

I.

Die normale Involution der Thymus.

(Aus dem Laboratorium für Pathologische Anatomie des städtischen Ospedale Maggiore di San Giovanni Battista in Turin.)

Von

Dr. Carlo Barbano, I. Assistent.

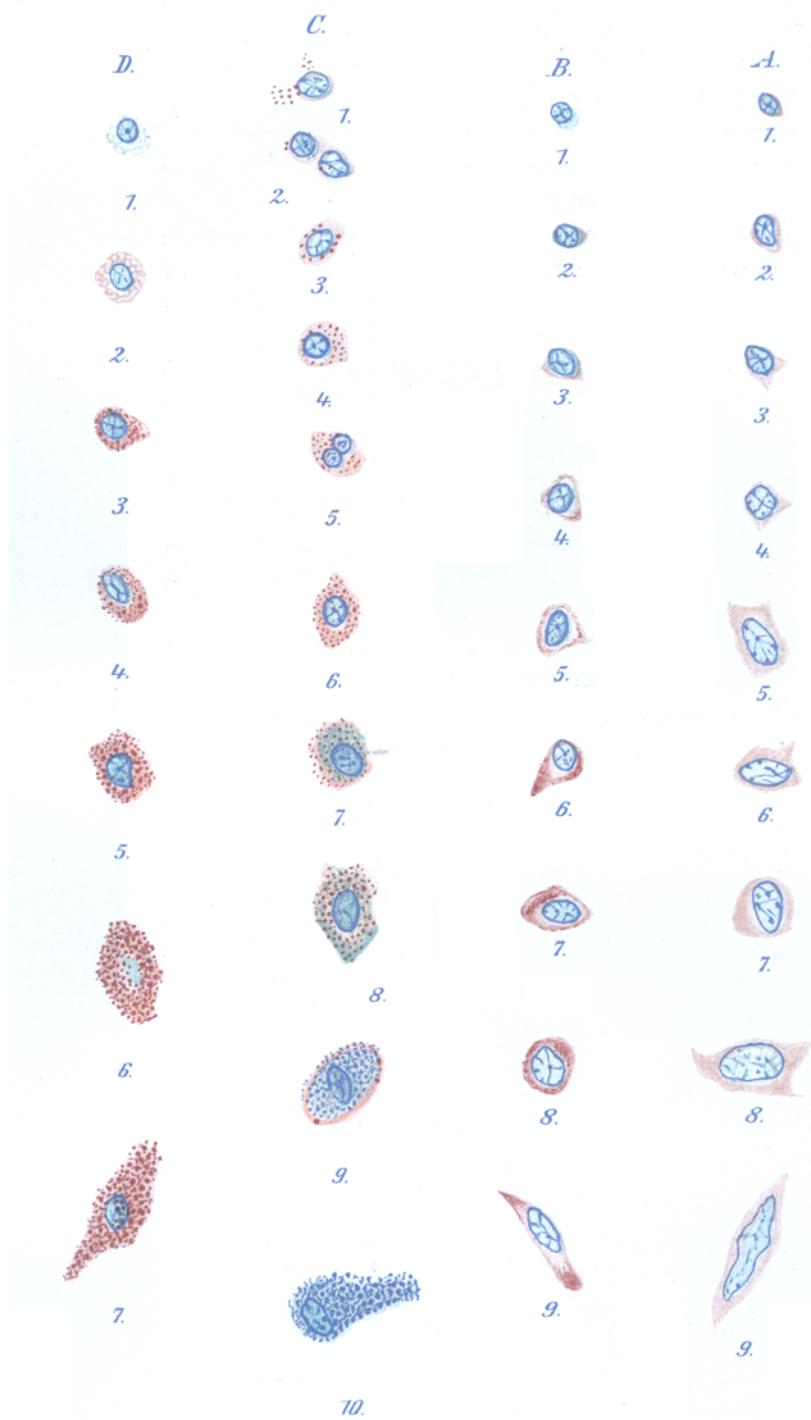
(Hierzu Taf. I.)

Das Ergebnis seiner Beobachtungen, das Verheyen mit folgenden Sätzen zum Ausdruck bringt: „Thymus in tenera aetate valde mollis, laxus et succulentus est; in senibus notabiliter compactior et quasi emaciatus“ . . . „offuscatur etiam in senibus facile Thymi albedo, in minoris aetatis naturalis, acquiritque colorem quasi cinericeum“ geht bis auf die Zeiten des Galenus zurück.

Da aber die alten Anatomiker nicht mit den Untersuchungsmitteln ausgerüstet waren, die es später ermöglichen, mit dem Auge in die Struktur der Organe tiefer hineinzudringen, so mußten sie sich darauf beschränken, das verschiedenartige makroskopische Bild zu beschreiben, das die Thymus im Verlaufe der Jahre bietet, und suchten so, anstatt in der Struktur selbst, den Kern der Erscheinung zu erblicken, an der Hand der Ideen, die zu verschiedenen Zeiten in bezug auf wahrscheinliche Funktion und die Natur dieses Organs maßgebend gewesen waren, mehr oder weniger wahrscheinliche Vermutungen und Hypothesen aufzustellen über die Ursache der Veränderungen, die es mit beim Altern des Individuums erleidet.“

Erst gegen Mitte des 19. Jahrhunderts erkannte man infolge Vervollständigung der mikroskopischen Technik, daß die Thymus im Laufe der Jahre nach und nach durch Fettgewebe ersetzt wird, so daß sie bei dem Leichnam alter Leute nur noch in Form eines mehr oder weniger großen Häufchens Fett auftritt, das zuweilen formlos, meistens aber wohl umschrieben ist, im großen ganzen die primitive Form des Organs beibehält, genau an der Stelle ebendieses sich vorfindet, d. h. zwischen den beiden Lungen direkt hinter dem Brustbein, und nach dem Namen des Forschers, der es genau beschrieben, Waldeyerischer retrosternaler Fettkörper genannt wird. Ecker, Kölliker, His, Waldeyer u. a. stellen dann die ersten Vermutungen auf über die Art und Weise der Fettransformation, die sich auf die direkte Beobachtung stützen, wenn man nicht vielleicht als solche auch schon die famose, nie genug zitierte Phrase Halleys: „Adulto homini diminuitur (glandula) et constricta, excussa, durior multo, in adipem circumfuso fere sepelitur“ auffassen will.

Weiterhin befaßte sich bis auf unsere Zeiten eine große Zahl der hervorragendsten Histologen, deren Namen mehr als einmal im Verlauf dieser Abhandlung wiederkehren wird, unaufhaltsam mit der Untersuchung dieses Organs, wonach also die Involution der Thymus eine schon von vielen Forschern behandelte Frage ist, die somit an und für sich nichts Originelles mehr zu bieten vermöchte, wenn nicht die große Anzahl komplizierter Vorgänge und ungelöster neuer Probleme, die fortwährend erstehen, die feine Thymusstruktur und die feinen Transfor-



tionen, die sie bei der Involution in jedem einzelnen Element erleidet, aus ihr ein Studienobjekt machen, das zwar weder neu noch aktuell, aber doch immer noch imstande ist, eine große Anzahl sonderartiger Beobachtungen an den Tag zu fördern, die uns vor die kompliziertesten Probleme des Zellebens im allgemeinen stellen. Die Thymus besteht, wie wir später sehen werden, wenigstens im extrauterinen Leben, aus einer Reihe Elemente, die unter sich in bezug auf morphologische Eigenschaften, Verteilung und Färbung verschieden sind und über deren Natur, Ursprung, Bedeutung und Schicksal bei der Involution des Organs das letzte Wort noch nicht gesprochen ist. Im Gegenteil, der Streit unter den Thymologen dauert an und ist heute lebhafter und heftiger als je. Es ist unter solchen Verhältnissen also nicht zu verwundern, daß sich den Problemen der Histologie der Thymus die wissenschaftliche Tätigkeit bedeutender Forscher fast ausschließlich zuwendet und daß der Anteil, den die einzelnen das Thymusparenchym bildenden Elemente an der Involutionerscheinung haben können, ein interessantes Untersuchungsobjekt darstellt, das zu gründlichem Studium zu reizen vermag.

Daraus läßt sich ohne weiteres schon ableiten, wie reich, weitreichend und verteilt die Literatur über dieses Argument sein muß. Ich leugne nicht, daß mich ihre Ansammlung viele Mühe und Zeit gekostet hätte, wenn mir der großartig ausgearbeitete Rückblick H a m m a r s , der inzwischen in den „Ergebnissen der Anatomie und Entwicklungsgeschichte unter dem Titel „Fünfzig Jahre Thymusforschung“ erschienen ist, mein Unternehmen nicht bedeutend vereinfacht hätte, indem er mir u. a. zu einem vorzüglichen Führer ward bei der Bestimmung, der Bedeutung jedes Thymuselements sowie seines Schicksals während des Verlaufs der Involution.

Ob ich das Ziel, das ich mir gesteckt habe, erreicht habe, lasse ich dahingestellt. Auf jeden Fall aber können die Beobachtungen, die ich nach und nach vorbringen werde, als bescheidener Beitrag zum Studium eines so geheimnisvollen und somit hochinteressanten Organs, wie es die Thymus ist, aufgefaßt werden.

Wenngleich gegen die Mitte des 19. Jahrhunderts die Thymus methodischen Studien unterworfen worden war, die sich auf wirklich wissenschaftliche Kriterien gründeten, waren doch die sukzessiv nach der Methode der Abwiegen von H a u g s t e d , K ö l l i k e r , F r i e d l e b e n , M e c k e l , S u p p e y , T e s t u t , S u r y , M o n t i , K r a u t w i g , H a m m a r und andern vorgenommenen Untersuchungen, die auf Grund des mittleren Gewichts den Verlauf der Gesamtentwicklung der Thymus ausfindig zu machen bezeichneten, nicht imstande, die vollständige Aufklärung zu bringen, auf die man allerseits gehofft hatte. Der Grund dafür liegt nach H a r t besonders in der Schwierigkeit, das wahre Parenchym von dem Fettgewebe zu trennen, das ersteres umgibt und infiltriert, besonders dann, wenn der Involutionsvorgang schon ziemlich vorgeschritten ist. So ist denn nicht immer alles das, was man als Thymus abträgt und wiegt, auch wirkliches Thymusgewebe. Es gibt makroskopisch gut konstituierte und abgegrenzte Thymi, die so aussehen, wie wenn sie sich auf dem Höhepunkt ihrer Entwicklung befänden, die sich aber unter dem Mikroskop als zum größten Teil aus Bindegewebe zusammengesetzt erweisen, bei denen nur isolierte Zonen Thymusgewebe in Rückbildung wahrgenommen werden. Einen starken, überzeugenden Beitrag zu der Frage vermöchte das Gewicht dieses Bindegewebes als Anzeichen der zentralen Entwicklung und der funktionellen Leistung eines nicht mehr bestehenden Organs zu liefern!

Trotz alledem dient der Widerspruch der von den verschiedenen Forschern erhaltenen Zahlen, wenn er uns auch keine klare und definitive Idee gibt von dem mittleren Gewicht und der Entwicklung der Thymus in den verschiedenen Altern, doch dazu, nicht so sehr die Güte der Methoden der einzelnen Forscher zu bekräftigen als vielmehr zu zeigen — wie dies S a n n é tut, der sich auf die Anschauung H é r a r d s stützt —, „daß nichts veränderlicher und willkürlicher ist als das Volumen der Thymus“.

Ebendiese noch kürzlich von L u c i e n und besonders von K a t z vertretene Ansicht fiel mir besonders auf, als ich das zu meiner Untersuchung bestimmte Material ansammelte. Die zahlreichen Ausnahmen von der Regel, daß nämlich die Thymus ein der Kindheit eigentümliches Organ ist, das dann später durch den retrosternalen Fettkörper W a l d e y e r s ersetzt wird sowie der starke Volumenunterschied der bei gleichem Alter sich bei den verschiedenen Individuen wahrnehmen läßt, haben mich überzeugt, daß es äußerst schwierig, wenn nicht geradezu — wie D a h m s erklärt — unmöglich ist, auf allgemeine Art und Weise das Thymusvolumen festzusetzen und so auf Grund des mittleren Gewichts allgemeine Beziehungen aufzustellen zwischen der Entwicklung der Drüse und dem Alter des Individuums. Wir verstehen unter Durchschnittswert des Maßgewichts eines Organvolumens eine bestimmte Zahl, um die sich mit geringem Unterschiede die Daten herumlagern, die dann bei der großen Mehrzahl der Fälle wieder angetroffen werden, wobei natürlich auch die Ausnahmen in Rechnung zu stellen sind, die bei der Totalberechnung stets einen Minimalwert ausmachen müssen.

