

I.

Thymusstudien.

III. Die Pathologie der Thymus.

Von

Dr. Carl Hart,

Prosektor am Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin-Schöneberg.

Zwei Wege können uns zu der Kenntnis der Bedeutung der Thymus für den Organismus führen, der über die Erfahrungen der Pathologie und der über die experimentelle Forschung, beide aber führen in ein Dunkel, in das bisher nur wenige und flüchtige erhellende Lichtstrahlen gedrungen sind. Bei den Meinungsverschiedenheiten, denen wir noch heute über die feineren anatomischen Verhältnisse des Organs begegnen, kann uns das Eingeständnis Wiesels nicht überraschen, „daß das Rätsel der funktionellen Bedeutung der Thymusdrüse fast vollkommen ungeklärt ist“. Um so vorsichtiger muß man jene Wege gehen. Ich selbst will hier zunächst den erstgenannten einschlagen. Da es aber meine Absicht ist, in einer späteren Abhandlung ausschließlich die experimentelle Ausschaltung der Thymus heranzuziehen und andererseits wenigstens einige Ergebnisse der experimentellen Thymusforschung wie auch der Thymuschemie unerläßlich für das Verständnis meiner Ausführungen zu sein scheinen, so will ich auf die in Betracht kommenden wichtigsten Untersuchungen kurz eingehen, indem ich im übrigen auf das vorzügliche Sammelreferat Wiesels verweise.

Die Überzeugung, daß die Thymus ein Organ mit innerer Sekretion ist, dürfte wohl heute allgemein verbreitet sein. Unter den Versuchen, diese innere Sekretion näher zu bestimmen, kommt die größte Bedeutung den viel zitierten Arbeiten Svehlas zu, der bei intravenöser Injektion wäßriger Aufschwemmung getrockneter Thymen und wäßrigen Thymusextraktes eine starke Erniedrigung des Blutdruckes und Pulsbeschleunigung eintreten sah. Die Blutdruckerniedrigung, die bis zu 110 mm Hg betragen konnte, führte Svehla auf eine Schwächung bzw. bei plötzlichem Tode der Versuchstiere auf eine Lähmung der Vasokonstriktoren zurück, während die Pulsbeschleunigung weniger auf einer Beeinflussung der Vagi wie der Akzelerantes zu beruhen schien, als vielmehr auf einer unmittelbaren Einwirkung auf den Herzmuskel und die intrakardialen Zentren. Das wäßrige Thymusextrakt menschlicher Föten erwies sich als unwirksam.

Die Versuche Svehlas, aus denen hervorgehen würde, daß Thymusextrakt ebenso wie Schilddrüsenextrakt pulsbeschleunigend und blutdruckerniedrigend, also antagonistisch zum Extrakt chromaffinen Gewebes wirkt, sind teils bestätigt worden, teils haben sie auch lebhaften Widerspruch erfahren. Besonders hinweisen möchte ich auf Lucien und Parisot, die bei Injektion von Thymusextrakt Blutdruckerniedrigung, Atmungsstörungen und Krämpfe

beobachteten und feststellten, daß bei gleichzeitiger oder aufeinanderfolgender Injektion von Thymus- und Nebennierenextrakt das erstere stärkere Wirksamkeit zeigt und die durch letzteres bewirkte Blutdrucksteigerung nicht die durch Thymusextrakt bedingte Blutdrucksenkung ganz auszugleichen vermag.

Im wesentlichen wird viel weniger das tatsächliche Versuchsergebnis Svehlas angezweifelt, das z. B. auch Vincent, Sheen, Farini und Vidoni erhielten, als die Spezifität der Thymuswirkung. Es ist heute ganz sicher, so auch von Popielski, festgestellt, daß alle möglichen Gewebs- und Organextrakte blutdrucksenkend wirken, daß also die depressorisch wirkende Substanz des Thymusextraktes anscheinend nicht spezifisch für das Organ ist. Popper, der im übrigen die Beobachtungen Svehlas bestätigen konnte, hat die blutdrucksenkende Wirkung des Thymusextraktes zu erklären versucht. Er glaubt, daß die Blutdrucksenkung zurückzuführen sei auf Gerinnungen im Herz und in den Lungengefäßen, unter denen die Speisung des linken Herzens und damit die Füllung des Aortensystems leide. Durch gleichzeitige Injektion von Blutegelextrakt sowohl wie durch teilweise Ersetzung des Blutes durch Ringer-Lösung gelang es nämlich, selbst bei großen Dosen von Thymusextrakt Blutdrucksenkung zu verhindern. Die Blutgerinnung erzeugende Eigenschaft des Thymusextraktes soll nach Wolfram den Thymuslymphozyten zukommen, was sich mit der Anschauung Luciens und Parisots decken würde, nach denen die blutdrucksenkende Wirkung an die Lymphozyten gebunden ist. Wohl ließe sich damit erklären, daß namentlich Extrakt aus Lymphdrüsensubstanz eine starke depressorische Wirkung hat, aber die gleiche Wirkung anderer Organextrakte wie insbesondere des der Schilddrüse bleibt uns unverständlich. Deshalb muß man sehr daran zweifeln, daß die Meinung Wolframs, Luciens und Parisots zurecht besteht.

Nach den Untersuchungen von Schwarz und Lederer haben wir in dem Cholin die Substanz zu suchen, auf der wahrscheinlich die blutdrucksenkende Wirkung der Thymus beruht. Aber auch das Cholin ist keine für die Thymus spezifische Substanz. Deshalb entbehrt auch v. Neubers Annahme der sicheren Stütze, in der Thymus fänden vielleicht Umsetzungen des Cholins in das pharmakodynamisch ähnlich wirkende Neurin und Muskarin statt und bildeten die Grundlage für eine Autointoxikation mit jenen Ammoniumbasen.

Wie man leicht erkennt, sind die Feststellungen der Versuche mit Injektion von Thymusextrakt äußerst unsichere, was nur teilweise durch mangelhafte Technik zu erklären ist. Nicht viel bessere Erfolge hat man mit Verfütterung und Implantation von Thymussubstanz erzielt. Ich selbst kann heute auf Grund umfangreicher Tierversuche nur sagen, daß Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde im allgemeinen die vorsichtige Einverleibung von Thymussubstanz in mannigfacher Form gut vertragen. Die intravenöse Injektion von Thymusextrakt wirkt schädlich durch die Höhe der Dosis und schlechte Beschaffenheit des Extraktes (mangelhafte Ausfällung des Eiweißes, Gehalt an korpuskulären Elementen), während man bei Implantation großer Mengen von Thymus eine Resorptionsintoxikation beobachten kann. So sind wohl auch Baschs Beobachtungen zu erklären, der nach subkutaner Implantation von Thymus thymektomierte Hunde infolge Resorption des Implantates unter paraplegischen Erscheinungen zugrunde gehen sah. Auch Klose und Vogt erzielten durch Einverleibung von Thymussubstanz in verschiedener Form bei ihren thymektomierten Hunden schwerste Intoxikationserscheinungen. Aber hier handelt es sich um eine krankhafte Einstellung des tierischen Organismus. Gesunde Hunde reagieren nicht in solcher Weise. Andererseits kann aber nach

meinem Dafürhalten auch beim gesunden Tier das Bild einer Thymusintoxikation ausgelöst werden, wenn die einverleibte Thymussubstanz modifiziert ist, wie es vielleicht bei Hyperplasie des Organes der Fall ist. Ich habe früher mitteilen können, daß ich bei intraperitonealer Einverleibung „persistenter“ Thymus Meerschweinchen unter Parese der hinteren Extremitäten und stark beschleunigter Herzaktion schnell eingehen sah und dann eine unverkennbare Alteration der Nebennieren fand.

