VIII.

Aus dem pathologischen Institute der Universität in Bonn.
(Direktor: Prof. Dr. H. Ribbert.)

Über Schilddrüsenverpflanzungen in verschiedene Organe.¹⁾

Von

Dr. Arturo Carraro,

I. Assistenten an dem Institut für allgemeine Pathologie in Padua.

(Mit Tafel I, II.)

Nachdem im Jahre 1880 Ord als Erster in einem Falle von Myxödem bei der Autopsie die Atrophie der Schilddrüse bemerkt hatte, und auch die Beobachtungen von Reverdin die Existenz eines operativen Myxödems ergeben hatten, das sich in vielen Fällen von Thyreoidektomie zeigte, wurde durch Beobachtungen immer mehr die Meinung bestärkt, daß man die Ursache des Myxödems in der zu geringen oder fehlenden Sekretion der Schilddrüse zu suchen habe.

Diese Ansicht fand eine neue Bekräftigung in der Tatsache, daß man in den Fällen von Idiotia myxoedematosa stets, entweder das Fehlen des Organs, oder eine Veränderung desselben wahrnehmen konnte, die zum Ausfall seiner Funktion führte.

Diese Beobachtungen enthielten schon in sich den Keim zu allen den therapeutischen Entdeckungen, welche dazu führten, die Krankheit manchmal mit sehr gutem Erfolg zu bekämpfen. Die erste Idee war, den Kranken periodisch jene Substanz darzureichen, die ihnen fehlte; es begann also die Behandlung der Schilddrüse in der Form von subkutaner Injektion von Extrakten (Murray), oder durch deren orale Einverleibung bzw. Darreichung von Stücken von Schilddrüse (Horwitz). Die Resultate waren äußerst be-

1) Über die Resultate dieser Versuche berichtete Herr Prof. Ribbert auf dem Kongreß für Ärzte und Naturforscher zu Köln (pathologische Abteilung) am 21. September 1908.

friedigend, weil der Zustand der Kranken sich rasch besserte (Gernet, Houel, Bourckhardt, Fraser, Fowler, Stoicesco und Bacaloglu usw.)

Damit war jedoch die Krankheit nicht vollständig bekämpft, denn sobald man die angefangene Behandlung unterbrach, zeigten sich von neuem die Krankheitssymptome, und der Kranke fiel fast in den früheren Zustand zurück (Fraser).

Diese Resultate also, obgleich einerseits von Wichtigkeit, weil sie indirekt die Pathogenese der Krankheit bestätigten, konnten andererseits doch nicht vollständig zufrieden stellen, da der Patient der lästigen Plage unterworfen war, die Kur auf unbestimmte Zeit hin fortsetzen zu müssen.

Deshalb richtete sich die Aufmerksamkeit der Forscher auf eine neue rationelle Methode der Kur, welche in der Verpflanzung der Schilddrüse selbst in den kranken Organismus bestehen sollte, mit der Absicht, daß diese Schilddrüse, zur Lebensfähigkeit gebracht, ihre spezifische Funktion einer inneren Sekretion ausüben sollte.

Die ersten Versuche wurden natürlich an Tieren gemacht und Schiff als Erster übertrug die Schilddrüse großer Hunde in die Bauchhöhle kleinerer; der größte Teil der Tiere starb jedoch an Bauchfellentzündung, und an den wenigen überlebenden Tieren konnte der Verfasser bei der Autopsie wahrnehmen, daß das implantierte Stück resorbiert war.

Diese ersten Mißerfolge entmutigten keineswegs andere Forscher: Carle, Fano e Zanda, Zuccaro, wiederholten Schiffs Experimente, erhielten aber stets negative Resultate, weil das implantierte Stück nach gewisser Zeit entweder entartet, oder verschwunden, oder an seiner Stelle nur eine fibröse Narbe geblieben war.

Nicht mehr Glück hatten die ersten Versuche von v. Eiselsberg, welcher nach Einführung von Schilddrüse in die Peritonealhöhle von 11 Katzen, das Absterben des überpflanzten Organs nicht vermeiden konnte. Jedoch erzielte er bei einer neuen Serie von Experimenten, unter Anwendung von noch sorgfältigerer Technik, indem er als Implantationsstelle das Bindegewebe wählte, welches zwischen dem Bauchfell und der Scheide der Bauchmuskeln liegt, sehr gute positive Erfolge. Schon nach 3 Monaten zeigte sich das implantierte Stück als eine reich vaskularisierte und in ihrer Struktur vollständig erhaltene Drüse.

v. Eiselsberg schloß nun auf die Funktionsfähigkeit des verpflanzten Stückes auf Grund der Tatsache, daß man schadlos dem operierten Tier die ganze Schilddrüse exstirpieren konnte, ohne

daß sich bedeutende Symptome zeigten, während die darauffolgende Wegnahme der Verpflanzung Tetanie hervorrief, der die Tiere rasch erlagen.

Hier ist aber zu bemerken, daß spätere Untersuchungen (Vas-sale, Pepere, Pineles, Camus, Leischner, Hagenbach) nachwiesen, daß die sogenannte strumipriva Tetanie, nicht dem Fehlen der Schilddrüsenfunktion, sondern der Funktionsunterdrückung der Epithelkörperchen zuzuschreiben ist; deshalb muß man annehmen, daß v. Eiselsberg bei seinen Versuchen zugleich mit der Schilddrüse ein oder mehrere Epithelkörperchen verpflanzte, deren spätere Entfernung das wohlbekannte Bild der parathyreopriven Tetanie vor Augen führte. Dieses findet eine Bestätigung in den von Leischner im Institut von v. Eiselsberg selbst gemachten Versuchen; Leischner bemerkte in der Tat, daß man Ratten, bei welchen sich die Epithelkörperchen innerhalb der Schilddrüse befinden, schadlos die Schilddrüse wegnehmen kann, wenn vorher die Epithelkörperchen exstirpiert und an anderer Stelle in das Tier verpflanzt worden waren. Die spätere Wegnahme der Verpflanzungen verursachten dann die Erscheinungen der Tetanie.

Logisch betrachtet, kann man also aus den Untersuchungen von v. Eiselsberg keineswegs den Schluß ziehen, daß die verpflanzte Schilddrüse funktionsfähig sei; und auch die Nachforschungen von Cannizzaro bringen wenig Klarheit darüber.

Letzterer verpflanzte die Schilddrüse von Hunden auf die Musculi sternohyoidei; er fand, daß „die übertragenen Schilddrüsen so gut funktionierten, daß die operierten Tiere keinerlei krankhafte Symptome infolge des Fehlens ihrer ursprünglichen Schilddrüsen zeigten“. Wenn dagegen „nach einer gewissen Zeit die übertragenen Lappen ausgerottet waren, zeigten die Tiere alle Folgen des Fehlens der Schilddrüse, und starben schließlich“. Wenn wir jedoch nachforschen, worin für Cannizzaro diese Folgen des Fehlens der Schilddrüse bestehen, so finden wir, daß er auf motorische Störungen (Paralysis, Krämpfe, Konvulsionen), vereint mit trophischen Phänomenen von verschiedener Intensität, hinweist. Auch hier ist deswegen der Zweifel berechtigt, ob diese Tatsachen, welche Cannizzaro dem Fehlen der Schilddrüse zuschreibt, nicht vielmehr von dem Fehlen der Funktion der Epithelkörperchen abhängen; auf diese Art wird auch dieser Beweis von der Funktionsfähigkeit der verpflanzten Schilddrüse hinfällig.

Enderlen und Sultan wiederholten v. Eiselsbergs Versuche, indem sie alle von diesem Verfasser geratenen Vorsichtsmaßregeln

anwandten. Diese bestehen darin, daß die Operation auf ganz aseptische Weise gemacht wird, wobei jedoch der Gebrauch von antiseptischen Mitteln zu vermeiden ist und daß die Überführung des Schilddrüsenstückes in die Implantationsstelle sehr schnell ausgeführt wird, um die Erkältung und die Gerinnung des Gewebes zu verhindern. Enderlen führte seine Verpflanzungen in der Bauchwand aus, zwischen der Fascie und dem Bauchfell, oder in der Bauchhöhle (Hunde, Katzen); Sultan nur in der Peritonealhöhle (Katzen). Die Resultate waren ebensogut wie jene, welche v. Eiselsberg erzielt hatte; die beiden Autoren fanden überdies die Kolloidsubstanz in den Lymphgefäßen des verpflanzten Stückes, was sie veranlaßte, die Funktionsfähigkeit der Pfropfung anzunehmen. Enderlen jedoch, welcher den Zustand der Verpflanzung bis auf 6 Monate nachher verfolgen konnte, drückt die Meinung aus, daß man nicht an eine dauernde Funktionsfähigkeit glauben könne, weil nach gewisser Zeit das übertragene Stück entweder nicht genügend Kolloid produziert, oder die Abführbedingungen für dasselbe ungünstige sind.

