

Aus der Abteilung für Gewebeforschung (Prof. Dr. ELSE KNAKE) am Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie, Berlin-Dahlem

## Die Wiederherstellung von Schilddrüsenparenchym nach Autotransplantation am Kaninchen\*

Von

ELSE KNAKE und KLAUS ENGELBART\*\*

Mit 32 Textabbildungen

(Eingegangen am 4. Mai 1956)

Wir beschäftigten uns abermals mit der Frage, inwieweit die anfänglichen Lebensbedingungen von Transplantaten für ihr Schicksal entscheidend sind, in der Erwartung, daraus vielleicht praktische Folgerungen ableiten zu können. Auf diese Zusammenhänge wird nach unserer Auffassung in der klinischen Chirurgie ebenso wie in der experimentellen Transplantationsforschung zu wenig Rücksicht genommen.

Der gleichen Frage sind wir schon an Transplantaten von Lebergewebe und besonders systematisch von Milzgewebe von Ratten nachgegangen (KNAKE). Neben gewissen Vorteilen hatten beide Objekte doch auch Nachteile, die sich erst bei den histologischen Untersuchungen herausstellten. Bei der Leber stört der komplizierte Aufbau; zwei verschiedene Systeme von Drüsenepithelien mit verschiedener Empfindlichkeit gegen Schädigungen setzen sie zusammen und sind beide darauf angewiesen, daß abführende Kanäle Sekret fortführen können. Im Transplantat, wo diese Ableitung verlegt ist, kommt es zu Sekretstauungen mit ihren schädigenden Rückwirkungen. Die Milz als Transplantationsobjekt hat zwar diesen Nachteil nicht. Doch ist es ungünstig für die Klärung der Vorgänge im Transplantat, daß Lymphocyten und andere weiße Blutzellen wesentliche Bauelemente der Milz, aber zugleich auch Entzündungszellen sind. Das erschwert die Entscheidung, inwieweit entzündliche Infiltrationen an den Veränderungen in und um die verpflanzten Gewebsstücke beteiligt sind.

In den jetzigen Untersuchungen gingen wir diesen Schwierigkeiten aus dem Wege, indem wir Schilddrüsengewebe verpflanzten. Als endokrines Organ braucht sie keine anderen abführenden Kanäle als abführende Blutgefäße. Sie hat auch nicht weiße Blutzellen unter ihren Bauelementen, die die Abgrenzung gegen etwaige entzündliche Begleiterscheinungen erschweren würden.

Wir befaßten uns zunächst mit Autotransplantation dieses Organs, um fürs erste einen weiteren komplizierenden Faktor, nämlich Körperfremdheit zwischen Spender und Empfänger und damit die vielfach

\* Herrn Professor RÖSSLER zum 80. Geburtstag gewidmet.

\*\* Die Experimente der Versuchsgruppe III bilden den Gegenstand einer Inaugural-Dissertation der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

behauptete Möglichkeit von immunbiologischen Abwehrvorgängen zwischen beiden, auszuschalten (Literatur s. bei KNAKE 1955a).

So hatten wir übersichtliche Versuchsbedingungen zur Entscheidung der uns besonders interessierenden Frage, wieweit die anfängliche Erstickungsperiode das weitere Schicksal des Transplantats beeinflußt.

Unsere Überlegung ist dabei folgende: Jedes Transplantat macht zwangsläufig in der Zeit zwischen Herausnahme aus dem Spenderorgan und dem Ingangkommen eines neuen Kreislaufs zwischen Transplantationsbett und Transplantat eine Erstickungsperiode von 2 Tagen und länger durch. Der Austausch, durch den ein Gewebe frische Nährstoffe und Sauerstoff aufnimmt oder Abbauprodukte und Kohlensäure abgibt, erfolgt unter normalen Verhältnissen zwischen den betreffenden Zellen und der nächstgelegenen Capillare. Das in dieser kreisende Blut bringt Sauerstoff, locker an Erythrocyten gebunden, und Nährstoffe bis dicht an die bedürftigen Zellen heran, so daß also nur die ganz kurze Strecke zwischen den betreffenden Zellen und der Capillare durch Diffusion überwunden werden muß. Die Strecke kann im Notfall noch verkürzt werden; es ist ja bekannt, daß bei gesteigertem Bedarf im arbeitenden Gewebe mehr Capillaren durchströmt werden als im ruhenden und damit anspruchsloseren Gewebe. Durch die Eröffnung neuer Capillaren wird die von der Diffusion zu überbrückende Strecke kleiner. — Im Transplantat ist in den ersten kreislauflosen Tagen ein Gas- und Stoffaustausch nur zwischen den Zellen des Transplantats und den Capillaren des Transplantationsbettes möglich, denn seine eigenen Gefäße sind durchschnitten und außer Funktion. Je weiter diese Capillaren des Bettes entfernt sind, um so verhängnisvoller wird sich die Langsamkeit auswirken, mit der die Diffusion in flüssigen oder festen Medien arbeitet. Ist das Transplantat groß und dick, so sind seine innersten Schichten in Gefahr zu verhungern und zu ersticken und zusätzlich durch liegenbleibende Abbauprodukte geschädigt zu werden, bevor sie endlich von frischen Stoffen durch Diffusion aus dem Transplantationsbett erreicht werden. Unter diesen Gesichtspunkten ist es also notwendig, Transplantate so dünn wie möglich zu halten.

Wir verwendeten deswegen auch jetzt wieder Rasiermesserschnitte (Versuchsgruppe I).

In einer zweiten Serie wurden zur Kontrolle ganze Schilddrüsenlappen verpflanzt (Versuchsgruppe II).

Schließlich haben wir eine 3. Versuchsserie ausgeführt<sup>1</sup>, bei deren Rasiermesserschnitte von Schilddrüsengewebe dicht nebeneinander gelegt wurden. Sie verklebten aber miteinander und bildeten ein aus mehreren Schichten zusammengesetztes größeres Transplantat, was

<sup>1</sup> Siehe Fußnote auf S. 373.

ursprünglich nicht beabsichtigt war, aber sehr interessante Ergebnisse zeitigte.

Unsere drei Versuchsreihen unterscheiden sich methodisch also hinsichtlich der Transplantatdicke, außerdem aber noch durch einen zweiten Faktor, und zwar den verschiedenen Transplantationsort, von einander. Wir glaubten nämlich, daß es für das frisch verpflanzte Transplantat eine zusätzliche Gefährdung bedeutet, wenn es nicht nur selbst einen intakten Blutkreislauf entbehrt, sondern darüber hinaus an einen Körperort gebracht wird, der gleichfalls verwundet und ohne funktionierende Gefäße ist. Der sich in ihm abspielende Wundheilungs- und schließlich Vernarbungsprozeß könnte leicht auch das Transplantat einbeziehen. — Unsere Ergebnisse haben uns allerdings eines anderen belehrt.

Deswegen legten wir diejenigen Transplantate, denen wir die bestmöglichen Bedingungen zudachten, also die Rasiermesserschnitte von Schilddrüsengewebe, intraperitoneal auf das intakte Omentum maius, während wir die Repräsentanten der in Chirurgie und experimenteller Transplantationsforschung häufig gebrauchten, nach unserer Auffassung ungünstigen dicken Transplantate, also die nicht zerteilten Schilddrüsenlappen subcutan, und zwar zwischen Hautmuskel und Körpermuskulatur einpflanzten.

Auch die Transplantate der Versuchsgruppe III, Rasiermesserschnitte, wurden subcutan zwischen Haut- und Körpermuskulatur gelegt.

### I. Methodik

Bei Kaninchen beiderlei Geschlechts wurden, anfangs in Äthernarkose, später immer in intravenöser Pernoctonmarkose ( $0,5-0,7 \text{ cm}^3$ ) beide Schilddrüsenlappen bis auf einen kleinen Rest von 1–2 mm Breite entnommen. *Für die Versuchsgruppe I* wurden sie auf feuchtem Filtrierpapier in Rasiermesserschnitte zerlegt. Die sehr kleinen und zarten Schilddrüsenlappen der in dieser Versuchsgruppe nur 1300 bis höchstens 2000 g wiegenden Kaninchen ergaben 5–8 Schnitte mit einer Fläche von je etwa  $20 \text{ mm}^2$ . Da die Schilddrüsenlappen nur 2 bis bestenfalls 3 mm dick sind und fast vollkommen aufgeschnitten werden mußten, was technisch schwierig ist, wurden die Rasiermesserschnitte nicht so gleichmäßig dünn wie unsere früheren Transplantatschnitte von Leber oder Milz. Sie wurden in eiskühlter Ringerlösung, die 0,2% Traubenzucker enthielt und mit Sauerstoff durchperlt wurde, aufgefangen. Dann wurde das gleiche Kaninchen, dem vorher  $0,2 \text{ cm}^3$  Pernocton intravenös nachgespritzt worden war, von einem Mittelschnitt aus laparotomiert, das Netz hervorgezogen und auf feuchten Filtrerpapierpapier scheiben ausgebreitet. Die Schilddrüsenschnitte wurden einzeln auf das Netz aufgelegt, etwa 1–2 cm vom Rande entfernt, und zwar so, daß sie die radiär verlaufenden größeren Arteriolen des Netzes im rechten Winkel kreuzten. Danach wurde der freie Rand des Omentum über ihnen zusammengeschlagen und das Netz wieder versenkt. Zweischichtige Naht der Bauchdecken, Mastixanstrich.

*Bei der Versuchsgruppe II* wurde der ganze unzerteilte Schilddrüsenlappen von einem etwa 2 cm langen Schnitt in der rechten Flanke unter den Hautmuskel auf die Körpermuskulatur gelegt. Zweischichtige Naht, Mastixanstrich.

Meistens wurden bei einem und demselben Kaninchen Rasiermesserschnitte aus einem Schilddrüsenlappen intraperitoneal auf das Netz gelegt (Versuchsgruppe I) und der andere Schilddrüsenlappen unzerteilt zwischen m. panniculus carnosus und Körpermuskulatur geschoben (Versuchsgruppe II).

Bei der Versuchsgruppe III wurden bei etwas größeren Kaninchen von 1,5 bis 3,5 kg beide Schilddrüsenlappen bis auf einen schmalen Reststreifen entnommen. Aus jedem etwa  $10 \times 5 \times 2$  bis  $3 \text{ mm}^3$  messenden Lappen wurden 4—5 Rasiermesserschnitte angefertigt und in der schon besprochenen Ringerlösung aufgefangen. Von hier aus wurden sie auf einem stumpf eröffneten, etwa  $2 \text{ cm}^2$  großen Bezirk auf die Faszie der Körpermuskulatur 1—2 cm paravertebral in Rippenbogenhöhe nebeneinander gelegt. Einschichtige Naht, Mastixanstrich.

In allen drei Serien wurden die Schilddrüsentransplantate immer autolog, also auf dasselbe Tier, von dem sie stammten, verpflanzt.

Alle Manipulationen wurden streng aseptisch ausgeführt; zum Schluß wurde aus der Schale mit Schnitten auf Bouillon abgeimpft.

Es wurde oft ein Schnitt oder Reststückchen bei der jeweiligen Transplantation in Formol fixiert und als Ausgangsmaterial zum Vergleich mit den Transplantaten histologisch untersucht. Einige andere Rasiermesserschnitte wurden vor der Verpflanzung in Formol fixiert und als Paraffinschnitte aufgearbeitet. Schließlich wurden ein paar Rasiermesserschnitte so eingebettet und geschnitten, daß darin die Zellen des kleinsten Durchmessers, die ja die Dicke des Rasiermesserschnittes ausmachen, ausgezählt werden konnten.

Die Transplantate der Versuchsgruppe I (Rasiermesserschnitte intraperitoneal) und der Gruppe II (unzerteilte Schilddrüsenlappen subcutan unter den Hautmuskel) wurden in folgenden Zeitabständen nach der Transplantation in Formol fixiert: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 16, 22, 28 Tage, 8 Wochen (nur Gruppe I), 4 Monate und 5 Monate (nur Gruppe II). Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und (zur Darstellung der Basalmembranen und des Kolloids) nach der PAS-Reaktion gefärbt, außerdem zur Klärung von Spezialfragen zuweilen die Färbungen mit Berliner Blau, Methylgrün-Pyronin und an Gefrierschnitten die Oxydasereaktion durchgeführt.

Die Transplantate der besonders umfangreichen Versuchsgruppe III (Rasiermesserschnitte subcutan unter den Hautmuskel) wurden fixiert nach 16 und 31 Std, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 18, 21, 22, 24, 26, 28, 31 Tagen, 5,  $5\frac{1}{2}$ , 6,  $6\frac{1}{2}$ , 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 und 27 Wochen nach der Transplantation. Die Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und Azan (HEIDENHAIN) gefärbt und nach BIELSCHOWSKY versilbert. In bestimmten Fällen wurde auch hier an Gefrierschnitten die Oxydasereaktion ausgeführt.

## II. Befunde

### a) Versuchsgruppe I (Rasiermesserschnitte von Schilddrüse intraperitoneal auf das Omentum)

**1. Makroskopisch.** Es war meistens schwer, die Transplantate wiederzufinden. Lag die Transplantation erst wenige Tage zurück, so war das Netz ödematos, und wir wurden oft durch Blutungen getäuscht, die bei dem Herausluxieren und Ausbreiten des Omentum entstanden waren. War schon eine längere Zeit seit der Verpflanzung verstrichen, so waren die Transplantate so reizlos eingehüllt, daß man die kleinen und dünnen Gebilde als eine etwas mehr rosa gefärbte und etwas dichtere Einsprengung in dem Fettgewebe mehr ahnte als erkannte. Besonders bei längeren Beobachtungszeiten war es schwierig, sie wiederzufinden, weil das Netz der Kaninchen inzwischen sehr fettreich geworden war.

**2. Mikroskopisch.** In dem histologischen *Bild der normalen, nicht verpflanzten Kaninchenschilddrüse* bestehen im Vergleich zu der des Menschen wenige für uns wichtige Besonderheiten. Die Drüse enthält unter der Kapsel und zuweilen zwischen den Läppchen etwas Fettgewebe. Im allgemeinen war bei unseren Kaninchen der Kolloidgehalt gering oder mäßig. Lympho- oder Leukocyten sind praktisch nicht vorhanden. Die interfollikulären Capillaren zeigen hier und da einen Erythrocyten; meistens sind sie nur an ihren Endothelkernen zu erkennen.

Die etwa 10 min nach dem Schneiden *in Formol fixierten*, also gar *nicht transplantierten Rasiermesserschnitte* können schon nennenswerte Veränderungen durch-

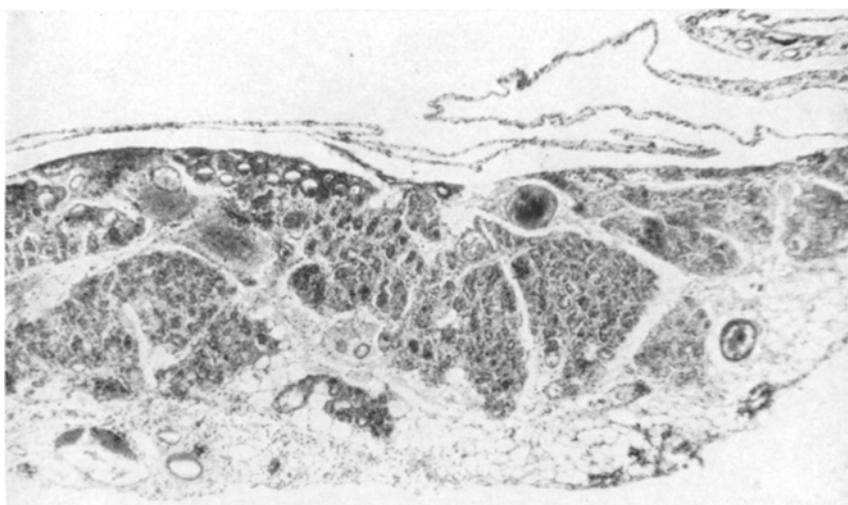


Abb. 1. Ein Tag altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 72fach. Im Bett (Fettgewebe) Verjüngung der Fettzellen. Im Transplantat Kollaps der meisten Follikel. Am Rande eine kolloidhaltige Follikelgruppe. Blutüberfüllung

gemacht haben, verglichen mit der *in toto* fixierten Kaninchenschilddrüse. In demselben Schnitt sieht man nebeneinander folgendes:

Manche Partien haben noch intakte Follikel mit Kolloid, das immer nach einer Seite gelaufen ist. Andere Follikel sind kollabiert. Schließlich können die Follikel im Schnitt noch durch ringförmige Membranen angedeutet sein, obwohl die auf die Membran gehörigen Folliklelepithelien abgehoben sind und einzeln oder als Zellhaufen im Lumen liegen. Immer sind in den nicht-transplantierten Rasiermesserschnitten Zelleiber und Kerne verdichtet. Die Capillaren zwischen benachbarten kollabierten Follikeln sind erweitert und oft blutüberfüllt. Zerreißungen und Blutungen kommen in den nicht-verpflanzten Rasiermesserschnitten gelegentlich vor.

Die *verpflanzten Rasiermesserschnitte* zeigen nun folgendes:

*1. Tag.* Stellenweise Verklebung zwischen dem Fettgewebe des Omentum maius und dem Transplantat. Das Netz ist sehr hyperämisch; in manchen Gefäßen besteht Plasmastase. Die Fettzellen haben Kerne mit jugendlichem Turgor, und Histiocyten liegen hier und dort. Entfernt vom Transplantat an verschiedenen Stellen im Bett Blutungen und an bestimmten Plätzen zusammengedrängt Haufen von eosinophilen Leukocyten; diese auch reichlich in strotzend gefüllten Gefäßen des Omentum. Unmittelbar an den Berührungsstellen von Bett und Transplantat

weder Flüssigkeitsausschwitzung (HE) noch zellige Reaktion; bei PAS-Färbung kann ein roter Hauch über dem angrenzenden Fettgewebe liegen.

Im Transplantat (Abb. 1) sind die meisten Follikel kollabiert. Mit den Epithelien sind häufig auch die Basalmembranen zusammengefallen. Viele interfollikuläre Capillaren sind stark erweitert und von Erythrocyten vollgestopft (Abb. 2);

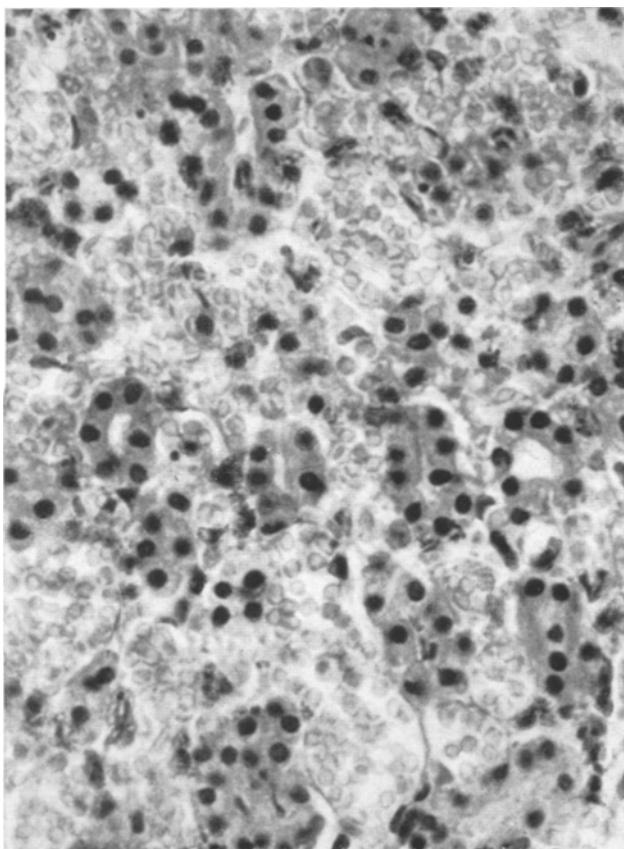


Abb. 2. Ein Tag altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 689fach. Stärkere Vergrößerung aus Abb. 1. Kollaps der Follikel mit Pyknose des Kerns und Verdichtung des Cytoplasmas. Starke Erweiterung der interfollikulären Capillaren

ihr Endothelbelag kann erhalten sein. Die Epithelzellen sind oft von den Basalmembranen abgefallen und liegen mit kantigen Umrissen und homogen rot gefärbten Zelleibern und pyknotischen Kernen im ehemaligen Lumen. — In den Randpartien sind Gruppen von Follikeln noch kolloidhaltig. In anderen Bezirken bestehen diffuse Blutungen, und zwar mehr als die nicht-transplantierten Rasiermesserschnitte erwarten lassen. — Wanderzellen mit roten Granula (HE, PAS) sind im Transplantat spärlich, am ehesten noch in den am schwersten geschädigten Partien zu finden.

