

## Ultrastrukturelle Zellveränderungen in der Jodfehlverwertungsstruma und im follikulären Adenom

Peter Matthaes, Tania Niemann und Gisela Kauffmann-Mackh\*

Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. F. Stelzner) und Anatomisches Institut  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Horstmann) der Universität Hamburg

Eingegangen am 24. Dezember 1971

### Ultrastructural Cell Changes in Human Diffuse Goiter and Follicular Adenoma

*Summary.* 1. The electron microscopic appearance of cells from diffuse goiters and cold nodules (follicular adenoma) are described.

2. In diffuse goiter the microvilli are sparse; in contrast, the basal membranes show signs of cell activation.

3. The diffuse goiter consists of two types of cells with varying differentiation of the endoplasmic reticulum. In follicular adenoma a pathologic endoplasmic reticulum with loss of ribosomes and large cisternae develops.

4. The Golgi apparatus is variable in the iodine-deficiency goiter and atrophic in the follicular adenoma.

*Zusammenfassung.* 1. Das elektronenmikroskopische Bild von Zellen einer diffusen Struma und eines Kalten Knotens (follikuläres Adenom) wird beschrieben.

2. Mikrovilli sind nur spärlich vorhanden; dagegen zeigen Zellunterfläche und Basalmembran in der Struma Zeichen einer aktivierten Zelle.

3. Die Jodfehlverwertungsstruma bietet zwei verschiedene Zelltypen mit unterschiedlicher Ausbildung des endoplasmatischen Reticulum; das follikuläre Adenom zeigt ein pathologisches endoplasmatisches Reticulum mit Verlust von Ribosomen und großen Cisternen. Als Bindeglied werden lokale Fragmentationen des endoplasmatischen Reticulum beschrieben.

4. Der Golgiapparat ist in der Jodfehlverwertungsstruma unterschiedlich ausgeprägt; im follikulären Adenom ist er atrophisch.

Die Entstehung einer blanden Struma hat verschiedene Ursachen. Im Mittelpunkt steht aber immer ein verstärkter Einfluß von TSH auf die Schilddrüse, der als Reaktion des intakten Reglerkreises Hypophyse-Schilddrüse auf eine quantitativ oder qualitativ ungenügende Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormon aufgefaßt wird (Klein, 1969). Unter den thyreoidalen Ursachen stehen angeborene Defekte der Hormonsynthese (Jodfehlverwertungsstruma) und exogener Jodmangel neben strumigenen Substanzen in Nahrung, Wasser und als Medikamente. Die Drüse reagiert auf den verstärkten TSH-Reiz zunächst mit Hypertrophie und Hyperplasie. Später entwickeln sich zunehmend Knoten (Adenome), in denen es zu regressiven Veränderungen kommt. Sie nehmen kein Jod mehr auf, entsprechen also „kalten“ Knoten. Ziel dieser Arbeit ist es, elektronenmikroskopisch die Veränderungen in der Zelle zu beobachten, die durch den TSH-Reiz ausgelöst werden und schließlich zum Zusammenbruch der Zelle führen. Wir untersuchten dazu Probeexcisionen aus diffusen Strumen sowie Probeexcisionen aus kalten Bezirken (Knoten).

### Material und Methodik

Untersucht wurden Gewebeproben aus einer diffusen Jodfehlverwertungsstruma sowie Probeexcisionen aus kalten Bezirken einer knotig umgewandelten Struma.

\* Herrn Prof. Dr. L. Zukschwerdt zum 70. Geburtstag gewidmet.

