

## XIII.

# Über die morphologisch nachweisbaren Fettsubstanzen und die Oxydasereaktion in der menschlichen Thyreoidea.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern.)

Von

E. Haerberli, prakt. Arzt,

gew. Assistent am Pathol. Institut, jetzt Assistent an der Med. Klinik in Bern.

Ausführliche Angaben über Fett in der Schilddrüse gibt Erdheim in seiner Arbeit „Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea usw.“.

Die Resultate der Untersuchungen, welche sich auf Material des Wiener Pathologischen Institutes beziehen, faßt Erdheim wie folgt zusammen:

„In der normalen menschlichen Schilddrüse (mit Ausnahme der ersten Lebenswoche) sind am zentralen, dem Lumen anliegenden Saume regelmäßig Körnchen zu finden, die im nativen Zustand eine gelbgrüne Farbe besitzen. Diese geben Sudan-, Scharlachrot- und Osmiumreaktion, werden in Alkoholäther vollständig gelöst, ohne Hinterlassung eines farbigen Rückstandes. Sie bestehen aus ölsäurehaltigem Fett. Im Beginn des Auftretens ist ihre Zahl und Größe gering, sie nimmt in der Folge bis ins Greisenalter hinauf regelmäßig zu. Im zweiten Dezennium konfluieren die feinen Körnchen zu mittelgroßen, und diese gruppieren sich im vierten Dezennium zu kerngroßen kugeligen Drusen. Letztere übertreffen im Greisenalter selbst die Kerne an Größe. Die Gesamtmasse der Körner nimmt im extrauterinen Leben kontinuierlich zu und gestattet ein Urteil über das ungefähre Alter. Die Lage der Körnchen am zentralen Zellsaum ist, soweit es die Zellhöhe gestattet, in allen Fällen konstant. Mit der Kolloidsekretion haben die Körnchen nichts zu tun. Sie hängen vielleicht mit der Schilddrüsenfunktion zusammen, die man innere Sekretion nennt. Diese Fettsubstanz der Schilddrüse hat keine giftigen Eigenschaften.“

Bei Tieren hat Erdheim ebenfalls Körner in den Epithelien gefunden, die er als Fettgranula anspricht.

Fettzellen im bindegewebigen Teil der Schilddrüse findet Erdheim 17mal unter 100 Fällen. Bei Kindern wurden niemals Fettzellen gefunden, obwohl der Panniculus oft sehr gut entwickelt war. Der allgemeine Ernährungszustand ist nicht ausschlaggebend für die Fettmenge in der Schilddrüse. Nach Ehrlich (zitiert bei Erdheim) soll Hyperämie zu Fettablagerung in Gestalt großer Tropfen im Bindegewebe führen.

Frühere Angaben über Fett in der Schilddrüse werden von Erdheim zusammengestellt. Ich gebe hier das Nötigste wieder, zum Teil nach den Originalen.

Koelliker spricht in seiner Gewebelehre von zwei Körnerarten in den Epithelien, von denen die eine Fettreaktion gäbe.

Langendorff beschreibt in den Epithelien von Kälber- und Hundeschilddrüsen Körner, die er für Fett hält.

Barber bringt die von ihm gesehenen Pigmentkörner, die er in Epithelien von Hundeschilddrüsen beobachtet hat, in Zusammenhang mit zerfallenden roten Blutkörperchen im Follikelinhalt.

Andersson beschreibt Körner beim Kaninchen, Bozzi beim Menschen; beide halten sie für Fettkörner.

Ebenso L. R. Müller. Dieser Autor hält das Vorkommen von Fett in den Epithelzellen für eine Degenerationserscheinung; er findet die Fettkörner nur bei alten Leuten regelmäßig, bei jungen nie.

Seit Erdheim sind eine Reihe von Publikationen erschienen, die gelegentlich Körner in den Schilddrüsenepithelien erwähnen.

Traina beschreibt in den atrophischen Schilddrüsenepithelien von hungernden Kaninchen Fettkörner, die in Zahl, Größe und Form durch den Hungerzustand nicht geändert werden. Mit den Altmannschen Granula stehen sie in keinem direkten Zusammenhang. Über menschliche Schilddrüsen macht Traina keine Angaben, weil diese anderweitige pathologische Verhältnisse zeigten.

D. Karwicka weist in der Schilddrüse doppeltbrechende Substanzen nach. Von 20 Drüsen enthielten 8 doppeltbrechende Substanz, wobei ein Einfluß von Alter und Erkrankung nicht erkennbar war. Die anisotropen Kugeln lagen fast ausschließlich in den Epithelien.

In zahlreichen Pigmentstudien, besonders ausführlich bei Hueck, wird auf das Pigment in den Schilddrüsen aufmerksam gemacht und auf die Verwandtschaft mit den Lipoiden hingewiesen. Hueck rechnet das Pigment der Epithelzellen zum Lipofuszin.

Clerc erwähnt die fetthaltigen Pigmentkörner in den Schilddrüsenepithelien bei Individuen von über 50 Jahren; die Körner färben sich mit Scharlach, geben aber keine Eisenreaktion.

Aus der französischen Literatur ist die Arbeit von Loeper und Esmonet zu erwähnen. Diese Autoren finden normalerweise weder bei jungen noch bei ausgewachsenen Menschen oder Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Hund) in den Epithelien der Schilddrüse Fett in Körnerform; es fehlt z. B. bei Individuen, verstorben an Schädelfraktur oder Hirnblutungen. Dagegen sind Fettkörner außerordentlich häufig bei allen möglichen pathologischen Zuständen: sowohl bei Anomalien der Schilddrüse (Adenom, Karzinom) wie bei Erkrankungen anderer Organe und bei allen Infektionen und Intoxikationen, bei Kachexien aller Art finden Loeper und Esmonet geradezu konstant Fett in den Schilddrüsenepithelien. Staubbörmiges Fett namentlich oft bei Tuberkulose, Fett in größeren Tropfen, auch in großen Tropfen, findet sich in ganz normalen wie in hochgradig degenerierten Schilddrüsen. Die Fetttropfen sind löslich in Alkohol und Äther. Über Menge des Fettes mit Rücksicht auf Alter oder Krankheit des Individuums werden keine näheren Angaben gemacht.

Roger und Garnier sprechen sich in ihren Arbeiten über Schilddrüsen nicht aus über den Fettgehalt derselben.

Die angeführten Angaben über Fettsubstanzen in der Schilddrüse des Menschen erheben nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Es geht aus denselben hervor, daß über die Frage des normalen Vorkommens von morphologisch nachweisbarem Fett noch nicht vollständige Einigkeit herrscht.

Meinem früheren Lehrer und Chef, Herrn Prof. Wegelin, verdanke ich die Anregung zu Untersuchungen in dieser Richtung.

### Das Material.

Die Drüsen stammen mit ganz wenigen Ausnahmen von Individuen, welche den größten Teil ihres Lebens in unserem Lande, speziell im Kanton Bern, zugebracht haben. Diese Angaben sind nicht überflüssig, weil wir heute durch die verschiedenen Arbeiten aus dem Berner Pathologischen Institut wissen, daß auch die scheinbar normalen, d. h. nicht knotenhaltigen Schilddrüsen unseres Kropflandes ganz besondere histologische Eigentümlichkeiten darbieten, Abweichungen, die auf Schädigung durch die Kropfnose zurückgeführt werden müssen (Wegelin).

Die nachstehenden Tabellen geben Auskunft über Gewicht der Drüsen, über Alter und Todesursache des Trägers und sollen so möglichst vielseitig orientieren über die zur Beurteilung einer Schilddrüse wichtigen Nebenumstände. Bei jüngeren Individuen wurden nur Drüsen ohne Knoten verwendet, bei älteren war dies nicht möglich. Wie Clerc, fand ich bei allen Schilddrüsen älterer Individuen Knoten.

Die Drüsen wurden wenige bis 24 Stunden nach dem Tode der Leiche entnommen. Zur einwandfreien Beurteilung der Zellstruktur ist demnach das Material nicht geeignet. Gegenüber dem Einwand aber, daß sich nicht bloß die feine Zellstruktur, sondern auch die Menge der morphologisch als Körner vorhandenen Fettsubstanzen in dieser Zeit verändert haben könnte, verweise ich auf Traina. Von diesem Autor sind Untersuchungen angestellt worden, ob und wie bald nach dem Tode eine Vermehrung der morphologisch nachweisbaren Fettsubstanzen in der Zelle vorkomme. In seiner Arbeit ist auch die einschlägige Literatur berücksichtigt. Traina kommt zum Schluß, daß Zunahme des Fettgehaltes der Zelle in den ersten 24 Stunden post mortem nicht eintritt. Nach den wenigen Versuchen, die ich in dieser Richtung angestellt habe, bin ich zur Ansicht gekommen, daß auch in der Schilddrüse eine merkbare Veränderung der Fettmenge oder Umsetzung zu größeren Körnern durch Konfluenz mehrerer kleiner Granula nicht vorkommt im Verlauf von Stunden bis zu einem Tage.

