

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Lubarsch].)

Beiträge zur Schilddrüsen-Implantation.

Von

N. Akamatsu, Kioto (Japan).

(Eingegangen am 7. Oktober 1922.)

Über die Schilddrüsenimplantation sind seit Schiff¹⁾ die mannigfachsten Versuche an Tieren und auch an Menschen gemacht worden, und es ist über viele positive und negative Erfolge berichtet worden, die zu erwähnen hier zu weit führen würde. Der Beweis für die Möglichkeit erfolgreicher Verpflanzung in Autoimplantation war gegeben. Man muß jedoch die Bedingungen klarlegen, unter denen die Einheilung und Weiterfunktion erfolgen kann. Das Alter des Empfängers bzw. des Implantates und der Implantationsort, z. B. das subcutane Bindegewebe, das Peritoneum, die Milz oder andere, spielen eine große Rolle. Interessant ist auch festzustellen, welche Beziehungen zwischen dem Implantat und den Nervenfasern in der Umgebung des Implantates bestehen. Daß sehr enge Beziehungen zwischen Nervenfasern und dem normalen, nicht verplanteten Organ, bestehen, ist selbstverständlich, besonders interessant ist dieser Zusammenhang jedoch bei den endokrinen Drüsen. In der Tat ist es in der Pathologie sehr wichtig, daß man diese Beziehung zwischen Organ bzw. Gewebe und Nervensystem studiert. Besonders zu erwähnen sind hierbei die Arbeiten von Katzenstein²⁾ und Lübecke³⁾, die an Tieren alle zur Schilddrüse führenden Nervenzweige durchschnitten und die dabei vorkommenden histologisch-pathologischen Veränderungen beschrieben haben.

Während diese Arbeiten über den Zusammenhang zwischen Nervenfasern und normalen Organen handeln, untersuchte ich in meinen Arbeiten die Beziehungen, die zwischen dem subcutan implantierten Organ und den Nervenfasern in der Umgebung des Implantates bestanden. Ich wurde dazu von Herrn Geh.-Rat Lubarsch veranlaßt, weil es bekanntlich feststeht, daß die eingehüllten implantierten Schilddrüsenteile nicht nur monate-, sondern selbst jahrelang (*Christiani*) sich halten und funk-

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **18**. 1884.

²⁾ Arch. f. Laryngol. u. Rhinol. **5**. 1897.

³⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **1902**, S. 167.

tionieren können. Man konnte hoffen, die Frage der Entscheidung näherzubringen, ob eine Nervenversorgung zur Erhaltung der Funktion unerlässlich ist. Der folgende Bericht ist eine kurze Zusammenfassung meiner Resultate.

Versuchsmethode: Als Versuchstiere habe ich immer Meerschweinchen benutzt. Zur Exstirpation der Schilddrüse wurde der Operationsherd vollkommen desinfiziert und nach der regelrechten Operationstechnik habe ich unter schonender Äthernarkose fast immer die rechte Hälfte der Drüse extirpiert. Die Wunde wurde regulär geschlossen und die äußere Hautnaht immer mit Kolloidum bedeckt. Die Implantation habe ich stets am Rücken der Tiere subcutan vorgenommen, indem ich subcutan eine kleine Tasche machte, in die ich den frisch extirpierten Drüsennappen im ganzen implantierte.

Bei der Implantation der Schilddrüse in die Niere habe ich zuerst die Niere freigelegt und an ihrem lateralen Rand mit dem Messer eine Schnittwunde angelegt, in die ich den frisch extirpierten Drüsennappen mit der Pinzette hineinschob. Die Schnittwunde in der Niere und die Hautwunde wurde durch Seidennaht regelrecht zusammengenäht.

Die Zahl der Versuchstiere betrug bei der subcutanen Implantation 15, bei der Nierenimplantation 22.

Nach der Implantation habe ich in Zwischenräumen von je 7 Tagen die überpflanzte Drüse untersucht. Die mikroskopischen Präparate färbte ich mit Hämatoxylin-Eosin und mit spezifischen Nervenfärbungen.

Ergebnisse: Makroskopisch konnte ich an der Stelle, wo ich den Drüsennappen implantiert hatte, das Implantat beobachten und fand es weder verkleinert noch vergrößert. Schon von Anfang an verwuchs das Implantat leicht mit der Unterlage (Muskel- und Bindegewebe), auch fanden Verwachsungen mit der Haut statt. Von Tag zu Tag wurden die Verwachsungen stärker und besonders deutliche Verwachsungen zeigten sich nach 5—6 Wochen mit der Haut. Die Durchschnittsfläche des Implantates sah vollkommen normal, etwas gelatinös braun aus. Nennenswerte Veränderungen konnte ich makroskopisch nicht nachweisen.

Nach etwa 1 Woche nach der Implantation beobachtete ich in dem mikroskopischen Präparaten das gut eingehüllte Schilddrüsengewebe von einer neu gewachsenen Bindegewebekapsel umschlossen. Auch neugebildete Blutgefäße konnte ich hierbei feststellen.

