

in ihnen morphologisch die Organfunktion ganz oder wesentlich zum Ausdruck. In dieser Hinsicht kann es mißverständlich sein, wenn Hammar sagt: „Die Hassallschen Körper gehören zu den funktionellen Differenzierungen des Epithels.“ Sie zeigen nur dessen in der Vermehrung zum Ausdruck kommende Lebensenergie an. Noch kennen wir weder das Thymussekret noch die Art seiner Bereitung. Es ist noch ungewiß, ob die zur Bildung Hassallscher Körperchen in naher Beziehung stehende Aufquellung der Zellen, die Hammar als Hypertrophie bezeichnet, ein funktioneller Vorgang ist. Von der Entscheidung dieser Frage hängt es ab, welchen Sinn Hammars Worte haben.

Sicher scheint mir das: Da die Hassallschen Körperchen vom frühen intrauterinen bis zum späten Extrauterinleben ständig neu gebildet werden und die Intensität dieser Neubildung nicht nur, soweit wir nach dem Organzustand urteilen können, der physiologischen Anspruchnahme der Parenchymtätigkeit entspricht, sondern auch pathologischen Veränderungen der Thymus parallel geht, namentlich in Fällen krankhaft vermehrter Organwirkung auf den Organismus gesteigert ist, so muß man schließen, daß während des ganzen Lebens das Bedürfnis zur Produktion spezifischen Parenchyms besteht, aber zur Zeit der Kindheit am stärksten ist, um später nur unter pathologischen Verhältnissen sich neu zu beleben.

XV.

Untersuchungen über die Thymusdrüse im Stadium der Altersinvolution.

(Aus dem Pathologischen Institut des Auguste Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Schöneberg.)

Von

Dr. Yasaburo Tamemori aus Japan.

Die Thymusdrüse ist uns namentlich auch deshalb ein so rätselhaftes Organ, weil sie sich um die Zeit der Pubertät zurückbildet und nur noch in recht dürftigen Resten während des übrigen Lebens erhalten bleibt. Dieser Rückbildungsprozeß stellt einen physiologischen Vorgang dar und wird von uns als Altersinvolution bezeichnet. Der Schluß ist naheliegend, daß dieser gesetzmäßige Vorgang auch in dem funktionellen Verhalten des Organes zum Ausdruck kommen muß, daß die Thymusdrüse im wesentlichen als ein Organ der Entwicklungs- und Wachstums-epochen des Individuums angesprochen werden darf. Aber wir wissen, daß auch andere Drüsen des endokrinen Systems, zu dem die Thymusdrüse gehört, Einfluß auf Wachstum und Entwicklung des Individuums haben und sich dennoch nicht in dieser Aufgabe erschöpfen. Auch sehen wir, daß solche Organe, zu denen die

Thymusdrüse wohl mit Sicherheit in einem korrelativen Verhältnis steht, wie beispielsweise die Schilddrüse und die Nebenniere, keinerlei Veränderungen erfahren, die auf einen ähnlichen Vorgang, wie die Altersinvolution der Thymusdrüse hinweisen oder mit ihr in irgendeinem innigeren Zusammenhange zu stehen scheinen. In dieser Hinsicht besteht eine vollkommene Analogie zu der pathologischen Thymusinvolution, von der wir gleichfalls heute nicht sagen können, daß sie sekundäre Veränderungen anderer endokriner bzw. Erfolgsorgane mit Gesetzmäßigkeit auslöst.

Sowohl bei der pathologischen wie bei der Altersinvolution bleiben Parenchymreste in wechselnder Ausdehnung erhalten, besonders bei ersterer kommt es, wie Hart wiederholt nachdrücklich betont hat, niemals zu einem völligen Untergange der spezifischen Organzellen. Bei der pathologischen Involution aber bewahren sich die Parenchymreste nicht nur die Fähigkeit der Regeneration, sondern äußern sie auch immer dann, wenn normale Verhältnisse im Organismus eintreten, während die altersatrophische Thymusdrüse unter gewöhnlichen Umständen eine lebhaftere regeneratorische Tätigkeit nicht erkennen läßt. Im Gegenteil müssen wir in allen solchen Fällen, in denen die altersatrophische Thymusdrüse zu dem jugendlichen Zustande zurückkehrt, einen pathologischen Vorgang annehmen. Aus diesen Beobachtungen scheint hervorzugehen, daß die Thymusdrüse während der Jugend des Individuums unter anderen Bedingungen steht, als bei Erwachsenen. Bei Kindern muß ein Bedürfnis nach einer reichlichen Menge von Thymusparenchym vorhanden sein, das jenseits der Pubertät fehlt. Auch daraus entspringt die Frage, ob und in welchem Maße die altersatrophische Thymusdrüse funktionelle Aufgaben hat, sei es nun, daß diese ganz und gar denen des kindlichen Organs entsprechen, sei es, daß sie in irgendwelcher Weise modifiziert sind.