Alter, Geschlecht	Krankheit u. Todesursache des Trägers	Gewicht Gramm	Fall	Protokollangabe: Jahr/Sekt. Nr.
Fötus u. Neonati:				
Fötus	Mutter gest. an malignem Lymphom	2	8	19 12/151.
Fötus, 28 cm lang	Mutter gest. an Miliartuberkulose	0,75	48	12/254.
Neonatus	Erstickung, Struma cong.	13	12	Jennerspital, 17. V. 12.
"	Erstickung	10	24	12/174.
"	totgeboren	—	102	14/102.
"	in Steißlage totgeboren	—	103	14/150.
"	asphyktisch geboren	—	104	14/151.
10 Std. altes Kind	Erstickung bei Thymushyperplasie	2,0	39	12/227.
1 Tag, Mädch.	Enkephalokele	5,5	81	Kinderspital, 21. XII. 12.
1 Tag, Knabe	Lungenatelektase	—	105	14/152.
0—5 Jahre:				
8 Tage	Pneumonie	3	84	12/367.
4 Woch., w.	Bronchialpneumonie, Inanition	2,5	37	Kinderspital, 8. VII. 12.
6 Woch., m.	Bronchopneumonie, Mikrocephalus	2,5	42	—
5 Woch.	Enteritis catarrhalis	3	29	Kinderspital, 12. VI. 12.
3 Mon., m.	Empyem	6	13	Kinderspital, 20. V. 12.
3 Mon., w.	Lungentuberkulose, Lues cong.	4	5	Kinderspital, 4. V. 12.
4 Mon., w.	Pneumonie	2	86	Kinderspital 5. I. 13.
4 Mon., m.	Pneumonie, Gastroenteritis	2	87	" 10. I. 13.
4 Mon., w.	Pneumonie, Enteritis	1,5	92	" 26. I. 13.
5 Mon., w.	Sepsis	2,0	6	" 8. V. 12.
8 Mon., w.	Lob. Pneumon.	2,0	1	" 22. IV. 12.
8 Mon., m.	Miliartuberkulose	4	20	" 22. V. 12.
8 Mon.	Enteritis	—	64	" 23. VI. 12.
10 Mon.	Mikrocephalus	—	106	" 3. VI. 14.
1jährig	Sepsis	5	33	12/157.
1¼, m.	Pneumonie	6	94	Kinderspital 31. I. 13.
1½, w.	lob. Pneumonie	5	56	" 13. X. 12.
2, "	Verbrennung	17	88	—
2, m.	Bronchopneumonie, Pertussis	10	50	12/257.

Alter, Geschlecht	Krankheit u. Todesursache des Trägers	Gewicht Gramm	Fall	Protokollangabe: Jahr/Sekt. Nr.
2jährig, m.	Bronchopneumonie, Pertussis	6	55	Kinderspital 7. X. 12.
2½,, w.	Lues congenita	—	57	„ 10. IX. 12.
3 „ m.	Verbrennung	10	65	12/335.
3 „	Bronchopneumonie, Pertussis	19	30	Kinderspital 14. VI. 12.
4 „ w.	Verbrennung	14	34	12/198.
4½,,	Miliartuberkulose	23	23	Kinderspital 6. VI. 12.
5 „	Schädelfraktur	25	19	12/121.
6—10 Jahre:				
6jährig	Diphtherie	35	75	—
6 „ w.	Glomerulonephritis	12	2	Kinderspital 30. IV. 12.
7 „ w.	Hydrokephalus	10	7	„ 10. V. 12.
8½,, m.	Pseudoleberzirrhose	13	54	„ 2. IX. 12.
10 „ w.	Endocarditis verruc.	40	40	„ 24. VII. 12.
10 „ m.	Meningitis tub.	12	46	„ 8. VIII. 12.
10 „ m.	Schädelfraktur	8	25	12/176.
10 „	Meningitis tub.	18,5	27	12/180.
10 „	Meningitis tub. Pneum.	12,5	28	12/178.
10 „ w.	Miliartuberkulose	13	52	Kinderspital 23. VIII. 12.
11—20 Jahre:				
11jährig w.	—	31	95	—
12 „ w.	Peritonitis purulenta	21	34	12/198.
13 „ w.	Peritonitis, Endokarditis	52	47	12/253.
15 „ w.	Basedowstruma	—	45	Mikr. Buch 1912. 689.
15 „ m.	Peritonitis purulenta	42	51	12/327.
15 „	Aorteninsuffizienz	22	77	12/352.
15 „ m.	Poliomyelitis acuta	30	89	—
19 „ m.	Typhus abd.	36	15	12/156.
19 „ w.	Eclampsia gravid.	Struma	70	12/342.
21—30 Jahre:				
21jährig, m.	Verblutung bei Femurfraktur	58 (Str. diff.)	21	12/161.
21 „ m.	chron. Lungentub.	35	35	Steigerhubel 26. VI. 12.
22 „ w.	Melanosarkom	105 (Str. nod.)	62	12/329.
23 „ w.	chron. Nieren- u. Lungentuberkulose	13	79	12/361.
23 „ m.	Sepsis, Pneumonie	35	74	12/349.
25 „ m.	Ileotyphus	28	58	12/316.
26 „ w.	Paratyphus	27	22	12/163.
26 „ w.	perniz. Anämie, Hyperemesis grav.	20 (Knoten)	80	12/362.
28 „ m.	Botriocephalus-anaem.	—	96	12/227.
29 „ m.	chron. Lungentuberkulose	32	3	Steigerhubel 20. IV. 12.
29 „ w.	Verbrennung, Sepsis, Gravidität	51	101	14/127.
30 „ w.	Larynx-Lungentuberkulose	—	9	12/152.
31—40 Jahre:				
32jährig, m.	Pankreatitis haemorrhag.	85 (Str. nod.)	73	12/347.
32 „ m.	Morb. Addisoni	55	51	—
32 „ w.	op. Struma adenomat.	—	37	Mikr. Buch 1913, 1047.
34 „ w.	Lungenemphysem, Apoplexie	17	49	13/255.
34 „	Morb. Basedowii	op. Str.	66	Mikr. Buch 1912, 1040.
34 „ m.	Opiumvergiftung	38	93	1913/21.
34 „ w.	Placenta praevia	Struma	99	—
35 „ m.	Pneumonie, progr. Paralyse	17	82	Waldau 23. XII. 12.
35 „ m.	perniziöse Anämie	69	11	12/154.

Alter, Geschlecht	Krankheit u. Todesursache des Trägers	Gewicht Gramm	Fall	Protokollangabe: Jahr/Sekt. Nr.
36jährig, m.	Rektumkarzinom	34	100	1914/102.
39 „ m.	Pneumonie, progr. Paralyse	30	26	Steigerhubel 10. VI. 12.
39 „ m.	Endokarditis	52	18	12/159.
40 „ m.	Aorteninsuffizienz	Struma	90	1913/15.
40 „ m.	Pneumonie	25	53	12/267.
41—50 Jahre:				
41jähr., m. (aus Mähren)	chron. Lungentuberkulose	20	78	Steigerhubel XII, 1913.
42jährig, m.	lobuläre Pneumonie	49	60	1912/325.
42 „ m.	Schluckpneumonie	26	10	12/155.
42 „ m.	Mitralstenose, Pneumon.	24	83	12/363.
42 „ m.	chron. Lungentuberkulose	42	32	12/196.
43 „ m.	Bronchopneumonie	98	44	Mikr. Buch 12, 399.
43 „ m.	Lobärpneumonie	48	16	Steigerhubel 20. V. 12.
44 „ m.	chron. Lungentuberkulose	35	91	12/18.
45 „ m.	Peritonit. fibr. purul.	85	43	12/242.
46 „ m.	Peritonit. fibr. purul.	21	38	—
50 „ w.	chron. Lungentuberkulose	29	4	12/144.
51—60 Jahre:				
51jährig, m. (Italiener)	Endokarditis, Mitralinsuff.	58 (Str. diff.)	31	12/194.
52jährig, w.	verjauch. Ovarialkystom	60	72	12/346.
53 „ m.	Pankreaskarzinom	65	71	12/345.
53 „ w.	Lungenembolie	37 (m. kl. Kn.)	14	12/157.
54 „ m.	Tetanus	28	98	13/282.
58 „ m.	Schädelfraktur	105	63	12/332.
Über 61 Jahre:				
61jährig, m. (Schwede)	Endocard. ulc.	40	17	12/158.
64jährig, m.	Schrumpfniere	25	59	Steigerhubel 18. XI. 12.
67 „ m.	Carc. cesoph.	—	68	12/339.
69 „ m.	Karz. des Mediast.	60	76	12/344.
88 „ m.	Rupt. cordis	60	69	12/341.

