

Thymusstudien.

VII. Die Syphilis der Thymusdrüse.

Von

C. Hart.

Mit 4 Textabbildungen.

In meinem Aufsatz über die Pathologie der Thymusdrüse habe ich der Syphilis nur ganz kurz gedacht. Ich konnte mich damals nicht zu der Überzeugung bekennen, daß es für die Syphilis streng spezifische Veränderungen des Organs gebe, wobei ich namentlich auch die sog. Duboissschen Abscesse im Auge hatte, aber betonte, daß ich mich aus Mangel an Beobachtungen nur zurückhaltend äußern könne. Nunmehr vermag ich mich bestimmter über die Natur dieser „Abscesse“ der Thymusdrüse auszusprechen, da ich im Laufe der letzten Jahre eine ganze Reihe einschlägiger Fälle untersuchen konnte, die in überzeugender Weise ein Bild von der Entstehung der eigenartigen und vielumstrittenen Veränderungen geben. Ich empfinde es dabei in dieser Zeit notwendiger Beschränkung besonders angenehm, daß ich ganz von einem näheren Eingehen auf die Literatur absehen und auf die eingehende Abhandlung des verdienstvollen Thymusforschers Hammar in Zieglers Beiträgen über die mikroskopische Analyse der Thymus in einigen Fällen von Lues congenita verweisen kann, mit deren Ergebnissen ich übrigens fast bis in alle Einzelheiten übereinstimme. Beanstanden möchte ich nur, daß Hammar diesen Aufsatz als Beitrag zur Konstitutionsanatomie bezeichnet, weil er sich doch ausschließlich mit krankhaften Veränderungen der Thymusdrüse beschäftigt und man allzu leicht den Eindruck erhalten könnte, als habe Hammar sich noch nicht ganz frei gemacht von dem veralteten und falschen Begriff der „konstitutionellen“ Syphilis.

In der großen Mehrzahl der Fälle von Lues congenita findet man an der Thymusdrüse keine besonders auffälligen Veränderungen. Ihr Verhalten entspricht aber nie der Norm. Je längere Zeit nach der Geburt des Kindes verstrichen ist, um so deutlicher zeigt sich das Bild der pathologischen Involution, wie wir ihm bei allen toxisch-infektiösen Zuständen des Organismus und bei ungenügendem Ernährungszustande zu begegnen gewohnt sind. Diese pathologische Involution — Verringerung des Organgewichtes, Verbreiterung und allmähliche Sklerosierung des fibrösen Gewebes zwischen den Läppchen infolge Atrophie dieser besonders

in ihren Rindenteilen — hat aber durchaus nichts Spezifisches an sich, das Gift des Syphilerregers wirkt hier wie jedes andere in einer zwar gesetzmäßigen, aber nicht besonderen Weise. Das ist insofern immerhin bemerkenswert, als es mir gelungen ist, wiederholt im Zwischengewebe der Läppchen bei wenig wie erheblich vorgeschrittener Involution Spirochäten aufzufinden und zwar selbst in ungeheurer Menge. Kein einziger Befund in allen diesen Fällen von pathologischer Thymusinvolution läßt die Vorstellung aufkommen, als hätte diesem Prozeß irgend etwas Spezifisches an, so daß man also weder aus dem makro- noch dem mikroskopischen Verhalten des Organes auf eine kongenitale Lues schließen darf. Insbesondere läßt sich keine Neubildung von Bindegewebe nachweisen, wie das Hammar und ich schon früher für die physiologische wie pathologische Rückbildung der Thymusdrüse betont haben, und ich schließe mich dem neuerdings von Hammar ausgesprochenen Satze vollkommen an, daß es eine Fehldeutung ist, wenn man von einer Sklerose des Thymus bei kongenitaler Lues spricht unter Bezugnahme auf eine Vermehrung interlobulären Bindegewebes.

Wenn man die Erfahrungstatsache berücksichtigt, daß der Entwicklungsgrad der Thymusdrüse dem des Gesamtorganismus entspricht, daß das Thymusgewicht in enger Beziehung zu dem des Körpers steht, so ist es nicht verwunderlich, daß oftmals bei Lues congenita das Organ abnorm klein bzw. an der unteren Grenze des in Betracht kommenden physiologischen Durchschnittsgewichtes angetroffen wird, denn auch die ausgetragenen kongenital-syphilitischen Früchte pflegen mehr oder weniger weit unter dem Durchschnitt zu wiegen. Die primäre, also durch keine pathologischen Involutionsvorgänge zu erklärende, Kleinheit der Thymusdrüse bei Lues congenita ist auch Hammar aufgefallen und als Hypoplasie gedeutet worden. Er hat sie in einer ganzen Reihe von Fällen gefunden und in anderen, wo wegen der pathologischen Involution naturgemäß ein sicheres Urteil nicht möglich war, schien ihm wenigstens nichts dagegen zu sprechen, daß der Thymus primär bereits abnorm klein war. Es liegt also offenbar bei Hammar eine Geneigtheit vor, eine Hypoplasie des Thymus bei Lues congenita für eine gesetzmäßige Erscheinung zu halten. Demgegenüber möchte ich mehr den Parallelismus zwischen Thymus- und Körpergewicht betonen. Je höher das letztere ist, um so näher liegt das Thymusgewicht dem mittleren physiologischen Durchschnitt, um so weniger kann man übrigens auch erwarten, bereits in der Thymusdrüse des Neugeborenen die Merkmale einer pathologischen Involution zu finden. Diese letztere findet man, wie bereits erwähnt wurde, um so ausgesprochener, je älter das Kind ist, und wenn sich auch feststellen läßt, daß eine nennenswerte pathologische Thymusinvolution schon beim Neugeborenen abhängig zu sein scheint von anderen Organveränderungen ausgesprochen syphi-

litischen Charakters, wie etwa einer interstitiellen Hepatitis oder Pneumonia alba, so ist der Eindruck doch der, daß die Wirkung des Syphilisgiftes auf die Thymusdrüse, soweit die einfache Involution in Betracht kommt, im intrauterinen Leben des Kindes nicht so erheblich wie im extrauterinen ist. Eine isolierte Unterentwicklung des Thymus habe ich bei Lues congenita nie beobachtet, immer war der Gesamtorganismus unterwertig.

