



Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.

Experimentelle und histologische Unter- suchungen über die Regeneration der glandula thyreoidea.

Inaugural-Dissertation

vor

Erlangung der Doctorwürde

von

der hohen medicinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht

am 4. August 1888

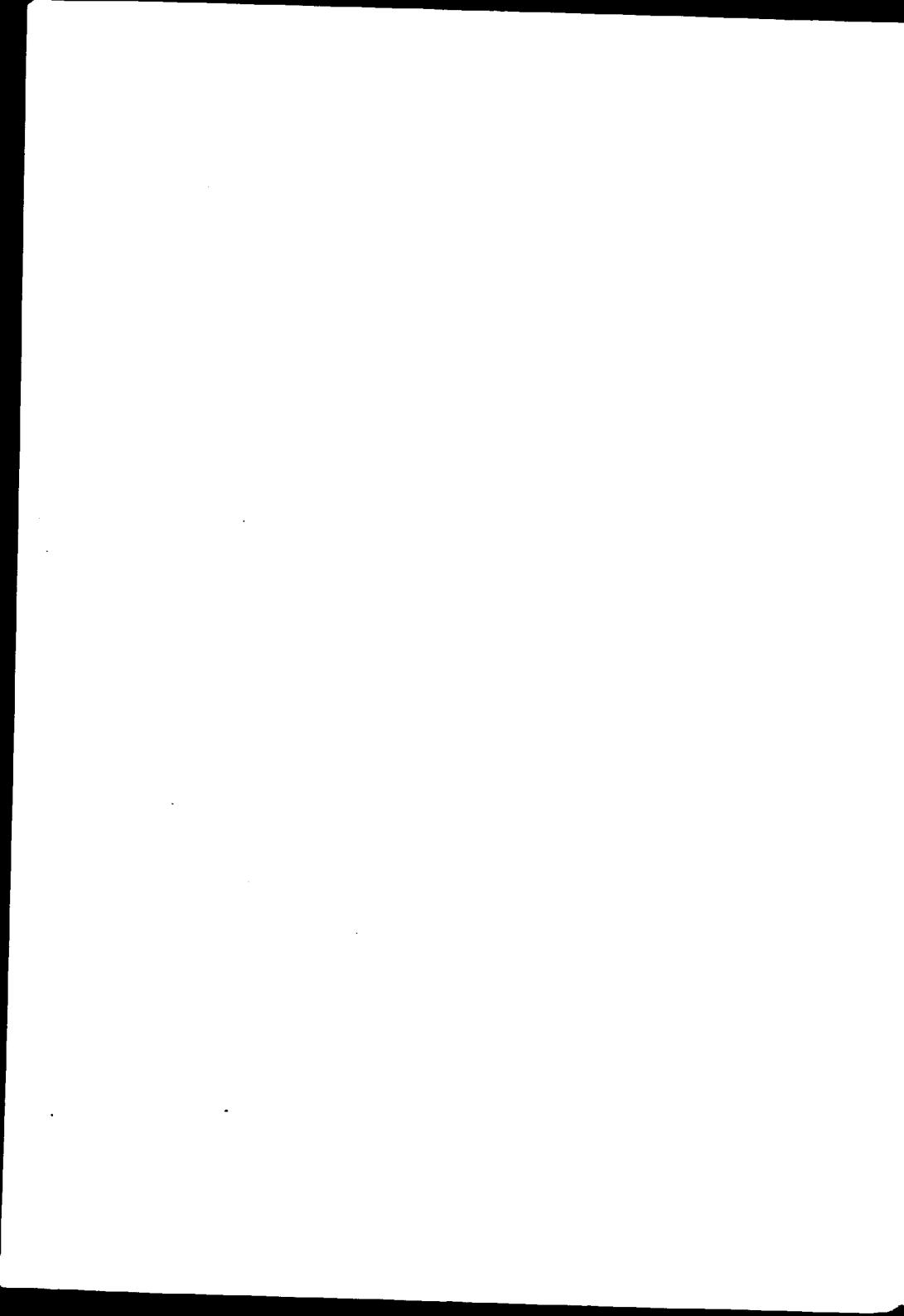
von

Chr. Neumeister,
aus Neunkirchen.



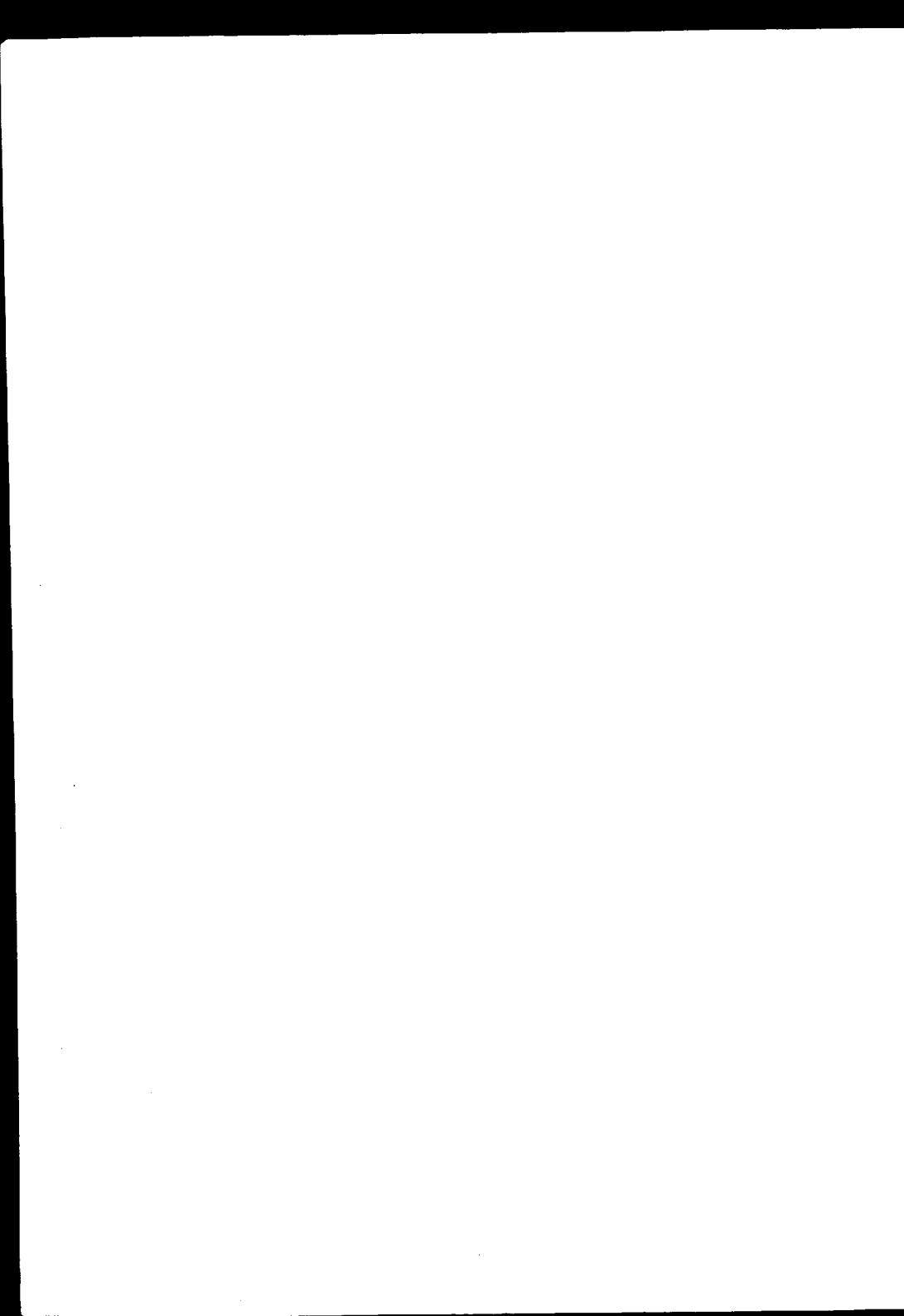
Bonn, 1888.