Kann man aber bei der Thymus von Durchschnittszahlen reden, wenn fast jede Zahl eine Ausnahme darstellt? Gewiß nicht!

Überdies brachten die Untersuchungen genannter Autoren sowie andere Beobachtungen nicht nur diese große Variabilität der Thymus ans Licht, sondern ließen uns auch eine lange Reihe Faktoren kennen lernen, die die normale Entwicklung dieses Organs verändern und so zur hauptsächlichen Ursache ihrer Variabilität werden. Es muß demnach bei den Bewertungen streng gerechnet werden, wenn man nicht so widersprüchsvolle, sondern glaubhaftere Ergebnisse und damit ein sichereres Urteil erhalten will.

J o n s o n hat festgestellt, daß bei den Kaninchen 4 Wochen Unterernährung hinreichend sind zur Verminderung des Thymusgewichts, und experimentell bestätigt, was der Reihe nach W a r t h o n , V e r E e c k e , H é r a r d , S e y d e l , H a n s e n , F a r r e t , M e t t e n h e i m e r , D u r a n t e u. a. behauptet hatten, daß nämlich die verminderte Allgemeinernährung, die akute und chronische Appetitlosigkeit, Anstrengungen jeder Art und im allgemeinen alle jene Ursachen, die zu einer Verarmung des Organismus führen, auf diese Drüse abzehrend einwirken. Ebenso kann die rasche Involution der Thymus bei der Schwangerschaft — die H a n d e r s o n bei Rindern, S c h a f f e r und R a b l e bei dem Maulwurf, R o n c o n i bei der Frau beobachtet hat — ausgelegt werden; ebenso das Schwinden dieser Drüse, das (von H é r a r d , H a n s e n , F a r r e t , M e t t e n h e i m e r , D w o r n i c h e n s k o , D u r a n t e , H u t i n e l u. a.) bei Kindern festgestellt werden konnte, die nach chronischen und kachektischen und nach solchen Krankheiten verstarben, die mit einer „langen Involution von Symptomen“ verliefen, sowie bei Kindern, die an Atrophie litten, die nach P f a n d l e r die Ursache und nicht, wie H é r a r d , F r i e d l e b e n , M e t t e n h e i m e r , D u r a n t e , B o n d e l , S t o k e s , R h u r á h und R o h r e r glauben, die Folge der Atrophie der Thymus ist.

Ferner lenken dann die alte Erfahrung und die neuen Arbeiten von Collin und Lucien, Katz, Farret, Hérard, Roger und Ghika, Mensi, Francesconi, Blumer, Brikdale u. a. m. Aufmerksamkeit auf die Frequenz hin — die weit außerhalb der Grenzen des reinen Zufalls liegt — mit der einige Krankheitszustände, wie die Angina, die Diphtherie, die Masern, das Scharlachfieber, die Roseola und andere Infektionskrankheiten neben einer Vermehrung des Thymusvolumens einhergehen. In diesen Fällen handelt es sich meist um eine Vermehrung der Saftfülle des Organs. Dabei ist aber auch eine wahre Hyperplasie nicht selten, die dann verschiedenartig ausgelegt wird. Im allgemeinen hält man jedoch dafür, daß sie ebenso wie das Anschwellen der Lymphdrüsen einen Verteidigungszustand des Organismus bedeute.

Lucien erinnert sodann an das fast beständige gleichzeitige Auftreten der Thymushypertrophie und einer Hyperplasie aller Lymphgebilde des Organismus, das zum ersten Male von Paltau beobachtet wurde und nach seiner Ansicht an eine determinierte Konstitution gebunden ist, die er Thymus und Lymphdiathese nennt und der er eine große Bedeutung beim so genannten Thymustod zuerkennt.

Prof. Scagliosi sagte mir eines Tages, daß er in Piemont am Leichentisch eine größere Häufigkeit in der Persistenz und der Hypertrophie der Thymus wahrgenommen habe als in den südlichen Gegenden Italiens. Es bestätigt dies somit den schon von Sahli und Mettenheimer ausgesprochenen Verdacht, daß die Gegend auf die stärkere oder schwächere Entwicklung der Thymus einen Einfluß haben könne, wie solches bei der Schilddrüse wahrgenommen wird.

Zieht man nun noch in Betracht, daß je mehr ein Individuum zeitlich von der Geburt entfernt steht, es desto leichter der Einwirkung einer oder mehrerer dieser störenden Ursachen ausgesetzt gewesen sein kann; und bedenkt man ferner, daß das gesamte Studienmaterial aus den Spitälern kommt und so also von Individuen abgegeben ist, die nicht nur an einer mehr oder weniger langen und schweren Krankheit enden, sondern im allgemeinen überdies einer sozialen Klasse angehören, wo sie infolge besonderer Wohnungsverhältnisse, der mühsamen, ihnen auferlegten Arbeit und des wirtschaftlichen Elends von der Geburt an Anstrengungen jeder Art, abzehrenden Infektionskrankheiten, Sorgen und unbeständiger und ungenügender Ernährung ausgesetzt sind, so begreift man leicht, daß man sich da auch in bezug auf die Wahl des Materials in Verhältnissen befindet, die zur Vermeidung so vieler Fehlerquellen die ungünstigsten und ungeeignetsten sind.

Alle diese Beobachtungen bewahrheiteten, was ich beim Ansammeln der zu meinen Untersuchungen bestimmten Thymen beobachten konnte, daß nämlich bei den ehemals gesunden und dann plötzlich verstorbenen Individuen die Thymus im allgemeinen besser gebaut und stärker entwickelt ist und sich in reifem Alter besser erhalten hat als bei denjenigen, die nach langen Krankheiten verblichen, bei denen die Thymus, vom Alter unabhängig, fast immer mehr oder weniger starke Involution aufweist. Da nun anderseits die verschiedenen mikroskopischen Untersuchungen mir bewiesen, daß dieser Unterschied in dem histologischen Bau der verschiedenen Thymusdrüsen sich insofern widerspiegelt, als die histologischen Erscheinungen der Involution häufig ganz verschieden auftreten, und dann in den Thymusdrüsen abgemagerter, schlecht ernährter und kranker Individuen sich frühzeitiger zeigen und kräftiger fortschreiten als bei den Thymusdrüsen gesunder Personen, so habe ich, dem von Hammarskjöld insistent gegebenen Rate

folgend, in dieser Studie, wie aus dem Titel hervorgeht, genau die normale histologische Involution der Thymus von der pathologischen unterschieden. Von den 75 serienweise, nach und nach den mir zur Obduktion vorkommenden Leichen ohne Rücksicht auf Alter und Todesursache entnommenen Thymusdrüsen zog ich diejenigen in den Kreis meiner besonderen Beobachtungen, die gesunden, gewaltsam verschiedenen oder höchstens sehr kurz dauernder akuter Krankheit zum Opfer gefallenen Individuen entstammten, und zog die andern ausschließlich zu eventuell-notwendigen Vergleichen heran.

Methodisch vorgehend habe ich die zu meinen Untersuchungen dienenden 75 Thymi oder Thymenreste in 10 prozentiger Formalinlösung fixiert, in Paraffin eingebettet und dann die zum Studium der Thymuselemente bestimmten Schnitte zuerst auf die allgemeine Art mit Hämatoxylin und Eosin und dann nach U n n a - P a p p e n h e i m und besonders mit G i e m s a scher Mischung gefärbt, nachdem ich die Schnitte mit einer 5 prozentigen Lösung von Acidum trichloroaceticum und einer Verbindung von Methylgrün und Neutralrot angesäuert hatte, die folgenderweise zusammengesetzt war: Methylgrün 50 cg, Neutralrot 5 cg, destilliertes Wasser 100 ccm, Alkohol 90° 50 ccm. In dieser Mischung beließ ich die Schnitte $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute, was ich ebenso im Verfolg der G i e m s a schen Methode tat, entwässerte sie dann, die entfärbende, energische Einwirkung des Alkohols vermeidend, mittels Trocknung im Ofen bei 20 bis 25° undbettete sie schließlich nach Klärung mit Xylol in Balsam ein. Auf diese Weise bleiben die Kerne mehr oder weniger hell oder dunkelgrün, je nach den besonderen Umständen, die Protoplasmen und die eosinophilen Granulationen dagegen farblos, die basophilen Protoplasmen (Lymphzellen und besonders Plasmazellen) und die basophilen Granulationen rot. Außer diesen Methoden griff ich auch zu andern ganz besonderer Art, wenn sich die Gelegenheit bot und die Indikation gegeben war. Ich werde darauf bei Beschreibung der jeweiligen Ergebnisse der besonderen Untersuchungen noch zurückkommen.

In einem aus der Zeit der Geburt und der Vollkraft der Entwicklung stammenden, auf eine beliebige Art gefärbten Schnitt läßt sich, wenn man ihn auf weißem Hintergrund betrachtet und noch besser nach mikroskopischer Betrachtung bei geringer Vergrößerung, nicht nur die Teilung des Thymusparenchyms in Läppchen wahrnehmen, sondern in dem Parenchym eines jeden Läppchens tritt klar und deutlich zutage, was zuerst L u c a e festgestellt hat und später auch R e m a k und T o l d t , nämlich das Vorhandensein eines dunkleren, peripherischen Teiles, der einen helleren, zentralen Teil mehr oder weniger regelmäßig umgibt und einschließt. Es ist also schon von vornherein die verschiedene Farbe, die die beiden Teile angenommen haben, ein Umstand, der uns schon makroskopisch im Thymusparenchym eine Rindensubstanz und eine Marksubstanz unterscheiden läßt. Auf die Gründe, die dieses verschiedene Verhalten der beiden Substanzen der Färbemischung gegenüber rechtfertigen, werde ich seinerzeit näher eingehen. Augenblicklich geht meine Absicht dahin, die Thymusstruktur in ihrem Komplex zu studieren. In dieser Hinsicht will ich sofort bemerken, daß, entgegen dem, was man vielleicht ohne weiteres vermuten möchte, die von mir gegebene Beschreibung nicht auf alle parenchymatös gut konstituierten Thymusdrüsen bezogen werden kann. Denn prüfen wir zahlreiche noch nicht vollständig entwickelte Thymusdrüsen mit ihrem vollen, von keinerlei Fett- oder Bindegewebsstückchen unterbroche-

nen Parenchym, so stoßen wir auf so viele Abweichungen vom eben beschriebenen Bautyp, daß mir zuallererst fast der Gedanke kam, daß jede Thymus ein ganz besonderes ihr eigenes histologisches Gesamtbild bieten könnte. Erst nach einer Reihe genauerer Vergleiche der verschiedenen Thymusdrüsen sowie der einzelnen Läppchen ein und derselben Thymus wurde mir die Überzeugung, daß alle die verschiedenen Bildungsfiguren, die in den verschiedenen Thymusdrüsen ange troffen werden, weiter nichts sind als einfache Abweichungen vom vorbeschriebenen Haupttypus, die durch eine allmähliche und beständige Veränderung in Menge und Verteilung der beiden das Thymusparenchym bildenden Substanzen hervor gerufen worden sind. Diese stufenweise Veränderung, in deren Vielheit der Grund des Polymorphismus des histologischen Bildes der Thymus gefunden werden kann, besteht in der Hauptsache in einem langsamem und stets fortschreitenden Über handnehmen der Marksubstanz, die so auf Kosten der Rindensubstanz relativ zunimmt und anstatt sich stets auf den Zentralteil zu beschränken, längs der kleinen Scheidewände und Gefäße vordringt, die die Rindensubstanz radialwärts durch furchend die einzelnen Follikel voneinander trennen, und so die Oberfläche des Läppchens erreicht, wo sie dann direkt mit dem perilobulären Bindegewebe zusammenstößt. Hat dann in der Mehrzahl der Läppchen die Marksubstanz diese Anordnung angenommen, die T o l d t als Zufallsbefund erwähnt, so ergibt sich damit ein neuer Strukturtypus der Thymus, bei dem die Rindensubstanz in so und so viele gleiche Zonen eingeteilt ist, deren jede einem Follikel entspricht und die durch die Marksubstanz inselartig voneinander getrennt sind. Dieser Typus ist den Thymusdrüsen eigen, die älteren Individuen entstammen, sogenannten persistenten Thymusdrüsen. Man begegnet diesem fast beständig und kann ihn dem vorbeschriebenen Typus gegenüberstellen, der für einen der Thymus von Neugeborenen eigenartigen Typus angesehen werden kann, demgegenüber er weiter nichts ist als das Produkt langsamer Veränderung.