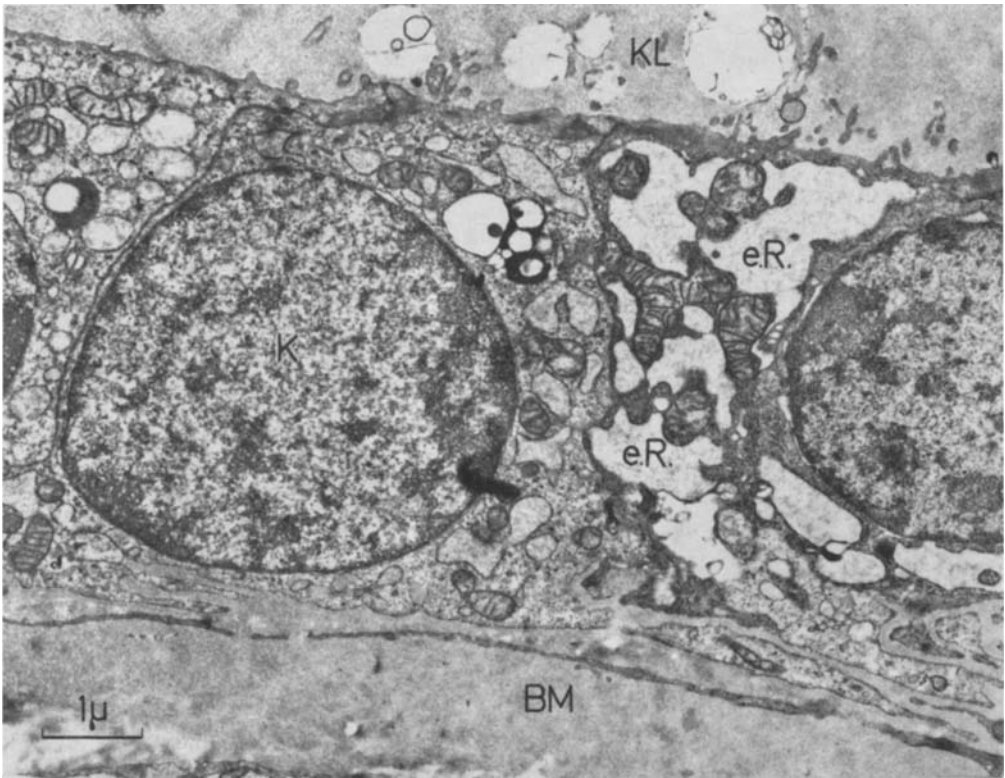


Abb. 1. Elektronenmikroskopischer Ausschnitt aus einer Jodfehlverwertungsstruma. Follikel mit hellen und dunklen Zellen. In der rechten Zelle fällt das stark erweiterte endoplasmatische Reticulum auf. In der angrenzenden Zelle ein Konglomerat von Lipofuscingranula. Oben ist ein Teil des Follikellumens angeschnitten, unten im Bild fällt die breite Basalmembran auf. Vergr. 16800fach. *K* Kern, *e.R.* endoplasmatisches Reticulum, *M* Mitochondrien, *BM* Basalmembran, *KL* Kolloidlumen, *GF* Golgifeld, *Ka* Capillare, *ZG* Zellgrenze, *LG* Lipofuscingranula

*Die histologische Untersuchung* der Jodfehlverwertungsstruma (Pathologisches Institut der Universität, Direktor: Prof. Dr. G. Seifert) ergab unterschiedlich große Follikel mit regelrechtem Kolloidgehalt, einreihigem Epithel, ganz selten einige kleinere Epithelpolsterbildungen, jedoch keine Zeichen einer Funktionssteigerung. Im Zwischengewebe wurden Fibrinierungen, Hyalinisierungen, Gefäßsklerosen und einige wenige Rundzellinfiltrate gefunden. Die histologische Untersuchung des kalten Knotens (Pathologisches Institut der Universität, Direktor: Prof. Dr. G. Seifert) ergab ein follikuläres Adenom mit unterschiedlich großen Follikeln, die einen wechselnden Kolloidgehalt besaßen und mit einem einreihigen Follikelepithel ohne Zeichen der Funktionssteigerung begrenzt wurden. Das Struma zeigte regressive Veränderungen mit Kolloiddurchtränkung, frischeren und älteren Blutungen, kleincystischen Erweichungen, Fibrosierungen, Gefäßsklerosen und nur geringer Rundzellinfiltration.

