

auch von anderer Seite mehrfach betont wurde, die Milzschwellung ein regelmäßiges Symptom z. B. von infektiöser Erkrankung; oder umgekehrt: fand ich bei gesunden, bei ausgebluteten, getöteten Pferden „geschwollene“ Milzen. Deshalb sehen wir uns bezüglich der Beurteilung der sogenannten Intumescencia lienis (nicht Milztumor!) zu großer Vorsicht veranlaßt. Noch mehr aber ist letztere geboten, wenn man beim Pferde etwaige Beziehungen zwischen den beiden funktionsverwandten Organen Milz und Knochenmark „konstatieren“ will.

Dort, wo die Ursachen zur Vergrößerung der Milz im Blutstoffwechsel liegen, wie dies bei chronischen, fieberhaften Krankheiten, auch z. B. bei Emphysematikern, der Fall ist, kann eine Vergrößerung der Blutbildungsstätten auch im Mark der Röhrenknochen auf sympathischer Basis erwartet und gefunden werden und umgekehrt. Keineswegs dürfen wir aber annehmen, daß etwa die Milzschwellungen regelmäßig mit den Funktionen und damit auch mit den anatomischen Zuständen der lymphoiden Markgebiete in den Röhrenknochen der Gliedmaßen in Beziehung zu bringen sind. Vielmehr beschränken sich einerseits die funktionellen Markreaktionen oft auf die zeitlebens lymphoid bleibenden Bezirke (der Wirbel, Rippen usw. und deren „Reste“ im Oberschenkel- und meist auch im Oberarmbein); andererseits gibt es außer den physiologischen, hauptsächlich durch Verdauungsphasen bedingten Milzvergrößerungen und außer den akuten, reaktiven und, wie die erstgenannten, aus direkt hämalen Ursachen entstandenen Milzschwellungen solche, deren Ätiologie auf direkte oder indirekte Störungen der Assimilation, d. h. des chylösen Stoffwechsels, ähnlich der Gallertmarkbildung, sich zurückführen läßt.

---

#### Literatur.

Literaturangaben enthält die Dissertation.

---

### XVI.

## Über das Verhältnis des Thymus zum chromaffinen System, über die Elemente der inneren Sekretion des Thymus und über das Verhältnis des Thymus und des chromaffinen Systems zum Sympathikus.

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie der Universität Lemberg.)

Von

Privatdozent Dr. J. H o r n o w s k i.

(Hierzu 1 Textfigur.)

---

Vorliegende Abhandlung bezweckt die Besprechung des bisher wenig bekannten Verhältnisses zwischen Thymus und chromaffinem System, sowie die

Erörterung der Frage, welches von den histologischen Elementen des Thymus in bezug auf die innere Sekretion desselben die aktiven sind. Überdies handelte es sich noch um die Feststellung der Beziehung, welche zwischen dem Thymus und dem chromaffinen System einerseits und dem Sympathikussystem andererseits besteht. Um hier allgemein bekannte Tatsachen nicht zu wiederholen, will ich mich auf die Hervorhebung der weniger bekannten Fakta beschränken.

Bekanntlich sondert das chromaffine System ein erregendes, dissimilatorisches Hormon ab. Was das Hormon des Thymus anbelangt, so muß man es den assimilatorischen hemmenden Hormonen zuzählen, wofür folgende experimentell erwiesene Tatsachen sprechen: Nach der Exstirpation des Thymus hat man beobachtet: Abmagerung des operierten Tieres trotz gesteigerten Appetits (Friedleben, Nordmann), Verzögerung des Wachstums (Tarulli und Lo Monaco) und der Knochenossifikation (Basch), gesteigerte CaO-Ausscheidung (Basch); dagegen konnten Minkowski und Cohn nach der Injektion von Extrakten aus dem Thymus eine Verzögerung der Oxydation im Organismus feststellen; nach der Transplantation des Thymus in das Peritonäum wurde eine verminderte CaO-Ausscheidung beobachtet (Basch), und schließlich konnte bei Individuen mit vergrößertem Thymus eine Verlangsamung des Stoffwechsels nachgewiesen werden.