In vielen Thymusdrüsen, bei denen das Parenchym in Übereinstimmung mit dem letzteren Typus angeordnet ist, kann man beobachten, daß da, wo die Mark substanz, an die Oberfläche des Läppchens durchdringend, in direkte Berührung tritt mit dem perilobulären Bindegewebe, das Parenchym streckenweise insofern fehlerhaft ist, als der Umriß des Läppchens leicht gefranst und gebuchtet und seine Oberfläche nicht so regelmäßig abgegrenzt erscheint, wie an den Stellen, an denen das Thymusgewebe seine Fülle und Integrität bewahrt hat. Diese Parenchymlücken sind von Fettareolen ausgefüllt, die in den gewöhnlichen Präparaten wie helle, absolut elementlose Räume aussehen, die verschiedene Größe besitzen, meist gruppenweise angeordnet und voneinander, wie das ungefähr bei den Maschen eines spärlichen Netzes der Fall ist, durch feine lineäre kleine Balken getrennt werden, auf denen kleine Zellen spärlich verteilt sein können.

Dann gibt es andere Thymusdrüsen, bei denen die Randlücken zahlreicher sind und ausgehender und die Fettareolen zu größeren Gruppen vereinigt sind und dennoch die Auszackungen der Umriss tiefer sind, bei denen auch das Parenchym,

das einige Gefäße der Marksubstanz umgibt, ersetzt ist durch Fettareolen, und man einige isolierte, vereinzelte Areolen hier und da mitten im vollen Gewebe und weit entfernt von den Rändern und den Gefäßen antreffen kann.

Diese der Thymus eigene größere Ausdehnung und das Bestehen einer immer größeren Anzahl Lücken im Gewebe, sowie das Vorhandensein von Stellen, an denen die Rarefizierung der parenchymatösen Elemente, wenn nicht vollständig, so doch sehr deutlich und von verschiedener Intensität ist, zeigen uns an, daß das Verschwinden des Parenchyms und die Bildung von Fettareolen, die es ersetzen, progressiv sind. Da mich nun die Beobachtung dazu berechtigt, so will ich gleich an dieser Stelle feststellen, daß diese beiden Erscheinungen gerade in der Marksubstanz und auf den Strecken, auf denen sie um die Follikel der Rindensubstanz zunimmt, beginnen und nach und nach fortschreiten, bis sie das Parenchym eines jeden Läppchens in so und soviele verschiedengroße Zonen einteilen, die isoliert und in dem sie umgebenden Fett zerstreut liegen und deren eine jede einer jener Inseln entspricht, in die die primitive Rindensubstanz aufgegangen ist. Daraufhin verlieren diese Zonen infolge des zunehmenden Verschwindens der peripherischen Parenchymelemente und ihrer Ersetzung durch neue Fettareolen immer mehr an Ausdehnung, ziehen sich konzentrisch zusammen, wobei die kleinsten dann vollständig verschwinden, die größeren dagegen stark verkleinert, jene kleinen Gewebsreste ausmachen, auf die schon W a l d e y e r aufmerksam gemacht hat. Diese auch im späten Alter noch auffindbaren Gewebsreste, Trümmer der früheren parenchymatösen Blüte der Thymus, liegen im Fett zerstreut das den retrosternalen Fettkörper W a l d e y e r s bildet, charakterisieren den Strukturtypus, den H a m m a r in seiner Klassifikation als senilen bezeichnet.

Die fortschreitende Neubildung dieses Fettgewebes, dem das Thymusgewebe nach und nach seinen Platz abtritt, erzeugt in der Architektur eines jeden Läppchens infolge des beständigen gegenseitigen Wechsels der quantitativen Beziehungen der beiden Gewebe eine große Anzahl Veränderungen, denen dann wiederum jene sukzessiven und verschiedenen Strukturbildungstypen entsprechen, die das Thymusparenchym in seinem gradweisen Involutionsabstieg darbietet. H a m m a r teilt diese in drei verschiedene Gruppen ein, die verschiedenen Phasen des Involutionsvorgangs angehören, sich in bestimmten Lebensaltern nachweisen lassen und so von ihm in Typus der Pubertät, Typus der Jugend und Typus der Erwachsenen unterschieden werden. Bei den von mir untersuchten Thymusdrüsen konnte ich wahrnehmen, daß der Schwund des Thymusgewebes, an dessen Stelle dann das Fettgewebe tritt, allmählich beginnt und so fortschreitet und dabei ein Läppchen nach dem andern in Mitleidenschaft zieht. Läuft daher in einer Thymus der Involutionsprozeß ab, so verändert sich im allgemeinen ihre Struktur in der ganzen Drüsenmasse nicht so homogen und gleichmäßig, daß man feste, bestimmte Strukturtypen aufstellen kann, sondern ein jedes sie bildende Läppchen weist einen andern Strukturtypus auf, je nachdem die Verminderung seines Parenchyms mehr oder weniger fortgeschritten ist. Bei meinen Untersuchungen gewöhnte ich mich

daher daran, ohne den Thymusunterschied zu Hilfe zu nehmen, nach der relativen Zahl der in Mitleidenschaft gezogenen Läppchen und nach der Entität der Strukturveränderungen jedes einzelnen Läppchens, einfach darnach zu sehen, ob der Involutionsprozeß in allen jenen Thymen, bei denen aus den histologischen Besonderheiten auf einen solchen in Verlauf befindlichen Prozeß geschlossen werden konnte, mehr oder weniger vorgeschritten war. Dabei hielt ich nur den ersten und letzten, der von mir beschriebenen Typen, die H a m m a r infantilen resp. senilen Typus nennt, für wirklich feste Strukturtypen, und zwar den ersten für den Typus der vollen Entwicklung und den letzten für den Typus der kompletten Involution des Organs.

Die mehr oder weniger große Frühzeitigkeit des Beginns und das (je nach den verschiedenen Thymusdrüsen) mehr oder minder rasche Einsetzen der ganzen Reihe der beschriebenen Erscheinungen lassen nur schwer feststellen, in wieviel Zeit die komplette Fettverwandlung der Thymus vor sich geht, sowie zu welcher Lebenszeit sie beginnt und wann sie endet.

Die großen (*ceteris paribus*) von einer zur andern Thymus bestehenden Unterschiede lassen es nicht zu, gleichförmige und sichere Daten zu geben, sondern gewähren dem Zweifel Zulaß, daß jede Thymus eine eigene Klasse bilde, ihren eigenen Entwicklungslauf und eigene Entwicklungsgrenzen habe und viel eher einem persönlichen, wahrscheinlich an die individuelle Konstitution gebundenen Koefizienten gehorche, als festen Altersgrenzen und festen Gesetzen allgemeiner Natur. Anders läßt sich die große Veränderlichkeit der Entwicklung dieses Organs bei den verschiedenen Individuen, sowie der teils frühzeitige, bald verspätete Beginn und der bald langsame, bald rasche Verlauf des Involutionsprozesses bei den verschiedenen Thymen auch dann nicht auslegen, wenn wir ganz absehen von allen den Ursachen, die ich weiter vorn als Störerinnen des normalen Verlaufs der Thymusinvolution bezeichnet habe. Wenn mir nun auch aus diesen Gründen die von mir an normalen Thymen gemachten Beobachtungen es nicht gestatteten, irgendetwas darauf bezügliches Absolutes festzustellen, so brachten sie mich doch in die Lage, wie dies teilweise das Vorbesagte durchblicken läßt, nachfolgende Behauptungen vorzuschieben, und zwar: I. Da der größte Teil der Thymen mit noch vollem und erhaltenem Parenchym, welch erstere auch nicht lange nach der Geburt Verstorbenen entstammen, zu jenem zweiten Typus gehört, den ich eingehend beschrieben habe und auf den dann der Fetersatz folgt, so bereitet sich die Involution frühzeitig mit dem Umsichgreifen der Marksubstanz sehr rasch vor. II. Wenn auch bei einzelnen Individuen der Verlauf der Involution rascher ist als bei andern, so ist diese erhöhte Schnelligkeit doch nur relativ, da alle histologischen Veränderungen, deren Ergebnis der Ersatz des Parenchyms durch Fettgewebe ist, bei den gesunden Individuen langsam und stufenweise sich abwickeln und zu ihrer kompletten Durchführung einen guten Teil der Lebenszeit erheischen. III. Im allgemeinen scheint diese Ersetzung bei der noch nie geboren habenden Frau (wenigstens waren meine Fälle alle derart) später zu beginnen und auch

langsamer zu verlaufen als beim Manne. Diese Tatsache kann auch beim makroskopischen Befund insofern festgestellt werden, als man bei der Frau auch in ziemlich vorgerücktem Alter die Thymus noch gut entwickelt vorfindet.

Die Verschiedenheiten der Rinden- und Marks substanz in der Art und Weise ihres Auftretens und in ihrem Verhalten, wie solche mit den abwechselungsreichen Veränderungen der Gesamtstrukturarchitektur der Thymus zutage treten, die ich in dieser Abhandlung eingehend nachgewiesen habe, gründen sich auf feine, verschiedene Struktureinzelheiten, die diese beiden Substanzen auch histologisch sehr verschieden erscheinen lassen.

Unterziehen wir den Typus mit infantiler Struktur der mikroskopischen Prüfung, so ergibt sich nur, daß, wenn auch beide Substanzen aus jenen kleinen Thymuszellen gebildet sind (deren Natur noch strittig ist), zwischen den die Rindensubstanz bildenden und den in der Marks substanz vorhandenen Zellen doch ein Unterschied sowohl in bezug auf ihre Verteilung wie auch hinsichtlich feiner morphologischer Eigentümlichkeiten und chromatischer Affinität besteht.

Die die Rindensubstanz bildenden Zellen sind größtenteils Zellen, die ihrer Eigentümlichkeiten wegen sehr wohl an die kleinen Lymphzellen des Blutes erinnern. In der Tat haben sie einen Durchmesser von wenigen Mikren, ihr Körper ist fast vollständig von dem deutlich kreisförmigen Kern ausgefüllt, während das Protoplasma auf einen so dünnen und so wenig sichtbaren Rand reduziert ist, daß die Dimensionen des Kernes fast mit den Dimensionen der ganzen Zelle zusammenfallen. Eben wegen dieses ärmlichen Vorhandenseins und der geringen Sichtbarkeit des Protoplasmas, das sich überdies nur wenig basophil erweist und in einigen Zellen auch deutlich eosinophil, sowie wegen der starken Anhäufung und dichten Lage seiner Elemente erscheint die Rindensubstanz in den kolorierten Präparaten dunkler und tritt in der von ihr angenommenen Gesamtfarbe die Kernfarbe stärker hervor, trotzdem ihre Kerne für sich allein betrachtet eine geringere chromatische Affinität wahrnehmen lassen als die Kerne der Marks substanz. Dagegen trägt der größere Umfang nicht so sehr der Kerne, die an Größe die Kerne der Rindenmasse nur um wenig überragen, als vielmehr ganz besonders der Protoplasmen, die in verschiedener Größe auftreten, reichlicher und also wohl sichtbar sind, in der Marks substanz dazu bei, daß die durch die geringere Anzahl und die größere Rarefaktion und regelmäßiger Verteilung der sie zusammensetzenden Zellen schon heller gewordene Gesamtfarbe durch die Protoplasmafarbe in größerem Maße beeinflußt wird.

Mehr aber noch als durch vorzitierte Umstände wird der reale Unterschied zwischen diesen beiden Substanzen hervorgerufen durch gewisse Zellen, die infolge ihres großen, zumeist ovalen und im Verhältnis zur Größe chromatinarmen und somit sehr hellen Kerns sowie infolge ihres reichlichen, leicht basophilen oder auch eosinophilen Protoplasmas sich von den kleinen Zellen, denen sie beigemischt sind, leicht unterscheiden lassen und so dem Auge des aufmerksamen Beobachters nicht entgehen können. Da nun ebendiese in der Rindensubstanz vollständig fehlen,

bilden sie das wirkliche Erkennungszeichen der Marksubstanz. Diese den Epithelzellen so stark ähnelnden Zellen, welche ebendeswegen von W a t n e y als Epithelzellen ausgesprochen wurden, trotzdem sie zuweilen isoliert auftraten und meistenteils vermittelst Verlängerungen zerstreut lagen, die sie gegenseitig aussandten und die dem Zellkörper ein gesterntes oder verästeltes Aussehen verleihen, bilden in der Marksubstanz ein grobes Protoplasmanetz, zwischen dessen Maschen wie darin verwickelt die kleinen beschriebenen Zellen liegen. Hier und da aber vereinigen sie sich auch zu Gruppen, lagern sich schichtweise konzentrisch und bilden die charakteristischen H a s s a l s c h e n Körper. Seltener, nur — wie ich dies auf Grund meiner Präparate feststellen konnte — fließen diese Zellen unter Beibehaltung einer polyedrischen oder länglichen Form zu Epithelzöpfen ähnelnden Gebilden zusammen, deren Gegenwart bei verschiedenen Gelegenheiten von P a u l i t z k y, W a t n e y, A m m a n, S t i e d a, C a p o b i a n c o, C h i a r i, K a s a r i n o w, E r d h e i m, P f l ü c k e, M i e t e n s, S c h a f - f e r usw. festgestellt worden ist.