2. Tag. Das Transplantat ist sehr strukturarm (Abb. 3). In manchen Bezirken sind die Basalmembranen großenteils unsichtbar geworden, aber die ab-

geschilferten Epithelien noch als schwer degenerierte Zellindividuen zu erkennen (Abb. 4); in anderen liegt zwischen den rarefizierten, zerrissenen und aufgequollenen Basalmembranen eine diffus rot gefärbte (HE, PAS) Masse mit darin unregelmäßig verteilten Chromatinbröckeln und Chromatintröpfchen wechselnder Größe (Abb. 5). Grobe braunschwarze (HE) oder sattrote (PAS) Schollen liegen in strukturlosen

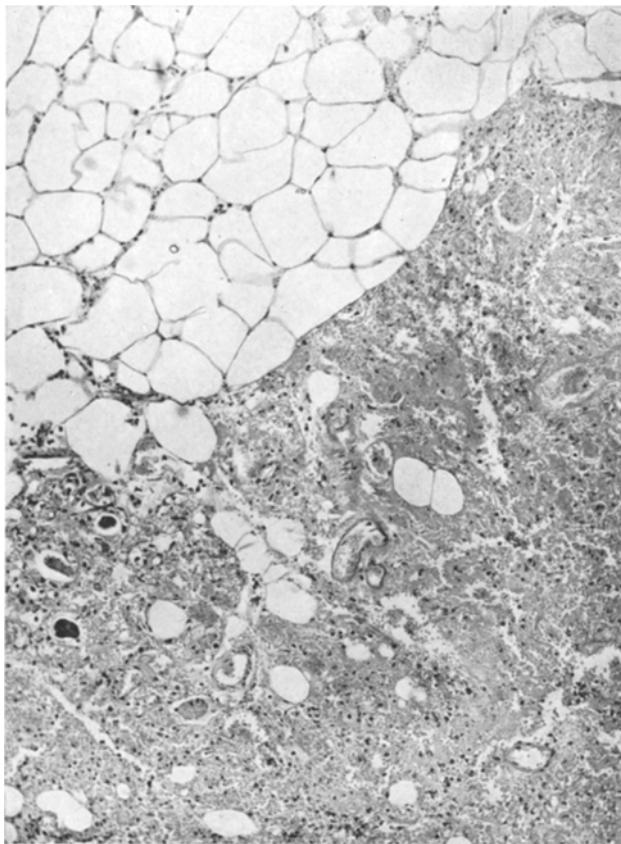


Abb. 3. Zwei Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 114fach. Schwere Schädigung. Strukturarmut. Kolloidschollen (links). Scharfe Grenze zwischen Bett (Fettgewebe) und Transplantat, ohne Granulationsgewebe

Gebieten in Gruppen zusammen (Abb. 6). Sie sind in Form und Größe ehemaligen Follikeln ähnlich. Die Wände der transplantateigenen größeren Gefäße haben ihre Schichtung oft verloren. Kernreste sind in allen Schichten vorhanden, die Adventitia kann aufgesplittert sein (Kunstprodukt?). — Wanderzellen mit roten Körnchen (HE, PAS) sind im Transplantat im allgemeinen spärlich, im Bett etwas reichlicher. Unmittelbar an der Grenze zwischen Transplantat und Bett keine zellige Reaktion (Abb. 3).

Am 3. Tag ist die Verklebung ringsum vollkommen. An vielen Stellen des Omentum, entfernt und unabhängig vom Transplantat, sprühen Fibroblasten auf,

die sich alle in derselben Richtung langstrecken und von freien Zellen, aber nicht von Capillaren begleitet sind.

Im Transplantat sind große Teile erholt (Abb. 7). Man findet rekonstruierte Follikel ohne Kolloid und gesunde, nicht zu Follikeln angeordnete Epithelzellen, dazwischen transplanteigene erholte Gefäße. Freie Kolloidklumpen sind be-

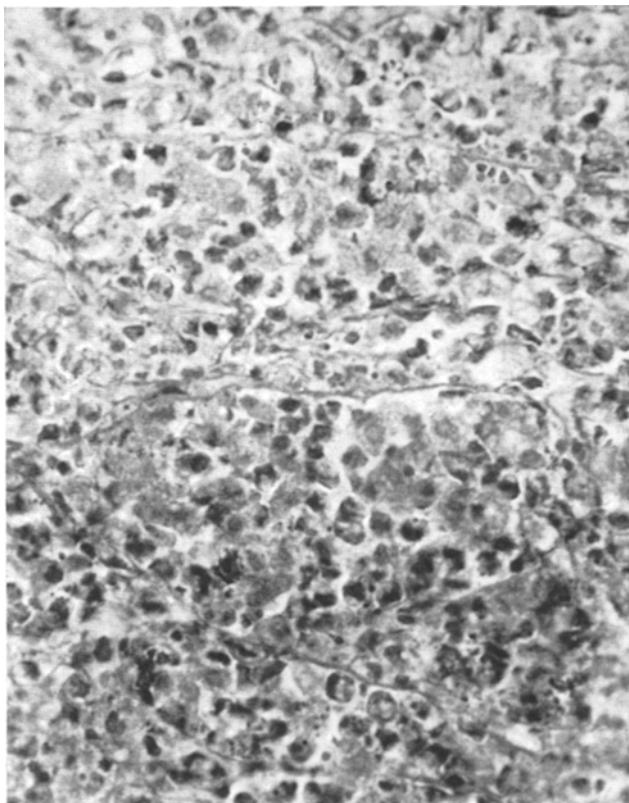


Abb. 4. Zwei Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, PAS. Vergrößerung etwa 862fach. Schwere, aber nicht höchstgradige Schädigung, Zellen noch als Individuen erkennbar

sonders gut zu erkennen, wenn sie isoliert liegen (Abb. 7); ihr Rand ist von Makrophagen besetzt. Andere Makrophagen mit roten Körnchen oder Tropfen (HE, PAS) im Cytoplasma wandern von hier fort und sind reichlich auch im Bett zu finden (Abb. 8).

4.—6. Tag. Erholung und Neuordnung schreiten fort (Abb. 9). Zahlreiche enge Follikel und nicht-organisierte Epithelzellen liegen in frisch durchbluteter Umgebung, wobei Erythrocyten in dünnwandigen Gefäßen vorbeifließen oder frei in das Gewebe ergossen sind. Wo Epithelzellen fehlen, sprießen langgestreckte Spindelzellen aus ortständigen Endothelen oder Adventitialzellen auf (Abb. 10).— In anderen neugeordneten Partien (Abb. 11) enthalten die Follikel Kolloid als feine Körnchen oder als gleichmäßig rosa gefärbte Masse. In manchen Follikel-

lumina liegen frische Erythrocyten statt Kolloid. Bei einem erst teilweise wieder mit Epithel bekleideten Follikel unter den im Lumen liegenden abgeschilferten Epithelzellen eine Mitose. — Ein kleiner noch nicht erholter Rest im Zentrum des Transplantats zeigt strukturlose stark eosinophile oder rote Färbung (PAS), dazwischen Chromatinbröckel, meistens unter Erythrocytengröße, und einige

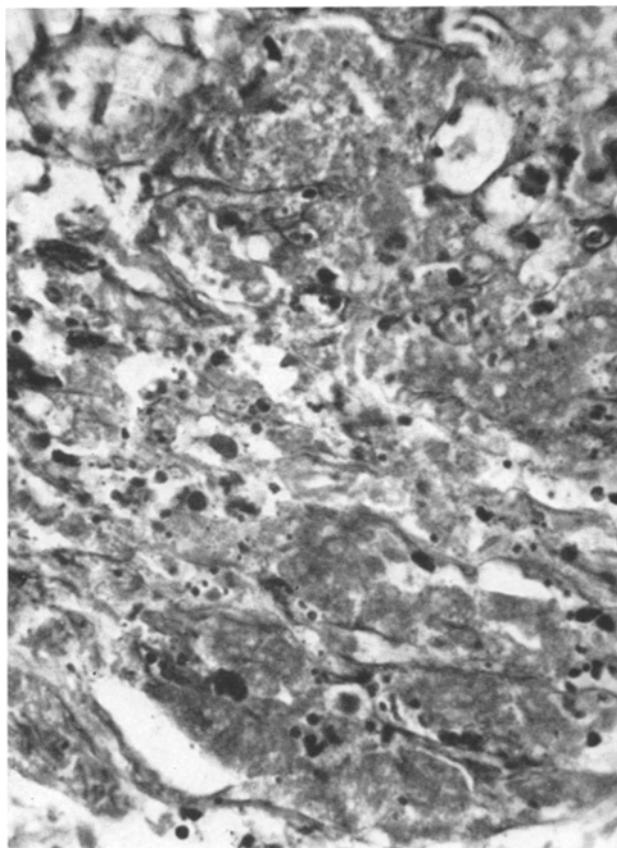


Abb. 5. Zwei Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, PAS. Vergrößerung etwa 862fach. Sehr schwere Schädigung, unter günstigen Bedingungen reparabel. Nur noch ganz wenige abgegrenzte Zellen. Chromatinbröckel und Chromatintropfen inmitten amorpher PAS-positiver Substanz. Reste von zerrissenen und verquollenen Basalmembranen

saftigere Zellkerne ohne erkennbaren Zelleib. Einige kräftigere (PAS) Linien zeichnen sich ab. Vereinzelte Histiocyten mit gespeicherten roten (HE und PAS) Körnchen. — Im Netz unabhängig von den Transplantaten lockere Narben. Liegt ein Transplantat gerade auf einer solchen (durch Operationstrauma entstandenen) Fibroblastenwucherung, so ziehen die Gefäße senkrecht darüber hinweg auf das Transplantat zu (Abb. 11). Die weniger erholten Teile ordnen sich neu. Zwischen sich wieder bildenden Basalmembranen Spalträume mit strukturloser eosinophiler oder sich nach PAS färbender Substanz angefüllt. Basalmembranen schließen

sich zu unregelmäßig begrenzten Gebilden zusammen (Abb. 12). Aus ihnen heben sich schmale Kerne und schließlich Epithelzellen heraus, die sehr üppig werden. Follikelwände können auch dann schon allseits bekleidet sein, wenn im Lumen noch ein Haufen von abgeschilferten Epithelzellen liegt. Oder im Lumen liegende turgorreiche Epithelzellen gleiten amoeboid zurück auf nackte Teile der Follikelwand (Abb. 13). Zerrissene Follikelwände werden von einem vorwärtsgleitenden

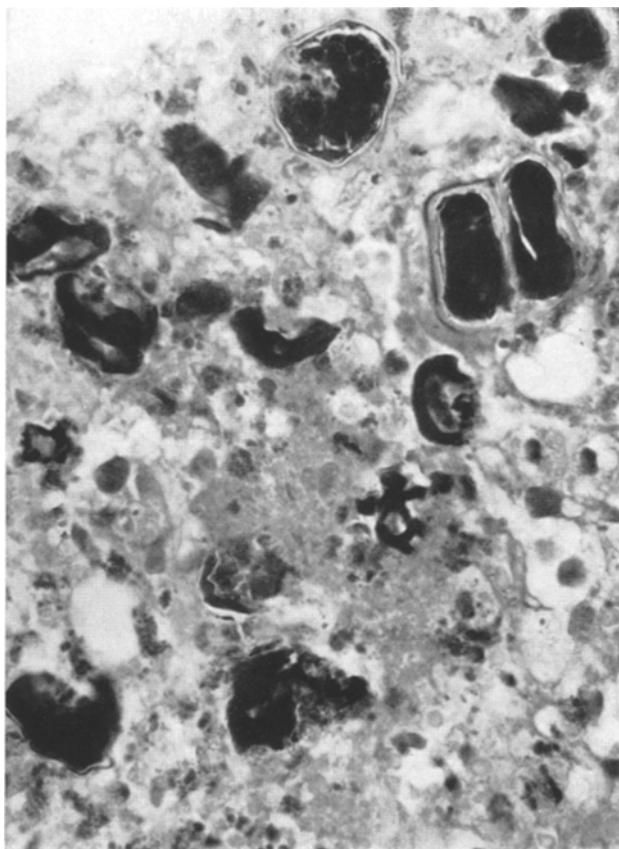


Abb. 6. Zwei Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 862fach. Grobe Schollen von Kolloid in schwer geschädigtem Gewebe. Einige Makrophagen mit Kolloidspeicherung

Kolben aus Epithelzellen geflickt (Abb. 13). Ein sehr großer, epithelbekleideter und mit vacuolisierterem Kolloid gefüllter Hohrraum wird unterteilt, indem sich die Epithelwand von beiden Seiten her einstülpt und beide Septumteile einander entgegenwandern (Abb. 13). Die häufigste Form der Neubildung ist die aus zuerst winzigen, sich allmählich ausdehnenden Bläschenfollikeln. Dabei sind Mitosen äußerst selten. — Jetzt sind im Transplantat, in seinem dünnwandigen Gefäßen und in denen des Bettet Histiocyten mit rot gefärbten Tröpfchen im Cytoplasma reichlich vorhanden.

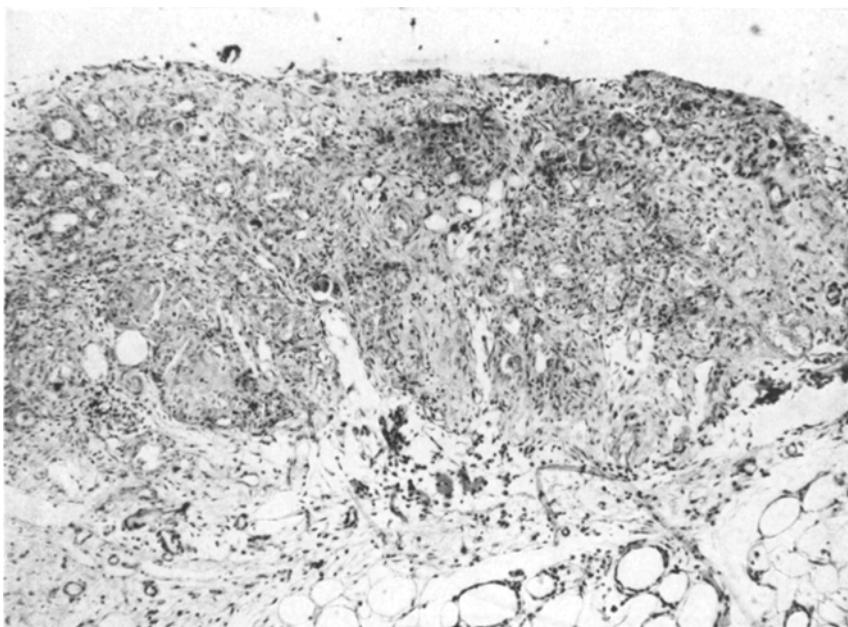


Abb. 7. Drei Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 88fach. Erholung. Epithelzellen meist ungeordnet, einige Follikel ohne Sekret. Neben dem Transplantat Kolloidschollen, von Makrophagen besetzt, und frei wandernde Makrophagen (s. Abb. 8)

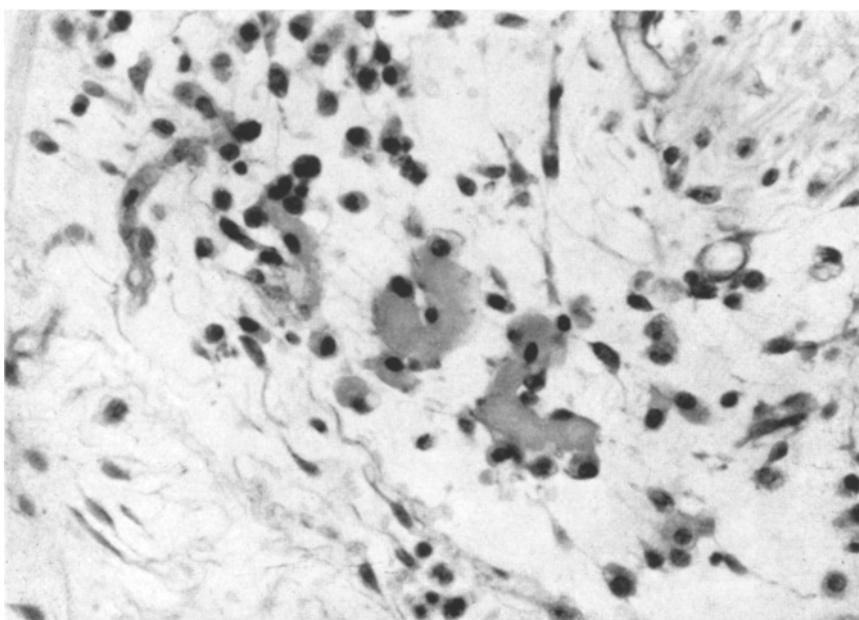


Abb. 8. Stärkere Vergrößerung aus Abb. 7 (etwa 521fach), frei wandernde Makrophagen und Makrophagen auf Kolloidschollen

*9. Tag.* In dem am wenigsten erholten Teil liegen manchmal stark rot gefärbte Epithelzellen mit pyknotischen Kernen doppelreihig so nebeneinander, daß man entfernt an „Drüsenschläuche“ erinnert werden könnte (s. Besprechung S. 408). Daneben degenerierte Zellen mit Kernschatten und strukturlose Reste von untergegangenem Gewebe. Kleinzellige Infiltration im besser erhaltenen Teil des Transplantats; zahlreiche Anschnitte von Lymphgefäßen, die mit Lymphocyten und einigen Plasmazellen vollgestopft sind, im Transplantat, an seinem Rande und im Bett (Abb. 14).