Lubarsch versuchte die Verpflanzung der Schilddrüse in die Niere und erzielte ungefähr dieselben Resultate wie Sultan und Enderlen; aber er fand, daß die Neubildung von Schilddrüsen-gewebe keine so vollständige ist, wie es bei den in die Bauchhöhle transplantierten ganzen Schilddrüsen beobachtet wurde; auch hat er niemals so reichlich Mitosen angetroffen, wie es von Sultan und Enderlen geschildert wird. Ferner glaubt er, daß der funktionelle Ersatz des neugebildeten Gewebes nicht vollständig und dauerhaft sei: die neugebildete Kolloidsubstanz wird nicht genügend abgeführt und häuft sich in den Follikeln auf; die Drüse geht zuletzt zugrunde.

Auch die Ergebnisse von Lubarsch lassen also keineswegs einen Schluß auf die praktische Anwendung der Verpflanzung zu; im Gegenteil, sie schenken einer solchen nur geringes Vertrauen. Ganz anderen Schluß lassen uns aber die zahlreichen Arbeiten von Cristiani ziehen.

Die histologische Prüfung der verpflanzten Stücke hatte gezeigt, daß gewöhnlich der zentrale Teil rasch in Nekrose übergeht und nur in der Peripherie zahlreiche Follikel übrig bleiben, aus welchen die Regenerationsprozesse entstehen, die zur Neubildung eines Teiles des Drüsengewebes führen; auf jeden Fall wird jedoch der nekrotisierte Teil hauptsächlich durch Bindegewebe ersetzt. Auf Grund dieser Beobachtung faßte Cristiani den Entschluß, kleine und

zahlreiche Stücke zu überpflanzen. was er sehr trefflich mit „ensemencement“ bezeichnet.

Cristiani machte seine Verpflanzungen fast immer subkutan und nur bisweilen in die Bauchhöhle, und infolge zahlreicher und wiederholter Beobachtungen behauptet er, daß die Verpflanzung der Schilddrüse, mit geschickter Technik ausgeführt, auf unbegrenzte Dauer leben und funktionieren kann.

Unter seinen besten Erfolgen will ich nur den Fall einer kleinen Schilddrüsenverpflanzung auf eine Katze erwähnen; nach 4 Jahren war die Drüse sehr gut vaskularisiert und ihre histologische Struktur war von der normalen in nichts verschieden.

Kocher und Lanz nahmen die Überpflanzung von Schilddrüsenstücken in unmittelbarer Nähe von großen Gefäßen, wie auch in den Gefäßwänden selbst vor, um möglichst günstige Bedingungen hinsichtlich des Blutkreislaufes zu haben; die Ergebnisse entsprachen jedoch den Erwartungen nicht und waren nur vorübergehend.

Wie man ersehen kann, haben die meisten Autoren als Implantationsstelle die Peritonealhöhle oder das subkutane Bindegewebe gewählt und die Resultate waren, was die Einheilung des überpflanzten Stückes anbetrifft, ungefähr dieselben; Enderlen behauptet sogar ausdrücklich, daß der Ort (Peritonealhöhle oder Lagerung zwischen Fascien und Peritoneum) ohne Einfluß auf die Einheilung sei.

Hier jedoch könnte man die Bemerkung beifügen, daß Enderlens Behauptung, wenn sie auch in bezug auf die Wahl des subkutanen Bindegewebes und der Peritonealhöhle als Implantationsstellen wahr sein kann, doch nicht auf andere Organe und Gewebe zutrifft, welche mehr oder weniger günstige Stellen für die Einheilung der überpflanzten Schilddrüse bieten können. Und das dürfte schon aus den obenerwähnten Versuchen von Lubarsch, Kocher und Lanz erhellen, welche — wenigstens zum Teil — nicht so glückliche Resultate ergaben.

Über diese Tatsache, nämlich über den Einfluß, welchen der Ort der Transplantation auf die Einheilung des übertragenen Stückes ausüben kann, legte vor kurzem Payr seine Beobachtungen nieder; er berücksichtigte die speziellen Zirkulationsbedingungen, welche die Milz besitzt und wollte studieren, ob in diesem Organ die Schilddrüsenüberpflanzungen einen günstigen Boden zur Übertragung fänden.

Hier bemerke ich, daß schon Stilling vor Payr die Verpflanzungen in die Milz versucht hatte und zu folgendem Schluß ge-

kommen war: „Dieses Organ ist vor allen anderen für solche Versuche geeignet, wegen seiner eigentümlichen Zirkulationsverhältnisse und wegen seines Reichtums an Zelltrümmern, die in dem Parenchym vermutlich weiter verarbeitet werden“.

Nun sah sich Payr auf Grund zahlreicher Versuche veranlaßt, anzunehmen, daß „die in die Milz transplantierte Schilddrüse sehr frühzeitige reichliche Vaskularisation erhält. Das Ergebnis ist eine erhebliche Verminderung der primären zentralen Gewebsnekrose des überpflanzten Schilddrüsenstückes, sowie eine entschieden lebhaftere und vermehrte Regeneration“. Er kann jedoch nicht mit Sicherheit behaupten, daß die Resorptionsverhältnisse der Kolloidsubstanz, die sich im überpflanzten Stück bildet, besser sind als an den von den obengenannten Forschern gewählten Stellen, er glaubt aber, daß seine Methode „bessere Resultate ergibt und verspricht, als man bisher erreicht hat“.

Payr wollte die Früchte seiner Ergebnisse auf den Menschen übertragen und verpflanzte bei einem Kind mit schwerem Myxödem ein großes Stück ganz gesunden, der Mutter des Kindes frisch entnommenen Schilddrüsenorgans in die Milz. Das Ergebnis war sehr befriedigend, denn das Kind zeigte bis 8½ Monate nach der Operation sowohl in physischer wie auch in geistiger Hinsicht bedeutende Fortschritte.

Wie wir sehen, sind Payrs Resultate sehr ermutigend; vergessen wir jedoch nicht, daß auch Cristiani vorzügliche praktische Ergebnisse durch das Übertragen der Schilddrüse in das subkutane Bindegewebe erreichte. So brachte er ein 21jähr. Mädchen beinahe zur Genesung durch zwei Serien von Verpflanzungen, die er in einem Zwischenraum von 3 Monaten vornahm. Einen anderen Erfolg erzielte er zusammen mit Kummer bei einer 36jähr. Frau. Dieser wurde die Totalexstirpation eines Kropfes mit alleiniger Zurücklassung des Processus pyramidalis gemacht und 2 normale Stückchen der Schilddrüse unter die akromiale Haut verpflanzte. Nach 3jähriger Pause exstirpierte man den einen Pfröppfing; er hatte das Mehrfache der ursprünglichen Größe erreicht und zeigte histologisch ein mit der normalen Schilddrüse übereinstimmendes Aussehen. Daß diese neuen Schilddrüsen auch an der Gesamtschilddrüsenfunktion teilnehmen, wird daraus geschlossen, daß eine andere ebenso operierte, aber ohne Pfropfung gebliebene Frau, myxödematös zugrunde ging.

Wenn wir diese Erfolge mit jenen von Payr vergleichen, erhebt sich die Frage: Sind also das subkutane Bindegewebe und die

Milz gleich günstige Stellen zum Überpflanzen der Schilddrüse oder gibt es zwischen ihnen einen, wenn auch noch so kleinen Unterschied, der es rechtfertigte, die eine oder die andere Stelle zu wählen?“ Man muß jedoch bemerken, daß die Verpflanzungen von Cristiani mittels Anwendung des „ensemencement“ gemacht wurden, während Payr weit größere Stücke übertragen hat; besteht dann vielleicht die bessere Anwendbarkeit der Milz als Implantationsstelle darin, daß große Stücke hier leichter einheilen können, als in dem subkutanen Bindegewebe?

Mir scheint, daß die Antwort auf diese Frage, abgesehen von ihrer theoretischen Bedeutung, auch von großem praktischen Wert sein dürfte; denn, wenn auch bei den modernen Hilfsmitteln der Chirurgie die Öffnung der Bauchhöhle keine große Gefahr bietet und die bei der guten, von Payr angewandten Technik auf den Einschnitt der Milz folgende Blutung unbedeutend ist, so bleibt zweifellos die Laparotomie kein so gleichgültiger Eingriff wie ein einfacher Schnitt und die Bildung einer Tasche im subkutanen Bindegewebe. Daher dürfte der ersten Operation nur für den Fall der Vorzug zu geben sein, wenn die absoluten Vorteile der Überpflanzung in die Milz gegenüber der ins subkutane Bindegewebe bewiesen werden.

