

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Am Urban, Berlin
[Direktor: Dr. *Elsa Petri*].)

Die Stellung des Thymus im Organismus.

Von
Elsa Petri.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. November 1942.)

Trotz der Fülle der Untersuchungen, Deutungsbemühungen und Vermutungen gehört der Thymus auch heute noch zu den „geheimnisvollen“ und umstrittensten Organen. Die Frage nach seiner Stellung im Körper, seiner wesensmäßigen Leistung, seinem Chemismus, etwaigen Anteil am Stoffwechsel usw. haben zu einer Anhäufung allerverschiedenster, oftmals verwirrender, ja geradezu gegeneinanderstehender Meinungen geführt. Aus ihnen lassen sich nach dem augenblicklichen Stand der Forschung die um Anerkennung ringenden Grundanschauungen einer hormonalen, einer vitaminbildenden bzw. -speichernden und einer antitoxischen bzw. immunisatorischen Tätigkeit (*Hammar*, *Bürger* u. v. a.) herauschälen. Alle stützen sich auf die feingewebliche Entwicklung, den Bauplan des Organs und das Verhalten des Parenchyms.

Die von *Hammar* vor Jahrzehnten aufgestellte Lehrmeinung über Frühestanlage, Wachstum und feingewebliches Gefüge des Thymus wurde in ihren Grundzügen von der Mehrzahl der Untersucher angenommen und gleichsinnig ergänzt. Nur gelegentlich stößt man im Schrifttum auf Stimmen des Zweifels oder auf kritische Stellungnahme.

Beobachtungen an einem menschlichen Embryo von 5 mm (!) Länge lieferten *Hammar* die Unterlagen für seine Ausführungen. Danach formen sich die ersten Thymusläppchen aus dem ventralen Teil der 3. (bzw. 4. oder 5.) Kiementasche.

Ich habe mich immer gefragt, ob das Auge überhaupt fähig ist, an einem Körper derartiger Größenordnung, in einer so frühen Zeit des embryonalen Lebens schon feinstgewebliche Bestandteile in ihren Lagebeziehungen, ihrem Charakter zu erkennen und zu deuten. Mit der *Möglichkeit* aber einer Beweisführung für die vermutete Beteiligung *epithelialer* Elemente am Aufbau des Thymus steht und fällt die Anerkennung des Organs als eines lymphepithelialen und insbesondere der *Hassalschen* Körperchen als epithelialer Gebilde.

Zwecks Lösung des Rätsels um Entstehung, Gestalt und Bedeutung der *Hassalschen* Körperchen führte *Hammar* den — von fast allen späteren Untersuchern auch gutgeheißenen — Begriff des „epithelialen Retikulum“ ein. Nun ist meines Erachtens diese, wenn auch nur aus

Zweckmäßigkeitsgründen (als heuristische Hypothese) verwendete Bezeichnung ein Widerspruch in sich: epitheliales und retikuläres Gewebe gehen entwicklungs- und gestaltsmäßig unterschiedliche Wege, haben verschiedene Funktionen und können demzufolge nicht miteinander gekoppelt werden, ohne dem fachlichen Sprachgebrauch Gewalt anzutun und zu Fehldeutungen Anlaß zu geben. Auch ist ein „*epitheliales* Retikulum“ im feingeweblichen Thymusbild *niemals* nachweisbar, weder zur Zeit des vor- noch des nachgeburtlichen Lebens. Bei älteren Früchten (30 bis 40 cm Länge) findet man neben ausgereiften und bereits bindegewebig gegen die Umgebung abgegrenzten Thymusläppchen hier und da durch ungeheure Capillarreichtum auffallende Bezirke, welche als junge, d. h. noch in Entwicklung begriffene Läppchen (Abb. 1 und 2) und in der Klarheit ihrer rein retikulären Zeichnung als sicherer Beweis gegen jede Art epithelialer Beteiligung anzusprechen sind. Daß aber die grundlegenden geweblichen Vorgänge zur Zeit der Frühestanlage andere sind als im wachsenden Organ des späteren embryonalen Lebens, ist nicht anzunehmen.



Abb. 1. Frühestanlage eines Thymusläppchens: Capillarsprossung und beginnende Blutzellbildung aus den Retikulumzellen.

