

# Über die Rolle der retikulären Zellen des Thymus bei seiner pathologischen Rückbildung und über die Blutbildung in ihm bei Infektionskrankheiten<sup>1)</sup>.

Von

Th. Ssyssojew,

Prosektor am Dr.-Rauchfuß-Kinderhospital in St. Petersburg.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Oktober 1923.)

## Die Rolle der retikulären Zellen.

Der Thymus des Kindes verliert bekanntlich nach Erreichung seiner Höchstausbildung allmählich seine parenchymatösen Elemente und wird von Binde- und Fettgeweben durchsetzt. Beim Erwachsenen findet man zwischen diesen Geweben bloß spärliche Anhäufungen, sozusagen kleine Inselchen, jener Zellen, die die Hauptzellenformen des Thymus bilden, d. h. der epithelialen bzw. retikulären Zellen, die mittels ihrer Fortsätze das Stroma bilden, und in dessen Maschen befindliche Lymphocyten.

Außer diesen Rückbildungsvorgängen, die als physiologische bzw. Altersvorgänge angesehen werden, gibt es aber auch andere, die man hauptsächlich bei experimentellen Untersuchungen beobachtet hat; diese Formen sind besonders von *Hammar* und seinen Schülern (*Jonson, Rudberg* u. a.) untersucht worden und werden von ihnen als akzidentelle Involution bezeichnet, *Hart* nennt diese Formen pathologische Involution.

Diese Form der Involution entsteht auf Grund einer Reihe von pathologischen Vorgängen, unter denen, wie man nach Literaturangaben urteilen kann, eine besondere Bedeutung den Ernährungsstörungen, der Atrepsie bzw. dem Hunger, zuzuschreiben ist (*Farret, Hammar, Hart, Hutinel, Jonson, Ruhraeh*). Eine Involution des Thymus tritt auch immer als Folge einer akuten oder chronischen Infektionskrankheit auf (*Dudgeon, Dwornitschenko, Hammar, Mettenheimer, Hart*). Von manchen Autoren wird auch auf eine pathologische Involution infolge Schwangerschaft hingewiesen (*Schaffer* und *Kabl, Utterström*).

<sup>1)</sup> Vortrag, gehalten in der Therapeutischen Gesellschaft in Petersburg im März 1922.

Obwohl bei dieser Rückbildung dasselbe Prinzip, dieselben histologischen Grundlinien wie bei der physiologischen Involution beibehalten werden, besitzt sie dennoch ganz bestimmte, für sie charakteristische Kennzeichen: 1. sie wird durch den schnellen Verlauf aller Involutionserscheinungen, besonders in ihren früheren Entwickelungsstadien, charakterisiert; 2. ihr weiteres Fortschreiten kann aufhören, sobald jener Faktor beseitigt ist, der sie hervorgerufen hat; 3. die parenchymatösen Elemente des Thymus, die infolge dieser Form der Involution untergegangen waren, können wieder durch neue ersetzt werden, dieses kann aber nicht geschehen bei der physiologischen Involution.

Entsprechend dem Umstände, daß die physiologische Involution immer mit Gewichtsabnahme des Organs einhergeht, gibt auch die pathologische Involution, wenn auch nicht immer, so doch in den meisten Fällen, das Bild einer schnellen Gewichts- und Größenabnahme des Thymus. Eine Verringerung ihrer Größe von 4—5 mal gegen die Norm ist eine konstante Erscheinung. Unter anderem wurde von *Dudgeon* eine Gewichtsabnahme bis zu 0,375 g bei einem 5 monatigen Kinde beobachtet, das an chronischer Tuberkulose litt. — Diese Gewichtsabnahme wird hauptsächlich durch die quantitative Verringerung der Lymphocyten und der Stromazellen bedingt. Alle Veränderungen, die diesen Prozeß der quantitativen Verringerung der hauptsächlichsten Zellformen begleiten, kennzeichnen das erste Stadium der Rückbildung.

Wenn man nun dieses erste Stadium der pathologischen Involution näher studiert, tritt eine Reihe von Fragen auf. Die erste Frage nämlich, wodurch sich die schnelle Gewichts- und Größenabnahme erklären läßt, kann zweifelsohne in einer bestimmten Richtung gelöst werden. Ich habe schon erwähnt, daß die Ursache in der Mengenabnahme der Lymphocyten liegt; diese Abnahme kann zuweilen zu ihrem völligen Schwund und zum partiellen Untergang der „retikulären“, das Stroma bildenden Zellen führen. Diese Tatsache ist auf Grund des Sektionsmaterials wie auf experimentellem Wege bewiesen worden. Auch meine persönlichen Beobachtungen widersprechen nicht dieser Lösung der aufgeworfenen Frage.

Die zweite Frage wäre, ob beim Verschwinden der Lymphocyten aus dem Stroma der Drüse in ihnen sich keine pathologischen Erscheinungen feststellen lassen, d. h. ob sie nicht abgestorbenes Zellenmaterial darstellen; letzteres würde ja den Gedanken einer aktiven Auswanderung ausschließen. *Hart*, der in vielen Arbeiten die pathologischen Erscheinungen im Thymus, speziell ihre pathologische Rückbildung, studiert hat, beantwortet diese Frage im negativen Sinne. Er konnte niemals in den Lymphocytenkernen irgendwelche nekrobiotischen Veränderungen feststellen; das Verschwinden der Lymphocyten aus der Drüse geschieht

dagegen mit einer solchen Schnelligkeit und „so plötzlich“, daß diese Erscheinung als eine Einwanderung von gesunden, unveränderten Lymphocyten ins kreisende Blut aufzufassen ist.

