalin eine deutliche Darstellung dieser gestattet. Trotzdem ist es aus vielen Gründen vollständig auszuschließen, daß die Granulabildung ein durch das Formalin bedingter Fixierungseffekt sein könnte.

Die Sekretion gerbsäurefesten Kolloids findet aber durchaus nicht nur in den von Anfang an für diesen Vorgang bestimmten Follikeln statt, es werden auch Follikel mit rein fuchsinophilem Kolloid für die Produktion des gerbsäurefesten Kolloids herangezogen. Ein Teil oder auch sämtliche fuchsinophile Zellen eines solchen Schilddrüsenbläschens beginnen nach Übergang ihrer Reaktion in die fuchsinophobe Gerbsäure Kolloidgranula zu produzieren, die nach dem bereits beschriebenen Vorgang in das Lumen abgestoßen werden. Der Übergang der Zellen aus der fuchsinophilen Reaktion in die fuchsinophobe erfolgt nun so, daß der gelbrote Farbenton der Zellen allmählich verblaßt, um einem anfangs blaß-grünlichen, später erst rein lichtblauen Ton zu weichen. Eine Vermischung des gerbsäurefesten Kolloids mit dem bereits vorhandenen fuchsinophilen findet, wenn überhaupt, nur an den Berührungsflächen der zwei differenten Kolloidsubstanzen statt. Es entstehen dadurch sehr farbenprächtige und instruktive Bilder, indem z. B. ein segmentförmiger Bezirk des Follikelinhaltes tiefviolett, der andere gelbrot gefärbt erscheint; an der Grenze beider finden wir einen schmalen Streifen in einer meist grünlichblauen Mischfarbe, der sich gegen den gerbsäurefesten Teil des Kolloids gewöhnlich schärfer absetzt als gegen den fuchsinophilen. Manchmal finden wir zwischen dem dunkelvioletten Bezirk und der streifenförmigen Misch-

zone einen zweiten rotvioletten, oder auch blaßvioletten, manchmal hellblauen Streifen. — Es scheint demnach eine Änderung des Follikelinhaltes in der Regel durch Verdrängung der einen Kolloidsubstanz durch die andere stattzufinden. Die genannten streifenförmigen Bezirke an den Berührungsflächen scheinen teils durch physikalische, teils chemische Vorgänge bei der Berührung der zwei verschiedenen Kolloidarten zustande zu kommen.

Soviel über die Produktion des gerbsäurefesten Kolloids, das als ein Produkt der aktiven sekretorischen Tätigkeit der gerbsäurefesten Zellen anzusehen ist und das nun bei der Neubildung von Follikeln durch gerbsäurefeste kolloide Einschmelzung entsteht, wenngleich auch in fertigen Follikeln kolloide Einschmelzung (von Langendorff ist dieser Prozeß in der Schilddrüse als „Schmelzung“ bezeichnet worden) gerbsäurefester Zellen vorkommt, die aber bei der Produktion des gleichartigen Kolloids sicherlich nur eine ganz untergeordnete Rolle einnimmt. Ebenso können auch ins Lumen abgestoßene Zellen eine gerbsäurefest-kolloide Einschmelzung erfahren, und zwar sowohl in Follikeln mit gerbsäurefestem als auch mit fuchsinophilem Inhalt. — Manchmal begegnet man Follikeln, deren Inhalt aus zentral gelegenem gerbsäurefestem Kolloid, das von fuchsinophilem Kolloid ringsherum mantelartig umgeben ist, gebildet wird, ohne daß es an den Berührungsflächen zu einer Vermischung der Substanzen kommt, was in der Eindickung des zentral gelegenen Kolloidkerns seine Ursache hat, eine Annahme, die durch eine infolge von Schrumpfung entstandene Loslösung beider Substanzen bekräftigt wird.

Wie schon zu Anfang erwähnt wurde, erscheinen, wenngleich ziemlich spärlich, Follikel mit rein fuchsinophobem staubartigem oder auch homogenem Inhalt. Was ihr Zustandekommen anbelangt, so habe ich bereits gesagt, daß sie sicherlich einmal durch Einschmelzung fuchsinophober interfollikulärer Zellhaufen entstehen. Aber auch im Verlaufe des weiteren Werdeganges eines Follikels kann es zur Bildung fuchsinophoben Kolloids kommen, indem das Auftreten der gerbsäurefesten Kolloidgranula in den fuchsinophoben Zellen ausbleibt und diese dafür anscheinend durch fuchsinophob-kolloide Einschmelzung in dem Follikelinhalt aufgehen. An eine aktive sekretorische Tätigkeit dieser Zellen im Sinne einer fuchsinophoben Kolloidbildung glaube ich nicht, da ich immer nur Einschmelzungsvorgänge beobachten konnte. Gegen eine solche spricht ferner das geringe, vor allem inkonstante Vorkommen dieser Substanz überhaupt, das eher an eine Ablagerung durch Zelluntergang entstandener Massen als an eine wichtige sekretorische Funktion denken läßt. Endlich sehen wir, daß meist abgestoßene fuchsinophile Zellen durch Auflösung zur Bildung dieser kolloiden oder kolloidähnlichen Masse beitragen, wobei man noch längere Zeit hindurch mehr oder weniger deutlich die verwaschenen Umrisse eventuell mit spärlichen Kernresten in dem Follikelinhalt nachweisen kann. Oft hat diese fuchsinophile Substanz ein wie geronnenes, ungleichmäßiges, verschieden nuanciertes Aussehen und zeigt wenig Ähnlichkeit

mit dem, was wir sonst unter Kolloid verstehen. Die Abgabe dieser fuchsinophoben Substanz kann in Follikel verschiedenen Inhalts erfolgen, sowohl in solche mit fuchsinophobem als auch mit gerbsäurefestem Kolloid.

Nicht gar selten kann man einen oder den anderen Follikel beobachten, dessen Inhalt aus einer ganz zart blau tingierten Grundsubstanz besteht, in der feinste, meist hellviolette Granula wenig dicht suspendiert erscheinen. Ich wäre geneigt, dieselben als erschöpfte Schilddrüsenbläschen aufzufassen, aus denen das gerbsäurefeste Kolloid durch Verbrauch zum allergrößten Teil geschwunden ist. Die blaßbläuliche Substanz würde hierbei für die gerbsäurefesten Kolloidgranula ein Vehikel darstellen, das allerdings in kolloidstrotzenden Follikeln vollständig verdeckt wird. Vielleicht erfolgt aber erst sekundär die Absonderung dieser Substanz nach Schwund des eigentlichen Kolloids. Dafür, daß es sich bei diesen Follikeln vielleicht um sekretarme, erschöpfte Bildungen handelt, spricht auch die Tatsache, daß man nicht selten Follikel beobachten kann, deren Inhalt ganz blaß violett und feinst gekörnt erscheint, während vom Epithel her dunkelviolette, dicht granulierte oder auch homogene Kolloidmassen in das Lumen des Follikels nachrücken. — Manchmal kann man in einem fuchsinophilen Follikel eine sickelförmige, oft etwas unregelmäßige Zone fuchsinophober Substanz beobachten, die von nachdringendem gerbsäurefestem Kolloid vom Rande des Follikels gegen das Zentrum geschoben wird. In solchen Fällen entsteht selbstredend keine Mischungszone, da die zwei differenten Kolloidarten, das gerbsäurefeste und fuchsinophile, von Anfang an durch eine indifferente Zone voneinander getrennt sind.