Auf den Rat meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Prof. Ribbert, habe ich diesbezüglich systematische Untersuchungen angestellt. Meine Aufgabe stellte sich folgendermaßen dar: ich mußte mit allen Kautelen gleich große Stücke von Schilddrüsen- und Bindegewebe in die Milz und das subkutane Bindegewebe ein- und desselben Tieres überpflanzen und zu verschiedenen Zeiten die Ergebnisse der Operation beobachten. Ich wollte aber meine Beobachtungen nicht auf die beiden oben erwähnten Implantationsstellen beschränken, sondern hielt es vielmehr für geraten, die Überpflanzung, guter Kontrolle halber, auch in anderen Geweben auszuführen und wählte daher als Implantationsstelle auch die Bauchhöhle, die Leber und das Knochenmark.

Bei einigen Vorversuchen hatte auch Payr Schilddrüsenüberpflanzungen in die Leber von 3 Kaninchen unternommen, aber nach Verlauf von 3—6 Wochen mußte er sehen, daß das gepfropfte Stück größtenteils fibröse Struktur angenommen hatte. Daraus konnte man schließen, daß die Leber kein geeignetes Feld zur Überpflanzung ist; ich nahm mir nun vor, an einer größeren Anzahl von Tieren die negativen Resultate von Payr zu kontrollieren und nach deren eventueller Ursache zu suchen. Zur Verpflanzung in das Knochen-

mark bewog mich die wohlbekannte Tatsache, daß die Metastasen der malignen Struma ganz besonders im Innern des Knochenmarks auftreten. Wenn also, wie feststeht, dieses Vorkommnis kein reiner Zufall ist, so können wir ruhig annehmen, daß auch das normale Schilddrüsengewebe im Knochenmark eine sehr günstige Stelle zur Einheilung finden kann. Ebenso wollte Payr auf Grund gleicher Ansicht in das Mark der Tibia eines Hundes ein Stück Schilddrüse übertragen, aber über den Ausgang dieses einzigen Experimentes konnte man weiter nichts erfahren, da der Hund ihm unerwartet entkam ¹⁾.

Ich nahm meine Versuche an Kaninchen vor. Es liegt klar auf der Hand, daß bei dieser Art von Forschungen die angewandte Technik von außergewöhnlicher Wichtigkeit ist, weil auch der kleinste Fehlgriff zu ganz verschiedenen Ergebnissen führen kann; ich halte es für meine Pflicht, dieselbe hier näher zu erörtern.

Ich band das Tier fest und rasierte dann die Haut an der betreffenden Stelle des Halses, des Bauches und der vorderen Fläche des Unterschenkels. Hierauf wusch ich die drei zu operierenden Felder wiederholt mit Seife und entfettete dann die Haut mit absolutem Alkohol. Nach darauf folgendem reichlichem Waschen mit sterilisiertem Wasser narkotisierte ich das Tier durch Äther und begann die Operation. Nachdem ich die Haut des Halses an der Stelle des Kehlkopfes aufgeschnitten und die Muskeln Sterno hyoideus und sterno thyroideus auseinander gezogen hatte, isolierte ich die beiden Schilddrüsenlappen von dem umgebenden Bindegewebe; jetzt wandte ich die größte Sorgfalt an, um das Drüsengewebe nicht zu beschädigen und die Gefäße nicht zu zerreißen. Die mit ihren Gefäßen noch verbundene Schilddrüse ließ ich am Platz und bedeckte die Wunde mit in physiologischer Kochsalzlösung getränkter Gaze. Hierauf führte ich die Laparotomie aus, indem ich in der Linea alba einen Längsschnitt von 4—5 cm machte und, nach der von Stilling empfohlenen Technik, mit einer Pinzette die Verlängerung des Ligamentum gastro-lineale ergriff, darauf mit aller Sorgfalt die Milz hervorzog und sie mittels eines oder zweier Wattebäuschchen festhielt. Mit einer sehr feinen und scharfgeschliffenen Lanzette machte ich eine kleine Tasche in das Milzgewebe; dieses Verfahren hatte eine größere Blutung zur Folge, die jedoch sofort abnahm, als ich einen leichten Druck mit sterilisierter trockener Gaze ausübte. Nun schnitt ich ein Stückchen Schilddrüse (ungefähr ein Drittel der Größe des Schilddrüsenlappens) aus und führte es sofort in die hergerichtete Tasche ein, wohl darauf achtend, das zu pflöpfende Stück nicht im geringsten zu beschädigen. Nach der Verpflanzung hörte gewöhnlich jede Blutung aus der Wunde der Milz auf; das eingeführte Stück diente gewissermaßen als Tampon.

1) Vanzetti erreichte gute Resultate mit der Einpflanzung in das Knochenmark von embryonaler Schilddrüse.

Bei dem geringen Umfang der Milz des Kaninchens war es überflüssig, wenn nicht schädlich, die Wunde mit dem Netz zusammen zu nähen; wenn diese Vorsicht für Payr geraten schien, welcher die Schilddrüse in die Milz von größeren Tieren einführte (Hunden, Katzen), hatte sie für mich durchaus keinen Zweck; und in der Tat schlüpfte das eingeführte Stück in keiner Weise aus der Tasche und noch weniger konnte ich Fälle von Blutungen in die Peritonealhöhle beobachten.

Nachdem ich die Milz vorsichtig in die Peritonealhöhle zurückgeführt hatte, zog ich den rechten Leberlappen hervor und überpflanzte mit derselben Technik ein Stückchen Schilddrüse von der gleichen Größe wie das obengenannte. Bevor ich zum Nähen der Bauchmuskelschicht überging, führte ich in die Peritonealhöhle ein Stückchen Schilddrüse immer von derselben Größe ein und nach dem Nähen der ersten Schicht (Bauchfell und Muskeln) brachte ich mit derselben Lanzette eine Tasche in dem Subkutangewebe an und führte auch hier die Pfropfung aus. Die Bauchwand wurde dann durch Naht geschlossen. Zur Transplantation in die Unterschenkel machte ich einen Einschnitt in die Haut der Vorderseite am Übergang des oberen zum mittleren Drittel. Nachdem ich die Haut und die darunterliegenden Muskelschichten beiseite geschoben hatte, schob ich einen Teil des Periostes stumpf ab und machte mittels eines mit einem scharfen Krönchen versehenen Bohrers in die Knochenwand ein Loch, und führte das Schilddrüsenstückchen ein.

Besonderen Wert legte ich darauf, die Drüsenstücke unmittelbar nach der Exstirpation umzupflanzen, ohne auf die auch nicht übermäßig große Blutung zu achten, die sich an der Schilddrüsengegend zeigte und vorläufig von einem Assistenten mittels eines sterilisierten Gazetampons gestillt wurde. Nach vollendeter Operation hemmte ich endgültig die Blutung am Hals und nähte die Wunde zu. Die Wunde heilte per primam; die Tiere blieben sämtlich am Leben.

Meine Beobachtungen erstreckten sich auf Überpflanzungen von 2 Tagen bis zu solchen von 30 Tagen. Die Tiere wurden in einem Zwischenraum von 1 oder 2 Tagen getötet (2, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 27, 28, 30 Tage).

Bei der Autopsie fand sich niemals eine Spur von Bauchfellentzündung vor. Das in die Peritonealhöhle eingeführte Stück war meistens mit dem Netz verwachsen; die Milz wies eine leichte Schwellung an der Implantationsstelle auf und da, wo der Schnitt angebracht war, zeigte sich meistens das Netz angewachsen. Bei der Leber war der Schnitt an der weißlichen Farbe zu erkennen: bei vorgerückten Stadien bemerkte man eine leichte Vertiefung. Bei der Tibia war schon nach 10 Tagen das Loch durch neugebildetes Knochengewebe ersetzt; die Überpflanzung in das subkutane Bindegewebe zeigte sich als eine rosige, mit dem Bindegewebe zusammenhängende Masse, der sich besonders in vorgerückten Perioden zahlreiche Blutgefäße beigesellten.