M. B. Schmidt hat zwar den Preßsaft hypertrophischer Thymus ganz ohne sichtbaren Erfolg injiziert, als er der Frage nachging, ob beim Status lymphaticus an eine mangelhafte Verarbeitung von Stoffwechselprodukten anderer Organe durch den insuffizienten lymphatischen Apparat oder an eine übermäßige Produktion giftig wirkender Stoffe durch diesen selbst zu denken sei, doch möchte ich es bei dem Fehlen aller Angaben über den histologischen Thymusbefund dahingestellt sein lassen, ob Schmidt mit geeignetem Materiale gearbeitet hat. Bircher hat fünfmal bei Hunden durch intraperitoneale Implantation lebensfrischer „persistenter“ Thymus typische Basedowerscheinungen erzeugen können und gibt selbst als Hauptsymptome an: „Tachykardie 150, nach Apathie Aufregungszustand, Tremor und nach wenigen Wochen (bei kropffreiem Wasser) eine Struma, eine Lymphozytose. Nach Exstirpation der Struma gingen die Tiere unter verstärkter Tachykardie und Tremor zugrunde. Die wichtigste Beobachtung dabei war nach der Thyreoektomie bei beiden Tieren weite Lidspalte, weite Pupillen, ausgesprochene Protrusio bulbi.“ Den Tod der Hunde führt Bircher auf echte Hyperthymisation zurück.

Ich werde auf diese Beobachtung später noch zurückkommen. Hier genügt es mir, betont zu haben, daß aus den Tierexperimenten keineswegs bereits jetzt der Schluß gezogen werden darf, es wirke die Thymus niemals toxisch auf den Organismus oder sei überhaupt funktionell bedeutungslos.

Gerade in letzter Zeit ist eine Arbeit von Bayer erschienen, die meine Ansicht sehr zu stützen geeignet ist. Bayer implantierte 27 g einer „Basedowthymus“ in das Netz einer $\frac{1}{2}$ Monat früher kastrierten Foxterrierhündin, die schon am nächsten Tage unter hochgradiger Pulsbeschleunigung, allgemeinem Tremor und Zeichen schwerster Intoxikation einging. Bei der Sektion fanden sich ein schlaffes Herz, allgemeine venöse Hyperämie, Blutungen in den Lungen, in Milz und Lymphdrüsen, während irgendeine bakterielle Infektion mit Gewißheit sich ausschließen ließ. Bayer selbst zieht aus dieser Beobachtung die Folgerung, daß die persistente Thymus im Gegensatz zu normaler Thymussubstanz auffallend hohe toxische Eigenschaften aufwies und man infolgedessen daran denken muß, daß hyperplastisches bzw. persistentes Thymusgewebe eine pathologisch veränderte Funktion ausübt, die im lebenden Organismus als toxische „Dysthymisation“ von deletärer Bedeutung werden kann. Wir werden davon später noch mehr hören.

Die Unsicherheit der bisherigen Resultate des Tierexperimentes soll aber nicht geleugnet werden. Biedl bewertet sie deshalb auch recht gering. Es ist m. E. ein Fehler, wenn man immer wieder das hypothetische spezifische innersekretorische Produkt der Thymus ohne weiteres mit bekannten Stoffen zu identifizieren sucht und sich der Meinung hingibt, die Funktion der Thymus zeige oder gar erschöpfe sich in der im Tierexperiment nachgewiesenen depressorischen Wirkung, die nicht einmal als organspezifisch gelten kann. Die Versuchsanordnung ist doch viel zu grob, als daß sie uns bisher sicheren Aufschluß über die Funktion der Thymus hätte geben können. Ich selbst habe ja bereits darauf hingewiesen, welche Schwierigkeiten der exakten Forschung in dieser Hinsicht entgegenstehen,

die darin beruhen, daß man mit zwei völlig verschiedenen Organkomponenten zu rechnen hat, deren Trennung im Experiment vorerst noch nicht gelungen ist.

Trotzdem ist der Eindruck, daß die Thymus, ohne daß damit die wesentliche oder alleinige Funktion zum Ausdruck zu kommen braucht, antagonistisch zum Adrenalsystem (chromaffiner Substanz), also blutdruckerniedrigend und pulsbeschleunigend, wirkt, wahrscheinlich wohlberechtigt und bildet ebenso wie in meinen früheren Ausführungen über den Thymustod und die Bedeutung der Thymusbefunde beim Morbus Basedowii die Grundlage der gediegenen W i e s e l -schen Abhandlung. Auch M a t t i vertritt die gleichen Gedanken. Es hat eben hier die Pathologie ein gewichtiges Wort in die Wagschale zu werfen, deren Erfahrungen, wie ich später ausführen werde, kaum einen Zweifel darüber lassen, daß die Thymus in engster Beziehung zum chromaffinen System steht.

Um dies zu beweisen, habe ich in größerem Umfange in meinem Institut Versuche anstellen lassen, über die die Herren Dr. A d l e r und Dr. Y o k o y a m a in besonderen Abhandlungen eingehender berichten werden.

Meerschweinchen erhielten Thymusextrakt intraperitoneal, Kaninchen intravenös einge-
verleibt, ihr Blut wurde nach wechselnd langer Zeit und wechselnd häufiger Extraktinjektion auf seinen Adrenalingehalt mittelst der E h r m a n n -schen Methode und namentlich am überlebenden Meerschweinchenuterus untersucht. Unterschiedslos zeigte sich der Adrenalingehalt der mit Thymusextrakt vorbehandelten Tiere erhöht, nicht selten waren die Kurven bei Serum- und reiner Adrenalinwirkung ganz gleichartige. Die Steigerung des Adrenalingehaltes im Blute der Versuchstiere, die sich in allerdings unbedeutendem und daher nicht als beweiskräftig anzusehendem Grade auch im Blute eines Hundes nach intraperitonealer Thymusimplantation fand, ist mit Sicherheit auf die Einwirkung des injizierten Thymusextraktes zurückzuführen und wird von mir als ein kompensatorischer, zur Balancierung des Gefäßtonus dienender Vorgang aufgefaßt. Entsprechend den Ergebnissen der Blutdruckmessung (S v e h l a u. a.) muß allerdings angenommen werden, daß er nicht imstande ist, eine durch die Thymuswirkung bedingte Blutdrucksenkung und Pulsbeschleunigung auszugleichen und den Tonus zur Norm zurückzuführen, was sich aus den experimentellen Feststellungen L u c i e n s und P a r i s o t s erklären ließe, daß bei gleicher Dosierung die Thymuswirkung die Adrenalinwirkung überwiegt. Einzelheiten werden die angekündigten Arbeiten bringen.

Zwei Punkte will ich selbst hier nur kurz erwähnen. Von einer gerinnungsbefördernden Wirkung des Thymusextraktes haben wir nicht das geringste wahrnehmen können und meinen daher, energisch der von P o p p e r geäußerten, von B i e d l angenommenen und neuerdings von M e l c h i o r, um die Spezifität einer Thymusfunktion und die Annahme einer toxischen Wirkung der Thymusprodukte abzulehnen, aufgegriffenen Anschauung entgegenzutreten zu müssen, es sei die im Experiment beobachtete depressorische Wirkung des Thymusextraktes auf die Bildung multipler Thrombosen zurückzuführen. Solche Thrombosen spielen auch beim Thymustode gar keine Rolle, und die Behauptung M e l c h i o r s, sie seien charakteristisch für den experimentellen Thymustod S v e h l a s, ist recht kritiklos. Ich selbst habe zweimal bisher Thrombenbildung beobachtet, einmal in den Lungen bei Verwendung eines stark eiweißhaltigen Extraktes, das zweite Mal im Herzen nach Injektion einer nicht sterilen und kleinste Klümpchen

enthaltenden Emulsion getrockneter Thymussubstanz. Hier war es rein zufällig zur Entstehung einer experimentellen Endokarditis der Mitralis gekommen, wie sie von S a l t y k o w und L i s s a u e r beschrieben worden ist. Was somit die Bildung multipler Thrombosen anbelangt, so ist für mich die S v e h l a s c h e Theorie nicht nur ihrer wichtigsten Stütze nicht beraubt, wie B i e d l mit Hinweis auf P o p p e r betont, sondern sie hat in unseren Versuchsergebnissen eine neue kräftige Stütze gewonnen.