Es ist leicht begreiflich, daß bei der Mannigfaltigkeit der Bilder, die durch die reichliche Kombination histologisch so verschieden zum Ausdrucke gelangender Vorgänge zustande kommt, das Studium der Kolloidverhältnisse in der Schilddrüse recht erschwert wird. — Hierzu tritt als das am meisten die Untersuchungen erschwerende Moment, daß, wie zu Anfang bereits erwähnt wurde, der Zustand des Follikelinhals durchaus nicht immer mit dem der Epithelauskleidung übereinstimmt. — Das häufigste Bild ist wohl das, daß Follikel mit fuchsinophilem Kolloid mit fuchsinophilen, Follikel mit gerbsäurefestem Kolloid mit gerbsäurefesten Epitheliien ausgekleidet sind, doch findet sich daneben eine große Zahl von Follikeln, wo unter anderem der Inhalt einerseits rot und das Epithel blau oder violett gefärbt erscheint und andererseits Follikel mit violettem Inhalt und blau oder auch rot tingierter Epithelauskleidung. — Endlich finden wir Follikel mit fuchsinophobem Inhalt von blau oder violett gefärbten Zellen ausgekleidet und anderes mehr. — Wenngleich bei der Mannigfaltigkeit der Bilder, die man bei genauem Studium der Schilddrüse zu Gesichte bekommt, die Zahl derselben hiermit noch lange nicht erschöpft ist, so glaube ich doch die wichtigsten Momente bei der Bildung des Schilddrüsenkolloids berührt zu haben. — Auch wechseln die Bilder in ein und derselben Schilddrüse dermaßen, daß man sich an einem selbst größeren Schnitt über die beschriebenen Verhältnisse in einer Schilddrüse kaum eine Vorstellung machen

kann. — Es ist dieser Wechsel histologischer Bilder wohl einzig und allein mit dem Funktionszustand des Organs, der großen Schwankungen unterworfen zu sein scheint, in Zusammenhang zu bringen.

Kurz zusammengefaßt ergibt sich aus meinen Untersuchungen folgendes: Es gibt in der menschlichen Schilddrüse nur eine einzige Zellart, die „fuchsinophile“ Zelle, die erstens die Aufgabe hat, ein schwach färbbares (schwach fuchsinophiles), leicht schrumpfendes Sekret zu produzieren, das erst durch Eindickung sowie durch Beimengung infolge kolloider Zelleinschmelzung entstandener stark fuchsinphiler Massen stärkere Färbbarkeit und zähre Konsistenz und damit größere Widerstandskraft gegen Schrumpfung und somit ein mehr homogenes Aussehen erhält. — Zweitens besitzt die „fuchsinophile Zelle“ die Eigenschaft, nach Änderung ihrer fuchsinphilen Reaktion in die „fuchsinophobe“, in ihrem Zelleib „gerbsäurefeste“ Granula zu bilden, die in das Follikellumen sezerniert werden und die zweite Kolloidart der menschlichen Schilddrüse, das „gerbsäurefeste“ Kolloid, darstellen, wobei auch hier kolloide Einschmelzung von Zellen, wenngleich in untergeordneter Rolle, vorkommt. — Die Neubildung fuchsinphiler Follikel erfolgt durch zentrale Verflüssigung fuchsinphiler, die Neubildung gerbsäurefester Follikel durch kolloide Einschmelzung gerbsäurefester Zellkomplexe.

Somit existieren in der menschlichen Schilddrüse zwei grundverschiedene Kolloidarten oder besser gesagt Sekrete, die wohl einer Zellart, dagegen zwei verschiedenen Funktionen dieser Zellart ihre Entstehung verdanken. — Ob die beschriebene fuchsinophile Substanz, die oft kolloiden Charakter zeigt, eine wesentliche Bedeutung besitzt, oder vielmehr ein bloßes Umwandlungsprodukt der zerfallenen fuchsinophoben Zellen darstellt, ist schwer zu beantworten. — Immerhin könnte man sich vorstellen, daß die Zellen im fuchsinophoben Reaktionszustand derart labil sind, daß sie, wenn die Bildung gerbsäurefesten Kolloids nicht rechtzeitig einsetzt oder ganz ausbleibt, zugrunde gehen und so zur Bildung der betreffenden Substanz Anlaß geben.

Interessant erscheint die Tatsache, daß sich das gerbsäurefeste Kolloid, wie ich aus zahlreichen Kontrollfärbungen beobachten konnte, in Hämatoxylin-Eosinschnitten einmal eosinophil, das andere Mal basophil verhält. — Ferner erweist sich das fuchsinophile (mehr gelbliche) Kolloid als schwach basophil, das eingedickte, stärker fuchsinophile (mehr rote) Kolloid sowie in fuchsinophil-kolloider Einschmelzung begriffene Zellen eosinophil, fuchsinophobe Zellen und Massen anscheinend stets eosinophil. — Über die Ursache dieses farberischen Verhaltens ist es schwer, etwas mit Sicherheit auszusagen, gewiß spielt oft die Beimengung der aus untergegangenen Zellen entstandenen Massen hierbei eine Rolle, indem

dadurch azidophile Substanz dem Kolloid beigemengt wird, was namentlich für das fuchsinophile Kolloid seine Geltung hat. So viel glaube ich behaupten zu dürfen, daß die Gerbsäurefestigkeit des Kolloids an die saure bzw. basische Reaktion nicht gebunden zu sein scheint. — Es ist demnach im Hämatoxylin-Eosinpräparat meist unmöglich mit Sicherheit zu entscheiden, welche Kolloidart man vor sich hat.

