

Der Weg, den das Blut aus der oberen Hohlvene durch das Herz in die hinteren oberen Lungenarterienäste nimmt, läßt sich aus den bekannten anatomischen Verhältnissen ungefähr in folgender Weise konstruieren: Die Blutsäule der Cava superior gleitet bei der Diastole an der vorderen Wand des Vorhofs und des Ventrikels herab; mit der beginnenden Systole wird bei der allseitig gleichmäßigen Kontraktion des Ventrikels der vordere Anteil des Blutes im Ventrikel in die Pulmonalarterie hinaufgedrückt und gelangt damit in den vorderen Teil der Arterie bzw. in die obere Hälfte des Stammes; am Sporn sich rechts und links teilend, müssen diese Randpartien der Blutsäule sich zunächst in die oberen hinteren Äste ergießen und gelangen so in die hinteren oberen Abschnitte der Lungen.

Mit dem Nachweise der konstanten und typischen Beziehung zwischen dem Blute der oberen Hohlvene und der oberen hinteren Lungenabschnitte ist der gleiche Zusammenhang zwischen Blut der Cava inferior und Lungenabschnitt vorn und unten von selbst gegeben; ich glaube daher für diese Kombination weitere Experimente unterlassen zu können.

## XIV.

### Thymusstudien.

#### V. Thymusbefunde bei Myasthenia gravis pseudoparalytica.

Von

Dr. Carl Hart,

Prosektor am Auguste-Viktoria-Krankenhouse, Berlin-Schöneberg.

(Hierzu Taf. XI und 5 Textfiguren.)

Die eigenartige Krankheit, mit deren Ätiologie und pathologischer Anatomie wir uns beschäftigen wollen, hat sich im Laufe der beiden letzten Jahrzehnte mehr und mehr als eine scharf umgrenzte, selbständige Affektion herausgestellt, die zweifellos weder mit Läsionen der zentralen oder peripherischen Nervensubstanz noch mit Veränderungen der willkürlichen Muskulatur etwas zu tun hat. Wenigstens enthält auch die nach Oppenheim's grundlegender Monographie gesammelte Kasuistik keinen Hinweis, der uns eine solche Annahme auch nur mit einem Schein von Recht erlauben könnte, obwohl die sich meist steigernde Ermüdbarkeit und schließlich völlige Paralyse insbesondere der von bulbären Kernen versorgten quergestreiften Muskeln kaum an etwas anderes als an eine schwere Erkrankung nervöser oder muskulöser Elemente denken läßt. Alle hierauf gerichteten Untersuchungen aber sind auch in neuester Zeit völlig negativ ausgefallen, und noch heute entbehrt die Oppenheim'sche Bezeichnung des Leidens als „Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund“ nicht einer gewissen Berechtigung, wenn man auch lieber jetzt von Myasthenie oder myasthenischer Paralyse spricht.

Das vollständig negative Ergebnis aller makro- und mikroskopischen Untersuchungen, die auf die Natur des rätselhaften Leidens hätten ein Licht werfen können, hat schon frühzeitig die Vermutung aufkommen lassen, es könne der Krankheit irgend eine Vergiftung des Körpers zugrundeliegen. Ich will nur die Worte Gieses und Schultzes anführen, die schreiben: „Es bleibt kaum etwas anderes übrig, als irgend eine Intoxikation anzunehmen, mag nun der giftige Stoff von außen direkt eingeführt oder im Anschluß an irgendwelche Störungen des Organismus erzeugt werden.“ Aber man dachte fast nur an die Wirkung gewisser Infektionen, obwohl nur wenige Fälle in dieser Richtung mit großer Vorsicht zu verwenden waren und es sich vielfach nur um einen Analogieschluß handelte, der davon ausging, daß man beispielsweise bei Typhus abdominalis Bulbärlähmung (Bazillenherde im Bulbus) beobachtet hatte, insbesondere aber an die Landrysche Paralyse in diesem Sinne glaubte erinnern zu können (Oppenheim).

Als ein zweitens beachtenswertes Moment in der Ätiologie der Myasthenie galt daneben die neuropathische Anlage, auf die man schloß aus der Beobachtung makroskopischer und mikroskopischer Fehlbildungen. So wird Verdopplung der Uvula, Hyperdaktylie, Mikrognathie, Spangenbildung im Aquaeductus Sylvii erwähnt. Auf alle diese Befunde soll hier nicht näher eingegangen werden und es sei nur betont, daß sie immerhin so selten sind ebenso wie von Oppenheim angeführte Merkmale erblicher neuropathischer Belastung, daß sie nicht ausreichen für die Klärung der Natur der Myasthenie. Über Vermutungen sind solche Betrachtungen kaum hinausgekommen, die sich zwar auch noch in anderen Richtungen bewegten, aber noch fruchtloser waren.

Überall vermissen wir feste Tatsachen, die dem Urteil eine gesicherte Grundlage hätten geben können. Da auf einmal erschien die bemerkenswerte Mitteilung Weigerts über Thymussarkom bei Myasthenie mit intramuskulären Zellherden, die als Metastasen gedeutet wurden. Dieser Befund wurde allgemein für bedeutsam gehalten, wenngleich uns erst die Forschungsergebnisse der letzten Jahre über die endokrinen Drüsen die Möglichkeit zu bieten scheinen, einem Zusammenhang zwischen Erkrankung der Thymus und myasthenischer Paralyse mit einiger Aussicht auf Erfolg nachzugehen. Da dies der wesentliche Zweck der folgenden Ausführungen ist und in der Literatur sich manche unrichtige Angabe findet, so scheint mir eine teilweise wörtliche Wiedergabe der Ausführungen Weigerts erwünscht.

Bei der Sektion des 34 jährigen, an typischer Myasthenie nach 4 jähriger Krankheitsdauer verstorbenen Mannes, bei dem der Kliniker nur eine mäßige strumöse Anschwellung besonders des rechten Schilddrüsenlappens hatte feststellen können, erwiesen sich alle Organe mit Ausnahme der Thymus normal. Über den Befund an letzterer heißt es: „Hingegen fand sich im vorderen Mediastinum, dem oberen Abschnitte des Herzbeutels dicht anliegend, also an der Stelle der Thymusdrüse, eine 5 cm lange und breite, etwa 3 cm dicke, von außen rötlich erscheinende Masse. Sie hing zwar innig mit dem Herzbeutel zusammen, die Innenfläche desselben war aber im Gegensatz zu ähnlichen Fällen ganz glatt. Ebenso waren die benachbarten großen Venen, speziell die Vena cava superior in diesem Falle ganz frei. Von der linken Lunge war ein Zipfel an die tumorförmige Masse festgewachsen. Die Oberfläche der Geschwulst, wie wir das Gebilde vorläufig nennen wollen,

war nur nach rechts hin höckrig, sonst glatt. Auf dem Durchschnitt war das Gewebe desselben teils dunkel, teils hellrot, aber überall, namentlich in den hinteren Abschnitten, mit weißen Knoten durchsetzt. Die Konsistenz war derb, nur nach links hin weich. — Bei der mikroskopischen Untersuchung der Geschwulst fanden sich, dem makroskopischen Anblick entsprechend, reichliche freie Blutmassen, in die aber teils größere, teils kleinere Gewebsinseln eingesprengt waren. Die letzteren bestanden zum allergrößten Teil aus kleinen Zellen, welche sehr wenig, im Balsampräparate vielfach anscheinend gar kein Protoplasma hatten und die einen einzigen runden, chromatinreichen Kern besaßen. Es sind das also lymphoide Zellen, die auch in der normalen Thymus die Hauptmasse darstellen. Spärlicher waren protoplasmareiche, mit großen, blassen Kernen versehene, sogenannte epithelioidre Gebilde, die hier und da kleinere Zellen eingeschlossen hatten (Makrophagen), wie man solche ebenfalls in der normalen Thymus antrifft. Endlich sah man auch die bekannten, perlkugelartig geschichteten Zellmassen, die sogenannten, für die Thymusdrüse besonders charakteristischen Hassallschen Körperchen. — Wenn auch, wie erwähnt, die großen Venen von Tumormassen in diesem Falle frei gefunden wurden, so war das doch für die kleinen mikroskopischen Venen innerhalb des Tumors nicht zutreffend, wie sich nach Färbung der elastischen Fasern mit Leichtigkeit erkennen ließ. An mehreren solchen Gefäßen war die Wand partiell zerstört und von den Tumorzellen durchwachsen, das Lumen bis auf einen geringen Blutrest von jenen Zellen ausgefüllt. Merkwürdigerweise fanden sich solche Zellen auch in einigen kleineren Arterien reichlich vor.“

Bei der mikroskopischen Untersuchung nun der makroskopisch vollkommen gesund erscheinenden Muskulatur (Deltoides, Diaphragma) ergab sich folgendes: „An vielen Stellen des Perimysium externum und internum, hier und da in schmalen Zügen zwischen die Muskelfasern selbst eindringend, sah man, verbunden mit (mikroskopischen) freien Blutmassen, reichliche Zellanhäufungen, die, um es kurz zu sagen, den in der Thymusgeschwulst geschilderten glichen. Auch hier waren die kleinen lymphoiden Zellen diejenigen, welche die Hauptmasse bildeten, während die größeren epithelioiden Zellen nur spärlich vorhanden waren. Die Hassallschen Körperchen fehlten ganz. Ausnahmsweise sah man die Zellen auch in Räumen, die durch ihre Endothelbegrenzung als Kapillaren zu erkennen waren. Im Bereiche der Zellmassen waren die Bindegewebs- und die elastischen Fasern vielfach rarefiziert. Die Muskelfasern selbst zeigten eine schöne Querstreifung, nur hier und da waren vereinzelte Faserstücke, die in die eingelagerten Zellmassen hineinragten, ohne solche.“

Weigert erklärt schließlich den Thymustumor wegen des Einbruches der lymphoiden Elemente in kleine Venen für ein Sarkom und die intramuskulären Zellanhäufungen für Metastasen, da die Abwesenheit polymorphekerner Leukozyten, der Fibroblasten und jungen Bindegewebes den entzündlichen Charakter ausschließe. Andererseits aber betont er den Unterschied des beschriebenen Tumors von anderen großen und nach seiner Ansicht ebenfalls von der Thymus ausgehenden Mediastinalsarkomen, die in die großen Venen einwachsen, aber niemals Metastasen in der Skelettmuskulatur machen. Ob letztere freilich im geschilderten Falle nur in der Muskulatur und nicht auch in anderen makroskopisch gesund erschienenen Organen vorhanden waren, mußte unentschieden bleiben, da die mikroskopische Untersuchung sich nur auf erstere erstreckt hatte.