Das Gewebe wurde für die Elektronenmikroskopie noch im Operationssaal fixiert, und zwar entweder in einem Glutaraldehyd-Cocodylat-Puffergemisch von 380 m. OS mit Nachfixierung in Dalton gepufferter 1%iger Osmiumsäure oder Fixierung in einem Phosphat gepufferten Glutaraldehydgemisch und Weiterführung der Blöcke in Alkohol. Die Blöcke wurden dann entweder in Vestopal oder Epon eingebettet. Herstellung der Schnitte mit einem Porter-Blum oder Reinhart Mikrotom. Nachkontrastierung mit Blei nach Reynolds. Die Aufnahmen wurden mit dem Zeiss EM 9 oder mit dem Siemens Elmiskop I gemacht.

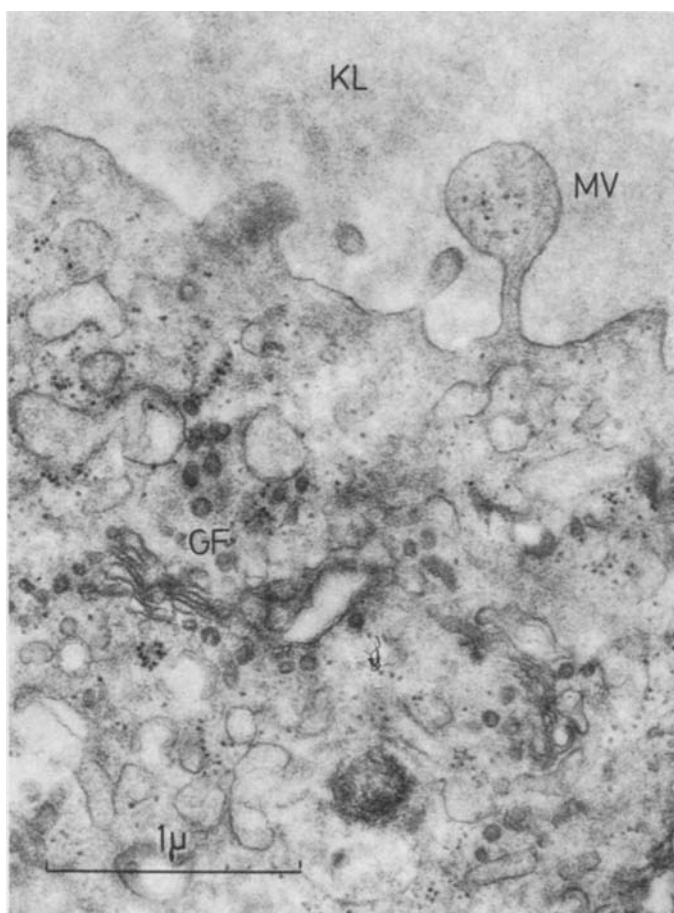


Abb. 2. Jodfehlverwertungsstruma. Man sieht eine ruhige Zelloberfläche mit nur einem tennisschlägerartig aufgetriebenen Mikrovilli. Im Cytoplasma ein Golgiapparat mit multiplen Vesikeln. Vergr. 34000fach

## Befunde

### A. Diffuse Struma

Auf den Übersichtsbildern sieht man Follikel mit mittelhohen bis flachen Zellen. Häufig grenzen elektronenoptisch helle Zellen an dunkle (Abb. 1) an, die ein dichteres Cytoplasma mit verstärktem Granulagehalt und erweitertem endoplasmatischen Reticulum besitzen. Die apikale Zellmembran bildet nur wenige plumpe Mikrovilli, die manchmal an der Spitze tennisschlägerartig aufgetrieben sind (Abb. 2). Die laterale Zellbegrenzung zeigt einen geschlängelten Verlauf mit gut ausgebildeten Kittleisten. Die basale Zellmembran umschließt zahlreiche Fortsätze und Ausläufer des Cytoplasma in den subfollikulären Raum, der dadurch stark zerklüftet erscheint (Abb. 3). Die follikuläre Basalmembran folgt den Zellausläufern; durch Aufsplitterungen und teilweiser Fragmentation ähnelt sie der Basalmembran im toxischen Adenom (Matthaes, 1971).