### Methoden.

Zur Orientierung und Übersicht wurden im Anfang regelmäßig Zupfpräparate angefertigt, zum Teil nach vorausgegangener Isolierung in 5% Ammoniumchromat. Später ersetzten die aus unfixiertem Material hergestellten Gefrierschnitte diese Zupfpräparate. Namentlich bei älteren Drüsen bekommt man auf diese Weise recht klare Bilder über Menge und Verteilung der stark lichtbrechenden, gelblich-grünlich schimmernden Tröpfchen, welche als Fetttröpfchen angesprochen werden müssen. Vorteilhafter sind aber noch Gefrierschnitte von formolfixiertem Material, weil der Follikelinhalt bei diesen meist nicht ausfällt.

Zur Durchuntersuchung wurde die von Herxheimer empfohlene, mit Natronlauge versetzte 70% alkoholische Scharlachrotlösung benutzt, meist zugleich mit nachfolgender Hämalaunkernfärbung. Die einfache, bequeme Methode gibt ganz befriedigende Resultate. Die grünlichen Körner der ungefärbten Schnitte werden intensiv scharlachrot gefärbt, auch die kleinsten. Auf die kleinen Unterschiede der Intensität der Färbung und die von Fall zu Fall etwas wechselnde Farbtönung darf man kein großes Gewicht legen. Wenn man an derselben Drüse nach nur mehrtägiger oder monatelanger Formolfixierung Scharlachfärbung macht, bekommt man in den verschiedenen Präparaten nur sehr geringe Farbnuancen; nach jahrelanger Formolfixierung färben sich die Fettkörner etwas blasser. Eine wesentliche Änderung der Fettmenge bei langer Fixierung ist nicht zu konstatieren; ein partielles Gelöstwerden gewisser Fettsubstanzen ist möglich, aber quantitativ gering; am ehesten mag eine chemische Veränderung, eventuell Abspaltung von Seifen oder Fettsäuren

vorkommen, was dann die Färbbarkeit der Fettsubstanzen etwas ändern könnte. Ich konnte etwas Derartiges nicht mit Sicherheit nachweisen.

### Vorkommen, Menge und Verteilung der Fettsubstanzen in der Schilddrüse des Menschen, nach Alter und Krankheitszustand des Trägers zusammengestellt.

Von Föten und Neugeborenen kamen leider nur wenige Drüsen zur Untersuchung. In allen diesen Drüsen konnte ich zu meiner Überraschung scharlachrote Körner nachweisen. Die scharf konturierten, blaßscharlachroten, runden Körner liegen in Ein- oder Zweizahl im Zelleib der wandständigen wie der desquamierten Follikelepithelien. Die Granula, meist unter  $1\ \mu$ , selten bis  $2\ \mu$  im Durchmesser messend, also nur mit Immersionssystem deutlich, liegen mehr an der Peripherie der Zelle, selten in Kernnähe. Im Stroma der Septen finden sich, den spindelförmigen Bindegewebskernen anliegend, ziemlich intensiv rote Fettröpfchen, die 2—3mal größer sind als die Granula in den Epithelien, manchmal zu kleinen Konglomeraten zusammengestellt. Im ungefärbten Schnitt sind diese Körner als scharf konturierte, grünlich schimmernde Granula sehr gut erkennbar. Erdheim hat bei Föten Fettgranula vermißt.

In allen 20 Drüsen von Kindern bis zu 5 Jahren wurden scharlachgefärbte Körner gefunden. In den Drüsen unter 1 Jahr ist die Zahl der Körner noch nicht so groß wie bei den mehrjährigen. Immer aber trifft man, sowohl in den wandständigen wie in den desquamierten Follikelepithelzellen feinste staubförmige, blaßrote Körner, im Durchmesser meist ca.  $1\ \mu$ , selten bis  $2\ \mu$  messend. Im bindegewebigen Stroma findet man meist reichlich Granula von größerem Kaliber ( $10\ \mu$  bis sogar  $14\ \mu$ ) und stärkerer Scharlachfärbung als diejenigen in den Epithelzellen. Die Fettkörner wurden auch nicht vermißt bei einem 6 Wochen alten Kinde, gestorben an Inanition (mit kong. Hirndefekt). Auch hier waren die Körner im Stroma größer und reichlicher als in den Follikelepithelien. In einzelnen Schilddrüsen, besonders deutlich bei einem 8 Monate alten Kinde (F. 20), bilden die Fettgranula Säume, wie sie Erdheim beschreibt: die Körner liegen hauptsächlich im zentral-, d. h. lumenwärts gelegenen Teil der Zelle. Da, wo die Kerne nicht ganz basal liegen, sieht man auch Fettröpfchen zwischen Kern und Basis der Zelle.

Im ganzen bieten die Drüsen dieser Altersstufe ein recht gleichartiges Bild was den Fettgehalt anbetrifft, so sehr auch das histologische Bild im übrigen variiert, nämlich Größe der Follikel, Ausdehnung der Desquamation, Entwicklung des Bindegewebes und Zahl der chromatinreichen, großen Kerne.

Interessant ist der Vergleich der 3 Drüsen von Kindern, verstorben an Bronchopneumonie mit Pertussis. Nur die eine der Drüsen zeigt sehr starke Füllung der Blutkapillaren, die zweite ganz geringe Blutfüllung. Im ersten Falle treten die weit auseinanderstehenden Follikel bei schwacher Vergrößerung als rötliche Ringe hervor. Bei Immersion zeigt sich, daß die niedrigen Follikelepithelien ganz angefüllt sind mit staubfreien Körnern. Die zweite Drüse mit der geringsten Blutfüllung zeigt eine mäßige Menge staubförmiges Fett. Die dritte Drüse nimmt, was Blut-

füllung anbetrifft, eine Mittelstellung ein; ihr Fettgehalt ist reichlicher als bei der zweiten Drüse, reicht aber lange nicht an denjenigen der erstgenannten heran.

Bei den Drüsen von 5—10jährigen Individuen nimmt vor allem die Menge der Fettkörnchen zu; die zentral gelegenen Zellpartien sind meist vollgepfropft mit intensiv scharlachroten Körnern, die selten größer sind als  $1-2\ \mu$ ; rote Säume sind recht häufig. Die desquamierten Zellen, die ganz außerordentlich häufig vorkommen, besitzen durchaus nicht mehr Fettkörner als die wandständigen Zellen. In den Kapillaren und größeren Gefäßen findet sich mitunter (F. 2), wie auch schon bei jüngeren Drüsen, ein homogener, gelbrötlicher Inhalt. Auch bei stärkster Vergrößerung löst sich diese Masse nicht in Körner auf.

Im 3. Dezennium nimmt nicht nur die Menge der Granula immer noch zu, sondern es treten nun auch Tröpfchen von  $2-3\ \mu$  Durchmesser auf; ob sie durch Eigenwachstum oder Konfluenz von kleineren Tröpfchen entstehen, bleibt unentschieden. Ihre Form ist meist rundlich, selten eckig, die Konturen scharf. Die zentralen Partien erscheinen meist etwas heller als die Peripherie. In manchen Follikeln findet man rote Säume. Die deutliche Ausbildung von Säumen ist ganz von der Höhe des Epithels abhängig, wie Erdheim schon klar erkannt hat. Bei unseren Bernerdrüsen ist das Epithel oft sehr ungleich hoch, meist recht niedrig, und die Kerne oft von ganz ungleicher Größe, so daß die Bedingungen für Saumbildung seltener gegeben sind. Neu gegenüber früheren Altersperioden ist das Auftreten kugeligter Massen von rundlicher Form und ca.  $20\ \mu$  Durchmesser, die frei im Follikellumen liegen und sich stark mit Scharlachrot färben. Im Hämalaun-Eosinschnitt zeigen sich einzelne dieser Gebilde als leicht bräunliche Massen, die sich aus kurzen, kristallähnlichen Stäbchen zusammensetzen (F. 77, F. 36) und welche in einem hellen, kreisförmigen Felde regellos nebeneinander liegen.

Im Alter von 21—30 Jahren nehmen die Körner namentlich an Größe zu. Im Follikelinhalt treten öfters körnige, scharlachrote Kugeln vom Durchmesser bis  $10\ \mu$  auf, die nach Alkohol-Ätherbehandlung als krümelige, manchmal leicht bräunlichgelbe Massen sichtbar bleiben. In vielen solchen Massen ist ein Kernrest nachweisbar, es handelt sich also um vollständig verfettete Zellen.

Die beiden Anämien dieser Altersstufe fallen auf durch ihr total verschiedenes Bild, was die Fettmenge anbetrifft. In F. 96 ist die Verfettung eine ganz hochgradige. In F. 80 ist die Fettmenge nicht größer als in den andern Drüsen desselben Alters, obschon die bekannten degenerativen Erscheinungen des Epithels nicht etwa fehlen.