Dieser Standpunkt jedoch widerspricht den Beobachtungen der Mehrzahl der Autoren, die in den Lymphocytenkernen Erscheinungen der *Pyknose* und der *Karyorrhexis* beobachtet haben. Der von *Hart* hervorgehobene Umstand, daß die Lymphocyten viel zu rasch schwinden, als daß eine vorhergegangene pathologische Degeneration der Kerne angenommen werden könnte, wird durch die experimentellen Arbeiten von *Rudberg* widerlegt. Derselbe röntgenisierte den Thymus beim Kaninchen, rief dadurch ihre pathologische Rückbildung hervor und konnte schon nach 2 Tagen nach Beginn der Bestrahlung einen fast vollkommenen Schwund der Lymphocyten aus der Drüse feststellen; dabei wurde diese Erscheinung immer von nekrobiotischen Veränderungen in ihren Kernen begleitet.

Wenn man nun aber sich dem Standpunkt der Mehrzahl der Forscher anschließt, so entsteht eine dritte Frage, die interessanteste von allen, die beim Studium des ersten Stadiums der Involution des Thymus entstehen: Auf welche Art, auf welchem Wege befreit sich die Drüse von dem sie überlastenden toten Zellenmaterial, d. h. treten die nekrobiotischen Lymphocyten direkt in die Lymphbahnen über und werden durch dieselben aus dem Stroma entfernt, oder sind es irgendwelche Zellelemente der Drüse, die dortselbst am Platze am Verschlingen der toten Lymphocyten teilnehmen?

Was die Lösung dieser Frage anbetrifft, so ist, soweit ich aus der mir zugänglichen Literatur ersehen kann, eine ganz eigenartige Deutung von *Rudberg* gegeben worden, und er scheint diesen Standpunkt allein zu vertreten. Wie ich schon erwähnte, erzielte er eine experimentelle pathologische Rückbildung des Thymus, indem er sie röntgenisierte. Die sorgfältigen histologischen Untersuchungen, die er in *Hammars* Laboratorium ausführte, lassen nicht den geringsten Zweifel übrig darüber, daß es sich dabei um eine aktive Beteiligung der retikulären Zellen handelt, die bei dieser Gelegenheit ihre phagocytären Eigenschaften im vollen Maße entfalten und das gesamte abgestorbene Lymphocytenmaterial in sich aufnehmen.

Die übrigen Forscher sprechen entweder überhaupt nicht von den retikulären Zellen, indem sie die Hauptrolle den Lymphbahnen einräumen, oder sprechen von den phagocytären Eigenschaften dieser Zellen bloß im Vorbeigehen, ohne dieselben hervorzuheben; manche sogar, wie *Hart*, sprechen sich ausdrücklich gegen eine, welche es auch sei, Beteiligung der retikulären Zellen beim Wegräumen der toten Lymphocyten aus. *Hart* behauptet, daß er im Protoplasma dieser Zellen niemals Reste von zerfallenen Kernen der Lymphocyten beobachtet

habe, die Schatten der Kerne aber, die hin und wieder im Zelleib gesehen wurden, stellten nichts anderes dar als chromatinärmer gewordene Kerne der Reticulumzellen selbst, welch letztere einer fettigen Degeneration anheimgefallen sind (Virchows Arch. 207, 47. 1912).

Wie mir scheint, ist vom histologischen Standpunkte aus die Theorie *Rudbergs* vollkommen richtig, wenn auch seine Ansichten von anderen Forschern nicht geteilt werden, und in vorliegender Arbeit will ich seine Angaben, die er an Kaninchen gewonnen hat, an den Veränderungen des Thymus beim Menschen im Kindesalter zu bestätigen suchen.

Als Material dienten mir 15 Thymus, die dem Sektionsmaterial des Dr.-Rauchfuß-Kinderhospitals entstammten.

Geschlecht	Alter	Krankheit	Krankheitsdauer	Nr. der Sektion	Datum der Sektion
weiblich	5 Jahre	Diphtheritis	6 Tage	7	13. I. 21
männlich	3 "	Masern	3 "	9	18. I. 21
weiblich	11 Monate	akute katarrh. Bronchitis	8 "	20	8. II. 21
männlich	2 $\frac{1}{2}$ Jahre	Scharlach	6 "	24	17. II. 21
weiblich	8 Jahre	akute katarrh. Bronchitis	7 "	25	19. II. 21
weiblich	5 "	Scharlach	9 "	29	22. II. 21
männlich	6 "	Diphtheritis	20 "	32	26. II. 21
männlich	6 "	Dysenterie	10 "	130	27. VIII. 21
weiblich	1 $\frac{1}{2}$ "	Diphtheritis	9 "	138	28. IX. 21
weiblich	7 "	Sepsis	5 "	158	22. X. 21
männlich	8 "	Dysenterie	15 "	113	6. VIII. 21
weiblich	1 J. 5 Mon.	Dysenterie, Erschöpfung	2 $\frac{1}{2}$ Mon.	116	9. VIII. 21
männlich	9 Jahre	Dysenterie	4 Woch.	118	12. VIII. 21
männlich	9 "	Dysenterie	4 "	120	16. VIII. 21
männlich	6 "	Dysenterie	10 Tage	130	27. VIII. 21