Unter keinen Umständen aber kann nach meiner, sich immerhin auf ein ziemlich umfangreiches Material stützenden, Erfahrung von dem Vorkommen einer abnormen Größe des Thymus bei Lues congenita die Rede sein. Das glaube ich besonders deshalb mit Nachdruck betonen zu müssen, weil namentlich von französischen Ärzten mehrere Fälle von „Thymustod“ bei kongenital-syphilitischen Säuglingen beschrieben worden sind, wobei ausdrücklich die abnorme Größe des Thymus auf die Lues zurückgeführt wurde. Eine solche Annahme widerspricht allem, was wir über die Wirkung der allerverschiedensten Noxen, insbesondere von Giftwirkungen belebter Krankheitserreger, auf die Thymusdrüse wissen. Niemals, wenn es sich um eine sichere Infektion des kindlichen Organismus mit pathogenen Keimen handelte, habe ich einen Befund am Thymus erheben können, der zu der Annahme berechtigte, es ginge der pathologischen Involution eine Hyperplasie lymphoider oder epithelialer Elemente voraus. Was ich in den allerfrühesten Stadien der Infektion gefunden zu haben glaube, war immer nur eine aktive Hyperämie des Organes, die es voluminöser und schwerer machte, doch nie in nennenswertem Maße.

Bei der Berechtigung, wohl die übergroße Mehrzahl der Fälle von sog. Status thymico-lymphaticus im Kindesalter als einen reaktiven Zustand aufzufassen, wäre natürlich eine Wirkung des Syphilisgiftes nicht ohne weiteres auszuschließen, zumal bei Annahme einer primären Schwäche, einer „Hypoplasie“, des lymphoiden Gewebes mit erhöhter Reizbarkeit und schneller Erschöpfung. Aber es läßt sich die von Hammar vermutete grundsätzliche, wenn auch nicht streng zeitliche Übereinstimmung der Entwicklungs- und Altersvorgänge des Thymus und der Lymphdrüsen keineswegs auf die pathologische Reaktion beider übertragen, im Gegenteil kann nur immer wieder betont werden, daß die akute Wirkung pathogener Mikroorganismen auf den lymphatischen Apparat gerade die entgegengesetzte wie auf die Thymusdrüse ist. Ich sehe also auch bei Bezugnahme auf ein konstitutionelles Moment keine Möglichkeit, die abnorme Thymusgröße auf die Wirkung der Spirochaete pallida zurückzuführen, wie das ja auch für andere Krankheitserreger nicht in Frage kommt.

Es läßt sich also das bisher Gesagte folgendermaßen zusammenfassen: Die Lues congenita beeinträchtigt die Entwicklung der Thymus-

drüse in gleicher Weise wie die des Gesamtorganismus. Wie bei jedem infektiös-toxischen Zustande findet man auch bei Lues congenita eine pathologische Involution des Thymus, die um so ausgesprochener ist, je längere Zeit seit Geburt des Kindes verstrichen ist, aber keinerlei für die Krankheit spezifische Merkmale aufweist.

Kommen nun überhaupt in der Thymusdrüse von Neugeborenen und Säuglingen spezifisch syphilitische Veränderungen vor? Mit dieser Frage berühren wir den alten Streit um jene eigenartigen Höhlenbildungen im Parenchym des Thymus, die man ganz allgemein als „Dubois'sche Abscesse“ zu bezeichnen pflegt, ohne doch in der Ansicht über ihre Entstehung, soweit das rein Morphologische in Betracht kommt, übereinzustimmen. Hammar hat festgestellt, daß besonders zwei Meinungen sich gegenüberstehen. Nach der einen handelt es sich um primär entstandene, durch frühzeitig einsetzende Entwicklungshemmung bedingte Mißbildungen, nach der anderen hingegen um sekundäre Veränderungen infolge des Einwachsens von Parenchym in die Hassallschen Körperchen oder nach anderer Auffassung infolge von Nekrose des Parenchyms ohne nähere Beziehung zu jenen Gebilden. So gut wie ausnahmslos fand Hammar das Vorliegen einer Lues congenita sicher festgestellt oder doch wenigstens wahrscheinlich gemacht.

Ich selbst habe mich lange gegen die Annahme gesträubt, daß die „Dubois'schen Abscesse“ spezifisch für die Lues congenita seien und habe dem auch besonders Ausdruck gegeben in meinem Aufsatz über die Pathologie der Thymusdrüse. Es lagen mir aber damals, obwohl mein recht beträchtliches Material zahlreiche Thymen kongenital-syphilitischer Kinder enthielt, keine Beobachtungen von Höhlenbildung in solchen vor, sondern ich stützte meine Ansicht im wesentlichen auf die Befunde an zwei abnorm großen Thymen, deren eine durch Sektion, die andere durch Operation gewonnen war und eine große, vom Markstrang ausgehende Verflüssigungshöhle enthielt. Die Kinder waren sicher nicht syphilitisch, was ja auch die abnorme Thymusgröße beweist, in dem einen von mir auch mikroskopisch untersuchten Organ ließen sich keine Mikroorganismen auffinden und ich gewann aus dem histologischen Bilde den Eindruck eines autolytischen Prozesses. Die Höhle war gegen das umgebende gut erhaltene Gewebe unscharf begrenzt, ihr Inneres enthielt fast ausschließlich lymphocytäre Elemente mit Pyknose, Abblassung und Zerfallserscheinungen des Kernes, der gewebliche Zusammenhang der Elemente war ganz verloren gegangen und auch am Rande der Höhle gelockert. Gerade die Veränderungen der Zellkerne sind es damals gewesen, die mich zur Annahme eines autolytischen Prozesses bestimmten, denn es war mir wohl bekannt, daß in großen vollsaftigen Thymen, aber auch, wie ich hervorheben will, in kleinen leicht bei allzu festem Zufassen oder falscher Handhabung des Sektions-

messers Spaltbildungen entstehen, die sich aber unter dem Mikroskop ohne weiteres als Kunstprodukte erkennen lassen. Durch solche glaube ich nicht, wie Hammar es andeutet, getäuscht worden zu sein, ich kann dem aber heute nicht mehr nachgehen, weil ich leider die betreffenden Präparate nicht mehr besitze.

Es ist aber sehr bemerkenswert, daß Hammar von meist großen oder sehr großen Kinderthymen, die bei plötzlichen Todesfällen gefunden wurden, berichtet, in denen sich mikroskopisch eine hochgradige Ansammlung von Lymphocyten im Gebiet des Markes, besonders des Markstranges, fand, so daß es zu einer völligen Verdeckung der normalen Struktur und zu einer ja auch von mir schon beschriebenen Umkehr des charakteristischen normalen Bildes von Rinde und Mark gekommen war. Zwar betont Hammar ausdrücklich, daß die Lymphocytenkerne keinerlei Degenerationerscheinungen wahrnehmen ließen, aber er fügt dem einige Sätze an, die vielleicht doch zwischen meinen und seinen Beobachtungen vermitteln. Er schreibt: „Es handelt sich hier allem Anschein nach um einen anderen Vorgang: eine aus uns zur Zeit unbekannten Gründen erfolgte Anhäufung von Lymphocyten innerhalb des zentralen Parenchymstranges mit hierdurch bedingter Auflockerung, in gewissen Fällen sogar Verflüssigung der übrigen Gewebelemente. Ob diese Verflüssigung schon intravital stattgefunden hat oder erst als eine postmortale, etwa autolytische Veränderung eingetreten ist, läßt sich vorläufig nicht sicher entscheiden. Die Lymphocytenanhäufung muß jedenfalls selbstverständlich als intravital entstanden gedacht werden, so daß die ganze Erscheinung also nicht als Ausdruck eines postmortalen Ereignisses abzufertigen ist.“