Die zweite Bemerkung bezieht sich auf die Eosinophilie des Blutes, auf deren Vorkommen wir geachtet haben im Hinblick auf die in meiner vorigen Abhandlung dargelegte lokale Eosinophilie gut entwickelter Thymen, die an Beziehungen zur spezifischen Organfunktion denken ließ. Eine Eosinophilie des Blutes hat sich nicht feststellen lassen. Es paßt das gut zu der Angabe S c h w e n k e r s und S c h l e c h t s, daß Vermehrung des Blutadrenalins einen Schwund der Eosinophilen in den peripherischen Gefäßbezirken bedingt.

Dagegen war es in einem Falle infolge schlechter Herstellung der Thymusaufschwemmung bzw. mangelhaften Umschütteln vor der Injektion zur Verstopfung zahlreicher kleinster Ästchen der Lungenarterie und zur Bildung von Fremdkörpertuberkeln gekommen, von denen die Lungen geradezu übersät erschienen. In diesen vorwiegend aus adventitiellen Elementen sich aufbauenden, auch endotheliale Riesenzellen enthaltenden Granulationsherden und um sie herum fanden sich nun eosinophile Elemente in meist erheblicher Zahl, im wesentlichen um so zahlreicher, je größer der Herd und je älter anscheinend der Gefäßverschluß war. Ich bin dann dieser Beobachtung weiter nachgegangen und habe Kaninchen pulverisierte Thymussubstanz in die Bauchhöhle gebracht. Es entsteht keine diffuse peritoneale Reizung und kein Exsudat, aber da, wo die Thymusmasse der Serosa aufliegt, kommt es zu einer enormen Anhäufung eosinophiler Elemente, die nur aus dem Blute stammen können. Gleichzeitig konnte ich im Lungenblute eine vermehrte Zahl eosinophiler Zellen nachweisen. Demnach hat es den Anschein, als übe Thymussubstanz einen starken chemotaktischen Reiz auf die eosinophilen Blutzellen aus, was gut zu dem Befunde der Eosinophilie hochwertiger Thymen und der Deutung, die ich ihr in Anlehnung an S c h r i d d e gegeben habe, paßt ¹⁾.

Mit bekannten Erfahrungen stimmt auch das Auftreten einer Glykosurie bei den mit Thymus behandelten Tieren gut überein.

Mit Rücksicht auf spätere Ausführungen über die Bedeutung der Thymusbefunde beim Morbus Basedowii sei auf die Übereinstimmung der geschilderten Versuchsergebnisse mit denen der experimentellen Schilddrüsenforschung hingewiesen. Schon längst ist man ja der Meinung, daß Schilddrüse und chromaffines

¹⁾ Es ist mir unverständlich, wie H a m m a r S c h r i d d e s und meinen Untersuchungen den Vorwurf machen kann, sie seien „ohne gehöriges Auseinanderhalten normaler und akzidentell involvierter Organe ausgeführt“. Da sich unsere Untersuchungen nur auf kindliches Material stützen, so kommt nur die pathologische Involution in Frage. W e i d e n r e i c h s abweichende Meinung erklärt sich aus seiner prinzipiellen Stellungnahme zur Thymus als leukozytenbildendem Organe.

System in enger Beziehung zueinander stehen, eine Gruppe unter den innersekretorischen Organen bilden, und namentlich scheint festgestellt zu sein, daß Schilddrüse und Nebennierenmark aufeinander fördernd einwirken.

Nach L u b a r s c h spricht dafür besonders, daß die Adrenalinglykosurie ausbleibt, wenn man den Versuchstieren die Schilddrüse entfernt hat. Natürlich müssen sich dann auch entsprechende Beobachtungen bei Erkrankungen der Schilddrüse, die mit einer gesteigerten Tätigkeit des Organes einhergehen oder auf ihr beruhen, machen lassen. So schreibt L u b a r s c h: „Jedenfalls muß man annehmen, daß, wenn tatsächlich Schilddrüse und Nebenniere zusammenarbeitende Organe sind, bei allen Schilddrüsenstörungen, die mit einer Mehrleistung des Organs verbunden sind, auch das chromaffine System zur Mitarbeit veranlaßt werde und damit eine Adrenalinämie erzeugt werden wird.“ Das scheint nun in der Tat, wie L u b a r s c h selbst hervorhebt, der Fall zu sein. K r a u s, E p p i n g e r und H e ß, K o s t l i v y, G o t t l i e b nehmen an, daß das Schilddrüsensekret die Produktion von Adrenalin anregt und haben entsprechend dieser Anschauung im Blute Kropfkranker, besonders an Morbus Basedowii Leidender, einen gesteigerten Adrenalingehalt festgestellt. Beachtenswerterweise scheint nach den Untersuchungen K o s t l i v y s, auf die auch L u b a r s c h mit Nachdruck hinweist, die Vermehrung des Blutadrenalins sich nur bei solchen Kropfkrankheiten zu finden, die mit deutlicher Störung der Herzfunktion, wie wir ihr beim Morbus Basedowii begegnen, einhergehen.

Nun ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß bei intravenöser und intraperitonealer Injektion von Thymusextrakt sich in dem Blute der Versuchstiere gleichfalls eine Steigerung des Adrenalingehaltes nachweisen läßt. Ich stehe ja keineswegs allein mit meiner früher geäußerten und aus den Erfahrungen der Pathologie begründeten Anschauung, daß die Thymus ähnlich wie die Schilddrüse wirke, finde aber nun durch diese neuen Feststellungen eine wertvolle Stütze für die Berechtigung meiner Annahme gegeben. Wenn K r a u s und F r i e d e n t h a l recht haben, daß die Schilddrüse den Vagustonus steigert, die antagonistische Nebennierenwirkung aber auf einer Herabsetzung des Vagustonus und Erzeugung von Gefäßkontraktionen beruht, so gewinnt auch v. N e u ß e r s Annahme an Wahrscheinlichkeit, daß die Thymus durch ein „Vagotonin“ wirkt, auf dessen Überproduktion der Thymustod zurückzuführen ist. Im Hinblick auf die Feststellungen K o s t l i v y s über die Schilddrüsenwirkung einerseits, die meinen und die B i r c h e r s, K l o s e s und B a y e r s über Thymuswirkung andererseits, muß man auch mit der Möglichkeit, vielleicht sogar Wahrscheinlichkeit rechnen, daß die Thymuswirkung abhängig vom anatomischen und insbesondere funktionellen Organzustande eine verschiedene sein kann. Und weiterhin scheint der Beweis erbracht, daß tatsächlich auch zwischen der Thymus und den Nebennieren enge Beziehungen bestehen müssen, Beziehungen, auf die ohnehin die Erfahrungen der Pathologie mit genügender Deutlichkeit hinweisen. Sie werden mich später noch eingehend beschäftigen. Wenngleich es nun den Anschein hat, als werde durch die erwähnten, an anderer Stelle eingehender zu schildernden Versuche eine Förderung der Tätigkeit des chromaffinen Systems durch die Thymus unverkennbar dargetan, so bin ich mir doch voll der Schwierigkeiten einer sicheren Beurteilung der Vorgänge bewußt. Zunächst sei daran erinnert, daß die Erfahrungen der Pathologie nicht minder auf eine gegenseitige Hemmung zwischen Thymus