Für die histologische Untersuchung brachte ich die Stücke in Zenkersche Flüssigkeit und bettete sie in Paraffin ein. Bei der Pfröpfung in das Knochenmark pflegte ich, anstatt den Knochen zu entkalken, das ganze Tibiastück, worin der Pfröpfung enthalten war, zu fixieren und nach darauffolgender Erhärtung in Alkohol, löste ich vorsichtig mittels einer kleinen Schere Stück für Stück die Knochenbekleidung ab, wohl darauf achtend, das Knochenmark, das ich so bloßgelegt hatte, nicht zu beschädigen. Auf diese Weise gelang es mir, die Beziehungen zwischen dem gepfropften Stück und dem naheliegenden Gewebe in keinem Fall zu verändern.

Ich lege nun in Kürze die histologischen Befunde dar, indem ich mich bei meiner Beschreibung auf die hauptsächlichsten Punkte beschränke, die ich in drei verschiedenen Perioden beobachten konnte.

I. Periode. (2—8 Tage.)

a) Überpflanzung in die Leber. Am peripheren Teil des gepfropften Stückes sieht man hier und dort zerstreut kleine, aus 4 oder 6 Schilddrüsenfollikeln zusammengesetzte Gruppen, gut erhalten, Umfang fast normal und mit Kolloidsubstanz gefüllt. Pflanzte ich Schilddrüsen-gewebe mitsamt der zugehörigen Kapsel ein, so fand ich in deren Umgebung eine große Zahl von Follikeln. Die Lage der Kapsel erkennt man sofort, weil man fast stets mit ihr zusammenhängend wohlerhaltenes Fettgewebe vorfindet. Bei den erhaltenen Follikeln konnte ich nie Regenerationsprozesse feststellen; der Rest des Schilddrüsenparenchyms ist in Nekrose übergegangen. Bei jüngeren Pfröpfungen jedoch läßt sich noch die Drüsenstruktur des nekrotisierten Teiles erkennen; in darauffolgenden Stadien infiltriert sich das tote Gewebe reichlich mit weißen Blutkörperchen, worunter eine große Anzahl von pseudoeosinophilen Leukocyten erscheint, welche, wie bekannt, beim Kaninchen sehr reichlich vorkommen (Coenen, Hayami).

Hierauf zeigt sich an der Peripherie der Nekrose ein junges, gefäßreiches Bindegewebe in lebhafter Wucherung, welches sich weiterhin im Innern der nekrotischen Masse verbreitert, die auf diese Art immer kleiner wird. Diese bindegewebige Neubildung bleibt nicht ohne Einfluß auf die Follikelzone, denn man sieht in vorgerückteren Stadien in der Nähe der noch gut erhaltenen Follikeln zahlreiche kleinere, die zwar der Verpflanzung ziemlich widerstehen konnten, aber sich unter dem Druck des neugebildeten Bindegewebes auf dem Wege der Atrophie befinden.

An der Grenze zwischen der Leber und dem eingepfropften Stück beobachtet man vor allem eine bedeutende Blutung, welche den Pfröpfung wie ein großer Ring allseitig umgibt; stellenweise ist diese trennende Blutschicht nur von geringer Breite. Hernach entstehen aus dem interlobulären Bindegewebe der Leber sehr lebhaft wuchernde Züge, welche in das Innere des Blutextravasats dringen, und indem dieses nach und nach resorbiert wird, nehmen sie dessen Platz ein.

b) Überpflanzungen in das Knochenmark. Das Bild, das sich uns in diesem Falle darstellt, ist nicht sehr verschieden von jenem, welches für die Überpflanzung in die Leber beschrieben wurde: auch hier erscheinen nur kleine Gruppen von Follikeln an dem peripheren Teil des eingepfropften Stückes; sie sind wohl erhalten, während der Rest nekrotisch geworden ist. Im Schilddrüsenparenchym konnte ich keine regenerativen Prozesse wahrnehmen.

Auch bei diesen Überpflanzungen wird die nekrotische Zone von Leukocyten infiltriert, und dann nach und nach von jungem Bindegewebe durchzogen, das von der Peripherie derselben Zone immer mehr gegen den Mittelpunkt vorrückt. Das gepfropfte Stück ist auch hier meistens zuerst von einer Blutungszone umgeben, welche später verschwindet, und von Granulationsgewebe ersetzt wird. Zwischen den Elementen dieses Gewebes finden sich oft kleine Anhäufungen von Blutpigment und Pigmentzellen vor.

c) Überpflanzungen in die Milz. Die Überpflanzung von 3 Tagen zeigt uns eine Anzahl wohlerhaltener Schilddrüsenfollikel von normalem Umfang, reich an Kolloidsubstanz, welche ungefähr $\frac{2}{3}$ der peripheren Zone des eingepfropften Stückes einnimmt. Diese Schicht ist an manchen Stellen zwei- oder dreireihig, an anderen — insbesondere in der Nähe der Kapsel des gepfropften Stückes — mehrreihig, unregelmäßig häufchenförmig. Das übrige Parenchym zeigt, obwohl es die normale Struktur des Schilddrüsenorgans beibehält, alle Charaktere der Nekrose. Hernach dringen in das Zentrum des nekrotischen Teiles Leukocyten, welche sich in reichlicher Zahl den Weg in die nekrotischen Epithelelemente und in das Innere der Follikel bahnen.

Der Befund, welcher sich auf diese Weise dem Beobachter ergibt, besteht also:

1. aus dem gänzlich nekrotischen, mit Leukocyten infiltrierten Zentralteil,
2. aus der zwar nekrotischen, aber Follikelstruktur beibehaltenden Mittelschicht, und
3. aus dem peripheren Kranz der wohlerhaltenen Follikel.

Nach und nach aber verbreitet sich die Infiltration über die Mittelschicht, und später findet man auch sie durch Granulationsgewebe ersetzt.

Das sind jedoch nicht alle Veränderungen des Schilddrüsenstückes: schon bei den Überpflanzungen von 6—8 Tagen zeigen sich von seiten der erhaltenen Follikel regenerative Prozesse. So kann man in dem die Nekrose ersetzenden jungen Bindegewebe hier und da Epithelsprossen finden, welche sich aus 4 oder 5 blassen protoplasmareichen Zellen mit dunklem Kern zusammensetzen. In ihnen sind sehr oft Karyokinesen zu bemerken. Die Zahl dieser Sprossen ist jedoch nicht sehr groß. Eine genaue Prüfung ergibt, daß sie die Querschnitte solider Zapfen darstellen; diese sind aus dem erhaltenen Parenchym entstanden und dringen gegen den Mittelpunkt des Pflöpfes vor.

Obige Beobachtungen, die ich an meinen Präparaten machen konnte, stimmen mit denen Payrs nicht überein. Denn Payr berichtet, daß in den ersten Stadien das in die Milz überpflanzte Schilddrüsenstück eine schmale Randzone mit wohlerhaltenen, den drüsigen Bau bewahrenden

Follikeln aufzuweisen hatte; aber daß es ferner eine zweite „gut erhaltene, nach einer kurzdauernden Schädigung rasch wieder erholte Follikelzone gibt, meist jedoch ohne erhebliche Menge von Kolloid, mit Umwandlung des interfollikulären Gewebes in ein sehr gefäß- und kernreiches Granulationsgewebe“. Ich habe diese Zone nie beobachten können, vielmehr muß ich sie mit der oben (sub 2) beschriebenen Mittelzone identifizieren. Bei dieser jedoch waren die Zellen weder gut erhalten, noch erholten sie sich; im Gegenteil, sie zeigten alle Zeichen der Nekrose und wurden später nach ihrem Schwund durch Bindegewebe ersetzt. Der Einwand, daß mir die Schädigung der Follikel, auf welche Payr hinweist, entgangen sein könnte, eben weil sich dieselben so rasch wieder erholten, wird dadurch hinfällig, daß in meinen Präparaten die Zahl der erhalten gebliebenen Follikel nie so groß war um $\frac{1}{5}$ und selbst $\frac{1}{4}$ des größten Querschnittes des eingepflanzten Schilddrüsenstückes“ zu bilden, wie Payr es ausdrücklich beansprucht.

An der Grenze des Pfröpfings waren die wahrzunehmenden Vorgänge nicht sehr verschieden von jenen, die man bei den Überpflanzungen in die Leber und in das Knochenmark bemerkt hat: auch in der Milz wird das eingepfropfte Stück zuerst größtenteils von Blut umgeben, welches nach und nach durch Granulationsgewebe ersetzt wird.

d) Überpflanzungen in die Peritonealhöhle. In den eingepflanzten Stücken begegnet man zahlreichen Follikeln von normaler Größe reich an Kolloidsubstanz, die in der Peripherie eine Schicht von 3—5 Reihen bilden. Der zentrale Teil geht in Nekrose über und wird von Leukocyten infiltriert; und wie wir schon beobachten konnten, wird er von Granulationsgewebe durchwachsen.