In beiden Schilddrüsen wurde keine doppeltbrechende Substanz gefunden.

Die Drüsen zwischen 31 und 40 Jahren zeigen durchweg einen starken Gehalt der Epithelzellen an scharlachfärbbaren Körnern. Während in manchen Zellen die Fettsubstanz meist nur als staubförmige Tröpfchen, vom eben meßbaren Durchmesser bis  $2\ \mu$  auftritt, findet man jetzt recht oft Tropfen von  $5-7-10\ \mu$  Durchmesser, Körner, die halbkerngroß sind. In den meisten Drüsen findet man im Follikelinhalt nicht selten körnigkugelige Massen vom Durchmesser bis  $20\ \mu$  total verfettete Zellen. Sie färben sich mit Scharlach mehr gelblichrot als scharlachrot.

Solche Körnerkugeln liegen nicht allein inmitten desquamierter Zellen, sondern oft in Follikeln mit gut erhaltenem Wandbelag. Daß sie durch Alkohol-Ätherbehandlung nicht vollständig verschwinden, wurde schon erwähnt. Aber auch in den wandständigen Epithelien treten in einigen Drüsen gelblichbräunliche Pigmentkörner auf, welche nach Alkohol-Ätherbehandlung (im Zelloidinschnitt) sichtbar bleiben.

Starke Anhäufung von Fettkörnern finden wir ebenfalls in den Epithelien der Drüsen im 5. Dezennium. Körner unter  $2\ \mu$  Größe treten zurück; die meisten Körner messen  $2-5\ \mu$  im Durchmesser. Im ungefärbten Gefrierschnitt fällt auf, daß die Fettkörner nicht grünlich schimmern, sondern mehr eine gelblichbräunliche Schattierung angenommen haben. Die Menge der bräunlich pigmentierten Körnerkugeln im Follikelinhalt und der ganz verschiedenkalibrigten Körner in den Epithelzellen wechselt innerhalb weiter Grenzen.

Im Fall 83 mit Mitralstenose, wo eine starke Hyperämie besteht, sind manche Follikel ganz gefüllt mit total verfetteten Epithelzellen; auch die wandständigen Follikelepithelien enthalten reichlich Fett.

In den meisten Fällen von Lungentuberkulose ist auffällig der ganz geringe Gehalt der Stromasepten an Fettkörnern, bei starker Verfettung der Epithelzellen.

In den Drüsen der über 50 Jahre alten Leute findet man Fettsubstanzen in großer Menge. Entsprechend der Abflachung der Epithelien sind rote Säume kaum je zu beobachten. Die Fettgranula zeigen sehr verschiedenes Kaliber, die meisten messen  $4-6\ \mu$ . Außer dem Kern ist sehr oft gar nicht viel mehr anderes als Fettgranula in den wandständigen Epithelien zu sehen. Auch nach Äther-Alkoholbehandlung bleiben in den Zellen bräunliche Pigmentkörner bestehen. Bräunliche, körnige Pigmentkugeln im Follikellumen sind sehr häufig. Es ergibt sich aus dem Vorhergehenden, daß in allen untersuchten Schilddrüsen Körner nachweisbar waren, die mit Scharlachrot färbbar sind.

Schon bei Föten und Neugeborenen sind solche Granula nachweisbar; die Menge nimmt mit den Jahren immer zu, was Größe und Zahl anbelangt. Die Befunde Erdheims konnten von mir in jeder Hinsicht bestätigt werden; meine Beobachtungen weichen nur darin von den seinigen ab, daß Erdheim bei Föten keine Fettkörner fand.

Im folgenden sollen noch einige ergänzende Beobachtungen mitgeteilt werden.

Recht häufig begegnete ich in den Schnitten Bildern von Bläschenneubildung (Isenschmid, Sanderson), nämlich Wulstbildung und Septenbildung durch die Follikelepithelien. Ich fand mehrmals, daß die Epithelien der Wülste und diejenigen der Septen sich im Fettgehalt von den übrigen Zellen der Wand gar nicht unterscheiden. Diese Beobachtung läßt wohl den Schluß zu, daß es sich in diesen Zellen nicht um Fetteinlagerung infolge Zelldegeneration handelt, denn die Zellen befinden sich in Wucherung, sondern wahrscheinlich um Speicherung von Fett, das im Bedarfsfalle aufgebracht wird.

Im bindegewebigen Stroma der Septen finde ich fast immer Fettkörner; diese liegen zwischen den Bindegewebsfasern, oft in der Nähe der spindelförmigen



Bindegewebskerne. Die Anordnung in der Kernnähe ist namentlich deutlich bei jugendlichen Individuen, wo die Bindegewebszellen wohl noch reichlicheres Protoplasma besitzen. In jüngeren Drüsen findet man übrigens entschieden mehr Fett im bindegewebigen Stroma als bei älteren Drüsen. Es ist diese Erscheinung vielleicht so zu erklären, daß die Bindegewebszellen jugendlicher Individuen leichter Fett speichern als solche älterer Menschen.

An dieser Stelle möchte ich auf die Angabe von E. J. Kraus hinweisen, der eine ganz analoge Beobachtung gemacht hat im Bindegewebe junger und alter Hypophysen. Bei jenen findet Kraus relativ mehr Fett als in den letzteren.

Mit Hinsicht auf die Befunde von Traina, daß der Fettgehalt der Epithelien verschiedener drüsiger Organe bei chronischem Marasmus und in akuten Hungerzuständen unverändert bleibt, habe ich die Schilddrüsen solcher Individuen, die an Marasmus oder Inanition zugrunde gingen, verglichen mit gleichaltrigen Drüsen von Leuten mit normalem oder sehr gutem Ernährungszustand. Fall 37 betrifft ein Kind, das wegen Rachischisis und anderer kongenitalen Anomalien des Nervensystems nur sehr kümmerlich ernährt werden konnte und hochgradig atrophisch war. Seine Schilddrüse zeigt in den Epithelien gleichviel Fett, wie jene gleichaltriger Kinder.

Bei Fall 79, Ösophaguskarzinom, wo ebenfalls Marasmus bestand, war die Verfettung ebenfalls nicht wesentlich anders, als wie sie in Drüsen der betreffenden Altersstufe gefunden werden.

Bei chronischen Tuberkulosen mit hochgradigem Schwunde des Fettgewebes finde ich stets die dem Alter ungefähr entsprechende Menge Fett in den Drüsenepithelien.

Der Ernährungszustand hat also nach meinen Beobachtungen keinen wesentlichen Einfluß auf die Fettmenge in den Schilddrüsen.

In zahlreichen Arbeiten von verschiedenen Autoren wurde in den letzten Jahren die Frage erörtert, welchen Einfluß auf das morphologische Bild der Schilddrüse Krankheiten und Todesursache des Trägers hätten. Isenschmid stellt in seiner Arbeit die Resultate früherer Forscher zusammen. Er konstatiert, daß nur darin Übereinstimmung besteht, daß die Schilddrüse auf die verschiedensten Infektionen und Intoxikationen durch Desquamation des Epithels zu reagieren vermag, und daß bei chronischer Tuberkulose anderer Organe starke Vermehrung des Bindegewebes sehr häufig beobachtet wird. Isenschmid kommt an Hand seines Materials (welches dieselbe Herkunft hat wie meines) zum Schluß, daß Schädigungen des Epithels nicht notwendigerweise als Folge von Infektionen aufzufassen seien — daß vielmehr für die Desquamation jugendliches Alter (Isenschmid untersuchte Drüsen von  $\frac{1}{2}$ —15 Jahren, wo Desquamation sehr häufig ist) und Herkunft aus Kropfgegenden wesentliche Faktoren seien.

Es lag nun auch im Rahmen dieser Arbeit, das Material in der Weise zu durchmustern, daß Gruppen verschiedener Krankheitszustände untereinander verglichen wurden, um eventuell über Besonderheiten in der Verfettung Aufschluß zu bekommen. Es wurden verglichen die Fälle mit akuten Infektionskrankheiten und

Entzündungen, chronischer Tuberkulose und Miliartuberkulose, Herzfehler und Zirkulationsstörungen, Anämien, Verbrennungen usw.

Als Normaldrüsen wurden besonders diejenigen betrachtet, bei welchen der Träger eines plötzlichen Todes gestorben (Trauma, Hirnblutung) war.

Die Resultate sind vorwiegend negativ. Daß bei allen Drüsen, deren Träger plötzlich starb, Fett gefunden wurde, geht aus den vorhergehenden Mitteilungen (Gruppierung nach dem Alter) hervor.

Ich kann also die Angabe von Loeper und Esmonet, wonach in den Schilddrüsen gesunder, plötzlich verstorbener Individuen das Fett fehlen soll, nicht bestätigen.