Die Sektionen Nr. 20 und 25 wurden 6 resp. 7 Stunden nach dem Tode ausgeführt, alle übrigen nach 1 $\frac{1}{2}$ —3 Stunden. Das zu untersuchende Material wurde in Zenker-Formol-Flüssigkeit fixiert, in Celloidin eingebettet, decelloidiniert nach der Methode von *Rubaschkin-Maximow*, die Schnitte von 6—7  $\mu$  Dicke wurden ausschließlich nach *Nocht* mit Azur-Eosin gefärbt.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung läßt sich in den Anfangsstadien der Involution ein völliges Verschwinden der Mitosen in den Lymphocyten feststellen — ihre Vermehrung hört auf. Zu gleicher Zeit, vielleicht auch vorhergehend, treten folgende Erscheinungen in den Kernen der Lymphocyten der Rinden- und Medullarschicht auf: ihr Chromatin häuft sich zu Schollen von verschiedener Größe an, dieselben vergrößern sich allmählich, vereinigen sich miteinander, so daß der Kern schließlich zu einem strukturlosen, dichten Chromatingebilde wird, welches durch Azur diffus stark dunkelblau gefärbt wird. Es tritt also eine Pyknose des Kernes ein. Der äußerst schmale Protoplasmasaum, der den normalen Lymphocyten eigen ist, ver-

schwindet öfters vollkommen, der Kern wird nackt, und seine Ränder werden uneben, zackig, infolge des Auftretens von leichten Einkerbungen. Manchmal kommt es dabei sogar zu tiefen Einbuchtungen, die bis an die tiefer gelegenen Teile des pyknotischen Kernes heranreichen, so daß der Kern zerstückelt wird und aus einigen Chromatinteilchen resp. Bruchstückchen besteht; das Allgemeinbild kann dabei der Karyorrhexis gleichen, d. h. jenem Bilde, das an pyknotisierten Kernen der Normoblasten bei der Erythropoese im Knochenmark beobachtet wird. Zugleich mit dieser Erscheinung der Nekrobiose kann man auch eine Karyolyse beobachten: manche Kerne lösen sich auf, was sich am Auftreten von kleineren oder größeren hellen Flecken feststellen läßt, die auf dem dunkelblauen Felde des vom Azur gefärbten Kernes erscheinen. Durch alle diese nekrobiotischen Veränderungen, d. h. Karyorrhexis und Karyolysis, kommt es dennoch nicht zu Zerstörung des gesamten lymphatischen Apparates, zu einer totalen Fragmentierung und Auflösung an Ort und Stelle — im Stroma selbst, denn gleichzeitig mit ihnen tritt eine Loslösung der Zellen des epithelialen retikulären Apparates auf, durch das Einwirken des einen oder des anderen giftigen Stoffen erzeugt. Diese Zellen werden aktiv und offenbaren eine ausgesprochene, wie es sich erweist — ihnen übliche, phagocytäre Funktion, indem sie energisch das angehäufte tote Zellenmaterial verschlingen.

In den Anfangsstadien der Involution kommt es unter dem Einfluß des wirkenden Giftes zu einer Vergrößerung der retikulären Zelle, die Ausmaße des Zelleibes und des Kernes werden größer, letzterer färbt sich schwächer, enthält mehr Kernsaft, die Menge der Chromatinsubstanz wird anscheinend nicht größer. Der Zelleib verliert seine oxyphilen Eigenschaften, nimmt zu an Menge und enthält mitunter kleine Vakuolen; die Zellgrenzen werden undeutlich, der Zusammenhang mit den Nachbarzellen geht verloren. In solchem Zustande erscheinen diese Zellen schon bei schwacher Vergrößerung als helle sphärische Gebilde, die sich von den umgebenden zahlreichen, dunkelblauen Lymphocyten stark unterscheiden. Die phagocytäre Leistung, die vorerst schwach ausgeprägt ist, wird immer offenkundiger, die Menge der aufgenommenen Kerne und ihrer Fragmente wird bedeutender, die Zelle wächst in ihrem Umfange, öfters bemerkt man eine deutlich ausgeprägte Membran; zuletzt erscheinen die Zellen vollegefropft mit pyknotisierten Lymphocytenkernen, wobei ihr eigener Kern entweder überhaupt nicht zu sehen ist oder an die oben erwähnte Membran verlagert ist. In diesem Stadium der Phagocytose gewinnt die Zelle, im Vergleich zum Anfangsstadium, ein vollkommen anderes Aussehen; wenn dort, wie ich schon betonte, diese Zellen sich im Gesichtsfelde durch ihre Größe und ihr helleres Aussehen leicht feststellen lassen, so treten sie hier minder scharf hervor; ihre Grenzen erscheinen undeut-

lich, da die erwähnte Membran manchmal nicht klar ausgeprägt ist; der Kern ist hinter den verschlungenen Lymphocytenkernen versteckt; die Zellengrenze wird bloß durch die Peripherie der Anhäufung von pyknotisierten Lymphocytenkernen bestimmt, dieselben liegen dabei enger aneinandergerückt im Vergleich zu den Lymphocyten, die noch nicht verschlungen sind und frei im Stroma liegen. Die Zahl solcher Zellen im Gesichtsfelde (Zeiss Ob. E. oc. 4) kann 12—15 erreichen. Die retikulären Zellen verschlingen nicht nur die pathologischen Formen der Lymphocyten, sondern können auch einander verschlingen — so konnte man mehrmals große phagocytierende retikuläre Zellen beobachten, in deren Protoplasma nicht nur Lymphocytenkerne in verschiedenen Stadien der Auflösung bemerkbar waren, sondern auch halb erhaltene retikuläre Zellen, die selbst Reste dieser aufgelösten Kerne in sich enthielten.

Diese Phagocytose, die über den ganzen Thymus verstreut ist, wird durch die retikulären Zellen selbst verstärkt; dieselben fließen zusammen und bilden vielkernige Riesenzellen, die eine ebenso ausgesprochene phagocytäre Funktion offenbaren, wie es nach der großen Zahl der degenerierten Lymphocytenkerne zu urteilen ist, die sich in ihrem Protoplasma befinden (Abb. 1).

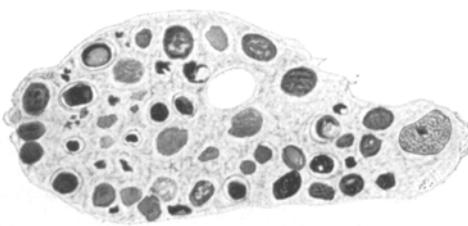


Abb. 1.  
Riesenzelle, die aus „Reticulumzellen“ entstanden ist und in ihrem Protoplasma verschlungene Kerne degenerierter Lymphocyten enthält.