Der jüngste Embryo, bei welchem es mir möglich war, Entwicklungsbeginn und -fortschreiten des — durch seine Lagebeziehungen (Abb. 3) als solchen unbedingt gesicherten — Thymus nachzuspüren, war 50 mm lang. Auf Grund der in Reihenschnitten vorliegenden Befunde an diesem und älteren Embryonen (bis zu 25 cm Länge) ist festzustellen: als Muttergewebe und bleibendes Gerüst für den Thymus dient — in entsprechender Weise wie für den Lymphknoten (siehe Wassermann, Petri u. a.) — ein feinretikuläres embryonales Stützgewebe, das vor dem Herzbeutel liegende spätere Fettgewebe. Die beiderseitigen innigen genetischen Beziehungen, welche sich im Werden und Rückverwandeln des Thymus aus und zu retikulärem Fettgewebe offenbaren, dauern, wie dies jederzeit an den feingeweblichen Bildern ablesbar ist, während des ganzen Lebens an.

Die großen, blaß-ovalkernzelligen mesenchymalen Netzbestandteile (Retikulumzellen) liefern Blutcapillaren und Parenchymzellen; zur selben Zeit, da ein Teil von ihnen in — sich später zu Haargefäßen öffnenden — Bändern auswächst, sieht man einen anderen Teil nach Lösung aus ihrem Verbande Blutzellgestalten allerverschiedenster Art annehmen. Kleinrundkernige Formen mit dichtem, dunkel gefärbtem Kerngerüst und schmalen, kaum sichtbarem Plasmasaum herrschen vor, mithin Gebilde, welche gewöhnlich den Namen Lymphocyten tragen,

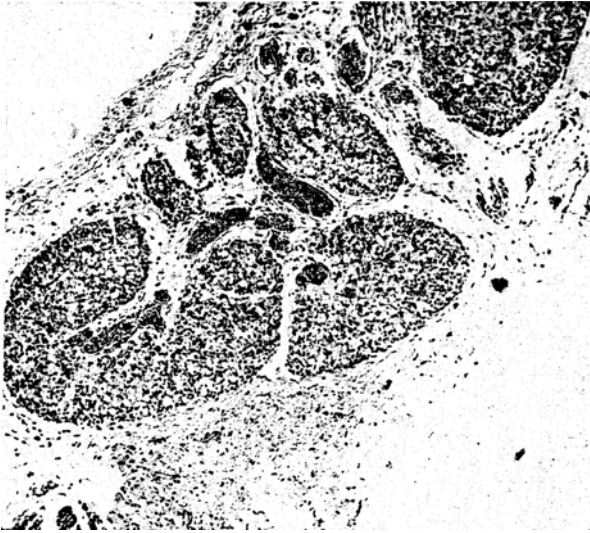


Abb. 2. Junge Thymusläppchen.

die aber hier von vielen Seiten als organkennzeichnend gewertet und demgemäß „Thymuszellen“ benannt werden. Ohne im einzelnen die aus zahlreichen Veröffentlichungen vertrauten Schilderungen ihres angeblichen Verhaltens zu berücksichtigen, muß doch zu der von *Hammar* aufgestellten Behauptung der „Ein- bzw. Auswanderung“ dieser von ihm als „amöboid“ gestempelten Zellformen ein Wort gesagt werden (siehe auch *Grégoire*). Amöboide Eigenschaft und damit Eigenbeweglichkeit gehört nicht zu den Kennzeichen lymphoider Elemente. Bisher lag kein Grund vor, an den Kenntnissen über Herkunft, Wesen und Verhalten der Lymphocyten zu rütteln. Es besteht kein Zweifel, daß die im Fasergerüst des Thymus gewissermaßen als Netzknotenpunkte dienenden Elemente die Vorläufer der „Thymuszellen“, also der Lymphocyten sind. Ihre Umwandlung läßt sich in den Gewebsschnitten mit dem Auge lückenlos verfolgen. Die Lymphzellen entstehen also an Ort und Stelle durch Vermehrung und Umformung retikulärer Elemente, bleiben dann zum großen Teil als Thymusparenchym liegen und werden

zum kleineren Teil auf dem Lymphwege dem übrigen Körper als künftige Blutbestandteile zugeführt. Letzteres ist an Querschnitten zellvollgestopfter Lymphcapillaren nachweisbar.