Wie es oft in der Gewebelehre der Fall ist, so lassen sich auch in der Schilddrüse gewisse Befunde unter pathologischen Verhältnissen leichter und mit größerer Klarheit erheben, als im normalen Organ, und zwar vor allem deshalb, weil sich gewisse Vorgänge, die man zugleich auch histologisch verfolgen kann, in pathologischen Fällen in gesteigertem, ich möchte sogar sagen, übertriebenem Maße abspielen. So die Sekretion des fuchsinophilen Kolloids in der Struma basedowica. — Es ist, wie auch meine Untersuchungen von echten Basedow-Strumen ergaben, ein ganz charakteristisches Merkmal, daß das Kolloid bei der genannten Erkrankung der Schilddrüse auffallend dünn, schwach färbar und meist recht spärlich ist. — Färbt man eine typische Basedow-Struma mit der hier angegebenen Doppelfärbung, so kann man sich überzeugen, daß das leicht schrumpfende Kolloid ausschließlich aus ganz schwach gefärbtem fuchsinophilem Kolloid besteht, daß hingegen von gerbsäurefestem granuliertem Kolloid meist keine Spur vorhanden ist. — Die Zellen selbst, deren Morphologie aus anderen Arbeiten hinlänglich bekannt ist, sind durchwegs fuchsinophil und vielfach von verschiedenen großen Vakuolen dicht durchsetzt. — Zellen im fuchsinophoben und gerbsäurefesten Stadium fehlen. — Der fuchsinophile Inhalt erscheint mehr oder weniger feinwabig bzw., wo er infolge der Eindickung etwas stärker gefärbt erscheint, von staubartiger Beschaffenheit. Diese Beschreibung gilt allerdings nur für ganz reine und typische Fälle von Struma basedowica. — Aber auch in nicht oder wenig charakteristischen Strumen bei Morbus Basedowi fällt es auf, daß trotz der sonst mehr oder weniger normalen histologischen Beschaffenheit der Struma das fuchsinophile Kolloid erstens durch seine starke Prävalenz und zweitens durch seine auffallend dünne, leicht gerinnbare Beschaffenheit auffällt. — Auf Grund all dieser Befunde bin ich geneigt anzunehmen, daß der Schwerpunkt bei der Basedow-Erkrankung der Schilddrüse in der Unfähigkeit der spezifischen Drüsenzelle, die beiden normalen Kolloid-, besser gesagt Sekretarten, das gerbsäurefeste und fuchsinophile Sekret, in der dem jeweiligen Bedürfnis entsprechenden Menge und Kombination zu liefern (Dysfunktion), gesucht werden muß, wobei ich in dem Mangel an gerbsäurefestem Sekret, wie wir ihn vornehmlich bei den reinen Formen der Struma basedowica finden, einen ungemein wichtigen, wenn nicht ursächlichen Faktor in der Pathogenese des Morbus Basedowi erblicken möchte, ohne dabei namentlich den Einfluß der übrigen endokrinen Organe unterschätzen zu wollen. Immerhin verdient die Tatsache, daß eine in

der normalen Schilddrüse den ersten Platz einnehmende, als Sekret anerkannte Substanz beim Morbus Basedowi so oft fast gänzlich oder zum größten Teil fehlt, entschieden unsere Aufmerksamkeit. — Und in der Tat finden vom Standpunkt der Entgiftungstheorie der Schilddrüse (Blum usw.) die schweren Erscheinungen beim Basedow durch den genannten Befund in der Basedow-Struma insofern eine Erklärung, als man in dem gerbsäurefesten Sekret vielleicht die entgiftenden Stoffe zu suchen hat.

Der Grund, warum namentlich bei reinen Formen von Basedow-Struma das fuchsinophile Sekret so gut wie nie eine zähere Konsistenz und stärkere Färbbarkeit annimmt, dürfte ebenso wie die Sekretarmut dieser Schilddrüsen überhaupt, hauptsächlich in einer sehr raschen Abgabe der genannten Substanz, die eine Ein-dickung unmöglich macht, zu finden sein. — Auch nach A. Kocher deutet die Verflüssigung und Verminderung des Bläscheninhaltes auf eine vermehrte Absorption desselben hin.

Noch eine weitere Überlegung gestattet die Tatsache, daß die echte Struma basedowica durch das ausschließliche Vorhandensein fuchsinophilen Kolloids charakterisiert ist. — Es wurde in jüngster Zeit namentlich von Chvostek auf die Beziehungen des Morbus Basedowi zu Konstitutionsanomalien, besonders dem Status thymico-lymphaticus, hingewiesen. — Nun spricht in der Tat der Umstand, daß in der Embryonalzeit und der allerersten extrauterinen Lebensperiode die Schilddrüse nur fuchsinophile Zellen und, soweit ihre Follikel bereits entfaltet sind, fuchsinophiles Sekret enthält, und daß erst später die zweite Sekretart, das gerbsäurefeste Sekret, auftritt, dafür, das Fehlen oder die Armut an gerbsäurefester Substanz als den Ausdruck der Unreife in der Entwicklung des Individuums aufzufassen. — Es würde dieser Zustand in der Schilddrüse also ein Stehenbleiben in der Entwicklung bedeuten analog wie andere Anomalien beim Status thymico-lymphaticus, so die Thymuspersistenz, die embryonale Lappung der Nieren, die Aorta angusta, das offene Foramen ovale, der Hypogenitalismus usw. — Die Struma basedowica wäre demnach mit zu den Konstitutionsanomalien, mit den sie fast stets vergesellschaftet ist, zu rechnen.

Schließlich möchte ich der Vermutung Ausdruck verleihen, daß die auffallend hochzylindrische Form des Epithels und seine Wucherung im Sinne papillärer Sprossen durch den geringen intrafollikulären Druck bedingt ist, der infolge der starken Sekretabsorption und Sekretarmut in den Follikeln herrscht. — Nach A. Kocher ist die Zellvergrößerung als Ausdruck des vermehrten Zellstoffwechsels zu deuten, wenngleich er auch von einer Erhöhung der Zellen infolge des geringen Binnendruckes spricht.

Gleichsam den Gegensatz der Sekretverhältnisse, wie wir sie für die Basedow-Struma beschrieben haben, finden wir bei der Struma colloides, wobei namentlich die diffuse Form gemeint ist. — Hier konnte ich als charakteristisches Merkmal

das meist fast gänzliche Fehlen des fuchsinophilen Sekretes nachweisen, während das gerbsäurefeste Sekret in auffallend stark dominierender Menge vorhanden ist und sich durch sehr bedeutende Zähigkeit, die sich besonders beim Schneiden der in Paraffin eingebetteten Objekte dokumentiert und durch sehr intensive Färbbarkeit auszeichnet. — Bemerkenswert ist hierbei die Tatsache, daß ein Plus an gerbsäurefestem Sekret, wie es der Kolloidstruma (angenommen Fälle ohne oder zumindest ohne nennenswerte regressive Veränderungen) eigen ist, für den Organismus belanglos zu sein scheint, während der Mangel oder auch schon ein gewisses Minus an gerbsäurefestem Sekret bei der Struma basedowica mit schweren Störungen im Organismus einhergeht, eine Tatsache, die sich recht gut mit der entgiftenden Funktion der Schilddrüse vereinbaren ließe, wobei die Hauptaufgabe, wie gesagt, dem gerbsäurefesten Sekret zufallen dürfte. — Ich will jedoch bemerken, daß das starke Prävalieren des gerbsäurefesten Kolloids durchaus nicht immer an eine strumöse Veränderung der Schilddrüse gebunden ist, daß wir vielmehr recht häufig in normalen Drüsen auffallend viel gerbsäurefestes Sekret gegenüber dem fuchsinophilen anzutreffen pflegen. — Eine enorme Vermehrung des Sekrets in Form „azidophiler Granula“ in Kolloidstrumen beschreibt auch Lobenhoffer, dagegen zeigt die Basedow-Struma nach den Untersuchungen dieses Autors keine wesentliche Abweichung von der Norm, eine Behauptung, die sich, wie aus dem vorhin Gesagten hervorgeht, mit meinen Befunden durchaus nicht deckt.