und Nebennieren (Marksubstanz) hinweisen, so daß man also dem Gedanken Rechnung tragen muß, es bestehe die Korrelation beider Organe in Einflüssen durchaus wechselnder und selbst gegensätzlicher Natur, die uns nicht dadurch verständlicher wird, daß wir namentlich im Hinblick auf die grundverschiedenen Komponenten des Thymusparenchyms auch die Funktion des Organes keine einfache sein lassen. Dann aber dürften die Worte *Mattis* wohlberechtigt sein: „Es fragt sich, ob die „Förderung“ in Vermehrung des sezernierenden Protoplasmas, in Zunahme der Sekretbildung rein funktioneller Art, in Aktivierung, Sensibilisierung, in einer Förderung erregender oder Verminderung hemmender Aktionen besteht.“ Das gleiche gilt von dem Begriff der Hemmung. Wenn man sich etwas näher mit der Lehre von der inneren Sekretion bekannt macht und namentlich ihre Übertragung auf das Studium der Thymusfunktion verfolgt, so hat man oft genug den Eindruck lediglich eines Spieles mit Worten, dem an tatsächlicher Erkenntnis nichts oder herzlich wenig zugrunde liegt. Die Anwendung der Begriffe „Förderung“ und „Hemmung“ scheint nicht selten nur unsere Unkenntnis zu verschleiern, „erregt“, um mit *Matti* zu sprechen, „oft die Illusion gefundener Erklärung, wo wir weit entfernt von zufriedenstellender Erkenntnis sind.“

Ich will auf einen Punkt kurz eingehen. Ist die in den oben erwähnten Versuchen erzielte Hyperadrenalinämie eine Folge unmittelbarer Einwirkung der Thymussubstanz auf das chromaffine System oder aber nur durch die Blutdruckerniedrigung als solche ausgelöst? Da sei nun an die Experimente *Nowickis* erinnert, der bei durch intravenöse Injektion von Pepton Witte erzeugter Blutdruckerniedrigung niemals im Blute eine Vermehrung des Adrenalins nachweisen konnte, wohl aber in der Marksubstanz der Nebennieren eine erhebliche Vermehrung der chromaffinen Substanz sah, namentlich wenn er durch eine Durchschneidung der Splanchnici die Erweiterung der Markgefäße steigerte. Es handelte sich also, da das chromaffine System nicht erschöpft war, dennoch aber jede energischere Ausscheidung des spezifischen Sekretes fehlte, nur um dessen mangelhafte Ausspülung infolge der starken Blutdruckerniedrigung und wahrscheinlich um das Fehlen einer unmittelbaren stärkeren Einwirkung auf das chromaffine System.

Bestehen *Nowickis* Versuchsergebnisse zu Recht, so muß ich nach dem Resultat unserer Versuche schließen, daß die Hyperadrenalinämie auf die direkte Wirkung der Thymusstoffe auf das chromaffine System zurückzuführen ist und nicht als einfache, durch die Blutdrucksenkung bedingte kompensatorische Erscheinung gelten darf. Für die Spezifität der Thymusfunktion ergibt sich damit vielleicht ein bemerkenswerter Anhalt.

Daß eine Erschöpfung des chromaffinen Systems nach länger dauernder Überproduktion eintreten kann, ist bekannt. *Hornowski* hat diese Erschöpfung experimentell durch Chloroform wie auch durch Reizung des Sympathikus hervorrufen können und somit gezeigt, daß auch ein normal entwickeltes chromaffines System an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit ankommen kann

(Kohn, Schiota). Das würde auch der Anschauung Nowickis entsprechen, nach der bei chronischen Nierenkrankheiten die erhöht in Anspruch genommene chromaffine Substanz schließlich versagt. Daß während der Narkose der Organismus an Adrenalin verarmt, haben namentlich Schur und Wiesel wie auch Schmohl festgestellt, und die Annahme Wiesels, daß ein primär hypoplastisches chromaffines System (Nebennierenmark) sich besonders schnell funktionell erschöpft, ist gewiß voll berechtigt. Mir scheint es hier bedeutsam, auf zwei sich erhebende Fragen hinzuweisen. Muß man stets bei plötzlicher oder doch scheinbar plötzlicher Erschöpfung des Adrenalsystems auf ein hypoplastisches Nebennierenmark (als Teil des natürlich gleichfalls gering entwickelten chromaffinen Systems) treffen? Sicherlich nicht. Denn man kann sich sehr wohl vorstellen, daß nicht nur ein normales, sondern selbst ein hypertrophisches Nebennierenmark bei der Fortdauer gesteigerter Inanspruchnahme versagen kann. Von dem die Erschöpfung auslösenden Moment sehe ich dabei ab. Können wir aber in allen Fällen, in denen wir nach dem anatomischen Befund eine Mehrleistung des chromaffinen Nebennierenmarkes annehmen müssen, eine Erklärung für sie finden? Hier tritt die Thymusforschung wieder in ihr Recht. Denn wenn wirklich zwischen Thymus und Nebenniere gegenseitige Förderung besteht, so wird man wenigstens in einem Teil der Fälle von Hyperplasie des Nebennierenmarkes, in denen sich die Steigerung der Funktion des chromaffinen Systems nicht anders erklären läßt, eine Thymus in einem solchen anatomischen Zustand antreffen müssen, daß man eine lebhaftere und vermehrte Organfunktion annehmen und auf sie vielleicht die Veränderung der Nebennieren zurückführen darf.

Sehr wahrscheinlich kommt eine angeborene Hyperplasie des Nebennierenmarkes vor, wie aus den Untersuchungen Maternas und denen Lundgards über Nebennierenblutungen hervorzugehen scheint. Materna fand in einem Falle eine starke Vermehrung des Adrenalins im Blute. Leider hat man dabei nie der Thymus besondere Achtung geschenkt, die sehr wohl eine gewisse Bedeutung für die angeborene Hyperplasie des Nebennierenmarkes haben könnte. Nach meiner eigenen Erfahrung kommt die reine Thymushyperplasie bei Neugeborenen vor, so daß die angedeutete Möglichkeit sehr wohl gegeben sein könnte.

Was aber hat man überhaupt bisher aus dem anatomischen Thymusbefunde schließen können? Umfangreichere, für die Beurteilung der physiologischen Aufgabe wie der pathologischen Bedeutung der Thymus verwertbare Untersuchungen liegen noch gar nicht vor, und wenn auch gelegentliche Beobachtungen, denen man früher kaum Beachtung geschenkt hat, in neuerer Zeit wenigstens für einige krankhafte Zustände Anlaß zu genaueren Erhebungen und lebhafteren Erörterungen gegeben haben, so fehlt doch noch immer der feste Grund, und allerlei Mutmaßungen ist Tür und Tor geöffnet. Auch meine über mehrere Jahre sich erstreckenden Thymusuntersuchungen sind weit entfernt davon, Klarheit zu bringen, obwohl ich hoffe, durch die vorausgegangenen Abhandlungen, die namentlich Gewicht auf die scharfe Trennung der beiden Komponenten des Thymusparenchyms legen,

meinen Betrachtungen eine brauchbare und wohlbegründete Stütze gegeben zu haben.