Buchdruckerei Jos. Bach Wwe.



Meinem lieben Vater

in Dankbarkeit gewidmet.



Unsere Kenntnisse über die Regeneration drüsiger Organe ist durch eine Reihe neuerer Arbeiten wesentlich gefördert worden. Es wurden untersucht:

Die Leber: (Ziegler und Nauwerks, Beiträge zur pathologischen Anatomie und Physiologie, I. Band). W. Podwyssozki jun. Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe, erster Teil.

Die Niere und die Speicheldrüse: ibid. II. Band, 1. Heft I; W. Podwyssozki jun. Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe, zweiter Teil.

Die Milchdrüse: ibidem II. Band, 1. Heft, V: E. Coen: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Milchdrüse.

Die Resultate der genannten Forscher bei diesen Untersuchungen sind, in Kürze zusammengefasst, folgende:

Bei der Leber findet ein Wiederersatz weniger von verloren gegangenem Leberzellgewebe, als vielmehr seitens der Epithelien der Gallengänge statt. Hinsichtlich der Niere sind es hauptsächlich die Epithelzellen der Harnkanälchen, die eine lebhafte Regenerationsfähigkeit zeigen; bei der Speichel- und Milchdrüse ergab sich eine außerordentliche Ueppigkeit in der regenerativen Wucherung der Epithelien der Drüsencini, bei der Milchdrüse ausserdem noch seitens der Milchgänge. Bei allen Drüsen aber zeigte das bindegewebige Stützgerüste nur insofern Wucherungsprozesse, als es zur Deckung des

verloren gegangenen Gewebsteiles bzw. zur Aufnahme des neugebildeten funktionellen Ersatzgewebes erforderlich war.

Die Schilddrüse ist bisher nicht nach dieser Richtung hin in Angriff genommen worden; und doch schien es nicht ohne Interesse bei einem Organe, welches neuerdings so viele Beachtung gefunden hat, die Frage der Regenerationsfähigkeit gleichfalls zu prüfen.

Die Thyreoidea ist vielfach Gegenstand experimenteller Studien gewesen, zu denen die Veranlassung gegeben war durch die Beobachtung über die Kachexia strumipriva, d. h. die nach Exstirpation der ganzen Drüse eintretende, unter typischen Symptomen verlaufende Allgemeinerkrankung, die zu einer retinoiden Umwandlung des ganzen Körpers und zu geistiger Verblödung führt. Diese bekannten Beobachtungen, auf die ich nicht weiter einzugehen brauche, haben Veranlassung gegeben zu zahlreichen experimentellen Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse für die Existenz von Versuchstieren. Es ergab sich, dass der Hund die Entfernung der ganzen Schilddrüse nicht verträgt, sondern unter Erscheinungen zu Grunde geht, die den beim Menschen beobachteten ähnlich sind, während die Kaninchen keine solchen Folgeerscheinungen zeigen. Bleibt aber beim Menschen sowohl wie beim Hunde nur ein kleines Stück Thyreoidea oder eine der häufig vorhandenen Nebenschilddrüsen sitzen, so entwickelt sich jene Kachexie nicht. Ein kleiner Teil der Drüse würde danach also genügen, um die Funktion des ganzen Organes zu übernehmen.

An einem wie diese Untersuchungen lehren, funktionell so wichtigen und hochbedeutenden Organen müssen Regenerationsstudien auch einiges Interesse bieten,

und so unternahm ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Ribbert eine Reihe dahin gehöriger Experimente, indem ich untersuchte, in welcher Weise kleinere mit dem Messer gesetzte Wunden, Exstirpationen kleiner Stückchen der Schilddrüse zur Heilung gelangen. Es musste sich darum handeln, nachzuweisen, inwieweit durch indirekte Kernteilung in den alten epithelialen Elementen der Drüse ein Ersatz für die entfernten Drüsensabschnitte gewonnen wird. Eine kurze Mitteilung ist darüber von *Canalis* (*Sulla scissione degli elementi nella ghiandola tiroide; Mitteilungen aus dem pathologischen Laboratorium von Bizzozero 1885*) gemacht worden. Er führt an, dass er nach Entfernung kleiner Teile der Drüse bei Hunden und Kaninchen sehr selten spärliche Kernteilungsfiguren im Epithel der Umgebung der Wunde beobachtet habe. *Canalis* sowohl wie *Tizzoni* haben ferner beobachtet, dass das physiologische Wachstum der Schilddrüse vor sich gehe mit sehr lebhafter indirekter Zellteilung der epithelialen Elemente, während sie andererseits in den Drüsen erwachsener Tiere niemals Kernteilungsfiguren fanden, woraus sie auf eine sehr grosse Stabilität der vorhandenen Epithelien schliessen. Es sei hier daran erinnert, dass auch in anderen Drüsen (Leber, Niere, Speicheldrüse etc.) bei erwachsenen Tieren keine Kernteilungsfiguren gefunden werden, ein physiologischer Untergang und physiologischer Wiederersatz des Epithels dieser Drüsen daher nicht anzunehmen ist.

Meine Versuche wurden nun angestellt an noch jungen, wachstumsfähigen Kaninchen; unter aseptischen Cautelen wurden bei denselben an je einer Schilddrüse Defekte erzielt, indem wir nach Durchtrennung der bedeckenden Halshaut an der in der Hautwunde freiliegenden Seite der Drüse entweder mit dem Messer einen mit der Spitze in das Drüsengewebe hineingerichteten

Keil excidirten, oder in anderen Fällen eine mit einer Pinzette erhobene Partie mittels eines Scheerenschnittes abtrugen; nach Desinfektion der Wunde und Vernähung der Haut wurden die Tiere wieder unter die gleichen Lebensbedingungen wie früher gesetzt. Nach Ablauf der dem speciellen Falle zugesetzten Regenerationszeit wurden die betreffenden Drüsen extirpiert und zur mikroskopischen Untersuchung vorbereitet.