Mit der Weigertschen Beobachtung lag der erste Fall von Myasthenie mit positivem Muskelbefunde vor. Das sichert ihm seine Bedeutung. Zugleich aber war auch diesem Muskelbefunde eine ganz bestimmte Bedeutung gegeben, seine Abhängigkeit von einer pathologischen Veränderung der Thymus festgestellt worden. Konnten nun Thymustumor und Metastasenbildung in der Muskulatur etwas beitragen zur Klärung der Ätiologie der myasthenischen Paralyse? Bei der besonderen Beteiligung der bulbär versorgten Muskelgruppen wird man diese Frage kaum leichthin beantworten können, auch wenn nicht weitere Schwierigkeiten aus der auch von Weigert anerkannten sicheren Feststellung sich ergäben, daß in vielen Fällen weder eine Thymusanomalie noch intramuskuläre Zellherde nachweisbar waren. Weigert rechnet deshalb mit der Möglichkeit, daß nur eine ganz bestimmte Gruppe von Thymustumoren Metastasen in der Skelettmuskulatur

mache und den klinischen Symptomenkomplex der Myasthenie auslöse. Aber noch eine weitere Möglichkeit faßt Weigert ins Auge. „Es ist übrigens auch denkbar“, schreibt er, „daß die Zellanhäufungen in den Muskeln keine conditio sine qua non für das Zustandekommen von Bewegungsstörungen bei Thymuserkrankungen darstellen, sondern daß hier wieder jene dunklen intermediären Stoffwechselprodukte eine Rolle spielen, die in neuerer Zeit so viel von sich reden gemacht haben. Freilich hätten wir uns bei der Thymus diese rätselhaften Einflüsse genau umgekehrt zu denken wie etwa bei der Schilddrüse. Während bei dieser die Anwesenheit zum mindesten eines genügenden Restes der Drüse für die normalen entsprechenden Funktionen notwendig ist, wäre bei der Thymus gerade die Abwesenheit oder Geringfügigkeit des normalen Gewebes nach Abschluß des Wachstums für die Gesundheit erforderlich.... Ob aber alle Thymustumoren diesen Überschuß von normalem Gewebe enthalten, ist durchaus nicht sicher, und es muß weiteren Beobachtungen vorbehalten werden, hierüber ins klare zu kommen.“

Überblicken wir nunmehr die Literatur und sehen, welche Schlüsse sich aus den Befunden solcher Fälle von Myasthenie ziehen lassen, deren anatomische Durcharbeitung allen Anforderungen genügt, so ist zunächst eines nachdrücklich zu betonen. Daß ein Thymussarkom der Feststellung entgangen sein könnte, ist wenig wahrscheinlich, wohl aber muß man sich daran erinnern, daß bis in die neueste Zeit hinein bei Obduktionen die Thymus wenig Beachtung gefunden hat und die meisten Angaben über ihre Beschaffenheit nur mit großer Vorsicht aufzunehmen sind. Ich verweise nur auf meine früheren Ausführungen über Thymuspersistenz, Thymushyperplasie und Thymusreviviszenz und die Auseinandersetzung dieser für unser Urteil überaus wichtigen Typen, um schließlich auch hier hervorzuheben, daß kaum in einem Falle von positivem Thymusbefund — abgesehen von einigen Fällen von Tumorbildung — bei Myasthenie die mikroskopische Untersuchung unseren berechtigten Ansprüchen genügen kann. Wir erfahren nichts über das Verhältnis der beiden Zelltypen zueinander, aus dem allein sich ein Schluß auf die spezifische Funktion der Thymus ziehen läßt. Daraus ergibt sich der Wert solcher Beobachtungen von selbst.

Welche Angaben über Thymusveränderungen bei Myasthenie finden wir nun in der Literatur? Wie oft hat man dabei Zellherde in der Skelettmuskulatur beobachtet und in welche Beziehung sind sie zum abnormen Thymusbefunde gebracht worden?

Schon vor Weigerts Mitteilung fallen zwei Angaben, die daran denken lassen, daß bei Myasthenie sowohl Thymustumor als auch intramuskuläre Zellherde schon gesehen, aber freilich nicht näher gewürdigt worden waren. So fand v. Hansemann in einem allerdings zweifelhaften Falle Oppenheims — die Schwierigkeit der Differentialdiagnose zwischen Myasthenie und Polyenzephalomyelitis wird allgemein hervorgehoben — bei der 40 jährigen unter „enormer Artikulationsstörung der Sprache“ und Dyspnoe ziemlich plötzlich verstorbenen Person in der Gegend des Thymusrestes einen dem rechten Lungenrand anliegenden, doch nicht fest mit ihm verwachsenen Tumor von der Größe einer Mandarine und leicht braunrötlicher Färbung, der auf dem Durchschnitt streifigen Bau mit zahlreichen roten und schwarzen Einsprengungen zeigte. Nirgends im Körper waren sonst tumorartige Herde zu finden, nur in der Pons cerebri hat dann Oppenheim

perivaskuläre Herde kleiner Zellen gesehen, die nach der Beschreibung sehr wohl lymphoide Elemente gewesen sein können. Über Untersuchungen der Muskulatur wird nichts ausgesagt. Dagegen findet sich bei Sossedorf eine kurze Angabe, daß in der Zungenmuskulatur einer unter typischen myasthenischen Symptomen zugrunde gegangenen 34 jährigen Lehrerin, sich neben degenerativen Veränderungen der Fasern Zeichen einer Entzündung fanden, die möglicherweise sich auf ihrer Natur nach nicht weiter geprüfte intramuskuläre Zellherde beziehen. Über die Thymus fehlen alle Angaben.

Nach der Weigertschen Mitteilung mehren sich die Angaben über abnorme Thymusbefunde wie Muskelveränderungen bei Myasthenie. Was zunächst die Störungen der Thymus anbetrifft, so muß immer wieder auf die für unser Urteil verhängnisvolle Oberflächlichkeit der Untersuchung hingewiesen werden, die sich vielfach mit allgemeinen und zudem ganz offenkundig unrichtigen Feststellungen begnügt, ohne dem wichtigen Studium der Thymuselemente Beachtung zu schenken. Bald hat man bei Myasthenie eine „Thymuspersistenz“ nachgewiesen, bald einen „Thymustumor“ aufgedeckt. Von ersterer wissen zu berichten Link, Roussi und Rossi, Schumacher und Roth; Buzzard fand in einem seiner Fälle eine 41 g schwere Thymus, die keine Eosinophilen enthielt, Burr und Carthly sahen große Thymus in zwei Fällen, Hödlmoser beobachtete einen Status thymicolumphaticus. Wie sehr diese Angaben der Kritik bedürfen, mögen nur die Mitteilungen der beiden erstgenannten Autoren zeigen. Link beschreibt die Thymus als 3 cm langen, flachen Körper und macht damit selbst eine „Thymuspersistenz“ sehr unwahrscheinlich, Roussi und Rossi wagen aber gar von einer solchen zu sprechen, obwohl das Organ bei dem 16 jährigen Mädchen nur 5 g wog, also das Gewicht weit unter den Normalwert gesunken und zweifellos, wie Hammar schon betont hat, einer stark pathologisch rückgebildeten Thymus entsprach. Weitere kurze und für unsere Untersuchungen wenig brauchbare Angaben über „Thymuspersistenz“ bei Myasthenie finden sich bei Dupré-Pagniez, Boudon und Marinesco, die ich nach Oppenheim zitiere. Möglicherweise haben die Autoren sich ihr Urteil noch auf Grund der falschen Anschauung gebildet, daß die Thymus jenseits der Pubertät ganz schwindet. Andererseits müssen Fälle wie der Schumachers und Roths, der uns noch weiter beschäftigen wird, unbedingt als vollwertige Zeugnisse für die abnorme Größe der Thymus bei Myasthenie anerkannt werden. Ob eine Persistenz vorliegt, wird zu prüfen sein. Diesen Beobachtungen stehen solche von Thymustumoren gegenüber. Weigert selbst hatte in einem zweiten, klinisch allerdings nicht ganz eindeutigen Falle von Myasthenie ein nach seiner Ansicht von der Thymus ausgehendes Mediastinalarkom gesehen, Hun verzeichnet einen ganz der Schilderung Weigerts entsprechenden Fall, Buzzard fand einen zystischen Thymustumor, während im Falle Mandelbaums und Cellers die 20 g schwere, harte Thymus sich histologisch als ein „perilymphatisches Lymphangioendotheliom“ erwies. Einen Thymustumor, der aber histologisch nicht untersucht wurde, will Wiener gefunden haben, und neuerdings erwähnt

Klose den Befund eines „etwa hühnereigroßen, wohl extirpierbaren Thymussarkoms“ bei einem 23 jährigen Myastheniker und bringt auch Abbildungen, die mich leider nicht befriedigen. Nach Angabe von Klose und Wiesel soll auch Meyer bei jahrelanger Muskelschwäche einen Thymustumor beobachtet haben, aber die Literaturangaben sind falsch. Endlich gehört ein viel zitiertes Fall Goldflams überhaupt nicht hierher, weil das histologisch übrigens gleichfalls nicht untersuchte „Lymphosarkom“ seinen Sitz im Oberlappen der rechten Lunge hatte, die Thymus aber nicht ausdrücklich als irgendwie verändert oder auffallend erwähnt wird.

Ich komme nun zu den Muskelzellherden, die bisher in etwa 20 Fällen von Myasthenie gefunden worden sind. Auch hier will ich, da es mir gerade auf ihre wichtige Deutung ankommt, mich teilweise der wörtlichen Schilderung der Autoren bedienen. In erster Linie sind Goldflam und Link zu nennen, die beide zahlreiche Muskeln (Deltoides, Quadrizeps, Bizeps, Vorderarm- und Unterschenkelmuskeln, Augenmuskeln [Link]) untersucht haben. Das Resultat gibt Goldflam mit folgenden Worten wieder: „In allen erwähnten Muskeln fanden sich in einigen weniger, in anderen mehr zahlreich dieselben Herde, wie bei Lebzeiten. Es sind dies meist zirkumskripte, kleinere und größere, mikroskopisch wahrnehmbare Anhäufungen von kleinen, meist nur einkernigen Zellen, die den lymphoiden Zellen ähnlich sind. Polymorphkernige Zellen werden nur in kleiner Anzahl angetroffen. Die Kerne sind meist rund, aber auch polymorph. Diese Herde liegen im Bindegewebe zwischen den Muskelfasern; sie sind bald rundlich, bald länglich oval, bald länglich und schmal, oder eckig und zackig; sie gruppieren sich um größere und kleinere erweiterte und mit Blut überfüllte Gefäße. Die Bindegewebsfasern sind durch die kleinen Zellen auseinander gedrängt und scheinen verdickt zu sein. Es entsteht dadurch ein Netz, das dem adenoiden Gewebe ähnlich sieht. In der Nähe der Herde dringen dieselben kleinen Zellen zwischen die Muskelfasern ein. Die Muskelfasern selbst erscheinen auf Querschnitten nur in den Herden selbst alteriert, geschrumpft, atrophisch. Sonst ist ihre Streifung überall wohl erhalten und sie stellen sich normal dar.“ Goldflam neigt zu der Annahme, daß es sich um Metastasen des erwähnten Lymphosarkoms der rechten Lunge handelt. Nach Link, der die gleichen intramuskulären Herde fand, bauen sich diese auf „aus kleinen runden oder ovalen einkernigen Zellen mit wenig Protoplasma, die sich von den Muskelkernen scharf unterscheiden; häufig finden sich in ihrer Nachbarschaft oder zwischen ihnen kleine Gefäße, in einem Präparat auch eine frische Blutung“. Link wußte die Herde nicht recht zu deuten, da weder Metastasenbildung noch Entzündung in Frage kam. Für meine Ausführungen von großer Bedeutung ist es, daß Weigert die vollkommene Übereinstimmung der von Link beobachteten Muskelherde mit den von ihm selbst beschriebenen ausdrücklich anerkannt hat. Es haben dann weiterhin solche Muskelherde auch Hun, Buzzard, Boldt, Steinert, Knoblauch, Frugoni gesehen und nach Lewandowski haben sie nur wenige der neueren Beobachter vermißt.

Es muß aber doch schon hier betont werden, daß ihre Anwesenheit mit Sicherheit in einer Anzahl von Fällen auszuschließen war. Keiner der eben genannten Autoren hat die Herde als Metastasen eines malignen Tumors gedeutet, manche äußern sich über ihre Natur nicht oder bleiben über sie im Zweifel, andere halten sie für Lymphozytenanhäufungen und Buzzard bezeichnet sie als Lymphorrhagien. Bald hält man sie für bedeutungsvoll, bald erblickt man in ihnen, wie Knoblauch, keineswegs das Wesentliche der Muskelerkrankung. Von histologischen Angaben interessieren noch die Curschmanns, der die Zellanhäufungen den Endausbreitungen der Nerven in den Augenmuskeln entsprechen sah und an gewisse chemotaktische Beziehungen dachte, die Frugonis, der auch Plasmazellen gefunden haben will, und endlich Steinerts Deutung einzelner epithelioider Elemente als gewucherter Kapillarendothelien. In jüngster Zeit hat dann Klose die Herde wieder als Metastasen eines Thymustumors beschrieben, aber ich muß gestehen, daß mir die Abbildungen starke Zweifel an der Identität dieser großen Zellmassen mit den nur mikroskopisch nachweisbaren kleinen, zuerst von Weigert geschilderten Zellhaufen in der Skelettmuskulatur erweckt haben. Auch den Einbruch der intramuskulären Zellen in Venen hat vor Klose, wenn er das Bild richtig gedeutet hat, noch niemand beschrieben.