Da ich eine gleiche Beobachtung bisher nicht wieder gemacht habe, so muß ich es dahingestellt sein lassen, ob eine autolytische Höhlenbildung im Thymusparenchym nach Einwanderung von Lymphocyten in das Mark vorkommt. Es ist aber diese Frage für die Erörterung der luetischen Veränderungen der Thymusdrüse ganz belanglos, denn darin muß ich Hammar vollkommen beipflichten, daß jene Befunde grundverschieden sind von denen, die man bei Höhlenbildung in dem Thymus sicher kongenital-syphilitischer Neugeborener und Säuglinge findet. Infolgedessen kann ich auch meine früher geäußerte Anschauung über das Wesen der sog. „Duboisschen Abscesse“ nicht mehr aufrechterhalten und muß mich im folgenden zu der Ansicht bekennen, daß die Höhlenbildung im Thymus bei Lues congenita auf Vorgängen beruht, wie man ihnen sonst nicht begegnet und die daher, wenigstens soweit die Humanpathologie in Betracht kommt, bezeichnend für die Syphilis sind.

Während unter den früher von mir gesammelten und untersuchten Thymen syphilitischer Kinder kein einziger die charakteristischen Befunde aufwies, verfüge ich nunmehr über eine ganze Reihe einschlä-

giger Beobachtungen, aus denen sich, wie ich meine, eine befriedigende Vorstellung von dem Ablauf des pathologischen Vorganges gewinnen läßt. Aber meist begegnet man in den kleinen und schon deutlich in pathologischer Involution begriffenen Organen einer oder mehreren Höhlen von wechselndem Ausmaße, während die frühesten krankhaften Veränderungen offenbar weit seltener angetroffen werden. In einem meiner Fälle, der sie neben Höhlenbildung in besonders schöner Weise zeigte, bot die Thymusdrüse auf der Schnittfläche ein sehr merkwürdiges Bild. Anstelle des gleichmäßigen Rotgrau war Läppchen für Läppchen im Zentrum trübweißgrau mit dunklerem rotgrauen Rande. Außer einer großen, dem Markstrang entsprechenden Höhle ließ sich bei genauem Zusehen im Zentrum vieler Läppchen eine beginnende Höhlenbildung erkennen.

Ich gebe zunächst von diesem Thymus eine nähere mikroskopische Beschreibung. Die Läppchen sind im allgemeinen scharfrandig, nur teilweise ist ihr Saum gekerbt und das Parenchym längs der vom Zwischengewebe aus hineinziehenden Gefäße rarefiziert. Überall finden sich am Rande und besonders in der aufgehellten Umgebung seiner Gefäßchen zahlreiche eosinophile Elemente. Die Differenzierung der Läppchen in eine Rinden- und Markzone ist deutlich ausgesprochen und läßt der „Norm“ entsprechende Verhältnisse erkennen. Hassallsche Körperchen sind reichlich vorhanden, klein bis höchstens mittelgroß, mit großenteils gut erhaltenen Zellen. Die Blutgefäße des Interstitiums wie der Läppchen zeigen starke Füllung. Fast in jedem Läppchen zeigt die Markzone eine kleine, mit Zelldetritus erfüllte Höhle, die schon bei schwacher Vergrößerung scharf begrenzt erscheint, während der Inhalt (wohl infolge des Einbettungsverfahrens) sich etwas von der Grenzlinie zurückgezogen hat (Abb. 1). Stellenweise ist er auch im Schnitt ausgefallen und dann bietet sich das Bild eines leeren cystischen Hohlraumes mit endothelartiger Begrenzung. Sieht man sich den Rand solcher gefüllten oder leeren Hohlräume bei stärkerer Vergrößerung an, so erkennt man ein feines Häutchen, das aus kontinuierlich zusammenhängenden, ganz flachen und langausgezogenen Elementen in einschichtiger Lage besteht. An die flachen Kerne grenzt außen unmittelbar das Parenchym an. Der Inhalt des Hohlraumes besteht aus einem, sich mit Eosin rötlich färbenden Detritus, in dem man neben Kerntrümmern noch leidlich gut erhaltene Rundzellen mit und ohne Protoplasma, unter ihnen besonders auch eosinophile Elemente, dann weiter untergehende, aber in ihrem Bau teilweise noch deutlich erkennbare Hassallsche Körperchen neben homogenen, zuweilen spiraligen Gebilden findet. An manchen Stellen trifft man auf zwei kleine unmittelbar nebeneinander liegende Zerfallsherde, die nur getrennt sind durch eine feine, allem Anschein nach aber bereits dem Untergang preisgegebene Zell-

membran. Diese ineinander fließenden Herdchen können deutlich ein verschiedenes Alter aufweisen; das eine besteht aus rötlichen nekrotischen Zerfallsmassen mit Trümmern Hassallscher Körperchen und höchstens ganz spärlichen leidlich erhaltenen Zellkernen, im anderen hingegen lassen sich die Zellen noch gut erkennen.

In einem sehr frühen Stadium stellt sich der beginnende Gewebsuntergang etwa folgendermaßen dar. Im Zentrum eines Läppchens sieht man einen fast die ganze Marksubstanz einnehmenden Herd, der sich schon bei schwacher Vergrößerung deutlich gegen die Umgebung



Abb. 1.

abhebt, obwohl er überall innig mit ihr zusammenhängt. Er besteht aus zahlreichen Rundzellen mit teils gut erhaltenem, teils aber pyknotischem und unregelmäßig gestaltetem Kern. Die Zellen tragen vorwiegend den Charakter der Lymphocyten, aber zwischen ihnen liegen auch viele mit reichlicherem rötlich gefärbten Protoplasma und auch einzelne eosinophile Elemente. Vor allem aber finden sich auch viele gut erhaltene Erythrocyten, die besonders dicht um eine noch deutlich erkennbare Capillare liegen. Annähernd in der Mitte dieses zellreichen, die normale Markstruktur nicht mehr erkennen lassenden Herdes liegt ein schön konzentrisch geschichtetes, kernloses Hassallsches Körperchen von mittlerer Größe, wie man sie auch sonst antrifft. Fast im halben Umfange findet sich der Herd umgeben von einer flachen Lage

fast spindliger Zellen, an die sich nach außen hin vollsaftige Elemente anlegen, während im übrigen Umkreis des Herdes eine scharfe Begrenzung fehlt, aber viele große Reticulumelemente sichtbar sind.