Ich wende mich hiermit zu dem zweiten Kapitel meiner Arbeit, das die Frage nach der Art, sowie Entstehung und Bedeutung des Kolloids in der menschlichen Hypophyse behandeln soll.

Des leichteren Verständnisses halber sei hier die kurze Beschreibung eines mittels unserer Doppelfärbung behandelten Schnittes einer menschlichen Hypophyse eingeschaltet.

Die eosinophilen Zellen des Vorderlappens erscheinen hierbei lichtblau, verschieden nuanciert, mit meist zart gezeichneten blauen Kernen. — An ihnen begegnen wir bei genügend dünnen Schnitten einer merkwürdigen Erscheinung, indem so gut wie alle meist unmittelbar neben dem Kern einen mehr oder weniger scharf begrenzten, zart korallenroten Fleck aufweisen. Manchmal finden wir anstatt dieses „juxtanukleären Fleckes“, der die Größe eines Zellkerns erreichen kann, eine ebenso gefärbte, meist ziemlich scharf begrenzte perinukleäre Zone, die übrigens an den chromophilen Zellen bereits vielfach beobachtet wurde, und von der wir m. E. nicht viel mehr aussagen können, als daß es sich hierbei analog wie bei dem „juxtanukleären Fleck“ um Ausparungen in der Granulierung, um granulafreie Partien des Zelleibes handelt. — Die basophilen Zellen erscheinen, soweit sie dicht granuliert sind, zinnoberrot, welcher Farbenton mit zunehmender Entgranulierung des Zelleibes einem zarten Korallenrot weicht. — Ebenso gefärbt erscheinen die jüngst von mir beschriebenen Übergangszellen, ferner die Hauptzellen und Schwangerschaftszellen, die infolge der Zartheit ihrer azidophilen Körnelung den blauen Farbenton ungemein leicht abgeben. — Die Kerne all dieser Zellen unterscheiden sich wohl kaum von den Zellkernen der Eosinophilen. Das Faserwerk des Hinterlappens tingiert sich mit unserer Färbung ganz zart

korallenrot, das Pigment intensiv blaugrün, das retikuläre Bindegewebe rot oder gelblichrot; die roten Blutkörperchen sind meist hellgrün oder auch blaßgelblichrot.

Analog wie in der Schilddrüse kann man auch in der Hypophyse mit Hilfe unserer Doppelfärbung verschiedene Kolloidarten nachweisen, ein gerbsäurefestes, ein fuchsinophiles und ein fuchsinophobes Kolloid.

Das gerbsäurefeste Kolloid, das sich morphologisch und auch tinktoriell von dem in der Schilddrüse nicht unterscheidet, wird lediglich in den chromophilen Zellen gebildet, und zwar in Form kleiner violetter Granula, die man am besten in nicht nachgefärbten Schnitten (polychrom. Methylenblau-Tannin) studieren kann, da bei der Doppelfärbung die einzelnen Granula wenig scharf hervortreten. Die Zellen behalten lange Zeit hindurch ein ganz normales Aussehen, so daß man, z. B. bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung, keine Spur von der oft schon den größten Teil des Zelleibes einnehmenden kolloiden Körnelung wahrnehmen kann. Erst wenn der ganze Zelleib von gerbsäurefesten Granulis erfüllt ist, dieselben meist schon zu einer homogenen Masse konfluieren, fällt dem scharfen Beobachter auf, daß ein Teil der Basophilen im Hämatoxylin-Eosin-Präparat eine rötlichviolette Farbe aufweist, während die übrigen Basophilen (die frei von Kolloidkörnchen sind) den normalen blauvioletten Hämatoxylineton besitzen. — Eosinophilen Zellen sieht man tinktoriell bei Hämatoxylin-Eosinfärbung auch bei fortgeschrittenen gerbsäurefest-kolloider Granulierung nichts an. — Veränderungen an den Kernen treten meist erst dann ein, wenn der ganze Zelleib kolloid umgewandelt ist, und zwar wird der Kern undurchsichtig, nimmt die gleiche tiefviolette Farbe an, wie die Granula selber, und zum Schlusse schmilzt die Zelle in einen homogenen violetten Tropfen ein. — Bemerkt sei noch, daß undurchsichtige, tiefblaue oder blauviolette Kerne auch an Zellen wahrzunehmen sind, die nichts von einer kolloiden Granulierung zeigen. — Die Erholung eines Teiles der Zellen mit gerbsäurefester Granulierung, die ich auch in der Hypophyse gerbsäurefeste Zellen nennen will, scheint, sofern der Prozeß dieser intrazellulären Kolloidbildung nicht allzu weit fortgeschritten ist, so gut wie sicher, da man nicht selten Hypophysen zu sehen bekommt, wo in weitem Umkreis oft fast alle basophilen Zellen gerbsäurefest sind, während man nie Partien begegnet, deren basophile Zellen auch nur in annähernd äquivalenter Menge durch fertiges Kolloid ersetzt wären. Auch könnte für den Fall, daß alle Zellen, die sich gerbsäurefest verhalten, dem Untergang verfallen wären, die Neubildung basophiler Elemente, die sich ja, wie ich in einer meiner letzten Arbeiten dargetan habe, aus Hauptzellen vollzieht, oft nur mit reichlicher Vermehrung dieser einhergehen, was aber bei der Seltenheit von Zellteilungen in der Hypophyse zumindest sehr unwahrscheinlich ist. — Von dieser kolloiden Umwandlung werden, wie gesagt, nur chromophile Zellen befallen, und zwar die Basophilen bei weitem häufiger als die Eosinophilen. Die gerbsäurefest-kolloide Einschmelzung von Zellen führt im Vorderlappen, manchmal auch in den basophilen Wucherungen des Hinterlappens, zur Bildung kolloid-

haltiger Follikel, indem die zentralen Zellen einer Zellinsel dem genannten Prozeß anheimfallen. Über das gerbsäurefeste Kolloid wie über die Kolloidverhältnisse in der Marksubstanz überhaupt sei weiter unten berichtet. — Das gleiche Kolloid läßt sich (entgegen den Behauptungen von Schönemann und Benda) unzweideutig in den Kapillaren namentlich des Vorderlappens sowohl in amorphem als auch kugelförmigem Zustand nachweisen, wohin es nach dem von Soyer geschilderten Vorgang gelangt. An einen Übertritt von Kolloid in die Gefäßbahn glaubt auch Rogowitsch, Thaon, wie auch Pisenti und Viola Kolloid in den Gefäßen der Hypophyse feststellen konnten.

