

**XXII.****Beitrag zur Involution der Thymusdrüse.**

Von Dr. G. Sultan,

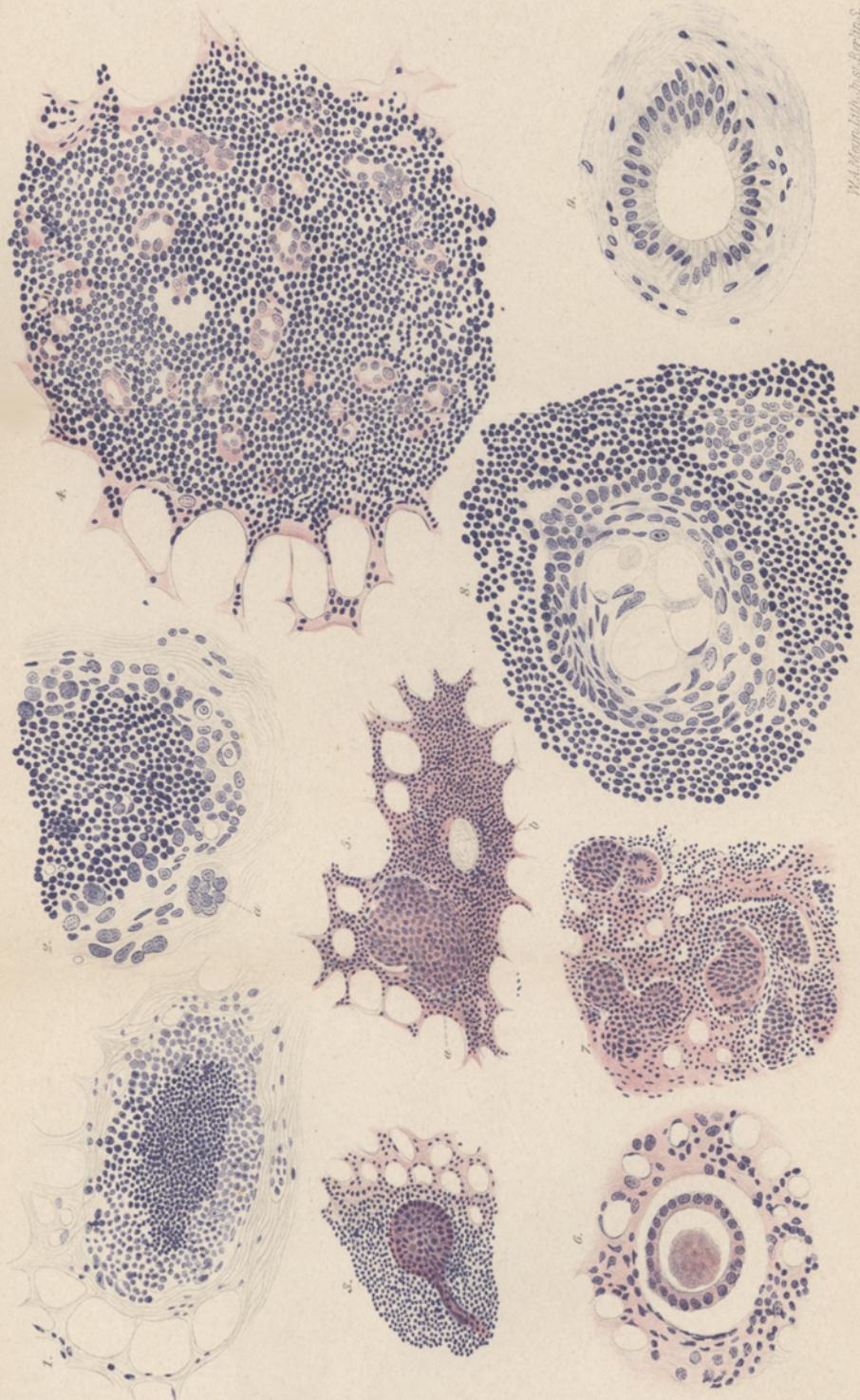
Privatdocenten und Assistenzarzt der Kgl. chirurg. Universitäts-Klinik zu Göttingen.

(Hierzu Taf. XIII.)

Wenige Organe des menschlichen Körpers sind trotz umfangreicher und gründlicher Untersuchungen uns so fremd geblieben, wie die Thymusdrüse, deren Function uns noch heute gerade so unverständlich ist, wie ihr ebenso räthselhaftes Verschwinden. Ja sogar über die histologischen Veränderungen im Verlauf dieser Involution, zu denen die vorliegende Arbeit einen Beitrag liefern soll, hat sich bislang eine Einigung der differirenden Anschauungen nicht erzielen lassen.

Im Jahre 1890 erschien eine interessante Abhandlung Waldeyer's<sup>1)</sup>, in der er auf Grund eines grossen Leichenmaterials nachweisen konnte, dass die Thymusdrüse bis in's späteste Alter hinein ihre äussere Form in Gestalt eines „retrosternalen oder thymischen Fettkörpers“ constant beibehält, in welchem sich bei mikroskopischer Untersuchung immer noch deutliche Reste von Thymusgewebe mehr oder minder reichlich vorfinden. Hatten alle die früheren histologischen Arbeiten über die Involution schon bei jugendlichen menschlichen Thymusdrüsen Halt gemacht, so durfte man hiernach vielleicht erwarten, durch vergleichende mikroskopische Untersuchungen dieses thymischen Fettkörpers in den verschiedenen Altersstufen über die feineren histologischen Vorgänge bei der Rückbildung der Thymus näheren Aufschluss zu erlangen. Auf Anregung des Herrn Geheimrath Neumann in Königsberg i. Pr., dem ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen nicht unterlassen will, unterzog ich mich im dortigen pathologischen Institut