Die Bildung des Thymus aus dem retikulären (Fett-) Gewebe heraus, die Läppchenanordnung in helle, von großen, blaß-ovalkernigen Zellen beherrschte Mittelgebiete (Mark) und deren mantelartige Umhüllung durch dichtgelagerte dunkle Rundkernzellen (Rinde) fordert gedankliche Nebeneinanderstellung von Thymus- und Lymphknotenentstehung,

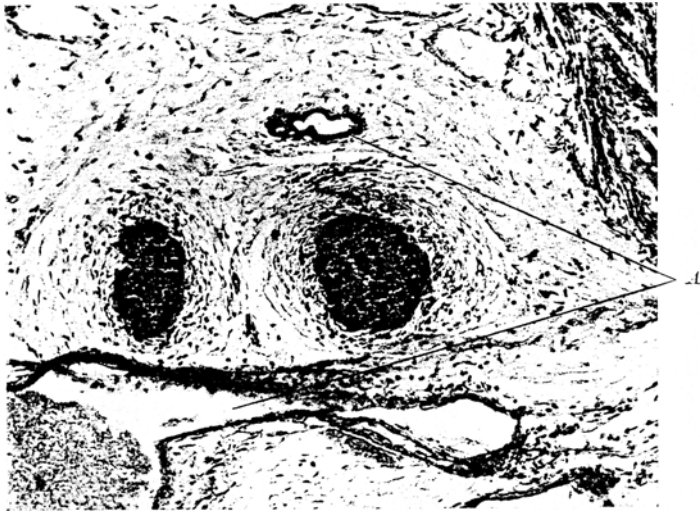


Abb. 3. Thymusanlage bei 50 mm langem Embryo. (A Aorta.)

-gestalt und -leistung (s. a. *Afanassiew* u. a.). Die Gleichläufigkeit ist unverkennbar, wobei dem Thymusmark das Keimzentrum entspricht, sowohl in Lagerung als auch in feingeweblicher Beschaffenheit und lymphzellbildender Tätigkeit. Jedoch lassen sich, wie das Bild (Abb. 4) der dicht beieinanderstehenden jungen Thymusläppchen und in Entwicklung begriffenen Lymphknötchen lehrt, letztere schon auf dieser frühen Wachstumsstufe durch das Auftreten weit klaffender Spalten (Sinusanlage) vom Thymusgewebe unterscheiden.

Die Blutzellbildung ist nicht auf die, im übrigen von vielen Beobachtern (*Hammar*, *Maximow* u. a.) anerkannte Lymphopoese beschränkt, sondern umfaßt daneben alle Formen der myeloischen Reihe. Dem Entwicklungsablauf der granulierten Elemente kann man gut nachgehen, wenn man das Verhalten der sich aus dem Netz lösenden, anfangs noch oval-, dann blaß-rundkernigen „Stammzelle“ bis zum voll ausgereiften Leukocyten verfolgt. Gelegentlich einmal ist das Entstehen feinsten eosino- und basophiler Körner im Plasmaleib der sich umwan-

delnden Retikulumzelle bereits im Zustand noch bestehender Netzverzahnung aufzuweisen. Die — auch schon von *Schaffer* u. a. vermutete — Erythropoese, einwandfrei beweisbar durch das Vorhandensein von in Haufen zusammenliegenden Normoblasten, spielt mengenmäßig offenbar keine Rolle und scheint zeitlich begrenzt auf das vor- und frühe nachgeburtliche Leben, während die Myelopoese, unabhängig vom Lebensalter in mehr oder minder stärkerem Grade anhält. Soweit

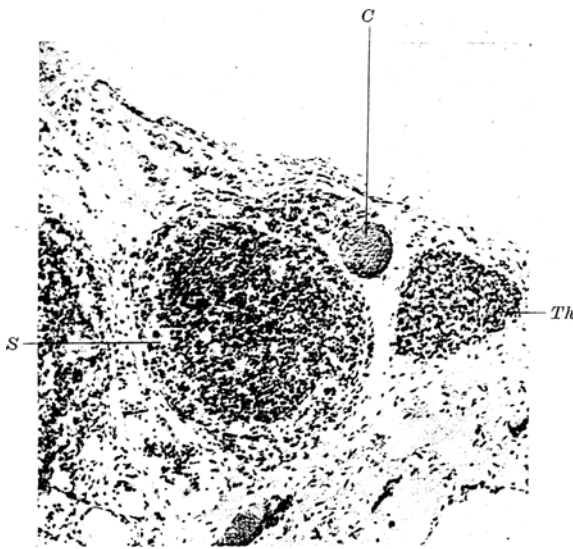


Abb. 4. Junges Thymusläppchen (Th) und in Entwicklung begriffener Lymphknoten (S Sinusanlage, C Capillare).

nach der Rückbildung des Organs im bzw. zum Fettgewebe Thymusgewebsreste liegenblieben, kann man in ihrer unmittelbaren Umgebung stets noch einzelne retikuläre Elemente aufweisen, deren Aktivität am Auftreten leuchtend gefärbter Körnchen im Plasmaleib zutage tritt.