Bekanntlich hat Waldeyer zuerst nachgewiesen, daß die Thymusdrüse niemals vollständig verschwindet, sondern in Form des retrosternalen thymischen Fettkörpers, in dem die Parenchymreste liegen, erhalten bleibt. Nach meinen Untersuchungen kann dieser Fettkörper die Form der zweilappigen Thymusdrüse vollständig wahren und beim ersten Anblick ein wohl erhaltenes Organ vortäuschen, um so mehr, als der Fettkörper sehr oft nicht die gelbe Farbe des Fettes, sondern einen wechselnd intensiven, grauroten bis rötlichen Farbenton zeigt. Dieser hängt ab einmal von der Menge des erhaltenen Parenchyms und wird sich dementsprechend namentlich bei solchen Individuen zeigen, deren Wachstum noch nicht lange abgeschlossen ist, dann aber zweitens von einem außerordentlich großen Reichtum an Blutgefäßen. Beim Einschneiden zeigen sich diese Gefäße oftmals stark gefüllt und lassen überall das Blut hervortreten. Die erhaltenen Parenchyminseln kann man meist schon bei makroskopischer Betrachtung leicht erkennen, in anderen Fällen aber werden sie erst durch mikroskopische Untersuchung aufgedeckt. Überhaupt ist es von größter Wichtigkeit, wie besonders Hart hervorgehoben hat, stets eine mikroskopische Untersuchung vorzunehmen, wenn man einen sicheren Einblick in die Menge des Parenchyms erlangen will. Niemals darf man sich mit

der Annahme einer erhaltenen oder involvierten Thymusdrüse begnügen ohne sorgfältige makroskopische und mikroskopische Untersuchung. Ich will schon hier auf eine Fehlerquelle hinweisen, die mir bedeutsam erscheint. Bei der Verödung der Thymusdrüse können kleine Lymphdrüschen in engere Beziehung zu dem atrophischen Organe treten, deren Natur nicht immer mit Sicherheit festgestellt werden kann. Allerdings ist dies weniger bei dem wohl ausgebildeten thymischen Fettkörper der Fall, als bei anderen Formen, auf die ich sogleich zu sprechen kommen will. Es ist nämlich keineswegs selten, daß man einen deutlichen thymischen Fettkörper mehr oder weniger vermißt und an seiner Stelle ein mehr fibröses, bald lockeres, bald derberes Gewebe antrifft, in dem Parenchymreste sehr schwer zu erkennen sind. In den Maschen des fibrösen Gewebes kann sich auch Flüssigkeit ansammeln, so daß man an Stelle der Thymusdrüse ein sulzig-gallertiges Gebilde findet von dem Aussehen, wie es das subepikardiale Gewebe des atrophischen Herzens zuweilen bietet. In solchen Fällen kann man natürlich nicht mehr gut von einem thymischen Fettkörper sprechen, zumal auch die mikroskopische Untersuchung lehrt, daß Fettgewebe nur wenig oder gar nicht zwischen den Parenchyminseln vorhanden ist.

In solchen Fällen sind zwei Möglichkeiten vorhanden. Es ist denkbar, daß bereits vor der Reife des Individuums eine pathologische Thymusinvolution eingetreten war und fortdauernde Schädigungen des Organismus bestanden, die nicht allein eine Regeneration verhinderten, sondern auch noch jenseits der Pubertätszeit einen Einfluß auf die Thymusdrüse geltend machten. Es hat ja Hart nachgewiesen, daß die pathologische Thymusinvolution niemals auf der Verdrängung des Parenchyms durch Fettgewebe beruht, sondern mit einer dem Parenchym-schwund parallel gehenden relativen Vermehrung und Sklerosierung des Bindegewebes einhergeht. Der so erreichte Zustand kann dann natürlich auch jenseits der Pubertät fortdauern bei entsprechendem Allgemeinzustande des Organismus. Die zweite Möglichkeit ist die, daß an die Stelle der Altersinvolution eine pathologische Involution tritt, bei der die Fettgewebswucherung ausbleibt, das Parenchym aber stärker als bei Altersinvolution regressive Veränderungen zeigt. Es setzt das voraus, daß das Parenchym auch jenseits der Pubertät auf Schädigungen des Organismus in gleicher Weise reagiert, wie das Hart für die kindliche Thymusdrüse nachgewiesen hat. Endlich kann man dann noch ein fibröses Gewebe an Stelle der Thymusdrüse anzutreffen erwarten, wenn der Ernährungszustand des Individuums stark reduziert wurde.

Dementsprechend habe ich den retrosternalen thymischen Fettkörper in bester Entwicklung bei solchen Erwachsenen jüngeren und mittleren Lebensalters angetroffen, die einen guten Ernährungszustand zeigten und möglichst wenig unter Krankheit zu leiden hatten, so z. B. besonders bei Verunglückten. Ich möchte dabei aufmerksam machen, daß der Thymusdrüse der Selbstmörder besondere Beachtung zu schenken ist. Seitdem wir wiederholt vollkommen erhaltene Thymusdrüsen bei jugendlichen Selbstmörtern sahen, kam es wieder-

holt vor, daß unerfahrene Obduzenten eine Thymuspersistenz bei einem Selbstmörder annahmen, obwohl nur ein gut ausgebildeter, rötlicher thymischer Fettkörper, wie ich das geschildert habe, bestand. Fibröses Gewebe mit Thymusresten fand ich besonders bei Phthisikern, Luetikern, chronischer Sepsis, Tumorkranken, kachektischen älteren Individuen, bei denen das Gewebe oft eine sulzige Beschaffenheit angenommen hatte. Bei alten Leuten fehlt, selbst wenn ein Fettkörper mit einigermaßen erhaltener Form der Thymusdrüse vorhanden ist, jene festere Beschaffenheit und pralle Form, die dem thymischen Fettkörper jugendlicher Erwachsener eigen ist.

Durch die mikroskopische Untersuchung schaffte ich mir Einblick nicht allein in die Mengen des erhaltenen Parenchyms und seinen Aufbau, sondern auch in den Ablauf der Altersinvolution und die Reaktionsfähigkeit des spezifischen Parenchyms besonders gegenüber toxischen Schädigungen des Organismus. Ich habe 130 Thymusdrüsen Erwachsener jeden Alters untersucht und dabei feststellen können, daß im allgemeinen das Parenchym um so mehr abnimmt, je älter das Individuum ist. Jedoch habe ich auch bei verhältnismäßig jungen Personen schon die schwersten Grade der Thymusatrophie feststellen können. Mit der Verkleinerung der Parenchyminseln geht ein Undeutlicherwerden der Zellstrukturen einher. Während man zunächst noch gut unterscheiden kann zwischen kleinen und großen Thymuselementen und auch eine Sonderung der Inseln in Mark- und Rindenzone möglich ist, verwischen sich diese Differenzen immer mehr, und in hochgradig atrophischen Organen nehmen die Zellen einen pyknotischen Charakter an. Doch soll nicht verkannt werden, daß die Zellen auch lange ihren Charakter deutlich zeigen können.