Ich selbst wurde zum ersten Male auf die Myasthenie aufmerksam, als ich meine Thymusuntersuchungen begann, und streifte in meiner Abhandlung über Thymuspersistenz und Thymushyperplasie die Frage, ob etwa eine abnorm ge steigerte oder qualitativ veränderte Funktion der Thymus für gewisse Muskel störungen verantwortlich gemacht werden könne, ohne indessen die Literatur eingehend zu berücksichtigen und namentlich Kenntnis von Weigerts wichtiger Mitteilung zu haben. Jetzt glaube ich, an der Hand beachtenswerter Fälle jene Frage wieder aufgreifen zu dürfen. Mein erster Fall wird leider auch nicht allen Ansprüchen gerecht, da die mikroskopische Untersuchung der Muskulatur unterblieben ist. Er betrifft ein 30 jähriges Mädchen, das an typischer Myasthenie gelitten hatte und bei völlig klarem Bewußtsein und kräftiger Herzaktion unter suffokationsartigen Erscheinungen verstorben war. Die Krankheit hatte mit Störungen der Augenmuskeln begonnen und etwa drei Jahre gedauert. Bei der Sektion konnte außer doppelseitigen Bronchopneumonien nur noch Aorta angusta und Thymus persistens als besonderer Befund notiert werden. Insbesondere war der Befund an Gehirn und Rückenmark ein durchaus normaler. Die Thymus zeigte die Größe eines vollentwickelten Organes ohne Zeichen pathologischer oder Altersinvolution und das graurote Parenchym wies auch mikroskopisch eine Struktur auf, die der der kindlichen Thymus entspricht. Unter meinen Fällen von Mark hyperplasie ist sie nicht enthalten.

Mein zweiter Fall betrifft einen Rekruten, der an einer schnell verlaufenden Myasthenie einging<sup>1)</sup>. Die von einem pathologisch-anatomisch gut ausgebildeten

---

<sup>1)</sup> Die klinischen Daten sollen von militärärztlicher Seite veröffentlicht werden.

Stabsarzt ausgeführte Obduktion deckte als einzigen Befund eine tumorartige Veränderung der Thymus auf. Das Präparat wurde mir mit anderen Organen zur Begutachtung übergeben.

Die hinter dem Manubrium sterni gelegene, nirgends mit der Umgebung verwachsene Thymus stellt ein derbes Gebilde mit höckrig-knölliger Oberfläche dar, die keine Andeutung der ursprünglich vorhandenen zwei Lappen erkennen läßt. Die Abgrenzung des Organs ist namentlich auch gegen den Hals hin eine scharfe und gegen die Schilddrüse hin sich erstreckende Thymuszapfen sind nicht nachzuweisen. Das Organ zeigt eine Länge von 5, eine Breite von 4 und eine Dicke von gleichfalls nahezu 4 cm, durch die beträchtliche Vermehrung des letzteren

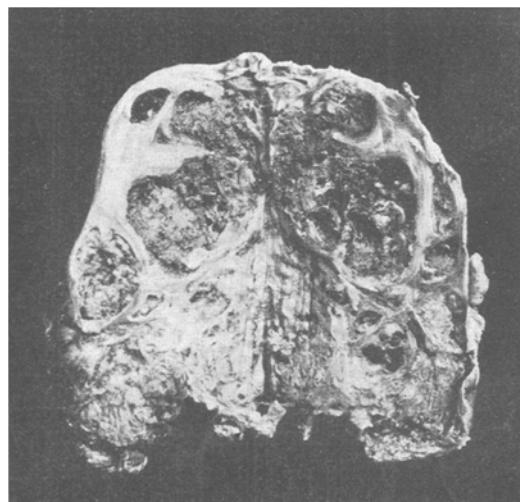


Fig. 1.

Durchmessers gegen die Norm entsteht der Eindruck eines Tumors. Er wird noch gesteigert bei Betrachtung der frontalen Schnittfläche. Auf ihr erkennt man ein derbfibröses Balkenwerk von stellenweise knorpelartiger Transparenz und Festigkeit, dessen einzelne Züge hie und da eine Breite von 3—4 mm erreichen. Im unteren Teile des Organs umschließt dieses Balkenwerk größere, nahezu kuglige oder ovoide Räume von Linsen- bis Kirschengröße. Im oberen Abschnitte hingegen ist das fibröse Netzwerk viel zarter, zum Teil kaum erkennbar, und dichter, die umschlossenen Räume mögen etwa der Größe eines Mohnkorns bis zu der eines Reiskornes entsprechen. Diese Räume nun sind überall ausgefüllt von einer weichen Gewebsmasse, die im oberen Abschnitt graurötlich aussieht, ganz leicht aus den Maschen des feinen Netzwerkes vorquillt, aber gute Kohärenz zeigt, während die weiten Räume des unteren Abschnittes eine weiche, bröcklige Masse von graurötlicher bis dunkelroter, fleckiger Beschaffenheit enthalten, die sich in kleinen Stückchen leicht herausheben läßt. Hie und da scheint eine frische Blutung vor-

zuliegen, daneben sieht man kleine Inseln, die an geronnene seröse Flüssigkeit erinnern. Eine besonders ausgeprägte Kapsel hat die Thymus nicht, man sieht an der Oberfläche überall nur den feinen häutigen Überzug, den auch das normale Organ aufweist, und nur am unteren Pole reicht das fibröse, derbe Balkenwerk an die Oberfläche. Im ganzen erweckt die Betrachtung der Schnittfläche durchaus den Eindruck eines Neoplasmas.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden von der Schnittfläche vier Scheiben abgetragen, deren je zwei der oberen und unteren Hälften des Organs entsprechen und die zusammen infolge ihrer Größe nahezu die ganze eben beschriebene Fläche umfassen (Tafel XI).

Am oberen Pole ist noch eine geringe Menge von Thymusgewebe in seiner Struktur gut zu erkennen. Die Inseln sind klein, zeigen keine Scheidung in Rinden- und Markzone, bestehen vorwiegend aus kleinen, ganz protoplasmaarmen Elementen mit rundem, chromatinreichen, vielfach pyknotischen Kern und enthalten einige wenige mittelgroße, schollig entartete Hassallsche Körperchen. Zwischen den Läppchen sieht man das Vordringen schmaler Züge von Bindegewebe und auch Fettgewebe, in dem lymphozytäre Elemente einzeln sowie in kleinen Gruppen und Streifen liegen. Auch polynukleäre eosinophile Elemente finden sich, jedoch in sehr geringer Zahl und ohne merkbare Häufung am Läppchenrande und in der Umgebung von Blutkapillaren. Innerhalb der Läppchen selbst sind eosinophile Zellen nur äußerst selten anzutreffen. Gut gefüllte Blutkapillaren sind sowohl in der Umgebung wie in den Läppchen reichlich vorhanden. Rings um diese offenbar bereits stark rückgebildeten Thymusinseln liegt ein derbes hyalines Bindegewebe, das wir weiterhin unter dem Mikroskop ganz entsprechend dem makroskopischen Eindruck ein Netzwerk bilden sehen, dessen Maschen von dichten Zellmassen erfüllt sind. Die Bindegewebsssepten sind von wechselnder Breite, enthalten hie und da Gruppen von Fettgewebszellen, führen arterielle und namentlich venöse, teilweise weite Gefäße und zeigen endlich vereinzelte kleine Zellinseln, die man als hochgradig atrophisches Parenchym ansprechen muß.

Was nun den Inhalt der Maschen anbetrifft, so lässt er jede besondere Struktur vermissen. Er besteht aus dicht beisammen liegenden Elementen, die zwei ganz verschiedene, bunt, aber ungleichmäßig durcheinander gemengte Zelltypen darstellen. Die einen Zellen sind sehr protoplasmaarm, ihr Kern ist klein, rund, chromatinreich, zuweilen pyknotisch; die anderen, übrigens zahlreicheren Zellen haben reichliches, teilweise wabiges und vakuoläres Protoplasma, bläschenförmigen, runden, ovoiden, nierenförmigen Kern, der oft exzentrisch gelagert ist. An manchen Stellen streckt sich der Kern auch, nimmt vollsaftige Stäbchenform an und es können sich, hie und da in Wirbeln verlaufende, parallele Züge solcher Zellen bilden. Übergänge zwischen beiden Zellarten lassen sich nirgends feststellen. Eine Zwischensubstanz ist nicht wahrzunehmen. Das Gerüst bilden reichliche, weite und gut gefüllte Blutkapillaren, an keiner Stelle innerhalb der Parenchyminseln kommt eine alveolare Struktur zustande. Manche der großen Elemente

enthalten Vakuolen, durch die der Kern ganz an den Rand gedrängt und abgeplattet ist, oder pyknotische Rundkerne und Kerentrümmer, endlich auch schattenförmige Gebilde. Kernteilungsfiguren begegnet man in mäßiger Zahl, dagegen nur wenigen Hassallschen Körperchen. Diese aber entsprechen durchaus solchen im normalen Thymusparenchym vorkommenden. Bestehen sie noch aus wenigen Zellen, so sind sie wohlerhalten, allmählich kann man ein Dichterwerden des Protoplasmas, das die Eosinfarbe stärker annimmt, ein Abbllassen und eine Auflösung der Kerne beobachten, bis die größeren Hassallschen Körperchen völlig in einen scholligen Detritus umgewandelt sind, der auch an der Peripherie keine konzentrisch geordneten, platten kernhaltigen Elemente mehr zeigt. Leukozyten, insbesondere eosinophile Elemente, fehlen hier, während man letztere ganz vereinzelt in Kapillaren sieht.

An einer anderen Stelle zeigen die Bindegewebszüge noch stärkere hyaline Umwandlung, neben gelbbraunem scholligen, meist intrazellulär gelegenen Pigment mit positiver Eisenreaktion frische Blutungen in Insel- und Streifenform, endlich auch teilweise beträchtliche Ablagerungen von Kalkkügelchen. Der Inhalt der Maschen ist der eben beschriebene, insbesondere zeigt sich überall die bunte Mischung der zwei scharf kontrastierenden Zelltypen. Hier und da liegen die lymphozytenähnlichen Elemente dichter, aber nirgends zeigen sich Anklänge an die bekannte Struktur des normalen Thymusläppchens. Andererseits begegnet man ganz neuen eigenartigen Bildern. Schon bei schwacher Vergrößerung erkennt man im zellreichen Parenchym helle Inseln, innerhalb derer wir eine gut gefüllte, oft auch erweiterte Kapillare und in ihrer nächsten Umgebung einen Mantel lose gelegener, einförmiger Elemente erkennen. Bei starker Vergrößerung bestätigt sich dann der Eindruck, daß diese perikapilläre Zellansammlung aus lymphozytenähnlichen Elementen besteht, unter denen sich gelegentlich auch in Teilung begriffene finden. Nun scheinen diese Zellen geradezu in einem präformierten Raum zu liegen, dessen Grenze gegen die Umgebung eine scharfe, linear zu nennende ist. Wir sehen keine endothelialen Elemente, vielmehr eine dichte Anordnung der beschriebenen epithelioiden Zellen des zweiten Zelltyps, die sich oft in strahliger Anordnung um den helleren Hof zu gruppieren scheinen, ohne daß zwischen ihnen die lymphozytenähnlichen Zellen fehlen. Ein Übergang einer Zellart in die andere ist auch hier nirgends zu erkennen, im Gegenteil tritt der Kontrast zwischen ihnen besonders deutlich hervor. An manchen Stellen läßt sich Kapillarlumen und -wand nicht deutlich erkennen, die lymphoiden Elemente durchsetzen letztere und sind im Lumen ebenso wie im perikapillären Raum anzutreffen. In letzterem findet sich hier und da auch gelbbräunliches, scholliges Pigment und auch ganz vereinzelt polynukleäre Eosinophile haben sich antreffen lassen.