Die excidirten Drüsen wurden *in toto* in Flemming'scher Lösung gehärtet, in Alcohol ausgezogen und dann mit Hülfe des Mikrotoms in Schnitte zerlegt, derart, dass die Schnittführung vertical zur Defektrichtung fiel. Diese Schnitte, die uns also im Mikroskop sowohl Defekt wie Drüse nach einer und zwar der Hauptrichtung hin in ganzer Ausdehnung zeigen, wurden alsdann zur Fixirung der Kerne und ihrer Metamorphosen, wie auch zur schärferen Hervorhebung der differenten Gewebsarten auf 24—48 Stunden in Saffranin gebracht, und darnach vor der Untersuchung in Alcohol, Pierinsäure und Nelkenöl ausgewaschen, bzw. von überschüssigem Farbstoff befreit. Die mikroskopische Untersuchung der Präparate geschah in Canadabalsam.

Um bei diesen Experimenten möglichst genetisch zu verfahren, stellten wir nach einer resultatlosen Untersuchung einer 24stündigen Regeneration die Versuche derart an, dass dem ersten eine Heildauer von 48 Stunden, dem zweiten eine solche von 3 Tagen, dem 3. von 4 Tagen, dem vierten von 6 Tagen, dem fünften und letzten eine solche von 8 Tagen zukam; auch in dieser chronologischen Folge zum mikroskopischen Studium herangezogen, mussten die Versuche am ehesten ein klares genetisches Bild einer etwa erfolgenden Heilung

bezw. eines Wiederersatzes von verloren gegangenem Drüsengewebe liefern.

I. Versuch. 48stündige Regeneration.

Versuchstier ein Kaninchen; oberflächlicher Defekt mittels eines Scheerenschnittes, Härtung in Flemming, Saffranin-Färbung; Canadabalsampräparat.

Untersuchung bei schwacher Vergrösserung, System Leitz, Oc. I. Obj. 3.

Die Defektstelle ist deutlich zu erkennen als braunrote, etwas buckelartig nach aussen vorspringende Partie mit aufgelagertem Blut- und Fibringerinnsel, die excidierte Stelle, wie schon erwähnt, und die nächste Umgebung ist stark dunkelbraunrot gefärbt; nach aussen hin nimmt diese Färbung allmählich, aber nicht schematisch ab, sodass in einer Entfernung von durchschnittlich 3—4 Alveolen die normale Drüsenstruktur wieder zu erkennen ist.

Die starke Vergrösserung Oc. I, Obj. 7 und die Untersuchung mit Immersion $\frac{1}{12}$ zeigt die excidierte Partie wie auch die allernächste Umgebung stark zellig infiltrirt, und zwar so, dass dieser Abschnitt durch die gefärbten Kerne der Leukocythen — sie sind weitaus am häufigsten mehrkernig, 2—5fach — undurchsichtig dunkelrot erscheint; in weiterer Entfernung von der Defektstelle nimmt die traumatische Infiltration allmählich ab und lässt so deutlich erkennen, wie die Leukocythen sowohl das bindegewebige Stroma der Drüse durchsetzen, wie auch in wechselnder Menge, bald vereinzelt, bald in Masse in die Alveolen evadirt sind, und dem etwa vorhandenen Colloid sich beigemengt haben. Ferner zeigt sich im Bereich der entzündlichen Infiltration eine aber nur geringe Epitheldesquamation in das lumen verein-

zelter Alveolen hinein und hie und da auch, kenntlich an den schattenartigen Ringen ausgelaugter roter Blutzellen und Klümpchen geronnenen Fibrins im Innern von Alveolen, die Reste einer in sie erfolgten geringen Hämorrhagie. Als auffällige und vermutlich mit dem Zweck unserer Untersuchungen in Beziehung stehende Erscheinung, d. h. nicht allein auf Rechnung einer oedematösen Durchtränkung zu setzende, möchte ich folgende bezeichnen: Um den artificiellen Substanzverlust herum fallen eine Anzahl von Alveolen dadurch auf, dass ihr Epithelbelag dicker, heller durchsichtiger geworden ist; der Zellleib ist deutlich gequollen und springt weiter in das lumen der Alveole hinein vor, sodass bei solchen kleineren Kalibers von einem lumen nichts mehr vorhanden ist, auch die Kerne in diesen protoplasmareichen Epithelzellen erscheinen vergrössert, mit hochrot tingirten Körnchen durchsetzt. Vermutlich haben wir es bei diesen Erscheinungen mit dem Produkt zweier Faktoren zu thun, einmal der serösen Durchtränkung infolge des Traumas und zweitens eines vermehrten Afluxes von ernährendem Material, der die beginnende Regeneration einleitet.

Die Untersuchung auf in Proliferation begriffene Gewebelemente wurde vorgenommen mit Oe. I Immersion $\frac{1}{12}$. Auch so blieb die genaue Durchforschung der den Defekt zunächst begrenzenden Partien sehr erschwert; erst in weiterer Entfernung konnte man die Beobachtungen mit aller Sicherheit machen. Diese ergaben nun, dass nach der dem Versuche zugesetzten Regenerationszeit von 48 Stunden eine lebhafte Zellwucherung in einer ziemlich breiten Zone um den artificiellen Defekt herum bereits eingetreten war. Ganz unzweifelhafte, deutliche Kernheilungsfiguren fanden sich in mehreren Präparaten

in der Anzahl von 4—5; darunter schöne Knäuelformen, solehe mit bereits erfolgter Trennung in polare Halbteile und endlich auch schon solche, bei welchen die polaren Teile bereits Kranzform zeigten. Die Lokalisation der Mitosen war nicht immer leicht; während bei einzelnen kein Zweifel darüber sein konnte, dass sie dem Alveolarepithel angehörten — sie lagen ganz deutlich in einer Alveole an ihrem inneren Rande in dem Epithelring — konnte es bei anderen nicht mit Sicherheit bestimmt werden, welcher Gewebsart sie zuzurechnen waren. Sicherlich gehörten sie auch vereinzelt dem proliferirenden Interstitium an, dessen Zellen in diesem Zustande auch mächtig aufquellen, epitheloid werden, analog den Riesen- und epitheloiden Zellen in den Tuberkeln.

Ausser diesen mit Bestimmtheit als solehe erkannten Mitosen erweckten eine ganze Masse anderer Zellkerne, darunter besonders die erwähnten intensiv rot granulirten und vergrösserten Kerne, bei scharfer Einstellung den Eindruck, als ob sie gerade im Begriffe wären, sich in Knäuelform aufzulösen; ich glaube deutlich einzelne Fäden, Knickeungen und Windungen mit scharf tingirtem Knie gesehen zu haben.

II. Versuch. 3tägige Regeneration.

Versuchstier ein Kaninchen; Excision eines keilförmigen Stückes aus der mittleren Substanz der Thyreoida; Härtung in Flemming, Saffranin- und Canada-balsampräparat.

Bei blossem Auge erkennt man die gesuchte Stelle an einer flachen Concavität des freien Randes des Schnittes.

Bei schwacher Vergrösserung Oc. I, Obj. 3 findet sich, dieser Stelle entsprechend, eine keilförmige, tief in

den Schnitt hineinreichende Gewebspartie, die sich wieder aus 2 Abschnitten zusammensetzt. Der mittlere derselben bildet mit seiner Basis den Grund der erwähnten Concavität und besteht hier aus dunklen, unregelmässig angeordneten, stark gefärbten Balken, zwischen denen eine schwächer gefärbte, körnige Masse vorhanden ist. Von hier aus gehen dickere, keilförmige, netzartig unter sich verbundene Züge in die Tiefe bis zur Spitze des excidirten Stückes und zwischen ihnen gewahrt man eine durch die gefärbten Kerne kenntliche, aus Zellen bestehende Masse.