<sup>1)</sup> Waldeyer, W., Die Rückbildung der Thymus. Sitzungsber. der Kgl. preuss. Akad. der Wissensch. Berlin 1890. S. 433.



diesen Untersuchungen, die vor längerer Zeit bereits abgeschlossen waren und deren Publication nur aus äusseren Gründen bisher unterblieben war. Ohne Auswahl, wie das Material zufällig sich darbot, konnte ich über 20 Fälle verfügen, die sich auf folgende Altersstufen vertheilen:

2	Leichen	im Alter von	20—30	Jahren
4	-	-	30—50	-
7	-	-	50—60	-
1	Leiche	-	72	-

ausserdem 3 Kindesleichen im Alter von 2—3 Monaten und 3 menschliche Embryonen im Alter von etwa 7, 12 und 20 Wochen. Gewöhnlich wurde die ganze Thymus, bezw. der thymische Fettkörper exstirpiert und theils in Alkohol, theils in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet; nach Zerlegung in kleinere Stücke wurden diese in Celloidin eingebettet und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin oder mit Pikrocarmine gefärbt.

Bis auf einen Fall konnten in dem exstirpierten Fettgewebe stets Thymusreste nachgewiesen werden; dass der „thymische Fettkörper“ sich nicht immer in der angegebenen typischen Form herausschälen liess, findet wohl dadurch seine Erklärung, dass mir fast ausschliesslich Leichen zur Verfügung standen, bei denen die vollständige Brustsection bereits gemacht war, und so liegt auch die Möglichkeit nahe, dass für die eine negativ ausgefallene Untersuchung benachbartes mediastinales Fettgewebe entnommen worden war.

Bevor ich auf die Ergebnisse meiner Untersuchungen eingehe, möchte ich kurz über die hier in Frage kommende Literatur referiren. Eingehendere histologische Beschreibungen des Involutionsvorganges der Thymus auf Grund genauer mikroskopischer Untersuchung finden wir zuerst bei Ecker<sup>1)</sup> und bei Friedleben<sup>2)</sup>, während die Angaben früherer Autoren, als deren Hauptvertreter wir Astley Cooper<sup>3)</sup> und Simon<sup>4)</sup> zu betrachten haben, über

<sup>1)</sup> Ecker, Blutgefäßdrüsen. Handwörterbuch der Physiol. von R. Wagner. Bd. IV. 1853.

<sup>2)</sup> Friedleben, A., Die Physiologie der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit. Frankfurt a. M. Literarische Anstalt. 1858.

<sup>3)</sup> Astley Cooper, The anatomy of the thymus gland. London 1832.

<sup>4)</sup> Simon, A physiological essay of the thymus gland. London 1845.

die Afanassiew<sup>1)</sup> und Watney<sup>2)</sup> des näheren berichten, für uns nur noch historischen Werth besitzen. Ein grosser Theil der späteren Untersucher wandelt in dieser Frage vollständig in den Spuren Friedleben's und Watney's, ohne eigene neue Gesichtspunkte geltend zu machen.

Nach Ecker verwandelt sich die Thymus nach der Periode ihrer Blüthe unter Abnahme des Volumens und Gewichtes in Fett und Bindegewebe. „Der gewöhnliche Gang (der Involution) ist wohl der, dass die um die Drüsenkerne gebildeten Zellen sich mit Fett füllen, das sich entweder in Form von Körnchen oder als flüssiger Inhalt in denselben ansammelt. Die auf diese Weise gebildeten Fettzellen, welche man secundäre nennen kann, da sie erst aus Drüsenzellen hervorgehen, persistiren wohl theils als solche, theils gehen sie zu Grunde und lassen das enthaltende Fett austreten.“ „Die Umwandlung in Bindegewebe lässt sich namentlich in einzelnen Fällen, wo sie auf grössere Strecken ohne Fettbildung auftritt, verfolgen. Man sieht dann einzelne Läppchen und Acini, die der Form nach noch ganz deutlich sind, aber aus länglichen Kernen bestehen, welche in eine strukturlose Masse eingebettet sind und sich nur schwer von einander isoliren lassen.“

Friedleben sieht die Ursache der Involution in einer Degeneration der vasomotorischen Nerven, als deren Folge Verengerungen der Arterien und dadurch immer mehr um sich greifende Ernährungsstörungen des ganzen Organs sich geltend machen. Nach ihm spielt sich der Vorgang der normalen Veränderungen und des normalen Schwundes der Thymus folgendermassen ab: „Die schon im Kindesalter vortretende Zunahme der bindegewebigen Grundlage der Thymus steigt langsam aber stetig bis zum Mannesalter. Sie kann streng genommen nur als eine Einleitung, als eine Vorbereitung zu späteren Veränderungen betrachtet werden; sie ist nicht einmal eine der Thymus ausschliesslich zukommende Erscheinung, denn sie findet sich wieder

<sup>1)</sup> Afanassiew, B., Weitere Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung der Thymus und der Winterschlafdrüse der Säugethiere. Archiv für mikroskop. Anat. Bd. XIV. 1877. S. 343.