Durchweg stärkeren Fettgehalt, als der betreffenden Altersklasse zukommt, finde ich regelmäßig bei Zirkulationsstörungen, die zu hochgradiger und anhaltender Stauung in der Schilddrüse führen (Pertussis, Mitralstenose).

Chronische Lungentuberkulose, Miliartuberkulose, akute Infektionskrankheiten, führen nicht an und für sich zu Veränderung des Fettgehaltes in der Schilddrüse. Wohl kommen manchmal bedeutende Abweichungen vom Mittelwerte vor, aber diese Einzelfälle lassen nur den Schluß zu, daß bei denselben noch ein anderer unbekannter Faktor mitwirke. Besonders wertvoll waren mir in dieser Hinsicht die schon beschriebenen Fälle von perniziöser Anämie, die eine ganz verschieden hochgradige Verfettung aufweisen.

Der Grad des Fettgehaltes einer Schilddrüse wird demnach vor allem durch das Alter des Individuums bestimmt. Akute und chronische Infektionen und Intoxikationen scheinen keinen wesentlichen Einfluß auf die Menge des Fettes in der Thyreoidea zu haben. Bei starken Stauungszuständen ist die Menge des Fettes gegenüber nicht hyperämischen Drüsen desselben Alters bedeutend vermehrt.

Ich habe auch einige wenige Schilddrüsen bei Morbus Basedowii untersucht. Fett wurde konstant, aber in wechselnder Menge gefunden. Da mir leider Altersangaben bei den Fällen meist nicht zur Verfügung standen, kann ich mich über die Bedeutung des Fettes nicht näher aussprechen.

Ich verweise im übrigen auf die Angaben von Pettavel, der bei sämtlichen Basedowstrumen, die er auf Fett untersuchte, ein positives Resultat erhielt, und zwar scheint nach seinen Beobachtungen der Fettgehalt um so größer zu sein, je reicher die betreffenden Strumen an Zellen und je ärmer sie an Kolloid sind. Ob dies das Zeichen einer vermehrten Assimilation oder einer degenerativen Veränderung der Epithelien ist, läßt sich freilich nicht entscheiden.

#### Die chemische Zusammensetzung der Fettsubstanzen in der Schilddrüse.

Die im vorangehenden Abschnitt besprochenen Körner der Schilddrüse müssen ihrem ganzen physikalischen und chemischen Verhalten nach als fetthaltig angesehen werden. Ist nun eine oder mehrere Substanzen in diesem Fett vertreten

und lassen sich diese Fettsubstanzen eventuell mit den uns heute zu Gebote stehenden Mitteln im Gewebsschnitte chemisch definieren?

Die Betrachtung der frischen Zupfpräparate wie auch der fixierten und unfixierten Gefrierschnitte ergibt, daß die Fettkörner der jugendlichen Drüsen einen mehr gelblichen oder bräunlichen Farbton haben.

Die Körner jugendlicher Drüsen werden durch Scharlachrot intensiv und rein scharlachrot und stets als Vollkörner gefärbt. In Drüsen älterer Individuen, etwa vom 40. Lebensjahr an, treten viel häufiger orangerote und gelbrote Farbtöne auf, und manche Körner färben sich etwas blaß.

Es sei nochmals erwähnt, daß sehr lange Formolfixierung (viele Monate und Jahre) die Körner bei der Scharlachfärbung etwas blasser erscheinen läßt, eine Beobachtung, die auch E. J. Kraus gemacht hat.

Die körnigen Kugeln in den Follikeln, welche total verfetteten Epithelzellen entsprechen, färben sich meist ziemlich stark gelbrot. Alle Körner, welche sich mit Scharlachrot färben, werden auch durch Indophenol tingiert. Dieser Farbstoff gibt, wie Scharlachrot, sehr schöne Bilder; nur stört etwas die leicht diffuse Färbung des Gewebes; es wird die Sichtbarkeit der kleinsten Granula etwas beeinträchtigt.

Legt man die Schnitte jugendlichen Drüsen (bis zum 30. Lebensjahr) in Alkohol oder Äther, so sind nach 12—24 Stunden keine Granula mehr färbbar mit den genannten Farbstoffen. Das Protoplasma der Zellen erscheint homogen. Das färbetische Verhalten und die gute Löslichkeit in Fettlösungsmitteln lassen den Schluß zu, daß es sich in diesen Drüsen meist um Neutralfett handelt.

Anders verhalten sich die Körner in den älteren Drüsen. Hier bleibt auch nach längerer Alkohol-Ätherbehandlung ein großer Teil der Körner als leicht gelbliche bis bräunliche Granula sichtbar. Manche enthalten ein körniges, sehr feines Pigment. Es bestehen die Körner älterer Drüsen nicht mehr ausschließlich aus Neutralfetten, und es tritt in engster Verbindung mit den Fettkörpern Pigment auf. Über letzteres später ein Wort.

Zur Sicherstellung und Kontrolle der Befunde wurden auch die Osmiummethoden angewendet. Osmierung galt früher als sicherste Methode des Fettaufweises, und man hat weitgehende Schlüsse gezogen auf die Zusammensetzung der Fette, je nach dem mehr oder weniger intensiven Ausfall der Reaktion. Das Fett der Schilddrüse schwärzt sich mit Osmium ganz gut; die ausführliche Beschreibung gibt Erdheim. Die Erscheinung, welche auch Erdheim fand, daß viele Körner nicht als Vollkörner zur Darstellung kommen, sondern als Ringe oder Halbringe, darf aber kaum als Beweis dafür angesehen werden, daß das Fettkorn aus verschiedenen osmiumfärbbaren Fettkörpern bestehe, sondern ist nach Herxheimers Untersuchungen oft Kunstprodukt: bei der Einbettungsprozedur, zu welcher Alkoholäther nötig ist, löst sich leicht ein Teil des Fettes. Fertigt man, wie Sata angibt, nach primärer Osmierung Gefrierschnitte an, osmiert nochmals und untersucht in Glycerin, so findet man nur Vollkörner. Behandelt man Osmiumpräparate nachträglich noch mit Scharlachrot, findet man nicht selten noch deutliche kleine, scharlachgefärbte Körner. Offenbar färbt Scharlachrot noch

sicherer als Osmium alle, auch die kleinsten Fettkörner. Zur Differenzierung und näheren Charakterisierung fettiger Substanzen in den Geweben stehen uns in neuerer Zeit verschiedene Färbmethoden zur Verfügung; ich habe sie sehr oft, aber mit wechselndem Erfolg angewandt. Ich möchte freilich vorausschicken, daß ich mit fortschreitender Erfahrung in der Handhabung der in Frage kommenden Methoden immer vorsichtiger geworden bin in der Beurteilung des Ausfalles der Färbungen. Manche Färbung gelingt nur an ganz frischen Geweben; es ist sehr schwierig, an dem Leichenmaterial ein vollständig sicheres und auf viele Fälle sich stützendes Urteil zu gewinnen.

Vorerst die Erfahrungen über die Färbmethoden.

Die Technik findet man in den modernen Lehrbüchern der histologischen Färbetechnik beschrieben (Herxheimer, Schmorl).

Nilblausulfat soll Neutralfett rot färben, Cholesterinfettsäuregemische rötlich, Fettsäuren und Seifen tief blau. In Drüsenschnitten, wo Fettgewebe in der Kapsel vorhanden ist, färbt sich das Fett schön rot, auch die Körner im Septenstroma geben meist rote Farbe. In den Epithelzellen finde ich dagegen recht selten rein rote Körner; meist haben diese rotviolette bis violette oder sogar dunkelblaue Färbung; letzteres vor allem in Drüsen älterer Individuen. Zum Vergleich dürfen nur Schnitte benutzt werden von frischem Material, welche in frisch bereiteten Lösungen gefärbt werden. In Drüsen, die lange in Formol gelegen haben, findet man mehr tiefblaue Färbung als in frisch untersuchten Drüsen; die rötlichen Töne verschwinden ganz. Man darf wohl daraus schließen, daß die Fettsubstanzen durch lange Formolfixierung sich ändern; es wäre z. B. möglich, daß Fettsäuren und Seifen abgespalten werden.

Neutralrot, das Fettsäuren und Seifen rot färben soll, neben den Phosphatiden und Zerebrosiden, gab mir selten Granulafärbung. Der positive Ausfall der Färbung ist aber auch nicht verwertbar zum Entscheide, daß eine der obengenannten Fettsubstanzen im Granulum wirklich vorhanden ist, denn Neutralrot ist überhaupt ein gutes Granulafärbemittel. Ich erwähne hier, daß nach Garmus die exquisit intravital Granula färbende Eigenschaft des Neutralrotes nicht auf seiner Lipidlöslichkeit beruht.

Die Fischlersche Methode, welche Fettsäuren und Seifen sowie Gemische von Cholesterin-, Ölsäure- und Glycerinestern zur Darstellung bringt, gab mir nie positiven Ausfall. In Fall 100 wurde ein Kalkherd intensiv blau gefärbt.

