

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Laboratorium des staatlichen Instituts für Medizinische Wissenschaften zu Leningrad [St. Petersburg]. — Vorstand: Prof. Th. Ssyssojew).

Über die morphologische Reaktion der Gland. Thymus auf die Einführung eines Fremdkörpers.

Von

Prosektor Dr. med. Viktor Wituschinski.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Mai 1926).

In der vorliegenden Arbeit stellte ich mir zum Ziele das Studium der fortlaufenden Veränderungen, die der Zellbestand der Gland. Thymus infolge einer Verletzung dieses Organs durchmacht. Dabei hatte ich hauptsächlich im Sinne, die Reaktion der epithelial-retikulären Zellen, d. h. jener Elemente, die ihrer Abstammung gemäß zwar entodermal erscheinen, ihren biologischen Eigenschaften nach — ihren funktionellen Fähigkeiten aber — den mesodermalen Zellen gleichgestellt werden und in die Gruppe der Zellen des retikulo-endotheliellen Systems eingereiht werden können (*Lubarsch*). Was die Literatur dieser Frage anbetrifft, so fand ich nur eine Arbeit von *Fulci*, in der die experimentellen Untersuchungen dasselbe, wie das von mir gestellte Ziel verfolgten, wobei aber eine etwas andere Methodik angewandt wurde. Dieser Forscher verfuhr derart, daß er einen Teil des Thymus resezierte und dadurch regenerative Vorgänge hervorrief, wobei er eine Vermehrung und eine weitere Umwandlung der epithelial-retikulären Zellen beobachtete.

Ohne ausführlich auf diese Arbeit einzugehen, möchte ich hier nur kurz auf die betreffenden Schlußfolgerungen eingehen, die in einer direkten Beziehung mit dem von mir gestellten Ziele stehen und deshalb im gegebenen Falle von besonderem Interesse sind. *Fulci* gibt an:

1. Das Stroma, welches sich bei der Regeneration neu bildet, verdankt seinen Ursprung sowohl den epithelial-retikulären Zellen, als auch den Elementen des Bindegewebes.

2. Unter den Zellen, die aus den Bindegewebelementen entstehen, werden besondere „Degenerationszellen“ hervorgehoben, die die Makrophagen bilden.

3. Die epithelial-retikulären Zellen können Lymphocyten bilden und umgekehrt, können auch die Lymphocyten in epithelial-retikuläre Zellen übergehen.

4. Die auftretenden Granulocyten und Plasmazellen werden als eingewanderte und nicht als am Orte entstandene Gebilde betrachtet.

Versuchsmaterial und Methodik.

Ich führte die Versuche an jungen 4–5monatigen Kaninchen und Kätzchen aus, denen in den Thymus, der in den meisten Fällen gut ausgebildet war, ein Fremdkörper eingeführt wurde.

Die Operation wurde bei Katzen unter Äther-Chloroformnarkose, bei Kaninchen unter Morphiumnarkose (0,5 ccm einer 1 proz. Lösung subcutan) ausgeführt. Es wurde ein Schnitt durch die Haut über dem Brustbein angelegt, der auf den Hals fortgesetzt wurde; die Ränder der Wunde wurden beiderseits ein Stück weit abpräpariert. Daraufhin wurde das Brustbein gespalten bzw. die Rippenknorpel durchtrennt. Bei meinen ersten Versuchen wollte ich größere Knochenverletzungen vermeiden und schnitt deshalb linkerseits die ersten 3–4 Rippenknorpel an der 1. Sternalis durch; um dabei das Operationsfeld möglichst weit zu eröffnen, durchschnitt ich auch den unteren Ansatz der linken M. sternocleidomastoideus. Jedoch veranlaßten mich die unmittelbare Nachbarschaft des linken Pleurablattes, der subelavialen Gefäße und besonders der Art. mammaria sin., im weiteren auf die Methode von *Basch* überzugehen. In diesem Falle wurden die Ansatzstellen beider M. sternocleidomastoidei von Manubrium sterni losgelöst, das letztere daraufhin fest mit einer Pinzette fixiert und das Sternum mit einer Schere von oben bis zur 3. Rippe gespalten. Der Thymus, hauptsächlich dessen oberer Teil, wurde von dem umgebenden Bindegewebe befreit und vorsichtig etwas aus der Wunde emporgehoben. Nun wurde der Fremdkörper in den Thymus eingeführt, als solcher diente eine sorgfältig desinfizierte Celloidinnadel. Im weiteren wandte ich Celloidinfäden an. Ein solcher Faden, doppelt zusammengelegt, wurde mit Hilfe einer gewöhnlichen Nadel durch das Thymusgewebe gezogen. Nach der Zurücklagerung des Thymus wurden Muskeln und Haut vernäht; das Anlegen von Nähten auf das Sternum oder die Knorpel hielt ich für überflüssig, da durch starkes Zusammenziehen der Mm. pectoralis ein Zusammenrücken der Ränder des gespaltenen Sternums erzielt wurde. Zum Schluß wurde die Operationsstelle mit Jodtinktur bepinselt und ein trockener Verband angelegt. Die Tiere vertrugen im allgemeinen die Operation gut, einige von ihnen fingen recht bald darauf an zu fressen. Am nächsten Tage nach der Operation wurden die Bewegungen freier. Von Verwicklungen, die bei den Operationen beobachtet wurden, kann ich arterielle und venöse Blutungen erwähnen, die durch einfache Tamponade leicht zum Stehen gebracht wurden, außerdem Pleuraverletzungen und Pneumothorax. Die Verletzungen der Pleura kamen entweder bei unvorsichtiger Spannung derselben zustande oder waren durch Abweichungen der Lage beider Pleurablätter bedingt. So z. B. wurde bei einem Kätzchen die rechte mediastinale Pleura von der unteren Scherenbranche durchbohrt im Moment, wo das Sternum gespalten wurde; es erwies sich dabei, daß die betreffende Pleura über die Mittellinie nach links verlagert war. Bei einseitigem Pneumothorax kam es, nach vorübergehender Atemnot, wieder zu einer Ausgleichung der Atmung und die Tiere erholten sich.