Die zweite Kolloidart der Hypophyse, das fuchsinophile Kolloid, tritt, was Häufigkeit anbelangt, an zweite Stelle. — Wir finden es vor allem in den Zysten der Marksubstanz, ferner, wenngleich seltener, in eigenen Follikeln im Vorderlappen sowie auch diffus zwischen den Zellen oder in Bindegewebsmaschen und endlich innerhalb der basophilen Wucherungen des Hinterlappens. — Schwach fuchsinophiles Kolloid, oft von fein geronnener Beschaffenheit, finden wir vielfach zwischen den Zellen des Vorderlappens, wobei wir beobachten können, wie daselbe gewöhnlich durch Einschmelzung entgranulierter basophiler Zellen entsteht. Nur relativ selten hat man Gelegenheit, im Vorderlappen basophile Zellen, die in Umwandlung zu stark fuchsinophilem, homogenem Kolloid begriffen sind, wahrzunehmen, häufiger in den basophilen Wucherungen des Hinterlappens. Die granulierte, stark fuchsinophile Zelle erhält eine homogene Beschaffenheit, der Kern verliert seine Affinität zum Methylenblau und geht in dem fuchsinophil-kolloid umgewandelten Protoplasma unter. Schwächer färbbares fuchsinophiles Kolloid wird auch aus Hauptzellen anscheinend gleichfalls durch Zelleinschmelzung gebildet, wie ich das öfters in reinen Hauptzellenadenomen nachweisen konnte. Was das Vorkommen fuchsinophiler Kolloidmassen in den Gefäßen der Hypophyse anbelangt, möchte ich bemerken, daß bei der Beurteilung derartiger Befunde, die man sehr häufig zu machen Gelegenheit hat, große Vorsicht geboten ist, da Verwechslungen mit Blutplasma nicht sicher ausgeschlossen werden können. Auch Erdheim bemerkt, daß das Blutplasma bzw. -serum in den Gefäßen unter dem Einfluß mancher Härtungsflüssigkeit zu einer Substanz erstarrt, die man von Kolloid nicht zu unterscheiden in der Lage ist. — Immerhin kann ich mich des Eindruckes nicht erwehren, daß fuchsinophiles Kolloid in den Gefäßen vorkommt, was um so wahrscheinlicher erscheint, als gerbsäurefestes Kolloid so gut wie sicher im Gefäßapparat der Hypophyse vorhanden ist.

Endlich sei erwähnt, daß auch in der Hypophyse analog wie in der Schilddrüse fuchsinophobes Kolloid anzutreffen ist, allerdings noch weniger häufig wie in der Schilddrüse. Die Entstehung dieser Massen ist gleich wie in der Thyreoidea auf kolloide Einschmelzung von Parenchymzellen, und zwar, wie ich mich überzeugen konnte, ausschließlich der eosinophilen Zellen zurückzuführen.

Ich gelange nun zur Besprechung der Kolloidzysten der Marksubstanz und

zur Frage ihrer Entstehung. Bis in das zweite Lebensjahrzehnt lässt sich zwischen Vorder- und Hinterlappen die Rathkesche Zyste bzw. Reste dieser in mehr oder weniger erhaltenem Zustand nachweisen. Die Rathkesche Zyste erscheint namentlich beim Embryo und in der ersten Lebenszeit bei oberflächlicher mikroskopischer Untersuchung oft ohne Inhalt; wenn man jedoch eine genügende Zahl von Schnitten aus dem Organ anfertigt, sieht man stellenweise eine feingeronnene, stark retrahierte, schwach fuchsinophile Masse, die in diesem Zustand wohl kaum den Namen Kolloid verdient. Gewöhnlich entstehen im postfötalen Leben recht bald einerseits durch Abschnürungen, andererseits durch Ausstülpungen des primären Hohlraumes mehrere meist kleine Tochterzysten. Inzwischen hat auch das Zysteneipithel die gleiche Veränderung erfahren wie die Zellen im Vorderlappen, an Stelle der ungranulierten Elemente sind zum Teil granulierte Zellen, eosinophile und basophile getreten, die nun durch kolloide Umwandlung und nachfolgende Abstoßung ins Lumen zur Entstehung eines kolloiden Zysteninhaltes führen. Auch primär in das Lumen abgestoßene Zellen können sich noch später in kolloide Massen umwandeln. — Auf diese Art wären die Kolloidzysten der Marksubstanz Abkömmlinge der Rathkeschen Tasche; und bis zu einem gewissen Grade — namentlich gilt dies für jugendliche Hypophysen — ist dies auch in der Tat der Fall. Die meisten Zysten, so vor allem in Hypophysen reifer sowie älterer Individuen, haben mit der ursprünglichen Zyste wohl nichts gemeinsam, als die gleiche Lage an der Grenze der zwei Hypophysenlappen. Sie entstehen durch kolloide Einschmelzung des Parenchyms der Marksubstanz, und zwar ist die Einschmelzung gerbsäurefest-kolloid oder fuchsinophil-kolloid oder fuchsinophob-kolloid. Dabei vollziehen sich die Einschmelzungsvorgänge analog wie bei den Zellen des Vorderlappens: Chromophile beider Art verfallen der Umwandlung in gerbsäurefestes Kolloid, die granulierten und entgranulierten Basophilen liefern das fuchsinophile Kolloid, die eosinophilen das fuchsinophobe Kolloid. Gelegentlich färben sich die aus den Zellkernen resultierenden Zerfallsprodukte tiefblau und bilden oft wolkige Massen, die in dem übrigen mehr homogenen Zysteninhalt suspendiert erscheinen. — Die Vergrößerung der so entstandenen Zysten erfolgt teils durch Konfluenz, teils durch Heranziehen des benachbarten Parenchyms, wobei es oft zu einer geradezu lakanären Einschmelzung des Gewebes kommt. — Was Häufigkeit anbelangt, tritt an erste Stelle das gerbsäurefeste Kolloid, an zweite das fuchsinophile und an dritte das fuchsinophobe. Die quantitative Abschätzung wird hierbei oft wesentlich erschwert, da in einer und derselben Zyste alle drei Substanzen durcheinander vorkommen können. Meist sind im fertigen Zustand die durch Parenchymeinschmelzung entstandenen Zysten der Marksubstanz von den Derivaten der ursprünglichen Rathkeschen Höhle nicht zu unterscheiden, wobei es ganz zweckmäßig erscheint, für diese im postfötalen Leben entstandenen zystischen Bildungen gegenüber der „primären“ (Rathkeschen) Zyste die zusammenfassende Bezeichnung „Sekundärzysten“ zu wählen.