In den meisten Fällen stellen diese Riesenzellen ein syncytiumartiges Gebilde mit unregelmäßigen Rändern ohne scharfe Grenzen dar, die zahlreiche, meistens zentral gelagerte Kerne besitzen; letztere gleichen vollkommen den Kernen der retikulären Zellen, die in der Nachbarschaft liegen. Ähnlich, wie die Kerne einzelner vergrößerter retikulärer Zellen ebenfalls in verschiedenem Maße hypertrophiert erscheinen, so daß sie die gewöhnlichen Ausmaße des Kernes zuweilen 3—5 mal übertreffen können — so sind auch manchmal im Protoplasma dieser Riesenzellen die Kerne von sehr verschiedener Größe, da ja diese Zellen aus der Vereinigung verschieden hypertrophiierter retikulärer Zellen entstanden sind (Abb. 2).

Indem die losgelösten retikulären Zellen ihre phagocytären Eigenschaften äußern, gehen sie dabei zweifelsohne zum Teil zugrunde; dafür spricht einerseits das öfters bewiesene Vorhandensein von retikulären Zellen in ihrem Protoplasma, andererseits Veränderungen des Kerns. Derselbe ist schwach gefärbt und nimmt das Azur schlecht auf.

Die phagocytäre Tätigkeit der retikulären Zellen führt zu einer vollkommenen Änderung des allgemeinen Baues des Thymus; dieses Organ, das einen ausgesprochen lymphoidepithelialen Charakter besitzt, wobei unter normalen Verhältnissen die Lymphocyten über die Epithelzellen überwiegen, verwandelt sich verhältnismäßig schnell in ein epitheliallymphoides, in dem die Epithelzellen über die Lymphocyten überwiegen, so daß zuletzt jedes Läppchen der Drüse ein epithelial-retikuläres Gebilde darstellt, welches bloß durch jene myeloischen Elemente bereichert wird, von denen weiter die Rede sein wird.

Mit diesem Umbau der Thymusläppchen endet das erste Stadium der pathologischen Rückbildung.

Was nun die Beteiligung der lymphatischen Abführbahnen bei dem Fortschaffen des toten Zellenmaterials anbelangt, so müssen sie zu guter Letzt die Rolle spielen, die ihnen in jedem Organ eigen ist, wenn ihnen die Forderung gestellt wird, aus diesem Organ das eine oder das

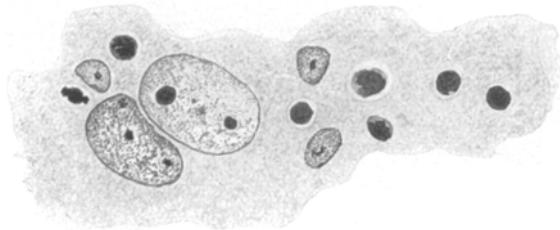


Abb. 2. Riesenzelle mit hypertrophierten Kernen.

andere abgenutzte tote Zellenmaterial fortzuräumen. Tatsächlich kann man auch hin und wieder erweiterte Lymphgefäß beobachten, in denen pyknotisierte Lymphocytenkerne, deren Fragmente und auch halb erhaltene hypertrophierte retikuläre Zellen enthalten sind. Jedoch muß die Rolle der lymphatischen Bahnen als nebensächlich angesehen werden, die Hauptrolle kommt dennoch den retikulären Zellen zu.

Somit, auf Grund all meiner Beobachtungen, kann ich die zweite von mir oben erwähnte Frage, d. h. ob die Lymphocyten aus dem Stroma bloß dann verschwinden, wenn sie pathologische Veränderungen aufweisen — in dem Sinne beantworten, wie es die meisten Forscher tun, die in den Kernen der Lymphocyten immer nekrobiotische Veränderungen feststellen konnten.

Was nun aber die dritte oben gestellte Frage anbelangt, so kann ich mich dieser Mehrzahl der Meinungen nicht anschließen, in denen der Standpunkt vertreten wurde, daß bei diesem Prozeß die Hauptrolle den Lymphbahnen zuzuschreiben sei; ich muß mich vielmehr der einsam stehenden Ansicht *Rudbergs* anschließen und anerkennen, daß die Hauptrolle den retikulären Zellen zukommt, die eine äußerst ausgesprochene phagocytäre Tätigkeit an den Tag legen.

Ich will noch einmal ausführlich auf die pathologischen Veränderungen in den Lymphocyten und den retikulären Zellen eingehen, um zwischen ihnen eine Parallele zu ziehen, ihr verschiedenes Verhalten dem Toxin gegenüber zu unterstreichen und den Platz der retikulären Zellen in der Reihe der anderen Zellen des Organismus zu zeigen.

Die Veränderungen in den Lymphocyten und in den epithelial-retikulären Zellen, wie sie von mir beschrieben worden sind, sind ihrem Wesen nach einander vollkommen entgegengesetzt. Während die Lymphocyten unter dem Einfluß des Toxins einem nekrobiotischen Prozeß unterliegen und zugrunde gehen, d. h. auf das eine oder das andere Toxin ebenso reagieren, wie die Lymphocyten des gesamten lymphatischen Apparates bei dieser oder jener Toxämie (Dysenterie oder Diphtheritis) oder bei der Einwirkung der Röntgenstrahlen (*Heinecke, Rudberg*) — reagieren die retikulären Zellen auf dasselbe Toxin mit einer Reihe von morphologischen Veränderungen, die einen progressiven Charakter haben. Sie offenbaren nicht nur eine Festigkeit diesem Toxin gegenüber, nicht nur daß sie sich vermehren, worauf, wenn auch selten beobachtete, Mitosen hinweisen — sondern sie werden unter dem Einfluß dieses Giftes aktiviert und entfalten die vorhandenen, in ihnen unter normalen Verhältnissen nicht bemerkbaren Fähigkeiten. Die Zelle wird losgelöst. Indem sie den Zusammenhang mit gleichartigen Zellen verliert, wird sie isoliert, vergrößert sich, was öfters von einer ausgesprochenen Hypertrophie des Kerns begleitet wird, bildet, durch Verschmelzung mit anderen freigewordenen Zellen, vielkernige Riesenzellen und erfüllt die große Aufgabe der Befreiung des Stomas der Drüse von totem Zellenmaterial.