Offenbar besteht also bereits ein Antagonismus zwischen dem Hormon des Thymus und demjenigen des chromaffinen Systems.

Die folgenden Tatsachen sprechen für die Existenz einer ganzen Reihe weiterer Antagonismen.

1. Extrakte aus der Marksubstanz der Nebenniere steigern den Blutdruck, Extrakte aus dem Thymus drücken ihn dagegen herab (Svehla, Livon, Parisot und Lucien, Schwarz und Lederer, Sokolow); die gleichen Erscheinungen ruft auch der transplantierte Thymus hervor (Basch).

2. Nach der Exstirpation der Nebennieren bei Tieren haben Boinet und Matzoukis Calogero eine Vergrößerung des Thymus festgestellt, die um so stärker war, je länger das betreffende Tier am Leben blieb.

3. In einem Falle von *Mors thymica* fand Wiesel das chromaffine System in seiner Entwicklung zurückgeblieben.

4. Wie Abelous und Billard nachgewiesen haben und Camia bestätigt hat, verursacht die Exstirpation des Thymus bei Fröschen eine Entfärbung der Haut, während die Injektion von Extrakten aus dem Thymus des Rindes ihre Hautpigmentation verstärkt; gerade entgegengesetzt verhält sich das chromaffine System, da bei seiner Hypofunktion (Addison'sche Krankheit) die Hautpigmentation stärker hervortritt.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich die bereits von Parisot festgestellte Tatsache hervorheben, daß nämlich die Wirkung der Thymusextrakte intensiver ist als diejenige der Extrakte aus den Nebennieren.

Dieser Antagonismus zwischen dem Thymus und dem chromaffinen System

kommt auch zur Geltung in ihrem Verhältnis zum Sympathicus, denn beide Drüsen stehen, wie wir noch sehen werden, in naher Beziehung zu dem letzteren System.

Die Marksubstanz der Nebenniere sowohl als auch das chromaffine System entwickeln sich aus dem Sympathikussystem heraus; der Thymus ist nach der Ansicht mancher Forscher ausschließlich durch Nerven des Sympathicus innerviert, die vom Ganglion cervicale superior und vom Ganglion thoracicum primum ausgehen; bei ihrem Eintritt in den Thymus bilden sie Geflechte und endigen in unmittelbarer Nähe der Zellen mit kolbenförmigen Anschwellungen (Bovero).

Aus der Embryologie wissen wir, daß die Entwicklung der Thymus beginnt, wenn der Embryo eine Länge von 5 bis 7 mm erlangt hat. Zu derselben Zeit, also gleichfalls bei einer Länge des Embryos von 7 mm, erscheint die Anlage des Sympathikussystems.

Dagegen beginnt die Entwicklung der Marksubstanz der Nebennieren, welche zu dieser Zeit aus Sympathogonien besteht, erst bei einem 10 mm langen Embryo, während die Phäochromoblasten, welche die Anlage für das chromaffine System darstellen, erst dann erscheinen, wenn der Embryo 27 mm lang ist und die eigentlichen Phäochromozyten gar erst im vierten Monat des embryonalen Lebens zur Entwicklung gelangen.

Wir ersehen daraus, daß der Thymus und der Sympathikus sich gleichzeitig entwickeln, indem sie zeitlich der Entwicklung der Marksubstanz der Nebennieren und in noch höherem Grade derjenigen der chromaffinen Zellen vorausseilen.

