

V.

Ueber die Regeneration des Schilddrüsen- gewebes.

Von Prof. Dr. Ribbert in Bonn.

Es liegen bisher keine eingehenden Untersuchungen darüber vor, ob nach Entfernung eines Theiles der Schilddrüse eine völlige oder theilweise Regeneration des verloren gegangenen Gewebes eintritt, wie wir sie für die Leber und Niere, für die Speichel- und Meibomschen Drüsen durch Podwyssozki¹⁾, für die Milchdrüse durch Coën²⁾ kennen gelernt haben. Nur Canalis³⁾ machte die Mittheilung, dass nach Entfernung kleiner Theile der Drüsen bei Hunden und Kaninchen spärliche Kerntheilungsfiguren im Epithel in der Umgebung der Wunde auftreten. Das physiologische Wachsthum erfolgt nach Canalis und Tizzoni bei Gegenwart zahlreicher Mitosen im Epithel, die dagegen bei erwachsenen Thieren ganz fehlen. Ihre Abwesenheit kann, wie in der Leber, Niere und den Speicheldrüsen auf eine grosse Beständigkeit der Epithelzellen bezogen werden.

Das Interesse nun, welches die chirurgischen Erfahrungen und die physiologischen Studien über die Exstirpation der Schilddrüse erweckt haben, lässt einige Mittheilungen über die Regenerationsfähigkeit ihres Gewebes gerechtfertigt erscheinen⁴⁾. Am nächsten liegt hier natürlich der Gedanke an das Verhalten der bei den Kropfoperationen jetzt gewöhnlich zurückgelassenen

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. Beiträge von Ziegler und Nauwerck. Bd. I u. II.

²⁾ Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Milchdrüse. Ib. Bd. II.

³⁾ Sulla scissione degli elementi nella ghiandola tiroide. Mitth. aus dem Laboratorium von Bizzozero 1885.

⁴⁾ Ein Theil der Versuche wurde schon von Neumeister in seiner Dissertation beschrieben: Experimentelle und histologische Untersuchungen über die Regeneration der Glandula thyreoidea. Bonn 1888.

Schilddrüsenreste. Aber freilich hat man es hier meist mit pathologisch verändertem Gewebe zu thun, für welches die an normalen Organen gewonnenen Resultate nicht ohne Weiteres Gültigkeit haben. Zudem ergeben die bisherigen (von J. Wolff¹⁾) zusammengestellten und erweiterten Mittheilungen, da sie sich auf Beobachtung am Lebenden beschränken, keine Anhaltspunkte für regenerative Vorgänge an den Resten des Kropfes. Denn Wolff sah in seinen Fällen stets eine Verkleinerung der zurückgebliebenen Theile und wenn Bruns eine Volumszunahme beobachtete, so ist doch nicht zu entscheiden, ob sie auf einer Neubildung von Alveolen oder auf einer Vergrößerung der restirenden beruht.

Zum Studium der fraglichen Verhältnisse schnitt ich aus der einen Hälfte der Schilddrüse bei Kaninchen und Hunden längliche Stückchen mit der Scheere oder dem Messer aus und exstirpirte die betreffende halbe Drüse nach verschieden langer Zeit. Die Härtungs- und Färbemethoden waren die üblichen. Ich beschränke mich in den nachfolgenden Darstellungen auf das Wichtigste, da anderenfalls manche Angaben nur Wiederholungen dessen darstellen würden, was durch die Beobachtungen über die übrigen Drüsen bereits festgestellt wurde. Ich denke hier vor Allem an die Bildung des Bindegewebes, die in bekannter Weise unter Wucherung der vorhandenen fixen Elemente ohne Betheiligung der anfänglich reichlich vorhandenen mehrkernigen Leukocyten vor sich ging.

Im Interesse einer besseren Verständigung schicke ich mit wenigen Worten eine Uebersicht über den allgemeinen Verlauf der Heilung voraus. Der Defect hatte in den quer durch die Drüse angelegten Schnitten ungefähr keilförmige Gestalt mit nach innen gerichteter Spitze. Die Wunde wurde anfangs von einem Bluterguss ausgefüllt, in welchen vom Rande her Bindegewebe mit Gefäßen einwucherte und naturgemäss zunächst die Spitze des Keiles ausfüllte, allmählich aber auch die breiteren Abschnitte desselben einnahm. Gleichzeitig mit dieser Wucherung begannen auch Regenerationsvorgänge am Epithel, die zur Neubildung von Alveolen führten. Jedoch durchwuchs das junge

¹⁾ Weitere Beiträge zur Lehre vom Kropf. Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 27 u. 28.