In den Präparaten des unteren Thymusabschnittes tritt entsprechend dem makroskopischen Aussehen das bindegewebige Gerüst viel stärker in Form breiter, völlig hyaliner Züge hervor. Am Rande läßt sich an einer Stelle auch hier noch erhaltenes, aber sehr stark rückgebildetes Thymusgewebe mit pyknotischen Ele-

menten und ohne charakteristische Organstruktur nachweisen, in dem degenerierte und am Rande auch einzelne total verkalkte Hassallsche Körperchen bis zu mittlerer Größe liegen. Weiterhin begegnet man streifigen, um Blutgefäß gelegenen Zellherden, von denen sich nicht mit Sicherheit sagen läßt, ob es Thymusreste sind. Im Bereich dieser Zellhaufen, aber auch verstreut in den einzelnen Elementen der kernarmen hyalinen Septen liegt braungelbes, scholliges Pigment. An anderen Stellen zeigen sich beträchtliche frische Blutungen im Balkenwerk. Das zellreiche, die Maschen des bindegewebigen Netzwerkes ausfüllende Gewebe zeigt, wie im oberen Abschnitte des Organs, sich zusammengesetzt aus zwei bunt gemischten Zellarten, die ohne Übergänge sich scharf in lymphoide und hier besonders schön ausgeprägte protoplasmareiche epithelialartige Elemente scheiden. Gerade hier treten diese sehr hervor und der Mascheninhalt erscheint als eine dichte epithelialie Zellmasse, die von lymphoiden Elementen durchsetzt ist. Eine Organstruktur ist nicht erkennbar. Auch innerhalb der Parenchymnester treffen wir neben Schollen alten Pigmentes, das vielfach von den epithelioiden Zellen aufgenommen ist, kleinere und auch recht erhebliche frische Blutungen, die zuweilen zur Bildung von Bluträumen geführt haben. Auch in diesen Präparaten fallen wieder die hellen Inseln auf, in denen ein feines Blutgefäß liegt, umgeben, aber auch durchsetzt und erfüllt von lymphozytenähnlichen Elementen, die sich nicht im geringsten von den kleinen Zellen der normalen Thymus unterscheiden. Die epithelioiden Zellen dagegen bilden wieder eine scharfe Begrenzung. In der Umgebung feiner Blutgefäß liegen oftmals ältere Pigmentschollen, nicht selten sieht man Höfe, die wie perivaskuläre Lymphräume aussehen. Vielfach lassen die Gefäße eine Wandverdickung erkennen, die bedingt ist durch hyaline Umwandlung der Wand und Apposition hyaliner Massen von außen. Die Amyloidreaktion fällt negativ aus. Im übrigen sind die Blutgefäß zahlreich, weit und großenteils prall gefüllt. An einer Stelle fallen im hyalinen Bindegewebe schmale Zellzüge auf, die wie Kapillarsprossen aussehen, aber bei starker Vergrößerung sich aus jenen epithelioiden Zellen bestehend zeigen, die mannigfachste Formen, insbesondere spindlige, angenommen haben. Da gerade hier am Rande des Balkens die Bildung hyaliner Massen im Bereich alter Blutungen erkennbar ist, so scheint es sich um eine passive Einschließung der Epithelioidzellen zu handeln, wofür auch die Tatsache spricht, daß nirgends sonst gleiche Bilder zu beobachten sind.

Noch ein auffallender Befund ist zu betonen. In Parenchyminseln, die teilweise besonders stark von Blutungen betroffen sind, im übrigen aber gleicher Zusammensetzung wie die anderen sind und auch die hellen perivaskulären Räume zeigen, fällt die reichliche Bildung großer, ganz heller runder Elemente mit wabigem Protoplasma auf. Leider war eine eindeutige Untersuchung auf lipoide Substanzen an dem nach Kaiserling konservierten Präparate nicht möglich, aber der Eindruck ist der, daß aus diesen Zellen solche Substanzen in großer Menge ausgelaugt wurden. Solche Elemente nun bilden sich an manchen Stellen aus den epithelioiden Zellen in größerer Zahl; man kann die Aufquellung und Aufhellung des Proto-

plasmas dieser Zellen gegen ein Zentrum hin verfolgen, wo sie schließlich in dichter mosaikartiger Anordnung helle Inseln bilden, in denen verstreut nur ganz vereinzelte oder auch gar keine lymphoiden Zellen wahrnehmbar sind. Manchmal hat es den Anschein, als lägen die blasigen Zellen in präformierten Räumen, so daß man z. B. an desquamierte Endothelien denken könnte, doch fehlt überall die endothiale Begrenzung, während oft genug ein deutlicher Übergang in die peripherischen epithelioiden Elemente erkennbar ist. Der Kern dieser großen Zellen, teils zentral, teils exzentrisch gelegen, sieht meist wie zerknittert, geschrumpft und etwas pyknotisch aus.

Die mikroskopische Untersuchung der Muskulatur ergibt, daß überall die Muskelfasern eine schöne Querstreifung aufweisen und nirgends Zeichen der Degeneration oder auch nur einfacher Atrophie wahrzunehmen sind. Die Sarkolemmkerne zeigen keine Vermehrung. Auch am Zwischengewebe ist irgend etwas Auffälliges nicht zu entdecken. Dagegen sieht man schon bei schwacher Vergrößerung in den Präparaten aller geschnittenen Blöcke unregelmäßig verteilte und verschieden große Zellanhäufungen im Perimysium internum und zwischen den einzelnen Muskelfasern. Die Herde sind bald rundlich, bald längsoval oder auch streifenförmig schmal, zuweilen von zackiger Begrenzung und quer oder schräg über Fasern hinwegziehend. An solchen Stellen sieht man sie deutlich dem Verlaufe kapillärer Blutgefäße folgen. Bei starker Vergrößerung läßt sich der durchaus einheitliche Charakter der die Herde bildenden Zellen feststellen. Sie sind protoplasmarm, haben einen runden, dunklen und chromatinreichen Kern, der zwar in seinen Konturen etwas unregelmäßig sein kann, aber niemals ausgesprochen gelappt ist. Auch der Chromatingehalt und damit der Ton der Färbung ist leichten Schwankungen unterworfen, manche Kerne sehen ganz pyknotisch aus, andere zeigen sogar Zerfall. Polymorphe und polynukleäre Leukozyten sind mit Sicherheit auszuschließen. Um es kurz zu sagen, so gleichen die in der quer gestreiften Muskulatur sich findenden Zellen einerseits den kleinen lymphoiden Elementen nicht nur der normalen Thymus, sondern auch unserer oben beschriebenen pathologisch veränderten Thymus, andererseits den Lymphozyten des lymphatischen Apparates und der strömenden Säfte (Lymphe, Blut). Nun sieht man auch große, helle und bläschenförmige Kerne, aber es hält nicht schwer, sie als Sarkolemmkerne und als solche der Endothelzellen zu identifizieren. Die ersten scheinen im Bereich der Zellherde eine leichte Vermehrung erfahren zu haben, wie hier auch die Muskelfasern Atrophie, Verlust der Querstreifung und ganz vereinzelt einen körnigen Zerfall erkennen lassen. Gelegentlich kann man im Bereich der Zellherde sehr kleine kapillare Blutungen finden. Bei genauer Durchmusterung der Präparate stößt man außerdem nicht selten auf Blutkapillaren, die von einer oder auch zwei Reihen manchmal nur weniger, zuweilen überhaupt nur von einzelnen der oben beschriebenen lymphoiden Elementen begleitet sind.

Zur mikroskopischen Untersuchung standen mir weiterhin zur Verfügung die Schilddrüse, die Hypophyse und die Nebenniere. Nur die erstere ist verändert.

Ihre Seitenlappen sind fast gänseeigroß, die Oberfläche stellenweise etwas knotig, die Schnittfläche zeigt einen gleichmäßig blaßgrauroten glasigen Glanz. Mikroskopisch bietet sich das typische Bild der Kolloidstruma in allen, verschiedenen Stellen angehörigen Schnitten ohne bemerkenswerte Besonderheiten. Nach lymphatischen Knötchen wurde vergeblich gesucht.

Die richtige Würdigung und Deutung dieser interessanten Beobachtung scheint mir abhängig zu sein von der Beurteilung der Thymusveränderung. Dabei will ich von dem Vergleich meiner Feststellungen mit der oben wörtlich angeführten Schilderung des Weigertschen Falles ausgehen. Nehme ich die makroskopisch sofort an eine echte Tumorbildung erinnernde Umwandlung der Thymus, die Intaktheit des Herzbeutels und der großen Venen, die höckrige Oberfläche und vorwiegend derbe Konsistenz und endlich das infolge von Blutungen bunte Aussehen der deutlich einen alveolären Bau erkennen lassen den Schnittfläche, so finde ich eine im wesentlichen weitestgehende Übereinstimmung beider Beobachtungen, die auch durch das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung kaum beeinträchtigt wird. Denn hier wie dort setzen sich die wechselnd großen Gewebsinseln aus zwei verschiedenen Zellarten zusammen, die in jeder Hinsicht den beiden charakteristischen Komponenten des normalen Thymusparenchyms entsprechen, hier wie dort finden wir Hassallsche Körperchen, Blutungen und namentlich, worauf sich hauptsächlich Weigerts Urteil stützt, ein Eindringen der kleinen Rundzellen in kleinste Venen. Daß in Weigerts Falle die großen epithelioiden Elemente an Zahl zurücktraten, während sie in meinem überwiegen, ist kein Unterschied von irgendwelcher grundsätzlicher Bedeutung, denn diese Schwankung des Verhältnisses beider Zellkomponenten zueinander unter den mannigfachsten Einflüssen ist uns nachgerade hinreichend bekannt geworden und läßt sich in meinen Präparaten von Insel zu Insel beobachten. Wesentlich ist die Feststellung, daß auch in der tumorartig veränderten Thymus die beiden Komponenten des normalen Thymusparenchyms vorhanden sind und Eigenschaften zeigen, die diese Zellen unter physiologischen Verhältnissen darbieten, so Wanderfähigkeit der lymphoiden Elemente und phagozytäre Betätigung der epithelioiden Zellen.

Andere Fälle lassen sich leider wegen ihrer mangelhaften Beschreibung nicht zu einem eingehenden Vergleiche, wie er dringend zu wünschen wäre, heranziehen, und ich will mich auch nicht auf Angaben wie die Huns stützen, der die Thymusveränderung seines Falles völlig mit der des Weigertschen identifiziert, aber es soll doch nicht unerwähnt bleiben, daß selbst aus der dürftigen Beschreibung des erwähnten, klinisch nicht ganz eindeutigen Falles Oppenheim klar hervorgeht ein Aufbau des als Lymphosarkom angesprochenen Thymustumors aus zwei Zellarten, die den normalen Elementen des Organs entsprechen. Heißt doch die kurze mikroskopische Schilderung: „Im gefärbten Präparat finden sich dichtgedrängte Massen von stark gefärbten Rundzellen und große blasse Kerne von länglicher Gestalt; feine Kapillaren mit großen Endothelzellen.“ Die ausdrück-

liche Nennung der letzteren zeigt, daß die epithelioiden Elemente anderer Natur waren und als zum Parenchym gehörig angesehen wurden. Die Bedeutung eines solchen Befundes hat man ja, wie ich das oftmals auseinandergesetzt habe, früher nicht zu würdigen gewußt, und so muß ich mich darauf verlassen, daß zukünftige Beobachtungen eine weitere Stütze für meine Anschauung erbringen.

Trotz der weitgehenden, um nicht zu sagen — vollkommenen Übereinstimmung nämlich zwischen Weigerts und meinem Thymusbefunde, habe ich mich Weigert nicht in der Beurteilung anschließen können. Nach meiner Meinung handelt es sich nicht um ein echtes Neoplasma, ein Sarkom, sondern um eine besondere Form der Hyperplasie, die, wie wir das auch sonst erleben, eine Tumorbildung vortäuscht und ihr histologisch nahesteht. Die Grenze zwischen benigner, rein hyperplastischer und maligner, neoplastischer Zellwucherung ist bekanntlich nicht immer leicht zu ziehen, um so schwerer dann, wenn letztere aus ersterer sich entwickelt. Doch ich will die Ansicht, daß in Weigerts wie in meinem Falle nur eine eigenartige Hyperplasie der Thymus vorliegt, näher begründen.