Es sei erwähnt, daß E. I. Kraus mit der Färbung nach Fischler auch in der Hypophyse des Menschen nie Körnerfärbung erzielt hat.

Die Smith-Dietrichsche Färbung (bei Fettsäuren, Seifen, Cholesterin, Fettsäuregemischen, Phosphatiden und Zerebrosiden positiv) ergab in mehreren Fällen ein gutes Resultat: am frühesten bei einem 15jährigen Jungen, Fall 89. In Fall 100, bei einem 36jährigen Manne, waren in den Epithelzellen reichlich Granula von stahlblauer bis violetter Farbe zu finden; die Zahl der Körner, verglichen mit dem scharlachrot gefärbten Schnitte, war in beiden Präparaten fast dieselbe; es wurde nicht des genaueren festgestellt, welche der obengenannten Substanzen zugegen waren; Cholesterin war nicht nachweisbar.

Die Methode von Ciaccio (für Fettsäuren, Seifen, Kephaline und Kephalingemische positiv) gab mir nie positive Resultate.

Zur weiteren Differenzierung der Fettsubstanzen habe ich die Untersuchung im polarisierten Licht herangezogen. In unfixierten und formolfixierten, in Wasser und Glycerin untersuchten Drüsenschnitten fand ich bei jugendlichen Individuen nie doppeltbrechende Substanzen. In älteren Drüsen dagegen waren hin und wieder in den Epithelien doppeltbrechende, eckige Körner oder krümelige Massen nachweisbar. Auch die körnig-drusigen Massen im Follikellumen, welche desquamierten, verfetteten Epithelzellen entsprechen (man findet sie vom 40. Lebensjahr an häufig) sind teilweise doppeltbrechend.

In Fall 91, 44jähriger Mann, ist es mir gelungen, die kugeligen Nadelkonglomerate, die im unbehandelten Schnitte kein deutliches Kreuz zeigten, durch Erwärmen über der Flamme in Kugeln umzuwandeln, die ein schönes Kreuz zeigten. Lugol und Schwefelsäure gaben keine Färbung. In vielen andern Fällen hat mir das Erwärmen von körnigen Massen oder Nadelkonglomeraten kein Resultat ergeben.

Meine Untersuchungen bestätigen die Untersuchungen von Karwicka, welche in der Schilddrüse nicht selten doppeltbrechende Fettsubstanzen nachweisen konnte.

Ich habe auch oft versucht, nach dem Verfahren von Versé kleine Gewebstückchen in Alkohol zu zerzupfen, dann Ätheralkohol zufließen zu lassen und vom Rande her tropfenweise Schwefelsäure zuzusetzen. Bei Anwesenheit von doppeltbrechenden Lipoiden sollen leuchtende Protuberanzen zum Vorschein kommen. Ich bekam in der Schilddrüse fast immer ein negatives Resultat. Auch da, wo das streifenförmige, wolkige Aufleuchten des Bindegewebes zwischen den gekreuzten Nicols den Verdacht auf doppeltbrechende Substanzen erweckt (Versé), hat mir diese Methode nie positiven Ausfall gegeben. Hingegen konnte ich, wie Versé, finden, daß man auch in Zelloidinschnitten noch doppeltbrechende Substanzen finden kann, vorausgesetzt, daß die Alkoholätherbehandlung nicht zu lange gedauert hat. In Hämalaun-Eosinschnitten älterer Drüsen finde ich hin und wieder Konglomerate von kurzen, plumpen Stäbchen und körnige Massen (den total verfetteten Epithelzellen entsprechend), welche Doppeltbrechung geben. Eine genaue Analyse wurde nicht durchgeführt.

Reaktionen auf freies Cholesterin, mit Lugollösung sowohl als auch nach dem Verfahren von Golodetz mit Schwefelsäure und Formalin, waren stets negativ. Freies Cholesterin war nie nachweisbar.

Die Resultate der Untersuchungen mittels der verschiedenen Färbemethoden und mit Polarisationsmikroskop seien in einer kleinen Tabelle (S. 346) zusammengestellt (jugendliche Drüsen bis zum 40. Lebensjahr gerechnet).

Es ergibt sich nach alledem, daß in den jüngeren Schilddrüsen die Fettsubstanzen größtenteils aus Neutralfett bestehen, d. h. aus Glycerin-Fettsäureestern. In älteren Drüsen liegen oft Gemische fettartiger Substanzen vor. Die genaue chemische Analyse scheitert meiner Erfahrung nach an

## Verhalten der fetthaltigen Körner.

	Jugendliche Drüsen	Ältere Drüsen
Aussehen im unbehandelten Schnitt .....	Fettkörner blaßgrünlich-gelblich;	Körner bräunlich-grünlich.
Alkoholätherlöslichkeit .....	gut; keine Residuen;	oft nicht vollständig; nicht selten Residuen oder Vakuolen.
Osmiumfärbung .....	positiv;	positiv.
Scharlachrot .....	intensive Scharlachrotfärbung;	gelbrote Farbtöne vorherrschend.
Smith-Dietrich .....	negativ;	selten positiv.
Fischler .....	negativ;	negativ.
Ciaccio .....	negativ;	negativ.
Nilblausulfat .....	rötliche Farbtöne;	meist tiefblaue Färbung.
Eisenreaktion .....	negativ;	negativ.
Doppelbrechung .....	sehr selten positiv;	nur spärlich positiv.
Freies Cholesterin .....	negativ;	negativ.
Neutralrot .....	negativ;	meistens negativ.

der Unzulänglichkeit der Methoden. An Hand der Färbemethoden eine genaue und zuverlässige Trennung der Fettsubstanzen durchzuführen, erscheint mir unmöglich. Auch die Untersuchung im polarisierten Licht gibt oft nicht eindeutige Resultate.

Im übrigen warnt auch Hueck in seinen Pigmentstudien davor, an Hand von Färbemethoden weitgehende Schlüsse zu ziehen auf die Beschaffenheit der damit dargestellten Granula.

Immerhin glaube ich folgendes feststellen zu können: Die Drüsen älterer Individuen enthalten vor allem Neutralfett; Cholesterinester kommen nur selten vor. Spärlich sind auch die Lipide im engeren Sinne nach Kawamura. Freies Cholesterin wurde nie gefunden.

Mein eben dargestellter skeptischer Standpunkt, betreffend die Spezifität der mikrochemischen Färbemethoden, erhält eine Stütze in einer Arbeit von Thaysen, welche lange Zeit nach Abschluß meiner Untersuchungen erschienen ist. Ohne auf die Arbeit einzugehen, erwähne ich, daß der Verfasser zur Ansicht kommt, daß die mikrochemischen Farbreaktionen noch keine gesicherte chemische Grundlage haben und Differenzierung der Fettkörper mit Farbreaktionen und Polariscope noch nicht einwandfrei möglich ist.

## Das Pigment.

In den jüngeren Drüsen sind nach Alkoholätherbehandlung des Gewebes keine irgendwie gefärbten Körner mehr zu sehen.

Schon in den dreißiger Jahren an gelegentlich, von den fünfziger an sehr häufig, sieht man in den Hämalau-Eosinschnitten Körner von gelblich-bräunlicher Farbe; sieht man bei stärkster Vergrößerung nach, so ist es manchmal möglich, deutlich zu erkennen, daß es sich um allerfeinste Körnchen handelt, die in größere

Körner eingestreut sind; diese größeren Körner geben die zur Genüge beschriebenen Färbungen mit den Fettfarbstoffen. Manchmal ist allerdings nur eine diffuse oder bräunliche Tingierung der Körner erkennbar. Die allermeisten Körner der älteren Drüsen lösen sich nicht vollkommen in Alkoholäther und bleiben so auch im Zelloidinschnitt sichtbar.

Clerc schreibt in seiner Arbeit, wie folgt: Beinahe immer findet man in Zelloidinschnitten im Protoplasma der Epithelien gelblich-grünliche Körnchen von Kokkengröße, oft konfluierend. Sie geben keine Eisenreaktion und lösen sich nach längerer Einwirkung in Alkoholäther beinahe vollständig auf.

Clerc spricht weiter von dem pigmenthaltigen Fett, wie es in den Parenchymzellen anderer Organe vorkomme und mit dem Alter immer zunehme.

Hueck beschreibt dieses sogenannte Abnutzungspigment wie folgt: Das Abnutzungspigment ist unlöslich und unzersetzlich in wäßrigen und alkoholischen Säuren und Alkalien (letztere bewirken Zerstreuung durch Zersetzung des Gewebes), gibt keine Eisenreaktionen, mit Sudan und Scharlach wird es gelbrot gefärbt, Nilblau gibt immer intensive Färbung, gegen Smith-Dietrich und Fischler verhält es sich wechselnd; das Lösungsvermögen in Fettlösungsmitteln ist gering, in Wasserstoffsuperoxyd wird es leicht gebleicht.