Drüsengewebe grössere Defecte nicht in ganzer Ausdehnung, sondern beschränkte sich auf die dem restirenden Gewebe benachbarten Abschnitte, während nach Excision kleinerer Stückchen die Regeneration relativ beträchtlicher war.

Während 24 Stunden nach dem Eingriff ausser einer Vermehrung der mehrkernigen Leukocyten in dem Bluterguss keine wichtigen Veränderungen zu bemerken waren, zeigten sich in den Präparaten nach 48 Stunden deutliche Regenerationsvorgänge des Bindegewebes und Epithels. In den Alveolen des Randes waren einzelne Zellen geschwellt, sprangen weiter als die anderen in das Lumen vor und in ihnen lagen gut ausgeprägte Mitosen.

Nach 3 Tagen hat die Bindesubstanz in Gestalt eines grosszelligen Keimgewebes beträchtliche Theile des Keiles ausgefüllt. In dem anstossenden Drüsengewebe finden sich weiter vorgeschrittene Neubildungsprozesse. Manche Alveolen zeigen wieder in einer, selten in mehreren nach innen prominirenden, vergrösserten Epithelien Kerntheilungsfiguren. Einzelne Drüsenträume, meist solche, die der Oberfläche des Organes nahe lagen, besaßen an der dem Defect zugekehrten Seite oder in ganzem Umfange ein mehrschichtiges Epithel mit einzelnen Mitosen. Manchmal schien es, als sei durch die Wucherung der ganze Raum der Alveolen mit Zellen ausgefüllt. Dicht an solche Drüsenpartien anstossend sah man nun in der Granulationszone liegend kleine, 4—8—10 Zellen umfassende Gruppen von Drüsenzellen, die zwar den Alveolen ähnlich angeordnet, von ihnen aber durch die geringere Anzahl der Epithelien und durch den Mangel eines Lumens unterschieden waren. Sie standen zum Theil untereinander in schmalerer oder breiterer Verbindung und andererseits gingen sie hier und da auch über in die durch jene Epithelwucherung ausgezeichneten Alveolen. Sie stellen demnach nichts anderes dar, als neugebildete Sprossen der alten Alveolen und lassen die fortlaufende Proliferation noch an der Gegenwart ziemlich zahlreicher Mitosen erkennen. Sie bilden aber bis dahin nur eine einfache oder doppelte Lage in dem an die restirende Drüsensubstanz angrenzenden Bindegewebe und zwar nicht am ganzen Umfang des Defectes, sondern nur an der breiteren Basis desselben.

Nach 4 Tagen ist das Blutgerinnsel bis auf eine schmale Lage an der Oberfläche von Bindegewebe durchsetzt. In ihm finden sich an gleicher Stelle wie vorher wiederum ähnliche jugendliche Alveolen, die aber nun schon zahlreicher geworden sind, grössere Gruppen bilden und zum Theil einen deutlichen, wenn auch kleinen Hohlraum zeigen. Sie stellen hier und da lange schlauchförmige Züge da und nicht selten lässt sich ihr Uebergang in die alten Alveolen verfolgen. In letzteren bemerken wir ähnliche Wucherungserscheinungen wie in früheren Stadien: Kerntheilungsfiguren in einzelnen Epithelien, zwei- und mehrschichtige Lagerung der vermehrten Zellen und an einzelnen Stellen vollkommene Ausfüllung des Hohlraumes durch die gewucherten Epithelien.

In einem Präparate vom siebenten und einem vom achten Tage sind die beschriebenen Verhältnisse in weiterer Ausbildung wiederzuerkennen. Zwar sind die neugebildeten Alveolen nicht oder nur wenig zahlreicher, aber ihre Entwicklung ist weiter fortgeschritten. Sie sind grösser, schärfer von einander getrennt und zeigen zum grossen Theil ein Lumen, welches zwar meist noch klein ist, aber doch zuweilen schon deutliche Colloidmasse enthält. Mitosen finden sich in dem alten und neugebildeten Drüsengewebe nur noch in geringer Zahl.

Ein 11 Tage nach dem Eingriff untersuchtes Object bot einige bemerkenswerthe Besonderheiten. Der Defect war beträchtlich grösser angelegt als in den früheren Stadien und so war eine entsprechend umfangreiche Menge neugebildeten Bindegewebes vorhanden, demgegenüber das an drei Stellen regenerirte Drüsengewebe nur einen kleinen Raum einnahm. An zwei der Oberfläche nahe gelegenen Partien war die Neubildung von Alveolen ähnlich vor sich gegangen wie in den früheren Stadien. Nur fanden sich hier zwischen rundlichen Alveolen einzelne besonders lange schlauchförmige Bildungen mit schmalen Lumen, welches noch frei von Colloid war. Sie lagen, parallel mit den umgebenden Faserzügen des Bindegewebes, stiessen aber nicht direkt an die restirende Drüsensubstanz an, sondern waren mit ihr durch weiter ausgebildete colloidhaltige, rundliche und längliche Alveolen in Zusammenhang. Etwas abweichend war ein Regenerationsvorgang in der Tiefe des Defectes. Hier sah man