Die Frage, ob das Kolloid in den Zysten der Marksubstanz durch eine aktive sekretorische Tätigkeit der Wandzellen gebildet wird, möchte ich in negativem Sinne beantworten, da das, was man zu Gesichte bekommt, den Eindruck der lediglich durch Einschmelzungsvorgänge stattfindenden Kolloidbildung hervorruft. Ebenso halte ich dafür, daß auch das im Vorderlappen und in den basophilen Wucherungen des Hinterlappens vorkommende Kolloid durchwegs nur durch Zelleinschmelzung auf die oben beschriebene Weise zustande kommt, so daß



Fig. 1. „Sekundärzysten“ in der Marksubstanz der Hypophyse mit „lakunärer Einschmelzung“ des Parenchyms. Der lichte Zysteninhalt entspricht dem fuchsinophilen, der dunkle dem gerbsäurefesten Kolloid. Vergr. 60 fach.

alles Kolloid der Hypophyse, worauf schon Virchow hingewiesen hat, als das Produkt einer direkten Umwandlung von Hypophysenzellen aufgefaßt werden muß.

Was Vorkommen und Menge der genannten Kolloidarten betrifft, möchte ich vorläufig nur soviel sagen, daß Kolloid sowohl in Zellen als auch in Follikeln und Zysten und auch Gefäßen in Hypophysen aller Altersstufen anzutreffen ist, daß jedoch der Reichtum an Kolloid sowohl in der Gesamtmenge als auch im relativen Mengenverhältnis in den einzelnen Hypophysen großen Schwankungen unterliegt.

Die Tatsache, daß in der Hypophyse sowohl morphologisch als auch tinktoriell dem Schilddrüsenkolloid analoge Kolloidarten vorkommen, läßt die Frage berech-

tigt erscheinen, ob dem Hypophysenkolloid auch eine analoge biologische Dignität im Sinne eines Sekretes wie dem der Schilddrüse zukommt. Die Ansichten darüber sind geteilt, denn während die einen Autoren (Benda, Sterzi usw.) das Kolloid der Hypophyse als ein Degenerationsprodukt bzw. ein aus der Lebenstätigkeit der Zellen resultierendes Exkret ansehen, erblicken andere darin den Ausdruck eines Sekretionsvorganges (Pisenti und Viola, Thaon, Thom, Guerrini, Noronha usw.). Sowohl für die eine als auch die andere Theorie wurden die verschiedensten Argumente ins Treffen geführt.

Die Tatsache, daß das Kolloid der Hypophyse mit der der Schilddrüse einerseits eine gewisse Ähnlichkeit hat, das Kolloid der Schilddrüse andererseits — und das dürfen wir wohl als sicher annehmen — ein lebenswichtiges Sekret ist, könnte leicht zu der Annahme verleiten, daß auch das Kolloid in der Hypophyse ein Sekret darstellt. Hierzu kommt noch der Umstand, daß das Kolloid im Gehirnanhang einen nie fehlenden Bestandteil des Organs darstellt, und daß die ganze Anlage der Kolloidbildung den Charakter der Gesetzmäßigkeit trägt, in dem trotz der großen Schwankungen in Menge und Verteilung im Prinzip stets die gleichen Verhältnisse gefunden werden, wobei ich nur an die regelmäßig vorhandenen Kolloidansammlungen an der Vorder-Hinterlappengrenze erinnere.

Gegen die Annahme einer sekretorischen Bedeutung des Hypophysenkolloids wäre einzuwenden, daß man manchmal selbst bei normalen Individuen auffallend wenig Kolloid findet, so daß man nur schwerlich an ein wichtiges Sekretionsprodukt denken möchte. Ferner geht die Bildung der Hauptmasse des Kolloids im Gehirnanhang anscheinend stets nur mit dem Untergang der hierbei beteiligten Zellen einher, ein Vorgang, der in der Schilddrüse gleichfalls vorkommt, jedoch der aktiven sekretorischen Tätigkeit des Parenchyms gegenüber vollkommen in den Hintergrund tritt. — In Analogie mit den Verhältnissen in der Thyreoidea sollte also der Vorgang der Kolloidbildung in der Hypophyse als ein Degenerationsprozeß angesehen werden, zumal die kolloide Umwandlung ins Lumen abgestoßener, vielfach entgranulierter, also erschöpfter Zellen bei der Entstehung des Kolloids in den Zysten der Pars intermedia oft auffallend stark dominiert. — Andererseits sehen wir drüsige Organe ihr wirksames Sekret auf keinem anderen Wege bereiten als durch eine den Tod bedingende Umwandlung ihres spezifischen Parenchyms in das Sekret selber, so z. B. die Talgdrüsen und auch die Becherzellen des Darms gehen bei der Erfüllung ihrer sekretorischen Aufgabe zugrunde.

Auch an ein Exkret, das beim Stoffwechsel der Zellen ausgeschieden wird, wurde, wie ich vorhin erwähnte, bereits gedacht, ohne daß diese Ansicht strikt bewiesen worden wäre.

Die Kolloidbildung als einen rudimentären Vorgang (Erdheim) zu deuten, der im Laufe der phylogenetischen Entwicklung nur noch als die Erinnerung an eine frühere sekretorische Bedeutung des Hypophysenkolloids zurückgeblieben

wäre, verbietet die Tatsache, daß auch bei Tieren die Verhältnisse für eine Sekretion nicht mehr sprechen als beim Menschen.

Was meine eigene Ansicht anbelangt, möchte ich vorerst bemerken, daß das fuchsinophile und fuchsinophobe Kolloid in der Hypophyse im Prinzip ungefähr gleichzustellen sind den durch Einschmelzung entstandenen, analog reagierenden Degenerationsprodukten in der Schilddrüse, die sich dem eigentlichen Sekret erst sekundär beimischen. — Da die beiden genannten Substanzen in der Hypophyse nur durch den Untergang von Zellen entstehen, bin ich geneigt, dieselben als Degenerationsprodukte anzusehen und nicht als Sekrete, wie das eigentliche fuchsinophile Kolloid in der Schilddrüse, wobei ich daran erinnere, daß ich das fuchsinophobe „Kolloid“ in der Schilddrüse ebenfalls nicht als Sekret aufgefaßt habe. Anders steht es scheinbar mit dem gerbsäurefesten Kolloid. Hier ist die Ähnlichkeit mit der in der Schilddrüse in gewisser Beziehung recht groß, denn in beiden Organen sind es violette Granula, die im Protoplasma der Zellen entstehen und das genannte Kolloid zusammensetzen. Während aber in der Schilddrüse nur ein minimaler Teil dieser Zellen zugrunde geht, fallen die Hypophysenzellen vorwiegend der gerbsäurefest-kolloiden Einschmelzung zum Opfer. Vom biologischen Standpunkte ist dieser Unterschied sehr bedeutsam, denn in der Schilddrüse verlassen die Kolloidgranula das Epithel, werden also in der Tat bei Fortbestand der Zelle sezerniert, während das gerbsäurefeste Kolloid im Gehirnanhang, wie gesagt, nur durch Zelleinschmelzung zustande kommt. Ein weiterer Unterschied zwischen der gerbsäurefesten Substanz beider Organe besteht darin, daß dieselben in der Schilddrüse nur bei saurer Reaktion der Zellen (fuchsinophobe Reaktion) gebildet wird, während in der Hypophyse beide chromophile Zellarten, die Basophilen sogar häufiger als die Azidophilen, die Matrix für die gerbsäurefesten Granula abgeben.