Die Berlinerblaureaktion ist in der Tat bei meinen Untersuchungen ebenfalls stets negativ ausgefallen. Auch die von Hueck als allein zuverlässig geschilderte Methode des Eisennachweises mit Schwefelammonium und folgender Ferrizyankalibehandlung ergab stets negativen Ausfall. Es handelt sich also in den älteren Schilddrüsen wohl um das eben charakterisierte sogenannte Abnutzungspigment. Die Vermutung Huecks, es möchte dieses Abnutzungspigment vielleicht ein Zersetzungsprodukt der fettartigen Körper sein, erscheint recht wahrscheinlich. Auf jeden Fall bestehen zwischen den Körnern, die Träger lipoider Substanzen sind, und den Pigmentkörnern engste Beziehungen: es scheint mir sicher, daß Granula, die Fettsubstanzen enthalten, auch zugleich Pigment enthalten können. Zur Entscheidung der Frage, ob das Pigment aus den Fettsubstanzen entstehen kann, bedarf es noch genauerer Untersuchung.

Durchaus nicht zu verwechseln sind den beschriebenen Pigmentkörnern sind die Hämosiderinkörner in den Epithelien derjenigen Follikel, die Blut enthalten. Solche Blutungen findet man in Drüsen fast jeden Alters. Die Körner geben natürlich positive Eisenreaktion; sie sind von Isenschmid schon genau beschrieben.

### Zellgranula und Fettsubstanzen.

Es bleibt nun noch übrig, wenigstens kurz einzugehen auf die Frage, welche Beziehungen bestehen zwischen den Körnern, die Träger der Fettsubstanzen sind, und den durch andere Methoden in den Schilddrüsenepithelien darstellbaren Granula? Ich erwähne die nach Altmann gefärbten fuchsinophilen Granula, die von Lobenhoffer geschilderten azidophilen Körner und die phenolophilen Granula von Loele; von den durch Oxydasereaktion nachweisbaren Körnungen

soll am Schluß der Arbeit noch kurz die Rede sein. Vergleiche von Präparaten mit Scharlach- und anderer Fettfärbung mit Schnitten von Drüsen, behandelt nach obengenannten Methoden (oder deren Abbildungen bei den verschiedenen Autoren), drängen einem den Gedanken auf, daß man in allen Fällen die gleichen morphologischen Zellgebilde zur Darstellung bringt, eben die Granula. In den Granula sind die Substanzen enthalten, welche sich mit den erwähnten Farbstoffen färben oder welche entstehende Farbstoffe speichern.

Auffallend ist jedenfalls die Übereinstimmung in der Lage der Fettkörnchen und der mittels der Altmannschen Färbung darstellbaren Körner; namentlich in jugendlichen Drüsen bevorzugen beide den nach dem Lumen hin gelegenen Teil der Zelle.

Es erscheint mir deshalb sehr wahrscheinlich, daß die Granula in den Schilddrüsenepithelien, ganz gleich wie die Epithelien anderer Drüsen, verschiedene Substanzen, darunter auch Fett und Pigment, zu speichern vermögen. Auch das Hämosiderin wird in typisch granulärer Form in den Epithelien angetroffen. Freilich gilt wohl die granuläre Bindung der Fettsubstanzen nur für die Anfangsstadien der Fettspeicherung; später entstehen durch Konfluenz größere Vakuolen, in denen natürlich das ursprüngliche granuläre Substrat nicht mehr erkennbar ist.

Zur Ergänzung der vorliegenden Frage des Zusammenhanges zwischen Fettsubstanzen und Zellgranula seien noch kurz einige Sätze aus den Studien über Plasmastrukturen von Arnold angeführt. Arnold meint, „daß die Vorgänge bei der Umsetzung von Fetten besonders betrachtenswert seien, weil sie eindeutig für die Beteiligung der Formbestandteile der Zelle an den Stoffwechselvorgängen zeugten. Die Granula der Zellen (Leukozyten, Bindegewebs-Epithel-Drüsenzellen) geben die Absorptionszentren für die Bindung des Fettes ab. Neben dem an die Granula gebundenen Fett kommen auch freie Fetttropfchen vor“. Arnold stützt sich auf experimentelle Beobachtungen an den genannten Zellarten.

Jedenfalls scheint die Aufnahme von Fettsubstanzen und Pigment in den Epithelzellgranula der Schilddrüse ein ganz normaler Vorgang zu sein.

Traina kommt in seiner schon erwähnten Arbeit zu der Ansicht, daß der Fettgehalt in einem Teil der Zellen normaler Organe, namentlich in manchen Drüsen, bei Marasmus und im Hungerzustand keine Veränderung erleidet: „es stelle das Fett in diesen Zellen ein stabiles, inneres Protoplasmaprodukt dar, einen Dauerstoff. Hingegen komme Fett in andern Zellarten nur vorübergehend vor und stelle dort Reservematerial dar, welches im Bedarfsfall (im Hunger, bei erhöhter Zelltätigkeit) verschwinde“. Traina nennt dieses Fett labiles oder Verbrauchsfett.

Das Fett in den Schilddrüsenepithelien ist meiner Meinung nach meistens solches Dauerfett; dies geht schon hervor aus dem konstanten Vorkommen und der gesetzmäßigen Zunahme mit dem Alter. Ferner spricht für diese Anschauung die schon erwähnte, von Traina gefundene Tatsache, daß im Hungerzustand beim Kaninchen die Fettkörner der Schilddrüsenepithelien gar keine Veränderungen erleiden. Doch ist mir fraglich, ob in jeder Drüse alles Fett



nur als Dauersubstanz aufzufassen sei. Es wäre verständlich, wenn im Bedarfsfall ein Teil der Fettsubstanzen doch aufgebraucht, also Verbrauchsfett darstellen würde. Aus dem morphologischen Bilde läßt sich ein sicherer Schluß in dieser Richtung allerdings nicht ziehen; doch ließen sich wenigstens individuelle Unterschiede auf einer bestimmten Altersstufe in dieser Weise erklären.

Das Fett, das im Stroma mancher Drüsen sich findet, in Bindegewebszellen oder zwischen Bindegewebsfasern eingelagert, verschwindet in marantischen Zuständen vollständig. Im Stroma kommt es nie zu einer nennenswerten Anhäufung von Dauerfett. Diese Beobachtung deckt sich vollständig mit den Angaben von Traina. Am Schlusse dieses Abschnitts möchte ich noch kurz auf die schon erwähnte Arbeit von E. J. Kraus über die lipoiden Substanzen der menschlichen Hypophyse hinweisen. Es liegen in den Schilddrüsen nach meinen Untersuchungen vielfach ähnliche Verhältnisse vor, namentlich was die Zunahme der Menge von Fettsubstanzen mit dem Alter (unter Bestätigung der Beobachtungen Erdheims) und deren Zusammensetzung anbetrifft. Kraus nimmt an, daß neben den isotropen Fettsubstanzen zuweilen Cholesterinester auftreten; ferner, daß die Fettsubstanzen oft Gemische verschiedener Fettkörper darstellen. Es besteht demnach eine bemerkenswerte Übereinstimmung der Befunde in beiden Drüsen.

#### Über die Oxydasereaktion in der Schilddrüse.

Wie Arnold in seinem Werke über Plasmastrukturen angibt, werden Oxydase- (und Peroxydase-)vorgänge in sehr vielen Zellen gefunden, nicht allein in den Leukozyten, wie man im Anfang der Entdeckung der Oxydasereaktion (Indophenolblausynthese) anzunehmen geneigt war. Aus der Literatur über diese Fragen führe ich nur einiges kurz an, was auf die Schilddrüse Bezug hat.

Schon 1909 erwähnt Wegelin in der Diskussion zu Schultzes Vortrag über Oxydasereaktion der Speichel- und Tränendrüsen im Schoße der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, daß er in kindlichen Schilddrüsen und kolloidarmen, gutartigen Strumen häufig kleine Granula gesehen habe, die sich mittels der Oxydasereaktion dunkelblau färben und in Lage und Größe vollkommen mit den Erdheimschen Fettgranula übereinstimmen. Wegelin ist der Meinung, daß sich der blaue Farbstoff hauptsächlich auf Lipoidgranula niederschlägt.

Graeff gibt (1912) an, daß die Schilddrüsenepithelien deutliche Oxydasereaktion geben, mit häufiger Anordnung der Granula um den Kern; auch das zwischenliegende Bindegewebe zeigt Körnelung. Graeff verwendet die von Gierke angegebenen alkalifreien, farblosen und stark verdünnten Lösungen, die er auf Gefrierschnitte sowie Zupf- und Quetschpräparate von unfixiertem Material einwirken läßt.

Eine ganze Reihe von Angaben, die ich an dieser Stelle noch anführen müßte, lasse ich beiseite; es existieren genug zusammenfassende Arbeiten über die Oxydasereaktionen, wo auch ausführliche Literaturverzeichnisse zu finden sind.