Auch hier zeigt sich — bei Pfröpfingen von 6—8 Tagen — die Regeneration der zurückgebliebenen Follikel, welche sich durch die Gegenwart von wuchernden Epithelzapfen dartut. Die Überpflanzung ist gewöhnlich von Granulationsgewebe umgeben.

e) Überpflanzungen in das subkutane Bindegewebe. Hierbei zeigen sich fast dieselben bei den endoperitonealen Überpflanzungen beschriebenen Merkmale. Auch hier begrenzt eine aus 3—5 Schichten von Follikeln gebildete Peripheriezone die Zentralzone, welche in Nekrose übergeht und schließlich, an der Peripherie beginnend, von einem jungen gefäßreichen Bindegewebe durchdrungen wird. Einstweilen machen die zurückgebliebenen Follikel einen lebhaften Regenerationsprozeß durch, welcher gewöhnlich an dem Auftreten von dünnen, soliden Zapfen erkennbar ist.

Um das überpflanzte Stück herum zeigt sich ebenfalls eine Neubildung von Bindegewebe, welche manchmal bis zu den zurückgebliebenen Follikeln vordringt; diese treten auf solche Weise mit den Blutgefäßen in Beziehung.

II. Periode (10—18 Tage).

a) Überpflanzungen in die Leber. Bei allen Fällen ist die Zahl der im überpflanzten Stück zu beobachtenden Schilddrüsenfollikel sehr gering: nur hier und dort sieht man in der Nähe der Peripherie Grüppchen von Follikeln, worunter einige sehr dilatiert und mit Kolloidsubstanz

gefüllt; andere dagegen sehr klein sind, ohne Kolloid, und in das Bindegewebe eingeschlossen.

An den erhaltenen Schilddrüsenfollikeln konnte ich niemals einen Regenerationsprozeß wahrnehmen. Der nekrotische Teil ist beinahe gänzlich resorbiert und durch Bindegewebe ersetzt.

b) Überpflanzungen in das Knochenmark. Die noch zurückgebliebenen Schilddrüsenfollikel sind zu kleinen hier und dort verstreuten Gruppen vereinigt.

Sie finden sich besonders an der Peripherie, inmitten jungen Bindegewebes, welches größtenteils die nekrotische Zone ersetzt hat. Bei der 14 Tage alten Überpflanzung konnte ich in der Nähe der gut erhaltenen Follikel einige Gruppen ziemlich großer Epithelzellen mit blassem Protoplasma und großem blasenförmigen Kern, der nicht selten in Mitose war, beobachten. Diese Regenerationserscheinungen stehen jedoch vereinzelt da, bei allen anderen Fällen fehlten sie gänzlich.

In dem Bindegewebe der Peripherie sah ich fast stets freies Blutpigment und zahlreiche Pigmentzellen.

c) Überpflanzungen in die Milz. Das Schilddrüsenorgane besteht aus Gruppen zahlreicher, wohlhaltener, mit Kolloid gefüllter Follikel, welche eine reiche Randzone bilden; diese Gruppen sind voneinander durch gefäßreiches Bindegewebe getrennt, welches sowohl mit der äußeren Bindegewebskapsel als auch mit dem Granulationsgewebe des zentralen Teiles kontinuierlich zusammenhängt.

Die Regenerationszone ist in diesem Stadium stärker entwickelt, obgleich nicht allzu üppig, weil die soliden Zapfen sich gewöhnlich nur in den den erhaltenen Follikeln zunächst liegenden Teilen vorfinden.

d) Überpflanzungen in die Bauchhöhle. Das eingepfropfte Stück zeigt an der Randzone eine bedeutende Menge wohlhaltener, mit Kolloidsubstanz gefüllter Follikel. Einige davon sind jedoch sehr erweitert und enthalten nur Tropfen von Kolloidsubstanz.

Aus dem jungen peripherischen Bindegewebe gehen zahlreiche Blutgefäße hervor, welche in die Follikelzone eindringen; auch im zentralen Bindegewebe bemerkt man kleine Blutgefäße mit dünnen Wänden, die sich zwischen die Follikel drängen.

Die Regenerationszone ist ziemlich ausgedehnt, so daß ein großer Teil des zentralen Bindegewebes von den beschriebenen soliden Epithelzapfen durchzogen wird.

e) Überpflanzungen unter die Haut. Die 10 Tage alte Überpflanzung enthält eine sehr reiche Schicht von erhaltenen Follikeln, die größtenteils das Aussehen normaler Follikel haben und mit Kolloidsubstanz gefüllt sind. Einige jedoch sind sehr erweitert und enthalten losgelöste Epithelzellen, Granula und Detritus.

Der nekrotisierte Herd ist im Mittelpunkt des eingeführten Stückes bis auf einen kleinen Teil verschwunden; zwischen dieser und der Follikelzone befindet sich das junge Bindegewebe, reich an Fibroblasten und mit sehr vielen Blutgefäßen versehen. In dieses Bindegewebe dringen zahlreiche solide Epithelzapfen in lebhafter Wucherung ein (s. Fig. 1).

In den folgenden Stadien erleidet das Bild keine besonderen Veränderungen: man kann jedoch wahrnehmen, daß einige dieser Zapfen ein

feines Lumen besitzen, so daß sie im Querschnitt wie kleine, neu-gebildete Follikel aussehen, in welchen ich jedoch nie Kolloidsubstanz gefunden habe.

III. Periode (20—30 Tage).

a) Überpflanzungen in die Leber. Das überpflanzte Stück ist auf kleine Follikelgruppen reduziert, welche gewöhnlich wenig Kolloidal-substanz enthalten und ganz eng von faserreichem Bindegewebe umgeben sind. Es lassen sich dabei keine Regenerationsprozesse beobachten. Im vorgerückten Stadium (s. Fig. 2) bleibt sehr wenig vom Drüsengewebe übrig, welches fast gänzlich in Atrophie übergegangen ist.

b) Überpflanzungen in das Knochenmark. Die Anzahl der Follikel ist ziemlich bedeutend; man beobachtet sie in der Peripherie, aber nicht in zusammenhängender Reihe, sondern in Gruppen. Diese Follikel sind teils sehr dilatiert, teilweise dagegen ungemein klein und von einem neu-gebildeten Bindegewebe umgeben. Die Neubildung des Bindegewebes ist bei jedem Fall üppig und nimmt den größten Teil des überpflanzten Stückes ein (s. Fig. 3).

c) Überpflanzungen in die Milz. In allen Fällen sind zahlreiche wohlerhaltene Schilddrüsenfollikel zu beobachten, die gewöhnlich eine ziemlich umfangreiche Zone bilden. Meistenteils sind die Follikel von normalem Umfang und reich an Kolloidsubstanz; einige dagegen, die sich besonders in den zentralen Teilen finden, sind kleiner und enthalten wenig Kolloidsubstanz, oder entbehren derselben gänzlich. Ich halte diese für neugebildete Follikel, denn sie bestehen aus Elementen mit reichlichem Protoplasma und einem großen wohlgefärbten Kern, der manchmal, jedoch nicht allzu häufig, Mitosen zeigt (18—22 Tage).

Die Überpflanzung ist von Bindegewebe umgeben, welches sich ebenfalls im Zentrum des gepfropften Stückes befindet. Obgleich dank der lebhaften Regeneration des Drüsengewebes die Zahl der in diesem Stadium beobachteten Follikel bedeutend größer ist als in den vorigen Stadien, so nimmt doch die Follikelzone meistens nur $\frac{2}{5}$ oder höchstens die Hälfte des Totalumfangs des überpflanzten Stückes ein (s. Fig. 4).

d) Überpflanzungen in die Bauchhöhle. Besonders bei den älteren Überpflanzungen (s. Fig. 5) ist die Menge des gut erhaltenen Schilddrüsenorgans sehr bedeutend. Zwischen die an Kolloidsubstanz reichen Follikel führen zahlreiche Blutgefäße, welche entweder aus dem zentralen Bindegewebe herrühren oder aus dem, welches äußerlich das überpflanzte Stück umkleidet. Auch bei diesen Überpflanzungen beobachtet man gegen den zentralen Teil hin noch solide Epithelzapfen in lebhafter Wucherung, wovon einige ein Lumen besitzen.

Im Gesamtbild zeigt sich die Überpflanzung reicher entwickelt als die in die Milz.

e) Subkutane Überpflanzungen. Auch hier begegnen wir einer großen Anzahl von Follikeln; bei der 30 Tage alten Überpflanzung nimmt das Schilddrüsenorgans ungefähr $\frac{3}{4}$ des Totalvolumens des überpflanzten Stückes ein. Das Schilddrüsenorgans ist sehr gut erhalten und reich an Kolloidsubstanz; bemerkenswert ist die große Menge der Blutgefäße, welche darin vorkommen (s. Fig. 6). Die regenerierten Teile der Drüse

bestehen aus soliden Zapfen und aus zahlreichen kleinen neugebildeten Follikeln, welche den in der Milz beobachteten gleichen.