Wenn ich zunächst auf die Involution der Thymus zu sprechen komme, so scheinen mir die Erfahrungen der Pathologie eine durchaus sichere Sprache zu reden. Wir wissen, daß wir eine physiologische Atrophie des Organes zu scheiden haben von einer pathologischen, die, da sie auf verschiedenen Ursachen beruhen und in verschiedene Lebensepochen fallen, sehr wohl auch in ihrer Bedeutung für den Organismus nicht übereinzustimmen brauchen. In der Altersinvolution der Thymus an sich liegt etwas Pathologisches niemals. Die Involution harrt dieses Organes immer, erfolgt im Rahmen physiologischen Geschehens mit solcher Naturnotwendigkeit, daß wir im Gegenteil jedes Verharren der Thymus auf dem Zustande der Vollwertigkeit, jede Hemmung im Ablaufe der Involution, jedes primäre oder sekundäre Wachstum des Organs über einen maximalen physiologischen Wert hinaus auf krankhafte Störungen des Organes oder des Organismus zurückführen müssen. Untersuchungen über die funktionelle Bedeutung der Thymus können sich daher auch nur auf die Form der Involution stützen, die infolge ihres vorzeitigen Eintrittes und Ablaufes als pathologisch aufzufassen ist. Mit anderen Worten: nur aus dem Schwunde der Thymus bei Individuen vor der Pubertät und noch besser der ersten zwei Lebensjahre, in denen die Thymus auf der Höhe ihrer Entwicklung und damit wahrscheinlich auch ihrer Funktion steht, können wir krankhafte Erscheinungen ableiten und auf eine Störung bzw. Aufhebung dieser Funktion zurückführen. Die Hyperplasie der Thymus ist für jede Lebens-epoche eine beachtenswerte und bedeutsame Veränderung, die Hypoplasie und Atrophie kann eine solche nur für das Kindesalter sein. Mit dieser letzteren will ich mich nun beschäftigen und die Frage zu beantworten suchen, ob und wie die pathologische Thymusinvolution schädlich im kindlichen Organismus wirkt.

Von großer Bedeutung wäre es, wenn bei Kindern, die wenigstens einige Monate gelebt haben, ein primärer Defekt der Thymus, eine völlige Agenesie, nachgewiesen würde. Wäre dann doch die Hoffnung vorhanden, irgendwelche Ausfallerscheinungen oder korrelative Organveränderungen festzustellen und womöglich in sichere Beziehung zu dem Fehlen der Thymus zu bringen. Aber weder vermag ich selbst eine solche Beobachtung anzuführen, noch liegt nach meiner Ansicht eine solche absolut eindeutige und zweifelsfreie in der Literatur vor. Ich fordere als die unerläßliche Bedingung für die Feststellung eines primären Thymusdefektes die sorgfältige mikroskopische Untersuchung des ganzen Thymusgebietes. Denn es steht fest, daß die Thymus auch des Fötus eine sehr weitgehende, in nichts sich von der extrauterin auftretenden unterscheidende Involution erfahren und bis auf verschwindend kleine Reste sich zurückbilden kann, daß ferner auch das Organ eine schwere Entwicklungshemmung erfahren kann, so daß man mit rudimentärer Thymusbildung rechnen muß. Bei einem kurz vor der Geburt abgestorbenen ausgetragenen syphilitischen Kinde sah ich an der Stelle der Thymus eine gallertig-fibröse Masse, die mikroskopisch kaum größere Thymusreste enthielt,

als sie bei hochgradiger Thymusinvolution alter Leute zu finden sind. Und wie erheblich die Entwicklungshemmung der Thymus sein kann, geht wohl aus der mikroskopischen Beschreibung des letzten interessanten Falles Ribberts genugsam hervor. Dieser Fall verdient überhaupt unsere ganz besondere Aufmerksamkeit, denn keine Beobachtung ist bisher so geeignet gewesen, uns deutlich die Einwanderung der Lymphozyten in die epitheliale Organanlage, die Follikelbildung, die vollständige Unabhängigkeit der kleinen Thymuszellen von den epithelialen Elementen vor Augen zu führen. Wie ich also den Angaben Bournevilles und Katz', daß bei geistig nicht normalen Kindern die Thymus sehr häufig fehlen soll, jeden Wert, den übrigens auch Hammar für einen sehr bedingten hält, abspreche, da die exakte mikroskopisch-anatomische Untersuchung fehlt, und sie für ganz unbewiesen halten muß, obwohl die Folgerungen Kloses und Vogts aus ihren Tierexperimenten jener Behauptung zur Stütze dienen könnten, so muß ich auch die Mitteilung v. Surys nur mit großer Zurückhaltung aufnehmen. Waren es wirklich nur Lymphdrüsen, die an der Stelle der angeblich fehlenden Thymus lagen? Das Mikroskop hätte sorgfältigst zu entscheiden suchen müssen, ob nicht doch diskontinuierliche Herde von Thymusparenchym, wie sie vorkommen, vorlagen. Selbst eine geringe Menge aber funktionsfähiger innersekretorischer Drüsensubstanz vermag, wie wir wissen, Ausfallserscheinungen zu verhindern.

Jedoch es soll, wenn ich von Mißbildungen absehe, bei denen man wiederholt einen völligen Mangel der Thymus beschrieben hat, nicht geleugnet werden, daß auch bei ganz ausgetragenen, normal entwickelten Früchten gesunder Mütter ein primärer vollständiger Defekt der Thymus vorkommen kann. Solche sicher ganz außerordentlich seltenen Beobachtungen sagen uns nun zwar noch nichts über die Lebensfähigkeit derartiger Kinder, weil noch keine Mitteilung über das Fehlen der Thymus bei älteren Kindern und Erwachsenen vorliegt, aber sie zeigen uns doch wie der sorgfältig untersuchte Fall Lubarschs, daß dann alle Organe, die je mit der Thymus in Zusammenhang gebracht worden sind, nicht die geringste Abweichung von der Norm zu zeigen brauchen.

Freilich ist diese Feststellung möglicherweise nicht so bedeutsam, als sie auf den ersten Blick scheint. Erinnern wir uns daran, daß Svehla in dem wäßrigen Extrakt von menschlichen Embryonen stammender Thymen noch nicht jene Stoffe nachweisen konnte, die bei intravenöser Injektion Pulsbeschleunigung und Blutdruckerniedrigung hervorrufen. So wäre es möglich, daß die Thymus als innersekretorisches Organ erst im postfötalen Leben Bedeutung erlangt, wie man es von der Schilddrüse vielleicht annehmen darf. Matti weist beispielsweise auf die Beobachtung Langhans' und Dieterles hin, daß es bei angeborenem Fehlen der Schilddrüse erst nach der Geburt zur athyreotischen Wachstumshemmung kommt, und meint, daß für die Thymus wie für andere Drüsen mit innerer Sekretion die Wahrscheinlichkeit gegeben sei, „daß erst von diesem Momente ab, wo sich der Neugeborene vom mütterlichen Stoffwechsel emanzipiert,

die Drüsen mit innerer Sekretion in volle Funktion treten müssen und auch erst von diesem Zeitpunkte an die korrelative Beeinflussung zwischen den verschiedenen innersekretorischen Organen einsetzen kann“. Ist diese Anschauung richtig? Dürfen wir die Drüsen mit innerer Sekretion für ganz bedeutungslos im Fötalleben halten? Die Ansicht *Hornowski's* steht zu der Äußerung *Mattis* in stärkstem Gegensatz. Nach *Hornowski* kommt, worauf ich später noch näher eingehe, der Antagonismus zwischen Thymus und chromaffinem System gerade im Fötus besonders zur Geltung, und zwar um so ausgesprochener, je reiner noch der epitheliale Charakter des Organes ist. Es scheinen in der Tat eine ganze Reihe von Beweisen, die man als wenigstens so stichhaltig wie die *Mattis* erachten darf, für die Annahme zu sprechen, daß die Thymusfunktion während des Fötallebens sich z. B. darin äußert, daß sie hemmend auf die Entwicklung des Sympathikus wirkt. Ich muß hier auch an die Eosinophilie der Thymus erinnern. Ist die Auffassung, die ich mit *Schridde* teile, daß die Anwesenheit eosinophiler Leukozyten in der Thymus mit der spezifischen innersekretorischen Funktion des Organes zusammenhängt, richtig, so würde aus unseren Untersuchungen hervorgehen, daß diese Funktion auch während des Fötallebens in Tätigkeit ist.