Es seien nur kurz die Beobachtungen registriert, die ich an meinem Material gesammelt habe.

Es wurde die Methode mit Mikrozin und Paradimethylamidobenzaldehyd (modifizierte Methode B nach Schultze) angewandt. Einige Kubikzentimeter einer 2proz. Lösung des Mikrozin und gleichviel von der 1proz. Lösung der zweiten Substanz werden zusammengegossen und der entstehende graugrüne Niederschlag abfiltriert. Die Lösungen müssen jedesmal frisch hergestellt werden. In das klare, leicht grünlich gefärbte Filtrat werden die Gefrierschnitte eingelegt und hin und her bewegt. In ganz kurzer Zeit, nach 2 bis 3 Minuten, erhält man makroskopisch erst eine grünliche, dann bräunliche Färbung des Schnittes; in Brunnenwasser verstärkt sich die Farbe. Die Schnitte werden in Wasser oder Glycerin untersucht.

An frischem, unfixiertem Material habe ich in weitaus den meisten untersuchten Fällen in den Epithelzellen dunkelviolette Granula dargestellt bekommen. In jüngeren Drüsen sind diese Körner nur spärlich und staubfein; in den älteren sehr zahlreich und von verschiedenem Kaliber. Nicht selten finde ich kleinste Fettkörner, die einen Halbmond oder einen Ring von violetter Farbe besitzen. Bei Kindern ist die Anordnung der Oxydasegranula um den Kern herum sehr ausgesprochen; in späteren Lebensstufen ist diese Häufung in Kernnähe nicht mehr vorhanden, die Granula sind diffus im Zellplasma zerstreut.

In vielen Drüsen treten zuerst an den Fettgranula (die durch ihre grünliche Eigenfarbe gut sichtbar sind) kleinste, dunkelviolett gefärbte Oxydasekörner auf; schon nach 2—3 Minuten Behandlung in der filtrierten Flüssigkeit kann man sie finden. Verweilen die Schnitte etwas länger in derselben, 4—5 Minuten, findet man die Oxydasekörner diffus in der Zelle verteilt; Anlagerung an Fettkörner ist nicht mehr deutlich; viele der feinsten Fettkörner sind dunkelblau geworden. Nach einiger Zeit färben sich auch die größeren Fettkörner blauviolett. Die Leukozyten im Präparate füllen sich sehr rasch und sehr stark mit feinen, dunkelblauen Granula. Oft findet man die Leukozyten schon voll Oxydasekörner, wenn in den Epithelien noch keine solchen nachweisbar sind.

Je frischer das Material, um so intensiver der Ausfall der Oxydasereaktion. An formolfixierten Drüsen ist das Resultat ein verschiedenes, je nach der Dauer der Fixierung. Lagen die Drüsen nur einige Stunden in Formol, bekommt man noch ganz deutlich Granula in den Epithelzellen. Nach 24 Stunden Formolfixierung dagegen können keine Oxydasegranula mehr nachgewiesen werden. Die Leukozyten aber sind vollgepfropft von dunkelblauvioletten Körnern und heben sich sehr deutlich ab. Der Leukozytengehalt des Gewebes wird auf diese Weise sehr anschaulich dargestellt (Schultze in seiner ersten Arbeit). Wir haben nach den gemachten Erfahrungen anzunehmen, daß in den Follikel-epithelien ein labiles Oxydaseferment, in den Leukozyten ein stabiles Oxydaseferment vorkommt. In den Zellkernen wurden niemals Oxydasekörner gefunden.

Die Oxydasegranula stehen in enger Beziehung zu den fettspeichernden Granula. Oxydasereaktion, vor oder nach Scharlachfärbung angewandt, gibt nur Scharlachfärbung; die Fähigkeit der Granula, die Farbstoffsynthese zu beschleunigen, wird durch den Alkohol der Scharlachlösung rasch vernichtet, bestehende Oxydasefärbung wird zerstört. Die geschilderte, nicht selten beobachtete Anlagerung von dunkelblauen Oxydasekörnern an gröbere Fettröpfchen macht es sehr wahrscheinlich, daß der entstandene Farbstoff sich in den Fettsubstanzen löst.

Mit Gierke dürfen wir annehmen, daß das Ferment, welches die Farbstoffsynthese beschleunigt, auch dem Granulum beige-mischt ist; allerdings kommen in erster Linie die feinsten Granula in Frage. Größere Granula, welche reichlich Fettkörper gespeichert haben, enthalten das Ferment nicht immer; sie nehmen aber den synthetisierten Farbstoff nach einiger Zeit auf.

Was das Vorkommen der Oxydasereaktion in den verschiedenen Altersstufen oder bei den verschiedenen Krankheitszuständen anbetrifft, konnte keine Gesetzmäßigkeit erkannt werden. Die Reaktion war bei der großen Mehrzahl der Drüsen positiv; in einigen Fällen konnte für den negativen Ausfall kein Grund ausfindig gemacht werden. Wahrscheinlich wird das Ferment verschieden rasch nach dem Tode zerstört.

Es bleibt mir zum Schlusse die angenehme Aufgabe, meinem früheren Chef und Lehrer Herrn Prof. Dr. Wegelin für die Überlassung des Materials und das fördernde Interesse, das er meinen Untersuchungen entgegengebracht hat, bestens zu danken.

#### Literatur.

1. Andersson, Zur Kenntnis der morphol. usw. Arch. f. Anat. u. Phys. 1894. — 2. Arnold, J., Über Plasmastrukturen usw. — 3. Baber, Contribution to the minute anatomy etc, and researches of the structure etc. Philos. Transact. Roy. Soc., London 1876, vol. 166; 1881, vol. 172. — 4. Bozzi, Untersuchungen über die Schilddrüse. Zieglers Beitr. Bd. 18, 1895. — 5. Clerc, Die Schilddrüse im hohen Alter. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 10, 1912. — 6. Erich, zitiert bei Erdheim, Klin. u. anat. Beitr. z. Kenntn. des Morb. Based. — 7. Erdheim, Zur normalen u. path. Histologie der Gl. thyroidea. Zieglers Beitr. Bd. 33, 1903. — 8. Garmus, Ant., Fortgesetzte Unters. über die phys. Permeabilität der Zellen. Ztschr. f. Biologie Bd. 58, 1912. — 9. Graeff, Die Naphtholblau-Oxydasereaktion usw. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 11, 1912. — 10. Hueck, Pigmentstudien. Zieglers Beitr. Bd. 54, 1912. — 11. Isenschmid, Zur Kenntnis der menschl. Schilddrüse im Kindesalter. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 5. — 12. Karwicka, Über das physikalische Verhalten und das physikalische Vorkommen der doppeltbrechenden Lipoide. Zieglers Beitr. Bd. 50, 1911. — 13. Kölliker-Ebner, Gewebelehre. Bd. 3, S. 316, 1899. — 14. Kraus, E. J., Die Lipoidsubstanzen in der menschl. Hypophyse. Zieglers Beitr. Bd. 54, 1912. — 15. Langendorff, Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Arch. f. Anat. u. Physiol., Suppl. 61, 1889. — 16. Loeper et Esmonet, La graisse dans le corps thyroïd. etc. Bull. et memoires de la Soc. Anat. de Paris, 1904. — 17. Lobenhoffer, Beiträge zur Sekret. der Schilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. Bd. 20, 1909. — 18. Loele, Über phenolophile (Oxydase) Granula. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 9, 1912. — 19. Müller, L. R., Beiträge zur Histologie der normalen und erkrankten Schilddrüse. Zieglers Beitr. Bd. 19, 1886. — 20. Pettavel, Beitrag zur path. Anat. des Morb. Basedowii. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 116, 1912. — Weiterer Beitrag zur path. Anat. des Morb. Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1914. — 21. Roger und Garnier, zitiert bei Loeper u. Esmonet. — 22. Sanderson, Elisabeth., Die Schilddrüse vom 15. bis 25. Lebensjahre. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 6. — 23. Schultze, Die Oxydasereaktion im Gewebe. Zieglers Beitr. Bd. 45, 1909. — Die Differenzierung der Leukozyten. Münch. med. Wschr. H. 4, 1909. — Weitere Mitt. über die Oxydase in Gewebsschnitten. Münch. med. Wschr. H. 4, 1910. — 24. Thaysen, Heß, Th. E., Einige krit. Bemerkungen zur histochem. Grundlage der Cholesterinsteatose. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 26, 1917/18. — 25. Traina, Verhalten des Fettes und der Zellgranula bei Marasmus. Zieglers Beitr. Bd. 35, 1904. — 26. Versé, Über die Cholesterinverfettung. Zieglers Beitr. Bd. 52, 1911. — 27. Wegelin, Diskussion zu Schultzes Vortrag. Verhdl. d. D. Path. Ges. Bd. 13, 1909.