<sup>2)</sup> Watney, The minute Anatomy of the Thymus. Physiol. Transactions London. Vol. 173. P. III. 1883.

in allen Drüsengeweben, von der Leber, Milz, Pankreas, Speicheldrüsen bis herab zu den Lymphdrüsen. In der Thymus wird sie nur deshalb erfolgreicher, weil unmittelbar an sie die Umwandlung des Drüsengewebes sich anreibt, so dass beide sozusagen in einander aufgehen. Die eigentliche Umänderung ihres Gefäßsystems, welche eine Verengerung der Arterien, Erweiterung und Varicositäten der Venen, also verlangsamten Kreislauf und tragen Stoffwechsel zur nächsten Folge hat und weiterhin zu Veränderungen der Gestalt des Organs, zur Obliteration seiner Gefäße, zu vermehrter Ausscheidung von Fett führt, diese eigentliche Umänderung beginnt von dem Augenblicke an, wo die Nerven anfangen, sich zu verändern, wo sie aufhören, Leiter centraler Erregung zu sein; dies geschieht aber gegen die Mannesjahre hin.“

Nach His<sup>1)</sup>) ist die physiologische Form der Involution „die allmähliche Verödung oder besser Verdrängung des Drüsengewebes durch eine auf der Oberfläche der Acini und in den Scheidewänden zwischen ihnen auftretende Fettablagerung“.

Eine sehr eingehende Schilderung des Involutionsvorganges liefert Watney (l. c.): den ersten Anfang, den er bereits in das fötale Leben verlegt, sieht er in dem Auftreten von epitheloiden und „Granular“-Zellen, während sich später eine Verdickung des reticulären Netzwerkes der Rinde entwickelt, dessen Züge ebenso breit oder noch breiter als die Maschen werden; zu derselben Zeit verbreitere sich die Adventitia der Gefäße und unter allmählicher Zunahme dieser Veränderungen seien schliesslich die Lymphkörperchen in ein neues Gewebe eingeschlossen, in dem sich dann auch Fibrillen bilden. Ein weiterer wichtiger Factor bei der Involution sei ferner die Zunahme des Bindegewebes zwischen den Follikeln; hier finde eine Ablagerung von sogenannten Plasmazellen statt, deren jede um den ovalen Kern eine beträchtliche Zone Protoplasma besitze. Dies Protoplasma enthalte Granula, die in mancher Beziehung Hämoglobin-körnchen<sup>2)</sup> ähneln. Durch dieses Wachsthum des interfolliculären

<sup>1)</sup> His, Beiträge zur Kenntniss der zum Lymphsystem gehörigen Drüsen. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie von v. Siebold und Kölliker. Bd. X. Leipzig 1860. S. 333.

<sup>2)</sup> Wahrscheinlich, wie auch Schaffer hervorhebt, eine Verwechslung mit eosinophilen Granulationen.

Gewebes und Fettes werde die Involution offenbar unterstützt und der Follikel gleichsam zusammengedrückt. So nehme die Drüse stetig an Umfang ab, obgleich die Blutgefäße sich vermehren und werde in Bindegewebe, bei den Säugern schliesslich in Fettgewebe verwandelt.

Waldeyer (a. a. O.) unterscheidet 3 Entwickelungsstadien und spricht von einer epithelialen, lymphoiden und verfetteten Thymus. Was die Art der Fettumbildung anlangt, so schliesst er sich den Ansichten von Friedleben, His und Watney an.

Einen grundsätzlich anderen Standpunkt nimmt Afanassiew (a. a. O.)<sup>1)</sup> ein, über dessen Ausführungen ich etwas eingehender berichten muss. Ausgehend davon, dass die concentrischen oder Hassal'schen Körperchen durch Endothelwucherung — besonders venöser Gefässe und Capillaren — entstünden, glaubt er, wie vor ihm schon Cornil und Ranvier<sup>2)</sup>, „dass die Gefässe und die in ihnen sich entwickelnden concentrischen Körper als Ausgangspunkt für alle weiteren extrauterinen Veränderungen der Thymus anzusehen sind“. . . . „An einigen Stellen, besonders an den Capillaren, kommt ein vollständiger Verschluss durch die endothelialen Pfröpfe zu Stande. In diesem Stadium infiltrirt sich das neben den Gefässen und der Adventitia liegende Ge- webe mit rothen und weissen Blutkörperchen und als Folge dieser Infiltration kommt in einer späteren Periode eine Vermehrung des Bindegewebes in der Richtung der Gefässe und eine Verdickung der Adventitia der venösen Stränge zu Stande.“ „Bei längerer Existenz der concentrischen Körper verfallen die endothelialen Elemente einer regressiven Metamorphose. Zuerst werden die Plättchen homogen, die Kerne bekommen ein granuli- tes Aussehen, dann verschwinden letztere gänzlich, sehr oft an ihrer Stelle Lücken in den Plättchen hinterlassend, so dass man physalidenartige Gebilde bekommt. Zuletzt schmelzen diese kernlosen Plättchen des Endothels zusammen und stellen eine homogene Masse ohne jede Spur von Contouren der einzelnen Zellen dar.“ „Nachdem die concentrischen Körper einer solchen regressiven Metamorphose unterworfen waren, schrumpfen sie

<sup>1)</sup> Afanassiew, B., Ueber die concentrischen Körper der Thymus.  
Archiv für mikr. Anat. Bd. XIV. 1877. S. 1.