Zunächst kommen mehr allgemeine Erwägungen in Betracht. Ich muß bekennen, daß ich bei der Annahme eines Thymustumors in Verlegenheit wäre, welche Stellung und Bezeichnung ich ihm geben soll. Schon in einer früheren Abhandlung (Thymusstudien. III) habe ich auseinandergesetzt, daß die Natur der von den Parenchymzellen der Thymus ausgehenden Tumoren bestimmt ist durch den Charakter der Mutterzelle, daß man also je nach seiner Auffassung entweder neben den von den lymphoiden Elementen ausgehenden Lymphosarkomen noch die aus einer neoplastischen Wucherung der epithelioiden Zellen hervorgehenden Karzinome anerkennt oder, falls man in den verschiedenen Thymus-elementen nur morphologisch verschiedene Formen einer, und zwar einer epithelialen Parenchymzelle sieht, nur Karzinome zuläßt. Die von mir als unglücklich bezeichnete, nichts präjudizierende Benennung „Thymom“ scheint mir nur die Verlegenheit darzutun, in der sich die Anhänger der letzteren Auffassung befinden. Denn während sie zweifellos anerkennen müssen, daß der Geschwulstcharakter durch die Mutterzelle bestimmt wird und von epithelialen Elementen, seien sie auch noch so eigenartiger Wandlungen fähig, ausgehende Neoplasmen als Karzinome zu bezeichnen sind, müssen sie andererseits zugeben, daß von den lymphoiden Thymuselementen Sarkome ausgehen können. Vor einiger Zeit hat Schridde in einem ganz kurzen, in seiner Form anfechtbaren Referat<sup>1)</sup> Kritik an meiner

<sup>1)</sup> Den Hinweis auf das Referat Schriddes über meinen letzten Thymusartikel möchte ich dazu benutzen, auch jedem Mißverständnis meiner Ausführungen über die sogenannten Dubois'schen Abszesse vorzubeugen. Ich denke gar nicht daran, jede Beziehung zwischen ihnen und der angeborenen Lues zu leugnen, halte sie nur nicht für spezifisch luetische Erscheinungen, da sie bei sicher nicht syphilitischen Früchten sich finden, andererseits trotz der Anwesenheit massenhafter Spirochäten fehlen können. Nach meinem kleinen Material ist das, was man bisher als Dubois'sche Abszesse bezeichnet hat, überhaupt nicht einheitlicher Natur.

Ich richte an alle Institutsleiter die Bitte, mir ganze Thymen mit Dubois'schen Abszessen in 10 % Formalin mit ganz kurzen Notizen zukommen zu lassen.

Anschauung über die Natur der Thymuszellen geübt und den Anschein erweckt, als stände die Mehrzahl der Pathologen auf einem anderen Standpunkte. Das gerade Gegenteil aber ist der Fall, und bis jetzt steht Schridde mit seiner Auffassung, daß auch die sogenannten Thymuslymphozyten Epithelien seien (Stöhr), ziemlich allein. Die Untersuchungen Fulcis haben meine Ansicht nicht zu ändern vermocht, aber selbst wenn wirklich das Ergebnis histomorphologischer Feststellungen erschüttert wäre, so gehen doch an Bedeutung die der Organogenese weit voraus und haben einwandsfrei ergeben, daß die kleinen Elemente in die epitheliale Thymusanlage einwandern, ortsfremd sind und von allem Anfang an ganz mit den sonst im Organismus vorkommenden Lymphozyten übereinstimmen (Maximow). Gerade das Studium der Thymustumoren, meine ich, müßte uns nahelagen, die differente Natur der zwei morphologisch verschiedenen Zelltypen des Thymusparenchyms anzunehmen und die kleinen Elemente mit den Lymphozyten zu identifizieren, wie das Hammar nach normal-anatomischen Kriterien begründet hat. Wir kennen eine leukämische und aleukämische, auf Wucherung dieser kleinen Elemente beruhende, Thymusvergrößerung, wir kennen die Beteiligung der Thymus an Lymphombildung wie ihre Entartung zu typischem Lymphosarkom. Erst vor kurzem habe ich einen interessanten Fall von Thymuslymphosarkom seziert, der klinisch mit Lymphämie einhergegangen war. Die einen jungen Mann betreffende Beobachtung wird von anderer Seite genauer besprochen werden. Orth sah bei einer jungen Frau die starke Beteiligung der gleichzeitig zystisch entarteten Thymus an maligner Lymphombildung und bemerkte dazu: „Angesichts solcher Fälle von Beteiligung der Thymusdrüse an lymphatischen Wucherungen scheint mir die Behauptung, die ganze Thymusdrüse sei ein rein epitheliales Organ, unhaltbar zu sein.“ Der Hinweis auf die Ubiquität der Lymphozyten kann nach allen Feststellungen keine Bedeutung haben.

Da ich also an der Auffassung festhalte, daß kleine und große Thymuszellen zwei nicht nur morphologisch, sondern namentlich auch wesensverschiedene Typen darstellen, daß die epithelioide Zelle das spezifische Element des Parenchyms ist, während die kleine Zelle ortsfremd und mit den Lymphozyten zu identifizieren ist, so mußte ihre gleichzeitige Anwesenheit und im wesentlichen gleichmäßige Verteilung in den Inseln der makroskopisch an einen Tumor erinnernden Thymus sofort auffallen und das Vorliegen eines Neoplasmas zweifelhaft erscheinen lassen. An ein Karzinom war von vornherein nicht zu denken. Denn wenn auch zweifellos eine Vermehrung der Epithelzellen vorliegt, so fehlt es doch an jedem Grunde für die Annahme einer malignen Wucherung, und nirgends wird man an die von Orth, Rubaschow und Simmonds beschriebenen Bilder erinnert. Andererseits kann keine Rede von einer sarkomatösen Wucherung der lymphoiden Elemente sein. Bei Lymphosarkom der Thymus werden die weniger widerstandsfähigen epithelialen Elemente und schließlich selbst die Hassallschen Körperchen zum Schwinden gebracht und auch da, wo diese Elemente noch vorhanden sind, gewinnt man eine recht klare Vorstellung von der ungehemmten, neoplastischen

Wucherung der lymphoiden Zellen. Dieser Eindruck fehlt in meinen Präparaten völlig, im Gegenteil bleibt sogar überall das hervorstechende Element die Epithelzelle, und die Anklänge an das Bild der Markhyperplasie sind nicht zu erkennen. Der sehr schlechte, von Klose geprägte Begriff einer Epithelisierung der Thymus könnte hier Anwendung finden, wenn er, wie ich das unlängst näher begründet habe, nicht in jeder Hinsicht unglücklich wäre. Jedenfalls läßt sich das eine feststellen: An der Zellvermehrung sind beide Zellarten des Thymusparenchyns beteiligt, hier mehr die eine, dort mehr die andere, wer aber die differente Natur der beiden im Thymusparenchym auftretenden Zelltypen anerkennt, muß durch diese Feststellung bestimmt werden zu der Auffassung, daß ein echtes Neoplasma nicht vorliegen kann.

Sprechen nun etwa andere Befunde gegen eine solche Annahme? Die makroskopische Beschreibung betont die scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung, die Unversehrtheit des Herzbeutels und der großen Venen. Weigert hat das sogar auffallend gefunden. Makroskopische Metastasenbildung ist nirgends zu erkennen gewesen. Nun aber zeigt sich unter dem Mikroskop vielfach ein Eindringen der kleinen Rundzellen in Kapillaren bzw. kleinste Venen, das Weigert als Zeichen einer malignen Zellwucherung auffaßt. Für meine Beobachtung muß ich anders urteilen. Die eigenartige Bildung von lymphoiden Elementen erfüllter perivaskulärer Höfe, wo die Unterschiede zwischen großen und kleinen Elementen besonders deutlich hervortreten und geradezu in Bildung einer scharfen räumlichen Grenzlinie zum Ausdruck kamen, hat mich aufs neue in meiner Meinung über die Natur der Thymuselemente bestärkt. Eine Zerstörung der Gefäßwand habe ich nicht beobachtet, wenn die Wandelemente auch hie und da unter der Menge lymphoider Zellen verschwanden. Die Bilder sprechen mir für die Wanderfähigkeit der Zellen und deren starke Betätigung, was mir nicht unwesentlich für die Deutung der intramuskulären Zellherde zu sein scheint. Infolge ihres Gehaltes an Lymphozyten, so meine ich, muß die Thymus auch als Produktionsstätte dieser Elemente angesehen werden, die ins Blut abgegeben werden können. Wie ich das früher ausgeführt habe, reagieren die lymphoiden Elemente der Thymus auf die gleichen Reize wie die spezifischen Elemente der lymphatischen Apparate, was in dem Gehalt der Thymus an kleinen Elementen zum Ausdruck kommt. Ich habe die Ansicht zu begründen versucht, daß erhöhte und vielleicht modifizierte Thymustätigkeit die Produktion von Lymphozyten nicht nur im ganzen Körper, sondern auch in der Thymus selbst anregt. Das sehe ich nun auch diesmal durch das mikroskopische Bild angedeutet. Mit der Vermehrung und dem auffälligen Hervortreten der epithelialen Thymuskomponente wird eine lebhaftere Funktion verbunden sein, die zur Wucherung und Auswanderung der Thymuslymphozyten anregt. Ich werde hierauf später noch weiter zu sprechen kommen. Zunächst aber will ich der Überzeugung Ausdruck geben, daß auch die Untersuchung der intramuskulären Zellherde meine Auffassung stützt.

Diese Zellanhäufungen in der willkürlichen Muskulatur, auf die Weigert

zuerst unsere Aufmerksamkeit gelenkt hat, bestehen nach meinem Urteil ausschließlich aus lymphoiden Elementen. Sie liegen ausnahmslos perivaskulär, und bei genauer Durchmusterung des Präparates stößt man nicht selten neben Kapillaren auf einzelne wenige, zuweilen beiderseits in Reihen angeordnete lymphoide Zellen. In den größeren Zellherden sieht man auch einige große bläschenförmige Kerne, wie sie auch Weigert erwähnt, aber sie haben nichts mit den Kernen der epi-

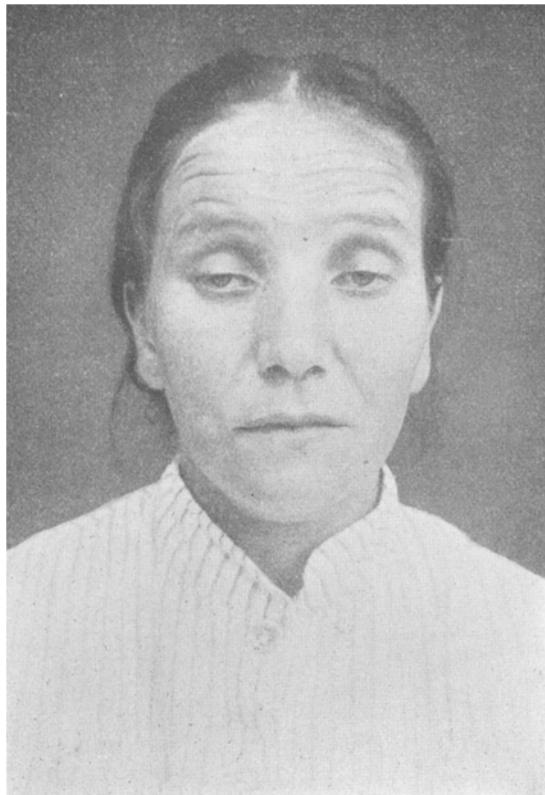


Fig. 2.

thelioiden Thymuszellen zu tun, sondern sind Endothelkerne oder gehören zum Sarkolemm; als autochthone Elemente vermögen sie keinen Zweifel aufkommen zu lassen an dem durchaus lymphoiden Charakter der Zellherde. Weigert hat sie für Metastasen gehalten, was ich mit Entschiedenheit ablehnen muß schon mit Rücksicht auf die Feststellung, daß solche Herde auch in den Fällen von Myasthenie beobachtet worden sind, wo weder ein Thymustumor noch überhaupt ein Neoplasm im Organismus vorhanden war. Es sei beispielsweise an den Fall Links erinnert, der für meine Betrachtung deshalb besonderes Interesse gewinnt, weil Weigert ausdrücklich die völlige Übereinstimmung der gefundenen Muskel-

zellherde mit den von ihm beschriebenen anerkannt hat. Es ist also nicht anzunehmen, daß die einzelnen Beobachter verschiedenartige Bilder ihrem Urteil zugrunde gelegt haben. Link aber schildert typische Lymphozyten. Die Willkür und nicht selten festgestellte Merkwürdigkeit der Metastasenbildung ist uns wohlbekannt, die ausschließliche Lokalisation lymphosarkomatöser Herde in der Skelettmuskulatur brauchte uns deshalb nicht Zweifel an ihrem Charakter einzuflößen,