In der Entwicklung des Thymus unterscheiden wir mehrere Perioden: in der ersten stellt er ein rein epitheliales Gebilde dar, sie währt bis zum Ende des dritten Monats; die zweite Periode beginnt mit dem vierten Monat des embryonalen Lebens: der Thymus beginnt das Aussehen eines lymphatischen Körpers anzunehmen; in der dritten Periode machen sich degenerative Änderungen des Thymus bemerkbar, die sich in der fettgewebigen Degeneration und in der Wucherung des Bindegewebes äußern; diese Periode beginnt nach einigen Autoren gleich nach der Geburt, nach andern dagegen erst nach dem zweiten Lebensjahre oder noch später.

Entsprechend diesen histologischen Bildern bestehen auch verschiedene Ansichten bezüglich der Zeit, bis zu welcher der Thymus als Drüse mit innerer sekretorischer Tätigkeit funktioniert — nach den einen beschränkt sich seine Funktion als Drüse auf die Dauer des embryonalen Lebens, nach andern dagegen betätigt er sich in dieser Rolle während des ganzen Lebens des Menschen, wenn auch freilich in bedeutend schwächerem Grade.

Was die histologischen Elemente anbetrifft, mittels welcher die Funktion des Thymus sich äußern soll, so sind es nach einigen Autoren die Rindenzellen, die das Aussehen von Lymphozyten besitzen, nach andern sollen es die eosinophilen Myelozyten sein, während wiederum andere den Hassal'schen Körperchen diese Rolle zuschreiben.

Der Fall, den ich in der letzten Zeit zu beobachten Gelegenheit hatte, gab mir etwas näheren Aufschluß über diese Frage.

Ein Soldat, 23 Jahre alt, ist plötzlich ohne ersichtlichen Grund gestorben. Der Mann hatte sich niemals über irgendwelche Indisposition zu beklagen und galt überhaupt unter seinen Kameraden als ein durchaus gesunder Mensch.

Bei der Sektion ergab sich folgender Befund: Die Lymphdrüsen waren überall geschwollen und erreichten die Größe einer Walnuß, der zweilappige Thymus von 8 cm Länge und 29 g Gewicht war vergrößert. Im Querschnitt erschien der Thymus schwammig, von rötlicher Farbe, deutlich gelappt, mit einem Worte: er hatte genau das Aussehen wie der Thymus bei einem Kinde unterhalb von zwei Jahren.

Von anderweitigen Änderungen im Organismus fand ich eine Hypertrophie und Erweiterung des rechten Herzens, eine Verengung der Aorta und Atherosclerosis aortae incipiens.

Die Nebennieren waren von beträchtlicher Größe und wogen 7,5 und 8,3 g. Die Rindensubstanz war auf beiden Seiten  $1\frac{1}{2}$  mm, die Marksubstanz 2 mm breit.

Diesen Fall habe ich als Status thymico-lymphaticus angesprochen, und als Todesursache mußte ich das Vorhandensein einer Thymusvergrößerung annehmen. Die Annahme, daß die Todesursache etwa im Sinne der Wieselschen Theorie auf eine Hemmung in der Entwicklung des chromaffinen Systems zurückzuführen wäre, war ausgeschlossen, denn schon makroskopisch erschien die Marksubstanz der Nebennieren von beträchtlicher Breite, und die mikroskopische Untersuchung erwies die Gegenwart zahlreicher und deutlich tingierbarer chromaffiner Zellen.

In Anbetracht dessen konnte ich als einzige Todesursache die „Hyperthymisatio“ annehmen. Die mikroskopische Untersuchung des Thymus hat mich dann auch über die Ursache dieser Hyperthymisatio näher aufgeklärt. Ich fand nämlich, daß die Marksubstanz des Thymus im Vergleich mit seiner Rindensubstanz unverhältnismäßig breit war; die Hassalschen Körperchen waren sehr zahlreich und sehr groß, und zwar bis zu  $600\ \mu \times 384\ \mu$ , die meisten von ihnen hatten aber nicht das gewöhnliche Aussehen, sondern waren hyalin oder fettig degeneriert und bestanden zum größten Teil aus kernlosen, konzentrischen Massen. Überdies fand ich hier noch tubulöse Gebilde (s. Textfigur), welche von einem hohen, mitunter zweischichtigen Epithel umgeben waren. Derartige Epithelzellen fand ich auch um die Rindensubstanz herum.