Die Altersatrophie der Thymusdrüse ist kein schnell ablaufender Prozeß, sondern erstreckt sich über viele Jahre; sie vollzieht sich anfangs schneller, später langsamer und ist dadurch gekennzeichnet, daß an die Stelle des schwindenden Parenchyms Fettgewebe tritt. Ich schließe mich der Auffassung an, daß es sich um eine Fettwucherung ex vacuo handelt, die dem Schwinden des Parenchyms folgt, nicht aber es bedingt. Es ist ganz ausgeschlossen, daß das Fettgewebe aus den Thymuselementen selbst hervorgeht, es entsteht aus bindegewebigen Elementen um die und zwischen den Thymusläppchen, während die Anhäufung von Fett, auf die ich sogleich zu sprechen komme, in den Thymuselementen einen rein degenerativen Charakter trägt.

Wie das Hammar ausführlich beschrieben hat, spielt sich der Untergang des Thymusparenchyms bei der Altersinvolution hauptsächlich derart ab, daß neben der Rarefikation der Thymuslymphozyten degenerative Prozesse in den großen Thymuselementen ablaufen. Die Ansammlung von fettiger Substanz in dem Protoplasma der epithelialen Elemente habe ich als einen regelmäßigen Vorgang bei der Altersinvolution der Thymusdrüse feststellen können und erkannt, daß sie niemals den Grad erreicht, wie er von Hart als charakteristisch für die pathologische Involution der Thymusdrüse beschrieben worden ist. Der Prozeß, den wir hier so ausgeprägt sich abspielen sehen, ist zwar im Prinzip bei der Alters-

involution der gleiche, verläuft aber viel milder und schließlich überhaupt noch kaum erkennbar. Je älter das Individuum ist, von dem die untersuchte Thymusdrüse stammt, um so seltener kann man in ihren Parenchymzellen fettige Substanz nachweisen. Bei meinen Untersuchungen habe ich immer den Eindruck gehabt, als seien es ganz bestimmte Elemente, in denen das Fett auftritt, und zwar nur die großen Elemente mit bläschenförmigem Kern und gut entwickeltem Protoplasma, die wir heute als epitheliale Zellen auffassen. Hingegen ist es mir nicht gelungen, Fett in den sogenannten Thymuslymphozyten nachzuweisen, obwohl ich nicht selten an ihnen degenerative Veränderungen des Kernes wahrgenommen zu haben glaube. Es sind das dieselben Feststellungen, die Hammar und seine Schüler sowie Hart gemacht haben und auf die sie so großes Gewicht im Hinblick auf die Deutung der Parenchymzellen gelegt haben. Nach meinen Untersuchungen, denen ja für die Klärung dieser Frage kein günstiges Material zugrunde lag, kann ich immerhin nur zu der gleichen Auffassung kommen, daß die großen und kleinen Thymuselemente genetisch und morphologisch differente Zellen darstellen und nicht, wie Stöhr und neuerdings Schridde meinen, nahe Verwandte bzw. identische Gebilde sind.

Es hat sich nun weiterhin gezeigt, daß in solchen Fällen, wo akute und subakute toxisch-infektiöse Zustände bestanden, die Anhäufung fettiger Substanz in den Thymuselementen eine reichlichere war, als man sie sonst als Ausdruck fortschreitender Altersinvolution antrifft. Ich habe daraus den Schluß gezogen, daß in der Tat das Thymusparenchym auch noch während der Periode der Altersinvolution seine Reaktionsfähigkeit auf allgemeine Schädigungen des Organismus sich bewahrt und die Altersinvolution durch eine pathologische Involution kompliziert werden kann.

Akute und subakute Prozesse sind es vor allem, deren Einfluß auf das Thymusparenchym sich nachweisen läßt, während chronische Affektionen, wie beispielsweise tuberkulöse Lungenphthise, keine deutliche Steigerung des Degenerationsvorganges an den Thymusepithelien ausübt. Es entspricht aber diese Feststellung vollkommen dem Resultat der Untersuchungen Hammars und Harts, nach denen die pathologische Involution der kindlichen Thymusdrüse sich anfangs sehr schnell, dann langsam abspielt. Weniger deutlich, als bei den sich an der kindlichen Thymusdrüse abspielenden degenerativen Vorgängen, tritt an der Thymusdrüse Erwachsener der Unterschied in dem Verhalten der Rinden- und Markzone hervor. Die verfetteten Epithelien pflegen hier nicht eine distinkte peripherische Zone zu bilden, sondern finden sich mehr unregelmäßig angeordnet, was allerdings großenteils seinen Grund darin haben mag, daß in der bereits altersatrophischen Thymus die Ausprägung von Rinde und Mark eine weit weniger ausgesprochene ist und vielfach sogar fehlt. Letztere Erscheinung findet man um so mehr, wie ich schon betonte, je weiter die Altersinvolution des Organes vorgeschritten ist. War es bereits im Verlauf der Altersinvolution zu einer reichlichen Ansammlung von Fettgewebe zwischen den atrophischen Parenchyminseln gekommen, so kann auch das Hinzu-

treten der pathologischen Involution nicht das Bild erzeugen, welches uns die akzidentell involvierte kindliche Thymusdrüse bietet. Es fehlt das stärkere Hervortreten des Bindegewebes, dem wir nur dann in der altersatrophischen Drüse begegnen können, wenn es zu einem Schwunde des thymischen Fettgewebes kommt, der abhängig ist von der Reduzierung des allgemeinen Ernährungszustandes.