Wenn ich nun noch die Tatsache erwähne, daß die Keratohyalinkörnchen sowie das fertige Horn gleichfalls aus einer gerbsäurefesten Substanz bestehen, daß ebensolche Granula auch in den Zellen anderer Organe, so z. B. im Pankreas, der Glandula submaxillaris, dem Corpus pineale, den Epithelkörperchen und anderen mit der angegebenen Färbung nachweisbar sind, Granula, die gleichfalls zur Homogenisierung des Zelleibes Anlaß geben, daß man endlich Zellen mit homogenem gerbsäurefesten Protoplasma auch in epithelialen Tumoren nicht selten beobachten kann, so resultiert daraus, daß die gerbsäurefesten Zellen und das aus ihnen resultierende Kolloid in der Hypophyse mit dem in der Schilddrüse außer einigen ganz oberflächlichen gemeinsamen Merkmalen gar nichts zu tun haben müssen. — Es scheint vielmehr das Auftreten der gerbsäurefesten Substanz in den Zellen überhaupt, abgesehen von der Schilddrüse, wo die gerbsäurefeste Eiweißsubstanz mit Sicherheit als ein Sekret angesprochen werden kann, ein aus der Tätigkeit der Zellen resultierendes Exkret, das vielleicht ein Erschöpfungssymptom der Zelle

darstellt, zu sein, wobei allerdings die Hypophyse von diesem Prozeß oft in besonders starkem Maße befallen zu werden pflegt. Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß übrigens auch an den Zellen des Pankreas dieser Vorgang nicht selten in weitem Umfange beobachtet werden kann, wo gelegentlich sogar regelrechte Kolloidfollikel durch zentrale Zelleinschmelzung ganz analog wie in der Hypophyse entstehen können. Während auch Zellen der Ausführungsgänge auf die gleiche Weise einschmelzen, so daß wir im Lumen dieser violetten Kolloidmassen begegnen, sind die Langerhansschen Zellinseln, soweit meine Erfahrungen reichen, stets frei von gerbsäurefester Substanz. — Daß sich fuchsinophile und fuchsinophobe kolloidartige Massen neben gerbsäurefesten nicht nur in Schilddrüse und Hypophyse vorfinden, bewies uns ein Fall von Zystenniere, deren meist kleine Zystchen mit allen drei Substanzen erfüllt waren. Trotz der tinktoriellen und morphologischen Ähnlichkeit wird doch niemand an eine Identität dieser genetisch grundverschiedenen Stoffe denken. — Ebenso habe ich gerbsäurefestes Kolloid gewöhnlich in Kugelform in verschiedenen Organen gesehen, so in der Zirbel, dem Pankreas und den Nebennieren, Organe, in denen auch gerbsäurefeste Zellen vorkommen. — Es ist eben der Begriff des „Kolloids“ kein einheitlicher, vielmehr wird darunter eine ganze Reihe eiweißartiger Substanzen subsumiert, Substanzen, unter denen sich sowohl Sekrete als auch Exkrete und Degenerationsprodukte befinden.

Ein weiterer Grund, warum ich dem Kolloid in der Marksustanz der Hypophyse eine sekretorische Bedeutung abzusprechen geneigt bin, ist der, daß in einem manchmal recht ansehnlichen Teil der Zysten, namentlich bei älteren Individuen, jegliche epitheliale Auskleidung fehlt, wodurch die betreffenden Zysten auf das Niveau toter Kolloiddepots sinken, eine Erscheinung, der wir in der normalen Schilddrüse so gut wie nie begegnen. — Nicht gar selten hat man Gelegenheit, Hypophysen zu sehen, die an der Vorderhinterlappengrenze eine ganz enorm große, gewöhnlich mit gerbsäurefestem Kolloid gefüllte Zyste aufweisen, die sich namentlich auf Kosten des Vorderlappens entwickelt hat. Dieser bildet dann zuweilen auf Horizontalschnitten nur eine recht schmale Sichel, wobei jedoch Kompressionserscheinungen am Parenchym nirgend nachweisbar sind. Es handelt sich in solchen Fällen höchstwahrscheinlich um eine Überproduktion von Kolloid infolge einer abnorm starken Einschmelzung des Vorderlappengewebes. — Solche Befunde sprechen natürlich ebenfalls gegen die sekretorische Bedeutung des Hypophysenkolloids, da es entschieden als paradox zu bezeichnen wäre, wollte man annehmen, daß sich ein spezifisches Sekret in dem Maße auf Kosten des sezernierenden Parenchyms anhäuft, zumal von einer Retention bei einer Drüse ohne Ausführungsgang nicht die Rede sein kann.

Immerhin wurde von jeher an eine Verwandtschaft des Kolloids der Hypophyse mit dem der Schilddrüse geglaubt, eine Annahme, die durch chemische Untersuchungen, bei denen im Kolloid beider Organe Thyreojodin nachgewiesen

werden konnte, bekräftigt wurde¹⁾. Inwiefern der Nachweis von Thyreojodin im Kolloid der Hypophyse für eine sekretorische Bedeutung desselben spricht, getraue ich mich mangels an Erfahrungen auf diesem Gebiete nicht zu beurteilen.

Warum sich die kolloiden Massen in der Hypophyse vorwiegend in einigen Zysten an der Vorder-Hinterlappengrenze ansammeln, das entzieht sich vollkommen unserer Beurteilung. Vielleicht spielt hierbei ein mechanisches Moment eine Rolle, das den Zweck verfolgt, den Hinterlappen des Organs, das in der gehirnwärts durch das Diaphragma abgeschlossenen Sella turcica gelegen ist, vor Schwanungen des intrakraniellen Druckes zu schützen; zumal auch die Fettdepots im parahypophysären Gewebe einem ähnlichen (mechanischen) Zwecke zu dienen scheinen. Diese nur mit größter Reserve ausgesprochene Vermutung würde ganz gut mit einer Beobachtung Stumpfs in Einklang stehen, daß nämlich beim Hydrocephalus chronicus hauptsächlich der Vorderlappen der Hypophyse komprimiert wird, während der nervöse Teil lange Zeit hindurch vor den Folgen des abnormen Druckes bewahrt bleibt. Und in der Tat liegt der Hinterlappen in einer geschützteren Lage als der Vorderlappen, da er hinten und oben von der nach vorn geneigten hinteren Sattellehne, vorn von dem Kolloiddepot der Marksustanz und seitlich von Fettgewebe umschlossen wird. — Und da der nervöse Teil der Hypophyse, wie fast allgemein angenommen wird, der Abfuhr des Vorderlappensekretes dient, erscheint bei seinem lockeren Bau der Zweck solcher mechanischer Schutzvorrichtungen recht einleuchtend.