<sup>2)</sup> Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie patholog. Paris 1869. p. 135.

allmählich ein und werden von dem wuchernden Bindegewebe verdrängt. Dieses Verschwinden der concentrischen Körper erklärt vollständig den Umstand, dass in den letzten Stadien der Involution der Thymusdrüse die Anzahl derselben geringer ist, und dass hauptsächlich Bindegewebe und Fett prävaliren.“ „Der Untergang der Gefässe und der interstitielle Prozess sind die Hauptmomente, die die Involution der Drüse verursachen; die concentrischen Körper aber repräsentiren, wie wir oben gesagt, nur den Ausdruck der Ursache, durch deren Vermittelung die Verödung der Gefässe zu Stande kommt.“ „Der Untergang der Thymusgefässe und die Veränderungen der Intima derselben bringen ausser der Bildung der concentrischen Körper Störungen in der Blutcirculation zu Stande, die sich durch das Auswandern einer grossen Zahl weisser und rother Blutkörperchen manifestiren. Das Auftreten dieser Elemente in dem Gewebe der Thymusdrüse führt wiederum eine andere Reihe von Veränderungen nach sich, die hauptsächlich eine Wucherung des Bindegewebes und eine Bildung von Pigment zur Folge haben. Die Intensität beider Prozesse ist eine verschiedene; so prävalirt bei einigen Thieren die Bindegewebswucherung, bei anderen die Pigmentbildung.“ „Die Wucherung des Bindegewebes fängt in der Nachbarschaft der Gefässe an, und verbreitet sich nachher über alle Theile des Follikels; die fest neben einander eingelagerten drüsigen Elemente der Follikel werden durch das neugebildete Bindegewebe aus einander gedrängt und zusammengepresst, in Folge dessen verkleinern sie sich, und nehmen eine unregelmässige Form an; noch später tritt in den drüsigen Elementen eine Fettkörnchenbildung auf, und sie zerfallen. Im Verhältniss zum Untergang der Lymphelemente wird die Quantität des Bindegewebes immer grösser und an vielen Stellen, besonders an der Peripherie der Follikel nimmt es den Charakter des Fettgewebes an.“ „Die Bildung der concentrischen Körper geht, wie wir oben gesehen haben, diesem Prozesse voran; sobald aber die Bindegewebswucherung eine bedeutende Grösse erreicht hat, gehen die concentrischen Körper unter dem Einfluss verschiedener regressiver Metamorphosen ihrer Elemente zu Grunde und die Entwicklung von neuen Körpern in den verödeten Follikeln findet nicht mehr statt.“

So verlockend diese Vorstellung der Involution auch ist, so sind doch wichtige Bedenken dagegen erhoben worden und besonders Stieda<sup>1)</sup>) war es, der die Deutung der concentrischen Körper als aus obliterirten Gefässen hervorgegangene Gebilde auf's Entschiedenste zurückwies und somit auch den von Afanassiew angenommenen Einfluss auf die ganze Involution leugnete. Er hält vielmehr die concentrischen Körper mit His<sup>2)</sup>) für Reste der ursprünglichen Epithelanlage der embryonalen Thymus und sieht in der Thatsache, dass die genannten Körper sich bereits bei Embryonen finden, einen Beweis gegen die Deutung derselben als obliterirte Gefässse. Des weiteren konnte Stieda, entgegen der Annahme Afanassiew's, niemals an Injectionspräparaten einen Zusammenhang zwischen den concentrischen Körpern und den injicirten Gefässen sehen und betont schliesslich, dass neben den aus Zellaggregaten bestehenden geschichteten Körpern auch noch vereinzelte Zellen derselben Beschaffenheit im Thymusgewebe vorkommen, deren Abstammung von Gefässendothelen vollends unerklärlich sei.

Amann's<sup>3)</sup>) Untersuchungen betreffen hauptsächlich Studien über die Natur der concentrischen Körper, deren Abstammung er vom Bindegewebe herleitet und über das von einigen Autoren angenommene Vorhandensein eines Centralkanals.

Unter den in der neueren Zeit erschienenen Arbeiten finden wir für die uns interessirenden Fragen weder bei Trisethau<sup>4)</sup>), noch bei Hennig<sup>5)</sup> — die überdies von Schaffer<sup>6)</sup> scharf kritisirt werden — einen Beitrag. Schaffer<sup>7)</sup> selbst erwähnt

<sup>1)</sup> Stieda, L., Untersuchungen über die Entwicklung der Gland. thymus, Gl. thyreoidea und Gl. carotica. Leipzig 1881.

<sup>2)</sup> His, Menschliche Embryonen. I. S. 56. Leipzig 1880.

<sup>3)</sup> Amann, A., Beiträge zur Anatomie der Thymusdrüse. Diss. Zürich 1882.

<sup>4)</sup> Trisethau, W., Die Thymusdrüse in normaler und pathologischer Beziehung. Diss. Halle 1893.

<sup>5)</sup> Hennig, C., Die Krankheiten der Thymusdrüse. Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten. Tübingen 1893.

<sup>6)</sup> Schaffer, J., Kritische Bemerkungen über einige neuere Thymusarbeiten. 1894. Internationale Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. XI.

<sup>7)</sup> Schaffer, J., Ueber den feineren Bau der Thymus und deren Beziehungen zur Blutbildung. (Vorläufige Mittheilung.) Sitzungsber. der

nur kurz, dass er in dem Waldeyer'schen thymischen Fettkörper stets Thymusreste hat nachweisen können und kündigt eine genaue Analyse der zelligen Elemente der Thymus für eine spätere Mittheilung an, die bisher jedoch nicht erschienen ist<sup>1)</sup>). Im Uebrigen kann ich auf das zusammenfassende Referat von Hermann und Tourneux<sup>2)</sup> verweisen.

Meine eigenen Untersuchungen beginnen mit Thymusdrüsengrenzen vom 20. Lebensjahr an und setzen somit da ein, wo die bisherigen Forschungen aufgehört haben.