Ich möchte auf das Fehlen größerer Bindegewebsmengen in der altersatrophischen Thymusdrüse deshalb einiges Gewicht legen, weil aus ihm die Unrichtigkeit der von Friedleben und Watney vertretenen Anschauung hervorgeht. Diese Autoren waren der Ansicht, daß die Atrophie der Thymusdrüse sich derart vollzieht, daß bereits im Kindesalter eine Entwicklung von Bindegewebe zwischen den Thymusläppchen beginne und bis ins Mannesalter hinein fortduere. Es ist besonders von Hart gezeigt worden, daß ein stärkeres Hervortreten des interinsulären Bindegewebes in dem kindlichen Thymus stets auf einen pathologischen Prozeß hinweist und zudem, wie schon Hammar vorher angenommen hat, nicht auf einer aktiven Wucherung, sondern nur auf einer durch den Parenchymchwund bedingten relativen Vermehrung beruht. Nach meinen Beobachtungen an den Thymusdrüsen jugendlicher Erwachsener kann ich nur betonen, daß von einer Bindegewebswucherung nichts zu finden ist, vielmehr soweit man nicht die Annahme einer aus der Kindheit übernommenen pathologisch involvierten Thymusdrüse haben muß, sich zwischen den Inseln fast nur Fettgewebe findet, während sich das Bindegewebe auf die Umgebung größerer Gefäße beschränkt.

Auf der Entwicklung dieses Fettgewebes beruht die Bildung des zuerst von Waldeyer gewürdigten thymischen Fettkörpers. Nach dem histologischen Bilde der Thymusdrüsen verschiedenster Lebensalter darf man schließen, daß Atrophie des Parenchys und dementsprechend Fettgewebswucherung noch zunehmen, sofern erstere noch eine lebhafte Vakatwucherung des Fettgewebes auszulösen vermag. Im höheren Lebensalter, wo sich vielfach nur ganz minimale strang- und inselförmige Parenchymreste finden, dürfte eine Fettgewebswucherung kaum noch anzunehmen sein. In jüngeren Lebensaltern ist möglicherweise der Verlauf der Altersatrophie bei den einzelnen Individuen ein wechselnd schneller, da die Menge des nachweisbaren Parenchys großen Schwankungen unterliegen kann. Im wesentlichen schließe ich mich Barbano an, der folgendes erklärt: „Wenn auch bei einzelnen Individuen der Verlauf der Involution rascher ist als bei anderen, so ist diese erhöhte Schnelligkeit doch nur relativ, da alle histologischen Veränderungen, deren Ergebnis der Ersatz des Parenchys durch Fettgewebe ist, bei den gesunden Individuen langsam und stufenweise sich abwickeln, und zu ihrer kompletten Durchführung einen guten Teil der Lebenszeit erheischen.“ Zweierlei ist bei der Beurteilung der Schnelligkeit des Ablaufes zu berücksichtigen, einmal das Hinzutreten pathologischer Involutionsprozesse, auf die ich oben hingewiesen habe, und zweitens der sehr wahrscheinlich nicht bei allen Individuen gleichzeitig einsetzende Beginn. Denn wenn die Annahme richtig ist, daß die Altersinvolution der Thymusdrüse mit Eintritt der Geschlechtsreife beginnt, so bedarf es nur des

Hinweises, daß letztere ja auch nach Rasse, Geschlecht und Individuum zeitlich verschieden beginnt. Ein besonders markantes Beispiel wäre hier die lange Persistenz der Thymusdrüse bei Infantilismus, der mit Verzögerung oder Hemmung der Geschlechtsreife einhergeht.

Von besonderem Interesse muß natürlich die Frage sein, welche Momente die Altersinvolution der Thymusdrüse bedingen. Während die Entstehung der pathologischen Involutionsprozesse uns gut verständlich erscheint, liegt die Ursache der Altersinvolution nicht so offen zutage. Nur das eine kann man mit Gewißheit annehmen, daß zweckmäßige Einflüsse im Spiele sind. Eine primäre Verödung der Blutgefäße, welche zu einer Unterernährung des Organs führen könnte, dürfte kaum in Betracht kommen. Vor allem fehlt es an jedem Beweis für Friedlebens Annahme einer Degeneration der vasomotorischen Nerven, als deren Folge Verengung der Arterien und Ernährungsstörungen zu betrachten seien. Auch Erkrankungen an Gefäßen wie etwa atherosklerotische Veränderungen können schon deshalb keine Rolle spielen, weil in dem Alter, in dem die Altersinvolution einsetzt, solche Gefäßveränderungen noch ganz zu fehlen pflegen. Ich habe bei meinen besonders darauf gerichteten Untersuchungen niemals primäre Arterienveränderungen nachweisen können, die man als Ursache der Parenchymatrophie hätte aussprechen müssen. Namentlich fehlten solche auch in Fällen von Lues, in denen genau wie nicht selten bei kongenitaler Lues die Thymusdrüse besonders hohe Grade der Involution aufwies.