Diese morphologischen Veränderungen in den retikulären Zellen des Thymus ähneln vollkommen den Veränderungen, mit denen die retikulären Zellen der Lymphknoten, die retikulären und endothelialen Zellen der Milz und des Knochenmarks auf das im Blut kreisende Gift reagieren, wie es teilweise auch die *Kupfferschen* Zellen der Leber tun und jene Zellen, die in kolossaler Menge im Bindegewebe des Organismus zerstreut liegen und unter dem Namen „ruhende Wanderzellen“ (*Maximow*) oder „Histiocyten“ (*Aschoff*) bekannt sind. Es sind alles jene Zellen, die jedem Kliniker gut bekannt sind, der das morphologische Blutbild, wenn auch nur eines Präparates studiert hat, denn im Blute lassen sie sich bei Infektionskrankheiten immer feststellen, indem sie ins Blut aus den genannten Organen übergehen und in ihm bald unter der Flagge der Monocyten, bald der Mononucleären oder der Übergangsformen kreisen.

Wenn man, außer dieser morphologischen Gleichartigkeit der erwähnten Zellen und der Zellen des Thymus, noch in Betracht zieht, daß sie sich alle vollkommen gleich den ins Blut eingeführten kolloiden Farben

gegenüber, wie z. B. Trypanblau, Carmin, verhalten, wofür die gründlichen Untersuchungen sprechen von *Fulci*, *Kiyono* und von *A. Pappenheimer*, der das Thymusgewebe *in vitro*, unter Hinzufügen von Farbe zur *Ringer-Lockeschen* Flüssigkeit, kultivierte, so läßt sich in morphologischer und funktioneller Hinsicht zwischen diesen Zellarten das Zeichen der Gleichheit ziehen. Indem wir aber dieses Zeichen schreiben, reihen wir zugleich die epithelialretikulären Zellen des Thymus in die Reihe der Zellen des reticuloendothelialen Systems ein, das von *Aschoff* aufgestellt und auf dem 18. Kongreß der Deutschen Pathologen von *Lubarsch* ergänzt wurde. Somit stellen wir diese Zellen in die Reihe der Zellen jenes „Makrophagensystems“, die immerfort das physiologische Gleichgewicht des Organismus überwachen und denselben immer von diesen oder jeden schädlichen Stoffen, die ins Blut gelangen, verteidigen.

Indem wir aber den retikulären Zellen des Thymus einen Platz in der Reihe der Zellen des reticuloendothelialen Systems zuwiesen, dürfen wir dennoch nicht vergessen, daß die erwähnte Übereinstimmung sich bloß auf die morphologischen und funktionellen Eigenschaften beschränkt, in bezug der Abstammung aber besteht ein Unterschied. Die ersteren, d. h. die Zellen des Thymus, sind entodermalen, die zweiten mesodermalen Ursprungs.

Dieser Unterschied jedoch erweckt noch größeres Interesse an diesen Zellen, da wir hier offenbar auf eine bisher noch nicht unterstrichene Erscheinung der Konvergenz stoßen, eine Erscheinung, die den Zoologen in bezug auf verschiedene Vertreter der Tierwelt gut bekannt ist, und worunter sie eine „Identität, die nicht auf Grund einer gleichen Abstammung bestimmt wird“, verstehen (*Cholodkowsky*).

Es will mir scheinen, daß die retikulären Zellen des Thymus, indem sie zum reticuloendothelialen System gehören, eine Beachtung seitens der Bakteriologen und Mikrobiologen verdienen bei den Untersuchungen der letzteren im Gebiet der histogenen Immunität.

Die Beständigkeit der morphologischen Reaktion dieses Systems bei verschiedenen Infektionen, ihr erwähntes Verhalten den kolloiden Lösungen gegenüber, legt den Gedanken nahe, ob nicht in diesen Zellen gerade die Bildungsstätte jener Stoffe (Fermente) liegt, deren Auftreten im Blute jedes Eindringen von bakteriellen Proteinen begleitet. Sind es nicht jene Zellen, bei der Erforschung welcher wir die Lösung einer Reihe von Fragen finden werden, die von der modernen Proteintherapie aufgestellt worden sind? Vielleicht gibt uns das Studium dieses Systems die Möglichkeit, sich in manchen Erscheinungen zurechtzufinden, die im Organismus unter dem Einfluß von Eiweißstoffen auftreten, und vielleicht wird dadurch die *Weichhardtsche* Hypothese über „Protoplasmaaktivierung“ ihren allgemeinen unklaren Charakter verlieren und eine mehr greifbare Form annehmen.

Wenn wir aber nun in dieser Richtung das reticuloendotheliale System studieren, dürfen wir nicht die epithelialretikulären Zellen des Thymus vergessen, die, wie ich nochmals wiederhole, eine solche große Rolle bei der pathologischen Rückbildung spielen, die meistens an das Eindringen bakterieller Toxine in den Organismus gebunden ist.

#### *Blutbildung.*

Als Bildungsstätte der Zellformen des kreisenden Blutes, wie im erwachsenen sowohl wie auch im kindlichen Organismus, dienen unter normalen Verhältnissen hauptsächlich das Knochenmark und der Lymphapparat: Milz, Lymphknoten und Knötchen. Ersteres ist die Quelle, von der die granulierten polymorphkernigen Leukocyten, Erythrocyten und Thrombocyten abstammen, vom zweiten, d. h. vom Lymphapparat entstammen und werden beständig erneuert, die Lymphocyten und Monozyten. Unter letzteren verstehen wir die retikulären und Endothelzellen der Milz, der Lymphknoten, des Knochenmarks und die *Kupfferschen* Zellen der Leber.