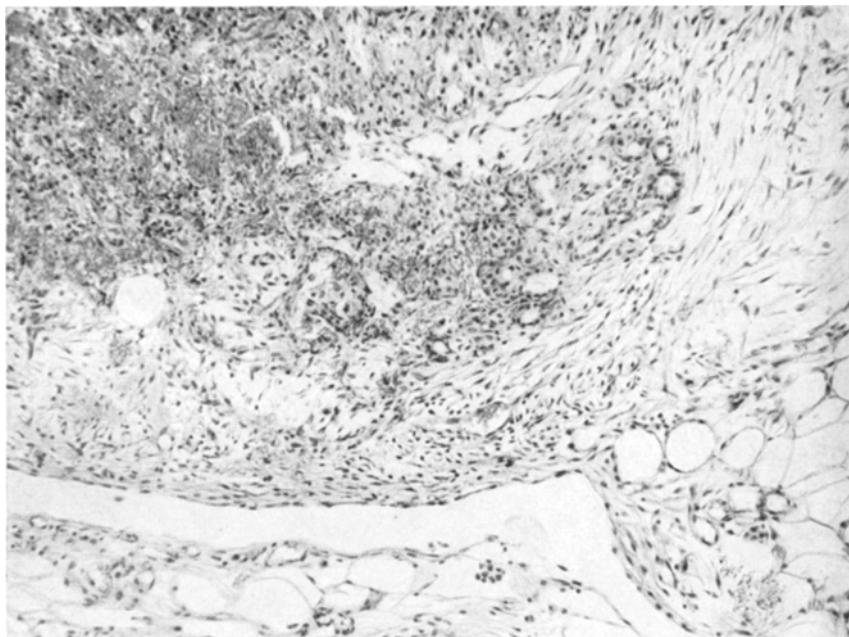


Abb. 9. Vier Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 140fach. Transplantat liegt auf einer durch Operationstrauma entstandenen lockeren Narbe des Omentum. Erholung von Epithelzellen mit und ohne Follikelanordnung. Links oben noch nicht erholte Reste und Blutüberfüllung

*12. Tag.* Die Transplantate sind in ihrem parenchymatösen Teil vollkommen erholt und neugeordnet. Sie sind regelrecht aufgebaute Stückchen von Schilddrüse mit kolloidgefüllten Follikeln (Abb. 15). Alle entwickelten Follikel sind recht gleichmäßig, eher klein, angefüllt mit rosa Kolloid (HE) ohne Vacuolen. Zwischen diesen Follikeln findet sich in allen Läppchen eine Brut von winzigen Follikeln, immer mit sich rekonstruierender oder schon tadelloser Basalmembran, auf der nur wenige, oft sogar nur eine einzige Epithelzelle aufsitzt (Abb. 16). Zellen, die noch ohne Basalmembran frei liegen, enthalten über den ganzen Leib verteilt Granula oder Tröpfchen, die PAS-positiv sind (Abb. 17). Mit Eosin färben sich dieselben Zelleiber diffus schmutzig braunrot. Ausnahmsweise kommt es vor, daß auch auf einer Basalmembran aufsitzende Zellen einige sich mit PAS färbende Tropfen haben. In den Lumina solcher frisch rekonstruierter Follikel liegt häufig fein gekörntes PAS-positives Kolloid. — Zwischen den Follikelgruppen, besonders aber im Zentrum des Transplantats von Lymphocyten und Plasmazellen infil-

triertes Narbengewebe. Hier braunschwarze (HE) bzw. sattrote (PAS) Schollen, wie am 2. Tag beschrieben, von denen manche in Fremdkörperriesenzellen mit großen Plasmaleibern und nur wenigen Kernen eingeschlossen (Abb. 15, 18), andere von Histiocyten besetzt sind. Neben ihnen Makrophagen, deren Einschlüsse nativ braungrau sind und ungefärbt bleiben (Berliner Blau, HE) oder goldbraun aussehen (PAS). Andere Fremdkörperriesenzellen umschließen glasige, steife Fremdkörper.

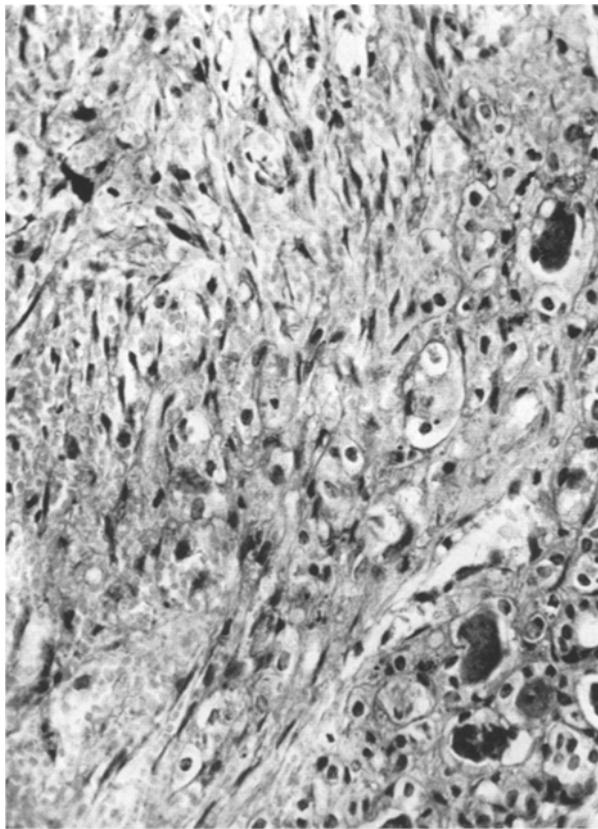


Abb. 10. Fünf Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 315fach. Blut diffus in das Transplantat ergossen. Dazwischen sprießende Fibroblasten aus erhaltenen Endothelzellen und einzelne wiedererstehende Epithelzellen. Oben und rechts in Erholung begriffene Follikel mit altem Kolloid

*16. und 22. Tag.* Transplantat ist jetzt aus üppigem Parenchym mit zahllosen, meist kleinen, kolloiderfüllten Follikeln aufgebaut (Abb. 19). Um die gut erhaltenen, wenig gefüllten Gefäße etwas chronisch entzündetes Bindegewebe, das auch viele Makrophagen mit graubraunen Körnchen enthält (Abb. 20). Lymphgefäß im Bett und am Rande des Transplantatbettes strotzend gefüllt mit Lymphocyten. — Das Fettgewebe des Transplantatbettes ist weniger hyperämisch als bisher und enthält nur spärliche freie Wanderzellen. Die Kerne der Fettzellen sind fast so unscheinbar wie im Ruhezustand. — Als Nebenbefund vernarbende Fettgewebsnekrosen.

*Vom 28. Tag bis zu 4 Monaten* werden die Follikel ungleichmäßig groß. Viele sind mit kräftig gefärbtem Kolloid erfüllt, das Vacuolen enthalten kann; die Epithelzellen sind dann abgeflacht. Bei kleineren und weniger stark gefüllten Follikeln sind sie etwas höher, dabei fast immer mit eosinophilem Leib. Frei ergossenes Kolloid zwischen Follikeln kommt vor. An Stelle des narbigen Zentrums

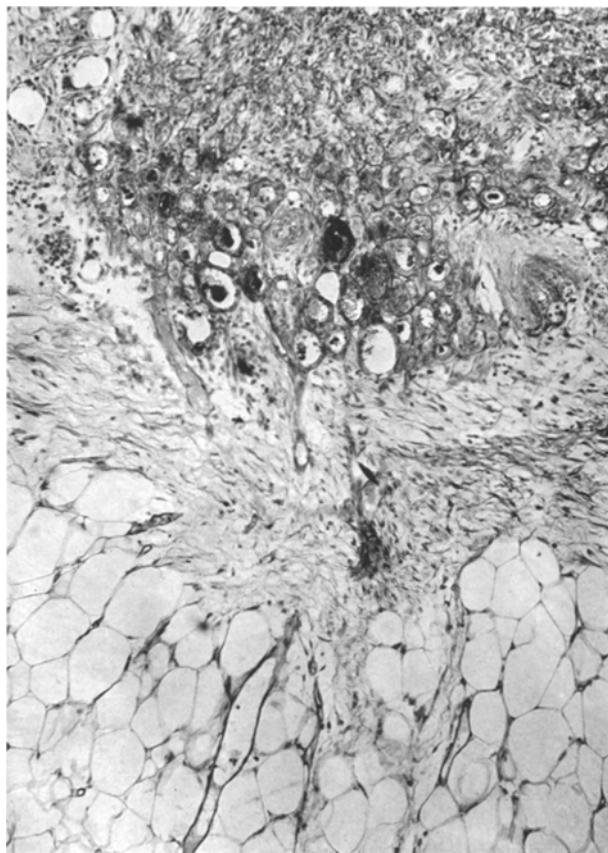


Abb. 11. Vier Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, PAS. Vergrößerung etwa 114fach. Transplantat auf einer durch Operationstrauma entstandenen lockeren Narbe. Einige Capillaren ziehen senkrecht darüber weg in das Transplantat. Wiederherstellung zahlreicher kleiner Follikel. Restitution von Basalmembranen. Alte Kolloidreste. Links am Rande des Transplantats ein Häufchen Makrophagen mit Kolloidspeicherung

kleiner Bezirk von engmaschigem Fettgewebe (Abb. 21). Neben gesunden Arteriolen und Arterien auch rekanalisierte. Arterielle Gefäße mit kleinzelliger Infiltration einzelner oder aller Wandschichten (Abb. 22).

*b) Befunde der Versuchsgruppe II*

*(Verpflanzung ganzer Schilddrüsenlappen subcutan unter den Hautmuskel)*

**1. Makroskopisch.** Unsere Bemühung, das Transplantat durch die rasierte Bauchhaut hindurch zu erkennen, um es in ungestörtem Zusammenhang mit seiner

Umgebung herausnehmen und aufarbeiten zu können, waren selten erfolgreich. Die unzerteilten Schilddrüsenlappen sind meistens dünner als eine Linse und heben sich durch die Bauchdecken nicht ab. So mußten wir oft auf den Zusammenhang mit dem *m. panniculus carnosus* oder mit der Körpermuskulatur verzichten. Wenn wir die Haut von der Bauchwand ablösten, fanden wir die Transplantate

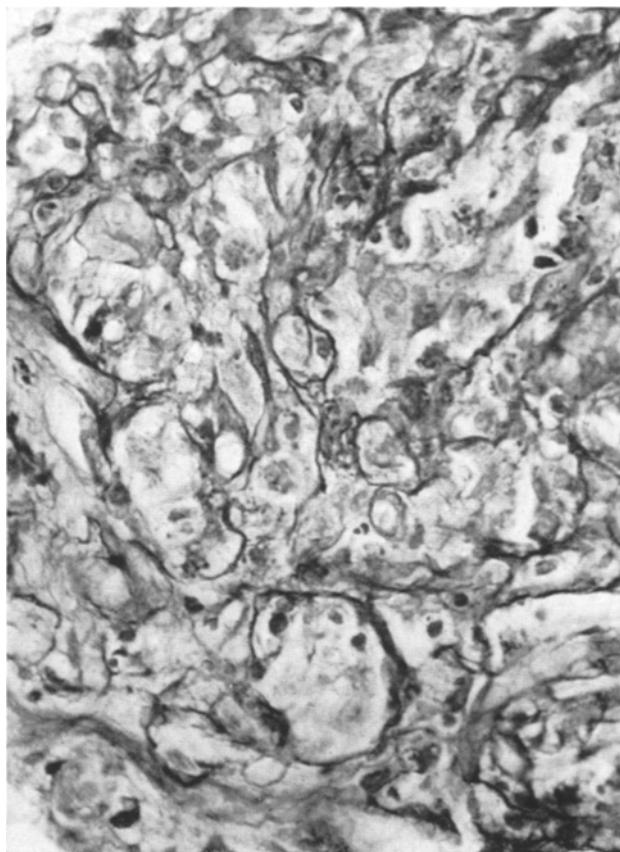


Abb. 12. Sechs Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, PAS. Vergrößerung etwa 520fach. Neubildung von Basalmembranen, noch sehr unregelmäßiges Muster, unscharfe Zeichnung. Dazwischen geschädigte Zellen und einige Chromatinbröckel

als knapp linsengroße, weißliche, später gelbliche, gut begrenzte Körperchen, die mit ihrer Umgebung fest und reizlos verwachsen waren.

**2. Mikroskopisch. 1. Tag.** In dem spärlichen lockeren Gewebe der Umgebung massenhaft Wanderzellen mit eosinophilen und PAS-positiven Tröpfchen oder Körnchen, im Transplantat selbst weniger. Nur auf einem Teil der Peripherie sind Muskulatur und Transplantat miteinander verklebt; hier 2—4 Follikelreihen mit Kolloid. Sonst nur Andeutungen der Organstruktur, die meisten Follikel kollabiert und aufgebrochen, die Basalmembranen ohne Spannung, in Fäden aufgesplittet oder verquollen, die von den Basalmembranen gebildeten Ringe

sind verzerrt und oft eröffnet. Die meisten Epithelien mit kräftig roten Zelleibern (HE) und kleinen abgerundeten pyknotischen Kernen, noch als Zellindividuen erkennbar. Zwischen ihnen viele Chromatinbruchstücke. Fragliche Reste von Kolloid in Form feiner Gerinnsel und kleiner Tröpfchen, alle unter Kerngröße. — Viele interfollikuläre Räume sind stark erweitert, von Blut erfüllt, manchmal noch mit Endothel bekleidet.

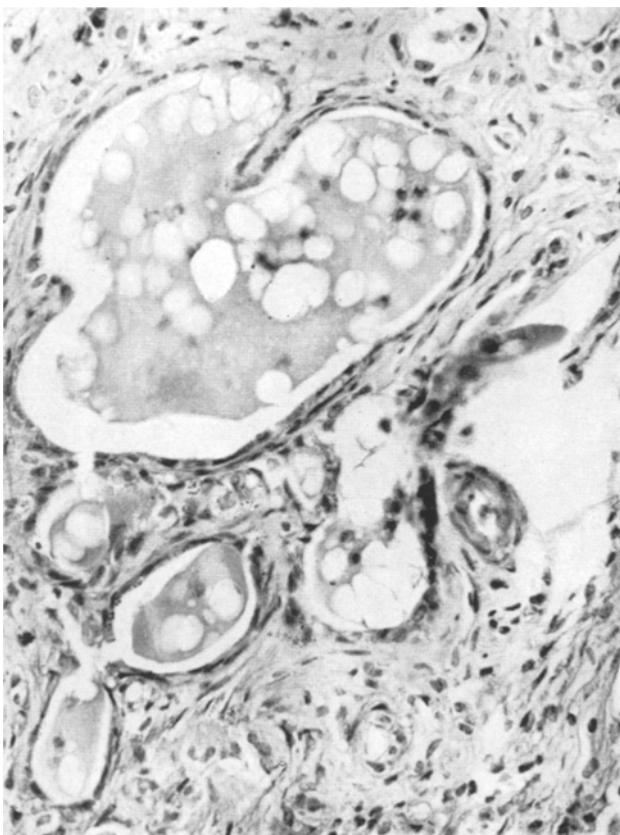


Abb. 13. Fünf Tage altes Transplantat im Omentum. Vergrößerung etwa 314fach. Formol, HE. Neuformung von Follikeln. Septenbildung in dem großen Follikel. Ein Epithelkegel (rechts in der Mitte) auf dem Wege, einen Defekt zu überbrücken. Epithelzellen in einem Lumen in amöboider Bewegung in Richtung auf die noch nicht wieder vollständig bekleidete Follikelwand. Daneben eine in Erholung begriffene Arteriolenwand

*2. Tag.* Partielle Verklebung. Im Bett außer vielen Makrophagen mit Kolloid-speicherung einige Fibroblasten; Capillaren nur soweit ortsständig. Struktur im Transplantat verwischt. Nur außen 1—2 Reihen Follikel ohne Kolloid. Darauf nach innen folgend eine nicht ganz geschlossene, besonders strukturarme Zone mit höchstens schattenhaften Kernen und vereinzelten Chromatinbröckeln. Weiter durch das ganze Transplantat bis zur gegenüberliegenden Randzone hin unregelmäßige Streifen von noch einigermaßen zu Follikeln geordnetem Gewebe mit großen kantigen, stark eosinophilen Zelleibern und kleinen pyknotischen Kernen,

abwechselnd mit anderen Streifen ohne Zellstruktur, wo Chromatinbröckel verschiedener Größe zwischen amorphen eosinophilen Massen liegen. Weniger Basalmembranen oder Bruchstücke als am 1. Tag, in dem mit Chromatinbröckeln angereicherten Teil fast ganz fehlend. — *Keine Einwanderung von Leukocyten.* Mäßig viele kolloidspeichernde Makrophagen. — Transplantateigene Arterien teils ganz gut erhalten, teils mit wolkig verschwommenen, nicht mehr geschichteten Wänden, die etwa ebenso viele kleine Chromatinbröckel wie ursprünglich Kerne enthalten können.

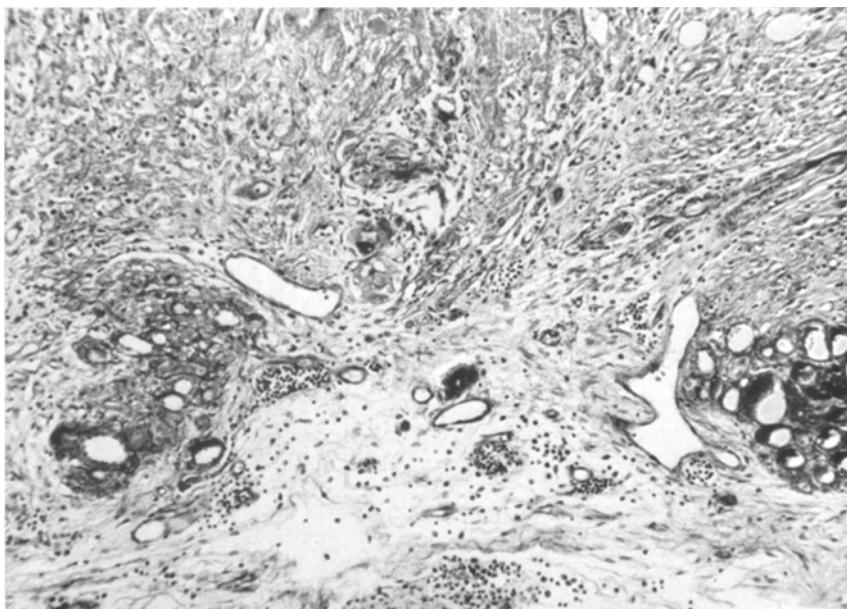


Abb. 14. Neun Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, PAS. Vergrößerung etwa 132fach. Resorative Entzündung in dem zum großen Teil erhalten, aber noch wenig neu geordneten Transplantat. Kleine Rundzellen im Gewebe, im Bett, an seinem Rande (in der Mitte unten) und in Lymphgefäßen

3. Tag. Verklebung mit dem Bett durch capillarreiches Granulationsgewebe, aber nicht ringsum. Stark gefüllte Capillaren und frei ergossenes Blut unmittelbar an der Oberfläche des Transplantats. Hier 1—2 Reihen von zuweilen riesigen Follikeln mit tief eosinophilem Kolloid, in dem manchmal Epithelzellen schwimmen bei vollständig bekleideter Follikelwand. Das übrige Transplantat zusammengesetzt wie bisher. Unter den Chromatinbröckeln in den chromatinreichen Streifen zahllose, meist runde Chromatintröpfchen von Kern- bis zu Nucleolengröße.

4. Tag. Lockere Kapsel von capillarreichem Granulationsgewebe. Von hier ausgehende enorme Blutüberfüllung der äußeren Transplantatteile in Form von ausgedehnten Blutseen oder seltener von capillarartigen, dabei endothellosen Straßen. Darin erholte ungeordnete Epithelzellen und einige kolloidhaltige Follikel. Im Inneren noch weniger Basalmembranen und andere Strukturen als bisher.