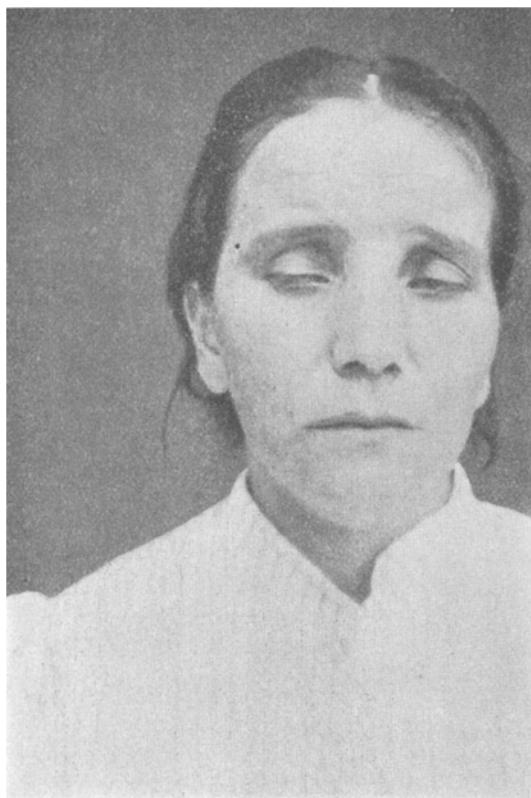


Fig. 3.

zumal ja die Eigenart des Tumors, wie Weigert andeutet, oder intramuskuläre Stoffwechselvorgänge bei der Myasthenie bestimmend wirken könnten, aber man darf auch nicht zu weit gehen und eine andere Erklärungsmöglichkeit von der Hand weisen. Und eine solche besteht meines Erachtens. Die Bildung lymphoider Zellherde in der Muskulatur ist bedingt durch eine dauernde oder vorübergehende Lymphozytose. Eine solche ist nach meinen Anschauungen über Thymuswirkung nicht nur denkbar, sondern bei Myasthenie einwandfrei festgestellt; ja es scheint sogar durch die interessante Beobachtung von Schumacher und Roth, nach der eine von Sauerbruch vorgenommene Ektomie der hyperplastischen Thymus

die Blutlymphozytose wie auch das Bild der Myasthenie selbst zum Schwinden brachte, der innige Zusammenhang von abnormer Thymusfunktion und Lymphozytose in meinem Sinne bewiesen zu werden. Merkwürdig bleibt ja gewiß die Lokalisation der Lymphozytenherde, aber es muß nachdrücklich betont werden, daß bisher der Beweis für die ausschließliche Beteiligung der Muskulatur noch aussteht. Es existiert kein zur Sektion gekommener Fall von Myasthenie, dessen



Fig. 4.

innere Organe mikroskopisch untersucht worden sind. Hier ist eine meines Erachtens empfindliche Lücke noch auszufüllen. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß im Gehirn beobachtete Zellanhäufungen lymphozytärer Natur waren und daß Lymphozytenherde auch in anderen Organen vorkommen. Zunächst muß ich mich hier mit der Deutung der intramuskulären Zellherde begnügen und betonen, daß ich keinen Grund habe, aus ihnen auf die Tumornatur der abnormen Thymus zu schließen.

Noch auf einen Punkt möchte ich hinweisen. Nimmt man an, daß die Thymus von irgendwelcher ätiologischer Bedeutung für das Zustandekommen der Myasthenie

ist, so kann doch unmöglich und selbst für die schwersten Fälle nicht immer eine sarkomatöse Entartung des Organs in Frage kommen. Die keineswegs seltenen Beobachtungen einer Besserung der charakteristischen Krankheitserscheinungen und einer Heilung des Leidens wären sonst unverständlich. Meine dritte, eine jetzt 39 Jahre alte Frau betreffende Beobachtung stellt einen solchen interessanten Fall dar. Die beigegebenen Photographien, die ich der Liebenswürdigkeit des



Fig. 5.

Herrn Oberarzt Dr. Glaser verdanke, zeigen wie keine andere bisher bekannte die — übrigens schnelle — Entwicklung des Leidens bis zu einem Grade, daß der Tod nahe bevorzustehen schien. Aber noch während des fast einjährigen Krankenhausaufenthaltes trat eine Besserung ein, die die Entlassung der Kranken ermöglichte, und jetzt habe ich sie nach vier Jahren völlig gesund und arbeitsfähig wieder gesehen. Nur eine unbedeutende Schwäche der Nackenmuskulatur ist noch festzustellen. In diesem Falle, der noch eine eingehende klinische Würdigung erfahren wird, kann ein Thymussarkom niemals eine Rolle gespielt haben, ja es ist sogar weder durch Perkussion noch durch Röntgenphotographie gelungen, eine Thymus

festzustellen, so daß es dahingestellt bleiben muß, ob das Organ überhaupt in seiner physiologischen Involution aufgehalten oder sonst pathologisch verändert gewesen ist.

Ausschließlich auf Grund des anatomischen Untersuchungsergebnisses nehme ich also an, daß in dem letzten von mir näher beschriebenen Falle von Myasthenie nicht ein echtes Neoplasm, ein Thymussarkom, sondern nur eine eigentümliche Art der Thymushyperplasie vorliegt, und ich mutmaße, daß auch im Falle Weigerts und ähnlichen, nicht genau geschilderten Fällen vielleicht die gleiche Deutung des „Thymustumors“ zutrifft. Soweit die intramuskulären Zellherde dabei in Betracht kommen, dürfen wir geradezu mit Gewißheit annehmen, daß es sich nicht um eine Metastasenbildung handelt, vielmehr die Möglichkeit einer nach histologischen Kriterien gesicherten und durchaus zufriedenstellenden Erklärung besteht, die keineswegs nur als Hypothese bezeichnet werden darf.

Auf die Frage nach der Ursache dieser Thymushyperplasie läßt sich schwer eine Antwort geben. Meine Anschauung geht dahin, daß wir es mit einer Thymus zu tun haben, in der sich wiederholt reparatorische Wucherungsprozesse abgespielt haben. Infolge irgendwelcher nicht näher bestimmbarer Schädigung ist es in dem Organ zu Blutungen sowohl in das Interstitium als auch in das Parenchym hinein gekommen, worauf die Ablagerung alten Blutpigmentes und der Befund frischer Blutungen hinweist, die in schubförmiger Aufeinanderfolge teils zur Sklerosierung, teils zu regeneratorischer Parenchymwucherung führten. Dürfen wir nun auch die doch jedesmal akut einsetzenden Blutungen ebensowenig wie den Prozeß im ganzen mit dem Ablauf der pathologischen wie vor allem der Altersinvolution identifizieren, so müssen wir immerhin die starken Parenchymwucherungen zu erklären suchen. Denn es steht fest, daß auch die altersatrophische Thymus noch auf Schädigungen des Organismus reagiert und dennoch nicht in eine lebhafte Regeneration des Parenchyms nach Ablauf der Störung eintritt. Sofern an dem altersatrophischen Organ eine solche Zellvermehrung eintreten sollte, ist sie sicher sehr wenig ausgesprochen und kurz vorübergehend und vermag nicht das Bild des fortschreitenden Parenchymchwundes zu verwischen, weil den Elementen nicht mehr die gleiche vitale Energie innenwohnt wie denen des funktionell voll beanspruchten kindlichen Organs. Es muß daher nach meiner Ansicht angenommen werden, daß entweder die Schädigung der Thymus einen ganz besonderen und starken Reiz auf die Thymuselemente in proliferativer Richtung ausübt, was sehr unwahrscheinlich ist, oder daß den Parenchymzellen ohnehin die Neigung zur Vermehrung und eine starke Lebenskraft innenwohnt, die durch jenen Reiz nur eine besondere Anregung erfährt. Und dieser letzteren Annahme werden wir gerecht, wenn wir annehmen, daß die Thymus schon persistent oder hyperplastisch war, als Störungen sich geltend machten. Nach dem Befunde in meinem ersten Falle glaube ich nicht, daß eine Reviveszenz des Organes in Frage kommt. Nun erinnern wir uns, daß schon in einer ganzen Reihe von Myastheniefällen eine abnorm große Thymus gefunden worden ist, was darauf hinweist, daß die physiologische

Involution nicht eingesetzt hatte und ein Zustand, den wir nach allen unseren Erfahrungen als pathologisch bezeichnen müssen, bestand. Solche persistente Thymen waren noch nicht von Schädigungen betroffen, die sie verändern und zu abnormer Hyperplasie anregen konnten, was nicht ausschließt, daß sie bereits die gleiche Bedeutung für den Organismus hatten wie die tumorförmig umgewandelten Organe, so daß demnach ebensowenig, wie die Schädigungen einen spezifischen Charakter tragen, ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der nur persistenten und der tumorartigen Thymus bestehen würde. Die Annahme eines Funktionsunterschiedes in qualitativer Hinsicht würde eine einheitliche Ansicht über alle Myastheniefälle erschweren und scheint um so weniger erforderlich, als nach meinen früheren Ausführungen der persistenten Thymus sehr wohl eine gegen die Norm abgeänderte Funktion zugeschrieben werden kann.

Nach dieser Beurteilung des von mir erhobenen Thymusbefundes komme ich zu folgender Feststellung: In einer großen Anzahl tödlich verlaufener Fälle von Myasthenie hat man als einzigen pathologischen Befund eine abnorm große Thymus gefunden, und zwar um so häufiger, je mehr man in neuerer Zeit gelernt hat, diesem Organ gebührende Aufmerksamkeit zu schenken. In einigen Fällen lag nach dem Urteil der Obduzenten eine sarkomatöse Entartung der Thymus vor, jedoch sind für einzelne solche Fälle bindende Beweise für das Vorliegen eines echten malignen Neoplasmas überhaupt nicht erbracht, in anderen Fällen scheint eine andere Deutung des Befundes zulässig zu sein. Es dürfte eine eigenartige Form der Hyperplasie in Frage kommen. Verschwiegen werden kann aber nicht, daß in anderen Fällen von Myasthenie eine abnorme Thymusgröße nicht bestand. Während ich annehme, daß eine tumorförmige, maligne Entartung der Thymus für das Zustandekommen der myasthenischen Erscheinungen keine Rolle spielt, soll doch deshalb keineswegs geleugnet werden, daß bei diesem Leiden einmal ein Thymussarkom gefunden werden kann. Ich denke an den Fall Kloses, der mir aber nach den Abbildungen so sehr anderer Natur als die von mir besprochenen zu sein scheint, daß ich seine Heranziehung wenigstens so lange unzweckhaft finde, als er nicht ganz ausführlich veröffentlicht worden ist. Insbesondere kann ich die von Klose gegebene Abbildung nicht mit den von Weigert beschriebenen und dann von vielen Autoren gesehenen intramuskulären Zellherden vergleichen, in denen noch nie jemand einen Einbruch in Venen gefunden hat.

Welche Beziehungen hat nun die Thymus zur Myasthenie? Schon in meiner ersten Abhandlung über die Persistenz und Hyperplasie der Thymus habe ich diese Frage kurz gestreift, die jedoch, so oft man sie sich auch vorgelegt hat, nie befriedigend beantwortet worden ist. Es soll nicht verkannt werden, daß wir auch heute noch weit entfernt von einer unbedingt sicheren Lösung des Rätsels sind, doch halte ich es für erlaubt, auf Grund meiner Studien über die Thymus und namentlich meiner Ausführungen über die Basedowthymus eine Ansicht zu entwickeln, die mir wenigstens im Kern richtig zu sein und der Wahrheit nahe zu kommen scheint.