Zuerst konnte man in den Epithelzellen der Follikel im zentralen Teil der Drüse kleine Fetttröpfchen sehen, d. h. nach 1—6 Tagen nach der Überpflanzung. Bald trat am zentralen Teil ein kleiner nekrotischer Herd auf. Bei der Homoioimplantation breitete sich diese zentrale Nekrose etwas weiter aus, als bei der Autoimplantation. An Stelle der Nekrose und des Drüsengewebes trat in kurzer Zeit Bindegewebe.

Bei der Homoiointplantation konnte ich nur eine schmale Zone von Drüsen gewebe an den Randteilen des überpflanzten Stückes finden, während bei der Autoimplantation die zentrale Nekrose nur sehr gering war. Schon Hesselberg¹⁾ hat in seiner Arbeit diesen Unterschied beschrieben. In den erhalten gebliebenen Teilen des Implantates konnte ich gut erhaltene Epithelzellen in den Follikeln feststellen, die dichtgedrängt waren und Kolloid enthielten. In den meisten Teilen des Implantates fanden sich die Epithelzellen und die Follikel in einer normalen histologischen Anordnung, und dieses ist auch ein Beweis für die gute Einheilung des Implantates.

Kernteilungsfiguren in den Epithelzellen konnte ich in geringer Anzahl beobachten. Die neue Vascularisation konnte ich in den ersten Tagen nur in dem das Implantat umgebenden Bindegewebe feststellen, jedoch waren nach etwa 7 Tagen bereits neue Gefäße bis in die Umgebung der einzelnen Follikel vorgedrungen.

In den Follikeln ließ sich ein mit Eosin gut färbbares histologisch ganz normal aussehendes Kolloid nachweisen. Vom etwa 7.—9. Tage ab wurde diese Erscheinung immer ausgesprochener. Die Form der Epithelzellen in den mit Kolloid gefüllten Follikeln war in ihrem histologischen Aufbau gut erhalten. Dieses ist der beste Beweis dafür, daß die subcutan implantierte Schilddrüse regelrecht funktioniert hatte. Wenn auch die Dauer der Beobachtungszeit nur 11 Wochen betrug, so kann man zweifellos sagen, daß die Einheilung glatt erfolgt ist.

In der umgebenden Bindegewebsschicht konnte ich eine deutliche Anhäufung von Nervenfaserbündeln beobachten, welche Erscheinung bereits eine Woche nach der Implantation ausgeprägt war. Die einzelnen Nervenfasern waren von Markscheiden umgeben und zeigten an sich keine pathologisch-degenerativen Veränderungen. Jedoch konnte ich mit den verschiedenen Färbemethoden nicht mit Sicherheit zeigen, daß die einzelnen Nervenfasern bestimmt in das Implantat hineingewachsen waren, denn es gab keine Merkmale, die bereits *in situ* gewesenen Nervenfasern von den von außen her hereingedrungenen zu unterscheiden.

Die Implantation der Schilddrüse in die Niere war schon Lubarsch²⁾ gelungen. Zu diesem Versuch gebrauchte ich 22 Meerschweinchen. Die überpflanzte Schilddrüse heilte gut ein, das Implantat war bereits eine Woche nach der Implantation fest mit den Umgebungsorganen verwachsen. Bei Anlegung eines Schnittes durch Niere und Implantat gleichzeitig konnte man auch makroskopisch ein deutliches Wuchern des Bindegewebes erkennen. Von Tag zu Tag wurde die Verwachsung fester.

¹⁾ Journ. of exp. med. 21, Nr. 2. 1915.

²⁾ Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1899.

Mikroskopisch zeigten sich hier fast dieselben Befunde wie bei der unter die Haut verpflanzten Schilddrüse. *Lubarsch* hat bereits in seiner Arbeit hierüber berichtet und ich kann nichts weiter hinzufügen. Also auch hier zeigte sich vor allen Dingen eine gute Einheilung, eine Vergrößerung des Implantates ließ sich nicht feststellen, ebenso war eine unregelmäßige Anordnung der Follikel oder ein unregelmäßiges Wuchern der Epithelzellen in den Follikeln nicht bemerkbar. Diese Befunde decken sich mit denen von *Lubarsch* (S. 251—265).

Während somit auch meine Versuche ein gutes Erhaltenbleiben und, soweit histologisch feststellbar, Funktion der überpflanzten Schilddrüsenschnitte ergeben haben, habe ich leider die Lösung meiner Hauptaufgabe nicht erreicht. Denn das Ergebnis war durchaus negativ. Sowohl mit der Methode *Bielschowsky* zum Nachweis der Achsenzylinde wie mit der vitalen Methylenblaufärbung ist es mir nicht gelungen, Nervenfasern in dem Implantat nachzuweisen. Sicher darf man aus meinen Untersuchungen schließen, daß gröbere und namentlich markhaltige Nervenfasern in dem erhaltenen überpflanzten Stück nicht vorhanden sind — aber zum Nachweis markloser feiner Fasern sind die Methoden zu unsicher (besonders in der Niere versagt die vitale Methylenblaufärbung meist), als daß aus dem negativen Befund sichere Schlüsse gezogen werden könnten.

Es sind also noch weitere Untersuchungen mit sicherer, verbesserter Methodik nötig, um auf diesem Gebiete Klarheit zu schaffen.