Diese Verpflanzungen, welche im allgemeinen ebensogut, wenn nicht besser gelungen sind als die endoperitonealen, übertreffen doch ganz sicher in ihrer Entwicklung die Überpflanzungen in die Milz.

In erster Linie ist durch meine Experimente eine Tatsache klar dargelegt worden: nämlich daß die Stelle, wo die Überpflanzung ausgeführt wird, von eminenter Bedeutung für die Entwicklung des Pfröplings ist. — Denn es zeigte sich, daß unter den fünf von mir zur Überpflanzung ausgewählten Stellen zwei einen sehr ungünstigen Boden für den Pfröplling abgaben, nämlich die Leber und das Knochenmark. Die Untersuchung der Präparate ließ uns deutlich sehen, daß in diesen Fällen auf die zentrale, sehr ausge dehnte Nekrose des eingepfropften Stückes durchaus kein regenerierender Prozeß seitens des erhaltenen Schilddrüsenparenchyms erfolgt war, während hingegen eine rasche Neubildung des Bindegewebes stattfand, sowohl in der Umgebung des eingepfropften Stückes als auch im Zentrum desselben, welche einen Teil der übriggebliebenen Follikel erdrückte. Bei den Überpflanzungen ins Knochenmark konnten wohl manchmal einige Andeutungen von Regenerationerscheinungen seitens der Schilddrüsenfollikel beobachtet werden, aber trotzdem mußte ich immer wahrnehmen, daß bei vorgerückteren Stadien nur wenig vom eingepfropften Parenchym übrig blieb.

Als bedeutend günstigere Stellen erwiesen sich die Milz, die Peritonealhöhle und das Unterhautbindegewebe. Aber auch hier zeigten mir meine Versuche deutlich merkbare Unterschiede, sowohl was die Erhaltung des Pfröplings anlangt, als auch bezüglich des Umfanges der Regenerationsprozesse. Bei sämtlichen drei Überpflanzungsformen war vor allem die nekrotische Einschmelzung des zentralen Teiles des eingepfropften Stückes zu notieren. Diese Nekrose war in jedem Falle bei den Überpflanzungen in die Milz beinahe in gleichem Maße ausgedehnt wie bei den peritonealen und subkutanen; in einigen Fällen jedoch konnte man beobachten, daß die beiden letzteren eine erheblich größere Anzahl enthaltener Follikel aufweisen als die Verpflanzung in die Milz. Bis jetzt also könnten wir sagen, daß die drei angegebenen Stellen in gleichem Grade günstige Verhältnisse zur Überpflanzung aufweisen; die Wagschale neigte sich eher zugunsten der subkutanen und intraperitonealen Überpflanzung als zu derjenigen in die Milz.

Auf die Nekrose des zentralen Teiles des Pfröpfings folgen in allen drei Fällen Regenerationsprozesse von seiten des erhaltenen Parenchyms.

Ich will die Mechanik dieser Regeneration nicht ausführlicher dartun; sie zeigte sich mir unter denselben Formen wie den Forschern, die sich bereits vor mir mit diesem Gegenstand beschäftigten. Auch ich konnte nämlich die Neubildung von epithelialen soliden, aus zurückgebliebenen Follikeln hervorgegangenen Zapfen wahrnehmen, welche sich unter reichlicher Mitosenbildung vermehrten in der Folge ein Lumen aufwiesen und zu kleinen neugebildeten Follikeln wurden.

Wenn auch der Mechanismus dieses Prozesses sich in allen Fällen gleich erwies, so erreichte dennoch seine Ausdehnung je nach den Verpflanzungsstellen verschiedene Grade. Und so konnte ich mich leicht davon überzeugen, daß in den endoperitonealen Überpflanzungen und auch besonders in den subkutanen, die Epithelwucherung einen solchen Umfang annimmt, wie er sich niemals bei den Überpflanzungen in die Milz aufweisen läßt. (Gleichaltrige Verpflanzungen sind hier, wie bei allen folgenden Vergleichen vorausgesetzt.) So z. B. ist in einigen Stadien das Netz der soliden Zapfen bei den Überpflanzungen unter die Haut von solcher Üppigkeit, daß zwischen den neugebildeten Bindegewebszügen ein dichtes Geflecht von wuchernden Epithelstrecken gebildet wird (s. Fig. 1). Hingegen sieht man bei den Überpflanzungen in die Milz nur eine ärmliche epitheliale Neubildung, welche nur in nächster Nähe der persistierenden Follikel in Erscheinung tritt.

Dieses Übergewicht des Regenerationsprozesses der endoperitonealen und subkutanen Verpflanzungen gegenüber denen in der Milz war keineswegs vereinzelt zu beobachten, im Gegenteil, in allen Fällen war ein bald mehr bald weniger merkbarer, aber immer deutlicher Unterschied zugunsten der beiden ersten Überpflanzungsstellen wahrzunehmen.

Als Folge beobachten wir bei den älteren Unterhaut- und Endoperitonealüberpflanzungen eine größere Zahl von Follikeln (teils erhalten, teils neugebildet) als in den Überpflanzungen, welche in das Milzgewebe ausgeführt wurden. Deswegen komme ich zu dem Schluß, daß die Schilddrüsenüberpflanzungen bessere Lebensbedingungen im Unterhautzellgewebe und in der Peritonealhöhle finden als in der Milz.

Hier könnte man mir jedoch einwenden, daß meine ältesten Überpflanzungen immer noch zu frischen Datums sind, um eine

sichere Schlußfolgerung auf den Wert oder Unwert der Implantationsstelle ziehen zu können; es könnten sich ja mit der Zeit die Verhältnisse der verschiedenen Überpflanzungen so ändern, daß z. B. die Überpflanzung in die Milz sich schließlich doch noch weiter entwickeln und so Ursprung zu neuem Schilddrüsen Gewebe geben könnte, während für die Subkutanüberpflanzungen das Gegenteil einträte, nämlich daß, von einer üppigen Neubildung des Bindegewebes erdrückt, das implantierte Stück einer langsamen Atrophie unterliegen müßte.

Ich sage sofort, daß ich bei meinen Versuchen mich keineswegs mit der so sehr umstrittenen Frage beschäftigen wollte, ob die Schilddrüsenüberpflanzung auf unbestimmte Zeit leben könne, oder ob es eines längeren oder kürzeren Zeitabschnittes bedürfe, bis sie unabwendbar dem Zufall anheimfiele. Um eine solche Frage, welche von der höchsten Wichtigkeit ist, lösen zu können, wären jahrelange Versuche notwendig; für das mir gesetzte Ziel dagegen genügen Experimente von verhältnismäßig kurzer Dauer.

War auch bei meinen älteren Überpflanzungen der Regenerationsprozeß nicht mehr so lebhaft wie in den ersten Stadien, kam er auch nach und nach gänzlich zum Stillstand, so war er aber auf jeden Fall bei den Unterhaut- und Endoperitonealüberpflanzungen immer ausgedehnter als bei den Überpflanzungen in die Milz. Nun ist es nicht wahrscheinlich, daß mit der Zeit die Erhaltung der Pfröplinge eine vollständige Änderung erleiden sollte derart, daß die Unterhautüberpflanzungen leichter der Atrophie verfallen würden als die Überpflanzungen in die Milz. Dagegen spricht schon die Tatsache, daß Cristiani sogar nach vier Jahren eine in eine Katze ausgeführte Unterhautüberpflanzung sehr wohl erhalten und vaskularisiert vorfand.

Payr sah noch nach 271 Tagen eine Überpflanzung in die Milz im besten Zustand; das zeigt zwar, daß die Milz keine zu verachtende Stelle für Schilddrüsenüberpflanzungen ist, beweist uns aber gewiß nicht, daß die Einheilung in die Milz leichter und besser vonstatten geht als im Unterhautzellgewebe. Meine Experimente über die Veränderungen, welche die überpflanzten Stücke an den zwei verschiedenen Stellen in den Anfangsstadien erleiden, beweisen dagegen gerade das Gegenteil.