5. Tag. Ringsum Verlötzung zwischen Transplantat und Muskulatur durch lockeres, blutreiches, kapselförmiges Granulationsgewebe. Kolloidhaltige Follikel fehlen auch außen fast ganz. Statt dessen einreihige Zone von ungefähr zu Follikeln

angeordneten Epithelzellen, bei denen die Basalmembranen unvollständige aufgebrochene Ringe bilden und manchmal scheinbar faserig aufgesplittert oder breit aufgequollen sind. Granulationsgewebe dringt durch Lücken der Randzone tiefer in das Innere vor. Hier diffuse Blutergüsse und schmale blutgefüllte endothellose Straßen. Dazwischen erholte Epithelzellen ohne Follikelanordnung. Weiter nach

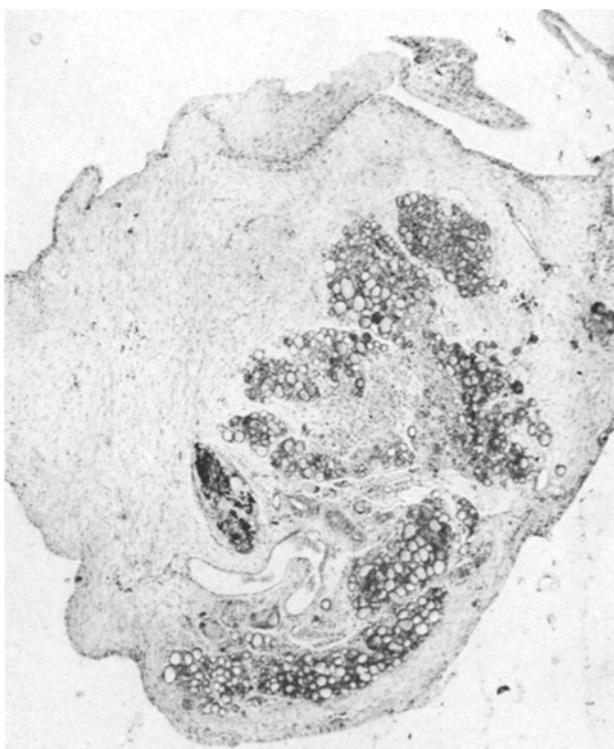


Abb. 15. 12 Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 40fach. Transplantat liegt auf lockerer, durch Operationstrauma entstandener Narbe. Mehrere große Gruppen von Follikeln mit etwa gleicher Größe im Stapeilstadium. Links eine sehr große, mit Kolloidschollen vollgepackte Riesenzelle (s. Abb. 18). Daneben eine erholte, mehrmals angeschnittene Arteriole. Darüber, zwischen Follikelgruppen, narbiges Zentrum mit Makrophagen in großer Zahl, die Kolloid gespeichert haben

innen schwerste Schädigung wie schon beschrieben. — Gefäße im Bett voll von Makrophagen mit Kolloidspeicherung.

*6. Tag.* Wie am 5. Tag, doch dringt frei ergossenes Blut aus den Gefäßen des Granulationsgewebes bis an das schwerstens geschädigte Zentrum vor, das etwa die Hälfte oder zwei Fünftel der ganzen Transplantatbreite ausmacht. Ver einzelle Sprossen des Granulationsgewebes im strukturlosen Zentrum. In den blutüberfüllten äußeren Partien weiter Aufblühen von ungeordnet liegenden Epithelzellen.

*9. Tag.* Unter der Kapsel etwa 7 Reihen von erholten Follikeln mit meistens blassem, in einigen Fällen kräftig eosinophilen Kolloid. Dazwischen und nach

dem Inneren zu nicht zu Follikeln organisierte erholte Epithelien. Epithelsyneytien mit roten (HE, PAS) Körnchen im Cytoplasma locker an nicht ringförmig geschlossenen und teilweise verquollenen Basalmembranen. Aus scharf gezeichneten ringförmigen Basalmembranen heben sich spangenförmige Kerne mit kaum sichtbarem Zelleib heraus; daneben voll aufgeblühte Epithelien auf Basalmembranen.

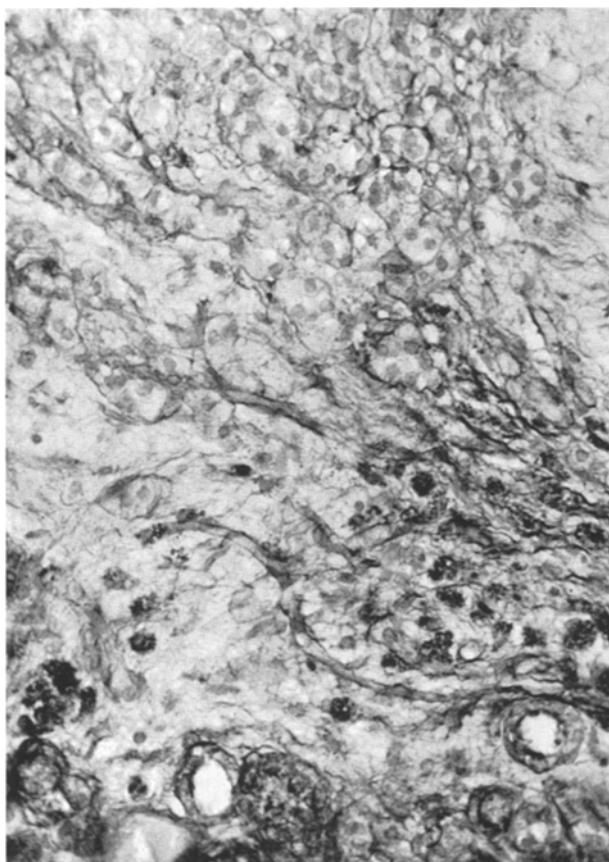


Abb. 16. 12 Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, PAS. Vergrößerung etwa 316fach. Neuordnung des erholten Epithels zu kleinen Follikeln unter Wiederherstellung der Basalmembranen (oberes Drittel). In der Mitte rechts einige Epithelzellen mit intracellulärer Kolloidbildung

Viele mit Lymphocyten angefüllte Lymphgefäße. Im Zentrum des Transplantats ganz lockeres feinfaseriges Bindegewebe, durchsetzt von Lymphocyten und einigen Plasmazellen. Makrophagen teils mit eosinophilen und PAS-positiven, teils mit braungrauen Körnchen, die ungefärbt bleiben (Berliner Blau, HE), im narbigen Zentrum und zwischen Follikeln und ungeordneten Epithelzellen. Größere und kleinere Arterien mit regelrechter Wandschichtung und Blut im Lumen. In einer Arterie mit noch wolig verquoller Wand zeichnet sich streckenweise die Elastica interna ab.

In einem anderen Transplantat von gleichem Alter große strukturarme Partien mit vielen Chromatinbröckeln und Stücken von verquollenen Basalmembranen. Dazwischen Schollen von etwa Follikelform und -größe, die bei HE braun und bei PAS sattrot aussehen (Abb. 6).

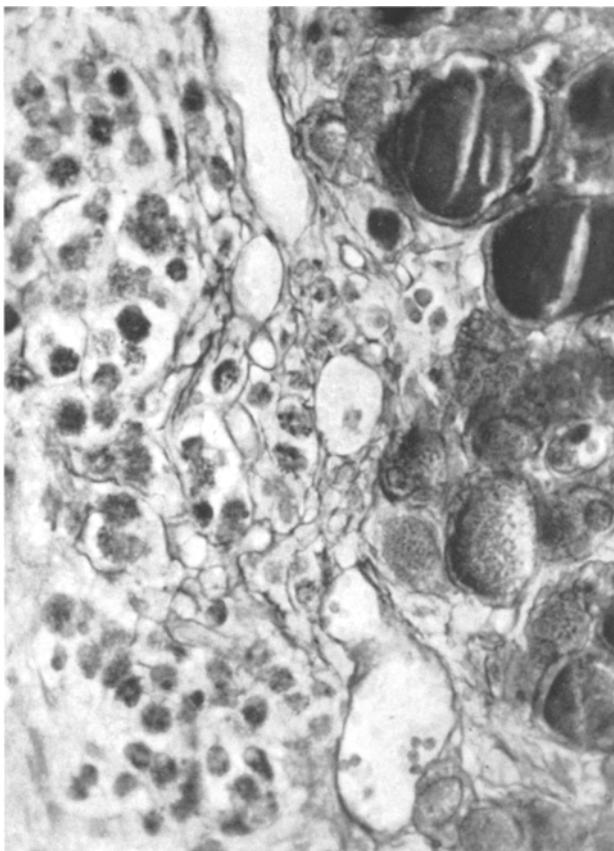


Abb. 17. 12 Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, PAS. Vergrößerung etwa 40fach. Viele Epithelzellen mit intracellulären Kolloidtropfen. Wiederherstellung von Basalmembranen. Rechts rekonstruierte Follikel mit noch nicht allseitig wiedergebildeten Basalmembranen, unvollständiger Epithelbekleidung und praller Kolloidfüllung, dieses teils homogen, teils tropfigkörnig

*12. Tag.* Straffe Kapsel mit vielen strotzend gefüllten Capillaren; an den Längspolen lockeres zell- und capillarreiches Granulationsgewebe mit Nervenanschnitten. Unter der Kapsel 1—3 Reihen Follikel mit Kolloid. Dazwischen ein Follikel, dessen Lumen von einer braun gefärbten Scholle (HE) (Abb. 6) ausgefüllt wird. Das übrige Transplantat strukturarm wie am 4.—6. Tag beschrieben. Nur bei PAS zeichnen sich in dem auf die Follikelrandzone folgenden Gebiet wieder ringförmige Basalmembranen ab; im Zentrum Stücke von Basalmembranen um amorphe oder ring- oder scheibenförmige Massen. Regellos dazwischen chromatinreiche Streifen ohne Basalmembranen. Keine Einwanderung von Leukocyten.

*16. Tag.* Von 2 Follikeln unter der Kapsel geht einer zur Hälfte in Fremdkörperriesenzellen auf; in einer anderen Riesenzelle, die einen Makrophagen mit vielen graubraunen Tröpfchen enthält, versinkt eine Epithelzelle; in einer weiteren Fremdkörperriesenzelle im Follikelrandgebiet steckt ein farbloser, glasiger, gewundener Fremdkörper, wie öfter als Inhalt vieler kollabierter Follikel zu sehen.

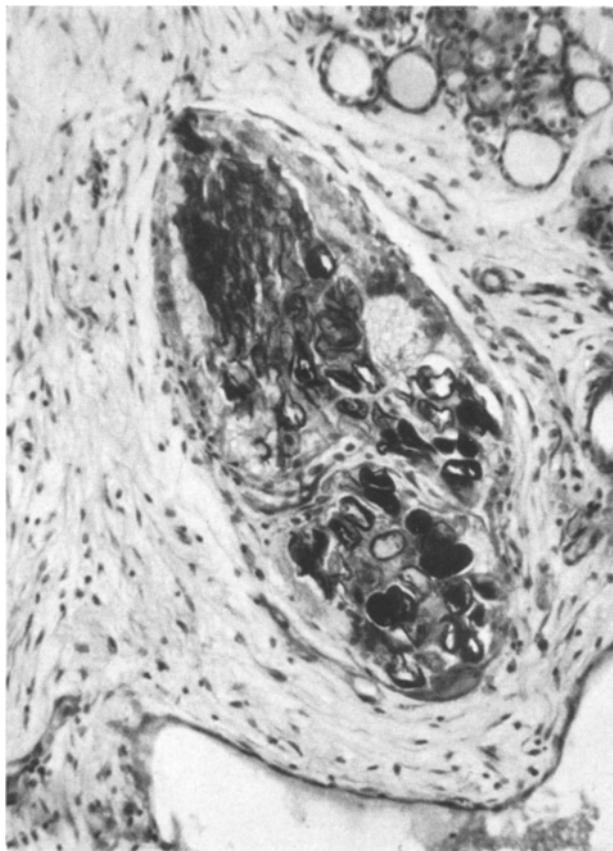


Abb. 18. Stärkere Vergrößerung der Fremdkörperriesenzelle mit Kolloidschollen aus Abb. 15, etwa 222fach

Das ganze Transplantat übersät von Makrophagen mit braungrauen (HE) oder goldbraunen (PAS) Körnchen (Berliner Blau-Reaktion negativ). Mit Lymphocyten angefüllte Lymphgefäß. *22. Tag.*

Ziemlich straffe, capillararme Kapsel. 5—7 Reihen erholter Follikel von wechselnder Größe als fast zusammenhängende Umrandung, mit blassem Kolloid, das Vacuolen enthalten kann; dabei niedriges Epithel. Bindegewebiges Inneres mit weichen Fasern und einigen Capillaren. Hier und zwischen den Follikeln kleinzellige Infiltration. Im Zentrum fast faserloses Gebiet, bestehend aus einer Anhäufung von Fremdkörperriesenzellen, Makrophagen mit braungrauen Körnchen

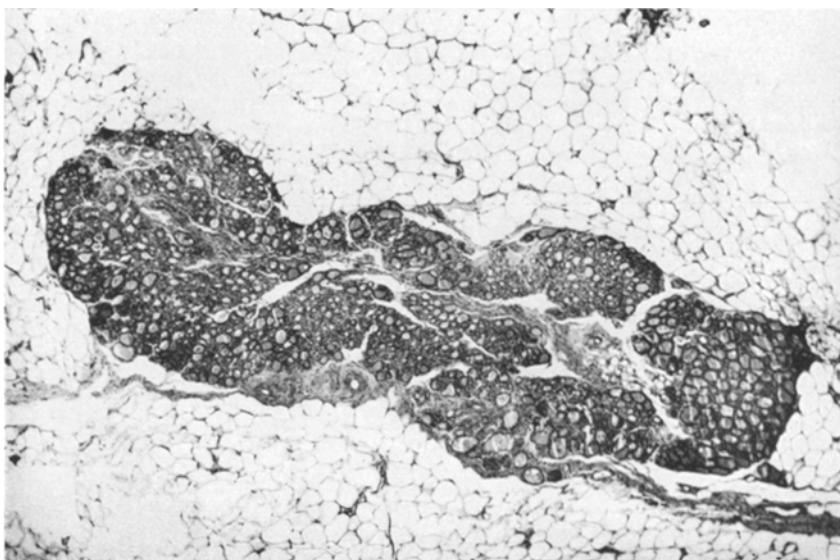


Abb. 19. 16 Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 42fach. Völlige Erholung. Üppiges Parenchym mit zahllosen Follikeln. In der Mitte unten eine erholte Arteriole. Kleines Narbengebiet im Zentrum

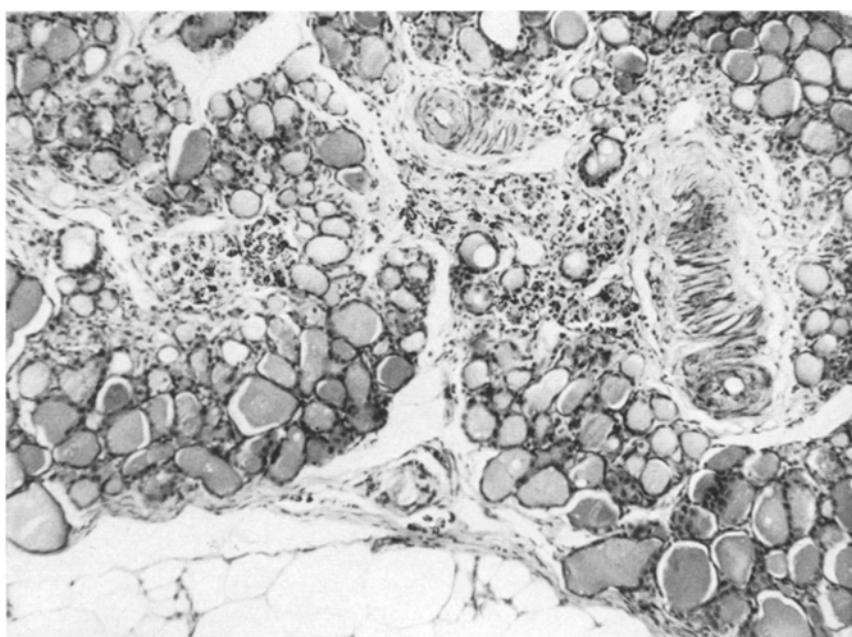


Abb. 20. 22 Tage altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 144fach. Follikelgruppen in Stapelstadium. Eine erholte, teils längs-, teils quergeschnittene Arterie. Zahlreiche Makrophagen mit Kolloidspeicherung im Narbengewebe

und kleinen Rundzellen (Abb. 23). — Auf einigen Schnitten des gleichen Transplantats zwischen den Gruppen von erhaltenen Follikeln großer Komplex von Fremdkörperriesenzellen. — Transplantateigene Arterie mit regelrecht geschichteter Wand, blutführend.

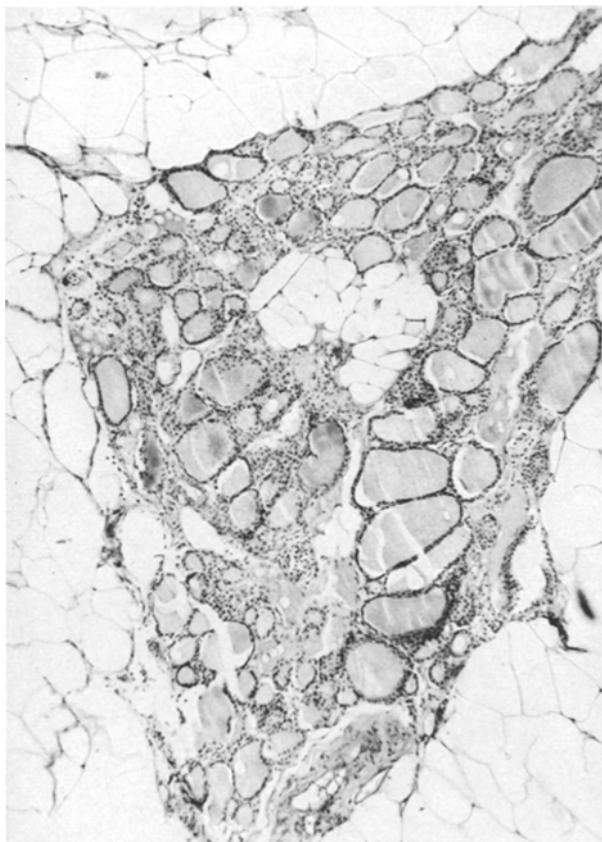


Abb. 21. Vier Monate altes Transplantat im Netz. Formol, HE. Vergrößerung etwa 78fach. Üppiges Parenchym mit Follikeln verschiedener Größe im Stapelstadium. Mehrere Kolloidseen nach Follikelruptur. Unten Gefäß mit kleinem Lumen und verdickter Adventitia. Narbengewebe im Inneren durch Fettgewebe ersetzt, das kleinere Maschen als das Bettes außen hat. Zwischen Bett und Transplantat keine Kapsel

28. Tag. Kapsel. Gruppen von Randfollikeln mit kleinen Lumina und bläb gefärbtem Inhalt. Züge vom faserreichen Granulationsgewebe nach innen ziehend. Lockeres narbiges Zentrum mit eingesprengten ebenso gut erhaltenen Follikelgruppen wie außen. Narbiges Zentrum und eine Follikelgruppe am Rande kleinzellig infiltriert. Auf einigen innen im Block gelegenen Schnitten Ersatz des narbigen Zentrums durch Fettgewebe. Auf vorhergehenden und folgenden Schnitten an dem entsprechenden Platz Fibrillen und Grundsubstanz des ziemlich kernreichen Bindegewebes partiell weggeschmolzen, so daß eine unregelmäßige feine Durchlöcherung entstanden ist; unscharfer Übergang im Fettgewebe. — Das Fettgewebe im Inneren der Transplantate mit feineren Maschen als im Bett.