So fand ich bei einem 21jährigen, im epileptischen Anfall gestorbenen Soldaten (Fall I) eine in Form und Aussehen noch wohlerhaltene Thymusdrüse, die mikroskopisch nur wenig regressive Veränderungen aufweist. Die einzelnen Läppchen sind durch spärliche Fettgewebszüge von einander getrennt, die sich zuweilen auch in die Läppchen selbst hinein fortsetzen. Concentrische Körper sind in grosser Menge vorhanden, doch haben sie zu meist ihre ursprüngliche Struktur verloren und stellen rundliche, in ihrer Grösse sehr variirende Haufen von kernlosen Schollen und Schüppchen dar, während in nur geringer Anzahl noch wohlerhaltene, kernreiche Schichtungskörperchen sichtbar sind. Solche Schollen und Schüppchen findet man nicht selten auch vereinzelt innerhalb des lymphoiden Gewebes. Die grösseren, schollig zerfallenen Körper sind stellenweise von Wanderzellen durchsetzt, andere wieder zeigen beginnende Verkalkung, wie sie von Amann (a. a. O.) beschrieben worden ist. Auffallend an diesen Präparaten ist, dass einzelne Hassal'sche Körperchen von lymphoidem Gewebe in unregelmässiger Weise durchwachsen sind, welches die dann stets auch zerfallenen Zellelemente derselben nach allen Seiten aus einander gedrängt hat; an einigen auf einander folgenden Präparaten sieht man sehr schön, wie Züge lymphoider Zellen mitten durch ein grösseres, ovales, in Zerfall begriffenes Hassal'sches Körperchen hindurchgewachsen sind und es in zwei Hälften getrennt haben<sup>3)</sup>. Veränderungen an den Gefässen sind nicht zu constatiren.

Kais. Akad. der Wissensch. in Wien. Mathem.-physik. Klasse. Bd. CII. Abth. III. 1893. S. 336.

<sup>1)</sup> Auch in einem anderen Bericht werden die uns interessirenden Punkte nicht berührt: Schaffer, J., Ueber die Thymusanlage bei Petromyzon Planeri. Zweite vorläufige Mittheilung über den feineren Bau der Thymus. Sitzungsber. der Kais. Akad. der Wissensch. Math.-naturw. Klasse. 1894. Abth. III.

<sup>2)</sup> Hermann, G., et Tourneux, F., Thymus anatomie, histologie, developpement, physiologie. Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales. Paris. Serie III. T. XVII.

<sup>3)</sup> Dies Verhalten wird man als einen weiteren Beweis gegen die von Afanassiew den concentrischen Körpern zugewiesene Entstehungs-

Ein von diesem wesentlich verschiedenes Bild bietet bereits der Fall II, eine 27jährige Frau betreffend, die an Verblutung gestorben ist. Hier findet man mitten in dem retrosternalen Fettgewebe zerstreut kleine und grössere Gruppen von Thymusparenchym, welches noch alle seine Characteristica erhalten hat. Es trennt sich noch deutlich die Rinden- von der Marksubstanz und neben wohlerhaltenen concentrischen Körpern finden sich schollig zerfallene und zahlreiche vollständig verkalkte. Rings herum um die Thymusnester sieht man eine Anhäufung von etwas grösseren, mit blasigen, chromatinärmeren, ovoiden Kernen versehenen Zellen, welche besonders die kleinen im Fettgewebe liegenden Thymusreste kranzförmig umschließen und zu erdrücken scheinen (Fig. 1). In dünnen Schnitten kann man an einer Reihe von kleinen Gefässen und Capillaren dieser umgebenden Zellschicht eine deutliche Endothelwucherung wahrnehmen, die zuweilen zum vollständigen Verschluss derselben geführt und anscheinend die Hauptmasse der peripherischen Zellzone geliefert hat (Fig. 2). Ob daneben auch, wie es mir wahrscheinlich ist, eine peritheliale Zellwucherung stattfindet, habe ich an diesen Präparaten mit Sicherheit nicht feststellen können.

Die Thymusreste eines 34jährigen, an Miliar-tuberculose gestorbenen Mannes (Fall III) haben nur noch wenig Aehnlichkeit mit dem Bau der Drüse. Es finden sich zwar zahlreiche, der Hauptsache nach aus lymphoiden Zellen zusammengesetzte, grössere und kleinere Parenchymgruppen zerstreut im Fettgewebe, dieselben zeigen aber keine Andeutung einer Thymusstruktur mehr, deuten eine Sonderung in Mark und Rinde nicht einmal an und lassen eigentlich nur durch die relativ zahlreichen concentrischen Körper, die auch hier häufig verkakt sind, ihren Ursprung erkennen. Diese Nester setzen sich aus kleinen, runden, intensiv tingirten, einkernigen, mit schmalem, kaum sichtbarem Protoplasmasaum umgebenen Zellen und solchen mit länglichen, spindelförmigen, ebenfalls stark gefärbten Kernen zusammen und zwar sieht man nicht selten, dass die letzteren Züge und Stränge bilden, welche sich scharf gegen das übrige Gewebe abgrenzen. Innerhalb einiger dieser Zellgruppen nimmt man rundliche Gebilde wahr, die man auf den ersten Blick für Querschnitte eines Drüsenschlauchs zu halten geneigt sein könnte. Sie stellen einen aussen anscheinend von einem Endothelsaum umgrenzten Ring von dicht radiär gestellten, dunkel gefärbten Kernen dar, der im Centrum ein deutliches Lumen aufweist. An zahlreichen Uebergangsformen erkennt man jedoch, dass es sich auch hier um kleine Gefässer mit starker endothelialer Wucherung handelt, wie überhaupt die erwähnten Züge und Stränge spindelförmiger Zellen nur den die Thymusnester überaus zahlreich durchziehenden und häufig dicht bei einander liegenden Gefässchen ent-

weisen betrachten müssen; denn wenn im Beginn der Involution, wie in diesem Fall, die concentrischen Körper bereits zerfallen und überdies von lymphoidem Gewebe direct durchwachsen sind, so dürfte auch aus diesem Grunde die ihnen für die Involution zugeschriebene Rolle fragwürdig erscheinen.