Zwischen derartig jungen Zerfallsherden und den zuerst beschriebenen, bereits scharf abgegrenzten, stehen solche, wo die zentrale, teilweise noch ziemlich gut erhaltene, aber sichtlich dem Untergang geweihte Zellmasse an einer oder auch an zwei, manchmal gerade einander gegenüber liegenden Stellen mit dem umgebenden gesunden Parenchym noch fest zusammenhängt, zwischen ihnen aber bereits losgelöst und durch einen scharfen endothelähnlichen Zellsaum abgegrenzt ist. Andererseits ist dieser Saum keineswegs immer von häutenartiger Zartheit, wie geschildert und in Abb. 1 leicht erkennbar, sondern manchmal sind die Zellen auch vollsaftiger und vor allem ist die Verbindung mit dem Reticulum, dem sie angehören, eine deutliche, zumal wenn sich dessen Elemente in nächster Umgebung vermehrt, gequollen und dem begrenzenden Zellsaum mehr oder weniger dicht angelagert finden. Ähnlich wie zuweilen in den Hassallschen Körperchen findet man übrigens manchmal im homogen rötlichen Plasma des Begrenzungssaumes feinste tiefschwarzblau gefärbte Körnchen eingelagert.

In demselben Thymus zeigen sich nun aber auch andere Bilder der Höhlenbildung, wo die untergehende Zellmasse sich nicht gleichmäßig scharf gegen die Umgebung mit einem feinen Zellhäutchen absetzt. Man sieht hier vielmehr die Bildung eines eigentümlichen Walles aus epitheloiden Elementen, die sich infolge der rötlichen Färbung ihres Protoplasmas um so schärfer hervorheben, je vorgeschrittener der Prozeß ist. Wo die Bildung dieses Epitheloidwalles noch im Anfange steht, findet man zunächst zwischen den wuchernden und sich enger zusammenlegenden Reticulumelementen noch reichlich Lymphocyten, die aber weiterhin offenbar erdrückt werden. Ebenso muß es zur Verödung der ursprünglich noch nachweisbaren Capillaren kommen, denen man im ausgebildeten Wall nicht mehr begegnet. Dieser besteht in mehr oder weniger breiten Lagen dicht zusammengedrückter epitheloider Zellen, die bis an das Zwischengewebe der Läppchen wuchern können, meist aber von ihm getrennt bleiben durch einen schmalen Saum namentlich an kleinen Rundzellen verarmter, lockerer Rindensubstanz. Wo noch Rindengewebe vorhanden ist, verliert sich die Wucherung der Reticulumzellen in ihm ganz allmählich gegen die Peripherie, an anderen Stellen aber grenzt sich der epitheloide Wall in scharfer Linie gegen das Interstitium hin ab und gibt den Läppchen einen neuen, schon bei schwacher Vergrößerung sehr auffälligen Kontur, zu dem allerdings, wie auf der Abb. 2 deutlich zu erkennen ist, die Involution des Läppchenrandes beiträgt. Innerhalb des Zellwalles findet sich gewöhnlich ein

Detritus ähnlich dem in den cystischen Höhlen beschriebenen, auch begegnet man wie dort Bildern, wo an einer Stelle der in Zerfall begriffene Zellkomplex noch der Wand anhaftet und nicht scharf durch gewucherte Reticulumzellen gegen das gesunde Gewebe abgesetzt ist. Man sieht aber an der Verbindungsbrücke schon eine Vermehrung und engere Lagerung der Reticulumzellen.

In der Bildung des breiten Zellwalles liegt kein grundsätzlich unterscheidendes Merkmal gegenüber den zuerst beschriebenen cystischen

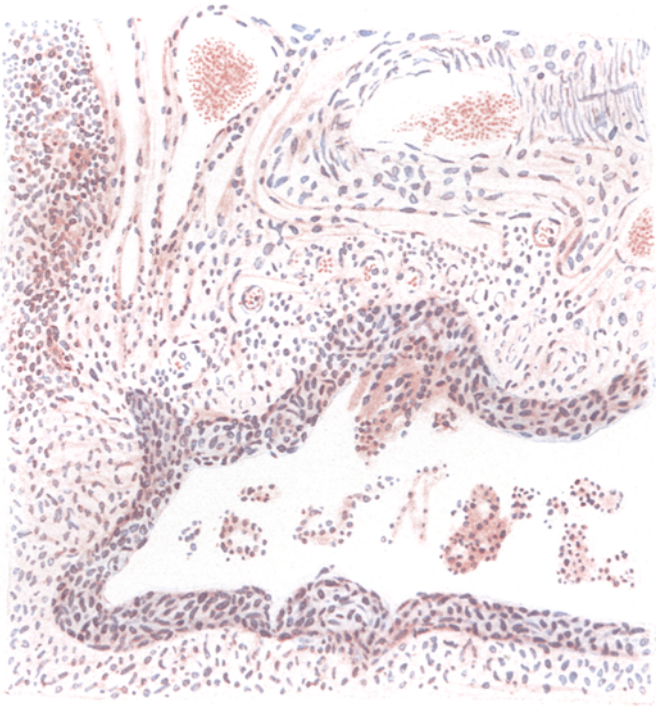


Abb. 2.

Höhlen, denn auch dort läßt sich vielfach die Wucherung der Reticulumzellen und ihre Anlagerung an das feine zellige Grenzhäutchen erkennen. Was die zuletzt beschriebenen Höhlen anbelangt, so ist das Auffällige an ihnen ihre unregelmäßige Form, die sich wohl größtenteils aus der Beziehung zum Markstrang ergibt, und dann die unscharfe Grenzlinie gegen die Höhle hin. Man kann nämlich fast überall sehen, wie Elemente von dem Grenzwall sich lösen, abbröckeln und dem nekrotischen Höhleninhalt sich beimengen. Manchmal sieht man ganze Zellkomplexe in Lösung. Es entsteht dadurch der Eindruck, als erweitere

sich die zentrale Höhle durch Untergang der innersten Zellagen des Grenzwallen in dem Maße, als dieser nach außen gegen die Läppchenoberfläche hin sich ausdehnt. Die Abb. 2 zeigt die Bucht einer großen Zerfallshöhle, wo der Zellwall einen neuen scharfen Läppchenkontur bildet, während der Abbröckelungsvorgang an seiner Innenseite kaum angedeutet ist. Der Inhalt der Höhle ist größtenteils ausgefallen und so kann man den Eindruck einer mit vielschichtigem Epithel ausgekleideten Cyste erhalten. Es entspricht dieses Bild aber nicht anderen