Es liegt ganz und gar nicht in meiner Absicht, die Aussage Payrs, daß die Milz eine für die Einheilung des Schilddrüsen Gewebes günstige Einpflanzstelle sei, in Abrede zu stellen, nur möchte ich sagen, daß meine Resultate mich annehmen lassen, daß

die Pfröpflinge — wenigstens in den ersten 30 Tagen — zweifellos besser in das Unterhautzellgewebe einheilen; ferner liegt nach dem Bilde, welches ältere Überpflanzungen bieten, kein Grund zu der Meinung vor, daß die Überpflanzungen in die Milz mit dem Fortschreiten der Zeit sich besser entwickeln würden als in Bauchfell oder in Unterhautgewebe.

Aber wie erklärt es sich, daß das Unterhautzellgewebe und die Peritonealhöhle so günstige Stellen für die Schilddrüsenpfröpfung abgeben? Daß in der Milz dagegen die Überpflanzungen weniger üppig einheilen und daß endlich das Knochenmark und die Leber sich als ganz ungünstiger Boden erweisen? Die Antwort ist nicht leicht; ich glaube jedoch, daß man hier eine Tatsache berücksichtigen muß, die uns wenigstens teilweise den Grund der obenerwähnten Unterschiede darlegen könnte.

Wegen der reichlichen Vaskularisation, welche in der Milz, der Leber und dem Knochenmark existiert, findet man anfangs das überpflanzte Stück immer von flüssigem Blut umgeben, welches um die Verpflanzung einen mehr oder weniger dichten Ring bildet, je nachdem dieselbe in die Tasche hineinpaßt, welche zu ihrer Aufnahme bestimmt war.

Wir wissen aber, daß sich anfangs der überpflanzte Teil durch Aufsaugen der plasmatischen Säfte nährt, welche aus dem Pflanzungsboden ausgeschwitz werden, so daß es klar ist, daß die Möglichkeit einer Lymphzirkulation in den ersten Zeiten einen großen Einfluß auf das Verhalten des verpflanzten Stückes hat (Ziegler).

Wenn sich nun um die Überpflanzung eine blutige Masse befindet, welche gerinnt und dann nach und nach resorbiert und von Bindegewebe ersetzt wird, so ist klar, daß der für die Erhaltung des überpflanzten Stückes durchaus wichtige Lymphstrom nicht auftreten kann, daß vielmehr das Vorhandensein des Blutringes das Einheilen eher gefährdet als begünstigt.

Diese Annahme läßt sich sogar experimentell beweisen, und zwar auf sehr einfache Art. Bringt man nämlich demselben Tiere am Ohr zwei Unterhauttaschen von gleicher Größe an, vermeidet bei der einen jedoch sorgfältigst jegliche Blutung, während bei der anderen eine Hämorrhagie durch Anstechen eines kleinen Gefäßes erzeugt wird, und verpflanzt dann in beide Taschen je ein Stück gleicher Größe, so ist folgendes zu beobachten: Dort, wo die Blutung stattgefunden hatte, ist an den überpflanzten Stücken die nekrotische Zone immer bedeutend größer. Ferner kann man bei der Überpflanzung ohne Blutung nach 20 Tagen eine reichliche Schicht von

wohlerhaltenen (teils alten, teils neugebildeten) Schilddrüsenfollikeln wahrnehmen; bei der anderen Überpflanzung jedoch sind die Follikel zwar in gutem Zustand und reich an Kolloidsubstanz, aber anstatt wie oben einen breiten Kreisring darzustellen, bilden sie mehr oder weniger große, im jungen Bindegewebe liegende verstreute Gruppen und Inseln. Das an drei verschiedenen Tieren wiederholte Experiment ergab genau die gleichen Resultate.

Erklärt uns auch dieser Versuch, weswegen die Überpflanzungen in die Milz, in die Leber und ins Knochenmark weniger gut einheilen als die subkutanen und endoperitonealen Überpflanzungen, so ist diese Erklärung doch nicht erschöpfend. Es steht nämlich mit diesem Versuchsergebnis nicht im Einklang, weshalb die Überpflanzungen in die Milz zweifellos besser einheilen, als die in die Leber und ins Knochenmark, obgleich bei allen drei Fällen die Einheilungsbedingungen dieselben sind. Ferner bleibt aus demselben Grunde noch die Frage offen, warum die Verpflanzung unter die Haut, bei welcher absichtlich obenerwähnte Hämorrhagie geschaffen und welche somit unter gleiche Bedingungen gesetzt wurde, wie die Verpflanzungen in Leber und Knochenmark, sich stets weit besser entwickelt als die in die beiden letzterwähnten Organe. Welcher Umstand hieran schuld ist, muß unentschieden bleiben. Vielleicht wäre daran zu denken, ob nicht etwa die speziell chemischen Eigenschaften des betreffenden, als Sitz des Pfröplings gewählten Organes dabei im Spiele sind, Eigenschaften, die natürlich einer direkten sicheren Kontrolle entgehen.

Bis hierher erlauben mir also meine Untersuchungen festzustellen, daß das Unterhautzellgewebe für den Pfröplling bessere Verhältnisse bietet als die andern von mir angewandten Stellen.

Bei diesem Punkte angekommen, wollte ich sehen, welchen Normen man folgen muß, um bessere und sicherere Resultate zu erzielen: ist vor allem das Einpfropfen großer Stücke oder die von Cristiani vorgeschlagene Anwendung des „ensemencement“ rätlich? Die Antwort ist sehr leicht: in jedem Fall, auch in den wohl gelungenen Überpflanzungen, kann man es nie vermeiden, daß der zentrale Teil des eingepfropften Stückes in Nekrose übergeht.

Diese Nekrose ist so umfangreich, daß jedesmal ein gutes Drittel des eingepfropften Stückes schließlich zugrunde geht. Infolgedessen ist der Methode, kleine und sehr zahlreiche Stückchen einzupfropfen, unstreitbar der Vorzug zu geben, denn auf diese Art wird die Nekrose verhältnismäßig gering, ein großer Teil von Follikeln bleibt erhalten.

Man muß hier jedoch auf eine Tatsache achten, welche schon von Enderlen beobachtet wurde, und die auch ich ganz leicht in meinen Präparaten feststellen konnte, nämlich daß gewöhnlich in der Nähe des Kapselteiles der Pfröpfung die Zahl der erhaltenen Follikel viel größer war als an den anderen Stellen.

Dies ist eine Bestätigung der Ansicht Ribberts, daß parenchymatöse Pfröpfungen leichter einheilen, wenn die Stücke mit ihrem kapsulären Bindegewebe verpflanzt werden.

Ich dachte daher, ob es nicht rätlich wäre, anstatt kleiner Stücke sehr dünne Scheiben überzupflanzen, welche von einer der Oberflächen der Bindegewebskapsel bekleidet wären.

Auf den Rat meines Lehrers hin, machte ich den Versuch. Die Operation erwies sich als nicht sehr einfach, denn man mußte die Scheibe von der an Ort und Stelle belassenen Drüse abschneiden, um einen möglichst frischen Pfröpf ling zu bekommen; indem ich mich einer dünnen Pinzette und eines scharfen Messerchens bediente, gelang es mir, sehr dünne Scheiben zu erhalten, welche ich mit Hilfe eines kleinen Spatels in das Innere der Tasche schlüpfen ließ, die am Unterhautzellgewebe der Ohrmuskel des Kaninchens gebildet worden war.

Das Resultat war gut, denn bei drei Versuchen (6, 8, 15 Tage) konnte ich sehr gut erhaltene Überpflanzungen erzielen, in denen der nekrotisierte Teil überaus klein war; und an der Peripherie, der ganzen Länge des Pfröpf lings nach, fand sich eine schöne ovalförmige Randzone, welche reich an wohl erhaltenen Follikeln und neuen Epithelsprossen war.

Dieser Methode ist, meiner Ansicht nach, in dem speziellen Falle der Vorzug zu geben, wenn man aus Materialmangel gezwungen ist, mit dem zu überpflanzenden Gewebe sparsam umzugehen, so z. B. wenn bei Verpflanzung einer Struma nur ein sehr kleiner Teil derselben makroskopisch gut erhalten aussieht, oder wenn, was wohl seltener vorkommen dürfte, normale menschliche Thyreoidea zur Verpflanzung kommen sollte.

In der Tat geht durch das Zerstückeln des Gewebes in kleine Teile (*ensemencement*) sicherlich ein beträchtlicher Anteil verloren, dessen Zellelemente von dem Instrumente, welches die Zerstückelung besorgt, zerquetscht werden. Und wenn ich auch bekennen muß, daß die Methode des „*ensemencement*“ bei weiten besser ist als die der Verpflanzung großer Stücke, so meine ich doch, daß auch die Verpflanzung dünner Scheiben keineswegs zu verachten ist, ja,

daß dieser Methode oft der Vorzug vor dem „ensemencement“ zu geben ist¹⁾.