sprechen. Die Peripherie der in das Fettgewebe eingelagerten kleinen Zellgruppen wird ganz ähnlich, wie in Fall II, von einer Zone grösserer, mit blassen, ovalen Kernen ausgestatteten Zellen gebildet, die sich aber nicht so scharf, wie in jenem Fall abgrenzen. Hier haben außerdem die peripherischen Zellen durch Aufnahme kleiner Fettropfen das Bild bereits verändert, und das so entstandene jugendliche Fettgewebe besteht aus dicht bei einander liegenden, grossen, rundlichen Zellen mit einem oder zwei hell gefärbten Kernen, die sich meist bogenförmig einem kleinen, von Protoplasma umschlossenen Fettropfen anschmiegen. Der Raum zwischen diesen jugendlichen Fettzellen wird von einem dünnen und zarten, fibrillären Bindegewebe gebildet. An den grösseren Gefässen, besonders den Arterien, ist die Media in ausgedehntem Maasse verkalkt, häufig in sehr zierlicher Weise in Form der halskrausenähnlichen Faltung der elastischen Intima, die an diesen Stellen denn auch mit in den Bereich der Verkalkung gezogen ist.

In dem thymischen Fettkörper einer 40jährigen, an allgemeiner Carcinosomatose gestorbenen Person (Fall IV) finden sich zahlreiche Zellnester, die der Hauptsache nach aus spindligen Zellen mit intensiv gefärbten Kernen wie in Fall III bestehen. Viele dieser Gruppen bestehen fast ausschliesslich aus dicht bei einander liegenden Gefässchen. Lymphoide Zellen sind nur spärlich noch vorhanden, meist vereinzelt zwischen die erwähnten Gewebszüge verstreut und nur an ganz wenig Stellen bilden sie noch kleine Gruppen und beherbergen hier und da ein zerfallenes concentrisches Körperchen. Im Uebrigen verhalten sich sowohl das umgebende Fettgewebe, wie besonders einzelne Gruppen spindelförmiger Zellen ganz wie im vorigen Fall, und nehmen auch hier durch Bildung scharf abgegrenzter, zuweilen noch mit einem Lumen versehener, drüsenschlauchähnlicher Formen einen vollkommen epitheloiden Charakter an. In einem Präparat sieht man mitten im lymphoiden Gewebe liegend und sich dort scharf abgrenzend eine rundliche, von dichtgestellten, radiär angeordneten, länglichen Kernen umsäumte Gruppe solcher epitheloiden Zellen, in die hinein ein aus den gleichen Zellen bestehender, schmaler Strang — oder zusammengefaltetes Rohr — führt (Fig. 3).

Bei einem 44 Jahre alten Menschen (Fall V) enthält der thymische Fettkörper nur wenige und kleine Reste zellreichen Gewebes mit ganz vereinzelten, gut erhaltenen Hassal'schen Körperchen. Die fast ausschliesslich aus spindelförmigen Zellen zusammengesetzten Nester zeigen eben so wenig, wie das sie umgebende Fettgewebe etwas Besonderes; nur an einer Stelle sieht man auch hier wieder einen sich scharf abhebenden, aus grossen epitheloiden Zellen gebildeten Zellhaufen, ohne dass ein Zusammenhang mit den Gefässen erkennbar wäre.

Die Rückbildung in einem anderen Fall (VI), der auch einen 44 jährigen, an Blasentumor gestorbenen Mann betrifft, ist hier noch nicht bis zum vollständigen Schwund des lymphoiden Gewebes gediehen, welches, wie in den anderen Fällen, in kleinen, unregelmässig gestalteten Gruppen das Fettgewebe durchsetzt. Doch lässt sich an ganz dünnen Schnitten eine sehr starke endotheliale Wucherung der kleinen Venen und Capillaren inmitten der

Thymusnester mit aller Deutlichkeit constatiren, wie die zahlreichen, theilweise fast ganz verschlossenen Lumina im Quer- und Längsschnitt in der diesem Fall entnommenen Abbildung (Fig. 4) es sehr schön zeigen. Im Gegensatz zu Fall II, III und IV, wo diese Endothelproliferation und der damit in Zusammenhang stehende Ersatz des Thymusgewebes durch epitheloide und Spindelzellen hauptsächlich in der Peripherie der Nester vor sich geht, sehen wir hier die gleichen Vorgänge im Innern sich abspielen; auch in diesen Präparaten fehlen nicht jene schon im Fall IV und V beschriebenen und nun typisch wiederkehrenden, sich scharf abgrenzenden Häufchen grosser, mit blass gefärbten, ovalen Kernen versehenen, epitheloiden Zellen, die mit den ursprünglichen Zellelementen der Thymusdrüse nichts mehr gemein haben (Fig. 5). Die nur spärlich vorhandenen concentrischen Körperchen sind meist zerfallen.

Auch in Fall VII, einem 50jährigen, an Arteriosklerose gestorbenen Menschen entnommen, begegnen wir wieder, wie bei dem zuletzt beschriebenen, innerhalb kleiner, vereinzelt im Fettgewebe liegender Zellgruppen, die zu einem guten Theil noch aus lymphoiden Zellen bestehen, relativ häufig jenen rundlichen, aus grossen epitheloiden Zellen zusammengesetzten, scharf umschriebenen Zellcomplexen, während ein Zusammenhang mit Gefässen nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann. Sehr auffallend und nicht ohne weiteres zu erklären ist ein Gebilde, welches sich an zwei Stellen ein und desselben Präparates dieses Falles vorfindet und einen aus einer einfachen Zelllage gebildeten Ring darstellt, der sich von dem ihn umschliessenden Fettgewebe abgelöst hat und mit klumpigen, colloiden Massen erfüllt ist (Fig. 6). Ob das wahrscheinlich als Querschnitt eines cylindrischen Rohres aufzufassende Gebilde in loco entstanden, oder ob es als ein Rest der embryonalen, epithelialen Anlage aufzufassen ist, oder ob man es für den versprengten Keim eines drüsigen Organs — vielleicht Schilddrüse? — halten muss, wage ich nicht zu entscheiden.