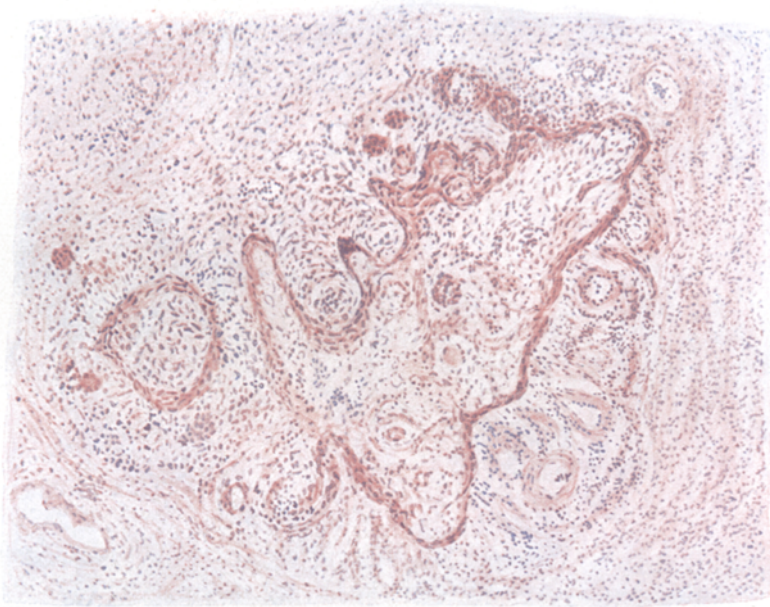


Abb. 3.

Stellen der Höhlenwand, es stellt nur den am weitesten vorgeschrittenen Zustand dieser Art dar. Nach außen scheint der Wucherung der Reticulumzellen eine Grenze gesetzt zu sein, und ich habe auch in keinem anderen Thymus mit derartiger Höhlenbildung einen noch schmalen Grenzwall gesehen.

Die Untersuchung anderer Thymen kongenital-syphilitischer Kinder zeigt nun außer der Höhlenbildung auch Bilder, aus denen hervorgeht, daß eine solche nicht notwendige Folge der ersten krankhaften Veränderungen zu sein braucht. So fanden sich in einer Thymusdrüse mit erheblicher Involution und ausgedehnter Höhlenbildung einzelne Läppchen in sehr eigentümlicher Weise verändert. Ihre Grenze gegen das Zwischengewebe ist verloren gegangen oder kaum noch zu erkennen,

sie sind von Bindegewebe durchwachsen, aus einem Durcheinander von epitheloiden Elementen, Bindegewebszellen, Lymphocyten heben sich zierliche Ringe und Girlanden intensiv rot gefärbter Zellen heraus, wie es in Abb. 3 wiedergegeben ist. Das sind zweifellos die plattgedrückten Reticulumzellen des Grenzalles jener Höhlen, die sich hier außen wie innen von Bindegewebe umwachsen finden. In den Girlanden sieht man stellenweise feine Lücken, in denen Bindegewebe hindurchzieht. Wenn man sich jener Bilder erinnert, wo der epitheloide Grenzwall einen neuen Kontur des rückgebildeten Läppchenrandes gibt, muß man annehmen, daß ihm die Girlanden entsprechen. Sie stellen auch gewissermaßen eine Grenzscheide dar zwischen dem zum Interstitium gehörenden Bindegewebe und dem sich innerhalb der Läppchen selbst entwickelnden, denn es fehlt durchaus an Bildern, die etwa ein Einwuchern des ersteren in die Läppchen zeigen, während andererseits auf eine Bindegewebsentwicklung im Läppcheninnern geschlossen werden darf. Die Girlandebilder zeigen nämlich nur ein bereits recht spätes Stadium der völligen Verödung der Thymusläppchen; vor sie sind Bilder zu stellen, in denen man ein förmliches Gewirr von epitheloiden Reticulumzellen, Bindegewebelementen und auch spärlichen Lymphocyten sieht, ohne daß es gelingt, die erstgenannten sicher auseinander zu halten. Solche Bilder können im ersten Augenblick an Gummata erinnern, von denen ich aber betone, daß ich sie niemals trotz eifrigen Suchens angetroffen habe.

Infolge der Erdrückung der Reticulumzellen fällt das Läppchen immer mehr der fibrösen Verödung anheim und dann sieht man ein Zusammenfließen des interlobulären und lobulären Bindegewebes, das schließlich auch die letzten Spuren des ursprünglichen Organbaues verwischt. Das ursprünglich lockere Bindegewebe sklerosiert schließlich. Schon in weniger schwer veränderten Thymen kann man in derben Bindegewebszügen Nester homogener, durch Eosin rötlich gefärbter Schollen finden, die kaum etwas anderes darstellen können als die letzten Überreste erdrückter oder auf andere Weise abgestorbener Reticulumzellen, und zwar ist der ganze Eindruck des Bildes der, daß es sich um verödete Hohlräume mit jenem beschriebenen epitheloiden Grenzwall handelt.

Es kann aber auch zur Bildung umschriebener fibröser Knoten kommen, die man leicht verstehen kann, wenn man die Erfahrung würdigt, daß die beschriebene Höhlenbildung mit ihren Folgen keineswegs sich über die ganze Thymusdrüse auszudehnen braucht, sondern im Gegenteil nicht selten sich auf einen Teil des Organs beschränkt. So fand ich einmal bei Lues congenita im oberen Pol eines Lappens einen fast haselnußgroßen, grauweißen, fibrösen Herd von scharfer Begrenzung, dessen mikroskopische Untersuchung folgenden Befund ergab. Der Herd besteht aus mäßig kernreichem, fibrillären Gewebe,

in dem die Lumina einzelner sehr dickwandiger Gefäße sichtbar sind, um die die Faserzüge zum Teil zirkulär verlaufen. Daneben ist undeutlich eine knotige Struktur zu erkennen und im Zentrum der Knoten liegen entweder kleine, kaum sichtbare Haufen vollständig nekrotischer, nur als homogene rötliche Schollen erscheinender Zellen oder auch etwas größere Zerfallshöhlen. Diesen letzteren fehlt jede scharfe Begrenzung gegen das umgebende Bindegewebe, dem lediglich ein unvollständiger Saum nekrotischer Schollen anliegt, wie man sie auch im Lumen selbst sieht. Nur in einzelnen der langovalen, teilweise fast spaltförmigen Höhlen lassen sich noch besser erhaltene Zellen mit pyknotischen Kernen antreffen.

Schließlich ist noch ein Wort über den Spirochätenbefund zu sagen. Wie ich schon erwähnt habe, finden sich Spirochäten auch in Thymen kongenital-syphilitischer Kinder nicht selten ohne „Dubois'sche Abscesse“ und zwar zuweilen, wie ich Simmonds gegenüber hervorheben möchte, in enormer Menge. In Thymen mit „Abscessen“ scheint diese die Regel zu sein, wenngleich die Verteilung der Spirochäten eine ungleichmäßige ist und sich im wesentlichen auf die krankhaft veränderten Stellen des Organs beschränkt. Man findet sie nämlich hauptsächlich und meist in ganz enormer Menge, manchmal förmlich in Klumpen zusammenliegend, in der Wand bzw. allernächsten Umgebung der größeren Zerfallshöhlen, wo ich nie vergeblich nach ihnen gesucht habe, dagegen spärlich im Höhleninhalt und im fibrösen Zwischengewebe der Läppchen. Je mehr die Thymusdrüse fibrös verodet ist, um so spärlicher sind die Spirochäten zu finden, in dem zuletzt beschriebenen fibrösen Knoten habe ich überhaupt keine mehr nachweisen können.