Diese Einteilung kann aber, streng genommen, nicht als unangefochten, als vollständig genau gelten, da es Hinweise gibt (*Sternberg, Pappenheim, Weill*), daß die Milz auch unter normalen Bedingungen Myelocyten enthält, die natürlich imstande sind, sich in polymorphkernige Leukocyten zu verwandeln und als solche in die Blutbahn zu gelangen.

Liegen die Verhältnisse schon derart im gesunden Organismus, so gewinnt diese Einteilung bei pathologischen Bedingungen — bei Infektionskrankheiten oder Toxämien bzw. Toxobakteriämien — eine sehr relative Bedeutung. Nicht nur auf Grund von Literaturangaben, sondern auch hauptsächlich auf Grund eigener Untersuchungen des hämopoietischen Apparates, wie bei Erwachsenen, so auch bei Kindern, erlaube ich mir, nicht nur zu vermuten, sondern zu behaupten, daß das Knochenmark nicht bloß die Bildungsstätte von myeloidem Gewebe allein ist; es werden nicht nur Granulocyten und hämoglobinhaltige Zellen gebildet, sondern auch Lymphocyten.

Diese Zellen sind nicht nur in Form einzelner Elemente vorhanden, die zwischen den Elementen des myeloiden Gewebes liegen, sondern bilden im Knochenmark hin und wieder echte Lymphknötchen, die nach dem Typus der Knötchen der Lymphknoten und der *Malpighischen* Körper der Milz gebaut sind, bloß enthalten sie keine Keimcentra (*Askanazy, Olga Fischer, Ssyssojew*).

In gleicher Weise übernimmt auch der Lymphapparat, besonders der Milz, bei Infektionskrankheiten die direkten Aufgaben des Knochenmarks, indem Elemente des myeloiden Gewebes gebildet werden; die Lymphknoten beschränken sich hauptsächlich auf die Bildung von Granulocyten.

Diese Beobachtungen brachten mich zur Frage, welche Beteiligung im Prozesse der Blutbildung denn dem Thymus zukommt, der in seinem Bau dem lymphatischen Apparat so nahe steht? Die Literaturangaben in bezug der Hämatopoese des Thymus sind sehr widersprechend.

Einerseits gibt es in der Literatur eine ganze Reihe von Hinweisen, die irgendeine blutbildende Funktion des Thymus bestimmt verneinen. *Laudenbach* konnte bei wiederholten Blutabzapfungen keine Beteiligung des Thymus bei der Regeneration der Elemente des myeloiden Gewebes feststellen. *Löw*, der den Thymus in 57 Fällen bei verschiedenen Infektionskrankheiten (Scharlach, Diphtherie, Tuberkulose, Sepsis, Pneumonie) untersucht hat, kam zu denselben Schlüssen. Die neutrophilen Myelocyten, die hin und wieder beobachtet werden, sind seiner Meinung nach Zellen, die in die Drüse aus dem kreisenden Blute gelangen — d. h. sie sind nicht lokalen Ursprungs. Irgendeine hämatopoetische Funktion der Thymus lehnt ebenfalls *Hart* ab.

Einen vollkommenen Gegensatz zu diesen Beobachtungen bilden die Untersuchungen von *Roger* und *Ghika*, die bei Infektionskrankheiten im Kindesalter eine ausgesprochene Hämatopoiese feststellten — d. h. alle Elemente proliferierenden Knochenmarks fanden. Eine volle Hämatopoiese, d. h. Myelocyten, Erythroblasten und Megacaryocyten, fanden im Thymus bei seiner Rückbildung unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen, auch *Regaud* und *Cremieu*. Auf eine partielle Hämatopoiese im Thymus, d. h. auf eine Entstehung von hämoglobin-haltigen Zellen aus den Lymphocyten weisen *Rettéterer* und *Lelievre* hin. Durch die gründlichen Untersuchungen von *Weidenreich* und *Weill*, die die Thymus bei Tieren (Ratten) und beim Menschen untersucht haben, wird das ständige Vorkommen aller Arten von Granulocyten in dem Drüsenparenchym festgestellt; dieselben entwickeln sich autochthon, für ihre lokale Abstammung spricht, nach Meinung der Autoren, das Vorhandensein einer Reihe von Übergangsformen und die häufig vorkommenden Mitosen. Eine Erythropoiese wird nicht beobachtet.

Meine Untersuchungen bestätigen weder den einen noch den anderen extremen Standpunkt in dieser Frage. Es will mir scheinen, daß die Forscher, die dem Thymus eine jegliche hämatopoetische Funktion absprechen, nicht recht haben, aber andererseits muß man mit noch größerer Vorsicht die entgegengesetzte Anschauung teilen, nach der dieser Drüse eine viel zu große Rolle im Prozesse der Blutbildung bei den Infektionskrankheiten eingeräumt wird.

Zweifelsohne reagiert der Thymus, mit einer Bildung von Zellen der myeloiden Reihe, auf dieses oder jenes toxische Agens, jedoch entspricht dieser Prozeß nicht dem Blutbildungsprozeß in toto. Die Hämatopoiese ist niemals vollkommen und ist immer einseitig.

In allen 15 Fällen, die ich untersucht habe, habe ich niemals Megakaryocyten feststellen können; nur in 2 Fällen (32 und 130) konnte ich vereinzelt Normoblasten finden, die intravasculär gelegen waren und dabei nicht im Drüsenparenchym, sondern in dem interlobulären Bindegewebe. Es wird richtiger sein, diese einzelnen Zellen als zufällige Elemente zu betrachten, die in der Thymus mit dem Blute aus dem Knochenmark gelangten, da letzteres bei jeder Toxämie eine, wenn auch nicht ausgesprochene, Erythropoese aufweist.