Im ganzen wurden 16 Kaninchen und 8 Kätzchen operiert. Ein Kaninchen ging während der Operation infolge doppelseitigem Pneu-

mothorax ein, die Pleura wurde dabei verletzt beim Versuche, den an Umfang verringerten und abgeflachten Thymus freizulegen. Die Operation gelang somit in 23 Fällen. 5 Fälle mit Kaninchen jedoch mußten ausgeschlossen werden: ein Teil infolge hinzugetretener Infektion, die übrigen infolgedessen, daß der Fremdkörper aus dem Gewebe herausgefallen war oder in demselben nicht aufgefunden werden konnte. Somit also wurden der histologischen Untersuchung im ganzen 18 Fälle unterzogen. Es muß erwähnt werden, daß jedes Mal, bevor der Fremdkörper in den Thymus eingeführt wurde, ein Stückchen, von dem letzteren herausgeschnitten wurde, das bei den weiteren Untersuchungen als entsprechende Kontrolle diene.

Das zu untersuchende Material wurde in Zenker-Formol-Gemisch und 10 proz. Formalin fixiert. Einbettung in Celloidin. Die Schnitte von 6—7 μ Dicke hauptsächlich mit Azur-Eosin gefärbt. Außerdem wurde Färbung nach *van Gieson* mit *Heidenhains* Eisenhämatoxylin, nach *Mallory*, mit Sudan III, Nielblausulfat und die Eisenreaktion nach *Hueck* angewandt.

Das allgemeine Reaktionsbild des Thymusgewebes auf den Fremdkörper.

Die Versuchstiere wurden in verschiedenen Zeiträumen von 1 Stunde bis zu 4 Wochen getötet. 24 Stunden nach der Operation, zuweilen auch früher fand ich den Thymus mit dem Sternum durch lockeres Bindegewebe verbunden. In den früheren Versuchszeitabschnitten erscheint das Gewebe auf der Schnittfläche in der Nähe der Stelle, wo der Fremdkörper gelegen ist, von rosa Farbe, die im weiteren Verlauf in einen blassen Farbton übergeht. Bald nachdem die Nadel eingeführt worden ist, verfällt das Gewebe in der nächsten Umgebung der Nekrose und erscheint nun in Form von blaß sich färbenden, feinkörnigen Massen. Die kleinen Venen und Capillaren füllen sich stark mit Blut, um den Fremdkörper herum treten Blutergüsse auf. Das Bindegewebe wird von ödematöser Flüssigkeit durchtränkt, die die blaßgefärbten Fasern auseinanderdrängt.

2 Stunden nach der Operation treten polymorphkernige Leukocyten auf. Diese Zellen füllen das Lumen der Capillaren bzw. der kleinen Venen aus. Man kann sie aber auch gruppenweise neben den Gefäßen liegend beobachten, von wo aus sie weiterhin zum Fremdkörper wandern und nun hierselbst sich anhäufen. Ihre Anzahl nimmt allmählich zu und ungefähr nach 24 Stunden umgeben sie den Fremdkörper von allen Seiten in Form eines Walles. Beim Kaninchen häufen sich dabei fast ausschließlich pseudoeosinophile Leukocyten an, bei den Katzen vorerst neutrophile polymorphkernige Leukocyten und erst nach Ablauf von 24 Stunden beginnen in geringer Anzahl eosinophile aufzutreten. Zwischen den polymorphkernigen Leukocyten liegen hier auch zerstreute Lymphocyten von verschiedener Größe. Diese sind Reste jener Zellen des Thymuslappchens, welches bei der Einführung des Fremdkörpers zerstört worden ist, jedoch scheinen diese Lymphocyten auch zum Teil aus Histiocyten (Adventitialzellen) neu entstandene Zellen zu sein. Nach Verlauf von 24 Stunden treten Veränderungen im Bestande der Zellen auf, die den Fremdkörper umgeben. Es treten Histiocyten auf: Zellen von

recht großem Umfang, mit basophilem wabigem Protoplasma und einem blassen Kern, der eine zarte Chromatinstruktur und einen deutlich ausgeprägten Nucleolus besitzt. Die Form der Zellen ist; bald eine längliche bzw. der Zellkörper weist Fortsätze auf, bald eine mehr runde oder amöboide. Diese Zellen nehmen an Zahl zu und offenbaren dabei die ihnen eigene phagocytäre Eigenschaft, indem sie sich zu großen kugelförmigen Gebilden umwandeln, die von Zellzerfallsprodukten ausgefüllt sind, welche den Zellkern an die Peripherie drängen (Makrophagen).