Zwischen diesem mittleren Keil und dem normalen Schilddrüsengewebe liegt beiderseits ein sehr zellreiches gleichmässig dichtes Gewebe, von der Dicke etwa der grössten Alveolen der Thyeoidea. Dieses zellige Gewebe ist von der Concavität aus nach beiden Seiten noch eine Strecke weit an den oberflächlichen Rändern des Präparates hin zu verfolgen. Vermutlich ist dies daraus zu erklären, dass die scharfen bei der Excision gewonnenen Ränder infolge von Wachstumsproceszen sich abgerundet haben.

Bei der starken Vergrösserung mit Oe. I Obj. 7 und mit Immersionslinse $\frac{1}{12}$ orientiert man sich leicht über die Bedeutung der beiden Zonen. Die mittlere Partie ist der Rest des Blutergusses, kenntlich durch die dicken Fibrinbalken und die in der Concavität noch erhaltenen roten Blutkörperchen. Zwischen die Fibrinbalken hinein ist in der Tiefe des Keiles von den Seiten her ein zelliges Gewebe vorgedrungen, welches aus netzförmig angeordneten Zellen besteht, zwischen denen als Ausfüllung der Maschen grosse einkernige Zellen und vielkernige Leukocythen liegen. Es handelt sich hier offenbar um junges Bindegewebe, dessen Wucherungs-

prozesse man deutlich an hier und da sichtbaren Mitosen erkennt. Die um diese Partie allseits herumgehende Zone ist das eigentliche Gebiet der regenerativen Vorgänge und hier finden sich folgende Prozesse.

Zu Grunde liegt wieder ein aus grossen Zellen bestehendes, junges Bindegewebe von netzförmigem Bau mit in ihm eingelagerten sehr protoplasmareichen, epithelioiden Zellen und vereinzelten mehrkernigen Leukocythen. Die Grenze dieser Gewebspartie gegen die normale Schilddrüse ist gut kenntlich dadurch, dass in ziemlich gerader Linie, dem Rande des Schnittes entsprechend, die normal grossen und abgesehen von einigen dem Colloid beige-mengten weissen Blutzellen meist auch normal gebauten Alveolen aufhören, und zwischen sie das Granulationsgewebe unter Verbreiterung der Septa eine Strecke weit eindringt. Von den genannten Alveolen weichen einzelne insofern von dem normalen Verhalten ab, als in ihrem Epithelbelag Mitosen nachweisbar sind, die in stark vergrösserten und nach innen vorspringenden Zellen liegen. Am Rande des Defektes nach der Drüsenoberfläche hin finden sich dann noch einzelne Alveolen, welche keinen oder nur noch einen kleinen Hohlraum im Innern erkennen lassen und in das Granulationsgewebe vorspringen. Ihr lumen ist eingenommen durch grosse, helle, scharf conturirte Epithelien mit deutlichem Kern. Es handelt sich hier offenbar darum, dass die Epithelien dieser an den Defekt angrenzenden Alveolen in lebhafte Wucherung geraten sind, und so den ganzen inneren Hohlraum ausgefüllt haben. Dass bei dieser Beobachtung nicht etwa eine Täuschung vorliegt, indem man ja vielleicht das Epithelstratum einer normalen Alveole von der Fläche erblickt, geht daraus hervor, dass die Zellen heller, grösser sind, als die der entfernten Alveolen, dass

sie nicht so regelmässig liegen, vielmehr beim Gebrauch der Mikrometerschraube in mehreren Lagen über einander geschichtet sind, dass ferner ein und dieselbe Alveole in gleicher Lage und Beschaffenheit durch mehrere Schnitte verfolgt werden kann, und dass endlich, wenn auch nur in spärlicher Anzahl, Kernteilungsfiguren in ihnen gefunden werden.

Dicht an solehe Alveolen grenzen, in der Regenerationszone liegend, kleinere Alveolen an, die etwa 8 bis 10 helle, grosse Zellen enthalten und kein oder nur ein kleines lumen besitzen. Sie sind meist rundlich, aber auch oval, und liegen häufig zu mehreren zusammen, kaum durch Spuren von Bindegewebe von einander getrennt. Einzelne von ihnen sind in die Länge gezogen, oval oder sogar so stark ausgezogen, dass ihr Längsdurchmesser den Querdurchmesser um das 3—tfache übertrifft. Zuweilen merkt man, dass zwei solcher Alveolen bei einer Einstellung deutlich durch ein schmales Septum getrennt sind, bei einer anderen dagegen unter heissigem Gebrauch der Schraube continuirlich in einander übergehen, also zusammenhängen. Eine weitere Beobachtung, die man an einzelnen Stellen dieser Zone machen kann, ist die, dass solehe jungen Alveolen mit grossen alten Alveolen offenbar zusammenhängen, indem ihr Epithelbelag direkt in den des alten Raumes übergeht, der dann an diesem Rande oder in ganzer Ausdehnung die früher erwähnten Zeichen der epithelialen Wucherung, mitunter in schönen Mitosen, darbietet.

Auf der andern Seite der zum Teil lumenlosen kleinen Alveolen, also in dem proliferirenden Bindegewebe, liegen dann noch Gruppen von ebenfalls hellen, grossen Zellen von ganz epithelialem Charakter, die teilweise so charakteristisch gelagert sind, dass man sie

schon als wuchernde Alveolen ansprechen kann, zum Teil aber auch wieder so wenig Prägnantes haben, dass sie nur schwer oder gar nicht von den erwähnten gruppenweise gelagerten Bindegewebszellen zu unterscheiden sind.

Bei allen diesen Bildern handelt es sich offenbar um jugendliche, in der Bildung begriffene Alveolen, wie dies auch vor allem aus der Anwesenheit ziemlich reichlicher Karyomitosen in ihnen hervorgeht. Meist findet man allerdings in einer Alveole im Bereich eines Einzelschnittes nur je eine Mitose; zuweilen auch liegen in mehreren jungen zusammengehörigen Alveolen je eine Kernteilungsfigur, die dann stets einer stark vergrösserten, gequollenen und sehr hellen Zelle angehört.

III. Versuch. Viertägige Regeneration.

Versuchstier ein Kaninchen; keilförmiger, mit der Spitze bis zur Mitte des Schnittes reichender Defekt; Saffranin- und Canadabalsampräparat.