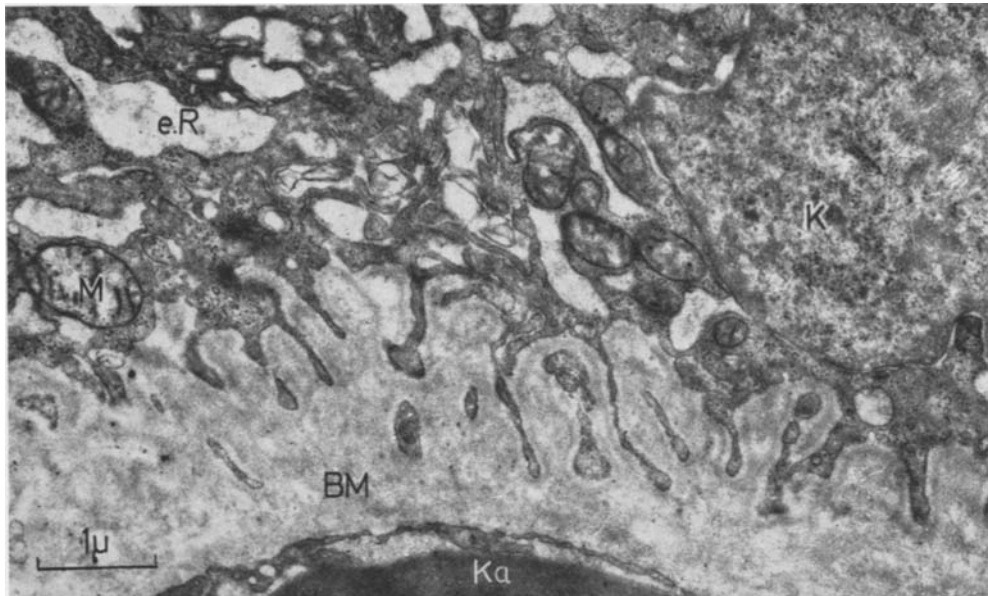


Abb. 3. Zelle einer Jodfehlverwertungsstruma. Die Vergrößerung zeigt den basalen Anteil einer Strumazelle mit stark verklüfteter Zellunterfläche und verbreiteter fragmentierter Basalmembran. Vergr. 16 800fach

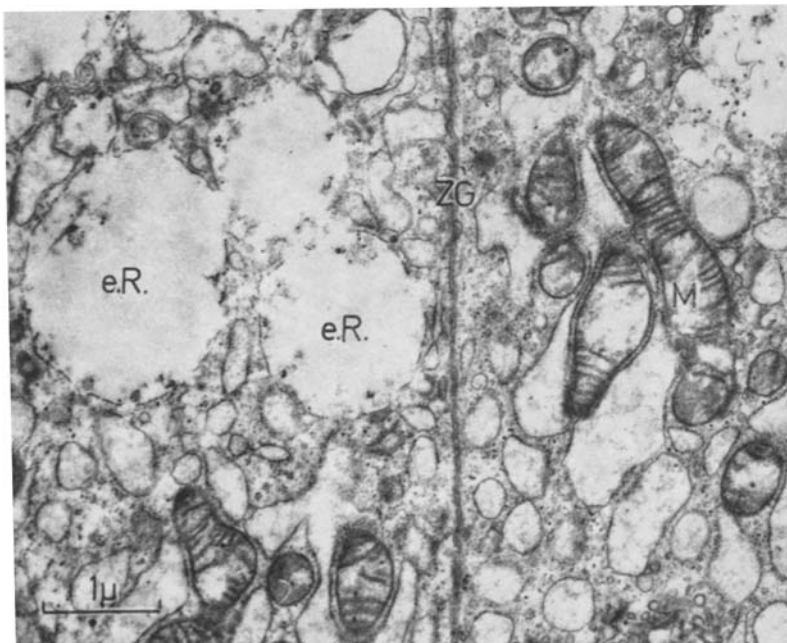


Abb. 4. Elektronenmikroskopischer Ausschnitt aus einer Jodfehlverwertungsstruma. Längs durch das Bild verläuft die seitliche Zellgrenze. In der linken Zelle sieht man Teile des endoplasmatischen Reticulum mit Erweiterungen der Schläuche und teilweisen Auflösungen der Membranen. (Zone of focal degradation.) Vergr. 16 800fach