Bei der Beschreibung der übrigen noch von mir untersuchten Fälle werde ich mich kurz fassen können, da sich die Befunde mit denen der zuletzt beschriebenen grossenteils decken. Besonders markant und deutlich sind die in den späteren Stadien der Involution fast nie zu vermissenden epitheloiden Zellgruppen in Fall VIII — 51 jähriger, an Cardiacarcinom gestorbener Mann, wo stellenweise, wie Fig. 7 zeigt, der grösste Theil des spärlichen, lymphoiden Gewebes durch dieselben ersetzt ist. An anderen Stellen, da wo die gruppenförmige Abgrenzung epitheloider Zellen nicht so scharf hervortritt, finden wir nur noch unregelmässig zackige Zellzüge, die hauptsächlich aus dichtgestellten Spindelzellen sich zusammensetzen. In Fall III und IV sahen wir, wie die peripherisch gelagerten epitheloiden Zellen sich in Fettzellen verwandelten; hier können wir den gleichen Vorgang im Centrum eines der beschriebenen epitheloiden Zellhaufen wahrnehmen, genau, wie es auch in dem unten zu erwähnenden Fall X geschildert und abgebildet ist. Hassal'sche Körperchen sind in nur geringer Zahl und meist verkakt vorhanden.

Fall IX — 60jährige, an Vitium cordis gestorbene Frau — zeigt kleine lymphoide Zellnester mit zerfallenen und verkalkten concentrischen Körpern, deren Peripherie, analog dem Fall II, von einer breiten Zone grösserer, mit hell gefärbten, blasigen Kernen versehenen Zellen gebildet wird. An den Uebergangsstellen der centralen zur peripherischen Zellzone sieht man mehrfach jene wiederholt beschriebenen epitheloiden Zellhaufen.

Fall X — 60jähriger, an croupöser Pneumonie gestorbener Mann — zeigt die gleichen Gebilde; das. eine derselben, welches an einem Theil seiner Peripherie von hohen, radiär gestellten Kernen pallisadenartig umsäumt ist, hat sich im Centrum in Fettgewebe verwandelt, ringsförmig, wie die Abbildung Fig. 8 zeigt, etwa 4—5 Fettzellen umschliessend (vergl. Fall VIII). Daneben liegt ein kleiner, compacter, epitheloider Zellhaufen. Die Hassalschen Körperchen sind theilweise wohlerhalten, meist zerfallen und verkakt.

Fall XI — über 60 Jahre alte, an Vitium cordis gestorbene Frau — bietet ein ähnliches Bild, wie die vorhergegangenen: sehr kernreiches Spindelzellengewebe, in kleinen, unregelmässig gestalteten Gruppen zerstreut innerhalb des Fettgewebes liegend, hie und da ein vereinzeltes, concentrisches, schollig zerfallenes Körperchen, kleine epithelioide Zellgruppen mehrfach an der Peripherie der einzelnen Thymusnester.

In zwei Fällen (XII, 54 Jahre und XIII, 72 Jahre) fanden sich zwar deutliche, mit verkalkten concentrischen Körpern versehene Thymusreste, vermisst wurden jedoch sowohl Epitheloidzellenhaufen als auch Veränderungen an den Gefässen.

In einem in der Einleitung bereits erwähnten Fall (XIV) wurden gar keine Thymusreste gefunden, doch kann ich, wie gesagt, nicht mit Bestimmtheit behaupten, ob die entnommenen Fettgewebsstücke genau dem retrosternalen Fettkörper entsprachen.

Von den Untersuchungen mehrerer Kinder im ersten Lebensjahr und einiger menschlicher Embryonen, die mir im Alter von ungefähr 7, 12 und 20 Wochen zur Verfügung standen, mag erwähnt werden, dass sich bei dem 7 Wochen alten Fötus, von dessen Halsgegend ich Serienschnitte angefertigt hatte, hinter dem Manubrium sterni zwei, die Thymusanlage darstellende parallele, grosszellige Gewebszüge ohne concentrische Körper finden, die in ihrem ganzen Verlauf nicht mit einander anastomosiren und deren jeder nach oben zu drüsenschlauchförmig endet. Solch' einen Drüsenschlauch, der aus einer einschichtigen Lage hoher Cylinderzellen mit basal gestellten Kernen umgrenzt ist (Fig. 9), fand ich auffallender Weise in der wohlentwickelten Thymus eines 9 Wochen alten, mit congenitaler Lues behafteten Kindes. Der epitheliale Schlauch, der auf einer Reihe von auf einander folgenden Schnitten im Querschnitt getroffen ist und

schliesslich blind endet, liegt in dem die einzelnen Thymusläppchen trennenden interstitiellen Bindegewebe, rings umschlossen von Thymussubstanz. Wahrscheinlich stellt dieser Gang einen Rest der ursprünglichen drüsigen Anlage dar, wie es vielleicht auch für das in Fall VII beschriebene und in Fig. 6 wiedergegebene Gebilde zutrifft.