Das Protoplasma der Histiocyten enthält Fett, zumeist in Form von kleinen Tröpfchen, die Menge desselben ist in manchen Zellen so bedeutend, daß die Fetttropfen den Kern vollkommen verdecken. Anisotrope Fette sind dabei in recht geringer Menge vorhanden. Was den Eisengehalt in den erwähnten Zellen anbetrifft, so ist er im allgemeinen gering, in etwas größeren Mengen tritt das Eisen in jenen Histiocyten auf, welche in der Nähe von Blutungen gelegen sind. Die beschriebenen Histiocyten entstehen hauptsächlich aus epithelial-reticulären Zellen, von denen im weiteren ausführlicher die Rede sein wird; teilweise jedoch entstehen sie aus den seßhaften Elementen des Bindegewebes und den adventitiellen Zellen. Zwischen den Histiocyten kann man am 2. Tage nach Einführung des Fremdkörpers vereinzelte Plasmazellen antreffen und am 3. Tage Myelocyten, zumeist pseudoeosinophile. In dem Maße, als am Fremdkörper die Histiocyten sich ansammeln, wird die Zahl der pseudoeosinophilen Leukocyten allmählich geringer. Viele von ihnen werden hier am Orte zerstört. Am 5.—7. Tage ist der Fremdkörper schon von einer breiten Schicht von Histiocyten umringt. In dieser Zellschicht lassen sich 2 Zonen unterscheiden: eine innere, die zur Celloidinnadel gerichtet ist, aus Zellen von einer mehr abgerundeten Form besteht, und eine äußere, in der die Zellen einigermaßen zusammengedrückt und in die Länge gezogen sind. Stellenweise fließen die Histiocyten zu syncytiumartigen Gebilden zusammen, welche in Form von Inseln verschiedener Größe in der Umgebung des Fremdkörpers zerstreut liegen oder auch ringförmig die abgestorbenen Gewebsteile umgeben. Unter den Histiocyten sind Mitosen recht häufig. Mitosen werden auch im Syncytium angetroffen, wo man verschiedene Stadien der Kernteilung beobachten kann, was zweifelsohne auf den Zuwachs dieser Gebilde auch auf dem Wege ihrer örtlichen Vermehrung hinweist. Ungefähr am 5. Tage nach der Operation beginnen zwischen den Zellen, die den Fremdkörper umgeben, in der Grundsubstanz Fasern aufzutreten, die sich nach *Mallory* in einer bläulichen oder einer dunkleren blauen Farbe färben. Die Fasern von verschiedener Dicke lagern sich hauptsächlich zwischen den abgeflachten Zellen der äußeren Zone. Zwischen den Zellen der inneren Zone werden ebenfalls vereinzelte Fasern angetroffen; jedoch sind diese dünner und treten in geringerer Menge auf. Auf welche Weise diese Fasern entstehen — ob auf dem Wege einer Differenzierung des Zellprotoplasmas der „Desmoblasten“ in ein Endoplasma und ein Ektoplasma mit einer Umwandlung des letzteren zu der Grundsubstanz, wie das von *Zawarzin* beschrieben wird bei seinen Beobachtungen über die entzündliche Neubildung des Bindegewebes bei *Anadonta* — oder auf einem anderen Wege, konnte ich bei meinen Untersuchungen nicht entscheiden. Jedenfalls sehen wir, daß gleichzeitig mit einer Entwicklung der Grundsubstanz Veränderungen in den Zellen selbst auftreten. Die Histiocyten, deren größter Teil Abkömmlinge sowohl der epithelial-reticulären, als auch der adventitiellen Zellen darstellt, verwandeln sich in unbewegliche Zellen von langer ausgezogener Form mit ovalem länglichem, zart gebautem Kern in Fibroblasten.

2 Wochen, nachdem der Fremdkörper eingeführt worden ist, hat sich um denselben herum eine vollkommen entwickelte bindegewebige Kapsel mit morphologisch reifen Fibroblasten gebildet. Dieser Art

sind die fortlaufenden Veränderungen im Laufe des gesamten Entzündungsvorganges im Thymusgewebe, die sich am Fremdkörper abspielen. Nun sollen die charakteristischen Veränderungen der einzelnen Zellformen des Thymus beschrieben werden.

Epithelial-retikuläre Zellen.

Die Reaktion seitens der retikulären, oder, richtiger, der epithelial-retikulären Zellen tritt ziemlich früh auf.

7 Stunden nach der Operation erscheinen die Zellen derart vergrößert, daß sie schon bei schwacher Vergrößerung in den benachbarten Teilen neben dem Fremdkörper als große blasser Bezirke auf der dunklen Fläche der Lymphocyten erscheinen. Derartige vergrößerte Zellen, zumeist von kugelförmiger Form, besitzen ein blasses Protoplasma und einen großen ovalen oder runden, ebenfalls blassen saftigen Kern. Das Chromatingerüst des Kernes ist äußerst fein und tritt deshalb schwach hervor, deutlicher ausgeprägt erscheint im Kern der Nucleolus. Aus einigen nebeneinandergelegenen Zellen entstehen durch Zusammenfließen Riesenzellen. Das Protoplasma dieser letzteren ist mitunter feinkörnig und besitzt schwach acidophile Eigenschaften, die Kerne, zuweilen in recht großer Anzahl, lagern sich an der äußeren Peripherie der Zelle. Entsprechend der Vergrößerung und der Bildung von Riesenzellen, tritt in diesen Zellen eine sehr lebhaft Phagocytose auf. Vorwiegend werden zerstörte Lymphocyten aufgenommen. Bei starker Überladung des Zellleibes mit aufgenommenen Kernbruchstücken wird der Zellkern abgeflacht und zum Rande verdrängt (Abb. 1).