Nach alledem muß man sich, wie ich meine, folgende Vorstellung von der Entstehung und weiteren Entwicklung der Thymusveränderungen bei Lues congenita, die zweifellos auf der Wirkung der *Spirochaete pallida* beruhen, bilden. Unter Einwanderung von Lymphocyten in das Mark der Läppchen entstehen in diesem kleine und im Markstrang vielleicht gleich umfangreiche Nekrosen, die sich unter fortschreitendem Zerfall des betroffenen Gewebes gegen die gesunde Umgebung durch eine dünnere oder dickere Schichte gewucherter Reticulumzellen abgrenzen. Neben kleinen cystischen Gebilden entstehen so größere buchtige Höhlen, von deren Wand immer mehr Elemente abbröckeln und sich dem nekrotischen Detritus beimengen, während sich nach außen der Wall der begrenzenden Zellen verstärkt und ausdehnt und dabei schließlich bis an den Rand der atrophierten Läppchenrinde herantreten kann. Schließlich kann das sklerosierte Zwischengewebe unmittelbar die Begrenzung solcher Zerfallshöhlen bilden, deren kleinere wohl auch bei Schrumpfung des Gewebes zusammengedrückt und so zur Verödung gebracht werden können. Im Gegensatz zu dem

Verhalten des interstitiellen Gewebes, das wie bei der physiologischen und pathologischen Involution des Thymus keine Vermehrung erfährt, kann es innerhalb der Läppchen selbst zu einer Bindegewebswucherung kommen, die kleine nekrotische Bezirke auszufüllen vermag, allmählich die ursprünglichen Elemente verdrängt und nach Erdrückung eines letzten Saumes von Reticulumzellen zu einer Verschmelzung des inter- und intralobulären Bindegewebes führt.

Dieses allgemeine Bild möchte ich noch durch einen kurzen Hinweis auf das Verhalten der eosinophilen Elemente am und im Läppchenrande ergänzen. Schridde hat zuerst darauf hingewiesen, daß ihre ursprüngliche beträchtliche Menge sich in dem Maße vermindert, als die Thymusdrüse allmählich der physiologischen Involution anheimfällt, und ich selbst habe noch besonders den Schwund der eosinophilen Zellen auch bei der pathologischen Involution hervorgehoben. Im Gegensatz zu dieser Erfahrung schien es mir zu stehen, daß sich in Thyemen mit „Duboissschen Abscessen“ und beträchtlicher Involution der Rindenzone manchmal außerordentlich zahlreiche eosinophile Zellen fanden, deren Menge selbst über das physiologische Maß hinauszugehen schien. Vielleicht ist das ein Zufall; ich dachte aber unwillkürlich an die Deutung, die Schridde diesen Elementen in der Thymusdrüse gegeben hat, und somit an die Möglichkeit, es könne durch den schnellen Untergang spezifischen Parenchyms im Läppcheninnern Hormon frei werden und ins interlobuläre Bindegewebe gelangen, wo es zuwandernde eosinophile Zellen aufnehmen. Freilich war der Reichtum der höhlenhaltigen Thyemen an eosinophilen Zellen kein gesetzmäßiger und bis zu einem gewissen Grade läßt er sich ja auch aus dem Alter derluetischen Kinder erklären.

Es bleiben nun noch einige besondere Fragen zu erörtern. Zunächst: Sind wir berechtigt, von „Abscessen“ der Thymusdrüse bei der Lues congenita zu sprechen? Ich glaube, daß man darauf sehr bestimmt mit Nein antworten kann. Denn die der Höhlenbildung vorausgehende Verdichtung des Markes beruht, wenigstens soweit ich nach meinen mit Hammars Befunden übereinstimmenden Feststellungen beurteilen muß, auf einer Einwanderung und Vermehrung von Lymphocyten, und im nekrotischen Gehalt der Höhlen findet man, solange er noch gut erhalten und einigermaßen sicher bestimmt werden kann, nur einkernige Elemente, vorwiegend Lymphocyten, dazwischen epitheliale Elemente. Auch der kleinen Blutungen ist bereits gedacht worden. Auch Simmonds hebt ausdrücklich den lymphocytären Charakter der Zellansammlung in den Hohlräumen hervor und führt die Beimischung von Eiterzellen in seinem einen Fall auf eine sekundäre Infektion mit Eitererregern zurück, wofür ja auch der Nachweis von Streptokokken im Blute sprach. Jedenfalls ist Schriddes Angabe

in dem Aschoffschen Lehrbuche, von dem mir allerdings nur die erste Auflage vorliegt, daß die Hohlräume mit Leukocyten angefüllt sind und dementsprechend auch im umgebenden Epithel und Bindegewebe zahlreiche zuwandernde Leukocyten liegen, in dieser Allgemeinheit nicht zutreffend, vielmehr dürfte ein solcher Befund, der also von einem Absceß zu sprechen erlauben würde, zu den Ausnahmen gehören und einen sekundären Zustand spiegeln. Im übrigen macht Hammar mit Recht darauf aufmerksam, daß mit fortschreitendem Untergang des Gewebes sich am Lymphocytenkern allerhand Veränderungen einstellen, die sehr wohl eine Verwechslung mit polymorphkernigen Leukocyten vortäuschen oder doch eine sichere Entscheidung über die Natur der Zellen schwer machen können. Die Betrachtung frühester Stadien des Prozesses läßt aber keinen Zweifel darüber, daß ursprünglich Lymphocyten allein einwandern und das Bild beherrschen. Die polymorphkernigen Leukocyten spielen in unkomplizierten Fällen keine nennenswerte Rolle. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die kleinen Cysten nicht im geringsten von den größeren Höhlen, die übrigens keineswegs, wie Schridde schreibt, nur bis kirschkerngroß sind, sondern im Markstrang weit umfangreicher und schon makroskopisch buchtig und unscharf begrenzt erscheinen können.