Ein anderer Nebenbefund betrifft das Vorkommen eosinophiler Zellen in jugendlichen Thymusdrüsen, wie ich es besonders zahlreich in der Peripherie der Acini bei einem zweimonatlichen Kind und einem 5 Monate alten Embryo constatiren konnte. Schaffer<sup>1)</sup> hatte auf die Anwesenheit dieser Zellen in einer kurzen Mittheilung bereits hingewiesen.

Ueberblicken wir nun kurz die hier gewonnenen Befunde, so können wir zuerst bestätigen, dass sich bis in's hohe Alter stets in dem an Stelle der Thymus liegenden Fettgewebe Thymusreste mikroskopisch nachweisen lassen. In diesen Thymusresten bilden sich im Verlauf der Involution ganz bestimmte und wohlcharakterisirte Veränderungen aus, die darin bestehen, dass das Thymusgewebe seine ursprüngliche Struktur vollständig verliert und durch unregelmässige Gruppen von aus lymphoiden und Spindelzellen zusammengesetztem Gewebe ersetzt wird. Diese Umwandlung wird durch die Bildung epitheloider, zum Theil einer Endothelwucherung entstammenden Zellen bewirkt, welche sich bei älteren Leuten in beinahe allen Fällen theils zu drüsenschlauchförmigen, theils zu compacten, scharf von der Umgebung abgegrenzten Zellhaufen in typischer Weise gruppieren. In diesem Stadium sind die concentrischen Körper fast immer zu strukturierten Schollen zerfallen, häufig verkakt. Besonders betonen möchte ich, dass nirgend ein Zusammenhang derselben, weder mit den epithelialen Zellhaufen, noch mit Gefässen im Sinne Afanassiew's hat festgestellt werden können.

Die ursprüngliche Anlage der Thymus, welche Kölliker<sup>2)</sup> sowohl wie Stieda (a. a. O.) als einen epithelialen Kanal schildern, soll nach ersterem zwischen dem 20. und 23. Tage ihren epithelialen Charakter verlieren, während er nach Stieda bei

<sup>1)</sup> Schaffer, J., Ueber das Vorkommen eosinophiler Zellen in der menschlichen Thymus. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1891. S. 401 und 417.

<sup>2)</sup> Kölliker, Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig 1879.

Embryonen von 50—60 mm Länge verschwindet. In unserem einen Fall wurde ein Rest dieser embryonalen Anlage in Gestalt eines mit hohem Cylinderepithel ausgekleideten Schlauchs noch bei einem 9 Wochen alten Kinde gefunden. Möglicherweise hat sich solch' ein Rest bis in's 50. Lebensjahr hinein noch erhalten (Fall VII).

Der ganze Vorgang der Involution dürfte sich nach alledem etwa folgendermaassen gestalten:

Relativ frühzeitig treten sowohl in der Peripherie, wie im Centrum der Acini epitheloide Zellen auf, welche einer Wucherung des Endothels kleiner Gefässe und Capillaren einerseits, des adventitiellen Gewebes (Watney l. c.) andererseits entspringen. Während diese Zellen an die Stelle der Thymuszellen treten, findet gleichzeitig durch Fettaufnahme in das Protoplasma sowohl von der Peripherie, wie vom Centrum her eine directe Umwandlung der epitheloiden in Fettzellen statt. In den späten Stadien der Involution werden schliesslich die lymphoiden Zellen ganz durch Spindelzellen verdrängt und es bilden sich in überaus markanter Weise epitheloide Zellgruppen, welche zuweilen das ganze Bild beherrschen und ihm ein drüsähnliches Aussehen verleihen. Hiernach stellt also das letzte der drei von Waldeyer (a. a. O.) unterschiedenen Entwicklungsstadien, die er als epitheliale, lymphoide und verfettete Thymus bezeichnet, keine einheitliche Gruppe dar, denn von den ursprünglich die verfettete Thymus durchsetzenden lymphoiden Zellresten sind die im weiteren Verlauf epitheloid umgewandelten Thymusreste zu sondern, welche damit die Reihe der Involutionsvorgänge beschliessen.

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel XIII.

- Fig. 1. Kleine, innerhalb des thymischen Fettkörpers gelegene Gruppe lymphoider Zellen, die rings von einer Zone grösserer, mit blass gefärbten Kernen versehener Zellen eingeschlossen werden. Schwache Vergrosserung.
- Fig. 2. Ein der Fig. 1 analoges Bild mit Endothelwucherung in der peripherischen Zone. a durch Endothelwucherung verschlossenes Gefäss. Starke Vergrosserung.

- Fig. 3. Inmitten lymphoider Zellen liegt ein scharf abgegrenzter epitheloider Zellhaufen, in den ein aus den gleichen Zellen gebildeter Strang mündet. Schwache Vergrösserung.
- Fig. 4. An fast sämtlichen, innerhalb der lymphoiden Zellgruppe liegenden Capillaren und kleinsten Venen ist eine theilweise sehr erhebliche Endothelwucherung bemerkbar. Starke Vergrösserung.
- Fig. 5. a scharf abgegrenzter Epitheloidzellenhaufen. b concentrisches Körperchen. Schwache Vergrösserung.
- Fig. 6. Drüsenschlauchähnliches Gebilde, in dessen Centrum colloide Massen liegen. Starke Vergrösserung.
- Fig. 7. Mehrere circumsripte Epitheloidzellengruppen innerhalb des nur noch spärlichen lymphoiden Gewebes. Schwache Vergrösserung.
- Fig. 8. Zwei Epitheloidzellengruppen; die grössere zeigt im Centrum eine Umwandlung in Fettgewebe. Starke Vergrösserung.
- Fig. 9. Restirender Epithelschlauch der embryonalen Thymusanlage. Starke Vergrösserung.