Alle Betrachtungen drängen zu der Annahme, daß die Ursache der Altersinvolution der Thymusdrüse gegeben ist in einer bedeutsamen Umstimmung des Gesamtorganismus, die wohl in einer Gleichgewichtsänderung des polyglandulären, endokrinen Systems gegeben ist. Die Reifung der spezifischen Geschlechtsorgane, der Gonaden, schafft diese Umstimmung, und alle Beobachtungen weisen darauf hin, daß sie es ist, welche die Thymusatrophie veranlaßt. Wie bereits erwähnt, bleibt letztere bei Infantilismus aus, ebenso bei Kastration, wofür die Befunde Tandlers an Skopzen ein gutes Beispiel geben. Auch will ich hier nochmals auf die nunmehr nicht seltenen Beobachtungen von Thymuspersistenz bei Selbstmörtern hinweisen, die wohl großenteils als psychisch-infantile im Sinne Antoni gelten können. Es liegt nicht in dem Rahmen meiner Arbeit, diese Gedanken weiter auszuführen, und ich begnüge mich mit der Feststellung, daß es unmöglich ist, für die Altersinvolution der Thymusdrüse lokale oder auch allgemeine schädigende Einflüsse verantwortlich zu machen, sondern daß sie der Ausdruck im endokrinen System sich vollziehender Umstimmungen ist.

Es geht aus meinen Untersuchungen hervor, daß der anatomische Prozeß eine Spezifität für einzelne Krankheiten nicht erkennen läßt. Ich will aber besonders hervorheben, daß ich in einem Falle von tuberkulöser Lungenphthise in einer atrophen Parenchyminsel mehrere Tuberkel habe finden können. Hart hat in kindlichen Thymusdrüsen selbst bei Miliartuberkulose vergeblich nach tuberkulösen Veränderungen der Drüse gesucht und darauf aufmerksam

gemacht, daß die Thymusdrüse keinen günstigen Boden für die Entwicklung der infektiösen Granulome bietet. Inzwischen ist aber im hiesigen Institut Tuberkulose der kindlichen Thymusdrüse gefunden worden, und auch meine Beobachtung zeigt, daß von einem vollständigen Schutze der Thymusdrüse gegen Tuberkulose nicht gesprochen werden kann. Ähnlich mag es mit der Syphilis stehen. Obwohl mein Material einige Fälle umfaßt, in denen an den verschiedensten Stellen des Körpers gummöse Veränderungen bestanden, so bot doch die Thymus nur insofern einen auffälligen Befund, als ein derbes hyalines Bindegewebe mehr als sonst bei hinzugetretener pathologischer Involution in die Augen stach.

Das histologische Bild der altersatrophischen Thymusdrüse zeigt einige Unterschiede gegenüber dem des pathologisch involvierten Organes. Die Parenchymreste sind in Form von Streifen und kleinen runden oder länglichen Inseln vorhanden, die bei vorgeschrittenem Parenchymchwunde oftmals nur wenige Zellen umfassen und unter die Größe eines mittelgroßen Hassalschen Körperchens hinabgehen können. Je jünger das Individuum ist, je weniger weit also die Altersinvolution vorgeschritten ist, um so mehr Parenchym ist erhalten, bis sich im Greisenalter Fälle finden, in denen man nur nach Untersuchung zahlreicher Gewebsstückchen womöglich auf Serienschnitten minimale Parenchymreste feststellen kann. An den größeren Inseln sieht man das Eindringen des Fettgewebes am Rande, die kleineren lassen diesen Vorgang meist nicht mehr erkennen und zeigen keinen ausgezackten Rand. Zieht man zum Vergleiche die Bilder der pathologischen Thymusinvolution heran, so ergibt sich, daß vor allem die bei dieser so häufige fingerförmige Gestaltung der atrophen Parenchyminseln in der Drüse älterer Individuen nicht vorkommt. Auch noch eine andere Beobachtung ist mir aufgefallen. In der altersatrophischen Thymusdrüse findet man zuweilen um größere Gefäße einen schmalen Mantel von Thymusparenchym erhalten, während ringsherum Fettgewebe liegt. Ich habe etwas Derartiges bei pathologischer Thymusinvolution nicht gesehen.

Besonderes Interesse habe ich den Hassalschen Körperchen zugewendet, weil Hammar in ihnen eine funktionelle Differenzierung des Epithels erblickt. Wenn das richtig ist, so stellte ich mir vor, muß man aus den Befunden an ihnen einen Schluß auf die funktionelle Tätigkeit des Organs jenseits der Pubertät ziehen können. Ich habe nun festgestellt, daß die Hassalschen Körperchen an Zahl um so mehr abnehmen, je kleiner die erhaltenen Parenchyminseln sind. In hochgradig atrophen Organen alter Leute muß man zuweilen lange suchen, ehe man solche findet. Ich habe ferner mir durch zahlreiche Messungen mit dem neuen Leitzschen Stufenmikrometer ein Urteil über die Größe der Hassalschen Körperchen zu bilden gesucht und habe dabei gefunden, daß diese genau so wie in der kindlichen Drüse großen Schwankungen unterworfen ist, ohne daß es möglich wäre, bestimmte Beziehungen zu dem Allgemeinzustande des Organismus oder besonderen Erkrankungen einzelner Organe festzustellen. Auch finden sich an den Hassalschen Körperchen verschiedene regressive Veränderungen, die mir nicht