Sowohl mit der G i e m s a s c h e n Mischung wie auch — und noch besser — mit der aus Neutralrot und Methylgrün zusammengesetzten konnte ich in der früher beschriebenen Weise bei den zu dieser Beschreibung bestimmten Thymusschnitten, die einem gewaltsam und verbrecherisch gestorbenen Neugeborenen entstammten, beobachten, daß in einigen Läppchen und besonders in den weniger zentral liegenden die Rindensubstanz nicht so homogen konstituiert erscheint, noch so homogen koloriert wie in den übrigen, daß jedoch in jener engen Zone, die dort liegt, wo die Rindensubstanz an das perithymale oder perilobuläre Bindegewebe grenzt und dessen peripherische Grenze anzeigt, ihre Elemente infolge stärkerer Färbung, die bei einigen den höchsten Grad der protoplasmatischen Basophilie und der Kernfärbemöglichkeit erreicht, ganz deutlich hervortreten im Vergleich zu den blassen Zellen, die die andern Teile der Rindensubstanz bilden. Besagte Zone läßt sich in den Läppchen, in denen sie sich vorfindet, nicht nur längs des ganzen Grenzrandes der Rindensubstanz wahrnehmen, deren Buchtungen sie in ihrer ganzen Länge folgt, sondern dringt auch längs der kleinen Gefäße und Scheidewände ein, die die Rindensubstanz radialwärts durchfurchend die einzelnen Follikel voneinander trennen. Auf jeden Fall aber kann man auf diesen Strecken tiefere und stärkere Farbtönungen beobachten.

Was nun, wie ich bei diesem Thymusexemplar beobachten konnte, in dieser Zone ganz besonders auffällt und verwundert, das ist das Auftreten von Zellen, die in ihren Eigentümlichkeiten den Epithelzellen der Marksubstanz ähneln. Das Auftreten dieser Zellen, das als Involutionszeichen schon im Jahre 1896 von Sultan festgestellt und im Jahre 1899 von L o c h t e bestätigt worden ist, beginnt da, wo sich kleine Kapillargefäße befinden und oft auch an den Stellen, wo die Randzone einbiegt und den interfollikulären Scheidewänden folgt, ganz besonders

aber dann längs dieser Scheidewände. Von diesen Punkten aus dringen sie langsam, aber beständig vor, bis sie dann durch ihre Gegenwart längs des ganzen peripherischen Randes der Follikel zur Bildung der Randschicht Veranlassung geben, die Hammars im Jahre 1905 und Miettens im Jahre 1908 beschrieben haben.

Seit Kölliker das epitheliale Wesen der primitiven Thymus des Embryo festgestellt hat, wollten viele Autoren, die epithelioiden Zellen für wirkliche Epithelzellen haltend, in den Gebilden, die sich aus ihrer verschiedenen Anordnung ergeben, die Überreste des primitiven Epithels erkennen, aus dem die ganze Embryothymus gebildet ist. Als solche fassen Stieda, Maurer, Capobianco, Renaud, Kasarino, den Ideen von Krause, Kölliker und His folgend, die konzentrischen Hassalschen Körperchen auf. Und als ebensolche werden von Stieda, Maurer, Capobianco, Renaud sowie von Chiari, Lewis, Pitzorno die Zapfen epithelioider Zellen aufgefaßt. Von dieser Anschauung entfernen sich auch jene Autoren nicht, die für solche ebenso die das Retikulum bildenden Zellen ausgeben, von dem ich vorstehend gesprochen habe, und von ihnen die Zapfen der epithelioiden Zellen ableiten (Hammars) sowie die konzentrischen Körperchen Hassals (Prenant, Miettens, Maximow). Es kann da schließlich auch niemanden verwundern, wenn Hammars, genau wie diese Gebilde, auch die epithelioiden Zellen der Randschicht für Zellen des primitiven epithelialen Retikulums der Thymus hält und sie ohne weiteres den Zellen als identisch zur Seite stellt, die Prenant im Jahre 1894 in der Randschicht der Rinde während der Entwicklung der Thymus in dem Schafe beschrieben hat und die nach der Rarefizierung der kleinen Zellen der Thymus von neuem deutlich sichtbar würden. Ich will nun nicht weiter darauf eingehen, ob die Theorie dieser Autoren richtiger ist oder diejenige Sultan oder Lohntes, nach denen die epithelioiden Zellen, die während der Involution an der Peripherie und im Zentrum der Läppchen erscheinen, von einer Proliferation des Gefäßendothels und der Adventitiaelemente herrühren, oder nicht auch die Theorie derer, die mit Stöhr, Mareno, Cheval usw. behaupten, daß diese Zellen weiter nichts sind als ein Umwandlungserzeugnis der kleinen Thymuszellen, sondern beschränke mich darauf, über den Ursprung der epithelioiden Zellen das Ergebnis meiner Beobachtungen und Untersuchungen anzuführen.

Die Rarefizierung, die bei den kleinen Zellen auf das Erscheinen der epithelioiden Zellen folgt und von den verschiedenen Autoren, die sie erkannten (Sultan, Lohntes, Hammars usw.) in ganz verschiedener Weise ausgelegt wurde, sowie gewisse Besonderheiten, die die epithelioiden Zellen in ihren morphologischen Eigentümlichkeiten und ihrer Verteilung aufweisen, brachten mich dahin, dieser Randzone, die sich durch die stärkere Färbung ihrer Elemente vom Reste der Rindsubstanz abhebt, eine ganz besondere und ziemlich weitgehende Bedeutung beizulegen. Schreitet man nämlich zu einer aufmerksamen Beobachtung, so sieht man, daß, wenngleich die epithelioiden Zellen sich, wie ich bereits erwähnt habe, von den kleinen Thymuszellen besonders durch ihren großen,

ovalen und helleren Kern unterscheiden, unter diesen verschiedenen Kernen nicht nur in bezug auf Dimensionen, Form und Färbungsintensität eine ausgedehnte Veränderlichkeit besteht, sondern zwischen diesen drei Kennzeichen: Dimension, Form und Färbungsfähigkeit eine Art umgekehrtes Verhältnis insofern besteht, als je kleiner die Dimensionen dieser Kerne sind, sie desto stärker koloriert erscheinen, während gleichzeitig ihre Form sich verhältnismäßig der Kreisform nähert. Außerdem aber finden wir zwar an allen Stellen der Randschicht im allgemeinen zu gleicher Zeit alle diese Varietäten morphologischen Kerngebildes zu Gruppen vereinigt, je mehr wir aber dann in den Zusammenhang der Randzone eindringen, desto mehr nehmen die dunkleren, weniger großen und mehr rundenlichen Kerne überhand. Da nun in ganz parallel laufender Weise die entsprechenden Protoplasmen immer weniger reichlich und intensiver basophil auftreten, so lassen sich gerade diese Zellen ohne Demarkationsgrenze nach und nach immer weniger leicht von den kleinen, die Randzone bildenden Zellen unterscheiden, werden mit ihnen identifiziert.

Mit hinreichender Klarheit geht somit aus dem Vorstehenden hervor, daß alle Unterschiede, die die epithelioiden Zellen aufweisen, zusammen mit den chromatischen Besonderheiten der Zellen der Randzone für ebenso viele verschiedene Phasen einer langsamen, progressiven Umwandlung gehalten werden können, die die kleinen Zellen der Rindensubstanz nach und nach in der Randzone erleiden und die hauptsächlich in einer stufenweisen Zunahme der Quantität, in gleichzeitiger Verminderung der Basophilie der Protoplasmen der einzelnen Elemente und dem fortschreitenden Anschwellen der Kerne bestehen, bis dann diese die Eigentümlichkeiten der epithelioiden Zellen annehmen. Dadurch aber gerade, daß die Protoplasmen dieser Zellen reichlicher werden und weniger intensiv färbbar, nehmen sie nicht nur das morphologische Aussehen, sondern auch die chromatischen Eigenschaften an, die die Plasmazellen so charakteristisch werden lassen. Es bestätigen sich demnach meine Beobachtungen, diejenigen Ronconi's über die Thymus des Menschen und diejenigen Schaffers über die Thymus des Maulwurfs in bezug auf das Vorhandensein der Plasmazellen an den Rändern der Follikel und ihre Herkunft von den kleinen Thymuszellen gegenseitig, die Plasmazellen würden demnach nur ein Vorstadium der Bildung der epithelioiden Zellen darstellen, das jedoch nicht absolut notwendig und erforderlich ist, weil sie längs des Follikelrandes nicht mit derselben Regelmäßigkeit und Beständigkeit angetroffen werden wie die epithelioiden Zellen bei der Involution des Parenchyms. In bezug auf die Kerne der epithelioiden Zellen habe ich noch hinzuzufügen, daß die wachsende Zartheit des Chromatin-Netzes, die sehr wohl wahrgenommen werden kann, infolge der immer größeren Feinheit seiner Bälkchen und der immer größeren, durch ebendiese hervorgerufenen Ausdehnung der hellen Räume, was zu einer progressiven Vergrößerung der so heller werdenden Kerne führt und darstut, daß die Quantität des Chromatins stets unverändert bleibt und daher, da es sich auf einen immer größeren Raum verteilen muß, natürlich relativ immer mehr ver-

mindert erscheint. Überdies kann man dann auch gar nicht selten in diesen Kernen das Auftreten von verschiedenen großen, hellen, glänzenden lichtbrechenden Gebilden beobachten, die wie in dem Kerne selbst aufgetretene Risse und Schrammen aussehen, bald nur in einfacher, bald in mehrfacher Zahl vorkommen, ohne geometrisch bestimmte Form, mit geradlinigen, aber unregelmäßigen Umrissen, deren interessanteste Besonderheit darin besteht, daß, während sie mit allen andern Farbstoffen behandelt glänzend und farblos, wie verglast, bleiben, sie dagegen auch bei den Einschlußpräparaten mit Sudan III eine ziemlich lebhafte orangefarbene Farbe annehmen. Sind es nun also Fettkörper oder lipoide Körper? Ich muß das dahingestellt bleiben lassen, da ich keine derartigen besonderen Untersuchungen angestellt habe, die geeignet wären, eine Erklärung darüber zu bringen. Ich beschränke mich daher darauf, ihrer als eines einfachen Beobachtungsmoments Erwähnung zu tun.

Davon abgesehen, erwirbt die Randzone nach dem Vorgesagten die Bedeutung einer Übergangszone, und die stark hervortretende Basophilie des Protoplasmas sowie die starke Färbbarkeit des Kerns, der die kleinen Zellen der Rindensubstanz darin unterliegen, verraten uns, daß die Zellen sich da in besonderen Verhältnissen befinden, woran gleichzeitig und in gleichem Maße Kern und Protoplasma beteiligt sind; überdies aber tun sie uns nach der Anschauung Foás und seiner Schüler (Sisto, Vanzetti und Parodi) noch kund, daß diese ihrem Ruhezustand entrückten Zellen in die Periode einer Umwandlungstätigkeit eingetreten sind.

Während das Erscheinen der epithelioiden Zellen sich auf die ganze Randzone ausdehnt, vermehren sie sich an den Stellen der erstmaligen Bildung, d. h. längs der interfollikulären Scheidewände immer mehr, vereinigen sich untereinander vermittelst der kurzen, dicken Protoplasmaverlängerungen und führen so meist zu einem dem Retikulum der Marksubstanz ähnelnden Gebilde, das sich schließlich mit ersterem verbindet, in dasselbe übergeht und so ein homogenes, ununterbrochenes Ganzes bildet. Zwischen den Maschen dieses Netzes finden wir jene Zellen, die in der Randzone keine so vollständige Umwandlung erfahren haben wie die andern und sich ebenso wie die kleinen Zellen der Marksubstanz von den kleinen Zellen der Rindensubstanz durch eine geringe Vermehrung der Quantität und der Kolorabilität des Protoplasmas sowie durch eine dunklere und stärkere Färbung des Kerns und eine größere Feinheit der chromatinischen Zeichnung unterscheiden.