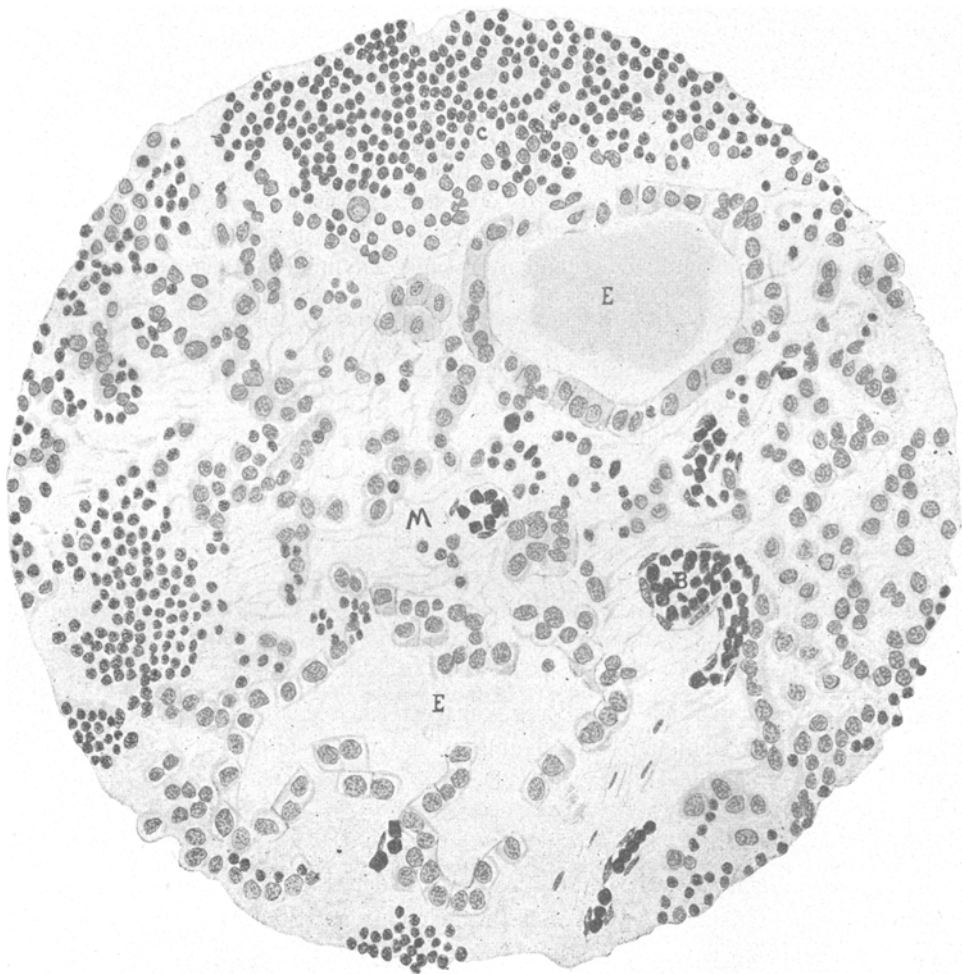
Diese Gebilde konnte ich weder als Überreste postbranchialer Körper noch als Palisadenzellen, wie wir sie beispielsweise in der Glandula parathyreoidea antreffen, betrachten, da sie nicht nur an einer einzigen Stelle auftraten, sondern überall im ganzen Thymus verstreut waren.

Da der Thymus, wie wir aus der embryologischen Entwicklung wissen, in den ersten Stadien seiner Entwicklung aus Epithelzellen besteht, welche einen hohlen Raum umgeben, so mußte ich die obigen Gebilde als Reste des frühesten Entwicklungsstadiums des Thymus halten.