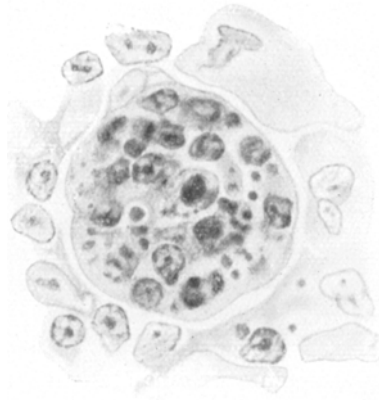


Abb. 1. Kaninchen. Versuch v. 12 tåg. Dauer. Makrophagen aus epithelial-retikulären Zellen.

Ebensolche phagocytierende Riesenzellen sind von *Rudberg* (Kaninchenthymus) und *Ssysojew* im menschlichen Thymus bei der pathologischen Rückbildung desselben beschrieben worden.

Weiterhin beginnen die epithelial-retikulären Zellen sich lebhaft zu vermehren und lösen sich vom allgemeinen retikulären Verband los. Unter ihnen werden häufig Mitosen beobachtet: große mit verhältnismäßig langen, recht lose gelagerten Chromosomen. In dem Maße, wie die Zellen neu gebildet werden, rücken sie allmählich in der Richtung des Fremdkörpers ab, wo sie sich schon in die früher erwähnten Histiocyten verwandeln. Am 5. Tage erreicht die Reaktion ihren Höhepunkt. Die Thymusläppchen, die am nächsten zum Fremdkörper gelegen sind, büßen bis zu einem gewissen Grade ihren normalen Bau ein, wobei das Bild an jene Veränderungen erinnert, welche von *Bienert* bei der Alters- und pathologischen Rückbildung dieser Drüse beschrieben worden sind. Die Veränderungen, welche die Läppchen erleiden, hängen einerseits von der Vermehrung der epithelial-retikulären Zellen ab, andererseits von der Verringerung der Zahl der Lymphocyten. Dabei leidet entweder nur die Peripherie des Läppchens, wo dem äußeren Rande der Rindensubstanz entlang, an der Grenze des Bindegewebes sich ein heller Saum aus den epithelial-retikulären Zellen bildet, oder

auch es verfällt dieser epithelial-retikulären Umwandlung ein weit größerer Teil des gesamten Läppchens. Wie aber in dem einen, so auch in dem anderen Falle entstehen die Veränderungen in jenem Teil des Läppchens, der zum Fremdkörper gerichtet ist.

An Präparaten des Falles von 7-tägiger Dauer läßt sich schon eine bedeutende Verringerung der Reaktion seitens des epithelial-retikulären Gewebes feststellen, was darin seinen Ausdruck findet, daß die Zellen an Umfang abnehmen und nicht mehr jene großen Anhäufungen bilden. In manchen Fällen aber zieht sich die Reaktion auch bis zum 10. Tage hin.

Nach Ablauf von 2—3 Wochen tritt eine vollkommene Beruhigung ein und die Drüsenläppchen gewinnen wieder das normale Aussehen mit deutlich differenzierter Rinden- und Markschiebt. Wenn von der Reaktion der epithelial-retikulären Zellen gesprochen wird, muß besonders der Umstand hervorgehoben werden, daß sich diese Zellen in Fibroblasten verwandeln. Daß retikuläre Zellen, allerdings nicht epithelialer, sondern mesodermaler Herkunft, sich zweifelsohne derartig umwandeln können, dafür gibt es in der Literatur eine Reihe von Hinweisen (*Babkina*, *Alfejeva*, *Chlopin*, *Paunz*, *Zawarzin*, *Ssyssojew*).

Bei meinen Untersuchungen über den Thymus hatte ich Gelegenheit, mich zu überzeugen, daß auch die retikulären Zellen epithelialen Ursprungs auf dem Wege einer allmählichen Differenzierung ebenfalls imstande sind, sich vorerst in Histiocyten und darauf in seßhafte Zellen, Fibroblasten oder in sog. „Desmocysten“, nach der Bezeichnung von *Chlopin* zu verwandeln. Die Histiocyten, die in der Nähe des Fremdkörpers sich durch größeren Umfang und eine mehr abgerundete Form auszeichnen, gewinnen in dem Maße, als sie vom Fremdkörper weiter entfernt zu liegen kommen, eine allmählich immer mehr abgeflachte Form. Dabei gewinnen der Zelleib und Zellkern vorerst eine mehr ovale, im weiteren aber eine stark in die Länge ausgezogene und abgeflachte Form. In den Zellen, die sich auf solche Weise differenzieren, hat der Kern eine blasse Färbung und weist einen zarten Bau auf, wie er den Kernen von Histiocyten eigen ist. Dagegen aber zeichnet sich der Kern bei Zellen, die schon vollkommen den Fibroblasten gleichen, durch eine noch zartere, kaum erkennbare Chromatinstruktur aus, wobei er in sich 1—2 deutlich ausgesprochene Nucleolen bewahrt, die bei Histiocyten beobachtet werden. Das Protoplasma bleibt in den sich differenzierenden Zellen schwach basophil.

Somit hatte die Reaktion seitens der epithelial-retikulären Zellen einen ausgesprochen fortschreitenden Charakter und unterschied sich fast in nichts von der Reaktion der retikulären Zellen mesodermalen Ursprunges, wie bei Einführung eines Fremdkörpers von *Babkina* in verschiedenen blutbildenden Organen und von *Ssyssojew* in der Nebenniere beschrieben ist.