einen umfangreicheren scharf durch Bindegewebe begrenzten Complex neugebildeten epithelialen Gewebes, welches durch eine schmale Brücke mit dem alten Drüsengewebe zusammenhing. Er bestand gleichmässig aus zahlreichen dicht gedrängten nur durch feinste Septa von einander unvollkommen abgegrenzten alveolenähnlichen Gruppen von Epithelzellen, die aber zum Theil den Anfang einer Lumenbildung zeigten. Beim Uebergang in das normale Gewebe wurde die alveoläre Anordnung deutlicher, die Lumina wurden grösser.

In einem weiteren Versuche wurde die Schilddrüse eines jungen Kaninchens 14 Tage nach der Exstirpation eines keilförmigen Stückchens extirpiert. Die Stelle des früheren Defectes war in den Schnitten leicht wieder aufzufinden, die Regeneration aber dem Abschluss nahe. Es fand sich an der fraglichen Stelle eine beträchtliche Verdickung der Kapsel durch ein noch zellreiches Bindegewebe, die regenerirte Partie war aber gegen das normale Drüsengewebe nicht mehr in leicht erkennbarer Grenze abgesetzt. Die neugebildeten Alveolen zeichneten sich zwar dadurch aus, dass sie zum Theil über das Niveau des normalen Drüsengewebes in das verdickte Bindegewebe vorsprangen, dass sie durchschnittlich kleiner als normal waren, dass sie unregelmässige Contouren hatten und intensiver gefärbt erschienen, aber in die alte Drüsensubstanz, in welcher sie als kleine keilförmige Gruppe hineinragten, gingen sie unter allmählicher Annahme regelmässigerer Form und schwächerer Färbung unmerklich über. Der intensivere Farbenton des ganzen Bezirkes beruhte theils auf grösserer Dichtigkeit der Kerne, theils auf dem kleineren Umfange der einzelnen Epithelien, deren Kerne so dichter zusammenlagen. Einzelne Alveolen waren gross, ungefähr vom Durchmesser der normalen Drüsenträume und enthielten reichliches Colloid, andere waren viel kleiner, wieder andere lang ausgezogen, manche unter diesen gewunden und buchtig, einzelne hatten noch kein Lumen und bildeten nur eine Gruppe dichtgedrängter Epithelien. Hier und da sah man den Zusammenhang zweier oder mehrerer Alveolen untereinander, die grösseren zeigten zuweilen solide Fortsätze. Sie wurden durch kernreiche Bindegewebssepten von einander getrennt, die durchschnittlich etwas breiter waren als in der normalen Drüse.

In einem Präparate vom 18. Tage war die Regeneration so weit fortgeschritten, dass die Stelle des Defectes fast allein noch an einer umschriebenen Verdickung der bindegewebigen Kapsel kenntlich war. An dem Drüsengewebe selbst verrieth sich der Ort der Operation nur durch eine Gruppe kleinerer, etwas intensiver gefärbter und leicht unregelmässig geformter Alveolen.

Den bisher beschriebenen Versuchen an Kaninchen reihen sich Experimente an 2 Hunden mit ähnlichem Resultate an. Aus jeder Drüsenhälfte wurde bei beiden Thieren je ein keilförmiges Stück in der Längsrichtung des Organes ausgeschnitten und die Entfernung der halben Drüsen nach 4, 5, 7 u. 8 Tagen vorgenommen.

In der Hauptsache stimmen alle Ergebnisse mit den bei den Kaninchen beschriebenen überein. Die Regeneration der specifischen Drüsenbestandtheile beschränkte sich auch hier auf die Ränder der Wunde, während der übrige Theil des hier entsprechend der Grösse des Organes umfangreicheren Defectes durch ein rasch faserig werdendes Bindegewebe ausgefüllt wurde. Ich kann mich daher mit einer summarischen Schilderung begnügen.