Untersuchung bei schwacher Vergrösserung Oe. I, Obj. 3. Die excidierte Stelle ist fast ganz ausgefüllt; nur in einigen Schnitten bildet der freie Rand des Defektes noch eine schwache Concavität, die mit geronnenem Blutmaterial mehr weniger gefüllt ist. Die Form der ausgeschnittenen Partie ist auch hier nicht mehr scharf keilförmig, sondern die beiderseitigen scharfen Ränder an der Peripherie des Präparates sind abgerundet und gehen so allmählich in die Circumferenz des Schnittes über, in derselben Weise, wie wir es bei dem letzten Versuche erwähnt haben. Das Ersatzmaterial hat in der Tiefe an der Keilspitze ausgesprochen streifigen Bau, dessen Längsrichtung vertical zum Schnitt-

rande verläuft, und ist an dieser Stelle von massenhaften rotfarbenen Punkten durchsetzt. Das streifige Gewebe geht unmittelbar in das bindegewebige Stroma der umgebenden alten Drüsenteile über, resp. aus demselben hervor. Nach oben, den sich allmählich abrundenden Defektseiten zu und besonders am oberen freien Rande geht der streifige Charakter allmählich verloren; hier lässt sich mit dieser Vergrösserung nichts bestimmtes über die feinere Anordnung des neuen Gewebes aussagen; dasselbe scheint vorwiegend aus Zellen zu bestehen. Dagegen ist am freien Rande desselben eine Anordnung von zelligen Elementen wahrzunehmen, die auffallend an alveolare Struktur erinnert. Hier sieht man runde, ovale und langausgezogene Gebilde von offenbar zelliger Natur, teils solid, teils mit central freibleibener Partie; zwischen und neben diesen Gebilden kleine und kleinste eben noch wahrnehmbare helle Fleckchen mit dunklem Centrum. Die beiden nach der Spitze des artificiellen Substanzverlustes convergierenden Seitenränder des Ersatzmaterials sind von den vielkernigen Leukozythen so stark infiltrirt, dass sich bezüglich der Struktur dieser Partien nichts eruiren liess.

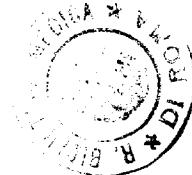
Aus demselben Grunde, weil die tiefroten Leukozythenkerne in ihrer Massenhaftigkeit die Unterscheidung differenter Gewebsarten unmöglich machten, gelang es nicht, die Grenzpartien des ursprünglichen Thyreoidealgewebes mit Sicherheit gegen das neugebildete abzugrenzen. Die Alveolen der Grenzzone aber zeigten gegenüber den weiter entfernten insofern eine Abweichung, als sie in einer ganzen Anzahl mit tiefdunkelbraunrotem, strahlig nach der Alveolarwand ausgezogenem Inhalt, oder mit einem grösseren Klumpen helleren Materials ausgefüllt waren; gleichzeitig ist in dieser Zone

um den Keil herum das interalveolare Zwischengewebe weit reichlicher als die übrigen Drüsenteile von tiefroten vielkernigen Leukocythen durchsetzt.

Untersuchung mit Oc. I, Obj. 7 und Immersion $\frac{1}{12}$.

Das uns bei der schw. Vergr. als streifig erschienene, die Tiefe des excidirten Teiles erfüllende Gewebe ergiebt sich hier als aus Zellen bestehend. Dieselben liegen gedrängt neben einander, sind vielfach in Längsreihen angeordnet und auch nach Art von Sternzellen zackig ineinander geschoben; dementsprechend ist ihr Protoplasmaleib häufig in die Länge gezogen und schickt spitze und stumpfe Ausläufer zwischen die Nachbarzellen hinein. In diesem zellreichen Grundgewebe finden sich neben den zahlreich vertretenen vielkernigen Leukocythen enge und weitere, sehr dünnwandige Capillaren, vielfach gewunden und sich dichotomisch teilend, und wechselnd reichlich, bald massenhafte bald vereinzelte durch den Alkohol ausgezogene rote Blutzellen, hier und da noch in deutlicher Geldrollenform, enthaltend. Die Capillaren gehen mit dem zelligen Stratum, in dem sie verlaufen, aus dem Drüsengebinde hervor, wie wir weiter unten noch sehen werden.

Nach aussen zu lässt sich das aus den genannten Zellen sich zusammensetzende Gewebe, der Träger der Capillaren, bis an den Rand des Präparates verfolgen, wird aber dort undeutlicher, indem an dem freien Teil und den randständigen Partien die bei der schw. Vergr. erwähnten Gebilde in demselben auftreten. Deren zellige Elemente haben mit denen des capillarhaltigen Zellstratums grosse Aehnlichkeit bezüglich der Form und Grösse der Einzelnzelle, sind aber insofern wieder verschieden, als sie vermöge ihrer complexweisen, runden, ovalen und länglichen, schlauchartigen Anordnung sich



gut gegen jene abgrenzen lassen; höchstwahrscheinlich sind auch manche der einzeln zu findenden grossen hellen Zellen in dieser Zone ihrem Herkommen nach jenen Zellgruppen zuzurechnen, doch lässt sich dies nicht mit Sicherheit behaupten.

Dies aus Zellen bestehende Substrat, geht mit seinen Capillaren deutlich aus dem bindegewebigen Stützgerüste der benachbarten alten Drüsenteile hervor, wie dies besonders die tiefere Partie des Defektes erkennen lässt. Hier sprossen aus dem interalveolären Bindegewebe Zellen und Capillaren hervor, es ist also genetisch wucherndes Bindegewebe, Granulationsgewebe. Der Beweis dafür ergiebt sich aus dem Präparate selbst. Denh sowohl in dem zelligen Teile, also mitten im Granulationsgewebe, wie auch in dem Mutterboden desselben, dem interalveolären Bindegewebe, finden sich Zellwucherungsprozesse. So lag eine wohltausgebildete Knäuelmitose mitten im granulirenden Gewebe in einer Reihe länglicher aneinanderstossender Zellen, an einer anderen Stelle eine zweite, deren Knäuel bereits in zwei polare Teile auseinander gerückt war; in der Grenzpartie auf dem Rand einer alten colloidreichen Alveole, ganz benachbart einer anderen Alveole alten Datums, von deren bindegewebigem Kranz Capillaren und Zellen aussprossen, sah ich eine prachtvolle Knäufelform, die sich nach ihrer Lage nur dem proliferirenden Interstitium zurechnen liess. Ausser diesen ganz zweifellosen Kernteilungsfiguren konnte man noch mehrere andere als Mitosen ansehen, musste sie aber wegen schlechter Färbung oder wegen der zu dichten Bedeckungsschicht als solche unentschieden lassen. Ist nun auch die Zahl der gefundenen ganz sicheren Wucherzellen keine grosse, so genügen sie doch zum Beweise, dass ein proliferirendes Gewebe vorliegt, das

nach seinem Ursprung aus dem bindegewebigen Stroma nur Granulationsgewebe sein kann. Das begrenzende alte Schilddrüsengewebe, aus dessen Interstitium wir die Granulationen hervorgehen sahen, zeigt die Alveolen in einzelnen Exemplaren erheblich vergrössert und deren inneren Rand mit einem breiten oft bei ein und derselben Einstellung mehrschichtig erscheinenden Epithelbelag bedeckt. Die zunächst befindlichen Alveolen sind entweder ganz oder nur zum Teil mit Klumpen körnig geronnenen Fibrins, vermischt mit roten und weissen Blutzellen, gefüllt, zuweilen auch erblickt man frei in dem Alveolarlumen oder dem Fibrin beigemengt, desquamirte grosse Epithelzellen. Wieder andere Alveolen enthalten massenhaft extravasirtes Blut, resp. die Schatten der roten Blutzellen, oder rotgefärbte Colloidmassen, die von reichlich emigirten weissen Blut- und losgelösten Epithelzellen durchsetzt sind. Der Epithelring in diesen Partien ist sehr protoplasmareich und hat grosse deutlich granulirte Kerne.