Lymphocyten.

Die Reaktion seitens der Lymphocyten äußert sich im allmählichen Zerfall derselben. Dabei verfallen dem Untergange hauptsächlich

die kleinen Lymphocyten. Die degenerativen Veränderungen in diesen Zellen bestehen hauptsächlich in Karyorhexis und Karyolysis; diese beiden Veränderungsformen können auf verschiedene Weise sich miteinander verbinden.

In den frühen Entzündungsstadien, schon nach Ablauf der ersten Stunde, beginnen die Lymphocytenkerne, infolge der Verdichtung der Chromatinsubstanz, sich mit Azur mehr diffus und stärker zu färben. Die regelmäßige runde Form des Kernes wird bei Eintreten der Pyknose durch eine unregelmäßige, eckige ersetzt. Im weiteren Verlauf, ungefähr nach 7—12 Stunden, zerfällt der Kern in einzelne Teilstücke (Karyorhexis).

Ein Teil der Lymphocyten liegt frei im Gewebe, ein Teil aber wird zu dieser Zeit von den schon vergrößerten epithelial-retikulären oder Riesenzellen phagocitiert. Bei der Karyolyse tritt im Zentrum oder am Rande des Kernes, infolge Auflösung des Chromatins, ein heller Fleck auf, welcher sich allmählich vergrößert und den Kern in einen sich dunkel färbenden Ring oder Halbmond verwandelt. Zwischen den zerfallenden Lymphocyten kann man die Bildung von großen Anhäufungen der sich befreienden Chromatinsubstanz beobachten. Diese Chromatinmassen haben meistens das Aussehen von Kugeln, die sich stark in einem dunklen Ton färben und fallen schon bei schwacher Vergrößerung auf. Sie kommen entweder unmittelbar am Rande des Fremdkörpers vor, oder bilden bedeutendere Anhäufungen in den benachbarten Drüsenläppchen. Ebensolche massenhafte Chromatinanhäufungen im Thymusgewebe sind von *Fulci* beschrieben worden.

Vergleicht man die von mir geschilderten Veränderungen, die in den Lymphocyten unter dem Einfluß des Fremdkörpers, d. h. infolge einfacher mechanischer Reizung auftreten, mit den Veränderungen, die von *Heineke* und *Rudberg* bei Einwirkung von Röntgenstrahlen und von *Ssyssojew* unter dem Einfluß von Bakterientoxinen beschrieben worden sind, so kann man sich leicht überzeugen, daß die Lymphocyten des Thymus, insbesondere die kleinen, in allen Fällen auf gleiche Weise unabhängig von der Natur des Reizes reagieren, und daß die Reaktion nur in den erwähnten Veränderungen besteht.

Im weiteren wird zum 3. bis 5. Tage das Entzündungsgebiet von den Zelltrümmern befreit, die Hauptrolle spielt dabei die phagocytäre Eigenschaft der epithelial-retikulären Zellen, eine gewisse Beteiligung kommt auch den Lymphgefäßen zu. In den Drüsenläppchen tritt nun eine lebhafte Lymphocytenvermehrung auf, wobei zahlreiche Mitosen erscheinen und nach Verlauf einer Woche gewinnen die Läppchen ein vollkommen normales Aussehen, früher, als der Vorgang der Bindegewebskapselbildung abgeschlossen ist.

Wenn ich auch die Möglichkeit einer Entstehung der Lymphocyten aus den epithelial-retikulären Zellen (*Fulci*) nicht in Abrede stelle, möchte ich aber bemerken, daß ich über keine sicheren Tatsachen verfüge, die im beweisenden Sinne zugunsten dieser Möglichkeit sprechen; desgleichen fehlen auch im gegebenen Falle irgendwelche Beweise für eine Bildung von epithelial-retikulären Zellen aus Lymphocyten, wie es *Fulci* und *Goldner* beschreiben.

Das Endothel.

7 Stunden nach Einführung des Fremdkörpers läßt sich eine Quellung des Endothels, hauptsächlich in den kleinen Venen und Capillaren, beobachten, die in der Nähe des Fremdkörpers gelegen sind. Die Kerne der Endothelzellen werden größer, runden sich ab und die großen Zellkörper ragen weit in das Gefäßlumen hinein. Außerdem findet eine Vermehrung der Endothelzellen statt und es treten in denselben Mitosen auf. Diese Neubildung der Endothelzellen hängt teilweise mit der Neubildung von Capillaren zusammen, die Hand in Hand geht mit der Bildung des Granulationsgewebes um den Fremdkörper herum; aber offenbar hängt dieser Umstand teilweise auch mit der Bildung von neuen Zellen zusammen, die sich extravasculär lagern. (Abb. 2 u. 3.)

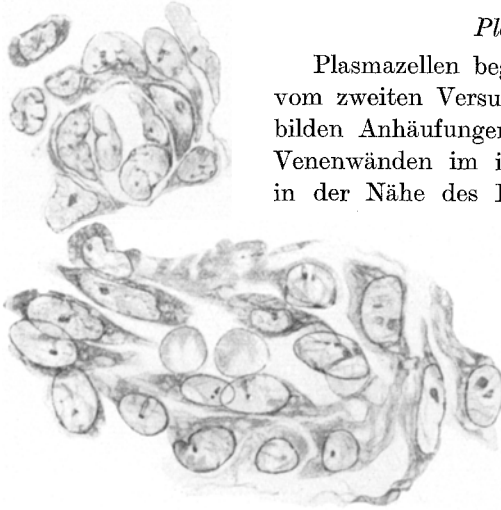


Abb. 2. Kaninchen. Versuch v. 5 tág. Dauer. Vermehrung der Endothelzellen in den Capillaren.