die Folge bestimmter Einflüsse zu sein scheinen. Ich nenne hyaline Umwandlung, Zerfall in körnigen Detritus mit Anhäufung fettiger Substanz in Form feiner Tröpfchen, zentrale Verflüssigung und Verkalkung. Namentlich die letztere ist häufig und zeigt sich bald zentral, bald peripher, bald an verschiedenen Stellen zu gleicher Zeit. Die Kalkherde können dann konfluieren und zu einer vollständigen Inkrustation des Hassalschen Körperchens führen, derart, daß auch an der Peripherie keine zum Aufbau des Körperchens gehörigen Elemente erkennbar sind. Übrigens habe ich den Eindruck gewonnen, als lägen in der altersatrophischen Thymusdrüse die Hassalschen Körperchen viel unvermittelter und zusammenhangsloser im Parenchym als in der kindlichen Drüse, was vielleicht damit zusammenhängt, daß überhaupt die altersatrophische Drüse nicht mehr so gut die charakteristischen strukturellen Verhältnisse darbietet. Die Behauptung von Hart, daß sich Hassalsche Körperchen niemals selbstständig im Fettgewebe erhalten, kann ich im wesentlichen bestätigen. Jedoch habe ich in meinen zahlreichen Fällen häufiger im Fettgewebe vollständig verkalkte Hassalsche Körperchen liegen sehen, die offenbar eine größere Resistenz besitzen und lange erhalten bleiben können. Riesenzellen lagen ihnen niemals an. Die regressiven Veränderungen entsprechen denen, die man an den Hassalschen Körperchen der kindlichen Thymusdrüse regelmäßig nachweisen kann. Sie führten mich zu folgender Überlegung: Ich kann mir nicht vorstellen, daß diese regressiven Prozesse, mögen sie auch äußerst langsam verlaufen, zurückreichen bis in die Kindheit des Individuums. Infolgedessen muß man annehmen, daß es sich um Hassalsche Körperchen handelt, die erst nach der Pubertät neu gebildet und dann immer wieder dem Untergange preisgegeben werden. Daß nun eine Neubildung Hassalscher Körperchen auch jenseits der Pubertät stattfindet, schließe ich aus dem Befunde kleiner noch ganz zellig aufgebauter Gebilde, die ich wegen des Fehlens regressiver Veränderungen als junge auffasse. Aber dieser Neubildungsprozeß muß sehr langsam verlaufen, denn ich habe niemals Kernteilungsfiguren finden können.

Besonders geachtet habe ich auf das Vorkommen eosinophiler Zellen. Schridde hat zuerst betont, daß ihre Zahl dem Entwicklungsgange des Parenchyms entspricht und bis zur Pubertät eine gleichmäßige Abnahme erfährt, um jenseits dieser zu einem schnellen Schwunde zu führen. In der altersatrophischen Thymusdrüse kommen eosinophile Zellen nach meiner Beobachtung in der Tat nur äußerst spärlich vor, und es waren dann mehrkernige Elemente, die irgendeine charakteristische Lagerung nicht erkennen ließen.

Ich komme nunmehr zu den Thymuszysten, die ich in einer ganzen Reihe von Fällen, einige Male sogar schon bei makroskopischer Betrachtung habe nachweisen können. In diesen letzteren Fällen lagen sie fast immer zu mehreren beisammen, waren erbsen- bis haselnußgroß, zeigten eine glatte Innenfläche und enthielten eine wasserklare Flüssigkeit. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß Zysten auf verschiedene Weise zustande kommen können. Erstens kann es sich um eine zentrale Verflüssigung Hassalscher Körperchen handeln, so daß

man am Rande noch eine oder zwei Lagen abgeplatteter Zellen und in dem fädigen Inhalt gelegentlich Zelltrümmer erkennen kann. Andere Zysten liegen mitten im Parenchym, sind meist kugelig und lassen eine Wandung oder Epithelauskleidung nicht deutlich erkennen. Endlich muß ich noch Zysten erwähnen, die mitten im Fett- oder Bindegewebe liegen können, von einem einschichtigen, kubischen Epithelbelag umsäumt werden, an dessen Außenfläche eine ganz feine fibrilläre Gewebslage zu erkennen ist. Im Lumen dieser Zysten kann man außer desquamierten Epithelien eigentümliche mattglänzende Kugeln wahrnehmen, die in ihren kleinen Formen wie Russelsche Körperchen, in ihren größeren wie nicht scharf geschichtete Corpora amyacea aussehen. In einem Falle fand sich eine solche walnußgroße Zyste medial von einer Lungenspitze mitten in fibrösem Gewebe, ohne daß in ihrer Umgebung Thymusgewebe hätte nachgewiesen werden können. Was die zweite Art von Zysten anbelangt, so habe ich nicht die Vorstellung, als sei sie auf kongenitale Störungen zurückzuführen. Jedoch kann ich auch keine bestimmte Meinung äußern, obwohl ich bei der zweiten Form an Beziehungen zu der von manchen Autoren beschriebenen Sequesterbildung glauben möchte. Weder das von Chiari geschilderte Einwuchern von Thymusparenchym in das Innere Hassalscher Körperchen, noch die unlängst von Hüter beschriebenen Bilder habe ich beobachten können. Beziiglich der letzten Zystenform will ich an die Angabe Hammars erinnern, daß beim Menschen Überreste der dritten oder vierten Schlundtasche lange erhalten bleiben können und nach Hammar eine „sehr ausgiebige Quelle solcher Zystenbildungen aus Epithelresten des atrophen Teils des Thymushorns“ bestehen. Vielleicht handelt es sich um eine derartige Genese. Denn für diese Zysten wird ausdrücklich als charakteristisch angegeben ihre vollständig freie Lage im Bindegewebe ohne irgendwelchen Zusammenhang mit dem Parenchym.