Das Zwischengewebe der alten Alveolen fällt, besonders an dem abgerundeten und nach aussen sich fortsetzenden Rande, durch seinen starken Blutgehalt auf, die Capillaren sind erheblich dilatirt und mit den bekannten Blutresten mehr weniger gefüllt. Auch hier darf man wohl diesen Blutreichtum mit dem die Regeneration begleitenden vermehrten Afflux von Nährmaterial in causalem Zusammenhang bringen; denn nicht nur ein Wiederersatz des bindegewebigen Teiles des Drüsenausschnittes, den wir bereits geschen haben, sondern auch ein solcher der functionellen Elemente ist, wie es ja nach dem vorhergehenden Versuche selbstverständlich erwartet werden muss, in diesem Präparat zu constatiren.

Zu dem Ende wurden die dem exedirten Stücke

zunächst liegenden Teile der alten Drüsenmasse auf Zellwucherung eingehend durchsucht. Hierbei ergab sich, dass in der tieferen Grenzregion um die Spitze des Substanzverlustes herum von Epithelproliferation nichts zu finden war, dagegen um so evidenter in der Zone nahe dem Rande des Präparates. Hier fand ich dicht unter letzterem, dem Ausschnitt benachbart, eine schöne Kernteilungsfigur in Knäuelform, die in dem Epithelring einer alten, mit einem Gemenge von Colloid, Fibrin und Leucocythen gefüllten Alveole lag, um den Fädenknäuel ein breiter Protoplasmahof; in einer Nachbaralveole eine andere Mitose, ebenfalls randständig, also dem Epithel angehörig; obwohl etwas verschleiert, war sie doch noch als Mitose mit Sicherheit zu erkennen. Weiter entdeckte ich eine dritte, welche zwischen der Alveolarwand und einem braunen Colloidklumpen im lumen gelegen nur ein Abkömmling des Epithels sein konnte; und ferner noch mehrere andere, mehr oder weniger exquisiter Form, alle aber wie schon erwähnt, in der Randzone um den Ausschnitt herum.

Mit dem hierdurch gelieferten Nachweis, dass Proliferation seitens des Epithels vorhanden ist, ist auch für andere auffällige Veränderungen ähnlicher Art wie im vorbeschriebenen Versuche eine Erklärung gegeben. Viele Alveolen in dem obigen Bezirke erscheinen bei ein und derselben Einstellung des Objectivs von mehrschichtigem protoplasmareichem, grosskernigem Epithel ausgekleidet, noch andere waren gänzlich mit solchen Epithelien gefüllt; auch hier gelang es, wie im vorigen Versuche, nicht, ein lumen zu finden, vielmehr kamen beim Wechsel der Einstellung immer neue, deutliche Lagen exquisiter Epithelzellen zum Vorschein. In solchen mit dichtgeschlossenen Zellen fanden sich nun zwar nur ganz vereinzelte Kario-

kinesen, doch unterliegt es keinem Zweifel, zumal sie in dem Bereich der genannten, sicheren Mitosen lagen, dass dieselben in lebhafter Epithelwucherung begriffen sind.

In dieser selben Region fiel auch noch, analog dem 3tägigen Versuch, die Erscheinung auf, dass neben alten Alveolen --- diese trugen grösstenteils die Zeichen vorhandener epithelialer Wucherung --- Alveolen jüngeren Datums lagen, die an Grösse, Gruppierung und Form wechselnd, aus 3---8 und noch mehr Zellen bestanden, und teils noch lumenlos waren, teils schon central einen Hohlraum zeigten; sie waren umgeben von wechselnd breiten bindegewebigen Strängen, die auch mehrfach einen solchen Zellhaufen im 2 und 3 kleinere trennten. An andern Stellen, ganz benachbart den randständigen alten Drüsenalveolen zogen sich den eben genannten Zellgruppen ganz ähnliche, langgedehnte Gebilde hin, von neuem Bindegewebe umschlossen und nicht selten Mitosen enthaltend; sie liessen sich auch in einzelnen Fällen direct in einen Epithelbelag einer grossen Alveole hineinverfolgen, sodass mit den zweifellosen Proliferationszeichen, die sich in beiden finden, der Nachweis geliefert ist, dass diese Zellcomplexe Abkömmlinge des alten Drüsenepitheles sind.

Eben solche zellige Gebilde, deren schon bei der schwachen Vergrösserung Erwähnung geschah, stiessen inmitten des granulirenden Gewebes ganz dicht an den freien Rand des Schnittes an; es sind dies sicherlich ebenfalls Derivate des alten Epithels, doch ist es hier nicht möglich, einen continuirlichen Zusammenhang nachzuweisen, dafür sind sie zu weit vom Excisionsrande entfernt; ihr jugendlicher Character zeigt sich aber an den in ihnen hier und da nachweisbaren Kernteilungsfiguren.

IV. Versuch. 6tägige Regeneration.

Auch bei diesem wurde einem jugendlichen Kaninchen unter aseptischen Massnahmen ein kleiner Keil aus einer Thyreoidea excidirt; leider mussten wir aber auf die Aufschlüsse, die sich uns aus dem Studium dieser 6tägigen Regeneration ergeben hätten, verzichten, da das verwundete Organ bei dem sonst gegen Wundinfektion ziemlich immunen Versuchstiere ganz vereiterte. Indessen haben die bisher betrachteten Objecte schon so wesentliche Aufschlüsse gegeben, dass wir nach Betrachtung des Stägigen Präparates, die wir hier folgen lassen wollen, hoffen dürfen, im Ganzen ein klares Bild von der Art und Weise, wie sich Substanzverluste der Thyreoidea ersetzen, zu erhalten.

V. Versuch. 8tägige Regeneration.

Versuchstier ein Kaninchen, keilförmiger Defekt von geringer Tiefe; Härtung in Flemming; Saffranin- und Canadabalsampräparat.

Mit unbewaffnetem Auge ist von einem Gewebsdefekt nichts mehr wahrzunehmen.

Die schwache Vergrösserung Oc. I Obj. 3 ermöglicht es, den Substanzausschnitt noch gut als flachkeilförmige Partie zu erkennen, deren nach innen gerichtete Spitze sich als heller schmäler bindegewebiger Streifen tief in den Schnitt hinein senkt. Die ganze Stelle ist so vollkommen von neuem Material ausgefüllt, dass dessen Niveau geradlinig nach beiden Seiten in die Schnittänder übergeht; letztere sind auch hier noch auf eine Strecke von nemem Gewebe überdeckt, da die scharfen,

durch den Schnitt erzielten Kanten sanft abgerundet sind. Ausserhalb des Schnittes finden wir noch eine geringe Auflagerung von Resten der bei der Verwundung stattgehabten Blutung.