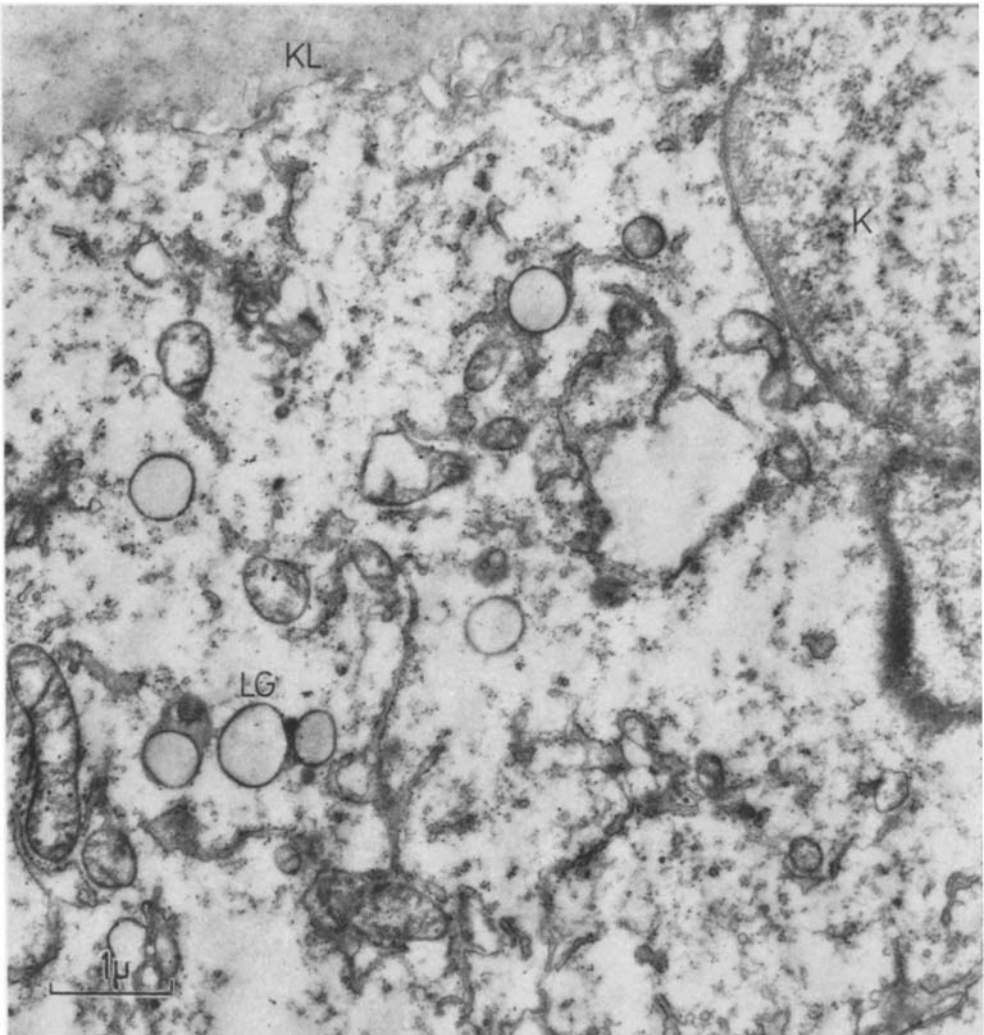


Abb. 5. Jodfehlverwertungsstruma. Hier ist das endoplasmatische Reticulum nur noch als schmale ribosomenbesetzte Schläuche zu erkennen. Das Cytoplasma ist mit feinem Granula ausgefüllt, auffällig sind multiple Vacuolen mit einem schwarzen Saum und homogenem Inhalt. Vergr. 16800fach

Der Zellkern ist je nach Zellform rund oder länglich, in seinem Inneren ist der Granulagehalt unregelmäßig verteilt. Der perinucleare Spaltraum ist nicht erweitert. Der Golgiapparat ist in den einzelnen Zellen sehr unterschiedlich ausgebildet. Meist sieht man langgezogene membranumhüllte Schläuche mit zahlreichen Golgivesikeln in der Umgebung; manchmal findet man nur einen atrophischen Golgikomplex ohne Vesikel. Ein sehr wechselndes Bild zeigt das endoplasmatische Reticulum. Viele Zellen haben ein stark ausgebildetes, erweitertes endoplasmatisches Reticulum, dessen Inneres elektronenoptisch leer oder von