Wie aus der näheren Beschreibung schon hervorgeht, ist wohl klar, daß von „Abscessen“ nicht gut die Rede sein kann. Es handelt sich um Nekrosen des Markgewebes mit schnellem Untergang der Zellen und Abkapselung des Detritus durch Reticulumzellen, wodurch eine Art von epithelausgekleideten Cysten entsteht. Hammar spricht von Sequestern und Sequestercysten, davon ausgehend, daß „mitten im Drüsenparenchym Stückchen gleichsam ausgeschnitten werden und der Degeneration anheimfallen, epithelgekleidete Höhlungen im Parenchym hinterlassend“. Der Ausdruck „Sequestercyste“ kann aber leicht mißverständlich sein, sofern man dabei nämlich an eine Cyste, eine Art Totenlade, denkt, in der wenigstens eine Zeitlang ein abgestorbenes Gewebsstück als Ganzes liegen bleibt. Das ist aber ganz und gar nicht der Fall, und es kommt eigentlich nicht zur Bildung eines Sequesters im gebräuchlichen Sinne des Wortes, weil sich unmittelbar an die Nekrose die Auflösung in einen Detritus anschließt und das abgestorbene Gewebe sich auch nicht ringsum auf einmal scharf absetzt, sondern durch Ausbreitung des Gewebszerfalles sogar eine Zunahme erfahren kann. Ich ziehe es daher vor, einfach von Nekrosen zu sprechen, ohne dann freilich einen so kurzen Ausdruck wie Hammar für die Höhlen zu finden, die sich aus ihrem Zerfall ergeben.

Nun ist Hammar der Ansicht, daß sich die im Zentralstrang besonders auftretenden runden, länglichen oder auch kanalartigen Höhlen dadurch buchtig erweitern, daß cystisch umgewandelte und von Lym-

phocyten durchsetzte Hassallsche Körperchen sich in sie eröffnen. Mit letzteren meint er die kleinen cystischen Höhlen in den einzelnen Läppchen, die er vorher folgendermaßen beschrieben hat: „Die kleineren und viele mittelgroße derselben besitzen im Zentrum ein konzentrisch geschichtetes, hyalin umgewandeltes, kernloses Körperchen, das als der degenerierte zentrale Teil eines Hassallschen Körpers unschwer erkennbar ist. Um dasselbe herum liegen meistens zahlreiche Lymphocyten, die in mehr oder weniger weit vorgeschrittenem Zerfall begriffen sind und deren Kern häufig Knospungs- und Zerfallerscheinungen aufweist. Als eine Schale um die also ausgefüllte Höhle herum finden sich endlich eine oder einige Schichten dünner, fast häutchenförmiger, offenbar der Peripherie des Hassallschen Körpers entstammender Zellen.“ Solche Bilder habe ich in meinen Fällen von Höhlenbildung in der Thymusdrüse nicht gesehen. Herde, wie der zuerst beschriebene und abgebildete waren die kleinsten und übertreffen, wie man sich ohne weiteres überzeugen kann, die in der Umgebung reichlich liegenden Hassallschen Körperchen an Größe um ein Vielfaches. Auch gewinnt man vielfach den Eindruck, als sei in dem nekrotischen Detritus zuweilen mehr als nur ein solches Körperchen aufgelöst enthalten. Im Hinblick auf die Größe der cystenähnlichen Gebilde und auf die Bilder eben beginnender Parenchymnekrose, in der ich ihr Vorstadium sehe, habe ich nicht die Vorstellung gewinnen können, als seien sie lediglich aus einer Nekrose lymphocytendurchsetzter Hassallscher Körperchen entstanden. Die müßten dann ja vorher eine ganz gewaltige Ausdehnung erfahren haben, die zwar an sich denkbar, aber nirgends im Präparat auch nur andeutungsweise wahrscheinlich gemacht ist. Alle Hassallschen Körperchen liegen im Gegenteil völlig unverändert im Gewebe. Der feine, häutchenartige Zellsaum braucht nicht die äußerste Zelllage eines Hassallschen Körpers zu sein, sondern läßt sich auch erklären als Kapselbildung durch Reticulumzellen, wie sie ja um die größeren Höhlen herum eine bedeutsame, wenn auch stets sekundäre Rolle spielt.

Ich glaube aber doch auch ähnliche Veränderungen wie Hammar an den Hassallschen Körperchen gesehen zu haben. In dem nicht höhlenhaltigen Thymus eines kongenital-syphilitischen Säuglings fanden sich zahlreiche Körperchen von vorwiegend mittlerer Größe, deren Inneres vollkommen in einem nekrotischen Zelldetritus bestand, der umsäumt war von einer einschichtigen, flachen, häutchenartigen Zellage, wie es in Abb. 4 deutlich zu sehen ist. Leider war es ganz unmöglich, ein sicheres Urteil über die Natur der untergegangenen Zellen abzugeben, da einerseits ihr nekrotischer Zerfall zu weit vorgeschritten war, andererseits es vollständig an Bildern fehlte, die Frühstadien der Zelleinwanderung in die Hassallschen Körperchen zeigten. Ich habe auch bei Beurteilung des Präparates deshalb die Frage offen lassen müssen, ob

zwischen diesen und den in anderen Thymen gefundenen cystischen Höhlenbildungen engere Beziehungen bestehen und ob sie in Zusammenhang mit der Lues zu bringen sind. Denn die Einwanderung von Leukocyten in Hassallsche Körperchen und nekrotischer Zerfall des Zentrums sind Erscheinungen, denen man in den mannigfachsten Abstufungen auch sonst nicht selten begegnet, und so könnte es sich um den besonders hohen Grad einer Veränderung handeln, die mit Lues nichts zu tun zu haben braucht, jedenfalls einer sehr vorsichtigen Be-

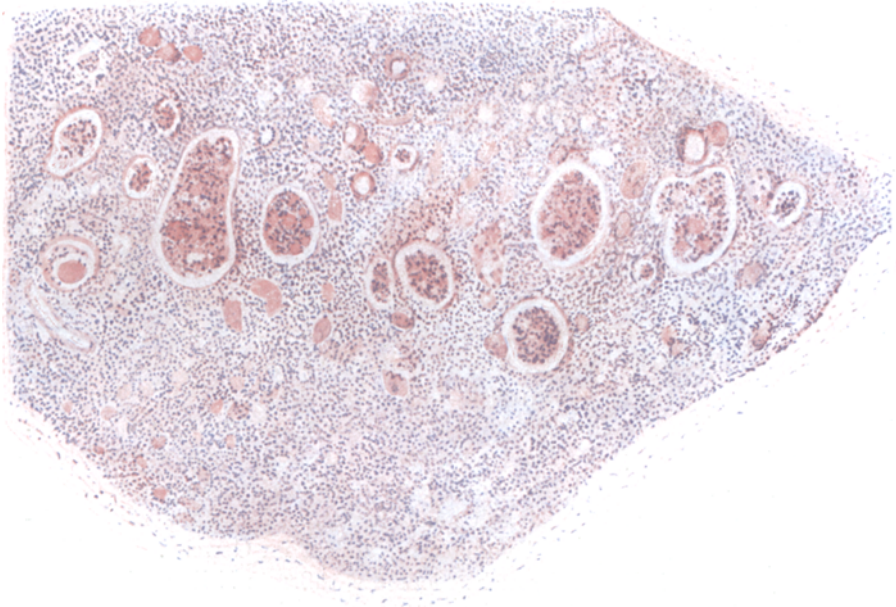


Abb. 4.