Nun zur Frage der Entstehung und Bedeutung der Hassal-Körperchen (H.K.), mit der man sich bereits vor mehr als 50 Jahren lebhaft beschäftigt hat. Unabhängig von den Gedankengängen der alten Untersucher

(*Afanassiew* u. a.), deren Arbeiten mir bis dahin nicht bekannt gewesen waren, kam ich zu folgenden Ergebnissen: Schon der flüchtige Blick auf das Übersichtsbild eines Thymusläppchens mit seinen durch Lage, Form und Farbe als erstes in das Auge springenden H.K. erzwingt geradezu das Erwägen einer Möglichkeit geweblicher Beziehungen zwischen diesen Gebilden und Blutgefäßen. Umriß und Gestalt der H.K. gemahnen an Quer-, Längs-, Flach- und Knieschnitte von gestreckten, winklig, verzweigt und in Schlingen verlaufenden kleinsten, in der Hauptsache Haargefäßen. Geht man dieser Annahme nach, so kann man bei Durchmusterung von Thymen verschiedenster Altersklassen wie Kettenglieder sämtliche Entwicklungsstufen von voll durchlässigen, somit offenbar noch arbeitenden Blutcapillaren bis zu den sog. H.K. aneinanderreihen. Es ist müßig, Vermutungen aufzustellen über Ursache, Auslösungsmechanismus, chemische Vorgänge, Umstände überhaupt, welche zu diesen ungewöhnlichen und an sonstigen Organen in gleicher Weise nicht zu beobachtenden Vorgängen führen. Der feingewebliche Bau kann darüber keine Aufschlüsse geben.

Es läßt sich lediglich feststellen: Im Gefäßinnern fallen flüssige Blutbestandteile homogen-glasig aus, die Erythrocyten ballen sich und sintern zusammen, die Gefäßwand erscheint, offenbar infolge Plasmadurchtränkung, ebenfalls mehr oder minder glasig gequollen und verbreitert (Abb. 5). Im gleichen Zeitraum quellen und wuchern die Capillarendothelien und legen sich — teils noch innerhalb ihres Verbandes, teils bereits aus demselben gelöst — zwiebelschalenartig aneinander. Auch die in der Gefäßlichtung geronnenen Plasma- und Fibrinmassen zeigen gelegentlich Schichtungsneigung (Abb. 6). Bei der Stromverlangsamung zurückbleibende Blutzellen bzw.

Reste von solchen dienen offenbar als Anlagerungs- und Schichtungsmittelpunkte. Denn in diesen Blutzellen haben wir nicht, wie *Hammar* meint, in H.K. eingewanderte, sondern bei Blutstauung und Plasmaausfällung festgehaltene Elemente zu sehen. Sicherster und nicht zu widerlegender Beweis, daß wir in den geschilderten Gebilden tatsächlich Schnitte verschlossener bzw. rückgebildeter Gefäße vor uns haben, sind die in ihnen unleugbar vorhandenen roten Blutkörperchen und Blutkörperchenschatten (Abb. 5, 7 und 8). Ihr durch Abbildungen belegter Nachweis gelang bereits *Afanassiew*. Dieser veröffentlichte 1877

einen ersten, durch eigene Untersuchungsergebnisse abgerundeten Sammelbericht und Überblick über die derzeitig vorliegenden verschiedenen, „den konzentrischen Körper des Thymus“ betreffenden Anschauungen.