Wenn ich nun nach diesen Feststellungen kurz auf die vielerörterte Frage eingehe, ob die Thymusdrüse auch jenseits der Pubertät eine Funktion im Organismus ausübt, so müssen wir uns folgendes entgegenhalten. Es tritt mit Beginn der Geschlechtsreife eine ganz gesetzmäßige und auffällige Veränderung in der Drüse ein, die sich als Atrophie des spezifischen Parenchyms charakterisiert. Es läßt sich ferner feststellen, daß diese Atrophie, selbst wenn sie nicht unter pathologischen Einflüssen steht, ständig fortschreitet und schließlich zu einem derartigen Schwunde der spezifischen Organzellen führt, daß nur noch minimale Reste erhalten bleiben. Solche sind aber immer vorhanden. Es kommt also niemals zu einem restlosen Untergang des Organs. Aus diesen Vorgängen scheint sich der Schluß zu ergeben, daß mit dem Beginn der Geschlechtsreife ein geringeres Bedürfnis des Organismus nach dem inneren Sekrete der Thymusdrüse eintritt und weiterhin immer mehr abnimmt. Sollte die Annahme Schriddes, der sich auch Hart zugeneigt hat, zu Recht bestehen, daß die eosinophilen Zellen zu der spezifischen Organfunktion in Beziehung stehen und vielleicht Träger der Thymushormone sind, so würde der mikroskopische Befund auch in dieser Hinsicht dafür

sprechen, daß die Funktion der Thymusdrüse mit der Geschlechtsreife allmählich erlischt. Jedoch scheint festzustehen, daß eine ständige Neubildung Hassalscher Körperchen selbst bei der fortschreitenden Altersinvolution der Drüse stattfindet. Wenn es auch ganz ausgeschlossen erscheint, daß in diesen Körperchen die Sekretbildung vonstatten geht, oder daß gar, wie einige Autoren behauptet haben, die degenerativen Prozesse der morphologische Ausdruck der Thymusfunktion sind, so muß man doch daran festhalten, daß die Neubildung Hassalscher Körperchen auf einer Vermehrung der organspezifischen Epithelzellen beruht. Hammar sieht, wie gesagt, in der Bildung Hassalscher Körperchen eine funktionelle Differenzierung der Parenchymzellen. So müßte man also annehmen, daß die anhaltende, wenngleich in hohem Maße verminderte und verlangsame Neubildung Hassalscher Körperchen auf Reize hinweist, die diese funktionelle Differenzierung anregen. Solange in einem Organ sich derartige Vorgänge abspielen, wird man es kaum für völlig zwecklos und funktionslos halten dürfen. Ich möchte also, obwohl ich mir der Unsicherheit meines Urteils bewußt bin, meine Meinung dahin aussprechen, daß auch die altersatrophische Thymusdrüse eine wenn auch geringe und allmählich immer mehr schwindende Funktion erfüllt.

Ich fasse das Ergebnis meiner Untersuchungen in folgende Schlußsätze zusammen:

1. Die mit Beginn der Pubertät einsetzende Altersatrophie der Thymusdrüse beruht auf einer Degeneration der Parenchymzellen und einer Vakatwucherung des Fettgewebes.
2. Die Altersinvolution der Drüse erstreckt sich fast über das ganze Leben, führt aber niemals zu einem völligen Schwunde des Parenchyms.
3. Die Altersinvolution kann unter dem Einfluß toxisch-infektiöser Prozesse sich mit einer pathologischen Involution kombinieren.
4. Die Zahl der Hassalschen Körperchen vermindert sich entsprechend dem Schwunde des Parenchyms. Jedoch findet bis ins hohe Alter des Individuums eine Neubildung Hassalscher Körperchen statt.
5. Es ist zu vermuten, daß auch die Funktion der Thymusdrüse nie vollständig erlischt.

Literatur.

1. B. Afanassiew, Über die konzentrischen Körper der Thymus. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 14, 4, 1877. — 2. Derselbe, Weitere Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung der Thymus der Winterschlaftiere und der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 14, 4, 1877. — 3. C. Barbano, Die normale Involution der Thymus. Virch. Arch. Bd. 207, 1912. — 4. J. Bartel und R. Stein, Über abnormale Lymphdrüsengebilde und deren Beziehung zum Status thymico-lymphaticus. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1906. — 5. T. Beard, The development and probable function of the thymus. Anat. Anzeiger Bd. 9, 1894. — 6. Derselbe, A Thymuselement of the spiracle in Raja. Anat. Anz. Bd. 18, 1900. — 7. Derselbe, The source of Leucocytes and the true function of the thymus. Anat. Anz. Bd. 18, 1900. — 8. L. Bregmann und T. Steinhaus, Lymphosarkom des Mittelfells mit Übergang in den Rückgratskanal. Virch. Arch. Bd. 172, 1902. — 9. Carbow, Versuch mit Exstirpation der Thymusdrüse. Ztbl. f. allg. Path. u. Ther. 1898. — 10. Hermann Coenen, Über ein Lymphosarkom der Thymus bei einem 6 jährigen Knaben. Arch. f. klin. Chir. Bd. 42, 1896. — 11. S. Dwornitschenko, Über die Thymus des Erwachsenen.