Plasmazellen.

Plasmazellen beginnen in größerer Anzahl vom zweiten Versuchstage an aufzutreten. Sie bilden Anhäufungen neben den Capillar- oder Venenwänden im interlobulären Bindegewebe in der Nähe des Fremdkörpers. Vereinzelte

Zellen werden auch in der Rindenschicht der Lobuli angetroffen. Die Mehrzahl der Plasmazellen ist vom Typus *Marschalko*. Die Größe der Zellen ist größeren Schwankungen unterworfen. Zwischen derartigen typischen Plasmazellen von abgeschlossener Bauart kommen auch junge Übergangsformen

vor. Am dritten Tage treten unter ihnen degenerative Formen auf mit pyknotischen Kernen und auch Zellen mit hyalinen Einschlüssen im Protoplasma von kugliger oder krystalloider Form. Was den Ursprung der Plasmazellen anbetrifft, so erscheinen die Adventitialzellen als deren am meisten wahrscheinliche Quelle; hierfür sprechen die zahlreichen Übergangsformen zwischen diesen Zellen und den Plasmazellen, welche von mir beobachtet werden konnten.

Mastzellen.

Die Reaktion der Mastzellen auf den Fremdkörper konnte nur in der Thymus der Katze verfolgt werden, wo die betreffende Granulation, trotz Anwendung wässriger Fixierungsmittel, in den entsprechenden Zellen gut bewahrt bleibt. Die Mastzellen werden in verschiedener Anzahl auch im Thymus von jungen Katzen, auch normalerweise angetroffen, worauf *Fulci* und *Maximow* hinweisen; letzterer fand sie in

den embryonellen Perioden. Ich kann diesen Befund bestätigen auf Grund meiner Untersuchungen der Vergleichsschnitte. Diese Zellen liegen zumeist im interlobulären Bindegewebe in der Nähe der Venen oder Capillaren, sie werden aber auch im Inneren der Läppchen angetroffen.

Zumeist sind es basophile Leukocyten. Die Größe der Zelle wechselt sehr. Der Kern ist zumeist dunkel, besitzt eine grobe Struktur und seine Form, entsprechend der Zellform, ist bald eine runde, bald eine mehr längliche, ovale. In dem schwach acidophilen Protoplasma ist eine große Anzahl von Granula enthalten, die von verschiedener Größe sind und eine rotviolette Farbe besitzen. Diese basophilen Leukocyten werden auch in der Umgebung des Fremdkörpers angetroffen, wo ihre Anzahl unter dem Einfluß des entzündungserzeugenden Reizes vermehrt sein kann. Am 2.—3. Tag nach der Operation erscheinen junge unreife Formen dieser Zellen, und zwar basophile Myelocyten. Als kennzeichnende

Eigenschaft derartiger Myelocyten erscheint ein großer heller, saftiger Kern mit zartem Chromatingerüst und mit einem Nucleolus, der immer deutlich ausgebildet ist. In dem schwach basophilen Protoplasma sind die Granula in geringerer Anzahl, im Vergleich zu den Leukocyten, enthalten; die Zellform ist bald eine runde, bald eine länglich-ovale. An manchen Schnitten konnte man deutlich verfolgen und sich überzeugen, daß diese Myelocyten sich aus den adventitiellen Zellen der Capillaren bilden, welche in der Nähe des Fremdkörpers gelegen waren. Dabei beginnt im schwach basophilen Protoplasma derartiger adventitieller Zellen, die in unmittelbarer Nähe der Capillaren liegen, allmählich eine basophile Granulation aufzutreten, wie es aus der Abb. 4 ersichtlich ist.



Abb. 3. Kaninchen. Versuch v. 8 tág. Dauer. Mitose im Endothel des Capillars.

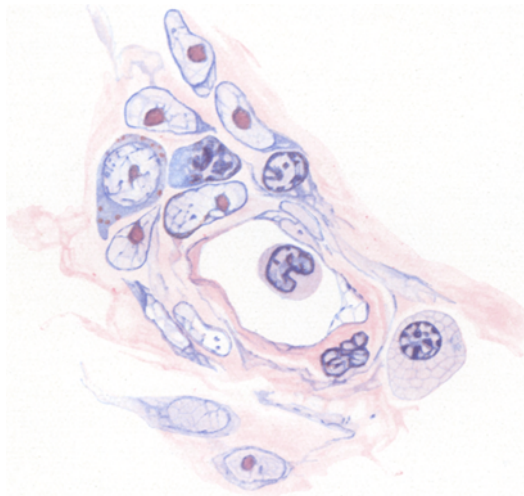


Abb. 4. Kätzchen. Versuch v. 2 tág. Dauer. Capillar in der Nähe des Fremdkörpers. Links vom Capillar inmitten adventitieller Zellen basophiler Promyelozyd.

Die Entstehung derartiger Mastzellen aus Lymphocyten oder Plasmazellen, worauf *Weill* und andere Untersucher hinweisen, ist nicht ausgeschlossen, jedoch mit dem Vorbehalt, daß diese Lymphocyten

und Plasmazellen aus den adventitiellen Zellen entstanden sind. Jedenfalls entwickeln sich die Mastzellen in der Thymus an Ort und Stelle und stellen nicht jene eingewanderten Zellen dar, von welchen *Fulci* spricht.