Somit also können im Drüsenparenchym weder hämoglobinhaltige Zellen, noch Megakaryocyten gefunden werden; anders aber liegen die Tatsachen in bezug der Granulopoese, d. h. in bezug der Entwicklung von granulierten Formen des myeloiden Gewebes, hauptsächlich der speziellen, neutrophilkörnigen Myelocyten.

Diese Myelocyten wurden von mir in allen 15 Fällen festgestellt, wobei ihre Entwicklung wie im Drüsenparenchym selbst, so auch im zwischen den Läppchen gelegenen Bindegewebe beobachtet werden kann.

Es läßt sich schwer sagen, ob diese Zellelemente schon in den ersten Krankheitstagen vorhanden sind, da entsprechendes Sektionsmaterial fehlt, aber am 5.—7. Tage sind sie schon vorhanden.

In dieser Periode sind die Läppchen der Drüse verhältnismäßig reich an Lymphocyten. Zwischen diesen kleinen Lymphocyten, deren Mehrzahl die von mir schon beschriebenen Erscheinungen der Nekrobiose ihrer Kerne aufweist, — liegen bald einzeln, bald in kleinen Anhäufungen, große Lymphocyten mit ihrem großen runden, ovalen oder bohnenförmigen hellen Kern, in dem 1—2 Nucleolen und ein zartes Chromatingerüst enthalten ist, und mit einem stark basophilen Protoplasma. Diese Lymphocyten sind bald in der Mitte der Marksicht, bald mehr an deren Rand, an der Grenze des interstitiellen Bindegewebes gelegen. Außer diesen Zellen findet man in der Marksicht öfter einzeln, seltener paarweise gelegen, Zellen, die mit den großen Lymphocyten in bezug des Kernes und der Basophilie übereinstimmen, die aber im Protoplasma eine unbedeutende Anzahl von kleinen röthlichvioletten Granula enthalten. Diese Zellen müssen den neutrophilen Promyelocyten zugezählt werden. Zugleich mit ihnen treten auch Zellen auf, die eine gleiche Granulierung aufweisen, in denen aber letztere fast das ganze Protoplasma ausfüllt, welches seine Basophilie verloren hat — es sind Myelocyten; die speziellen Metamyelocyten, die ein weiteres Stadium der fortschreitenden Entwicklung dieser Zelle in der Richtung eines polymorphkernigen Leukocyten darstellen, werden hin und wieder in Form einzelner Zellen angetroffen.

In dem Maße, wie der Prozeß der pathologischen Involution fortschreitet, wächst auch die Anzahl der Myelocyten, und zum Schluß des

ersten Stadiums der Involution, d. h. wenn das Läppchen der Drüse fast ausschließlich aus epithelialen Zellen aufgebaut ist, ist die gesamte

Peripherie dieses Lobulus öfters von speziellen Granulocyten besetzt, die sich in verschiedenen Entwicklungsstadien befinden und Mitosen aufweisen (Abb. 3).

Folglich besteht also ein gewisser Parallelismus zwischen der Entwicklung der Granulopoese und dem Fortschreiten der Involution — je älter die Involution ist, um so ausgesprochener ist die intralobuläre Granulopoese.

Zugleich mit dieser intralobulären Granulopoese kann mitunter in den fortgeschrittenen Rückbildungsstufen auch eine extralobuläre Granulopoese beobachtet werden, die sich immer intravasculär — in den erweiterten Capillaren lokalisiert. Ein derartiges Capillargefäß wurde von mir eine kurze Strecke in einer Reihe von 15 Schnitten untersucht, wobei die

Neutrophele Myelopoese an der Peripherie des Läppchens: *Mlc.* = Myelocyten, *Rtz.* = Reticulumzellen, *Lmc.* = Lymphocyten.

Anzahl der speziellen Promyelocyten und Myelocyten, die in ihrer Lichtung gelegen waren, mitunter 10—12 erreichte (Abb. 4). In

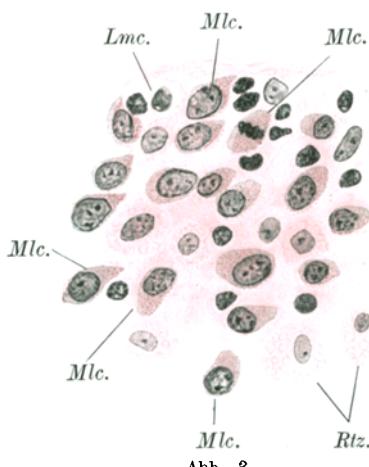


Abb. 3.

Neutrophele Myelopoese an der Peripherie des Läppchens: *Mlc.* = Myelocyten, *Rtz.* = Reticulumzellen,

*Lmc.* = Lymphocyten.



Abb. 4. Intravasculäre Myelopoese.

manchen Schnitten konnte man außer diesen Zellen im Haargefäß auch polymorphkernige Leukocyten mit der gleichen Granulierung

und auch vereinzelte große und kleine Lymphocyten finden. Das Capillarendothel wies außer einer Vergrößerung und einer gewissen Rundung keine Veränderungen auf.

Diese intracapilläre Anhäufung von myeloiden Elementen betrachte ich als eine echte örtliche Granulopoese und nicht als eine zufällige Metastase, und dieses aus folgenden Gründen: Erstens ist die intravasculäre Hämatopoese bewiesen bei der experimentellen myeloiden Metaplasie in der Niere, die durch Unterbindung der Gefäße hervorgerufen wurde (*Maximow, Ssyssojew*), und in den erweiterten Sinusoiden der Nebennieren und in den erweiterten Capillaren der Leber (*Ssyssojew*).