Auch an die Untersuchungen *Schmorls* und *Ingiers* will ich hier erinnern, nach denen der Adrenalingehalt der Nebennieren bei Föten unter 20 cm Körperlänge chemisch überhaupt nicht nachweisbar ist, bei nicht lebensfähigen Frühgeburten ein äußerst geringer ist, bei Neugeborenen nur 0,16 mg beträgt und erst bis zum 8. Lebensjahre bis zu 3,96 mg ansteigt, so daß die durchschnittliche Adrenalinmenge der Nebennieren im Alter von 0—9 Jahren nur 1,52 mg beträgt gegenüber einer solchen von 4,59 mg im Alter von 10—89 Jahren. Bedenkt man, daß aber gerade die Thymus hohe und höchste Parenchymwerte während der Fötalzeit und in den ersten Lebensjahren zeigt und um diese Zeit somit auch ihre funktionelle Betätigung am lebhaftesten sein muß, so kann man nur den Eindruck gewinnen, als wirke die Thymus hemmend auf die Bildung chromaffiner Substanz bzw. des Adrenalins ein. Es wäre nicht uninteressant, bei Kindern der ersten Lebensjahre die Adrenalinmenge der Nebennieren im Verhältnis zum Parenchymwert der Thymus an größerem Material zu bestimmen.

Eine sichere Entscheidung, welche Anschauung die richtige ist, ob die Thymus sich im Fötalleben funktionell betätigt und eine bestimmte Bedeutung beansprucht, ist schwer zu erbringen. Fälle von primärem Thymusdefekt sind zu selten, und dann können wir außerdem nicht einmal eine Parallele zwischen der Thymus und beispielsweise der Schilddrüse ziehen, weil wir ja überhaupt noch nicht wissen, ob die Thymus ein unerläßlich notwendiges Organ ist, und wir mit Gewißheit noch keine Veränderungen im menschlichen Organismus kennen, die auf den Ausfall der Thymusfunktion zurückzuführen sind.

Unter diesen Umständen käme der Feststellung eines primären Thymusdefektes bei älteren Kindern und Erwachsenen also ein großer Wert zu, es ist aber,

wie gesagt, wenig Hoffnung vorhanden, daß ein solcher Befund erbracht wird, der uns etwas Zuverlässiges zu sagen vermöchte. Ich habe im Laufe der letzten Jahre wohl zweitausend Leichen systematisch auf Vorkommen und Beschaffenheit der Thymus untersucht, eine solche aber nie vermißt, wenn es auch zuweilen nur mikroskopisch nachweisbare Reste waren. Immer muß man annehmen, daß diese Organreste, die selbst bis ins allerhöchste Alter hinein sich vorfinden und an den nie fehlenden H a s s a l s c h e n Körperchen¹⁾ trotz aller morphologischen Veränderungen der Parenchymzellen leicht kenntlich sind, zurückgehen auf ein ursprünglich vollwertiges und dann der Involution verfallenes Organ.

Diese Organreste geben aber zu denken und erschweren das Urteil über die physiologische Bedeutung der Thymus sehr. Denn wir müssen uns natürlich die Frage vorlegen, ob sie noch funktionsfähig sind und auch im reifen und alternden Organismus eine dauernde Aufgabe zu erfüllen haben. Das erscheint nicht sehr wahrscheinlich. Aber es ist freilich müßig, darüber Erörterungen anzustellen, solange wir die Funktion und Bedeutung des vollwertigen Organes nicht kennen. Darüber hinaus scheint es mir ein naturphilosophisches Problem zu sein, wie weit die Natur ein Organ im Organismus bestehen, an seinen spezifischen Elementen fortlaufende Kernteilungen und charakteristische Differenzierungen sich vollziehen läßt, das seine funktionelle Rolle ganz ausgespielt hat. Ich möchte mich aber über diese Frage hier noch nicht äußern, weil ich einer späteren Abhandlung die Erörterung vorbehalten habe, ob die H a s s a l s c h e n Körperchen im Sinne der H a m m a r s c h e n Anschauung ihre Entstehung einer funktionellen Differenzierung des Epithels verdanken und der Ausdruck der Organfunktion bis ins hohe Alter hinein sind.

Der allgemeine Eindruck, daß die Thymus ein Organ ist, „das ungemein leicht auf krankhafte Störungen des Körpers reagiert“ (L u b a r s c h), wird sich jedem aufdrängen, der sich eingehender mit dem Organ beschäftigt oder überhaupt gelernt hat, ihm gebührende Aufmerksamkeit zu schenken. Schon früher habe ich daher die Thymus geradezu als den Gradmesser für das Gesamtbefinden des Organismus bezeichnet, der nicht allein durch krankhafte Störungen des Körpers, sondern auch durch physiologische Vorgänge und Zustände, wie körperliche Arbeitsleistung²⁾, Verdauung, Ernährungs-

¹⁾ Merkwürdigerweise hat mir H a m m a r die Meinung untergeschoben, in den Resten der altersatrophischen Thymus seien H a s s a l s c h e Körperchen nicht mehr zu finden. W i e s e l hat H a m m a r s Notiz übernommen. Ich habe aber ausdrücklich bei der Besprechung der Thymusbefunde beim Morb. Based. gesagt, daß die H a s s a l s c h e n Körperchen sich nie als isolierte Gebilde „im Fettgewebe“ erhalten, und war dabei weit entfernt von der Annahme, sie gingen auch in den Parenchyminseln zugrunde. Daß sie im Gegenteil in diesen Inseln erhaltenen Parenchyms stets vorhanden sind, läßt sich leicht nachweisen. Allerdings glaube ich, daß eine Reviveszenz der Thymus von solchen intraparenchymatischen H a s s a l s c h e n Körperchen ebensowenig wie von frei im Fettgewebe gelegenen ihren Ausgang nimmt.

²⁾ Auch hier bieten sich einem sicheren Urteil über die Beziehungen zwischen Thymus und Nebennieren (Marsubstanz) große Schwierigkeiten. Die Atrophie der Thymus bei starker

zustand, beeinflußt wird. Während aber die physiologische Reaktion der Thymus sich in verhältnismäßig engen Grenzen hält, führt die pathologische zu mehr weniger hochgradigen Organveränderungen, die sich uns vorwiegend in einer zuweilen bis nahe dem völligen Schwunde kommenden Atrophie der Thymus darstellen. Kaum ein Kind erreicht die Pubertätsjahre, ohne daß sich an seiner Thymus pathologische Involutionsvorgänge abgespielt haben. Welcher Art diese sind, habe ich früher auseinandergesetzt und auch darauf aufmerksam gemacht, daß mehr als bisher das Mikroskop bei der Beurteilung des bei der Sektion sich findenden oder früher gewesenen Zustandes des Organes herangezogen werden muß.