Pseudoeosinophile und eosinophile Zellen.

Beim Kaninchen konnte ich unter dem Einfluß der aseptischen Entzündung im Thymus eine gewisse Verstärkung, hauptsächlich der pseudoeosinophilen Granulopoese beobachten. Man darf deshalb nur von einer Verstärkung der Granulopoese sprechen, weil beim Kaninchen, wie bekannt, im Thymus auch normalerweise an der Peripherie der Läppchen Myelocyten, vornehmlich pseudoeosinophile angetroffen werden. Beim Kaninchen findet am 3. bis 5. Tage nach der Operation eine bedeutende Vermehrung der Anzahl der pseudoeosinophilen Myelocyten statt, es treten auch öfters Mitosen in ihnen auf. Außer den Myelocyten werden auch die früheren Entwicklungsformen der granulierten Gebilde — die Promyelocyten — und die späteren Formen Metamyelocyten und polymorphkernige Leukocyten angetroffen. Die verschiedenen Formen der granulierten Elemente kann man am Rande des Läppchens und auch im interlobulären Bindegewebe antreffen. (Abb. 5.) Diese gesamte Reihe der Übergangsformen und die recht häufigen Mitosen unter ihnen, zwingen zur Annahme einer Granulopoese im Thymus und zwar einer autochthonen. Die Möglichkeit einer örtlichen Granulopoese im Thymus wird durch manche Literaturangaben bestätigt. So fanden *Regaud* und *Cremien* im Thymus bei dessen Rückbildung nach Röntgenbestrahlung eine vollständige Hämoopoese. *Weidenreich* und *Weill* fanden im Thymus beim Menschen und bei der Ratte granulierten Zellen, darunter auch junge Formen, Myelocyten, und weisen auf ihre örtliche Entstehung hin. *Ssysojew* stellte im kindlichen Thymus bei dessen Rückbildung bei Infektionskrankheiten Myelocyten, vornehmlich mit spezieller, neutrophiler Granulation fest, deren Entwicklung im eigentlichen Parenchym, so auch im interlobulären Bindegewebe verfolgt werden konnte, im letzteren lagerten sie sich intracapillär.

Was die Bildung der Myelocyten anbetrifft, so kann man im Thymusgewebe unter den beschriebenen Zellen immer eine besondere ungranulierte Zellart feststellen, die ihrem Aussehen nach an einen großen Lymphocyt erinnert. Vergleicht man diese Zelle mit den Myelocyten, oder noch besser, mit den Promyelocyten, so läßt sich leicht feststellen, daß zwischen ihnen eine große morphologische Ähnlichkeit besteht. Diese Zelle stellt die Mutterzelle für alle granulierten Leukocyten dar, es ist der sog. Hämocytoblast, welcher auf dem Wege einer allmählichen Differenzierung eine Reihe der oben beschriebenen Über-

gangformen geben kann. An der Entwicklung des Hämocytoblasten können meines Erachtens zwei Zellformen teilnehmen: die adventitiellen Zellen der Capillaren des Thymus und sehr wahrscheinlich die vergrößerten epithelial-retikulären Zellen, welche sich in gewissem

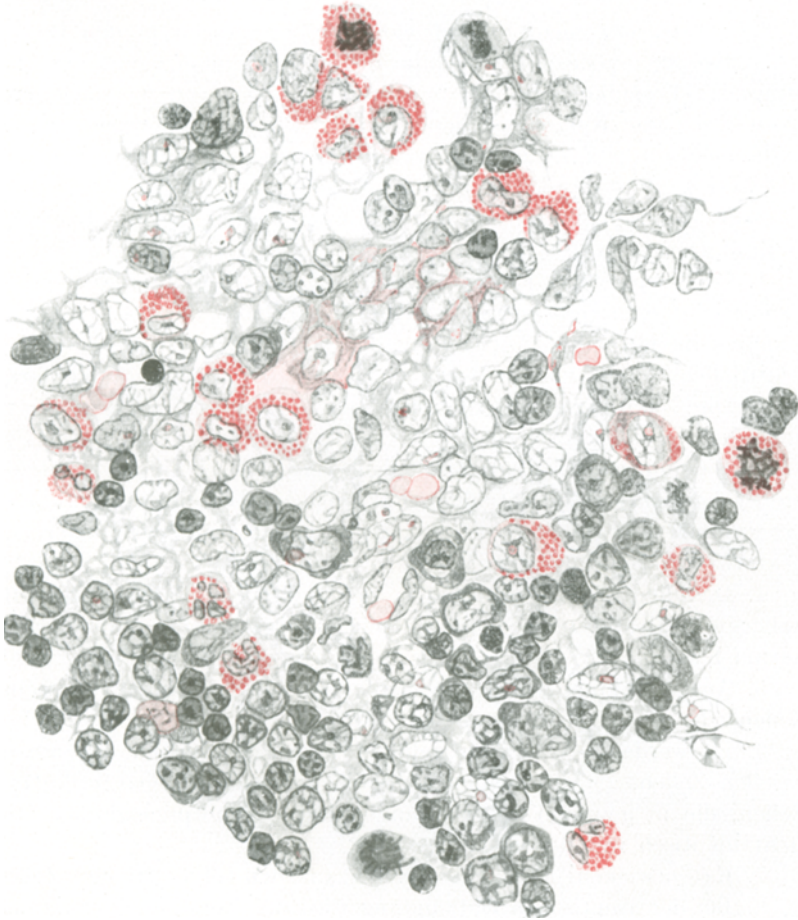


Abb. 5. Kaninchen. Versuch v. 5 täg. Dauer. Rand des Thymuslappchens in der Nähe des Fremdkörpers. Vermehrung epithelial-reticulärer Zellen (Mitosen) und pseudoeosinophile Granulopoese.