Diese tubulösen Gebilde, oder richtiger gesagt, die sie auskleidenden Epithelien muß ich in vorliegendem Falle als den aktiven histologischen Bestandteil des Thymus im Sinne der inneren Sekretion ansehen.

Weiterhin bin ich also der Meinung, daß die Epithelzellen des Thymus aktive

Zellen sind, und da die Markzellen des Thymus in ihrem Aussehen am meisten an die Epithelzellen erinnern, so bin ich zu der Annahme berechtigt, daß eben ihnen die Rolle der aktiven histologischen Elemente im Sinne der inneren Sekretion zukommt. Je größer die Anzahl dieser Zellen, je breiter die Marksubstanz ist, je mehr das Aussehen ihrer Zellen an dasjenige der Epithelzellen erinnert, desto



Hartnack, Obj. 8, Zeichenokul. Leitz. *C* Rindensubstanz des Thymus, *M* Marksubstanz, *E* epitheliale Schläuche, *B* rote Blutkörperchen.

größer ist die Aktivität des Thymus. Es ist ja wohl möglich, daß in Übereinstimmung mit der Ansicht von *ver E c c k e* auch die *H a s s a l* sehen Körperchen aktive Thymuselemente sind, in meinem Falle waren die meisten jedoch so degeneriert, daß überhaupt keine Zellen in ihnen nachgewiesen werden konnten und ich sie aus dem Grunde als aktiv nicht betrachten kann.

Ich habe versucht, diese die tubulösen Gebilde umgebenden Zellen nach der U n n a sehen Methode (Wasserblau-Orzein-Eosin-Safranin) auf Epithelfasern zu färben, indessen lieferten die Färbungsversuche, wahrscheinlich weil der Thymus allzuspät nach dem Tode herausgenommen war, nur negative Resultate.

In Anbetracht dessen, daß ich die Epithelzellen für die aktivsten Elemente im Thymus im Sinne der inneren Sekretion halte und daß diese Epithelzellen alle ihre charakteristischen Merkmale nur bis Ende des 3. Monats des embryonalen Lebens beibehalten, muß man annehmen, daß die größte Aktivität des Thymus gerade auf diese Periode entfällt; daß dem wirklich so ist, dafür spricht die Tatsache, daß das chromaffine System als ein aktives und zum Thymus im Antagonismus stehendes Organ sich erst dann regelrecht entwickeln kann, wenn die Tätigkeit des Thymus nachzulassen beginnt, d. h. im 4. Monat des embryonalen Lebens. Das chromaffine System entwickelt sich aus dem Sympathicussystem heraus und reizt in den späteren Lebensperioden dieses letztere, indem es dasselbe zur intensiveren Aktivität anregt; an und für sich benötigt es aber zu seiner definitiven Entwicklung ein seitens des Sympathikussystems vorliegendes Bedürfnis nach Anregung. Dieses Reizbedürfnis äußert sich zu der Zeit, wo die Aktivität des Thymus nachläßt (also im 3. bis 4. Monat der embryonalen Entwicklung), woraus zu schließen wäre, daß der Thymus höchstwahrscheinlich eine hemmende Wirkung auf den Sympathikus ausübt.

Auf diese Weise können wir uns auch die schwache Entwicklung des chromaffinen Systems bei einer Thymushypertrophie erklären, und zwar um so leichter als ja bereits P a r i s o t nachgewiesen hat, daß Extrakte aus dem Thymus eine viel energischere Wirksamkeit besitzen als Extrakte aus den Nebennieren. Da in meinem Falle das Chromaffinsystem gut ausgebildet war und außerdem der Thymus stellenweise Rückbildungserscheinungen aufwies, nämlich eine Wucherung von Bindegewebe und Fett, so muß ich hier das Auftreten der tubulösen Epithelgebilde für sekundär ansehen — diese haben sich vielleicht aus einzelnen zurückgebliebenen Keimen von aktiven Epithelzellen entwickelt, schon im zurückgebildeten Thymus, und dann erst allmählich eine Hyperthymisatio hervorgerufen.