Ebenso wie die epithelioiden Zellen der Marksubstanz können auch diese dagegen sich zu unregelmäßigen, schlecht definierbaren Protoplasmahäufen vereinigen, in denen die einzelnen Zellen leichter aus der Lage der immer deutlich wahrnehmbaren Kerne als an den Umrissen ihres Körpers erkannt werden können; doch können sie auch konzentrisch angeordnet sein und so neue Hassalsche Körperchen bilden. Infolge der progressiven Umwandlungsarbeit der Randelemente der Rindensubstanz kommt also das stufenweise, sukzessive Umsieghreifen

der Marksubstanz um die Follikel der Rindensubstanz zustande, dessen Ergebnis die Umwandlung des infantilen Strukturtypus in den zweiten von mir im vorstehenden beschriebenen Typus ist.

Auch in den nachfolgenden Phasen des Involutionssprozesses sind die epithelioiden Zellen die Elemente, die sozusagen die Hauptrolle spielen. Tatsächlich beginnt oft, schon bevor noch die Umwandlung des Strukturtypus beendet ist, infolge Niederschlags (nach Schaffer) von Fett in den Zellen des Retikulums der Marksubstanz die Bildung jener Fettbläschen, die, fortwährend an Anzahl zunehmend, in die Marksubstanz eindringen, an ihre Stelle treten, die Follikel der Rindensubstanz vollständig isolieren und so die einen von den andern völlig unabhängig werden lassen. Von der Fülle der Parenchymelemente verdeckt, entziehen sich uns die ersten Phasen der Bildung der Fettbläschen sehr leicht, womit es natürlich ziemlich schwer fällt, Genaueres über diesen inneren Bildungsmechanismus vorzubringen. Doch hat es den Anschein, als ob sie kleinen Räumen entspringen, die von den Zellen, indem sie sich zu Gruppen von 2 oder höchstens 3 Elementen vereinigen und sich auf einer Kreislinie anordnen, hervorgerufen werden und innerhalb deren sich das Fett ansammelt, zu dessen Erzeugung außer den Zellen im Retikulum auch die kleinen Thymuszellen beitragen. Bei den Gefriermikrotomschnitten, die mit Sudan III behandelt, deren Hintergrund mit Hämatoxylin gefärbt und die in Glyzerin eingebettet worden sind, habe ich in der Tat fast beständig im Körper aller dieser Elemente das Vorhandensein feinster Fetttröpfchen beobachten können, die dann von der Zelle ausgestoßen und in die Zwischenräume ergossen werden. Auf diese Weise nehmen diese kleinen Räume immer mehr an Ausdehnung zu, während ihr Umriß sich immer mehr auf eine dünne Protoplasmaverlängerung reduziert, mit der die Zellen, die sie begrenzt haben, verschoben und auseinandergezogen, wie sie sind, untereinander in Verbindung bleiben und so immer mehr die Eigentümlichkeiten der vollständig gebildeten Fettbläschen annehmen. Nicht selten jedoch kommt die Ansammlung des Fettes auch dadurch zustande, daß die Retikulumzellen sich direkt in wirkliche Fettzellen verwandeln. Auf jeden Fall aber fährt, sobald die ganze Marksubstanz von den Fettbläschen eingenommen ist, die Bildung dieser letzteren noch an der Peripherie der Parenchyminseln, worauf die primitiven Follikel der Rindensubstanz reduziert sind, noch langsam fort. Sie nagen auf immer weiteren Strecken den peripherischen Umriß an, von dem sich die Randzone durch die stärker gefärbten kleinen Zellen und die diese Zone bildenden epithelioiden Zellen stark abhebt.

Besonders hervorgehoben zu werden verdient jedoch, daß, wenngleich längs des Randes der Follikel, sobald diese so isoliert sind, sich noch fortwährend neue epithelioiden Zellen bilden, sich doch niemals oder fast niemals konzentrische Hassalsche Körperchen finden lassen. Eine solche Beobachtung hätte mich nun freilich veranlassen können, in Zweifel zu ziehen, daß die epithelialen Zellen in irgendeiner Weise an der Bildung der Hassalschen Körperchen teilnehmen

könnten, wenn die Neigung, die diese Zellen, sobald ihre Produktion in volle Tätigkeit eingetreten ist, an vielen Randstellen aufweisen, d. h. die Neigung, sich zu verlängern und sich am Ende zuzuspitzen und so eine besondere, kennzeichnende, spindelförmige Gestalt anzunehmen und sich bald zu langen Bändern zu vereinigen, bald unter leichter volutenmäßiger Krümmung ihres Körpers, zu weichen Häufchen oder zu ordnungslosen Anhäufungen ohne bestimmte Gebilde, mich nicht vielmehr zu dem Gedanken gebracht hätte, daß der wirkliche Grund der Bildung der konzentrischen Körperchen Hassals in einem rein mechanischen Faktor gefunden werden müsse. Der Widerstand, den ihnen das umstehende Parenchym entgegengesetzt, sobald die epithelioiden Zellen in großer Anzahl im vollen Thymusgewebe erzeugt werden, verhindert sie daran, sich zu Bändern zu verlängern und so einen großen Raum einzunehmen, wie solches an der Peripherie der Follikel der Fall ist, wo sie, da das Parenchym fehlt, sich frei ausbreiten können. Sie sind also durch ebendiesen Widerstand dazu gezwungen, sich um sich selbst herum anzusammeln, und zwar in einer Form, die wie die kreisrunde, sie in den Stand setzt, einen äußerst minimalen Raum auszufüllen.

Später verlieren dann sowohl die Zellen der Hassalschen Körperchen wie auch die der Bänder und Randmassen an Klarheit; ihre Protoplasmen werden immer zarter und mehr eosinophil und hyalin. Ihre Kerne werden entweder dünner und länger, oder aber sie werden dicker, schwellen an und werden wirklich bläschenförmig, weniger deutlich und färbar, bis sie dann schließlich vollständig verschwinden. Jede Zelle verschmilzt nach und nach zusammen mit dem Körperchen, dem Band oder der von ihnen gebildeten Anhäufung. Da nun aber ihre Anordnung in den Hassalschen Körperchen nicht die geeignetste für den Nahrungswechsel ist, so entarten sie leicht. Es beginnt diese Entartung beim zentralen Teile, das ganze Körperchen schmilzt allmählich vollständig in einen amorphen Zelldetritus zusammen. Die andern dagegen bilden das fibröse oder hyalin-muköse Bindegewebe, das die Büschel oder Bänder bildet, in denen man hier und da einige vereinzelte, verirrte kleine Zellen oder einige granulöse Zellen vorfindet und in den Thymen des senilen Typus hier und da den Zusammenhang des areolären Fettgewebes unterbricht und dessen Bildung in vielen Fällen akzidenteller pathologischer Involution fast ausschließlich vorherrschend ist.

Ziehe ich dann noch in Rechnung, daß man sehr häufig zu sehen bekommt, wie epithelioiden Zellen, die sich derart in kreisrunden Reihen anordnen, daß sie kleine Räume zu erzeugen vermögen, in denen rote Blutkörperchen vorgefunden werden, nicht nur Bluthaargefäße bilden, sondern auch — nach erfolgter Verdichtung und Schichtung um die schon präexistierenden größeren Gefäße — eine Hülle, die wie ein Deckmantel die Wand derselben verdickt, so glaube ich nicht zu übertreiben, wenn ich behaupte, ohne weitläufig zu werden, daß alles das, was in der Thymus bleibt, wenn seine Involution vollständig geworden ist, ein Erzeugnis der Umwandlungstätigkeit der epithelioiden Zellen ist, über deren Ursprung ich, wie mir scheint, schon hinreichend gesprochen habe.

Ich wäre nun sicherlich zu keinem kompletten Studium der Involution der Thymus gekommen, wenn ich, durch die bisher vorgebrachten Tatsachen und Beobachtungen zufriedengestellt, an dieser Stelle das Wort „Schluß“ geschrieben und so ein anderes Element übersprungen hätte, das zwar viel weniger zahlreich in Erscheinung tritt, trotzdem aber ziemlich bedeutungsvoll ist, d. i. die Körnchenzellen.

Schaffer gebührt das Verdienst, im Jahre 1891 in der Thymus eine Art Körnchenzelle entdeckt zu haben, die infolge der ganz besonderen Elektivität, die ihre Körnchen für das Eosin haben, in den Eosinpräparaten sehr deutlich und elegant absticht. Diese Zellen, die Hammarskjöld trotz gegenteiliger Ansicht Schaffers für identisch hält mit der ersten Gruppe derjenigen Zellen, die Wataney im Jahre 1882 zum ersten Male bekannt machte, beschrieb und zu klassifizieren versuchte, findet man beständig vor in den Thymen, die sich in der Vollkraft ihrer Entwicklung befinden, in den persistenten und hypertrophischen Thymen, und zwar neben den andern Zellen, die ich bis hierher beschrieben habe. Da nun aber, wie dies in bezug auf alle andern Thymuszellen der Fall ist, über ihre Natur und Bedeutung die Anschauungen der verschiedenen Forscher noch lange nicht übereinstimmen und auch sie im Involutionsprozeß ein besonderes Los haben, so hielt ich es für angebracht, meinen Beitrag nicht nur auf einfache Beobachtungen zu beschränken, sondern sie wirklich in ihren Einzelheiten zu studieren.

Nach den Arbeiten, mit denen Schaffer seine Entdeckung kundgab, wurden die eosinophilen Granulationszellen der Thymus erst im letzten Jahrzehnt genauer studiert. Die betreffende Literatur ist daher nicht sehr reich; die wenigen Autoren, die sich mit ihnen beschäftigt haben, neigen fast alle dazu hin, sie als wahre eosinophile Leukozyten zu betrachten. Einige von ihnen gehen noch weiter und glauben, daß sie dem Blute und somit dem Mark entstammen, und legen ihr Vorhandensein in den Thymen gerade so aus wie das Bestehen vieler lokaler Eosinophilien mit oder ohne Bluteosinophilie, d. h. als den Effekt einer besonderen chemotaktischen Eigenschaft, den auf diese Elemente gewisse im Organ sich bildende Substanzen ausüben. Anhänger einer solchen Idee ist Mensi, der, sich auf die Theorie Ehrlachs und Lazarus' beziehend, glaubt, daß die Substanzen, welche in der Thymus die eosinophilen Elemente anzuziehen vermögen, von der Zerstörung und Entartung der Hassalschen Körper bildenden Epithelzellen herrühren. So sehr geistig durchdacht diese Idee nun auch sein mag, so scheint es mir, ganz abgesehen von dem, was ich bereits über die Bildung der Hassalschen Körper gesagt habe und noch über deren Natur sagen werde, doch nicht, daß man sie allein auf Grund der mikroskopischen Beobachtung ohne weiteres annehmen kann. Ihr schwacher Punkt liegt in dem Umstande, daß die eosinophilen Zellen fast vollständig oder ganz und gar um die Hassalschen Körper herum fehlen, gerade da also, wo sie infolge der größeren Konzentration der positiven, chemotaktischen Substanz zahlreicher sein müßten.

Die eosinophilen Zellen liegen isoliert und zerstreut längs des Follikelrandes in der Randzone, die als Umwandlungszone beim Fortschreiten der Involution von so großer Bedeutung ist; ihr Lieblingssitz ist jedoch um die dicken Kapillaren der Marksubstanz, des interlobären und interfollikulären Bindegewebes herum, wo sie zusammen mit roten Blutkörperchen, einkernigen Zellen und dem reichlichen polygonalen Protoplasma, nicht granulösem, spärlich basophilen Protoplasma zuweilen ziemlich bedeutende und charakteristische Herde bilden, denen H u t i n e l , R o g e r und G h i k a sowie M a x i m o w eine wirkliche myelogene Funktion zuschreiben und die sie in gewissen besonderen Krankheitszuständen, wie bei Infektionen im allgemeinen, bei Tuberkulose und Syphilis, für fähig hielten, sich in wirkliche, wahre, heterotopische, hämatopoietisch funktionierende Knochenmarksinseln umzuwandeln, gerade wie seine Adventitiaherde, die häufig im Bindegewebe aller Organe vorkommen, in gewissen pathologischen Zuständen Myelozyten und Erythroblasten erzeugen können (P a p p e n h e i m , S c h r i d d e , W i n d e n r e i c h , N ä g e l i , S a c e r d o t t i und F r a t t i n i) und deren myeloide Umwandlung bei der angeborenen Syphilis (N ä g e l i), bei Leukämie (N ä g e l i und S c h m i d t) und bei allen Prozessen beobachtet worden ist, bei denen eine aktive Reparation eines Blutverlustes eingeleitet wurde, somit bei den Anämien (M e y e r , H e i n e c k e) und noch bei verschiedenen Infektionen (D o m i n i c i), bei andern Krankheiten (A s k a n a z y). Experimentell wurde sie bei der Niere nach Unterbindung ihrer starken Gefäße zum ersten Male von S a c e r d o t t i und F r a t t i n i und dann auch von P o s c h a r i s k i und M a x i m o w erhalten.