Entwicklungsstadium in morphologischer Hinsicht fast in nichts von den ersten unterscheiden.

Außer den pseudoeosinophilen Leukocyten werden hin und wieder in der Nähe des Fremdkörpers auch eosinophile Myelocyten angetroffen, jedoch war ihre Anzahl bedeutend geringer. Megakaryocyten und Erythroblasten konnten nicht festgestellt werden. Somit beschränkt

sich der Blutbildungsvorgang im Thymus unter dem Einfluß einer mechanischen Reizung bloß auf die Granulopoese und ist somit ein partieller.

Konzentrische Hassalsche Körperchen.

Es gelang mir nicht, irgendwelche Veränderungen in den Hassalschen Körperchen festzustellen, die im Zusammenhange mit der Wirkung des Fremdkörpers auf die zweierlei Arten von Versuchstieren (Kaninchen und Katzen), stehen würden. Diejenigen Körperchen, die in die nekrotische Zone gerieten, verfielen ebenso der Nekrose, wie auch alle übrigen Bestandteile.

Auf Grund der beschriebenen Befunde komme ich zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Bei aseptischen Entzündungen reagiert das Thymusgewebe in zwei Richtungen: einerseits mit einer Nekrobiose der Lymphocyten, andererseits mit einer Aktivierung der epithelial-retikulären, der adventitiellen Zellen und teilweise der Endothelzellen der Capillaren.

2. Die Nekrobiose der Lymphocyten äußert sich in Karyorhexis und Karyolysis ihrer Kerne.

3. Die epithelial-retikulären Zellen werden bei ihrer Aktivierung größer, vermehren sich und bilden Makrophagen, Riesenzellen und breite syncytiumartige Gebilde, die ringartig den Fremdkörper oder den nekrotischen Herd umgeben.

4. Dieselben Zellen entwickeln sich weiter zu Fibroblasten, die kollagene Substanz erzeugen und eine Kapsel um den Fremdkörper herum bilden.

5. An der Bildung von Fibroblasten nehmen auch die adventitiellen Zellen oder Gewebshistiocyten teil.

6. Es werden Myelocyten gebildet und zwar sowohl aus adventitiellen Zellen, als auch möglicherweise aus den epithelial-retikulären Zellen, die in gewissen Entwicklungsstadien in morphologischer Hinsicht identisch mit den ersteren sind.

7. Es entwickeln sich Plasmazellen aus den adventitiellen Zellen.

8. Bei der aseptischen Entzündung wird der Vorgang einer autochthonen Blutbildung beobachtet, der sich nur in einer Bildung von Granulocyten äußert.

Literaturverzeichnis.

- Hammar*, Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. von Merkel u. Bonnet **19**. 1910. — *Wiesel*, Ergebn. v. Lubarsch u. Ostertag Jg. **15**, Abt. II. 1911. — *Fulci, F.*, Dtsch. med. Wochenschr. Nr. **37**. 1913. — *Maximov, A.*, Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. **74**. 1909. — *Weill, P.*, Arch. f. mikroskop. Anat. **83**, 305. 1913. — *Betances, M.*, et *J. de Luna*, Cpt. rend. de la soc. de biol. **92**. 1925. — *Hart, K.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**. 1912. — *Lindeberg, W.*,

- Folia Neuropathol. Estoniana. Dorpat 1924. — *Maximow, A.*, Entwicklungsfähigkeit der Blutleukocyten und des Blutgefäßendothels. Klin. Wochenschr. Nr. 31. 1925. — *Goldner, J.*, Refer. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **36**. 1925. — *Herzog, G.*, Experimentelle Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. 1915. — *Marchand, F.*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges., 16. Tagu. 1913. — *Ssyssojew, Th.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**, Heft 2. 1926. — *Ssyssojew, Th.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**, Heft 1/2. 1924. — *Weidenreich, F.*, Die Leukocyten und verwandte Zellformen. 1911. — *Kriukow, A.*, Die Morphologie des Blutes. 1920. — *Babkina, E.*, Die Veränderungen der blutbildenden Organe bei aseptischen Entzündungen. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1910 (russisch). — *Klieneberger und Carl*, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. 1912. — *Zawarzin, A.*, Über die entzündlichen Bindegewebsneubildungen bei Anodont. Nachr. d. biol. wissensch. Forsch.-Institut. an d. Univ. in Perm. 1925. — *Chlopin, N.*, Über die Kultiv. in vitro d. Bindegewebelemente der Fische. Nachr. d. biol. wiss. Forsch.-Inst. a. d. Univ. in Perm. 1925. — *Bienert, H.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, Heft 2. 1923. — *Rudberg, H.*, Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1907, Suppl.-Bd. — *Regaud et Crémien*, Cpt. rend. de la soc. de biol. 9. V. 1913, Nr. 16, p. 960. — *Heineke*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **14**. 1905. — *Paunz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **242**. 1923. — *Klose, H.*, Ergebn. d. Chir. u. Orthopädie **8**. 1914. — *Alfejew, S.*, Fol. Haemat. **30**, Heft 2, S. 10. 1924.
-