in gerichtlich-medizinischer Beziehung. *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med.* Bd. 14, 1894. — 12. *Fischer*, Beiträge zur Pathologie der Thymusdrüse. *Arch. f. klin. Chir.* Bd. 52, 1896. — 12 a. *Eugen Fischer*, Eine persistierende Thymus. *Anat. Anz.* Bd. 19, 1901. — 13. *P. Fischilis*, Beiträge zur Erkenntnis der Entwicklungsgeschichte der Glandula thyreoidea und Glandula thymus. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 25, 1885. — 14. *A. Hammar*, Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. *Anat. Anz.* Bd. 27, 1905. — 14 a. *Derselbe*, Morphologie und Physiologie der Thymusdrüse. *Wien. med. Wschr.* Bd. 48—50, 1909. — 15. *A. Derselbe*, Über die Natur der kl. Thymuszellen. *Wien. med. Wschr.* Bd. 48—50, 1909. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1907. — 16. *Derselbe*, Fünfzig Jahre Thymusforschung. — 17. *K. Hart*, Thymusstudien. Über das Auftreten von Fett in der Thymus. *Virch. Arch.* Bd. 207, 1912. — 18. *Derselbe*, Thymusstudien. Thymuselement. *Virch. Arch.* Bd. 210, 1912. — 19. *Derselbe*, Über Thymuspersistenz und Apoplektiformen, Thymustod nebst Bemerkungen über die Beziehungen der Thymuspersistenz zur Basedowschen Krankheit. — 20. *G. Herxheimer*, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse allgemeiner Pathologie und pathologischer Anatomie 1902. — 21. *R. Hohmström*, Über das Vorkommen von Fett und fettähnlichen Substanzen im Thymus. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 77, 1911. — 22. *T. Hornowski*, Über das Verhältnis der Thymus zum chromaffinen System und die Elemente der inneren Sekretion der Thymus und des chromaffinen Systems zum Lymphaticus. *Virch. Arch.* Bd. 208, 1912. — 23. *A. Jonson*, Studium über die Thymusinvolution. Die akzidentelle Involution bei Hunger. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 73, 1909. — 24. *Kohn*, Über den Morbus Addisonii und seine Beziehungen zur Hyperplasie des lymphatischen Apparates und der Thymusdrüse. *Virch. Arch.* Bd. 172, 1903. — 25. *R. Langerhans* und *S. Savelien*, Beiträge zur Physiologie der Brustdrüse. *Virch. Arch.* Bd. 134, 1893. — 26. *Lochte*, Zur Kenntnis der epitheloiden Umwandlung der Thymus. *Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* Bd. 10, 1899. — 27. *Friedrich Mauer*, Schilddrüse, Thymus und Kiemenreste der Amphibien. *Morphol. Jahrb.* Bd. 13, 1883. — 28. *Derselbe*, Schilddrüse und Thymus der Teleostier. *Morphol. Jahrb.* Bd. 15, 1885. — 29. *Derselbe*, Die Schilddrüse, Thymus und andere Schlundspaltenderivate bei der Eidechse. *Morphol. Jahrb.* Bd. 27, 1889. — 30. *A. Maximow*, II. Über die Histogenese der Thymus bei Säugetieren. *Arch. f. mikr. Anat.* 1909. — 31. *Derselbe*, IV. Über die Histogenese der Thymus bei Amphibien. — 32. *Derselbe*, Untersuchung über Blut und Bindegewebe. V. Über die embryonale Entwicklung der Thymus bei Selachien. *Arch. f. mikr. Anat.* 1912. *Anat. Hefte* Bd. 36, 1906. — 33. *Sigmund Mayer*, Zur Lehre von der Schilddrüse und Thymus bei den Amphibien. *Anat. Anz.* Bd. 3, 1888. — 33 a. *H. von Meltenheimer*, Zum Verhalten der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit. *Jahrb. d. Kinderheilk.* Bd. 46, 1898. — 34. *F. Mendel*, Thymusdrüse und Rachitis. *Münch. med. Wschr.* 1902. — 35. *Josef Nußbaum* und *T. Machowski*, Die Bildung der konzentrischen Körperchen und die phagozytotischen Vorgänge bei der Involution der Amphibien-Thymus nebst einige Bemerkungen über die Kiemenreste und Epithelkörperchen der Amphibien. — 36. *N. Paton* und *A. Goodall*, Contribution to the physiologie of the thymus. *The journal of physiology* Bd. 31, 1904. — 37. *N. Paton*, The relationship of the thymus to the sexual organs. The Influenz of Removal of the thymus on the growth of the sexual organs. *The journal of physiology* Bd. 32, 1905. — 38. *M. Penkert*, Über die Beziehungen der vergrößerten Thymusdrüse zum plötzlichen Tod. *D. med. Wschr.* Nr. 45, 1902. — 38 a. *Theodor Prymak*, Beiträge zur Kenntnis des feineren Baues und der Involution der Thymusdrüse bei den Teleostern. *Anat. Anz.* Bd. 21, 1902. — 39. *S. Rubaschow*, Eine bösartige Thymusgeschwulst. *Virch. Arch.* Bd. 206, 1911. — 40. *N. Saveliew* und *R. Langerhans*, Beiträge zur Physiologie der Brustdrüse. *Virch. Arch.* Bd. 134, 1893. — 41. *A. Schambacher*, Über die Persistenz von Drüsenskanälchen in der Thymus und ihre Beziehung zur Entstehung der Hassalschen Körperchen. *Virch. Arch.* Bd. 172, 1903. — 42. *H. Schridde*, Die Bedeutung der eosinophilen gekörnten Blutzellen im menschlichen Thymus. *Münch. med. Wschr.* Bd. 49, 1911. — 43. *F. Steudener*, Beiträge zur Onkologie. *Virch. Arch.* Bd. 59. — 44. *G. Severeau*, Die Lymphgefäß der Thymus. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* — 44 a. *E. Siegel*, Über die Pathologie der Thymusdrüse. *Berl. klin. Wschr.* Bd. 33, 1896. — 45. *F. Sinnhuber*, Über die Beziehungen der Thymus zum Kalkstoffwechsel. — 46. *Söderlund* und *Bachman*, Studien über die Thymusinvolution. Die Altersveränderungen beim Kaninchen. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 73, 1909. — 47. *Stöhr*, Über die Natur der Thymus-elemente. — 48. *W. Stroeltzner* und *W. Lissauer*, Über Behandlung der Rachitis mit Thymussubstanz. *Jahrb. d. Kinderheilk.* Bd. 50, 1899. — 49. *G. Sultan*, Beiträge zur Involution der Thymusdrüse. *Virch. Arch.* Bd. 144, 1896. — 50. *K. Svehla*, Über den Einfluß des Thymus-saftes auf den Blutkreislauf und über die sogenannte Mors thymica bei Kindern. *Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* Bd. 8, Nr. 6, 1897. — 51. *R. Weissenberg*, Über die quergestreiften Zellen der Thymus. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 70, 1907.