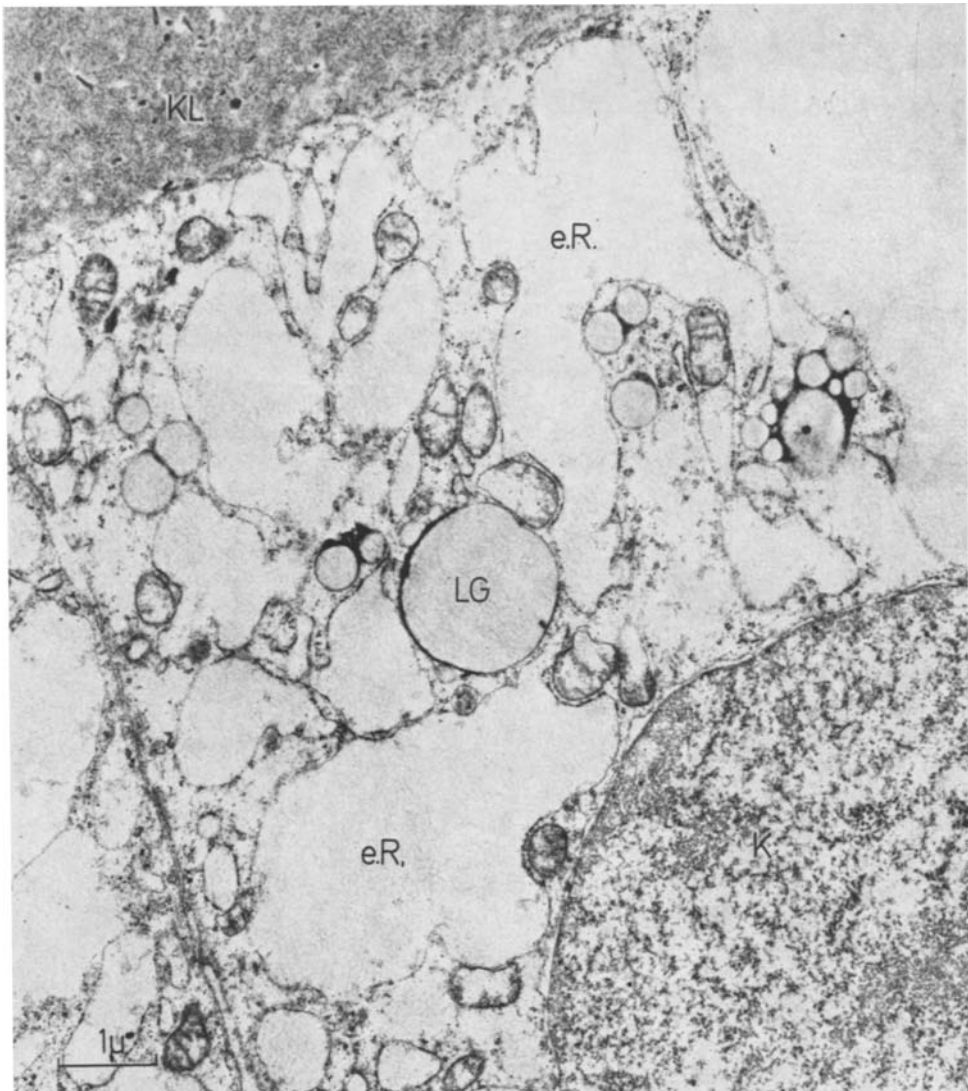


Abb. 6. Elektronenmikroskopischer Ausschnitt aus einem follikulären Adenom. Stark erweiterte Hohlräume des endoplasmatischen Reticulum mit Verlust der Ribosomen. Im Zellinneren liegen große Vacuolen mit schwarzem Saum, teilweise zu Konglomeraten zusammengefaßt. An der oberen Kante des Bildes ist das Follikellumen angeschnitten. Vergr. 16800fach