Das die keilförmige Spalte ausfüllende neue Gewebe ist in seinen tieferen Teilen und an der lang ausgezogenen Spitze hell gelblich tingirt und nach oben zu von vielen roten Punkten durchsetzt; in der Mitte und an den Randpartien sind diese roten Punkte in zahlreichen Kreisen und Gruppen angeordnet, sodass vielfach eine helle freie Mitte durchschimmert. Das alte Nachbargewebe ist von normalem Bau und Inhalt; nur scheinen die nächsten Alveolen etwas erweitert und stark colloidhaltig. Das Drüsenstroma ist von normaler Breite und ohne Zeichen zelliger Infiltration.

Untersuchung mit starker Vergrösserung Oe. I. Obj. 7 und Immersionslinse $\frac{1}{12}$. Bei dieser ergibt sich bezüglich des in Frage stehenden neugebildeten Gewebes Folgendes:

Die tiefliegende Masse, die die Keilspitze und ihre schmale Verlängerung in das alte interalveolare Gewebe hinein einnimmt, besteht aus einem hellen, fibrillär geordneten, noch ziemlich reichliche gefärbte Kerne enthaltenden Gewebe. Die Kerne sind vielfach nicht mehr rund, sondern oval und gestreckt, letztere lassen nur noch selten einen sie umgebenden Protoplasmaleib erkennen; wo dies noch möglich war, da erblickte man eine spindelig ausgezogene Zelle, die einem fibrillären Zug dicht anlag. Zweifelsohne haben wir dies fibrillär angeordnete Gewebe als neues Bindegewebe anzusehen, das sich mehr und mehr seinem definitiven Abschluss nähert. Dass es das Product eines nahezu abgelaufenen Proliferationsprozesses ist, das beweist uns eine allerdings

nur in einem Schnitte aufgefundene schöne, mitten im Gewebe liegende Mitose, wie auch das Muttergewebe, aus dem es hervorgegangen.

Nach oben hin behält das bindegewebige Stroma seinen fibrillären Bau, doch verschwindet die zu dem Präparatrande vertical verlaufende Längsrichtung mehr und mehr, nachdem dasselbe verschiedentliche, aus grossen Zellen bestehende Gebilde in sich aufgenommen hat, zwischen denen es in schmalen und breiteren Septen sich hinzieht, um am oberen freien Rande wieder reichlicher werdend, in deutlichen Längszügen mit eingelagerten langen, gestreckten, stäbchenförmigen Kernen nach beiden Seiten hin unzubiegen. Die genannten grosszelligen Gebilde, die sich in dem geschilderten bindegewebigen Stratum von unten auf, sobald es nur die Breite des letzteren gestattet, in grosser Anzahl finden, sind gegen die alten umgebenden Drüsenaalveolen nur durch das teilweise Fehlen des lumens und der Colloidmasse, nicht aber in Bezug auf Morphologie und Gruppierung der Gesammtzellen und Ausschliessen der Einzelzelle zu unterscheiden. Nicht wenige von ihnen haben bereits annähernd Grösse und Form einer alten Durchschnittsalveole erreicht, während die übrigen eben einen kleinen Hohlraum im Centrum erkennen lassen, oder noch ganz geschlossen sind. Wo diese Zellmassen in dicht gedrängten Gruppen zusammenliegen, sind sie von einem schmalen Saume neuen Bindegewebes umgeben; an den weniger dicht gedrängten Stellen ist das interstitielle Stützgewebe noch in breiteren und deutlich kernhaltigen Zügen zwischen ihnen durch zu verfolgen.

Im Ganzen betrachtet haben wir also in dem Ersatzstück des verloren gegangenen Drüsenteiles ein Gewebe vor uns, das in seinem Bau und in der Anord-

nung seiner histologischen Elemente, wenn auch noch nicht ganz vollendet, die Structur der Schilddrüse wiederholt. Es erübrig't nur noch der Nachweis, dass hier nicht etwa eine Täuschung vorliegt, insofern etwa bei der Verwundung des Organes Alveolarsegmente in die Wunde hineingerathen sein und so jetzt für Gebilde jüngeren Datums angesehen werden könnten; denn bezüglich der soliden Zellcomplex ist es ja nicht ausgeschlossen, dass wir einen solchen für neugebildetes Epithelgewebe halten, wenn wir z. B. das Epithelstratum eines im Schnitte liegenden Alveolarsegmentes von der Fläche von oben oder unten betrachten. Dieser Nachweis lässt sich in dem vorliegenden Versuche mit Hülfe mehrerer Schnitte in überzeugender Weise darthun.

Durch alle diese nämlich kann man eine durch ihre Lage, Grösse und Umgebung ganz prägnante und offenbar neugebildete Alveole verfolgen. Sie liegt ganz inmitten des excidirten Stückes und zwar dem oberen Rande benachbart, ist von erheblicher Grösse (was ja auch mit der bei den vorhergegangen Versuchen gemachten Beobachtung übereinstimmt, dass die oberflächliche Region viel lebhaftere regenerative Vorgänge darbot) und an einer Seite von einem umfangreichen Complex epitheloider Zellen begrenzt, die sich bei scharfer Einstellung schon durch schmale Septa in mehrere Abteilungen getrennt erweisen und kleine lumina besitzen. An dem alveolären Character dieses grossen, in allen Schnitten mit einem ausgebildeten Epithelring bekleideten Hohlraumes kann, wie schon bemerkt, gar kein Zweifel sein, ihre Lage inmitten des Granulationsgewebes und in nächster Nähe des freien Randes lässt es sicher erscheinen, dass sie jüngeren Datums ist. Zudem boten einzelne Epithelzellen in ihr zwar nicht mehr ausgebil-

dete Mitosen, wohl aber noch in den umfangreichen Kernen viele glänzende, rote Körnchen, offenbar die Reste des in dem Kern zusammengeschmolzenen Knäuelfadens.

Derartige alveoläre Räume finden sich durch das ganze Ersatzstück zerstreut, wenn auch nicht in gleicher Grösse; zwischen ihnen und besonders am Rande des neuen Gewebes drängen sich kleine und kleinste Alveolen und runde ovale, noch in sich geschlossene Zellgruppen, deren epitheliale Natur sich aus dem grossen Protoplasmakörper und den runden Kernen der Zellen gegenüber den bereits der typischen langgestreckten Form sich nähern den Kernen der spindelig und fibrillär gewordenen Bindegewebszellen ergibt. Zuweilen stehen zwei solcher kleinen Alveolen oder Zellmassen bei einer Einstellung durch eine zellige Brücke in zweifellosem Zusammenhang, während dann der Wechsel der Einstellung die beiden Stücke getrennt und je von einem schmalen interstitiellen Saum umgeben zeigt. Auch die ausgesprochen alveolären Räume bieten nicht selten die Erscheinung, dass an einer Stelle ihres Epithelringes ein starker zelliger Zapfen, gewöhnlich im Bogen an der Peripherie hinziehend, hervorsprosst, der bei einer tieferen oder höheren Einstellung einen scheinbar selbstständigen abgeschlossenen Zellecomplex darstellt. Dieselben Bilder des zweifellosen Hervorgehens eines zelligen Stumpfes aus einer Alveole alten Datums lassen sich mit Sicherheit an der Grenzzone constatiren, wo altes und neues Gewebe zusammenstoßen, da hier keine zellige Infiltration, die in den vorigen Versuchen die Deutlichkeit der Bilder beeinträchtigte, mehr vorliegt. Schärfere Mitosen lassen sich, wie innen des Ersatzgewebes, auch hier nicht mehr finden, nur der helle umfangreiche Pro-

toplasmaleib der Zellen und ihr grosser Kern mit den schon erwähnten zahlreichen, glänzenden Körnern vertrathen noch die stattgehabten Proliferationsprozesse. Es ist ja auch erklärlich, dass die Zellwucherung im Verschwinden ist, da ja der gesetzte Substanzverlust der Masse nach sich völlig erneuert hat.