Der anfänglich mit Blut ausgefüllte Defect wird bald von Granulationsgewebe durchwachsen und ist schon am fünften Tage grösstentheils von ihm eingenommen. Die Neubildung von Drüsengewebe beschränkt sich auf einen Saum am Rande der keilförmigen Wunde, die demgemäss in ihren breiteren äusseren Theilen vorwiegend von Bindegewebe ausgefüllt wird. Je mehr in der Tiefe die beiden Seiten des Defectes sich nähern, desto mehr rücken natürlich auch die regenerirenden Säume zusammen, bis sie verschmelzen oder nur noch einen schmalen medianen Streifen von Granulationsgewebe zwischen sich lassen. Die Regeneration ist nicht im ganzen Umfange des Keiles gleich ausgesprochen, bald stärker, bald schwächer, bald auch ganz fehlend. Ueberall aber kann man die neugebildeten Alveolen leicht von dem alten Drüsengewebe unterscheiden. In diesem sind die Epithelien niedrig, ihre Kerne intensiv und gleichmässig gefärbt und klein, vielfach (ob in Folge der Härtung?) etwas eckig, doch haben die Epithelien fast die doppelte Höhe und auch ihre Kerne sind grösser, blasser gefärbt, bläschenförmig. Zuweilen ist in umfangreicheren

Alveolen das Epithel an der dem Defect abgewandten Seite klein und geht an der anderen allmählich in die grosszellige Beschaffenheit über. Ausser durch das veränderte Aussehen giebt sich die Neubildung von Epithel auch durch die Anwesenheit von Mitosen zu erkennen. Sie waren jedoch nicht so zahlreich wie in den Präparaten von Kaninchen, zum Theil vielleicht deshalb, weil ich versäumt hatte, die Organe zur Härtung in genügend dünne Scheiben zu zerlegen.

Das neugebildete Drüsengewebe besteht aus rundlichen oder ovalen oder stark in die Länge gezogenen Gruppen von Epithelien, in denen hier und da, zumal in den älteren Präparaten, ein Lumen sichtbar wird. Sie stehen unter einander mehrfach in Verbindung, wie sich besonders beim Wechsel der Einstellung verfolgen lässt. An manchen Stellen zeigen sie auch noch einen Zusammenhang mit den alten Alveolen, deren Epithel dann den grosszelligen Charakter hat und continuirlich in das der neugebildeten Gruppen übergeht.

Die Untersuchung hat also ergeben, dass ähnlich wie in anderen drüsigen Organen auch in der Thyreoidea eine Regeneration von functionellen Bestandtheilen erfolgt. Es bilden sich durch Proliferation der Epithelien der alten Alveolen neue Drüsenräume, die anfänglich klein und ohne Lumen, später grösser werden und einen Hohlraum bekommen, der sich mit Colloid füllt. Kleinere Defecte werden wieder ganz durch neugebildetes Drüsengewebe geschlossen, grössere lassen nur am Rande eine ungleichmässige Regeneration erkennen, während die mittleren Abschnitte durch Bindegewebe ausgefüllt werden.

Die verschiedenen Theile der Schilddrüse sind nicht alle in gleichem Maasse an der Regeneration theilhaft. Im Allgemeinen überwiegen die Proliferationsvorgänge der peripherischen die der central gelegenen Alveolen, ein Umstand, der wohl damit zusammenhängt, dass bei dem centrifugalen Wachsthum des Organes die peripherischen Theile die jüngeren und daher wohl noch wachsthumsfähigeren sind. Auf den Gegensatz von äusserer und innerer Zone hat auch Wölfler¹⁾ hingewiesen und zwischen

¹⁾ Ueber die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Monogr. Berlin, Hirschwald 1883.

einer Rinden- und Markschrift unterschieden. Erstere ist beim Menschen zur Zeit der Geburt nicht selten hauptsächlich zusammengesetzt aus soliden längeren Zügen und rundlichen Haufen von Zellen und lässt sich auch bei Erwachsenen noch von den centralen Theilen unterscheiden. Bei Hunden und Kaninchen ist eine solche Differenzirung nicht deutlich zu erkennen, sie macht sich aber bei den Regenerationsvorgängen wieder geltend.

Die Neubildung der Alveolen erfolgt nach dem Typus der embryonalen Entwicklung. Es bilden sich solide Sprossen, die als kürzere oder längere Züge in das Bindegewebe hineinwachsen und sich dann in kleinere Gruppen von Zellen zerlegen, die nun ein Lumen bekommen und in dasselbe Colloid abscheiden.

Die Regenerationsvorgänge laufen verhältnissmässig langsam ab. Podwyssozki hat hervorgehoben, dass die Zellproliferation in den einzelnen Drüsen zu verschiedener Zeit eintritt. Während er in den Meibom'schen Drüsen schon nach 5—10 Stunden Kerntheilungsfiguren sah, traten sie in der Leber erst während des zweiten Tages und im Pankreas noch später auf. In unserem Object fanden wir am Ende des ersten Tages noch keine Mitosen, zahlreiche dagegen am Ende des zweiten, so dass wir die Schilddrüse nach der Schnelligkeit des Eintrittes regenerativer Vorgänge ungefähr auf die gleiche Stufe mit der Leber stellen können.