*4 und 5 Monate.* Unter der straffen Kapsel vollständiger oder auch unvollständiger Saum von Follikelgruppen um große Gebiete von Fettgewebe und geringe Reste von narbigem faserigen Bindegewebe (Abb. 24). Meistens mehr Fettgewebe als Follikelgruppen, besonders in den inneren Teilen der Blöcke. Die Follikel verschieden weit, zwischen mäßig großen mit blassem Kolloid angefüllten

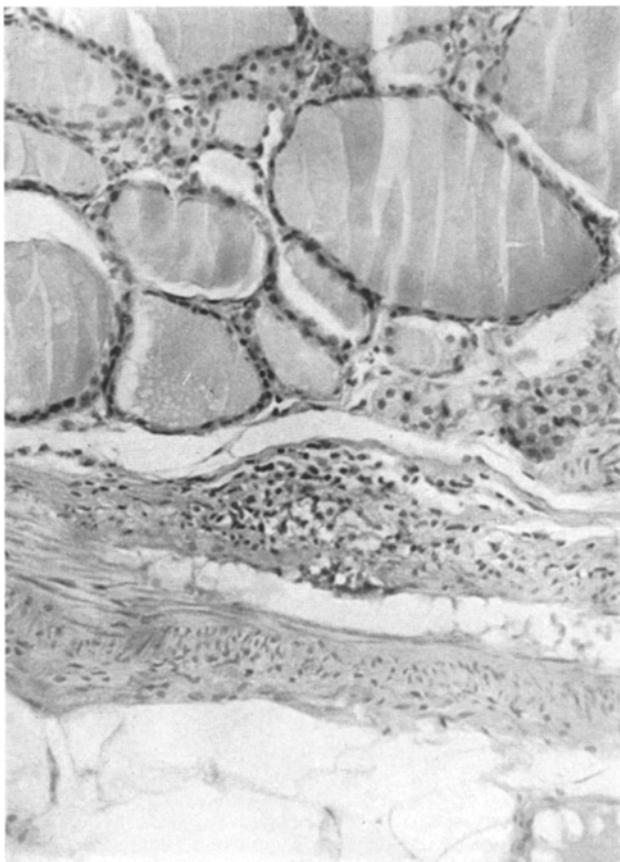


Abb. 22. Vier Monate altes Transplantat im Omentum. Formol, HE. Vergrößerung etwa 258fach. Am Rande des Transplantats (unten Fettgewebe des Omentum) längsgeschnittene Arterie mit Entzündung aller Wandschichten

fast immer auch viel weitere mit kräftig eosinophilem Kolloid, das Vacuolen enthält. Die Epithelien dem Füllungszustand entsprechend niedrig oder sogar gedehnt. In einem 5 Monate alten Transplantat neben stärker gefüllten Follikeln auch viele kleine mit nur bläß gefärbtem oder schleierartigem Inhalt und höheren hellen Epithelien. — Daneben eine Cyste mit einem Durchmesser von 15—20 Follikelbreiten, etwa rund, an zwei Stellen mit Einstülpungen der Wand in das Lumen. Im Lumen sehr wenig feinfädiger eosinophiler Inhalt. Das Lumen ausgekleidet mit mehrschichtigem abgeflachten Epithel, darunter ein etwa ebenso breiter homogener eosinophiler Streifen, schließlich nach außen folgend breite, chronisch

entzündete Zone mit Fremdkörperriesenzellen, in denen unvollständige Follikel aufgehen; ein paar blutgefüllte, unter dem Oberflächenepithel verschwindende Capillaren. — In allen Transplantaten mäßige bis starke Rundzellinfiltration im perivasculären Bindegewebe und zwischen Follikeln. Arteriolen mit chronisch entzündeter Wand, bald diese, bald jene oder alle Schichten betreffend. Dicke

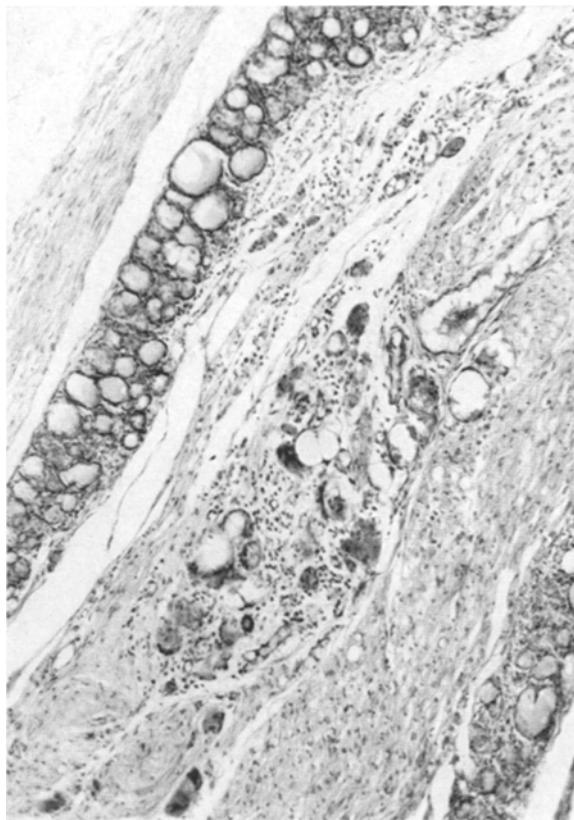


Abb. 23. 22 Tage altes Transplantat eines unzerteilten Schilddrüsenlappens subcutan. Formol, HE. Vergrößerung etwa 114fach. Randzone von Follikeln verschiedener Größe meistens mit Sekretstapelung. Breites narbiges Zentrum mit starker kleinzelliger Infiltration, Makrophagen mit Kolloidspeicherung und Riesenzellen. Transplantat beiderseits von Kapsel umgeben (links zur Körpermuskulatur breit, rechts zum Hautmuskel hin schmal)

Arterie mit gleichmäßig verdickter Intima über der deutlich sichtbaren Elastica. Rekanalisierte Arterien recht häufig, auch diese oft mit entzündeter Wand. Neben Gefäßen im infiltrierten Bindegewebe und auch zwischen Follikeln viele Fremdkörperriesenzellen; die in ihnen steckenden glasigen Fremdkörper jetzt graugrün und anscheinend etwas weicher als bisher. Viele mit Lymphocyten prall gefüllte Lymphgefäß in den Transplantaten und außerhalb. Histiocyten mit graubraunen Körnchen in Fremdkörperriesenzellen aufgenommen oder im Fettgewebe fest-sitzend. Darin häufig Vacuolen (Abb. 25). Die geringen Reste von faserigem

Bindegewebe, die capillarreich sein können, unregelmäßig von optisch leeren Räumen durchsetzt; unscharfer Übergang von solchem durchlöcherten Bindegewebe in das Fettgewebe der Nachbarschaft (Abb. 26).

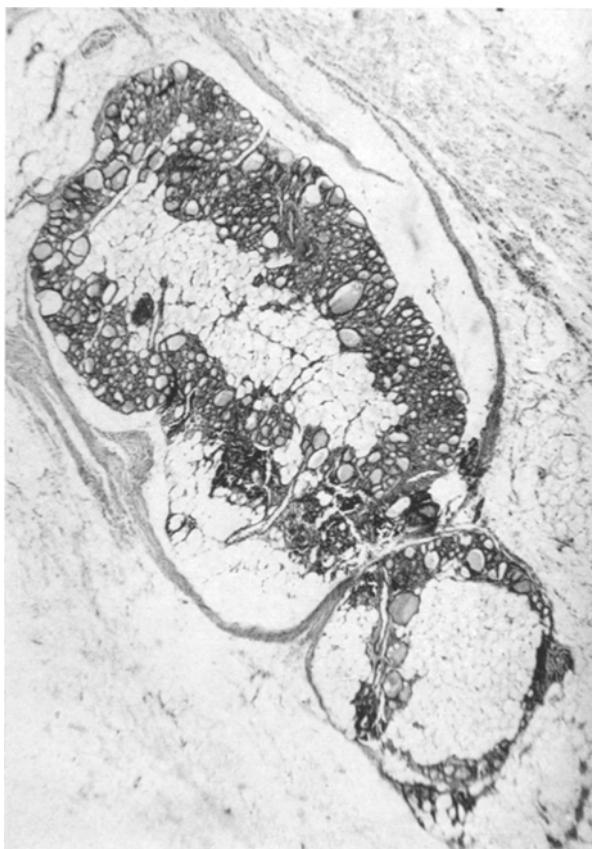


Abb. 24. Fünf Monate altes Transplantat eines unzerteilten Schilddrüsenlappens subcutan. Formol, HE. Vergrößerung etwa 32fach. Transplantat von Kapsel umgeben im lockeren Bindegewebe des Bettes. Rest von Parenchym mit lokalisierter kleinzelliger Infiltration (dunkle Partien zwischen Follikeln). Ersatz des Narbengewebes durch feinmaschiges Fettgewebe

*c) Befunde der Versuchsgruppe III  
(Rasiermesserschnitte subcutan zwischen Hautmuskel  
und Körpermuskulatur)*

**1. Makroskopisch.** Schon nach 16 Std findet man fast immer statt der aufgelegten 8—10 Schnitte ein einziges etwa erbsengroßes Knötchen. Während der ersten 3 Tage lässt es sich leicht aus dem Bett herausheben, später ist es mit ihm fest vereinigt. Es ist von weicher oder auch derber Konsistenz, zuerst grauweiß, später blaurot. — Bei Transplantaten mit monatelanger Beobachtungszeit ziehen fast immer einige mit bloßem Auge sichtbare Gefäße darauf zu.

**2. Mikroskopisch.** *Vorbemerkung:* Soweit die Vorgänge aus den Versuchsgruppen I und II bekannt sind, beschränken wir uns darauf, die Etappen des Verlaufs zu nennen, ohne sie noch einmal eingehend histologisch zu beschreiben.

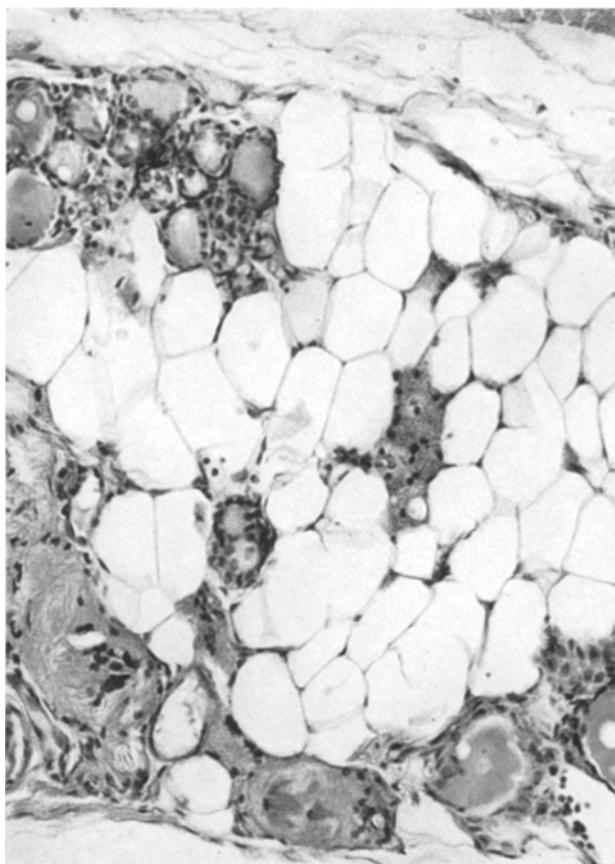


Abb. 25. Vier Monate altes Transplantat eines unzerteilten Schilddrüsenlappens subcutan. Formol, HE. Vergrößerung etwa 240fach. Teilansicht aus dem Inneren des Transplantats. Im Fettgewebe zwei Komplexe aus einem oder mehreren Makrophagen mit Kolloid-speicherung, in denen sich Fetttröpfchen verschiedener Größe befinden. (Stadium der Fettgewebsbildung aus Narbengewebe)

Unter „Transplantat“ verstehen wir das Konglomerat der zusammengebackenen Rasiermesserschnitte. Gewöhnlich bestand der ganze Komplex aus einigen größeren Teilen, offenbar ursprünglich Einzelschnitten, die durch Granulationsgewebe miteinander verbunden waren. Manchmal war das nicht der Fall; entweder waren dann alle Einzelstücke untrennbar miteinander vereinigt, oder aber das Gesamttransplantat war in einer Weise von Granulationsgewebe durchsetzt, daß man die dazwischen liegenden Partien schwerlich als ursprüngliche Einzelschnitte ansehen konnte; die Topographie blieb dann unklar.

*16 Std.* Keine Verklebung der zusammengebackenen Schnitte mit dem Bett. Nur am Rande erhaltene Follikel; im übrigen Transplantat Follikelepipthelien vom umspinnenden Gittergerüst (Versilberung nach BIELSCHOWSKY) abgehoben und zusammengesintert. Im Bett und noch reichlicher im ganzen Transplantat Wander-

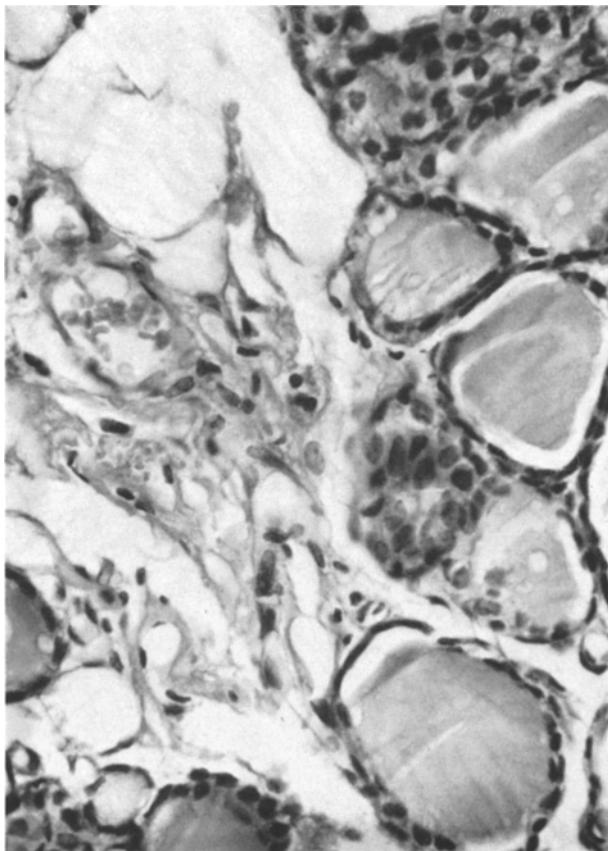


Abb. 26. Vier Monate altes Transplantat eines unzerteilten Schilddrüsenlappens subcutan. Formol HE. Vergrößerung etwa 504fach. Teilansicht des Fettgewebes zwischen Follikelgruppen. Darin fasriges Narbengewebe mit zwei bluthaltigen Capillaren. Das kollagene Gewebe durch Fettimbibition vacuolisiert. (Stadium der Fettgewebsbildung aus Narbengewebe)

zellen mit eosinophilen Körnchen, in Gefäßen des Betttes und des Transplantates seltener, in der Muskulatur fehlend.

*3. und 4. Tag.* Granulationsgewebe in Entwicklung um das Transplantat. Kolloidgefüllte Randfollikel, strukturloses oder strukturarmes Zentrum mit vielen Chromatinbröckeln. Prall gefüllte Capillaren des Granulationsgewebes unmittelbar dem Transplantat anliegend; zwischen den Randfollikeln und zum nekrotischen Zentrum zu massenhaft Erythrocyten in capillarartigen Straßen oder oft auch als frei ergossene Blutseen. Hier Umwandlung von Endothelzellen in Fibroblasten.

Nicht sehr zahlreiche Wanderzellen mit eosinophilen Körnchen im Transplantat. Argyrophiles Gerüst rarefiziert, Faserringe eingerissen, Fasern abgeschmolzen.

*6. Tag.* Unregelmäßig gewellter homogener Streifen im Bett entfernt vom Transplantat (bei HE rot, bei Azan rotviolett). Breite Kapsel aus capillarreichem

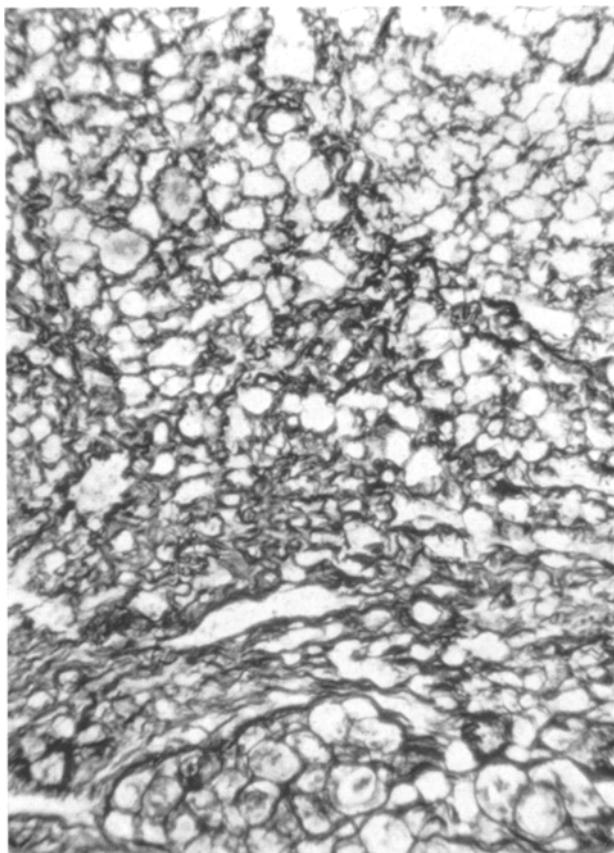


Abb. 27. Neun Tage altes Transplantat von Rasiermesserschnitten subcutan. Formol, Bielschowsky. Vergrößerung etwa 200fach. Kollabierte Follikel. Gittergerüst kollagen verändert, aber in der Struktur erhalten

Granulationsgewebe. Eindringen von Granulationsgewebe durch Lücken zwischen den erholten Randfollikeln. Im Zentrum zwischen zusammengesinterten Follikeln weit eröffnete blutüberfüllte Capillaren. Gittergerüst am Rande argyrophil, im Zentrum fehlend oder in kollagene verdickte Fasern umgewandelt (Abb. 27).

*9. Tag.* Straffere Kapsel. In der Peripherie hier und da Follikelgruppen mit besserem Turgor und feinerer Zeichnung in Leibern und Kernen der Epithelzellen, manche mit dunkelrotem Kolloid. Keine Mitosen. Größere zentrale Partien im Untergang mit Verkalkungen; Fettgewebe.

*12. Tag.* Im Bett seltener Capillaren, häufiger größere Gefäße. Arteriolen und Venen mit zum Teil sehr dicker Wand. Spärliche Capillaren umspinnen

größere Gruppen von Follikeln, im Inneren fast keine Capillaren. Transplantat-eigene Arterien mit geschädigter oder nekrotischer Wand.