Im Archiv für klinische Chirurgie habe ich unlängst das Resultat meiner Untersuchungen über die Rolle der Thymus in Ätiologie und Verlauf des Morbus Basedowii zusammengefaßt und eingehend meine Anschauung zu begründen versucht. Nach ihr müssen wir einen reinen thyreogenen, einen reinen thymogenen und einen thymo-thyreogenen Morbus Basedowii unterscheiden. Die Bedeutung des abnormen Thymusbefundes ist eine zweifache. Ich sehe einmal in dem abnorm großen Organ den Ausdruck einer pathologischen, minderwertigen Konstitution, auf deren Boden das Leiden sich leicht entwickeln kann, zum anderen messe ich der Thymus eine quantitativ wie qualitativ krankhafte Funktion bei, die als Hyper- und Dysthymismus in Erscheinung tritt und den Verlauf und Ausgang der Basedowschen Krankheit in weitgehendem Maße bestimmt. Die Bedeutung der abnormen Thymusgröße als Merkmal einer pathologischen Konstitution ergibt sich aus ihren Beziehungen zum Lymphatismus und den mannigfachen Stigmata anatomischer Unterentwicklung und selbst Mißbildung, zu denen sich noch die Befunde bei psychischem Infantilismus (Anton) gesellen. Die klinische Bedeutung der hypoplastischen (Bartel) Konstitution im Bilde des Morbus Basedowii hat durch Chvostek eine bemerkenswerte Würdigung erfahren. Die funktionelle Rolle der Thymus besteht, um es kurz zu sagen, auf der hypotonisierenden und auf das Herz giftig wirkenden spezifischen inneren Sekretion, von der auch eine Beeinflussung der Lymphozyten des Organismus ausgeht. Ich muß der Kürze wegen auf meine früheren Abhandlungen und namentlich auf die oben erwähnte verweisen und will hier nur noch betonen, daß meine Anschauungen weitgehende Anerkennung gefunden haben.

Für die Myasthenie habe ich nun eine ganz ähnliche Auffassung. Das zur anatomischen Untersuchung gekommene Material ist freilich gering und nicht gut durchgearbeitet, aber immerhin weisen Befunde wie die einer Mikrognathie, Polydaktylie (Oppenheim), eines sexuellen Infantilismus (Hedinger und Curschmann), Anomalien im Bereich der Wurzeln der motorischen Hirnnerven (Eisenlohr, Oppenheim) sowie des Aquaeductus Sylvii und des Zentralkanals des Rückenmarkes (Oppenheim), einer Aorta angusta auf eine Abnormalität der Konstitution hin. In diesem Sinne sind vielleicht auch die mannigfachen Tumorbefunde bei Myasthenie wie eines Lipoms der Niere, eines Ovarialdermoides, multipler Myelome usw. zu verwerten, wenn man ihnen durchaus Gewicht beilegen will. Am besten aber sollte man hier nur Zufälligkeiten sehen. Am bedeutsamsten ist sicher der Thymusbefund selbst, denn wir wissen, daß das Ausbleiben der physiologischen Altersinvolution, die Persistenz des Organes und hyperplastische Vorgänge eine pathologische Konstitution anzeigen, die wir Status thymicus nennen. Unter der Voraussetzung des sicheren Beweises einer solchen Persistenz, unter der wir immer nur einen primären Zustand verstehen sollen, dürfen wir in ihr das Merkmal einer krankhaften Veranlagung, wie sie z. B. Oppenheim für bedeutsam hält, sehen. Deshalb werden andere Myastheniefälle, in denen Thymusanomalien fehlen, nicht unverständlich und können gleichfalls

als auf dem Boden abnormer Konstitution entstanden gedeutet werden, weil eine solche keineswegs stets durch das anatomische Stigma der Thymuspersistenz charakterisiert sein muß. Ich glaube auch, daß man die wiederholt beobachtete Kombination von Myasthenie und Morbus Basedowii so auffassen muß, daß sich in solchen Fällen auf einer und derselben Grundlage die Symptome zweier sonst gut getrennter Krankheiten entwickelt haben, weil bisher noch niemals die Thymus besondere anatomische Veränderungen aufwies, noch es möglich war, die Kombination aus einer Eigenart der Funktion zu erklären.

Was die Bedeutung der Thymusfunktion bei Myasthenie anbelangt, so sei von den eben erwähnten Fällen ausgegangen. Es kann hier nicht die Frage erörtert werden, in welcher Beziehung die bei der Basedowschen Krankheit auftretenden Störungen der Muskulatur zu den charakteristischen Symptomen der Myasthenie stehen, vor allem, ob es sich etwa nur um graduelle Unterschiede einer und derselben Erscheinung handelt. An sich brauchte das durchaus nicht außer dem Bereich jeder Möglichkeit zu liegen, da wir heute wissen, daß in einer großen Zahl von Basedowfällen eine abnorm große Thymus mit gesteigerter und sehr wahrscheinlich auch pathologisch abgeänderter Funktion vorhanden ist und das Krankheitsbild in weitgehendem Maße beeinflußt. Es wäre also denkbar, daß dann, wenn die Symptome einer Myasthenie deutlich oder sogar besonders hervortretend sind, die Thymusfunktion in einer ganz bestimmten Richtung sich stark geltend macht und Symptome hervorruft, die sonst nicht oder nur wie ein schwacher Unterton merkbar sind. Man hat nun aber in solchen schweren Fällen von Morbus Basedowii und Myasthenie niemals Muskelbilder gefunden, die denen der reinen Myasthenie entsprechen. Vielmehr beschreibt Askanazy Atrophie der Fasern, atrophische Kernanreichung mit Kernuntergang, fettige Degeneration, Verlust der Querstreifung, Aufquellung und körnig-scholligen Zerfall, endlich eine Fettgewebswucherung ex vacuo zwischen den atrophen und untergehenden Muskelbündeln. Noch kürzlich hat Pettavel auf das häufige Vorkommen dieser interstitiellen Lipomatose hingewiesen, die natürlich von sekundärer Bedeutung gegenüber der von Askanazy mit Recht auf irgendwelche toxische Wirkungen zurückgeführten Atrophie der Muskelemente ist. Da nun kein Zweifel daran bestehen kann, daß die mit Morbus Basedowii kombinierten Fälle von Myasthenie völlig denen der reinen, unkomplizierten Myasthenie entsprechen und durch die Erfolge der Thymektomie gezeigt ist, daß die Symptomenkomplexe beider Krankheiten vom anatomisch-funktionellen Verhalten der Thymus beeinflußt und abhängig sind, so erwachsen dem Urteil die größten Schwierigkeiten. Soll man bei reiner Myasthenie eine besondere Eigenart der Thymusfunktion annehmen? Das wäre vielleicht möglich für solche seltene Formen der Thymushyperplasie, wie ich sie beschrieben habe, nicht aber für die Fälle einfacher Thymuspersistenz. Und welche Einflüsse sollen sich geltend machen, die sowohl in reinen wie in mit Morbus Basedowii kombinierten Fällen die Bildung der lymphozytären Muskelherde verhindern? Es fehlt uns auf diese und ähnliche Fragen jede begründete

Antwort. Je mehr man aber über die Bedeutung der Thymus nachdenkt, um so mehr kommt man zu dem Schluß, daß in der Bildung der Zellherde doch wohl ein allerdings kaum elektiver Einfluß der Thymus auf die quergestreifte Muskulatur zu erkennen sein kann.

Ich bin zu folgender Auffassung gekommen. Ein abnormer Thymusbefund bei Myasthenie ist in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung und ist ähnlich wie beim Morbus Basedowii einzuschätzen. Zunächst kann man aus der mangelhaften physiologischen Rückbildung auf eine Persistenz des Organs schließen und in ihr das anatomische Merkmal einer pathologischen Konstitution erblicken. Auf dem Boden dieser Minderwertigkeit, die noch durch andere Merkmale in wechselnder Zahl und Ausprägung sich kenntlich machen kann, entwickelt sich unter dem mehr oder weniger plötzlichen Einfluß gelegentlicher Schädigungen, die in Infektion, Überanstrengung, psychischen Traumen bestehen mögen, das Krankheitsbild der Myasthenie, wobei man zunächst gar nicht an spezifische Äußerungen der Thymusfunktion zu denken braucht. Da wir aber wissen, daß eine Thymuspersistenz keineswegs das unerlässliche Merkmal einer minderwertigen Konstitution ist, vielmehr wie jedes andere solcher anatomischen Stigmata im bunten Wechsel der Erscheinungen fehlen kann, so wäre damit erklärt, warum in manchen Fällen von Myasthenie die Thymus nicht pathologisch verändert gefunden wurde, wozu allerdings zu bemerken ist, daß nach unseren Erfahrungen über die Basedow-thymus auch rückgebildete Thymen wahrscheinlich zuweilen eine krankmachende Wirkung ausüben können (Fall von Haberer). Auch hier macht sich der Mangel unserer exakten Kenntnis der physiologischen wie pathologischen Thymusfunktion geltend. Auch glaube ich, daß die Untersuchung der Fälle, die hier in Betracht kommen, den notwendigen Anforderungen nicht genügen kann.

Nun dürfte es aber nicht unberechtigt sein, auch der Thymusfunktion selbst Bedeutung beizumessen. Eine persistente Thymus übt zu einer Zeit, wo sie sich schnell und stark rückzubilden pflegt, gewiß eine in rein quantitativer Hinsicht das physiologische Maß überschreitende Wirkung aus, die eine Störung im endokrinen System bedingt. Nicht nur für diese Annahme haben wir jetzt Anhalte genug, sondern auch für die qualitative Abartung der Funktion der persistenten Thymus sprechen neuere Beobachtungen und Experimente. Eine persistente Thymus scheint zur Hyperplasie zu neigen bzw. von vornherein einen hyperplastischen Charakter zu tragen. Mehr noch als von der nur persistenten Thymus können wir von der hyperplastischen eine quantitativ und qualitativ abnorme Funktion erwarten. Nehmen wir an, daß die Thymus treffende Schädigungen wie Blutungen zu mehr oder weniger erheblicher Zerstörung der spezifischen Parenchymzellen mit nachfolgender regeneratorischer Wucherung führen, so könnten damit auch die wiederholten Remissionen im Krankheitsverlaufe unserem Verständnis nähergerückt werden. Bei der Annahme eines spezifischen Thymuseinflusses aber blieben die Fälle dauernder Heilung der Myasthenie zunächst noch unerklärbar, da uns noch jeder Einblick fehlt, wodurch schließlich die Thymus-

funktion ihre Bedeutung verliert, und heute noch keine anatomische Beobachtung vorliegt, die auf eine vollständige Zerstörung der Thymus etwa durch Infarzierung, wie ich sie mit anderen Autoren sonst gesehen habe, hinweist. Hier macht sich namentlich das Bedürfnis nach Obduktionsbefunden von geheilten Myastheniefällen geltend, die namentlich auch eine sorgfältige Würdigung des gesamten übrigen endokrinen Systems enthalten müßten.

Es steht die Tatsache fest, daß durch Exstirpation einer hyperplastischen Thymus die Myasthenie zur Heilung gebracht ist. Handelt es sich auch zunächst nur um den einen von Sauerbruch operierten Fall, so scheint doch aus ihm unzweifelhaft hervorzugehen, daß eine spezifische Funktion der Thymus das Krankheitsbild der Myasthenie nicht allein beeinflußt, sondern geradezu auszulösen vermag, wobei es bei den fehlenden diesbezüglichen Untersuchungen dahingestellt bleiben muß, wieweit die Störung des ganzen pluriglandulären endokrinen Systems oder einzelner seiner Bestandteile eine Rolle spielt. Denn auf spezifische Thymuswirkung weist jener Fall hin, da die Entfernung eines einzelnen anatomischen Stigmas der körperlichen Minderwertigkeit natürlich diese selbst nicht in der Weise beeinflussen kann, daß die auf ihrem Boden erwachsene Krankheit schwände.