Dafür, daß der Thymus auf den Sympathikus einen hemmenden Einfluß ausübt, finden wir eine ganze Reihe von Beweisen in der Physiologie des Kindesalters. Wir wissen, daß der Thymus nach der Ansicht der meisten Autoren teilweise auch noch im Kindesalter, also bereits nach der Geburt aktiv bleibt; es ist also nicht verwunderlich, daß er noch in dieser Periode einen gewissen Einfluß auf den Sympathikus ausübt. Dafür die folgenden Beweise:

1. Eine geringere Empfindlichkeit des Neugeborenen auf sensible Reize, welche nach F r e n t z e l, L i u b i m o w, V a s, P i l e z auf die unvollständige Entwicklung des Sympathikussystems zurückzuführen ist; die letztere ist wiederum bedingt durch den hemmenden Einfluß des Thymus auf dieses System, zumal da das chromaffine System beim Kinde noch schwach funktioniert.

2. Der niedrige Blutdruck in den ersten Tagen des Kindeslebens (S l a d k o w) und seine deutliche Steigerung erst vom zweiten Lebensjahre ab (E k k e r t), wo der Thymus zu schwinden beginnt.

3. Das Beklopfen mit der flachen Hand auf den Bauch des Kindes, welches keine Verlangsamung der Herzschläge bewirkt (S c h ö n e b e c k), auf den hemmenden Einfluß des Thymus auf das Sympathikussystem zurückzuführen ist.

4. Die Pupillenerweiterung als Schmerzäußerung erscheint erst am Ende des 2. Lebensmonats (P f i s t e r), und dies nur bei 20 % aller Kinder, während bei den übrigen 80 % diese Erscheinung erst im 6. Monat zutage tritt.

5. Das bei Kindern häufig beobachtete Verdrehen der Augäpfel nach innen als Folgeerscheinung der seitens des Thymus bewirkten Hemmung der Sympathikusfasern, die einen Bestandteil des N. abducens bilden. (Nach dem Durchschneiden des Halsnerven des Sympathikus wenden sich die Augäpfel nach innen.)

6. Die Abwesenheit von Tränen bei Kindern in den ersten Monaten nach der Geburt, trotzdem die Tränendrüse vollständig ausgebildet ist (A x e n f e l d, B a r a c), was auf die Hemmung des Sympathikus durch den Thymus zurückzuführen ist. (Die Sekretionsfasern für die Tränendrüsen gehen vom Sympathikus, dessen Reiz Tränen hervorruft und dessen Lähmung die Tränensekretion hemmt.)

7. Die geringe Schweißabsonderung bei Neugeborenen und die große Schwierigkeit bei Kindern bis zum 6. Lebensmonat das Schwitzen künstlich herbeizuführen, als Folge der schwachen Tätigkeit der sympathischen Nerven (die Schweißdrüsen sind durch den Sympathikus innerviert).

8. Die häufigen dickbreiigen Entleerungen bei Neugeborenen und Säuglingen, welche wahrscheinlich von der gesteigerten Peristaltik abhängen infolge des überwiegenden Einflusses des Nervus vagus über den Nervus splanchnicus, welcher seitens des Thymus eine Hemmung erfährt.

Auf Grund aller dieser Tatsachen muß ich also den Thymus und das chromaffine System als zwei sich gegenüberstehende antagonistische Organe betrachten, die sich auch in ihrer Einwirkung auf das Sympathikussystem in antagonistischem Sinne betätigen, so zwar, daß der Thymus hemmend, das chromaffine System dagegen anregend auf dasselbe einwirkt. Eine solche Anschauung kann gleichzeitig auch dazu beitragen, eine Reihe von Streitfragen auf dem Gebiete der Pathologie des Menschen zu entscheiden.

---