*15. Tag.* Außer Randfollikeln auch zentraler gelegene Teile in Erholung und Neuordnung (Abb. 28); hier Follikel sehr eng, in einigen Kolloid, das bei Azan blau, seltener blaurot oder rot gefärbt ist. Noch weiter zum Zentrum hin erholte,

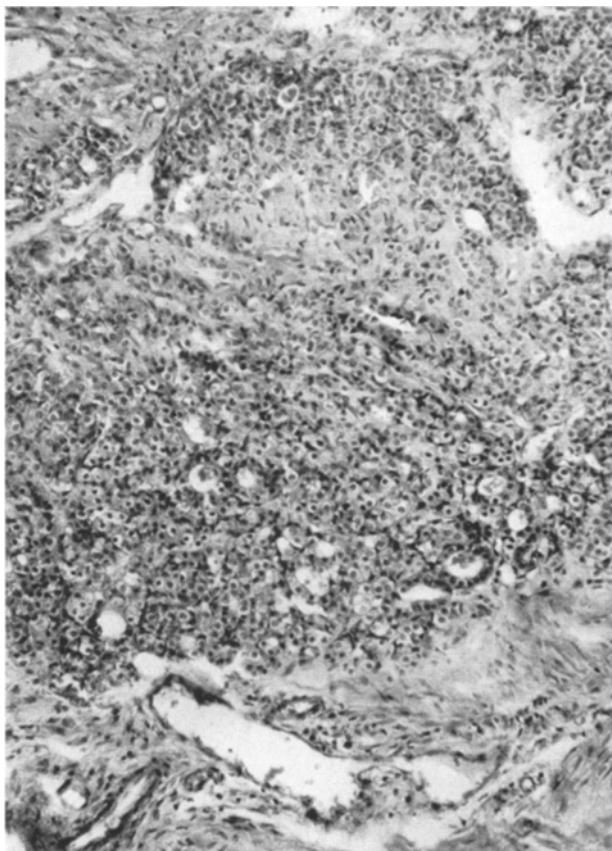


Abb. 28. 15 Tage altes Transplantat von Rasiermesserschnitten subcutan. Formol, HE. Vergrößerung etwa 150fach. Üppige Erholung der Randpartie (unten Transplantationsbett mit Gefäßen), teilweise ungeordnetes Epithel, teilweise kleinste Follikel ohne Sekretstapelung

ungeordnet liegende Epithelien. Eine Mitose. Viele Fremdkörperriesenzellen mit homogenen oder krisigen Einschlüssen. Degenerierende aufgeblähte Epithelzellen, dabei Gittergerüst erhalten (Fettgewebsbildung aus degenerierendem Epithel? siehe S. 415).

*22 Tage.* Am Rande und auch im Inneren große Gruppen von erhaltenen Follikeln, mit hochaktivem Epithel, das hell und fein strukturiert ist (Abb. 29). An einigen Stellen Ausscheidung feiner eosinophiler Tröpfchen in die Lumina, sonst Lumina leer. Im narbigen Zentrum große und kleine Gefäße, eine rekanalisierte

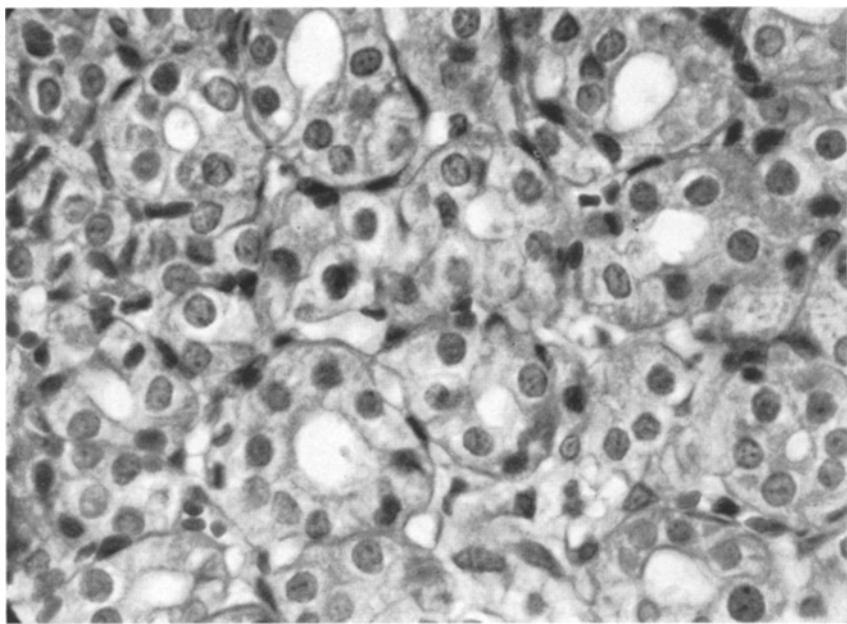


Abb. 29. 22 Tage altes Transplantat aus Rasiermesserschnitten subcutan. Formol, HE. Vergrößerung etwa 800fach. Erholtes Epithel in Follikelanordnung bei hochaktivem Funktionszustand. Keine Sekretstapelung. Sehr turgorreiche Endothelkerne



Abb. 30. 28 Tage altes Transplantat von Rasiermesserschnitten subcutan. Formol, HE.-Vergrößerung 40fach. Transplantationsbett (oben rechts und links äußerste Follikelgruppen des Transplantats) mit vielen Anschnitten von kräftigen Arteriolen, Venen und Nerven

Arterie; viele Fremdkörperriesenzellen und Wanderzellen mit eosinophilen Granula. Nur Reste des argyrophilen Gerüstes.

26 Tage. In dem erhaltenen noch ungeordneten Gebiet eine Cyste, die von mehreren Lagen plattenepithelähnlicher Zellen ausgekleidet ist.

28 Tage. Im Bett viele Anschnitte von Nerven und sehr viele größere Gefäße, nämlich stark erweiterte Capillaren, Arteriolen mit verschieden dicker Wand und verschieden weitem Lumen und zahlreiche kräftige Venen (Abb. 30). Follikel

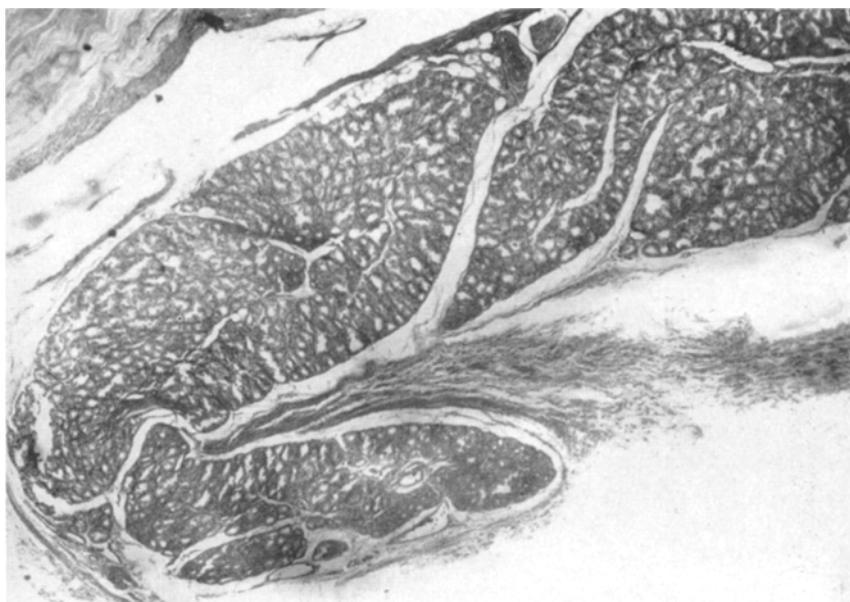


Abb. 31. Sechs Wochen altes Transplantat aus Rasiermesserschnitten subcutan. Formol, HE. Vergrößerung etwa 40fach. Sehr üppiges Parenchym, hochaktiv, ohne Sekretstapelung. Das früher vorhanden gewesene Narbengewebe geschrumpft, völlig zurücktretend. Ein kleiner Rest von Fettgewebe oben in der Mitte unter der Kapsel. In dem in das Transplantat hineinführenden Bindegewebszug Gefäße

in verschiedenen Sekretionsstadien, in den Lumina feine Tröpfchen, zarte eosinophile Schleier oder auch zuweilen pralle Füllung mit Kolloid. Eine vereinzelte Mitose im Follikelepithel.

31 Tage. Große Gruppen von Follikeln mit hochaktiven Epithelien und reichlicher Capillarumspinnung durch Bindegewebszüge läppchenartig zusammengefaßt. Im Bindegewebe zahlreiche große und kleine Arterien, Venen, weit offene dünnwandige Capillaren, alle reichlich mit Blut gefüllt, und eingeschlossene intakte oder unvollständige Follikel mit Riesenzellen.

Die von der 5. bis zur 27. Woche, dem Abschluß unserer Beobachtungszeit, auftretenden Veränderungen können zusammengefaßt werden. Aus dem Transplantationsbett verschwinden die zarten Capillaren und freien Zellen weiterhin, während blutreiche Arteriolen, Venen und erweiterte Capillaren sowie Nerven erhalten bleiben und oft geschlängelten Verlauf haben. Das Narbengewebe zwischen den Parenchymteilen des Transplantats schrumpft weiter, bis es zu schmalen gefäßführendem Stroma wird; auch weiterhin rekanalisierte Arterien. — In den

ersten 5—10 Wochen Zentrum aus Fett- und Narbengewebe, darin viele Epithelzellen einzeln oder in Gruppen, Fremdkörperriesenzellen, Wanderzellen mit eosinophilen Granula und Gruppen von Lymphocyten. Lymphocyten auch in Lymphgefäß. Nach 10 Wochen alle diese freien Zellen nur noch spärlich.

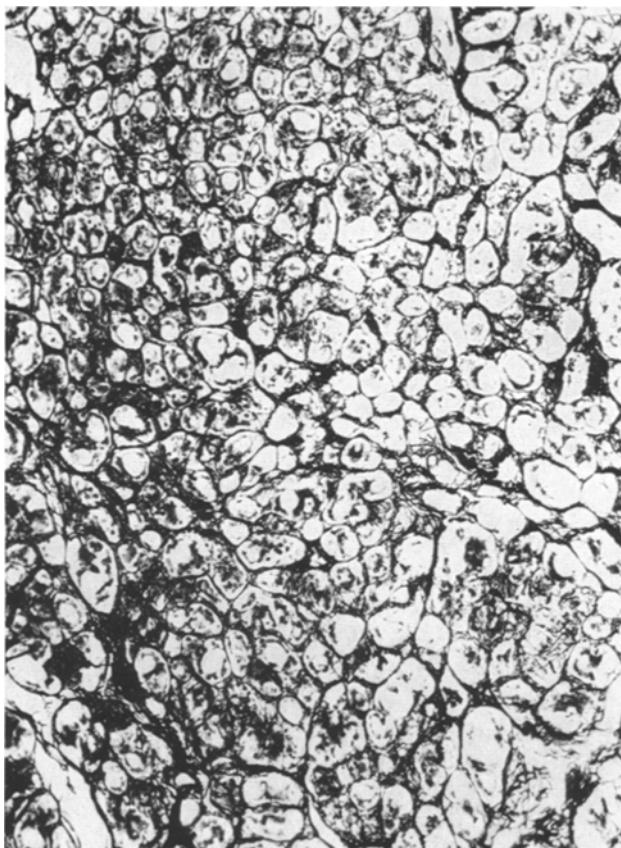


Abb. 32. Sechs Wochen altes Transplantat von Rasiermesserschnitten subcutan. Formol, Bielschowsky. Vergrößerung etwa 110fach. Rekonstruiertes Gerüst, Fasern wieder argyrophil

Während das gefäßführende Narbengewebe schrumpft, tritt das epithiale Parenchym um so üppiger hervor (Abb. 31). Alle Epithelzellen hochkubisch mit fein gezeichnetem Kern und großem Nucleolus, das Cytoplasma hell mit sehr feinen eosinophilen Sekretgranula, die meistens lumenwärts angereichert sind, der Zellrand oft ausgefranst, eosinophil. Im Lumen kein Kolloid oder nur feine Tröpfchen oder zarte Schleier. Ganz ausnahmsweise stärkerer Füllungszustand mit abgeflachten Epithelzellen. Gitterfasern zu feinmaschigem Gerüst reorganisiert (Abb. 32). Reichliches Capillarnetz mit knopfförmig vorspringenden Endothelzellen um die Follikel.

### Diskussion

Um die Unterschiede im Verhalten der Transplantate in unseren 3 Versuchsreihen klar herauszuheben und um Vor- und Nachteile der angewendeten 3 Methoden gegeneinander abwiegen zu können, fassen wir Verlauf und Endergebnisse zusammen.

Bei unserer bisherigen Standardmethode, Verpflanzung von Rasiermesserschnitten in ein unverwundetes oder wenigstens nicht mit Durchtrennung von Gewebsschichten operativ geschaffenes Transplantationsbett, das Omentum, in *Versuchsgruppe I* heilten die Transplantate wie in unseren früheren Versuchen ohne Granulationsgewebe ein durch einfache Verklebung und unmittelbare Verschmelzung dünnwandiger Gefäße zwischen Transplantat und Bett. Auf schwere Schädigung am 1. und besonders 2. Tag folgt schon vom 3. Tag an kraftvolle Erholung, die bis zum 12. Tag alle reversibel geschädigten Bezirke erfaßt hat. Nur kleine, nicht zusammenhängende Partien sind nicht mehr erholungsfähig; sie gehen zugrunde und werden in der Folgezeit durch resorptive Entzündung und Riesenzellen aufgenommen. Bei der anschließenden Vernarbung *ex vacuo* stammen die faserbildenden Zellen vom Transplantat ab, nicht von Granulationsgewebe. Die chronische Entzündung zieht sich später fast ganz auf die Gefäßwände zurück. Das übrige Narbengewebe imbibiert sich mit Fett und geht in Fettgewebe auf. — *Endergebnis*: Stapelschilddrüse mit kleinem Zentrum von Fettgewebe. — Beobachtungsdauer bis zu 4 Monaten.

Bei der subcutanen Verpflanzung unzerteilter Schilddrüsenlappen (*Versuchsgruppe II*) werden für die Schaffung des Transplantationsbettes Gewebsschichten durchtrennt. Das Schicksal dieser dicken Transplantate ist das aus der Literatur bekannte. Schwere ausgedehnte Schädigung, Einhüllung der Transplantate in Granulationsgewebe, definitive Erholung von Randfollikeln durch frisches Blut, das vom Granulationsgewebe herangeführt wird. Einspreßen des Granulationsgewebes durch Lücken zwischen den erhaltenen Randfollikeln in ausgedehnte zentrale Partien, die irreversibel geschädigt und zugrunde gegangen waren. Ersatz des abgestorbenen Gewebes durch Narbengewebe aus dem eingedrungenen Granulationsgewebe. Aufsaugung von nekrotischen Gewebsresten durch chronische resorptive Entzündung, unterstützt von Fremdkörperriesenzellen. Chronische Entzündung von Gefäßwänden, auch rekanalisierten; Imbibition des Narbengewebes mit Fett und Übergang in Fettgewebe. — *Endergebnis*: Folikelgruppen im Stapelstadium umschließen ein ausgedehntes Zentrum von Fettgewebe. Lokalisierte chronische Entzündung. — Beobachtungszeit bis zu 5 Monaten.

In *Versuchsgruppe III* Schaffung eines Transplantationsbettes mit Durchtrennung von Gewebsschichten; Heilung der Wunde durch Granulationsgewebe. Verklebung der subcutan nebeneinander auf die Musku-

latur aufgelegten Rasiermesserschnitte zu einem kugeligen Gebilde. Einhüllung in breite Züge von kapselförmigem Granulationsgewebe des Wundbettes, das auch in die Verklebungsschichten zwischen den einzelnen Transplantaten, aber nicht in diese selbst eindringt. Langdauernder Schwebezustand der Transplantate zwischen Leben und Tod; Übertritt von frischem Blut aus den Capillaren des Granulationsgewebes in die Transplantate, zunächst in nicht-präformierten Bahnen. Erholung zwischen dem 12. und 22. Tag. Zugrundegehen der nicht mehr erholbaren, hier und da im Transplantat verstreuten Bezirke; Vernarbung ex vacuo aus Gewebskomponenten der Transplantate selbst. Während der Erholungs- und Vernarbungsperiode Zurücktreten der Capillaren im Bett und Auftauchen von kräftigen Arteriolen und Venen. Ab 22. Tag sehr große Transplantate mit üppigem, hochaktiven Parenchym ohne Sekretstapelung. Reduktion des Granulationsgewebes zwischen den Transplantatschnitten durch Schrumpfung, üppiges Aufblühen des Follikelepithels. — *Endergebnis:* Große Transplantate aus üppigem Parenchym im Funktionsstadium fast ohne jede Sekretstapelung. — Beobachtungszeit bis zu 27 Wochen. —

Unsere 3 Versuchsserien zeigen also, daß Autotransplantate an ihrem neuen Standort 2 Arten von Schicksal erleben können, je nach der Dicke des Transplantats und der Beschaffenheit des Transplantationsbettes. Bei dickem Transplantat und wundem Transplantationsbett erfolgt Anwachsen wie auch Vernarbung der Massennekrose im Inneren durch Granulationsgewebe. — Dünne Transplantate wachsen in einem unversehrten Bett ohne Vermittlung von Granulationsgewebe an, und ihre kleinen Partialnekrosen im Inneren vernarben durch Proliferation von Zellen des Transplantats. — Das Parenchym, das das endgültig angeheilte Transplantat ausmacht, entsteht in seinen spezifischen und in seinen mesenchymalen Anteilen in unseren 3 Versuchsserien immer auf die gleiche Weise, nämlich unmittelbar durch Erholung aus denjenigen verpflanzten Gewebsteilen, die nur reversibel geschädigt wurden.

Wie die Erholung morphologisch im einzelnen vor sich geht, haben wir an Hand unserer Versuchsserie I besprochen und abgebildet. Unverständlichweise stehen unsere Beobachtungen in diesem Punkt im Gegensatz zu fast allen Mitteilungen, die bisher über Autotransplantation von Schilddrüse vorliegen.

Auf Untersuchungen unter Spezialbedingungen wie Verpflanzung in die Tibia (BREDT), das Gehirn (OTSUKA), die Milz (PAYR; BRACHETTO-BRIAN und GRIENBERG) oder die durchsichtige Kammer im Kaninchenohr (WILLIAMS) gehen wir nicht ein, weil sie mit unseren Experimenten nicht vergleichbar sind. Es bleiben aber z. B. Arbeiten von LOEB, SMITH, HESSELBERG, ENDERLEN, SULTAN, CHRISTIANI und SALZER, die

wie wir subcutan, intramuskulär, subperitoneal oder intraperitoneal verpflanzten. Alle diese Untersucher berichten, wie es bei ihrer Methode nicht anders erwartet werden kann, daß viel verpflanztes Gewebe zugrunde ging und daß die zentralen Nekrosen frühzeitig durch Granulationsgewebe ersetzt wurden. Von der wenig geschädigten Peripherie gingen dann aber, abweichend von unseren Beobachtungen, „regenerative Vorgänge mit Bildung von Zellsträngen und Mitosen“ aus.