Wenn ich nun auch anerkenne, daß die eosinophilen Zellen der Thymus in besonderer Weise von den perivaskulären Zentren herrühren, in denen sie am zahlreichsten sind, so geselle ich mich doch N ä g e l i , W a r t , L ö w bei, die der Thymus im allgemeinen und diesen Herden im besonderen eine leukozytogene Funktion wenigstens unter normalen Verhältnissen absprechen, da, wenn auch einige diese perivaskulären Herde bildenden Zellen an einige Elemente des Knochenmarks erinnern können, ich doch bei den so zahlreichen von mir untersuchten Thymusdrüsen niemals, auch nicht bei der Thymus einer an myelogener Leukämie verstorbenen Frau, irgend etwas zu beobachten vermochte, was mir erlaubt hätte, ihnen eine wirkliche leukozytogene und hämatogene Funktion zur Last zu legen; meiner Ansicht nach sind die eosinophilen Zellen allein nicht imstande, ihre Existenz zu bekräftigen. Vor allem gelangen von diesen perivaskulären Inseln nur eosinophile Elemente zur Vollendung, und wie N ä g e l i sehr richtig sagt, kommt die exklusive Oberhand einer einzigen Form niemals bei der wahren Markbildung vor. Zweitens, und darauf bestehe ich in besonderer Weise, dürfen diese Elemente ihrer morphologischen Eigentümlichkeiten wegen absolut nicht mit den wahren eosinophilen Leukozyten mit polymorphem Kern identifiziert werden. Ihre außergewöhnlich verschiedenen Dimensionen, wie solche bei den wahren eosinophilen, im Blut zirkulierenden Elementen nicht beobachtet werden, ihre Granulationen,

die feiner, dichter, zarter und quantitativ unbeständiger sind als die der eosinophilen vielkernigen Elemente, lassen die Identität dieser beiden Zellformen schon an und für sich zweifelhaft erscheinen; das einzige, was sich somit bei beiden identisch vorfindet, wäre die chromatische Reaktion ihrer Kerne. Die entscheidendste morphologische Differenz bildet jedoch vor allem der Kern: die eosinophilen Elemente der Thymus sind alle einkernig, der Kern liegt fast immer in der Mitte der Zelle und weist nur hier und da eine leicht exzentrische Lage auf, meist ist er kreisrund, zuweilen zweilappig und erscheint in bezug auf seine Dimensionen und das straßenartige Aussehen seiner chromatinischen Zeichnung identisch mit dem Kern der kleinen Thymuszellen, mit denen sowohl die eosinophilen Zellen, die längs der Follikelränder zerstreut liegen, wie auch die eosinophilen Zellen, die die perivaskulären Herde bilden, ganz bestimmt in einer Ursprungsbeziehung stehen. Ich stütze diese Ansicht jedoch nicht allein auf die morphologischen Eigentümlichkeiten des Kerns, denn sieht man aufmerksamer zu, so wird man tatsächlich entdecken, daß viele dieser Zellen, welche, nachdem sie sich durch die Randzone hindurch nicht so sehr verändert haben — wie ich vorstehend anführte —, in den Maschen des in der Marksubstanz von den epithelioiden Zellen gebildeten Netzes zerstreut liegen bleiben — und dies mit Vorliebe, wenn sie sich in der Nähe eines größeren Gefäßes befinden —, nach und nach sich mit feinsten, punktähnlichen Körnchen füllen, während ihr Protoplasma immer reichlicher wird und so schließlich in einigen Elementen ziemlich bedeutende Dimensionen erlangt, die dann eine große Ähnlichkeit mit den wahren eosinophilen Markzellen bekommen. Meine Präparate sprechen eine zu deutliche Sprache, indem sie mir die verschiedenen Übergangsformen von einer Zellform zur andern darbieten, als daß ich in bezug auf den histologischen Ursprung der eosinophilen Zellen der Thymus noch irgendeinen Zweifel haben könnte; sie sind nichts anderes als derart differenzierte Thymuszellen.

Im übrigen ist der histoide Ursprung der Zellen mit eosinophilen Körnchen, die sich in den Geweben vorfinden können, einerseits von Nägelei bekämpft worden, der sie immer für Zellen hämatischen Ursprungs hält, anderseits von vielen Autoren vermutet und akzeptiert werden, wo es sich um gewisse lokale Eosinophilien handelt, die vorwiegend durch einkernige Zellen hervorgerufen sind und zuweilen von einer allgemeinen Bluteosinophilie begleitet sind. In bezug auf die lokale, durch intraperitoneale Injektion von Teeintoxin hervorgerufene Eosinophilie nimmt Pöschler ohne weiteres die histoide Produktion dieser Zellen an, besonders der einkernigen, und gründet diese Idee auf den Befund von histoiden Myelozytten, die er von den Endothelien und Lymphozyten ableitet. Auch Staubli ist für die Bildung von histoiden Markzellen. Mosmy und Harvier bringen bei dem von ihnen beschriebenen Falle von Meningitis die einkernigen, eosinophilen Elemente oder solche mit zwei- oder dreilappigem Kern in eine Ursprungsabhängigkeit von den im Meningenexsudat sich befindlichen Lymphzellen. Vidal fand bei einer im Laufe der Brightschen Krankheit vorgekommenen exsudativ-fibrinösen Pleuritis nicht nur eine Eosinophilie des Blutes,

sondern auch eine solche der Pleura, der Lungen, der Pfortader-Gallenkanalräume und des ganzen Blutbildesystems: Milz, Lymphganglien und Knochenmark, Distrikte, die sich im Zustande lymphoider Metaplasie befanden. Er vertritt deshalb die Ansicht, daß diese eosinophilen Elemente, die durch einen einzigen runden oder zweilappigen, nur ganz ausnahmsweise dreilappigen Kern gekennzeichnet sind, Herkömmlinge von den Lymphozyten sind, und hält dies für eine reine Histoeosinophilie. Maximow hat in seiner Arbeit über die postembryonale Entwicklung von myeloidem Gewebe in der Niere festgestellt, daß die myeloiden, eosinophilen und pseudoeosinophilen Zellen direkt von den großen Lymphdrüsen herkommen, die ihrerseits ihren Ursprung von den mittleren und kleinen Lymphdrüsen ableiten; genau ebenso setzt er auch das Abkommen der eosinophilen Zellen der Thymus fest.

Da dann andererseits diese Zellen in allen Geweben, wo die Lymphelemente vorherrschen, als Lymphdrüsen, Gewebe mit entzündlicher Infiltration, in jungen Neubildungs- und Vernarbungsgeweben, somit also in Granulationsgeweben im allgemeinen aufgefunden werden, ist der Gedanke nicht unberechtigt, daß es sich da nicht um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, sondern daß zwischen den beiden Zellformen wirklich eine derart intime Verwandtschaft bestehe, daß man diese Zellen mit Arnold für ein besonderes Gepräge halten kann, das unter besonderen Verhältnissen die lymphoiden Elemente anzunehmen vermögen.

Zum Schluß kommend, erkläre ich also die eosinophilen Zellen der Thymus hämatogener Herkunft und nicht medullärer. Sie sind lokalen Ursprungs und infolge ihres Ursprungs und ihres morphologischen Gepräges können sie nicht mit den eosinophilen Leukozyten identifiziert werden, sondern sind als Thymuszellen zu betrachten, die sich in besonderer Weise differenziert haben. Ihre Gegenwart in dieser Drüse berechtigt — wie ich bereits erwähnt habe — uns jedoch trotzdem nicht, der Thymus selbst irgendeine myelogene Funktion zuzuschreiben. Die Hämatopoiesis ist, wenigstens unter normalen Verhältnissen, keine Funktion dieses Organs im extrauterinen Leben. Sowohl für die eosinophilen Leukozyten wie auch für die roten Blutkörperchen und jede andere multinukleäre Form ist natürlich immer bei normalen Verhältnissen die einzige und wirkliche Ursprungsstelle, wie auch Ehrlich behauptet, im Knochenmark zu suchen. Es will mir daher angebracht erscheinen, die Schlüsse zu zitieren, zu denen Hermann und Tournoux gelangt sind: „Quant à sa fonction hématopoïétique, on s'appuie, pour l'admettre, sur les analogies de structure qu'offre le parenchyme thymique avec celui des ganglions lymphatiques, plutôt que sur des observations directes bien démonstratives. Or, nous avons déjà fait remarquer précédemment que ces analogies sont bien loin d'être aussi complètes qu'on pourrait le croire en lisant certains auteurs.“

Dieselben chromophilen Eigenschaften, die eosinophile Körnchen und Erythrozyten besonders dann besitzen, wenn sie mit Eosin enthaltenden Färbmischungen

behandelt werden, waren schon Hayem, Klein, Pouchet verdächtig und haben sie vermuten lassen, daß die eosinophilen Körnchen in Beziehung stehen könnten mit den Erythrozyten oder mindestens mit dem Hämoglobin und seinen Derivaten. Ein solcher Verdacht war um so mehr begründet, als Przewosky, Löwit und andere zuweilen innerhalb der Körnchen eine positive Eisenreaktion erhalten hatten. Anderseits wurde die Gegenwart zahlreicher eosinophilen Zellen in den hämorragischen Herden und hämorragischen Infiltrationszentren benachbarter Gegenden, besonders in der Gegend der Pleuren von Klein, Widal und Ravaut, Boryon und Cade, Bourneau beobachtet, während experimentell eine Zunahme von eosinophilen Körnchen in den Leukozyten von Hardy und Len-Boon-Keng, von Cardes bei den Fröschen, von Stassano bei den Meerschweinchen mittels Blut- und Hämoglobin injektionen erhalten worden ist. Ferner bringen auch die Arbeiten André und Courmon's Berichte über Fälle von Eosinophilie bei verschiedenen Krankheiten nach Behandlung mit hämolytischen Seren. Nicht nur auf Grund dieser Tatsachen, sondern auch gestützt auf das Resultat eigener experimenteller Versuche vertreten besonders Weindenreich und Stschastny ebenso wie Bacharow, Freiberg, Tettenhamer, Harmsen, Warthin, Lewis Zetschmann, Fuchs, Anna Saltikow überzeugt die zum ersten Mal von Hooyer vorgeschobene Ansicht, daß die eosinophilen Elemente als Zellen zu betrachten sind, die in sich phagozytar Erythrozytenfragmente aufgenommen haben. Vermittelst intraperitonealer Injektion gekernter roter Blutkörperchen (Gänseblut) konnte Stschastny beim Meerschweinchen im Protoplasma einkerniger Leukozyten des Bauchfellexsudats das Auftreten eosinophiler Körnchen feststellen, die Verfasser angesichts ihrer Löslichkeit in Essigsäure in Beziehung bringt mit den injizierten und nach und nach von diesen Zellen phagozytierten Erythrozyten.