Das Resümee meiner Untersuchungen ist in folgenden Sätzen enthalten:

I. Das Schilddrüsen Gewebe von Kaninchen, in demselben Tiere eingepflanzt, heilt am leichtesten und am besten ein, wenn die Verpflanzung in das Unterhautbindegewebe gemacht wird. Auch die Peritonealhöhle erweist sich als sehr günstige Implantationsstelle.

II. Die Verpflanzungen in die Milz heilen ziemlich gut ein; die Endresultate jedoch sind weniger gut und nicht so sicher wie diejenigen, die man erhält, wenn man als Implantationsstellen die beiden obengenannten Organe benutzt.

III. Die Leber und das Knochenmark sind ganz ungünstige Organe für die Einheilung des Schilddrüsen Gewebes.

IV. Die Schilddrüsenverpflanzung verspricht im allgemeinen aussichtsreichere Erfolge, wenn man jegliche Blutung in der Tasche vermeidet, welche dazu bestimmt ist, den Pfröpf ling aufzunehmen.

V. Wenn man das Schilddrüsen Gewebe in Verbindung mit seiner zugehörigen Bindegewebskapsel überpflanzt, merkt man, daß die Follikel in der Nähe dieser Kapsel besser erhalten und zahlreicher sind als die entfernteren Follikel.

VI. Man erzielt die besten Resultate, wenn man in das Unterhautzellgewebe statt größerer Stücke sehr dünne Scheiben von Schilddrüsen Gewebe überpflanzt; eine Vorbedingung ist, daß die eine der Oberflächen des eingepflanzten Stückes von der bindegewebigen Kapsel der Schilddrüse bedeckt ist.

Literaturverzeichnis.

1. Burckhardt, Un cas de myxoedème guéri par la thyroïdine. Revue de la Suisse romande 1895.
2. Camus, Greffes parathyroïdiennes chez l'animal normal et chez l'animal partiellement éthyroïde. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1905, Tome LVIII, S. 439.

1) Hier muß ich die Untersuchungen von Stich erwähnen. Er wiederholte die Versuche von Carrel und Guthrie ausführlicher, indem er die Thyreoidea-lappen mit Naht der Gefäße verpflanzte. Das bisher Erreichte erscheint vortrefflich, denn Stich fand 7 Wochen nach einer bei einem Hunde vorgenommenen Überpflanzung das Schilddrüsen Gewebe makro- und mikroskopisch völlig normal.

3. Cannizzaro, Über die Funktion der Schilddrüse. Deutsche med. Wochenschrift 1892, Bd. 18, S. 184.
4. Carle, Über die Exstirpation der Schilddrüse. Zentralbl. f. Physiologie 1888, Bd. 2, S. 213.
5. Carrel and Guthrie, Transplantation of blood vessels and organs. Brit. med. Journ., 22. Dec. 1906.
6. Coenen, Die Aleuronatpleuritis des Kaninchens. Virchows Archiv 1901, Bd. 163, S. 84.
7. Cristiani, De la greffe thyroïdienne en général, et de son évolution histologique en particulier. Arch. de la phys. norm. et path. 1895, T. III, S. 69.
8. Derselbe, Nouvelles expériences de greffe thyroïdienne chez les mammiphères. Journal de Physiologie 1901, No. 2.
9. Derselbe, Greffe thyroïdienne et ensemencement thyroïdien. Revue de la Suisse romande 1902, No. 10.
10. Derselbe, La greffe thyroïdienne chez l'homme. La semaine médicale 1904, S. 81.
11. Derselbe, La guérison du myxoedème par la greffe thyroïdienne. La semaine médicale 1905, S. 109.
12. Cristiani und Kummer, Über funktionelle Hypertrophie überpflanzter Schilddrüsenstückchen beim Menschen. Münchner med. Wochenschrift 1906, Nr. 49.
13. v. Eiselsberg, Über erfolgreiche Einheilung der Katzenschilddrüse in die Bauchdecke und Auftreten von Tetanie nach deren Exstirpation. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 5, S. 81.
14. Enderlen, Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von Katzen und Hunden. Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1898, Bd. 3, S. 474.
15. Fano e Zanda, Contributo alla fisiologia della tiroide. Arch. per le scienze mediche 1889, Vol. XIII, S. 365.
16. Fowler, A case of infantile myxoedema; anomalous result of treatment. Edinburg Journal, Nov. 1905.
17. Fraser, A case of myxoedeme. Brit. med. Journal, March 1905.
18. Gernet, Ein Beitrag zur Behandlung des Myxödems. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1894, Bd. 39, S. 455.
19. Hagenbach, Experimentelle Studie über die Funktion der Schilddrüse und Epithelkörperchen. Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1907, Bd. 18, H. 2.
20. Hayami, Über Aleuronatpatitis. Zieglers Beiträge 1906, Bd. 39, S. 280.
21. Houël, Note sur un malade présentant un état cachectique particulier (mixoedème) amélioré par des injections d'extrait thyroïdien. Montpellier médical 1895.
22. Hortwig, zit. von Chantemesse et Podwissotzki, Les processus généraux. 1901, Tome I, S. 200.
23. Kocher und Lang, zit. von Payr.
24. Leischner, Transplantation von Epithelkörperchen mit Erhaltung ihrer Funktion. Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 24.
25. Lubarsch, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. S. 251. Wiesbaden (J. F. Bergmann) 1899.

26. Murray, Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of thyreoid gland of a sheep. Brit. med. Journal, October 1901.
27. Ord, zit. von Chantemesse u. Podwissotzki, Les processus généraux. 1901, Tome I, S. 185.
28. Payr, Transplantation von Schilddrüsengewebe in die Milz; experimentelle und klinische Beiträge. Arch. f. klin. Chir. 1906, Bd. 80, S. 730.
29. Pepere, Le ghiandole paratiroides. Unione tip. editr. Torino 1907.
30. Pineles, Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1904, Bd. 14, H. 1 u. 2.
31. Reverdin, Referate à la société médicale de Genève. Séance du 13 Sept. 1882. Revue méd. de la Suisse romande 1882, S. 539.
32. Ribbert, Über Veränderungen transplanterter Gewebe. Arch. f. Entwicklungsmechanik der Organismen 1898, Bd. 6, H. 1, S. 131.
33. Schiff, Résumé d'une série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes. Revue méd. de la Suisse romande 1884, No. 2 et 8.
34. Stilling, Die Entwicklung transplanterter Gewebsteile. Verhandlungen der Deutschen pathol. Gesellschaft, 6. Tagung, S. 122. Kassel 1903.
35. Stich, Zur Transplantation von Organen mittels Gefäßnaht. Zentralbl. f. Chir. 1907, Bd. 34, II, Nr. 31 (Beilage), S. 10.
36. Stoicesco und Bacaloglu, Deux cas de myxoedème guéris par l'ingestion de tablettes de corps thyroïde. Revue de médecine 1905, No. 10, S. 837.
37. Sultan, Zur Histologie der transplantierten Schilddrüse. Zentralbl. für allgem. Pathologie 1898, Bd. 9, S. 388.
38. Vassale, Funzione paratiroides e funzione tiroidea. Rivista sperimentale di freniatria 1901, Vol. XXVIII.
39. Vanzetti, Del trapianto della tiroide embrionale. Arch. p. le scienze mediche 1903, Vol. XXVII, S. 285.
40. Ziegler, Lehrbuch der allgem. Pathologie und pathol. Anatomie. 10. Aufl. Bd. 1, S. 328, 1901.
41. Zuccaro, zit. von Cristiani.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I, II.

- Figur 1. Einpflanzung unter die Haut (nach 10 Tagen). Regenerationserscheinungen. Zeiß, om. Imm. $\frac{1}{15}$.
 - Figur 2. Einpflanzung in die Leber (nach 30 Tagen). Mikr. Koritzka, Ok. 3, Obj. 5.
 - Figur 3. Einpflanzung in das Knochenmark (nach 30 Tagen). Mikr. Koritzka, Ok. 3, Obj. 5.
 - Figur 4. Einpflanzung in die Milz (nach 30 Tagen). Mikr. Koritzka, Ok. 3, Obj. 5.
 - Figur 5. Einpflanzung in die Bauchhöhle (nach 30 Tagen). Mikr. Koritzka, Ok. 3, Obj. 5.
 - Figur 6. Einpflanzung in das Unterhautzellgewebe (nach 30 Tagen). Mikr. Koritzka, Ok. 3, Obj. 5.
-

Fig. 1.

Fig. 3.

Fig. 5.

Fig. 4.

Fig. 6.

Fig. 2.