HESSELBERG sah z. B. bei subcutaner Autotransplantation der Schilddrüse bei Meerschweinchen nach 72 Std schon einige Mitosen; nach 9 Tagen waren es 12—15 im Gesichtsfeld!

Auch ENDERLEN beobachtete bei autolog in die Bauchhöhle verpflanzten Schilddrüsen von Hunden und Katzen nach 6 Tagen im peripheren erhaltenen Drüsengewebe Mitosen; vom 9. Tag an bildeten sich regelmäßig neue Follikel durch solide Sprossen; erst später nahmen die Mitosen ab.

Ebenso berichtet SULTAN bei subperitonealen Autotransplantaten von Katzenschilddrüsen über Mitosen in den Epithelien erhaltener Follikel und später in größerer Zahl auch in ungeordnet liegenden Epithelien.

SALZER spricht bei subperitonealen Autotransplantaten der Kaninchenschilddrüse über Zellgruppen und Zellstränge, die nach 9 Tagen von peripher erhaltenen Follikeln ausgehen und in das nekrotische Zentrum einwandern. Er ist allerdings selbst nicht von der Richtigkeit dieser Auffassung überzeugt. Eine sehr vorsichtig ausgesprochene Vermutung kommt unseren eigenen Befunden entgegen. Er sagt nämlich mit Bezug auf mehr zentral gelegene „Schläuche“ aus stark eosinophilen Zellen, bei denen noch Kernfärbung vorhanden ist und die seiner Meinung nach nicht ganz untergegangen sind: „Manchmal ist man versucht, an die Wiederherstellung dieser Drüsenanteile zu denken, wenn man sich vorstellt, in wie kurzer Zeit sich aus der anfänglich so schwer geschädigten Drüse mit ihrem nekrobiotischen Zentrum wieder eine in allen ihren Teilen lebensfähige Drüse gebildet hat.“

Leider enthält keine der von uns angeführten Arbeiten Photgraphien; bestenfalls sind einige Übersichtszeichnungen beigefügt. So können wir zu jenen Befunden nicht Stellung nehmen. Bei den von verschiedenen Untersuchern beschriebenen Schlauchbildungen (s. z. B. bei SALZER) halten wir es für wahrscheinlich, daß damit überlebende Zellen in schlauchähnlicher Anordnung gemeint sind, die auch wir in geschädigten Partien beschrieben haben (Versuchsreihe I, 9. Tag, s. S. 384). Diese Zellen haben homogenes, stark eosinophiles Cytoplasma und dichte Kerne; sie sind in strukturärmerer Umgebung besonders auffällig. Nach unserer Auffassung können sich diese Partien erholen; auch wir rechnen sie zu den Teilen, die das angeheilte und gesundete Transplantat auf-

bauen. Aber von „Wuchern“ oder „Einsprossen in nekrotische Partien“ kann bei ihnen nicht die Rede sein. Wir haben in ihnen keine Mitosen oder Amitosen gesehen. — Für unsere Transplantate ist es in allen drei Reihen sicher, daß Mitosen oder auch Amitosen bei der Restitution der Transplantate eine ganz untergeordnete Rolle spielen. Erst später, wenn die Transplantate voll erblüht sind, 3—4 Wochen nach der Verpflanzung, findet man Zellteilungen ein wenig häufiger. Aber auch dann fallen die durch Mitose neu entstandenen gegenüber den verpflanzten Zellen nicht ins Gewicht.

Bei der in unseren Versuchen stattfindenden Reparation sind es die Kerne, an denen sich entscheidet, ob ein Schaden ausgleichbar ist oder nicht. Sie können noch so pyknotisch und sogar bis zu Nucleolengröße geschrumpft sein, ja nach dem bekannten Terminus sogar karyorhektisch aussehen; wenn nur der Stoffaustausch zwischen Transplantat und Wirt schnell genug wieder in Gang kommt, so werden sie wieder jung und saftig.

Wahrscheinlich ist es sogar richtiger zu sagen, daß nicht an den Kernen, sondern am Chromatin sich entscheidet, ob Zelltrümmer wieder aufleben. In unseren Protokollen wurden in den ersten Tagen neben Chromatinbröckeln auch Tropfen von Chromatin bis zu Nucleolengröße in den schwer geschädigten Partien erwähnt (Versuchsgruppe I, 2. Tag, S. 379, Abb. 5 und Versuchsgruppe II, 3. Tag, S. 389). Dieses ungeformte Chromatin geht in die erholte Drüse mit ein, in den späteren Beobachtungsstadien ist es verschwunden; wahrscheinlich sind wieder Kerne daraus geworden. Wir möchten danach annehmen, daß eine Zelle so lange erholungsfähig bleibt, als ihr Chromatin (nicht ihr geformter Kern!) färbbar ist. — Ob der Übergang vom färbbaren zum nicht mehr färbbaren Chromatin bzw. vom Leben zum irreversiblen Tod mit dem Polymerisierungszustand der Nucleinsäuren gekoppelt ist, der für biologische Eigenschaften (z. B. die Virulenz von Virus) bedeutungsvoll ist, wäre zu untersuchen.

Sind wiedergeformte Kerne vorhanden, so tauchen auch Zelleiber auf. Hält man sich streng an das Sichtbare, so werden sie neu gebildet. Gewiß gibt es geschädigte Zellen, in denen Kern und Leib in degeneriertem Zustand sichtbar bleiben (z. B. in Abb. 4); dann erholen sie sich gleichzeitig. Aber wir sprechen von noch schwerer geschädigten Partien (z. B. in Abb. 5), in denen sich bei frischer Durchblutung anscheinend nacktes pyknotisches Chromatin wieder zu Kernen formt und schließlich zu einer intakten Zelle wird. Von ihnen muß man annehmen, daß der Zelleib neu gebildet wird. Durch die epochalen Untersuchungen von CASPERSSON wissen wir heute, daß Teile des Kerns (und zwar „das dem Nucleolus assoziierte Chromatin“) Eiweiß für den Zelleib bildet und in diesen übertreten läßt. Freilich ist es von hier aus noch ein

weiter Weg bis zum Verständnis der Vorgänge, wie ein ganzer Leib einer hochdifferenzierten Zelle mit allem Inhalt, vielerlei Fermenten und permanenten teilungsfähigen Strukturen („Duplikanten“, NOTHDURFT) aus dem Nichts neu aufgebaut wird. Doch erleichtern uns die Fortschritte der modernen Zellphysiologie über die Eiweißsynthese, die Reduplikation von Nucleinsäuren usw. die durch die morphologische Beobachtung aufgezwungene Vorstellung, daß bei der Erholung nekrotischer Gewebsbestandteile Zelleiber unter Führung von Zellkernen neu aufgebaut werden können.

Zu der Frage, ob sich in Nekrosen (wir würden sagen: Nekrobiosen) Kerntrümmer wiederbeleben können, hat BORST Stellung genommen. Er meinte, zur Beurteilung dieser Frage könnte vielleicht die histologische Untersuchung dienlich sein; Experimente hat er nicht vorgenommen. „Nekrose, das heißt Gewebstod“ ist nach BORST „für den auf dem Boden der Cellularpathologie Stehenden histologisch dann anzunehmen, wenn Protoplasma- und Kernstrukturen weitgehend zerstört sind, vor allem wenn keine Kerne mehr darstellbar sind.“ Und er fragt: „Kann ein so charakterisiertes nekrotisches Gewebsmaterial sich wieder ‚beleben‘? Sein Ergebnis ist „durchaus negativ“. Niemals sah er im Bereich von Kerntrümmern und Kernschutt eine Neuformation von Zellen. — Diese Betrachtung knüpft BORST an die histologische Untersuchung von ischämischen blanden Nekrosen und käsigen tuberkulösen Nekrosen. — Wegen der jede Erholung erschwerenden, wenn nicht ausschließenden, Gegenwart von Bakterientoxinen erscheint uns das letztgenannte Material besonders ungeeignet. Aber auch den ischämischen blanden Nekrosen BORSTS mangelt der für die Erholung entscheidende Faktor, nämlich die rechtzeitige Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen und Fortführung von schädlichen Stoffwechsel-schlacken, bevor die Schädigung irreversibel wurde. Es fehlen also alle Voraussetzungen für eine „Wiederbelebung“. Daß schwerstens geschädigte Gewebeiteile, die bereits im Begriff sind zu erstickten, sich ohne einschneidende Besserung ihrer Umweltbedingungen nicht neu beleben können, dürfte jedem physiologisch Denkenden einleuchten. — Wir sehen also in BORSTS Stellungnahme zur Frage der Erholbarkeit aus dem Zustand der Nekrobiose keinen Widerspruch zu unseren auf Experimente gestützten Befunden und ihren Deutungen. — Es ist bekannt, daß BORST den von ihm als „Kleinzellen“ bezeichneten Geschwulstzellen „mit strukturlosen Kernen und mit wenig oder kaum (! Verf.) nachweisbarem homogenen Protoplasma“ eine vita minor nicht unbedingt absprechen wollte; er hielt es für möglich, daß sie „Dauerformen“ von Geschwulstzellen wären, die unter besonders günstigen Umständen wieder zu vollwertigen Geschwulstzellen heranreifen könnten. — Hier haben unsere Ansichten mit denen von BORST, die er allerdings auf Geschwulstzellen beschränkt, gewisse Berührungspunkte.

Man könnte auch daran denken, ob unsere Beobachtungen etwa zu den „Schlummerzellen“ von GRAWITZ Beziehungen haben, die unter besonderen Umständen zu aktiven Zellen werden sollen. Das ist aber nicht der Fall. GRAWITZ hatte etwas ganz anderes im Auge. Er vertrat ja die Ansicht, daß im ruhenden Bindegewebe zwischen den mit den gebräuchlichen Färbemethoden darstellbaren Zellen zellwertige Elemente liegen, die erst bei stärkerer Saftdurchströmung, z. B. während der Entzündung, Kern- und Zellfärbung annehmen. Er beschäftigt sich also nicht wie wir mit der Wiederherholung von schwer geschädigten pyknotischen und geschrumpften Kernen oder ungeformtem Chromatin, die unter günstigen Bedingungen wieder zu normalen Kernen werden und sich mit einem Zelleib umgeben, den sie wahrscheinlich selbst aufbauen.

Nachdem wir über die Art und Weise gesprochen haben, wie in allen drei Versuchsreihen das Parenchym unserer Transplantate entsteht, nämlich durch Erholung der überpflanzten Zellen selbst, kehren wir zu unseren Beobachtungen an Schilddrüsenautotransplantaten zurück, denen wir in Versuchsserie I im einzelnen folgende Deutung geben. Durch den Entzug von Sauerstoff und Nährstoffen und die Anhäufung von Stoffwechselschläcken, die das Transplantationstrauma zwangsläufig mit sich bringt, gelangen unsere hochempfindlichen Schilddrüsenepithelien in die Nekrobiose, also eine dicht am Rande des Todes liegende Schädigung. Dank der auf S. 374 abgeleiteten günstigen Diffusionsbedingungen überleben verhältnismäßig viele Zellen so lange, bis die Capillaren des Bettet, die unmittelbar an das Transplantat herantreten, Blut frei in dieses ergießen. Die in den ersten Tagen in allen Transplantaten zu findenden Blutseen sind einem primitiven offenen Kreislauf zu vergleichen. Für die Anfangsperiode ist es sehr nützlich, daß das Blut, das sich nicht in geschlossenen Röhren bewegt, stagniert; es kann viel gründlicher ausgeschöpft werden als schnell zirkulierendes Blut. Inzwischen bekleiden sich die interfollikulären Capillaren neu mit Endothelzellen, die sich unter der Sauerstoffzufuhr der Erythrocyten erholten; auch die schwer geschädigten Wände größerer Gefäße in den Transplantaten werden restituiert. Damit wird die anfangs diffuse Blutdurchströmung zum geschlossenen Kreislauf.

Schon als die ersten Erythrocyten in nicht-vorgebildeten Bahnen hereinströmten, gewannen die Chromatinbröckel und wohl auch Chromatintropfen Form und Turgor zurück; sie wurden wieder zu saftigen Kernen. Auch Zelleiber entstanden wieder. — Diese Umwandlung schwerstgeschädigter in lebensfrische Zellen ist zahlenmäßig gewaltig; wir halten sie für den einzigen in das Gewicht fallenden Vorgang, durch den der Aufbau des Transplantats zustande kommt.

Die erholten Zellen liegen oft einzeln. Sie bilden bereits intracelluläre Kolloidtröpfchen. Nun zeichnen sich Basalmembranen wieder ab, zunächst verquollen, dann schärfer. Sie werden ungefähr ringförmig. Epithelzellen gleiten amöboid auf sie zu und setzen sich auf ihnen fest. Auch schmalste Kerne heben sich spangenförmig aus ihnen heraus, werden saftig und umgeben sich mit Zelleibern. Kerne können also

von vornherein Beziehungen zu Basalmembranen haben, sind aber nicht unbedingt auf sie angewiesen. Basalmembranen dagegen bilden sich andererseits immer nur, wenn Zellen, seien sie zunächst auch noch so geschädigt, nahe sind (z. B. in Abb. 12).

Auf die Erholung der Epithelzellen folgt also ihre Neuordnung zu Follikeln unter gleichzeitiger Restitution der Basalmembranen. Manche Follikel haben von vornherein einen Besatz aus mehreren Epithelzellen; oft bilden sich aber zuerst Einzellfollikel, d. h. eine Epithelzelle ist ringsum von einer Basalmembran umgeben (z. B. Abb. 16). Wir haben die Frage, wie aus ihnen Follikel mit zwei und mehr Epithelzellen werden, mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet, und trotzdem können wir sie nur per exclusionem beantworten. Wir sahen nämlich auch hier nicht, daß sich die Epithelzellen durch Mitose oder Amitose vermehrten. Infolgedessen, da wir keine andere Erklärungsmöglichkeit haben, müssen wir annehmen, daß Mehrzellfollikel aus Einzell- oder Zweizellfollikeln durch Einschmelzung der sie trennenden Basalmembranen entstehen. Tatsächlich sind Basalmembranen während der Reparationszeit häufig unvollständig; nur sieht man ihnen nicht an, ob sie noch unvollständig restituiert oder schon wieder partiell eingeschmolzen sind. — Bei der Wiederherstellung der Follikelanordnung wirken außerdem Vorgänge mit, wie sie in Abb. 13 gezeigt und in Versuchsserie I am 4.—6. Tag beschrieben wurden (s. S. 381/82). Einzelne Epithelzellen wandern amöboid, während Epithelzellen im Verband geschlossen vorwärtsgleiten, ohne ihre äußeren Umriss dabei deutlich zu verändern. Beide Bewegungsformen sind aus der Lebendbeobachtung von Epithelzellen *in vitro* gut bekannt und für sie sehr charakteristisch. Auf diese Weise werden Wanddefekte geflickt, große Follikel unterteilt usw.

Die Basalmembranen sind also an der Wiederherstellung von Follikeln nach unseren Beobachtungen, die durch die schöne Darstellbarkeit der Basalmembranen mittels der PAS-Reaktion sehr gefördert wurden, beteiligt.

Wir haben auch wiederholt gesehen, daß erholte Epithelzellen amöboid auf Basalmembranen zustrebten. Darum schließen wir uns der Auffassung von OLIVER an, der an Nierenepithelien sah und abbildete (loc. cit. Abb. 16), wie die Zellen an den Basalmembranen entlang glitten und einen Epitheldefekt ausgliederten.

Auch für die Befunde von SOMMERS und MEISSNER haben wir nach unseren Beobachtungen Verständnis. Nach ihnen besteht eine enge Abhängigkeit zwischen dem Zustand der Parenchymzellen und der Beschaffenheit der Basalmembranen; bei chronischen Thyreoiditiden z. B. waren die Basalmembranen immer verändert.

Es bleibt noch zu beschreiben, wie der Weg des Kolloids bei der verpflanzten Schilddrüse ist. Kaum ist die Schilddrüse aus ihrem

normalen Standort herausgenommen, so ist der größte Teil des Kolloids verschwunden. Einige kolloidhaltige Randfollikel bleiben oft erhalten, aber die meisten Follikel sind kollabiert und leer oder enthalten ein paar schmutzig eosinophile Tröpfchen unter Kerngröße oder ein wenig von einem lockeren rosa Gespinst. Zuweilen kann man in benachbarten Gefäßen eine diffuse rosa Masse sehen, doch ist nicht zu unterscheiden, ob sie aus geronnenem Blutplasma, Lymphe oder Kolloid besteht. Wir möchten unabhängig davon annehmen, daß der größte Teil des Kolloids bei dem Follikelkollaps in die Follikelcapillaren gerät. Die Reste finden sich überall in und zwischen den ehemaligen Follikeln. Manchmal sind es große eosinophile Plaques, die von Makrophagen benagt werden (Abb. 7 und 8), häufig große Schollen von Follikelform (Abb. 3 und 6), vieles entgeht gewiß der eindeutigen Feststellung. Kleine Kolloidmassen werden von Histiocyten phagocytiert, die erstaunlich schnell und in imponierender Menge zur Stelle sind; wahrscheinlich stammen sie aus dem verpflanzten Gewebe selbst (Abb. 15, 20). Schon MALLORY erwähnt, daß die „endothelialen Leukocyten“ Kolloid phagocytieren.

Im HE-Präparat kann man diese Zellen mit Kolloidtröpfchen im Cytoplasma nicht von den „pseudoeosinophilen“ Leukocyten unterscheiden, die bei Kaninchen die neutrophilen Leukocyten vertreten (JAFFÉ, DUMAS). Unsere Auffassung, daß die in Transplantaten und im Bett zahlreich zu findenden Zellen mit eosinophilen Granula mobil gewordene Histiocyten mit Kolloidspeicherung sind, gründet sich auf 3 Beobachtungen: In Gefrierschnitten geben diese Zellen im Gegensatz zu pseudoeosinophilen Leukocyten (SCHERMER) die Oxydaseraktion nicht; die Körnchen färben sich bei der PAS-Reaktion mit demselben charakteristischen roten Farbton wie Schilddrüsenkolloid, während sich die Granula der eosinophilen Leukocyten, z. B. um Fettgewebsnekrosen im Bett nach PAS nicht färben; und schließlich sind in denselben Zellen die Granula nach etwa 10 Tagen nicht mehr eosinophil, sondern nativ braungrau (Abb. 20); jetzt bleiben sie bei HE ungefärbt und werden mit der PAS-Reaktion goldbraun. Die Einschlüsse bestehen also sicher aus einer anderen Substanz als die eosinophilen Granula von Leukocyten; sie färben sich ebenso wie Kolloid, das sich bei uns nach PAS sattrot färbt, was mit den Angaben von LISON übereinstimmt.

Das Kolloid verändert sich im Laufe der Zeit. Es wird nicht nur anders färbbar, sondern wird in späteren Zeiten, z. B. nach 12 Tagen, von Riesenzellen aufgenommen (Abb. 15 und 18), was im Anfang nicht geschieht; allerdings muß man berücksichtigen, daß die Bildung von Riesenzellen Zeit braucht und vielleicht doch schon am Anfang in Gang gebracht wird. — Daß Kolloid von Riesenzellen aufgenommen wird, ist bekannt; es wird von MALLORY schon 1929 beschrieben (s. auch bei FASSBENDER und bei LINZBACH). Kolloid, was zwischen den Follikeln und Epithelzellen frei im Gewebe liegt, wirkt anscheinend sehr irritierend. Es erscheint wohl denkbar, daß die so sehr lange anhaltende chronische resorptive Entzündung in den Abbaugebieten der Transplantate nicht durch das während der Erstickungsperiode zugrunde

gegangene Gewebe, sondern auch durch liegengebliebenes Kolloid unterhalten wird.