Es muß Aufgabe der Kliniker und wohl insbesondere der Neurologen sein, festzustellen, ob und in welchen Erscheinungen man etwa den Ausdruck der spezifischen Thymuswirkung erblicken kann. Es ist nicht zu erkennen, daß dieser Feststellung noch große Schwierigkeiten entgegenstehen, solange wir noch keine ganz sichere Kenntnis der physiologischen Organfunktion haben, vielleicht gibt aber einen gewissen Anhalt auch das schon, was wir heute namentlich über die hypotonisierende Wirkung der Thymusextrakte gefunden haben. In einem Punkte scheint mir schon jetzt Klarheit gewonnen zu sein.

Die Entstehung der vielbesprochenen intramuskulären Zellanhäufungen ist unmittelbar von der spezifischen Thymuswirkung abhängig. Meine Behauptung, daß die Thymus anregend auf die Produktion der Lymphozyten wirkt und insbesondere zu einer Blutlymphozytose führt, ist seither vielfach bestätigt worden. Die Veränderung des Blutbildes bei der Basedowschen Krankheit ist nach meiner Ansicht in erster Linie und hauptsächlich auf die pathologische Tätigkeit der Thymus zurückzuführen. Auch Schumacher und Roth geben der Meinung Ausdruck, daß die Lymphozytose bei mannigfacher Erkrankung des endokrinen Systems auf einer direkten oder indirekten Beeinflussung des lymphatischen Apparates durch das innere Sekret der Thymus beruhe, und sind in der Lage, sich auf den eklatanten Erfolg der Thymektomie zu stützen, nach der die Lymphozytose einem völlig normalen Blutbilde wich. Eben diese Beobachtung, die uns das gleichzeitige Schwinden der myasthenischen Symptome und der Lymphozytose nach Entfernung der hyperplastischen Thymus zeigt, scheint mir nun von großer Bedeutung zu sein. Ich finde durch sie meine Mutmaßung gestützt, daß die Thymusfunktion den klinischen Symptomenkomplex in weitgehendem Maße bestimmt und daß sehr wahrscheinlich in allen solchen Fällen von Myasthenie, die die Annahme

einer pathologischen Thymuswirkung zulassen, eine Blutlymphozytose besteht. Leider klafft hier in unserer Erfahrung eine große Lücke, weil man dem Blutbild bei Myasthenie bisher kaum Beachtung geschenkt hat. Daß, wie ich aus eigener Erfahrung betonen kann, keineswegs bei allen Myastheniefällen eine Blutlymphozytose besteht, spricht nicht gegen meine Anschauung und erklärt sich leicht, wenn wir daran denken, daß in manchen Fällen eine Thymuswirkung ja nicht in Frage kommt, in anderen eine solche zu Zeiten der Remission gering sein kann, endlich aber die Entstehung einer Blutlymphozytose noch von anderen Einflüssen abhängig ist, die der Thymus teilweise entgegenarbeiten. Ich will nur an die Arbeiten Heimanns erinnern, aus denen hervorgeht, daß die Thymus dem Blute die Produktion der Lymphozyten anregende Stoffe übermittelt, während eine solche durch innersekretorische Stoffe der Ovarien gehemmt wird. Immer wieder glaube ich darauf hinweisen zu müssen, daß die Störung eines endokrinen Organs das ganze pluriglanduläre System beeinflußt.

Nachdem ich nun gezeigt habe, daß die intramuskulären Zellanhäufungen auch in solchen Fällen von Myasthenie, in denen sie als Metastasen eines malignen Tumors aufgefaßt wurden, lymphozytären Charakter tragen und weit entfernt von der Natur eines echten Neoplasmas sind, glaube ich, daß man nicht mehr daran zweifeln kann, es mit lokalen Ablagerungen aus dem Blute zu tun zu haben. Nicht autochthone Produktion, sondern die Ausscheidung und perivaskuläre Deponierung übermäßig zahlreich gebildeter Lymphozyten tritt uns in den Muskelherden vors Auge. In diesem Sinne, meine ich, sind sie von der spezifischen Thymuswirkung abhängig. So erklärt es sich auch nach dem vorher Gesagten, daß sie nicht immer vorhanden sein müssen, ganz abgesehen davon, daß bei intravitaler Exzision eines winzigen Muskelstückchens und nicht dichter Lagerung der Zellherde ein falsches Urteil unterlaufen kann.

Schwer verständlich sind uns die näheren Beziehungen der Lymphozyten zur quergestreiften Muskulatur. Da es bisher an einer allen Ansprüchen genügenden Untersuchung aller Organe fehlt, so halte ich einen Zweifel, ob wirklich die lymphozytären Zellanhäufungen nur in der Muskulatur vorkommen, nicht nur für berechtigt, sondern sogar für geboten. Es läge sonst eine ganz eigenartige Affinität vor, die wohl kaum anders als mit abnormen Stoffwechselvorgängen in der Muskulatur zu erklären wäre, sei es, daß eine Verankerung gewisser Sekretionsprodukte, sei es, daß eine Produktion abnormer Stoffe stattfindet. Auch bei diesen Betrachtungen darf man zukünftig das spezifische Thymussekret, solange wir weder es selbst in seiner Reinheit noch seine Angriffspunkte genau kennen, nicht außer acht lassen. Die hypotonisierende Wirkung der Thymus und die Myasthenie, die mangelhafte Energie und leichte Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskelfasern, die sich so schön in der myasthenischen Reaktion demonstrieren läßt, sollten in naher Beziehung stehen, wenn ich auch die Auffassung Fajersztajns für viel zu weitgehend halte, nach der jeder Fall von Thymustod eigentlich einer versteckten Myasthenie entsprechen soll. Sicher falsch ist nach meiner Meinung die Anschauung,

die Anhäufung der Lymphozyten sei Ursache der Muskelschwäche, weil sie direkt ein mechanisches Hindernis bilde, den Abfluß der Lymphe mit den Stoffwechselprodukten der Muskulatur hindere, so daß also eine lokale Selbstvergiftung in Frage käme. So dicht und störend erscheinen unter dem Mikroskop die Zellherde doch nicht. Selbst bei der Annahme einer direkten Thymuswirkung darf man nicht das Moment der kongenitalen Veranlagung vernachlässigen, das bald von größerer, bald von geringerer Bedeutung sein mag, sicher aber vorläufig die Fälle von Myasthenie am besten erklärt, in denen man keinen Anhalt für eine pathologische Thymuswirkung gefunden hat<sup>1)</sup>.

Meine Ausführungen stellen den Versuch einer Erklärung des rätselhaften Bildes der Myasthenie dar. Ich bin mir bewußt, daß ich teilweise nur Mutmaßungen aussprechen konnte, die ich aber so viel als nur möglich durch tatsächliche Feststellungen zu stützen suchte. Neben der genauen Kenntnis der physiologischen und pathologischen Thymusfunktion fehlt uns hauptsächlich ein hinreichend großes und gut durchgearbeitetes Sektionsmaterial. Zu einer sorgfältigen Beachtung der zukünftig zur Obduktion kommenden Myastheniefälle möge die vorliegende Abhandlung besonders anregen.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

- Fig. I. Übersichtsbild aus dem oberen Teile der Thymus. Ein dickes, fibröses und hyalines Balkennetz umschließt massive Inseln von Thymusgewebe, in dem weitere Strukturen nicht wahrnehmbar sind.
- Fig. II. In einer Parenchyminsel sieht man zahlreiche helle Herde und Streifen, die sich in Fig. III. darstellen als perivaskuläre Höfe, in denen kleine Rundzellen vom Lymphozytentyp liegen, während ringsherum große epithelioidre Zellen eine fast linear scharfe Grenze bilden.
- Fig. IV. Wabige Aufquellung der epithelioiden Zellen.
- Fig. V. Rundzellenherd in der quergestreiften Muskulatur lymphoiden Charakters.

<sup>1)</sup> Anm. bei der Korrektur: Vor einiger Zeit konnte Königer (Münch. Med. Wochenschr. 1914 Nr. 48) von einem erblich nicht belasteten, an typischer Myasthenie leidenden 20 jährigen Mädchen berichten, das von früher Kindheit bis zum 15. Lebensjahr oft an Atemnot und asthmatischen Beschwerden litt, die ziemlich regelmäßig alle vier Wochen wiederkehrten. Es könnte sich um ein unter dem Einfluß der Gestationsperiode stehendes Asthma thymicum handeln. Die Menses selbst traten erst mit dem 19. Lebensjahr ein und sind seitdem aussetzend und unregelmäßig. Zeitweise besteht leichte Lymphozytose des Blutbildes. Die Abderhaldensche Reaktion fiel allein mit Thymus positiv aus, ist aber leider gerade für dieses Organ augenblicklich noch nicht ohne weiteres zu verwerten. Nach einer Röntgenbestrahlung der Thymusgegend ist eine erhebliche Besserung der myasthenischen Erscheinungen eingetreten.

### Literatur.

Laquer und Weigert, Zur Lehre von der Erbschen Krankheit. *Neurol. Ztbl.* Bd. 20, 1901. — Oppenheim, Die myasthenische Paralyse. Berlin 1901. (Lit.) — Goldflam, Weiteres über die asthenische Lähmung nebst einem Obduktionsbefund. *Neurol. Ztbl.* Bd. 21, 1902. — Link, Beitrag zur Kenntnis der Myasthenia gravis mit Befund von Zellherden in zahlreichen Muskeln. *Ztschr. f. Nervenheilk.* Bd. 23, 1903. — Fajersztayn, Beiträge zur Kenntnis der Myasthenie. Tübingen 1902. — Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. VI. Aufl. 1913. (Lit.) — Lewandowsky, Die Myasthenie. *Handb. d. Neurol.* Bd. 2, 1911. (Lit.) — Schumacher und Roth, Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowii mit Myasthenie. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 25, 1912. — Pettavel, Weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Mitteil. a. d. EGrenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, 1914. — Askanazy, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. *D. Arch. f. klin. Med.* Bd. 61, 1898. — Hart, Thymussstudien. III. Die Pathologie der Thymus. *Virch. Arch.* Bd. 214, 1913. — Derselbe, Die Bedeutung der Thymus für Entstehung und Verlauf des Morbus Basedowii. *Arch. f. klin. Chir.* Bd. 104, 1914. — Klose, Chirurgie der Thymusdrüse. *Neue deutsche Chirurgie* Bd. 3, 1912. — Orth, Bericht über das Leichenhaus des Charité-Krankenhauses für das Jahr 1912. *Charité-Annalen* 1913.

---

### XV.

#### Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen bei anaphylaktischen Hunden.

(Aus dem k. k. serotherapeutischen Institut in Wien.)

Von

Dr. R. Hermann Jaffé und Priv.-Doz. Dr. Ernst Příbram.

(Hierzu Taf. XII.)

Eingehende Beschreibungen der anatomischen und histologischen Veränderungen, die dem anaphylaktischen Schock beim Meerschweinchen zugrunde liegen, finden sich zahlreich in der Literatur (Gay und Southard<sup>1</sup>), Lewis<sup>2</sup>), Tscharnotzky<sup>3</sup>), Puntoni<sup>4</sup>). Die maximal geblähten Lungen, die den auffallendsten Obduktionsbefund anaphylaktisch verendeter Meerschweinchen bilden, wurden besonders genau studiert (Auer und Lewis<sup>5</sup>), Biedl und Kraus<sup>6</sup>), Kumagai<sup>7</sup>).

Die pathologisch-anatomischen und histologischen Veränderungen beim anaphylaktischen Hunde fanden geringere Beachtung. Die große Bedeutung einer sorgfältigen Analyse der anatomischen Veränderungen für die Erkenntnis eines

<sup>1)</sup> Gay u. Southard, *Journ. of med. research.* XVI 1907 173.

<sup>2)</sup> Lewis, Paul, *Journ. of exper. med.* X 1908.

<sup>3)</sup> Tscharnotzky, *Travail de l'Inst. Bact. de Moscou* 1909.

<sup>4)</sup> Puntoni, Vitt., *Bull. scienc. med.* 1911.

<sup>5)</sup> Auer und Lewis, *Compt. rend. de la soc. biol.* LXVIII 1910 99.

<sup>6)</sup> Biedl und Kraus, *Ztschr. f. Immf.* XV 1913 477.

<sup>7)</sup> Kumagai, *Ztschr. f. Immf.* XVII 1913 607.