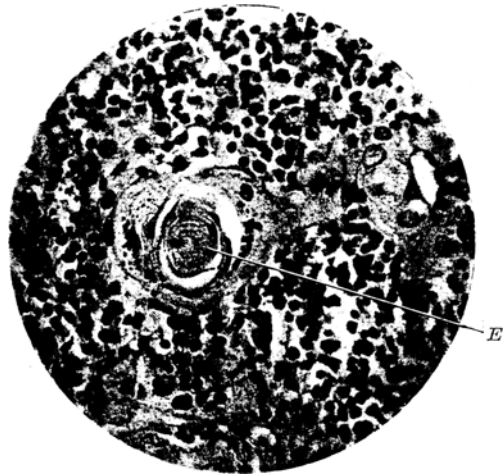


Abb. 5. Endothelquellung und -wucherung. In der Lichtung Plasma und zusammengesinterte Erythrocyten (E).



Abb. 6. Schichtungskugel aus Plasma und Fibrin.

Seine Schilderung, mit welcher sich meine Befunde in allen wesentlichen Punkten decken, möge in Auszügen hier wörtlich Platz finden: „Wie mir zahlreiche Präparate aus menschlichen, Kaninchen- und Kalbsdrüsen ergeben haben, stammen die konzentrischen Körperchen von den Gefäßendothelien ab.... Man sieht zuerst, daß in vielen Blutgefäßen die Endothelzellen stark aufquellen, 2 Kerne enthalten und in das Lumen hineinragen... Es kommt zu einem vollständigen Verschuß durch endotheliale Pfröpfe.... Im Zentrum zerfallenes Fibrin und Blutkörperchen ... Bei Eosinfärbung im Innern der Körperchen

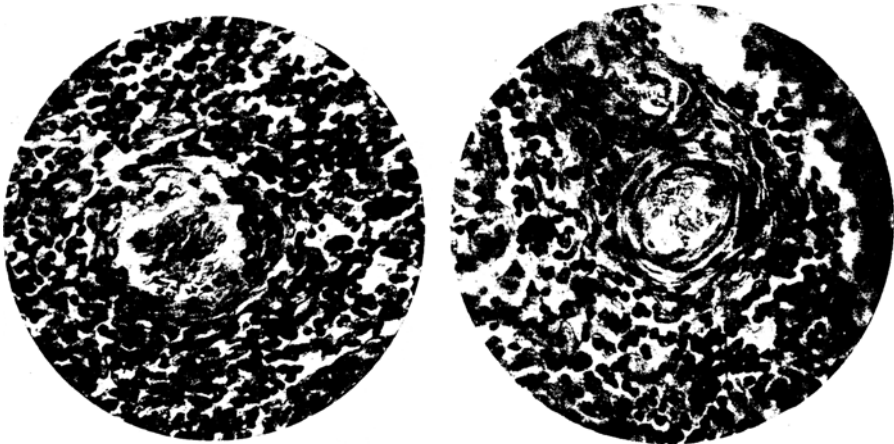


Abb. 7 und 8. Beginnende Endothelwucherung. In der Lichtung in Verklumpung begriffene Erythrocyten.

noch wohl erhaltene Erythrocyten... Mit Injektionspräparaten waren, besonders beim menschlichen Thymus, Schnitte zu bekommen, in denen man die Injektionsmasse bis zu den konzentrischen Körperchen, die das betreffende Gefäßrohr verstopften, verfolgen konnte.“ Nur vereinzelt lassen sich in den späteren, von der Anschauung *Hammars* beherrschten Jahrzehnten Stimmen im gleichen Sinne vernehmen (s. Angaben bei *Weise*).

Noch weiteren von *Afanassiew* bereits festgehaltenen Beobachtungen und daraus abgeleiteten Folgerungen kann ich mich in ihren Grundzügen anschließen: „es fehlen während der ersten Entwicklungszeit die konzentrischen Körperchen gänzlich und kommen während der Involutionszeit am häufigsten vor... es dürfte wohl in dem auf diese Weise erfolgenden massenhaften Untergang von Gefäßen der Weg zur regulären physiologischen Rückbildung des Organs gegeben sein....“

Alle Umstände sprechen für zeitlichen und wohl auch ursächlichen Zusammenhang zwischen Auftreten der H.K. und der mehr oder minder allmählichen Rückbildung des Gesamtorgans, gleichgültig ob die

rückschrittliche Gewebsumwandlung dem Alter des Thymusträgers entspricht oder vorzeitig im Anschluß an schwere Erkrankung (akzidentell) eintritt. Es steht vorerst außerhalb unseres Vermögens, eine Entscheidung darüber zu fällen, ob die Gefäßverödung Voraussetzung, Folge oder etwa ein weiterer Ausdruck der Wirksamkeit bisher unbekannter, den Thymusgewebsschwund beeinflussender bzw. hervorrufender Ursachen ist.