Auch über die Bildung von Kolloid läßt sich aus unseren Präparaten Verschiedenes ablesen. Sehr frühzeitig bilden die in Erholung begriffenen Epithelzellen Kolloid intracellulär in Form kleiner PAS-färbarer Tropfen (Abb. 16 und 17), und zwar fast nur dann, wenn sie noch nicht wieder zu Follikeln geordnet sind. Dieser Umstand ist für die Klärung der Zusammenhänge besonders günstig; denn eine Verwechslung frisch gebildeter Kolloidtröpfchen mit solchen, die bei der Beförderung von Kolloid aus dem Follikellumen in die Blutbahn rückresorbiert werden und die Zelle passieren, ist in diesem Stadium ausgeschlossen. — Einzeln liegende Zellen bilden nicht nur intracellulär Kolloid, sondern geben es auch ab. Wir haben öfter gesunde einzelne Epithelzellen in einem kleinen Hof von Kolloid gesehen. — Für die im Follikelverband liegenden Epithelzellen sind PAS-färbbare intracelluläre Tröpfchen dagegen eine große Ausnahme; bei ihnen muß das Verhältnis von Produktion und Abgabe anders geregelt sein als bei den noch einzeln liegenden Zellen.

In der Anatomie und pathologischen Histologie werden zuweilen die sog. „Kolloidzellen“ den „Hauptzellen“ gegenübergestellt. Nach WEGELIN wurden die Kolloidzellen von LANGENDORF und HÜRTHLE für die Hundeschilddrüse von den Hauptzellen abgegrenzt, eine Unterscheidung, die für die menschliche Schilddrüse nach WEGELIN kaum Gültigkeit hat. BARGMANN sieht in Kolloidzellen nicht eine besondere Zellart, sondern eine charakteristische Erscheinungsform absterbender Schilddrüsenzellen. Dieser Auffassung können wir uns in gewissen Grenzen anschließen. Zellen mit homogenem, stark eosinophilem Cytoplasma mit geschrumpftem oder pyknotischem Kern sind während der Schädigungsperiode in unseren Transplantaten sehr häufig. Sie stellen aber keineswegs die schwerst geschädigte Zellform dar, die noch erholbar ist. Wir würden sie deshalb nicht als absterbend bezeichnen, sondern als eine geschädigte, unter günstigen Bedingungen wieder erholbare Schilddrüsenzelle.

In allen drei Versuchsserien fanden wir in den wiederhergestellten Transplantaten Fettgewebe. Bei den auf das Omentum verpflanzten Rasiermesserschnitten (Versuchsserie I) macht es einen verhältnismäßig kleinen Anteil aus. Es erscheint überhaupt erst in älteren Transplantaten, und zwar als Ersatz für Narbengewebe (Abb. 21); in jüngeren Stadien fehlt es (Abb. 15 und 19). — In der Versuchsserie III, bei der mehrere Rasiermesserschnitte subcutan nebeneinander unter den Hautmuskel gelegt wurden, aber zusammenklebten, ist es nur vorübergehend vorhanden. In zwei oder mehr Monate alten Präparaten schrumpft das Narbengewebe, und das daneben bestehende Fettgewebe verschwindet

wieder (auf eine Art und Weise, die wir noch nicht geklärt haben), während sich das Parenchym um so üppiger entfaltet (Abb. 31). — In der Versuchsserie II, bei der Verpflanzung unzerteilter Schilddrüsenlappen subcutan unter den Hautmuskel, entstand sehr viel Fettgewebe; alles, was abgestorben und durch Narbengewebe ersetzt worden war, wurde zu Fettgewebe. Das Fettgewebe übertrifft das Parenchym, auf das Transplantat im ganzen bezogen, an Menge erheblich. Abb. 24 zeigt aus einem 5 Monate alten Transplantat einen Schnitt mit verhältnismäßig viel Parenchym; die inneren Teile der Transplantate enthalten geringere Schilddrüsenreste. An dieser Versuchsserie konnten wir den Vorgang gut verfolgen:

Fettgewebe bildet sich immer durch Imbibition von Narbengewebe mit Fett. Selbst sehr kleine Reste von Narbengewebe, das noch blutgefüllte Capillaren enthalten kann, werden von Fetttröpfchen durchsetzt, die die kollagenen Fasern auseinanderdrängen. Schließlich geht das vacuolierte Gewebe mit nicht mehr ganz scharfen Grenzen in das schon früher aus Narbengewebe entstandene Fettgewebe in seiner Nachbarschaft über (Abb. 26). Dasselbe geschieht in kleinen Komplexen von perivasculärem Bindegewebe und sogar in einzelnen mit Kolloid beladenen Makrophagen, die im Fettgewebe wieder seßhaft geworden sind. Auch in ihnen bilden sich Fetttröpfchen von zunehmender Größe (Abb. 25), bis schließlich der mit umgewandeltem Kolloid beladene Histiocyt sich nur noch durch etwas Pigment von den Fettzellen seiner Umgebung unterscheidet. — Das Fett selbst dürfte von degenerierten Epithelzellen stammen (s. Protokoll S. 402), die zerfallen. — Beim Menschen ist Fett nach WEGELIN ein regelmäßiger und beträchtlicher Bestandteil der Schilddrüsenepithelzelle, so daß die Abgrenzung von regelhaftem und abnorm vergrößertem Fettgehalt Schwierigkeiten macht. In den Präparaten von nicht-verpflanzten Kaninchenschilddrüsen haben wir allerdings nichts Entsprechendes gesehen.

Beim Menschen kann die Schilddrüse älterer Menschen Fettgewebe enthalten (WEGELIN, FASSBENDER). Nach BARGMANN ist das selten der Fall; RÖSSLER dagegen bezeichnet es als einen häufigen Sektionsbefund. Wir halten es für recht möglich, daß sich auch beim Menschen nach abgelaufener Thyreoiditis Fettgewebe aus Narbengewebe bildet, wie wir es beobachtet haben.

Wir wollen noch ganz kurz auf eine andere Übereinstimmung zwischen Befunden an der Schilddrüse *in situ* und in unseren Transplantaten hinweisen. Zweimal fanden wir eine große, von plattenepithelähnlichen Zellen ausgekleidete Cyste inmitten von Schilddrüsenparenchym (S. 396, 5 Monate altes Transplantat der Versuchsgruppe II, und S. 404, 26 Tage altes Transplantat der Versuchsgruppe III). Nach BARGMANN sind gerade bei Kaninchen Cysten in der Schilddrüse nicht selten.

Eine wichtige und überraschende Belehrung über die Abhängigkeit der Transplantatbeschaffenheit von den Verpflanzungsbedingungen brachte uns die Versuchsserie III (Rasiermesserschnitte nebeneinander subcutan unter den Hautmuskel. Verklebung der verschiedenen Transplantatschnitte zu einem Gesamtkomplex). Alle Transplantate dieser Serie waren nämlich, im Gegensatz zu den anderen, aus üppigem Parenchym mit hochaktivem Epithel ohne Sekretstapelung aufgebaut (Abbildung 28, 29 und 31). — Bei ihnen fehlte auch in den älteren Stadien ein Zentrum aus Narben- oder Fettgewebe; in jüngeren war es zwar vorhanden, das Fettgewebe wurde aber später von dem mächtig aufblühenden Parenchym verdrängt und verschwand auf eine nicht näher geklärte Art und Weise. Das Narbengewebe schrumpfte so stark, daß es auf schmale gefäßführende Stränge reduziert wurde. — Eine dritte Besonderheit bei den Transplantaten dieser Versuchsserie besteht in ihrer abundanten Gefäßversorgung. Zwischen dem 12. und 22. Tag etwa, während die Erholung des Parenchyms mächtig vor sich ging, bildeten sich die Capillaren des Bettess um in kräftige Arteriolen und Venen oder wurden auf andere Weise durch sie ersetzt (Abb. 30). Dadurch war die Blutversorgung dieser Transplantate viel reichlicher als in den anderen Versuchsgruppen. Zwar unterschieden sich die Gefäße im Inneren der Transplantate selbst in den 3 Versuchsserien nicht deutlich voneinander; hier wie da fanden sich neben Capillaren kräftige Arteriolen; aber nur die Transplantate der Versuchsserie III mit dem funktionell hochaktiven Parenchym wurden aus den reichlichen Gefäßen größeren Kalibers im Bett gespeist, während die anderen nur einen ziemlich spärlichen Zufluß aus vorwiegend dünnwandigen Gefäßen zur Verfügung hatten. Wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß der Funktionszustand des Parenchyms und seine ungewöhnliche Blutversorgung miteinander im Zusammenhang stehen. — Neben den kräftigen Gefäßen fanden sich öfter auch bemerkenswert viele Nervenanschnitte im Bett (Abb. 30). Wir konnten bisher nicht entscheiden, ob hier ein Tropismus oder nur ein zufälliges Zusammentreffen vorliegt.

Das Ergebnis dieser Versuchsserie III hat uns auch von der Irrigkeit unserer Voraussetzung überzeugt, daß Wundheilungsvorgänge im verletzten Bett ein Transplantat gefährden. Solange die Transplantate leben, werden sie nicht von benachbartem Wundheilungsgewebe angegriffen. Nur wenn in ihnen Massennekrosen auftreten wie in der Versuchsgruppe II (Verpflanzung unzerteilter Schilddrüsenlappen), dann bricht Granulationsgewebe durch die schmale lebende Randzone durch und sprießt in den nekrotischen Bezirk ein. — Das unverletzte Omentum ist durchaus nicht ein günstiges Transplantationsbett, wie wir bisher glaubten. Zwar reagiert das Netz in keiner Weise gegen das Transplantat. Aber dieses muß sich den geringen Bedürfnissen seines Wirtes,

des stoffwechselträgen Fettgewebes, anpassen und lebt infolgedessen unter viel dürftigeren Ernährungsverhältnissen als die subcutan verpflanzten Gewebschnitte, in deren nächster Nähe sich aktiv arbeitender und reichlich mit Blut versorger Muskel befindet. — Im Rahmen dieser Zusammenhänge erklären wir uns, warum die in das Netz verpflanzten Gewebschnitte im Gegensatz zu denen der Versuchsgruppe III Schilddrüsenparenchym im Stapelstadium zeigen.

Die Transplantate der Versuchsgruppe III blieben 12 Tage lang, dagegen die der Versuchsgruppe I nur 2 Tage lang in der Nekrobiose. Wir glauben, daß dieser Unterschied ganz zufällig ist, nämlich in der verständlichen verschiedenen manuellen Geübtheit der beiden Operateure E. K. und K. E. seinen Grund hat.

Für den Kliniker, der in die Lage kommt, Autotransplantationen von endokrinem Gewebe machen zu müssen, sollte das Verfahren der Versuchsgruppe III die Methode der Wahl sein. Rasiermesserschnitte sollten dicht nebeneinander subcutan auf Skelettmuskulatur gelegt werden. Es mag dem Chirurgen überspitzt erscheinen, Rasiermesserschnitte zu überpflanzen. Doch zeigt die Versuchsgruppe II, daß schon in Transplantaten von etwa 3 mm Dicke der größte Teil nekrotisch wird und vernarbt. Selbst unsere Rasiermesserschnitte waren noch zu dick; auch hier gingen kleine Partien zugrunde. Doch hat das nur technische Gründe. Es gelingt schlecht, 3 mm dicke Schilddrüsenlappen, die man kaum beim Schneiden festhalten kann, in wirklich dünne Rasiermesserschnitte zu zerlegen. Bei größeren Objekten wie menschlichen Schilddrüsen z. B. würden diese Schwierigkeiten fortfallen.

Wir möchten noch kurz ein spezifisches Transplantationsproblem berühren. In allen 3 Versuchsreihen beobachteten wir intensive und lange anhaltende chronische Entzündungen des transplantierten Gewebes, die bei der Verpflanzung unzerteilter Schilddrüsenlappen am stärksten waren. Es handelt sich dabei offenbar um resorptive Entzündungen; denn immer gingen Gewebsteile zugrunde, weil die Transplantate dicker waren, als theoretisch zu fordern ist (in Versuchsgruppe I und III aus rein technischem Unvermögen, s. oben). Die nekrotischen Gewebsteile werden von kleinen Rundzellen resorbiert (Abb. 14, 15, 19, 23, 24), die sich überall im Transplantat, an seinem Rande und in Lymphgefäßen finden. In der angloamerikanischen Transplantationsforschung gelten gewisse Rundzellinfiltrate dagegen als „Tuberculintyp“ der Gewebsallergie, in der sich immunbiologische Abwehrvorgänge zwischen Transplantat und Wirt als Folge ihrer Körperfremdheit ausdrücken sollen. Dieser Betrachtungsweise fehlt unseres Wissens bis jetzt trotz vielfältiger Bemühungen die serologische Basis. Wir haben schon darauf hingewiesen (KNAKE 1955a), daß nach unserer Auffassung keine Berechtigung besteht, einer banalen kleinzelligen Infiltration eine so spezifische Deutung zu geben. In den in der vorliegenden

Arbeit beigebrachten Befunden sehen wir eine weitere Stütze dieser Behauptung. Denn obwohl in unseren Versuchen keine Körperfremdheit zwischen Spender und Empfänger besteht, weil beide miteinander identisch sind (Autotransplantation!), zeigen alle Transplantate kleinzelige Infiltrate, eben als Zeichen einer resorptiven Entzündung und nichts als Ausdruck einer Antigen-Antikörperreaktion.

Unsere 3 Versuchsserien bescherten uns ein reichhaltiges Material mit interessanten Problemen, von denen viele offen blieben und der weiteren Untersuchung wert sind. Wir denken dabei z. B. an die Frage, ob die Entwicklung der Transplantate und ihr Funktionszustand durch den Hormonbedarf des Wirtes beeinflußt wird. Es könnte auch, z. B. im Kaulquappen-Metamorphoseversuch, geklärt werden, ob das von den Transplantaten gebildete Hormon vollwertig ist. An histogenetischen Vorgängen wäre der Ersatz der Capillaren durch größere Gefäße im Bett der Versuchsgruppe III weiter zu verfolgen. Das gegenseitige Verhältnis von Gitterfasern und Basalmembranen, die Bedeutung jeder einzelnen Komponente bei der Wiederherstellung des Parenchyms und ihre verschiedene Stabilität — es scheint uns, daß die Basalmembranen hinfälliger als das Gittergerüst sind — sind ein gut angreifbares und für das Thema der Restitution von Drüsengewebe wahrscheinlich aufschlußreiches Problem.

#### Zusammenfassung

Mit drei verschiedenen Versuchsanordnungen wurde Schilddrüsen-gewebe bei Kaninchen autotransplantiert. Niemals entstanden die Transplantate durch Sprossungen und Zellteilungen aus überlebenden Resten, wie in der Literatur angegeben wird, sondern immer durch Wiederholung der überpflanzten Zellen selbst. In sog. Nekrobiose befindliches Gewebe ist erholungsfähig, falls gute Lebensbedingungen eintreten, bevor die Schädigung irreversibel wurde. Morphologische Befunde zwingen zu der Annahme, daß Chromatinbröckel (nach dem gebräuchlichen Terminus karyorhektische Kerne) und wohl sogar ungeformte Chromatintropfen sich unter entsprechenden äußeren Umständen zu Kernen umformen können. Da dann aus nacktem Chromatin Zellen entstehen, wird vermutet, daß Zelleiber von Kernen neu aufgebaut werden können.

Bei der Wiederherstellung des Parenchyms wurden einige Teilprobleme verfolgt wie die Neuordnung des erholten Epithels zu Follikeln und die Beteiligung der Basalmembranen bei diesem Vorgang, das Schicksal des Kolloids (Verschwinden und Neubildung), die Vernarbung ohne Beteiligung von Granulationsgewebe und die Entwicklung des Fettgewebes in älteren Transplantaten aus Narbengewebe. Einige andere noch unbearbeitete Probleme, für die die Transplantate ein aufschlußreiches Material bilden, werden genannt.

Die Transplantate von 2 Versuchsreihen zeigten zuletzt das Schilddrüsengewebe im Stapelstadium. In einer der 3 Versuchsreihen entstand regelmäßig Parenchym in aktivem Funktionszustand mit laufender Abgabe des Sekrets in den Kreislauf. Das bei dieser Versuchsreihe gebrauchte Verfahren wird für die praktische Anwendung der Klinik empfohlen, soweit hier Bedarf nach funktionell aktiven Autotransplantaten endokriner Drüsen besteht.

### Literatur

- BARGMANN, W.: Die Schilddrüse. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Herausgeg. von W. v. MÖLLENDORFF, Bd. VI/2. Berlin: Springer 1939. — BORST, M.: Z. Krebsforsch. **44**, 145 (1936). — BRACHETTO-BRIAN, D., et R. GRIENBERG: C. r. Soc. Biol. Paris **146**, 136 (1951). — BREDT, H.: Arch. Entw.mechan. **125**, 1 (1932). — CHRISTIANI, H.: Arch. Physiol. Paris **5**, 65 (1895). — DUMAS, J.: Les animaux de laboratoire. Paris: E. Flammarion 1953. — ENDERLEN, E.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **3**, 475 (1898). — FASSBENDER, H. G.: Pathologische Anatomie der endokrinen Drüsen. In Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, herausgeg. von M. STAEMMLER, Bd. I/2, S. 1427. 1955. — GRAWITZ, P.: Virchows Arch. **127**, 96 (1892). Ref. Zbl. Path. **3**, 681 (1892). — HESSELBERG, C.: J. of Exper. Med. **21**, 164 (1915). — JAFFÉ, R.: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, S. 164. Berlin: Springer 1931. — KNAKE, E.: Virchows Arch. **319**, 321 (1950); **321**, 508 (1952); **324**, 1 (1953); **327**, 509 (1955a); **327**, 533 (1955b); Z. Naturforsch. **8b**, 298 (1953). — LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, herausgeg. von BÜCHNER, LETTERER u. ROULET, Bd. VI/2, S. 180. Berlin: Springer 1955. — LISON, L.: Histo chimie et cyto chimie animales. Principes et méthodes. Paris: Chez Gauthier-Villars 1953. — LOEB, L.: Amer. J. Path. **2**, 301 (1926). — MALLORY, F. B.: The principles of pathologic histology, S. 655. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1929. — NOTHDURFT, H.: Z. Krebsforsch. **56**, 176 (1948). — OLIVER, J.: Amer. J. Med. **14**, 535 (1953). — OTSUKA, H.: Trans. Soc. path. japon. **28**, 432 (1938). — PAYR, E.: Arch. klin. Chir. **80**, 730 (1906). — RÖSSE, R.: Mündliche Mitteilung. — SALZER, H.: Arch. klin. Chir. **89**, 881 (1909). — SCHERNER, S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, S. 8. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1954. — SMITH, C.: J. Med. Res. **30**, 113 (1914). — SOMMERS, SH. C., and W. A. MEISSNER: Amer. J. Clin. Path. **24**, 434 (1954). — SULTAN, C.: Zbl. Path. **9**, 388 (1898). — WEGELIN, C.: Schilddrüse. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von HENKE und LUBARSCH, Bd. 8. Berlin: Springer 1926. — WILLIAMS, R. G.: Anat. Rec. **73**, 307 (1939).

Prof. Dr. ELSE KNAKE, Berlin-Dahlem, Garystr. 9