einem feinen filamentösen Material angefüllt ist. In diesen Zellen findet man auch Schläuche mit Verlust von Ribosomen und teilweiser Auflösung der Membranen (zone of focal degradation) (Abb. 4). In einigen Zellen liegen nur wenige im Cytoplasma verstreute schmale, längliche, zum Teil verzweigte Schläuche mit Ribosomenbesatz (Abb. 5). Die Anzahl der Mitochondrien wechselt stark von Zelle

zu Zelle. Besonders auffallende Strukturen oder Veränderungen zeigen sie nicht. Kolloidbläschen werden im Cytoplasma vermißt. Cytosomen sind dagegen in einigen Zellen gehäuft zu finden. Vacuolen mit dichtem granulären Saum von unterschiedlicher Größe, manchmal auch zu Konglomeraten zusammengefaßt, findet man zahlreich in allen Zellen. Wir bezeichnen sie als Lipofuscingranula.

#### *B. „Kalter Knoten“ (follikuläres Adenom)*

Auf den Übersichtsaufnahmen zeigen sich aufgeblähte, längliche Zellen mit runden Zellkuppen und wenig dunklem Kolloid. An der apikalen Zellmembran fehlen Mikrovilli. Der Kern ist rund, der dunkle Granulagehalt in seinem Inneren unregelmäßig verteilt. Den größten Teil der Zelle nehmen aufgeblähte Cisternen ein, deren Membranen in den meisten Fällen einen Ribosomenbesatz vermissen lassen. Ihr Inneres ist von einer feingranulären Matrix erfüllt (Abb. 6). Der Golgi-apparat ist atrophisch. Kolloidbläschen fehlen. Auffällig sind multiple kleine und große Vacuolen, häufig zu Konglomeraten zusammengefaßt. Sie umgibt ein schwarzer osmiophiler Saum. Auch hier handelt es sich wahrscheinlich um Lipofuscingranula.

In den Mitochondrien sind die Cristae nicht mehr dargestellt; sie sind deutlich geschädigt.

#### **Diskussion**

Die Ergebnisse unserer elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen, daß im Cytoplasma der Strumazellen eine ganze Reihe von Veränderungen eingetreten sind, die sie deutlich von dem Bild einer normalen Schilddrüsenzelle (Wissig, 1964; Heimann, 1966; Matthaes, 1967) unterscheiden. Die stärkste Umwandlung macht das endoplasmatische Reticulum durch.

Feldmann (1961) untersuchte die Feinstruktur der Rattenschilddrüse unter Jodmangel. Das Cytoplasma nahm durch die Ausweitungen des endoplasmatischen Reticulum ein „spitztuch“ähnliches Aussehen an. Nach längerer Zeit verändern sich die Zellen, und zwar verringert sich der Anteil des granulären endoplasmatischen Reticulum zugunsten circularer agranulärer Vesikel, verteilt im Cytoplasma. Axelrod und Leblond (1955) bezeichneten diese Zellen als  $\beta$ -Zellen und gaben an, daß diese Zellen wenig oder gar kein Jod aufnehmen. Lupulescu et al. (1967) beschrieben in der Struma bei endemischen Kretinismus eine Atrophie der Mikrovilli und des endoplasmatischen Reticulum mit Verlust von Ribosomen und Konfluenz der ergastoplasmatischen Schläuche. Im Cytoplasma herrschen elektronendichte ovale Tröpfchen vor; und auch Mitochondrien und Kern zeigen Veränderungen ihrer Feinstruktur (Lupulescu und Petrovici, 1964).

Wir haben präoperativ radiologisch festgestellt, daß in der Struma noch eine diffuse Einlagerung des Strahlers J 131 vorhanden ist; im kalten Knoten (follikuläres Adenom) erfolgt keine Einlagerung mehr. Die Fähigkeit der Jodaufnahme und Speicherung ist also den Zellen des follikulären Adenoms verlorengegangen.

In den meisten Zellen der Jodfehlverwertungsstruma sieht man ein Bild, das als Folge des TSH-Reizes aufgefaßt werden kann. Die Zellunterfläche ist zerklüftet und mit Ausläufern versehen; die Basalmembran zeigt Fragmentationen, ein Vorgang, den wir ähnlich auch im toxischen Adenom beschrieben haben und mit der „Jodfalle“ (Pitt-Rivers, 1964) in Verbindung gebracht haben. Die Zell-

oberfläche dagegen scheint nicht auf den TSH-Reiz anzusprechen. Ein Mikrovillirasen fehlt. Pseudopodien (Wetzel et al., 1965) beobachteten wir nicht, und die wenigen Mikrovilli erscheinen plump und aufgetrieben.