Bisher ist aber stets nur von dem Schwund der Parenchymzellen und der dadurch bedingten Verkleinerung der Thymus die Rede gewesen. Ihr begegnen wir nahezu ausschließlich als dem Ausdrucke der pathologischen Involution. In geeigneten Fällen jedoch läßt sich feststellen, daß wenigstens bei akuten Infektionen zuerst eine Vergrößerung des Organes stattfindet, die auf einer starken Kongestion beruht und nicht nur bei Lokalisation des Erkrankungsprozesses in der Nähe der Thymus, sondern auch als Fern- und Allgemeinwirkung auftritt. So sah ich die akute Thymusschwellung bei plötzlichem Glottisödem im Beginn einer diphtherischen Laryngitis wie auch bei einer von einer peripherischen Wunde ausgehenden und innerhalb 24 Stunden tödlich endenden Infektion mit dem *Bacillus emphysematosus*, endlich auch bei einer kongenitalen Pneumonie, wo die Mutter während einer schweren und zum Tode führenden fibrinösen Pneumonie niederkam und nicht nur die Plazenta, sondern auch das Blut und namentlich die Lungen des neugeborenen Kindes unzählige Diplokokken aufwiesen. Das Kind war mehr als 24 Stunden alt geworden, so daß die Kongestion der Thymus nicht notwendigerweise oder ausschließlich auf die bei allen lebend Geborenen sich findende kongestive Organvergrößerung bezogen zu werden brauchte. Auch andere Beobachtungen stehen mir noch zu Gebote.

körperlicher Arbeitsleistung ist eine auch durch das Experiment bestätigte Tatsache. Je nachdem man nun annimmt, daß die Thymus fördernd oder hemmend auf die Produktion des Adrenalins wirkt, muß man in entsprechenden Fällen eine Verminderung oder eine Vermehrung des Adrenaliningehaltes der Nebennieren erwarten. Nun haben Wiesel und Schur bei länger dauernder Muskelarbeit der Versuchstiere eine verschieden starke Herabminderung des Adrenaliningehaltes der Nebennieren feststellen können, womit die Beobachtung Schmors, daß bei Eklampsie und im epileptischen Anfall „eine nicht unbeträchtliche Abnahme des Adrenaliningehaltes“ der Nebennieren eintritt, gut im Einklang steht. Sollte sich eine stärkere Ausschwemmung des Adrenalins aus den Nebennieren infolge lebhafterer Blutzirkulation ausschließen lassen, namentlich aber die Beobachtung Schmors und Ingiers bei unkomplizierter Eklampsie der Kinder, wo noch vollwertiges Thymusgewebe zu erwarten ist, sich bestätigen, so käme ein hemmender Einfluß der Thymus nicht in Frage. Jedoch scheinen gerade diese Beobachtungen darauf hinzudeuten, daß die Adrenalinproduktion von mannigfach sich komplizierenden Faktoren abhängig ist, so daß das Urteil über die Beziehungen der Thymus zur Funktion des chromaffinen Gewebes ein äußerst vorsichtiges und zurückhaltendes sein muß.

In dem Stadium der kongestiven Thymusschwellung zeigen sich noch keine degenerativen Zellveränderungen, die sich erst bei Fortdauer der schädlichen Einwirkung einstellen, während die Hyperämie des Organes zurückgeht.

Die sich so einleitende und durch degenerative Prozesse charakterisierte pathologische Thymusinvolution ist nach meinen Feststellungen ihrem Wesen nach stets die gleiche. Aber das histologische Bild, das uns schließlich das atrophische Organ bietet, kann doch recht verschieden sein. Wenn wir von dem immer nachweisbaren Schwinden der Rindenzone und der dadurch bedingten Vereinfachung des Läppchenbaues absehen, so begegnen wir bald einigermaßen in ihrer Form erhaltenen, nur verkleinerten, bald fingerförmig gestalteten Läppchen, in denen die Elemente noch gut kenntlich sind, bald aber sind die Zellen der dann meist sehr stark verminderten Parenchymreste so hochgradig verändert und zu pyknotischen polymorphen und kurzspindligen Gebilden umgewandelt, daß wenig oder nichts mehr an ihre ursprüngliche Gestalt erinnert. Das Gefäßnetz tritt nicht selten besonders deutlich hervor, bald in Form eines wechselnd dichten Netzes zarter Schlingen, das fast den Eindruck einer angiomatösen Neubildung erwecken kann, bald in auffällig dickwandigen und hyalin entarteten Gefäßen. Zuweilen bilden die adventitialen Zellen in anscheinender Wucherung einen mehr weniger breiten Mantel um das enge Lumen.

Ich habe festzustellen gesucht, ob diese wechselnden Bilder auf verschiedenartigen Einflüssen beruhen und etwa eine gewisse Spezifität beanspruchen können, habe aber keinen Anhalt für irgendwelche Gesetzmäßigkeit gefunden. Möglicherweise spielt die wiederholte schädliche Beeinflussung eines bereits der pathologischen Involution verfallenen Organes eine Rolle, was ich aber nicht mit Sicherheit behaupten kann. Die Berechtigung, mit Weil von verschiedenen Formen der Involution zu sprechen, vermag ich ebensowenig anzuerkennen wie die Auffassung Winklers, der an eine Art Granularatrophie der Thymus denkt. Übereinstimmend ist stets nur ein Befund: Das Bindegewebe nimmt keinen irgendwie nennenswerten Anteil an der Involution der Thymus und seine Vermehrung ist, wie Hammar mit Recht angibt, eine nur relative. Deshalb kann ich auch mit Hammar die von Marfan u. a. gewählte Bezeichnung „Sklerose“ wie auch die „sklerotische Atrophie“ Schridde's nicht als glücklich bezeichnen, wenngleich ich es sehr erfreulich finde, daß letzterer in einem Lehrbuche endlich dem mehrfach geforderten Hinweis auf die pathologische Thymusinvolution gerecht wird. Diese ist aber im Prinzip und ihrem Wesen nach von der Altersinvolution nicht verschieden, so daß mit „Sklerose“ wieder der pathologische Charakter der im Kindesalter auftretenden Thymusatrophie nicht nachdrücklich genug zum Ausdruck gebracht wird. Am besten erscheint es mir nach wie vor, mit Hammar, der sich gerade um das Studium der Thymusinvolution die größten Verdienste erworben hat, einfach im Gegensatz zur Altersinvolution von einer pathologischen Involution oder Atrophie der Thymus zu sprechen. Begriff und Bezeichnung „chronische Thymitis“ sind abzulehnen.

Daß diese pathologische Thymusinvolutions, die bei chronischen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Syphilis) ihre höchsten Grade erreicht, aber nicht eine Spur von Spezifität für einzelne Krankheiten erkennen läßt, sich auch auf nichtinfektiöser und nichttoxischer Basis entwickeln kann, wenn nur der Gesamtorganismus leidet, zeigt einwandfrei die Hungerinvolution des Organes. Die Beobachtung, daß auch bei Nephritis sich eine Thymusatrophie findet, auf die *Lubarsch* verweist und die auch ich bestätigen kann, scheint mir nicht besonders auffällig. Denn zunächst dürfen wir doch wohl die Nephritis der Kinder an sich stets als Ausdruck einer stattgehabten infektiös-toxischen Schädigung des Organismus ansprechen und größtenteils auch die Thymusveränderung auf diese primäre Schädigung zurückführen. Die Nephritis wird aber wahrscheinlich die Revivessenz der Thymus verhindern und durch die Störung des Stoffwechsels das empfindliche Organ weiter schädigen. Auch die Thymusatrophie bei Nephritis stellt sich nicht als eine besondere Erscheinung dar, vor allem auch nicht durch stärkere ödematöse Durchtränkung, wie ich sie einmal beobachtet habe. Man trifft nicht selten, wenn sonstige Ödeme und lokale Ursachen fehlen, auf eine eigenartige feuchte Aufquellung und Transparenz des Organes und findet das Bindegewebe in einem pseudomyxomatösen Zustande. Hauptsächlich bin ich diesem Befunde bei hochgradig abgemagerten Säuglingen mit chronischem Magenkatarrh begegnet.