Zweitens läßt sich schwer vorstellen, wie so im gegebenen Falle die gesamte große Granulocytenfamilie unmittelbar aus dem Knochenmark nur an diesen einen Ort hergeschafft wurde.

Was die Abstammung der von mir gefundenen speziellen Granulocyten anbetrifft, so müssen in dieser Beziehung zwei Wege anerkannt werden. Erstens der Weg der autochthonen Entwicklung, d. h. eine Entwicklung der Promyelocyten aus einem großen Lymphocyten, der im Drüsenparenchym oder in Haargefäßen gelegen ist, und der wiederum sich durch Hypertrophie aus einem kleinen Lymphocyten entwickeln konnte; zweitens kann nicht ausgeschlossen werden, daß eine Entwicklung mancher von diesen Zellelementen möglich ist aus Zellen, die hierher mit dem kreisenden Blute gelangten, da im peripheren Blut bei Infektionskrankheiten Myelocyten beobachtet werden.

Ausführlichere Betrachtungen betreffs der extramedullären Blutbildung sind von mir in meinen früheren Arbeiten gemacht worden, deshalb will ich mich hier auf diese allgemeinen Erwägungen beschränken.

Somit also wird die Entwicklung der Thymusrückbildung, unter dem Einfluß eines giftigen Stoffs, von einer Granulopoese begleitet, die zum Schluß des ersten Stadiums am ausgeprägtesten ist. Die festgestellte partielle Hämatopoese liefert einen weiteren Beweis dafür, daß der Thymus eine blutbildende Aufgabe besitzt und deshalb mit vollem Recht einen entsprechenden Platz in der Reihe der Organe des blutbildenden Apparates einnehmen muß.

Zu welchen dieser Organe aber steht er hinsichtlich seiner Leistung am nächsten?

Es liegt kein Grund vor, irgendeine Parallele zwischen dem Thymus und dem Knochenmark zu ziehen, obwohl *Roger et Ghika* auf Grund ihrer Untersuchungen zur Annahme gelangen, daß ersterer unter dem Einfluß der Infektionskrankheit „verjüngt“ wird und in ihm die schlummernden, blutbildenden Eigenschaften wieder wach werden, wodurch er dem Bilde eines wuchernden Knochenmarks entspricht. — Es bleiben also die Milz und die Lymphknoten übrig.

Die erstere weist immer, wie ich schon hervorhob, eine Reaktion bei den Infektionskrankheiten auf, und zwar fast immer eine volle myeloide Reaktion — d. h. in ihr werden Myelocyten, Erythroblasten, Normoblasten und Megakaryocyten beobachtet; dagegen ist diese Reaktion im Thymus nicht voll und beschränkt sich nur auf die Granulopoiese. Es bleiben also nur die Lymphknoten übrig, die auf die Toxämien, ebenso wie der Thymus, hauptsächlich mit einer Granulopoese reagieren, wobei letztere am ausgeprägtesten in den späteren Stadien der Toxämie ist (Ssyssojew). Der Unterschied zwischen den Lymphknoten und dem Thymus liegt nur im Grade der Entwicklung der Granulopoese. Nach meinen Beobachtungen ist dieselbe im Thymus ausgeprägter als in den Lymphknoten.

#### Literaturverzeichnis.

- 1) Askanazy, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **222**. 1915. —
- 2) Dudgeon, Journ. of pathol. a. bacteriol. **10**, 173. 1905. — 3) Dwornitschenko, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., 3. Folge **14**, 51. 1897. — 4) Farret zit. nach Wiesel. — 5) Fischer, Olga, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **20**, H. 3. 1917. — 6) Fulci, F., Nota praevent. Pathologia 1913, t. V, 259. Ref. Fol. haematol. **15**, H. 4, S. 270. 1914. — 7) Hammar, Anat. Anz. **20**. 1905; Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. Suppl. 1906; 1907; Erg. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **19**. 1910. — 8) Hart, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**, **210**, **214**. 1912; **224**. 1917. — 9) Heineke, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **14**. 1905. — 10) Hutinel, zit. nach Wiesel. — 11) Jonson, Arch. f. mikroskop. Anat. **73**. 1909. — 12) Kiyono, K., Die vitale Carminspeicherung 1914. — 13) Laudenbach, Zentralbl. f. Physiol. **9**, 629. 1895. — 14) Löw, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 24, S. 418. — 15) Maximow, A., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. 1907; Arch. f. Anat., Embryol. u. Histol. **1**. 1915. russ. — 16) Mettenheimer, H., Jahrb. f. Kinderheilk. **46**. 1898. — 17) Pappenheimer, Alw., The Americ. journ. of anat. **14**, Nr. 3. 1913. Ref. Fol. haematol. **15**, H. 2, S. 64. 1913. — 18) Regaud et Crémieu, Compt. rend. de la soc. de biol. 9. Mai 1913, No. 16, p. 960. — 19) Retterer et Lelièvre, Compt. rend. de la soc. de biol. **74**, 445. 1913. — 20) Roger, H. et Ghica, Journ. de physiol. et pathol. général **12**, 712. 1900. — 21) Rudberg, H., Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1907, Suppl.-Bd. — 22) Ruhraeh, Lancet **81**. 1903. — 23) Schaffer und Rabl, zit. nach Wiesel. — 24) Ssyssojew, Th., Experiment. Untersuch. über die myel. Metaplasie. Vortr. geh. in der Petersb. pathol. Gesellsch. 1921. Ref. Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. **36**, H. 3. 1923; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1924. — 25) Utterström, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. **22**, 550. 1910. — 26) Weidenreich, Die Leukocyten und verwandte Zellformen 1911; Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 48. — 27) Weill, P., Arch. f. mikr. Anat. **83**, 305. 1913; **93**. 1919. — 28) Wiesel, Jos., Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. **XV**, Abt. II. 1911.