Im Zellinneren dominiert in den meisten Schnitten das endoplasmatische Reticulum, das stark erweitert ist. Einzelne Membranen haben ihren Ribosomenbesatz verloren. In den einzelnen Zonen dieser Zellen sieht man Fragmentationen der Membranen, Verlust von Ribosomen und dunkle granuläre Cytosome. Durch den permanenten TSH-Reiz kommt es hier offenbar zur Erschöpfung und zum Auflösen des endoplasmatischen Reticulum (Zone of focal degradation). Am ausgeprägtesten fanden wir nicht mehr funktionstüchtiges endoplasmatisches Reticulum im follikulären Adenom. Dort ist es zu großen Cisternen zusammengeflossen; die Membranen haben ihren Ribosomenbesatz verloren, und die Zelle erhält ein „spitzzuchtähnliches“ Aussehen (Feldmann, 1961).

Schwerer einzuordnen sind Zellen in der Jodfehlverwertungsstruma, die im Cytoplasma nur wenige schmale endoplasmatische Reticulumschläuche zeigen. Man findet sie neben Zellen mit voll ausgebildetem Ergastoplasma. Häufig findet sich in diesen Zellen ein schmaler Golgiapparat mit kleinen Golgivesikeln. Zwei Deutungsmöglichkeiten kommen für diese Zellen in Betracht:

1. Das endoplasmatische Reticulum ist in diesen Zellen durch einen Defekt (Enzym?) nicht vollkommen angelegt und kann deshalb auch nicht auf den TSH-Reiz reagieren.

2. Diese Zellen stellen ein ausgebranntes Stadium dar, in denen sich das endoplasmatische Reticulum bereits weitgehend aufgelöst hat. Die Anhäufung von Vesikeln, die als Lipofuscingranula gedeutet werden, spricht für eine Überalterung dieser Zellen.

### Literatur

- Feldman, J. D.: Fine structure and metabolism of the iodine-deficient thyroid. In: *Advances in thyroid research*, ed. by P. Pitt-Rivers, p. 318—323. Oxford: Pergamon Press 1961.
- Heimann, P.: Ultrastructure of human thyroid. *Acta endocr. (Kbh.)* **53**, Suppl. 110 (1966).
- Klein, E.: *Die Schilddrüse*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- Lupulescu, A., Negoescu, I., Petrovici, A., Nicolae, M., Strian, M., Balan, M., Stancu, H.: Autoradiography and ultrastructure of the thyroid gland in endemic cretinism. *Acta anat. (Basel)* **66**, 321—338 (1967).
- Lupulescu, A., Petrovici, A.: The fine structure of thyroid tumours induced by low iodine diet in rats. *Acta anat. (Basel)* **57**, 294—305 (1964).
- Matthaes, P.: Elektronenmikroskopische Befunde an der menschlichen Schilddrüse. *Bruns' Beiträge klin. Chir.* **214**, 224—235 (1967).
- Matthaes, P.: Das Verhalten der Membranen der menschlichen Schilddrüse unter verschiedenen Funktionszuständen. *Acta endocr. (Kbh.)* (im Druck).
- Pitt-Rivers, R.: *The thyroid gland*. London: Butterworth & Co. 1964.
- Wetzel, B. K., Spicer, S. S., Wollman, S. H.: Changes in fine structure and acid phosphatase localisation in rat thyroid cells following thyrotropin administration. *J. Cell Biol.* **25**, 593—618 (1965).
- Wissig, S. L.: Morphology and cytology. In: *The thyroid gland*, ed. by R. Pitt-Rivers, p. 32—100. London: Butterworth 1964.

Priv.-Doz. Dr. med. P. Matthaes  
Israelitisches Krankenhaus in Hamburg  
D-2000 Hamburg 20  
Orchideenstieg 14  
Deutschland