Wollten wir dieser Auslegung der eosinophilen Körnchen folgen, so könnten wir die eosinophilen Thymuszellen für Thymuszellen halten, die in sich Fragmente von zerfallenen roten Blutkörperchen aufgenommen haben. Zugunsten dieser Vermutung sprechen zweifellos verschiedene Umstände, während andererseits Hammarskjöld energisch bekämpft, und zwar auf Grund der Versuche Rudeberg's und derjenigen Johnson's und überdies darum, weil sie weder die Löslichkeit noch die starke Lichtbrechung des Hämoglobins resp. des hämaglobinischen Pigments besitzen; er hält alle diese amorphen oder körnchenförmigen Massen, deren hämaglobinische Natur von Watteney, Affanassiew, Hermann und Tourneux, Nussbaum und Machowski behauptet und versichert worden ist, für Detritus, der bei der Entartung der Retikulumzelle übriggeblieben ist. Ist man nun auch nicht imstande, mit Sicherheit zu entscheiden, ob man der Thymus eine hämolytische Funktion zuschreiben kann oder nicht, die derjenigen ähnelt, die man für die Blutlymphdrüsen annimmt, so kann doch nicht geleugnet werden, daß die eosinophilen Zellen, die um die Hassalschen

Körper herum, wo die Zelldetritusmenge am größten ist, spärlich vertreten sind oder vollständig fehlen, in Übereinstimmung mit dem, was Przewosky, Stütz, Bergonzini, Saltikow, Federowicz bei vielen Tumoren und auch bei der Thymus festgestellt haben, wie ich bereits erwähnt habe, sich um die Gefäße herum in besonders reicher Anzahl und zu Herden vereinigt vorfinden, also gerade an der Stelle, wo die freien roten Blutkörperchen reichlicher als anderswo anzutreffen sind. Ihre Gegenwart im Parenchym der Thymus ist zu beständig und ihre Verteilung zu regelmäßig, als daß man sie immer, wie Hamm will, für den Effekt kleiner, durch postmortale Manipulationen am Organ bewirkter Blutergüsse halten könnte. Zweitens habe ich, wenngleich mir auch eine positive Eisenreaktion mit den eosinophilen Körnchen nie gelungen ist, doch immer in dem Thymusparenchym wenn auch spärliches Pigment angetroffen, das auf die Berliner Blau-Probe positiv reagiert. Das negative Reaktionsergebnis der Körnchen ist übrigens noch kein genügendes Moment für die Haltlosigkeit der Theorie vom erythrozytären Ursprung der eosinophilen Körnchen, denn sie sagt uns ja noch nicht, daß diese Körnchen wirklich eisenlos sind, weil die Verbindungen dieses Metalls mit den Albuminen und andern organischen Körpern durch die Berliner Blau-Reaktion nicht angezeigt werden (Schmoll). Färbte ich schließlich von fixierten und in Paraffin gebetteten Stücken herrührende Thymusschnitte mit Sudan III und dann wiederum mit Hämoloxylin, wie man bei den frischen Schnitten zur Färbung des Fetts vorgeht, so konnte ich beobachten, daß sowohl die roten Blutkörperchen wie die eosinophilen Körnchen Sudan III annehmen und damit beide dieselbe braungelbe Farbe darbieten, die ganz verschieden ist von dem Hellstrohgelb und verschossenen Gelb, das mit derselben Methode der Zellendetritus wahrnehmen läßt, auf dem viele Hassalsche Körperchen reduziert sind. Mit den Papenheimischen Mischungen, Neutralrot und Methylgrün bleiben diese Körnchen sowie die Erythrozyten farblos und treten durch ihren Glanz und ihre starke Lichtbrechung in dem Körper der sie enthaltenden Zellen stark hervor. Mit diesen beiden Verfahren kann man indes beobachten, daß das gesamte Protoplasma dieser Zellen und besonders das der dickeren und den Gefäßen näherstehenden oft eine ockerblaßgelbe Farbe darbietet, ähnlich, aber weniger intensiv als die natürliche Farbe, die wir bei den in den Gefäßen befindlichen roten Blutkörperchen wahrnehmen. Überdies lassen sich sowohl innerhalb der Gefäße wie auch unmittelbar außerhalb derselben einzelne Erythrozyten nachweisen, deren Masse so aussieht, wie wenn sie in feinste Körnchen zerstückelt wäre, die bei Lichteinfall eine starke Refraktion erwerben, ohne ihre ockerblaßgelbe Farbe einzubüßen. Diese Körnchen erinnern nun in Aussehen und Form so stark an Körnchen der eosinophilen Zellen, daß man in vielen Fällen im Zweifel bleibt, ob man sich einem derart veränderten roten Blutkörperchen oder nicht eher dem Fragment einer dicken eosinophilen Zelle gegenüber befindet, die nur zum Teil in den Schnitt eingetreten ist.

Die Stärke und Abtönung der roten Farbe, die das Eosin den Körnchen der

eosinophilen Zellen verleiht, sind nicht immer dieselben, sondern schwanken von Zelle zu Zelle innerhalb ziemlich weiter Grenzen und lassen eine große Skala verschiedener Farbenstärke und Farbenabtönungen erkennen, die von dem Hellrot der den Gefäßen am nächsten liegenden Zellen bis zum Dunkelblutrot der Zellen geht, die vereinzelt die perivaskulären Herde verlassen und sich im umliegenden Parenchym verloren haben. Diese Verschiedenheiten zeugen, zusammen mit der purpurroten ins Violette gehenden Farbe, welche in den mit G i e m s a scher Mischung gefärbten Präparaten von denjenigen Körnchen angenommen wird, die mit den andern von mir gebrauchten Mischungen imstande sind, das Pyronin und das Neutralrot zu fixieren, zweifellos, wie A r n o l d urteilt, von physisch-chemischen Veränderungen, die verschiedenen Entwicklungsphasen dieser Granulationen entsprechen, deren letzte die vollständige Umwandlung ihrer Reaktion wäre. Die Körnchen dieser Zellen werden nach und nach aus eosinophilen zu wirklich basophilien, nachdem sie noch zuvor ein Stadium haben, in dem sie metachromatisch die basischen Anilinfarben fixieren. Damit ist die Erklärung gegeben, weshalb bei den Thymen, bei denen eine Substanzverminderung des Parenchyms sehr offenbar ist, die hervorgetretene gradweise Verminderung bis zum vollständigen Schwund der eosinophilen Zellen sich in einem ganz auffälligen Gegensatz befindet, mit dem Erscheinen und der fortschreitenden Zunahme gewisser Zellen, die in den nach dem P a p e n h e i m s chen Verfahren und besonders mit der Neutralrot-Methylgrün-Mischung gefärbten Präparaten sehr deutlich hervortreten, da ihr Protoplasma von Körnchen, die, mit Pyronin oder Neutralrot gefärbt, eine mehr oder weniger glänzende rote Farbe annehmen, so vollgestopft ist, daß sie den Kern vollständig oder fast vollständig verdecken, der sich übrigens morphologisch genau so darbietet wie der der kleinen Thymuszellen. Diese Zellen mit basophilen Körnchen bilden niemals wirkliche Herde, sondern werden isoliert und überall im Parenchym und besonders zahlreich an den Follikelrändern wahrgenommen, wo die involutiven Umwandlungen im Gange sind. Was sie besonders kennzeichnet, ist ihre nicht feste noch konstante Form, denn bald erscheinen sie als Polyeder oder in Kreisform, bald sind sie eiförmig, spindelförmig oder bandförmig. Neben diesen fehlen auch fast nie ein oder mehrere Protoplasmafortsätze, die wie ausgestreckte leicht gekrümmte Arme dreinschauen und den Pseudopodien der amoeboiden Zellen ähneln. Diese mobile Zellen, Wanderzellen, die mit tätiger Eigenbewegung und unter fortwährender Veränderung der Form und der Lagerung ihres reichlichen Protoplasmas beständig durch die Zellinterstitien hindurch von einem Punkt zum andern ziehen und uns das letzte definitive Bild liefern, auf das die eosinophilen Zellen nach langsamer, gradweiser Veränderung in der Reaktion ihrer Körnchen hinauskommen.

Mehr noch diese Umwandlungen als die von H a m m a r angeführten Gründe lassen die Grundlage der Hypothese vom erythrozytären Ursprung der eosinophilen Granulationen wankend und unsicher werden. Tatsächlich müßte man, wenn man nicht A r n o l d vollständig recht geben und so die Granulationen als die proto-

plasmatische Struktur dieser Zellen ergänzende Bestandteile auffassen will, dem Gedanken sich nähern, daß das Hämoglobin oder irgendeines seiner Derivate bei langem Verweilen im Zellkörper sich derartige Eigenschaften und Funktionen anzueignen vermöge, daß dadurch den Zellen, die es eingeschlossen haben, ein ganz besonderes Gepräge, Aussehen und Bestimmung erwachsen könne. Diese Eigenschaften und Funktionen, deren Existenz, wenn sie uns auch nicht bekannt ist, doch mit Recht vermutet und abgeleitet werden kann aus dem Verhalten dieser Granulationen gegenüber den Untersuchungsmitteln, über die wir heute verfügen. Können diese Umstände nun aber uns den Beweis für die Wahrheit einer solchen Vermutung liefern?

Ich möchte nun, eine gegenteilige Stellung einnehmend, darauf hinweisen, daß gerade in jener Neugeborenenthymus, die ich im Vorstehenden bereits besprochen habe, in der Nähe der perivaskulären Herde und auch an ihnen fernliegenden Stellen in den nach G i e m s a hergestellten Präparaten oft feinste Körnchen sichtbar wurden, von denen einige glänzend und farblos, andere rosarot gefärbt waren, wieder andere in einem lebhafteren Rot erschienen, extrazellulär zerstreut, ziemlich ordnungslos im Bindegewebe und in dem dünnen, den Boden des Präparates bildenden Hintergrund frei lagerten. Ihre Ähnlichkeit mit den Körnchen der eosinroten Zellen fiel mir ganz besonders auf, und es fiel mir auch gar nicht sehr schwer, sie mit ihnen vollauf zu identifizieren, denn nur selten fehlen an diesen Stellen Thymuszellen, die in sich einige dieser Körnchen aufgenommen haben, neben Zellen, die damit schon vollauf angefüllt sind. Die eosinophilen Körnchen haben also einen extrazellulären Ursprung, da ich aber deren Natur, Ursprung und Herkunft nicht genauer anzugeben vermag, so kann ich ebensowenig behaupten, irgendeinen Umstand beobachtet zu haben, der die Vermutung, daß nämlich die roten Blutkörperchen und das Hämoglobin an der Bildung der extrazellulären Körnchen teilnehmen, wenn nicht unzweifelhaft, so doch zum mindesten behauptbar werden ließe. Sei nun der Ursprung dieser Kerne, wie er wolle, so geben uns auf jeden Fall die eosinophilen Zellen der Thymus immer das erste Bild, das mit der Aufnahme die Körnchen bei Beginn der Involution der Thymus einige ihrer Zellen annehmen, die, im Laufe der Involution selbst verschiedene Phasen durchlaufend, sich in jene kurz zuvor beschriebenen dicken Wanderzellen mit basophilen Granulationen umwandeln, deren Beweglichkeit wahrscheinlich mit einer phagozytären Funktion zusammenhängt.

Ich sehe ab von dem Studium der Frage, ob die im allgemeinen ziemlich großen hyalinen Zonen, die, von Thymus zu Thymus ganz verschieden häufig auftretend, zuweilen längs der Follikelränder angetroffen werden, bald einzeln, bald zu Gruppen von je 2 oder 3, wie Kanonenkugeln aufgetürmt, die ausgiebig mit Methylgrün und Methylblau gefärbt, weder eine Eisenreaktion abgeben noch eine Jodreaktion bei Anwendung der Weigert-Gramschen Methode, sich auch mit Sudan III nicht färben, dagegen genau wie das Myelin das nach Weigert-Benda verwandte Hämatoxylin fixieren, von der Schwellung und dem gleichzeitigen Hyalin-

werden des Kerns einiger Plasmazellen herrührte oder ob man nicht vielleicht ihres Ursprungs wegen mehr Wert auf die roten Blutkörperchen legen soll, wozu mich einige besondere Umstände verleiten möchten. Die Bildung dieser hyalinen Sphären, die auch fehlen können, ohne daß dadurch der Involutionssprozeß ein anderes Gepräge oder eine andere Richtung anzunehmen hat, kann man als ein Epiphänomen zweiten Wertes hinstellen, das, wie jene paranukleären Körnchen, die bald mit Neutralrot, bald mit Methylgrün gefärbt werden, zu zweien oder höchstens zu dreien zuweilen den Kern der Zellen flankieren, die sich spindelförmig verlängern, besser den Stoff einzelner getrennter Untersuchungen bildet als für diese Arbeit, an deren Ende ich somit angelangt bin.

Die Beschreibungen, die mit nur leichten Unterschieden nach und nach von Kölliker, His, Berlin, Henle, Watney, Waldeyer, Renaud, Sultan, Lochte, Goodal, Hermann und Tourneaux, Capobianco, Mietens, Hammar u. a. gegeben worden sind, halten an der Anschauung fest, daß das perilobuläre und perithymale Bindegewebe, wuchernd und sich mit Fett bereichernd, in die verschiedenen Lappen eindringt, ihre normale Anordnung zerstört und den Platz entreibend an Stelle des thymalen Gewebes tritt, das passiv bleibt und ohne Widerstand überwunden, verjagt und zerstört wird, und assimilieren so den ganzen Thymusinvolutionssprozeß einer reinen und einfachen Zirrhose. Nach dem synthetischen Begriff, zu dem sie führen, und den Veränderungen der Strukturarchitektur der Thymus und den feinen Zellmodifikationen, die ich im Vorstehenden, soweit es mir möglich war, Schritt für Schritt zu verfolgen versucht habe, ist die Involutionerscheinung als das Ergebnis einer aktiven und langsam Tätigkeit, die allmählich in allen Thymuselementen vor sich geht, bedeutend verwickelter als ein Zirrhoseprozeß und setzt sich in seinem schematischsten Wesen aus der Bildung von Fettblasen, Bindegewebständern und anderseits aus der Bildung basophiler, körniger Zellen und wandernder Phagozyten zusammen, und zwar durch direkte Umwandlung der eigentlichen Elemente der Drüse, in denen wir auf Basis klarer und logischer Deduktion nichts anderes als nicht differenzierte Bindegewebeelemente erblicken dürfen, die nicht nur zu vergleichen, sondern zu identifizieren sind mit den Lymphzellen, die sich in den kleinzelligen Infiltrationsherden befinden und während ihres Lebens langsam die ihnen eingegebene Eigenschaft entwickeln, sich zu differenzieren und Bindegewebe zu bilden.