Am Ende der Arbeit will ich noch darauf aufmerksam machen, daß die beschriebene Doppelfärbung mit polychromem Methylenblau und Säurefuchsin nach Formolfixierung sehr gute Resultate bei der Darstellung von Plasmazellen liefert, wobei der Zelleib gelbrot, der Kern tiefblau mit scharfer Radspeichenstruktur und dem charakteristischen perinukleären lichten Hof hervortritt. — Eosinophile Zellen, die so häufig mit Plasmazellen vergesellschaftet sind, erscheinen fuchsinrot und deutlich granuliert.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

- Fig. 1. Schnitt aus einer Schilddrüse eines Kindes. Doppelfärbung. Vergr. 350 fach. a) Zwei in Bildung begriffene fuchsinophile Follikel; b) neu gebildeter Follikel; c) älterer fuchsinphiler Follikel, dessen Epithel zahlreiche kleinste lichte Kügelchen aufsitzen (höchstwahrscheinlich fuchsinophile Sekrettröpfchen und nicht Schrumpfakuolen); d) Flachschnitt durch einen reifen Follikel.
- Fig. 2. Schnitt aus der Schilddrüse eines älteren Menschen. Doppelfärbung. Vergr. 330 fach. a) Fuchsinphiler Follikel mit fuchsinophilen Zellen in der oberen und fuchsinophoben Zellen in der unteren Hälfte.
- Fig. 3. Schnitt aus der Schilddrüse eines Erwachsenen. Doppelfärbung. Vergr. 330 fach. Neubildung gerbsäurefester Follikel durch gerbsäurefest-kolloide Einschmelzung interfollikulärer Zellhaufen. — a) Fertiger, gerbsäurefester Follikel, längs des Epithels eine

¹⁾ Trautmann bezweifelt, ob auf Grund dieser Übereinstimmung mit der Thyreoidea die Hypophyse in engem Zusammenhang mit dieser steht.

Reihe feiner gerbsäurefester Granula, im Begriff, sich dem übrigen Follikelinhalt beizumischen; an der oberen Hälfte eine kolloid eingeschmolzene Epithelzelle; im Kolloid einige evidente Schrumpfvakuen.

- Fig. 4. Schnitt aus der Hypophyse eines älteren Menschen. Doppelfärbung. Vergr. 110 fach. Follikel mit fuchsinophoben Massen aus abgestoßenen, in fuchsinophob-kolloider Umwandlung befindlichen Zellen.
- Fig. 5. Schnitt aus der Hypophyse eines Erwachsenen. Doppelfärbung. Vergr. 260 fach. a) Basophile Zellen; b) eosinophile Zellen, die Mehrzahl mit einem deutlichen „juxtanukleären Fleck“; c) gerbsäurefeste Zellen (basophile und eosinophile).
- Fig. 6. Schnitt aus der Hypophyse eines Erwachsenen. Einfache Färbung. Vergr. 580 fach. a) und b) Hypophysenzellen in verschiedenen Stadien der gerbsäurefest-kolloiden Umwandlung (gerbsäurefeste Zellen).

Literatur.

1. Andersson, Zur Kenntnis der Morphologie der Schilddrüse. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1894. — 2. Benda, Pathologische Anatomie der Hypophyse. Handb. d. Anat. d. Nervensystems Bd. 2. — 3. Blum, zitiert nach Bircher, Lubarsch-Ostertag, Bd. 15, Jahrg. 1. — 4. Bozzi, Untersuchungen über die Schilddrüse. Zieglers Beitr. Bd. 18, 1895. — 5. Chvostek, Das konstitutionelle Moment in der Pathogenese des Morbus Basedowi. Ztschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. Bd. 1, H. 1. — 6. Erdheim, Über einige menschliche Kiemenderivate. Zieglers Beitr. Bd. 35, 1904. — 7. Fränkel, E., nach Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 1912. — 8. Guerrini, Über die Funktion der Hypophyse. Ztbl. f. path. Anat. Bd. 16, 1905. — 9. Hürthle, Beiträge zur Kenntnis der Sekretionsvorgänge in der Schilddrüse. Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 56, 1894. — 10. Kocher, A., Die histologischen und chemischen Veränderungen der Schilddrüse bei Morbus Basedowi usw. Virch. Arch. Bd. 208, 1912. — 11. Kraus, E. J., Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens des menschlichen Hypophysen zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. Zieglers Beitr. Bd. 58, 1914. — 12. Langendorff, Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüse. Arch. f. Physiol., Suppl. 1889. — 13. Lobenhoffer, Beitrag zur Lehre der Sekretion in der Struma. Mitteil. aus d. Grenzgeb. Bd. 20, 1909. — 14. Müller, L. R., Beiträge zur Histologie der normalen und erkrankten Schilddrüse. Zieglers Beitr. Bd. 19, 1896. — 15. Noronha, Contribution à l'étude histolog. de l'hypophyse. Arquivos do Instit. bact. Camara Pest. Tome IV, fasc. 1. — 16. Pisenti und Viola, Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Hypophyse usw. Ztbl. f. med. Wissenschaft. Nr. 25 u. 26, 1890. — 17. Rogowitsch, Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Zieglers Beitr. Bd. 4, 1889. — 18. Schmid, E., Der Sekretionsvorgang in der Schilddrüse. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 47, 1896. — 19. Schönemann, Hypophyse und Thyreoidea. Virch. Arch. Bd. 129. — 20. Soyer, Compt. rend. de l'Assoc. des Anatom. XI. Nancy 1909. — 21. Sterzi, zitiert nach Trautmann. — 22. Stumpf, Untersuchungen über das Verhalten des Hirnanhangs bei chronischem Hydrozephalus usw. Virch. Arch. Bd. 209, 1912. — 23. Thaon, zitiert nach Trautmann. — 24. Thom, Untersuchungen über die normale und pathologische Hypophysis cerebri d. Menschen. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 57, 1901. — 25. Trautmann, Anatomie und Histologie der Hypophysis cerebri einiger Säugern. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74, 1909. — 26. Unna, nach Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 1912. — 27. Virchow, zitiert nach Trautmann.