Schluss.

Fassen wir die aus den geschilderten Untersuchungen gewonnenen Resultate noch einmal zusammen, so ergiebt sich bezüglich der Regeneration des Thyreoidealgewebes Folgendes:

I. Nachdem sich in dem verwundeten Organe eine gleichzeitige Wucherung der Zellen sowohl des stützenden wie des funktionellen Gewebes in einer breiten Zone um den Ausschnitt herum eingestellt hatte, wird der eigentliche Wiederersatz eingeleitet von Seiten des interstitiellen Gewebes der Grenzpartien. Dasselbe zeigt lebhafte Zellproliferation und Sprossung, die nach 3 Tagen bereits zu ausgedehnter Durchwachsung und Durchspinnung des den Defekt erfüllenden Blut- und Fibringriffels mit Granulationsgewebe geführt hatte.

Während dessen war die Wucherung des funktionellen Teiles, besonders in den oberen, den Rand des Exisionsterrains begrenzenden Alveolen weiter vorangeschritten und hatte eine erhebliche Vermehrung der Epithelien in denselben, oft bis zur völligen Ausfüllung der lumina herbeigeführt, in anderen erst eine randständige Anhäufung von neuen Epithelzellen bewirkt, die die Alveole mit mehrschichtigen Zellreihen bekleidet erscheinen liess.

II. Aus diesen Alveolen beginnt nun schon nach

3tägiger Regenerationsdauer ein Hervorsprossen solider Zellzapfen in das neugebildete, noch grosszellige Bindegewebe hinein, wie sich aus den in continuirlichem zelligen Zusammenhang mit alten Alveolen der Randzone stehenden, runden und länglichen festgeschlossenen Zellgruppen nachweisen liess, die sich gerade bei dem 3tägigen Versuche in ziemlicher Anzahl in unmittelbarer Nähe der Randalveolen vorfanden und ihrerseits ebenso wie ihre Mutteralveole, mehrfach untrügliche Zeichen von Zollproliferation (in Form von Mitosen) darboten.

So finden wir in dem neuen Stratum neben soliden Zellmassen auch schon kleine Alveolen mit minimalen lumen, zwischen denen verschiedentlich direkter Zusammenhang nachweisbar war, in derselben Weise wie zwischen den kleinen Alveolen und denen alten Datums in der Grenzzone.

III. Während nun der Zellneubildungsprozess sowohl seitens der alten Randpartien wie auch seitens der neuen Gewebsmassen fortschreitet, -- derselbe hat bereits nach 4 Tagen zu fast gänzlicher Ausfüllung des excidierten Stückes geführt -- findet gleichzeitig die Umwandlung der Epithelzellmassen in funktionelle Hohlräume, in Alveolen statt. Diese Umwandlung haben wir nach den gewonnenen Bildern so aufzufasssen, dass die aus den Alveolen hervorgesprossen, zunächst soliden, aus Epithelzellen bestehenden Gebilde sich von ihrer Mutteralveole lösen, sich danach im Interstitium in Gruppen ordnen, in denen nach einer bestimmten Zeit sich allmählich ein centraler Hohbraum bildet, indess die Zellen, ihrem Charakter entsprechend, sich der Innenvand der von dem Zellhaufen eingenommenen Höhle einschichtig anlegen.

Diese alveolare Bildung findet schon frühzeitig statt

— sie ist schon in dem 3tägigen Präparate nachzuweisen — sodass nach 8 Tagen das halbe Ersatzfeld von wohl ausgebildeten neuen Alveolen eingehommen ist. Die letztgenannte Regenerationsdauer hatte ja, wie wir sahen, auch schon zur völligen Deckung des Defektes geführt, womit der Neubildungsprozess sein Ende erreicht hat. Nur waren noch nicht alle Epithelgruppen in ihre definitive Gestalt übergegangen. Wir sind hier nach wohl berechtigt zu der Annahme, dass nach einer gewissen Reihe von Tagen ein vollständiger Wiederersatz von verloren gegangenen Teilchen der Thyreoidealdrüse, sowohl in ihrem stützenden, wie in ihrem funktionellen Teile, eintreten wird.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht und Bedürfnis zugleich, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Ribbert, für Ueberlassung des Themas und besonders für seine zuvorkommende vielseitige Unterstützung mit Rat und That bei der Bearbeitung desselben, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Geboren wurde ich, Christian Heinrich Alexander Neumeister, ev. Confession zu Löwenbrücken, Vorort Trier, am 22. Mai 1862 als Sohn des Bürgermeisters a. D. Christoph Andreas Neumeister, und der 1869 verstorbenen Margarethe Simon.

Meinen ersten Unterricht erhielt in Uchtelfangen, Kreis Ottweiler, besuchte darauf das Kgl. Gymnasium zu Saarbrücken, das ich im Herbste 1882 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um mich in Halle dem Studium der Medicin zu widmen. Nach dort bestandenem Tentamen physicum am 28. Juli 1884 studierte ich 2 Semester in Heidelberg, woselbst ich im Winter 1884/85 meiner halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe genügte, danach in Freiburg, und gehöre seit Oktober 1886 der hiesigen Universität an.

Das Examen rigorosum bestand ich am 23. Juli 1888.

Meine academischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten:

in Halle: Bernstein, Eberth, Knoblauch, Kraus, Solger, Volhard, Welcker.

In Heidelberg: Arnold, Czerny, Erb, Mommsen, Weil.

In Freiburg: Bäumler, Engelhardt, Hegar, Kast, Kraske, Mayer, Thomas, Wiedow.

In Bonn: Binz, Burger, Doutrelepoint, Finkelnburg, Finkler, Kocks, Koester, Krukenberg, von Mosengail, Nasse, Prior, Ribbert, Rühle, Rumpf, Saemisch, Tredenburg, Ungar, Veit, Walb, Witzel.

Allen diesen hochverehrten Herren meinen aufrichtigen Dank.

Thesen.

1. Die Regeneration von verloren gegangenem Thyreoidealgewebe erfolgt durch karyokinetische Teilung und Vermehrung der epithelialen Elemente.
 2. Zur Verhütung von consecutiver Wehenschwäche im Nachgeburtstadium empfiehlt sich die Darreichung von secale cornutum im Austreibungsstadium.
 3. Ausgedehnte Varicen der unteren Extremität behandelt man am besten durch Unterbindung und Durchschneidung der vena saphena magna.
-

15057

1926
66

1926
66