Nicht auf Grund eigener entsprechender Studien und Untersuchungen, sondern mit Bezug auf das, was andere Forscher berichten, die die embryologische Thymus eingehender untersucht haben, möchte ich bemerken, daß wenn man von einer Zirrhose oder wenigstens von einem analogen Prozeß sprechen will, man die Involution, so wie wir sie im extrauterinen Leben studieren und beobachten, als letztes Bild eines Prozesses ansehen, dessen Beginnen weit entfernt in der Ent-

wicklungsgeschichte der Thymus gesucht werden muß, d. h. als eine Organisation des lymphoiden Elements, das die primitive epitheliale Thymus infiltriert und invadiert, sie zerstört und sich an ihren Platz setzt. Gegen diese Auslegung, die so viele Umstände als wahr erscheinen lassen, kann man nicht mit der ziemlich großen Langsamkeit ins Feld ziehen — wie solche bei der Organisation der gewöhnlichen Zirrhosen oder entzündlichen Infiltrationsherde nicht beobachtet wird —, mit der dieser ganze Zyklus von Erscheinungen vor sich geht, die zur kompletten Involution der Thymus führen. Wir müssen bedenken, daß die Kraft, sich umzuwandeln und zu differenzieren, über die das Lymphelement in latentem Zustande verfügt, den Antrieb zu ihrer Entwicklung aus dem Leben des Elements selbst schöpft. Es transformiert sich beim Altern! Bei den Zirrhose- und entzündlichen Infiltrationsherden treibt der Erreger, der die Zirrhose oder Infiltration hervorruft, wenn er nicht zu stark ist, die lymphoiden Elemente zu einer größeren, stärkeren Lebenstätigkeit an, vereinigt sich mit dem physiologischen Reiz und reizt sie als Überreiz zu einer raschen Verwandlung, genau so, wie die histologische Umwandlung der Thymuszellen, wie wir gesehen haben, sich bei allen allgemeinen Krankheitszuständen, die wir zu Beginn dieser Arbeit erwähnt haben, beschleunigt, Krankheitszustände, die auf die Thymus rückwirken und ihre Evolution rascher bewirken. Nicht geringes Interesse könnte hier wohl die Frage bieten, die mit den vorstehenden Betrachtungen im Zusammenhang steht, ob nämlich in jedem dieser Elemente schon ihr späteres Schicksal liegt, so daß bei der Umwandlung unvermeidlich das eine das Gepräge einer Fettzelle annimmt, das andere dagegen sich in eine fibröse Zelle oder in eine Wanderzelle mit Wucherungen verwandelt. Halte ich mich nun an die schon von einigen andern Autoren angeführte Tatsache, die ich bei dem Studium meiner Thymen bestätigen konnte, daß nämlich bei der pathologischen, durch Zelltransformationen beschleunigten Involution der Thymus fibröses Bindegewebe die Oberhand gewinnt über das Zellgewebe, wie bei der langsamsten physiologischen Involution, so scheint mir der Gedanke logisch, daß die Elemente der Thymus keinen festen Weg einschlägen, sondern von besonderen Verhältnissen, die wahrscheinlich dem Milieu eigen sind, abhängen, wenn es sich darum handelt, sich für die eine oder die andere Gestaltung zu entscheiden.

Die Zelltransformationen, die alles zusammengekommen zur Involution der Thymus führen, haben somit eine desto größere Bedeutung insofern, als sie uns nicht nur in die Lage setzen, uns histologisch Vorkommnisse zu erklären, die die tägliche Erfahrung schon seit langem als vorhanden festgestellt hat, sondern auch an und für sich ohne Mithilfe der von Hammarskjöld gegebenen Daten sehr klar und entschieden die Frage von der histologischen Natur der Thymuselemente beleuchten, um die sich die Anhänger der Theorie der Transformation und der Theorie der Pseudomorphose noch streiten, Theorien, die so bekannt sind, daß ich es mir ersparen kann, hier näher darauf einzugehen.

Es mögen nun Stöhr, Gambrutzeff, Dustin, Harry Marcus, Chéval u. a. darüber denken, wie sie wollen, auf jeden Fall ist die

Thymus im extrauterinen Leben ein reines Bindegewebsorgan. Ebenso bindegewebiger Natur sind ihre kleinen Zellen, ebenso die epithelioiden Zellen, die Hassalschen Körper und die aus diesen abkommenden granulösen Zellen.

Das ist der logische Schluß, zu dem mich schon eine lange Reihe aufmerksamer Beobachtungen und geduldiger Untersuchungen geführt hat, die dieser Arbeit Leib und Seele verliehen haben.

L i t e r a t u r.

Arnold, J., Die Rolle der Zellgranula bei der hämatogenen Pigmentierung nebst Bemerkungen über „entzündliche“ Zellformen. Virch. Arch. Bd. 190, H. 1, 1907. — Derselbe, Der Farbenwechsel der Zellgranula, insbesondere der azid. Ztbl. f. allg. Path. Bd. 10, 1899. — Capobianco, F., Contribution à la morphologie du thymus. Arch. Ital. de biol. 1892. — Collin et Lucien, Sur l'évolution pondérale du thymus chez le fœtus et chez l'enfant. Bibliogr. Anat. t. XV, 1906, p. 24. — Dominicci, Polynucleaires et macrophages. Arch. de med. exp. et d'anat. path. Janvier 1902. — Fuchs, E., Beiträge zur Kenntnis der Entstehung des Vorkommens und der Bedeutung eosin. Zellen usw. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 63, 1899. — Grimani, E., Ricerche sperimentali sul comportamento della plasmacellula nella guarigione delle ferite coll' iperemia alla Bier. Arch. per le scienze med. 1907, n. 5. — Derselbe, Sugli effetti del trapianto del timo e sulle correlazioni funzionali tra testicolo e timo. Arch. di Anat. Patolog. e scienze affini fasc. III, 1905. — Hammarskjöld, A., Über Gewicht, Involution und Persistenz der Thymus im Postfötalleben des Menschen. Arch. Anat. und Phys., Anat. Abt. Supplementbl. Jahrg. 1906: Jahresbl. ü. d. Fortschr. der Anat. u. Entw. Lit. 1906. — Derselbe, Über die Natur der kleinen Thymuszellen. Arch. Anat. u. Phys., Anat. Abt. Jahrg. 1907: id. Lit. 1907. — Derselbe, Fünfzig Jahre Thymusforschung. Ergebnisse der Anat. u. Entw. Bd. 19, 1909. — Hart, Karl, Thymuspersistenz und Thymushyperplasie. Krit. Sammelref., Ztbl. f. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1903. — Hermann et Tourneux, Thymus. Dictionnaire encycl. des sc. méd. 1887. — Huitinel, Les maladies des enfants. 1909. — Kölliker, Elements d'histologie humaine. 1868. — Löw, Blutbildung in der menschl. Thymus. Wiener klin. Wschr. Nr. 12, 1911 Referat in der D. med. Wschr. 1911. — Lucien, M., Studio anatomo-patologico sull' ipertrofia del timo. C. R. Soc. Biologie, Paris 1908. — Maximow, Über entzündliche Bindegewebsneubildung beim Axolotl. Beiträge zur path. Anat. u. allg. Path. Bd. 39, H. 2, 1906. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen zur postfötalen Histogenese des myeloiden Gewebes. Id. Bd. 41, H. 1, 1907. — Mensi, E., Il timo nelle infezioni. Torino 1903. — Derselbe, Sull'origine e funzione dei corpuscoli di Hassal. „La pediatria“ 1903. — Mosny et Harvieu, Sur un cas d'eosinophilie meningée locale sans eosinophilie sanguine. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1907. — Nägele, Otto, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrb. d. morphol. Hämat. Leipzig 1908. — Parodi, U., Sugli elementi di tipo linfoidi del midollo delle ossa. Arch. per le scienze med. vol. XXXI n. 17. — Portal, Cours d'anat. méd., Paris 1804. — Sabaté, Dictionnaire encycl. des sc. méd. 1887. Thymus (Pathologie). — Schaffter, J., Über das Vorkommen eosinophiler Zellen in der menschl. Thymus. Ztbl. f. d. med. Wiss. 1891. Thymus und Plasmazellen. Ztbl. f. Phys. Bd. 22. — Schmorl, G., Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. Leipzig 1905. — Schridde und Nägele, Die hämatologische Technik. Jena 1910. — Stschastny, Über die Histogenese der eosinophilen Granulationen usw. Beiträge z. path. Anat. u. allg. Path. Bd. 38, H. 3, 1905. — Wreyen, Anatomia corporis humani. Liber I, 1812. — Widal, Histoeosinophilie und Eosinophilie sanguin. Soc. méd. des hôpitaux. Séance 26. Juli 1907. — Ziegler, E., Allgemeine Pathologie. Jena 1905.

Die angeführten Werke, insbesondere die von Hammarskjöld, Hart und Stschastny i enthalten weitere Literaturangaben.

E r k l ä r u n g d e r A b b i l d u n g e n a u f T a f . I.

Mikroskop Reichert Okul. 4, Obj. Immers. homog. $\frac{1}{12}$.

- A. Färbung nach Giemsa. Die Abbildungen geben die verschiedenen Umwandlungsphasen der kleinen Thymuszelle (1) in große Zellen mit basophilem Protoplasma (2, 3, 4) sowie infolge

- zunehmender Vergrößerung des Kerns und Zunahme des Protoplasmas, das eosinophil wird, in epithelioide Zellen (5, 6, 7) und endlich in große (8) und spindelförmige Bindegewebszellen (9).
- B. Färbung mit Methylgrün und Neutralrot — diese Abbildungen geben dagegen die verschiedenen Umwandlungsphasen der kleinen Thymuszeile (1) in Plasmazellen und ihre nach und nach erfolgende Verlängerung zur Spindelform (9).
- C. Färbung nach G i e m s a (1). Thymuszelle umgeben von feinen, eosinophilen, extrazellulären Körnchen, 2 Körnchen finden sich schon im Innern des Zellprotoplasmas. Die Abbildungen 2, 3 zeigen die allmähliche Zunahme der Körnchen, bis diese Zellen in 4, 5 das definitive Aussehen erhalten. Die weiteren Abbildungen (6, 7, 8) zeigen uns einige der Phasen, die später die Zellen und ihre Körnchen durchlaufen, bevor sie sich in Zellen mit basophilen Körnchen verwandeln (9, 10).
- D. Färbung mit Methylgrün und Neutralrot. Die Abbildungen zeigen ebenfalls die gradweise Umwandlung der Reaktion der eosinophilen Körnchen, die nach diesem Verfahren farblos bleiben (Fig. 1), in rotfarbene, basophile Körnchen.

Es lag natürlich keineswegs in meiner Absicht, hier alle einzelnen Phasen wiederzugeben, denn zu schwierig wäre ein solches Unternehmen gewesen, weil die Übergänge von Phase zu Phase nur ganz allmählich und fast unmerkbar auftreten. Deswegen begnügte ich mich damit, einige der klarsten und demonstrativsten Exemplare wiederzugeben. Die Abbildungen sind nicht schematisch, sondern genau nach der Natur gezeichnet.

II.

Thymusstudien.

I. Über das Auftreten von Fett in der Thymus.

Die pathologische Involution der Thymus.

Von

Dr. Karl Hart,

Prosektor am Auguste Viktoria-Krankenhaus, Berlin-Schöneberg.

(Hierzu 2 Tabellen.)

Die experimentelle Thymusforschung, die seit Friedlebens groß angelegter Abhandlung bis in die jüngste Zeit Zoologen und Mediziner immer wieder angelockt hat und auch mich seit einigen Jahren lebhaft beschäftigt, hat mit großen Schwierigkeiten zu kämpfen. Wie jede experimentelle Erforschung eines Organes bedarf sie der festen anatomischen Grundlage, will sie zu beweiskräftigen Schlüssen über Funktion und Bedeutung des Organes oder seiner verschiedenen Komponenten für den Organismus unter physiologischen und pathologischen Umständen gelangen. Eine solche sichere Grundlage der Thymusanatomie besitzen wir augenblicklich noch keineswegs. Denn obwohl jetzt die brennendste Frage, die nach der Natur der Thymus, wohl als entschieden betrachtet werden darf, so bleiben doch noch viele Einzelfragen zu lösen, deren Entscheidung erst uns auch in die Physiologie und Pathologie des Organes einen tieferen Einblick gewähren wird.