urteilung bedarf. Eine solche ist überhaupt bezüglich des Verhaltens der Hassallschen Körperchen bei Lues congenita sehr nötig. Wie meine erste und vierte Abbildung allein schon zeigen, kann keine Rede etwa von einer Gesetzmäßigkeit sein derart, daß bei Lues congenita eine Armut oder gar ein Mangel an jenen Gebilden charakteristisch sei. An sich wäre es wohl zu erklären, wenn in einem hypoplastischen, mangelhaft funktionierenden Thymus spezifisch funktionelle Differenzierungen des Parenchyms spärlich sind, aber wie uns überhaupt das Verhalten der Hassallschen Körperchen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen noch recht rätselhaft ist, so gilt das im besonderen für die Thymusdrüse bei Lues congenita, wo man bald nur wenige, bald reichliche, bald kleine und neugebildete, bald größere und nur ältere

antrifft. In dem von Hammar eingehend beschriebenen Falle waren Hassallsche Körperchen in großer Menge vorhanden.

Ebensowenig wie ich mir vorstellen kann, daß cystische Höhlen der beschriebenen Größe durch eine Dehnung Hassallscher Körperchen infolge Einwanderung von Lymphocyten zustande kommen können, ohne daß sich in der Umgebung die geringste Spur exzentrisch wirkenden Druckes geltend macht, so habe ich auch keinen Anhalt für die Annahme Chiaris finden können, daß das Wesentliche ein Einwachsen von Parenchym in die Körperchen sei. Bilder, die hierfür sprechen können, wie das Hineinragen dem Untergang verfallener Parenchymstückchen in bereits entstandene Zerfallshöhlen, haben ungezwungen eine andere und, wie ich glaube, richtigere Deutung erfahren. Es handelt sich lediglich um die noch nicht vollendete Loslösung der nekrotischen Gewebsinseln von der gesunden Umgebung.

Wie steht es nun aber mit der anderen von Ribbert und Simmonds vertretenen Auffassung, daß die Höhlenbildung aus einer Entwicklungshemmung des Organs zu erklären sei, einer Persistenz ursprünglicher Kanäle, in denen sich sekundär Eiter ansammelt. Bei der Häufigkeit, mit der man bei Lues congenita in den allerverschiedensten Organen Entwicklungshemmungen antrifft, könnte das Vorhandensein solcher in der Thymusdrüse gewiß nicht überraschen, ja man muß sich fast wundern, daß man ihnen nur sehr selten begegnet. Die Abb. 1 in Ribberts Abhandlung hat auch mit den von mir beobachteten und beschriebenen Bildern keine Ähnlichkeit. Um so mehr aber die zweite, auf der man die geschichtete Plattenepithelwand eines Hohlraumes sieht, der außen sich eine verschieden dicke und wellig gegen eine lockerfibröse Umgebung sich absetzende Rundzellenschicht anlegt. Von der inneren Plattenepithellage betont Ribbert ausdrücklich, daß ihre Elemente länglich, vielfach spindlig aussehen, in die Länge gezogen und parallel zum Lumen des Hohlraumes gelagert sind. Diese Plattenepithellage entspricht nach meiner Auffassung dem Grenzwall von Reticulumzellen, wie ich ihn beschrieben habe, und ich könnte mir sehr gut vorstellen, daß es sich auch in Ribberts Fall um sekundär entstandene Höhlen handelt mit epitheloidem Grenzwall, Resten lymphatischen Rindengewebes und weitgehender Verödung des Parenchyms durch pathologische Organinvolution. Der Prozeß müßte dann schon ein gewisses Alter haben. Die Auffassung Ribberts braucht man solange nicht für sicher bewiesen zu halten, als gleiche oder ähnliche Befunde nicht auch einmal bei einer noch ganz unreifen, sehr jungen Frucht gefunden worden sind.

Simmonds beschreibt ähnliche Bilder wie Ribbert. Andererseits sah er Zusammenhang des Inhalts der Höhlen mit dem lymphoiden Gewebe der Umgebung, wie es Chiari beschrieben hat, und schildert

weiterhin Bilder, die mir weitgehend mit den von mir gefundenen übereinzustimmen scheinen. Wenn Simmonds betont, daß die Form der Cysten ganz der des Lämpchenkomplexes angepaßt war, so kann das nach meiner Überzeugung ebenso gut ein ursprünglicher wie sekundärer Zustand sein. Ich habe ja beschrieben, wie der epitheloide Grenzwall der Zerfallshöhlen schließlich einen neuen deutlichen Lämpchenkontur bilden kann. Der Befund eines mit Cylinderepithel ausgekleideten Ganges weist sicher auf eine Bildungshemmung hin, ob aber Simmonds mit Recht auch alle sonstigen Höhlen im Thymus auf eine solche zurückgeführt hat, will mir zweifelhaft erscheinen. Eine sichere Entscheidung scheint mir aber nur möglich bei Untersuchung der Präparate selbst.

Bei der Untersuchung meiner Fälle und dem Studium der Literatur bin ich immer mehr zu der Überzeugung gekommen, daß man zu einer sehr verschiedenen Auffassung der Höhlenbildung im Thymus bei Lues congenita kommen kann, je nachdem man einen ganz frischen, schon weiter vorgeschrittenen oder gar schon zu einem gewissen Abschluß gekommenen Prozeß vor sich hat. Außerdem gehen Vorgänge verschiedener Natur nebeneinander her, die zum Teil zwar histologisch unspezifisch, aber doch durch die Syphilis bedingt sind, zum Teil aber auch sekundärer Natur sein können. Insofern also pflichte ich Ribbert durchaus bei, daß man nicht notwendig annehmen muß, daß die histologischen Verhältnisse in allen Fällen genau übereinstimmen. Deshalb ist es auch so schwer, zu einer Einigung über die sog. „Duboissschen Abscesse“ zu kommen.

Ich glaube, im wesentlichen alle Stadien des pathologischen Prozesses vor mir gehabt zu haben, und kann aus meinen Untersuchungen nur den Schluß ziehen, daß es eine charakteristische Höhlenbildung in der Thymusdrüse bei Lues congenita gibt. Sie beruht auf einer unter der Wirkung der Spirochäten zustandekommenden Gewebsnekrose im Mark, die zur Einschmelzung und Abkapselung durch gewucherte Reticulumzellen führt. Der Ausdruck „Absceß“ trifft auf diese Höhlenbildung nicht zu. An die Stelle der Höhlenbildung kann eine bindegewebige Verödung der Lämpchen infolge Wucherung des intralobulären Bindegewebes treten, wobei Bilder entstehen, die teils an Gummata, teils an krebsige Epithelwucherungen erinnern.