Die solcherart aus der Strombahn und damit vom Stoffwechsel ausgeschalteten Gefäßstücke verfallen dem Schicksal aller toten Gewebe: Verflüssigung oder Eintrocknung, Verfettung, Verkalkung usw., Vorgänge, die uns an den H.K. vertraut sind. Auch für dieses natürliche Geschehen findet man in den einschlägigen Arbeiten die mannigfaltigsten, nach dem Gesagten seltsam anmutenden Deutungen.

Weder für die Annahme innersekretorischer Tätigkeit noch für die einer Vitaminbildung bzw. -speicherung oder für immunisatorische Vorgänge im Thymus haben sich bisher beweiskräftige Tatsachen erbringen lassen. Überlegt man, welche bedeutsame Rolle alle bisher bekanntgewordenen Wirkstoffe spielen, denkt man an ihre Unentbehrlichkeit für den Körperhaushalt und an die mit unzulänglicher Tätigkeit (Erkrankung) oder operativer Ausschaltung ihrer Bildungsstätte zutage tretenden Ausfallserscheinungen, so ist nicht verständlich, warum der Thymus lehrbuchmäßig in die Gruppe der innersekretorischen Drüsen eingereiht wird. Er ist trotz seines Capillarreichtums dem Gefüge nach keine solche (die von *Weise* vertretene gegenteilige Anschauung wurde bisher von anderer Seite nicht gestützt und konnte auch von mir in eigenen dahingehenden Untersuchungen nicht bestätigt werden). Nach dem augenblicklichen Stande unserer Kenntnisse geschieht auch nichts im Körper, das an innersekretorische Thymusleistung gebunden, von ihr abhängig oder ohne sie unerklärlich wäre. Niemals, ganz gleich, ob es in jungen Jahren als Begleiterscheinung einer irgendwie gearteten schweren Erkrankung, ob es gesetzmäßig mit dem Reifungsalter zur Rückbildung kommt, oder ob der Thymus operativ entfernt wurde, beantwortet der Gesamtkörper das Aufhören der Thymustätigkeit mit irgendwelchen Leben oder Gesundheit bedrohenden Zeichen. Diese Beobachtung findet zwanglos ihre Erklärung, wenn wir im Thymus das sehen, was er seiner Entwicklung und seinem feingeweblichen Bau nach nur sein kann: ein Teil des Blutzellbildungsapparates. Versagt dieser Teil, hört er mit seiner Arbeit auf, so können genügend andere Stätten für Ersatz der fortfallenden Thymusleistung sorgen. An den feingeweblichen Thymusbildern in der vor- und ersten nachgeburtlichen Zeit ist folgendes abzulesen: Erythropoese und die — anfangs recht beträchtliche — Myelopoese lassen allmählich nach, die Bildung roter Blutkörperchen erlischt offenbar schon im frühesten Säuglingsalter. Geringe Myelopoese bleibt neben der jetzt das Feld beherrschenden Lymphopoese als

Dauerleistung bestehen und läßt sich auch noch an kleinen Thymusresten bzw. an dem sie einschließenden Fettgewebe beobachten. Mit der endgültigen Anerkennung des Thymus als ein lediglich blutzellbildendes Organ würde nunmehr auch die uns allen geläufige Bezeichnung Status thymo-lymphaticus einen lebendigen Sinn bekommen.

Zusammenfassung.

1. Der Thymus entwickelt sich aus bzw. im retikulären (Fett-) Gewebe und dient der Blutzellbildung, ist also dem Blutbildungsapparat zuzugesellen.

2. Die Bilder der sog. *Hassalschen* Körperchen entstehen durch Quer-, Längs- und Tangentialschnitte von — zufolge Endothelwucherung — verschlossenen Blutcapillaren bzw. Arteriolen.

Schrifttum.

Afanassiev: Arch. mikrosk. Anat. **14**, 1 (1877). — *Bürger*: Jkurse ärztl. Fortbildg **1941**, 9. — *Grégoire*: Virchows Arch. **303**, 457 (1939). — *Hammar*: Die normal morphologische Thymusforschung im letzten Vierteljahrhundert. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1936. — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **42** u. **43** (1937/38). — Upsala Läk.för Förh. **45**, 347 (1939). — *Weise*: Dtsch. Z. Chir. **253**, 203 (1940).