Auch die Thymusatrophie, die man — durchaus nicht immer — bei syphilitischen Früchten antreffen kann, trägt keinen spezifischen Charakter. Meine Beobachtungen stimmen, was die Häufigkeit der Thymusatrophie bei kongenital syphilitischen Früchten anbelangt, mit den Angaben *Fürths*, der unter 200 Sektionenluetischer Kinder nur 7mal die Thymus schwer verändert fand, und denen *Heckers* der unter 29 Fällen nur einmal Involution der Thymus sah, annähernd überein. Doch deckt das Mikroskop nicht selten an makroskopisch gesunden Thymen Involutionsvorgänge auf. Dagegen habe ich nicht den geringsten Anhalt für die Richtigkeit der Angabe *Fischers* gefunden, der den Ausdruck der Syphilis in einer interstitiellen Entzündung erblickt, selbst wenn massenhafte Spirochäten nachzuweisen waren. Ich habe in den geeigneten Fällen nur immer wieder feststellen können, daß in erster Linie eine Zellverarmung der Inseln infolge Schwundes der lymphozytären Elemente vorlag, die eine Aufhellung des Parenchyms, ein Deutlicher- und wohl auch Größerwerden der epithelialen Elemente zur Folge hatte, während zugleich die Bindegewebssepten verbreitert und sklerosiert erschienen. Das ist aber nichts anderes als das gewöhnliche Bild der Thymusinvolutions.

Aber auch hier begegnen wir bemerkenswerterweise wieder der Verkennung der Genese und Bedeutung der „epitheloiden“ Zellen, die man besonders zu erklären versucht. Ihr Auftreten versteht sich, wie ich das früher in wohl völliger Übereinstimmung mit *Hammar* dargelegt habe, aus dem Ablauf des Involutionprozesses, und ich vermag in ihnen keinerlei Charakteristikum für kongenitale Lues, wie es *Heubner* (Hinweis auf *Eberle*) annimmt, zu erblicken.

Die Angabe Mettenheimers, daß sie Abkömmlinge der Organanlage seien, ist jedenfalls ebenso selbstverständlich wie die, daß sie sich zu einem großen Teil in Degeneration befinden, wie es wohl aus meinen früheren Ausführungen leicht verständlich ist. Aber nach meiner Beobachtung ist das Hervortreten der epithelialen Thymuselemente die Folge der Organinvolution, einer sekundären Alteration und nicht bedingt durch eine primäre Entwicklungshemmung, die dem Parenchym teilweise einen embryonalen Charakter wahrte. Wenigstens habe ich aus der Untersuchung junger syphilitischer Föten keinen Anhalt für die Berechtigung einer solchen Anschauung entnehmen können.

Dagegen ließe sich daran denken, daß gewisse Zysten- und Schlauchbildungen, wie sie in der Thymus menschlicher Föten schon früher wohlbekannt waren und namentlich beiluetischen Früchten von Eberle, Chiari, Schlesinger, dann neuerdings besonders von Simmonds und Ribbert beschrieben worden sind und von letzteren als Hemmungsbildungen angesprochen werden, spezifisch für Lues seien. Namentlich hat Bednar angegeben, daß er unter 68luetischen Säuglingen mehrmals kleine Zysten in der Thymus gesehen habe. Im allgemeinen ist offenbar das Vorkommen solcher Zysten nicht gerade häufig. Ich selbst habe nur einmal solche in einer atrophischen Thymus gesehen, ähnlich, wie es Ribbert jüngst beschrieben hat, rings von Bindegewebe umgeben und ausgekleidet von einem mehrschichtigen Plattenepithel ohne Zeichen von Verhornung, während die peripherische Lymphozytenanhäufung, die in Ribberts Fall so bedeutsam auf die Natur der das Parenchym schließlich mitbildenden kleinen Elemente hinweist, fehlte. Ich gebe dieser Zystenbildung die gleiche Deutung wie Ribbert und Simmonds. Da es sich aber in meinem Falle sicher nicht um ein syphilitisches Kind handelte, so muß ich bezweifeln, daß eine strenge Spezifität vorliegt, wenngleich ich die entwicklungshemmende Bedeutung der Lues in weitgehendem Maße anerkenne. In der mangelhaft entwickelten Thymus können, wie es auch Simmonds und Pappenheimer beschreiben, ebenso wie in der atrophischen die Retikulumzellen besonders deutlich hervortreten.

Über die Beziehung der Zysten zu den sogenannten Duboisschen Abszessen kann ich mich aus eigener Erfahrung nicht äußern. Der Zufall hat mich unter Hunderten von Thymen nur einmal eine solche mit einem Duboisschen Abszeß sehen lassen und diesen aus der Privatpraxis stammenden Fall habe ich leider mikroskopisch nicht untersuchen können¹⁾. Bezeichnenderweise fand sich dieser Duboissche Abszeß, wie das übrigens oftmals betont worden ist, bei einem neugeborenen Kind mit stark vergrößerter Thymus, die durch Kompression der

¹⁾ Inzwischen habe ich einen Duboisschen Abszeß in einem Thymusstück feststellen können, das einem mehrere Monate alten Kinde wegen Kompression der Trachea durch die abnorm große Thymus entfernt worden war. Das Kind ist seitdem geheilt. Bei der mikroskopischen Untersuchung gewann ich den Eindruck eines autolytischen Prozesses, Bakterien konnte ich nicht nachweisen.

Trachea einen echten Thymustod durch Erstickung (Stridor, Zyanose des Gesichts, Abplattung der Trachea) veranlaßt hatte. Für Lues lag nicht der geringste Anhalt vor. Auch ist ja wohl heute die früher weitverbreitete Annahme, daß die Dubois'schen Abszesse charakteristisch für Lues seien, aufgegeben worden. Man wird sich am besten auf den Standpunkt Ribberts stellen, daß die histologischen Verhältnisse der Dubois'schen Abszesse und damit ihre Ätiologie keineswegs in allen Fällen genau übereinstimmen. In diesem Sinne dürfte auch die jüngste interessante Beobachtung Hueters zu verwerten sein.

Niemals habe ich in den Thymen syphilitischer Föten und Kinder etwas gesehen, was an einen gummösen Prozeß erinnert hätte, obwohl nicht nur in atrophischen, sondern auch in histologisch unveränderten Organen zuweilen Spirochäten in ungeheurer Menge nachzuweisen waren. Auch aus der Literatur geht hervor, daß Gummiknoten der Thymus offenbar recht selten sind, und nicht einmal die wenigen beschriebenen Fälle scheinen mir alle einer strengen Kritik standhalten zu können.

Die infektiösen Granulome scheinen überhaupt in der Thymus keinen günstigen Boden zu finden, denn auch die tuberkulöse Erkrankung des Organes ist sicher recht selten. Als primäre Tuberkulose der Thymus vermag ich überhaupt keinen der in der Literatur verzeichneten Fälle anzuerkennen. Aber auch die sekundäre Tuberkulose des Organes, an deren Vorkommen ich nicht zweifeln will, ist nicht häufig. Ich selbst habe weder bei chronischer Tuberkulose irgendwelcher Lokalisation noch bei akuter und subakuter Miliartuberkulose jemals einen Tuberkel in der Thymus finden können, obwohl ich manchmal sehr eingehend auf Stufenschnitten danach gesucht habe. Auch v. Mettenheimer hat bei Miliartuberkulose in dem atrophischen Organ keine Tuberkel nachweisen können. Gegen die Verwechslung mit verkästen Lymphdrüsen, vor der schon Friedleben gewarnt hat, ist man nach meiner Erfahrung bei nur einiger Sorgfalt geschützt. Solche Lymphdrüsen sitzen der Oberfläche der atrophischen Thymus oft zahlreich und fest auf, gestatten aber doch stets die Präparation der letzteren.

Was die mikroskopische Entscheidung anbelangt, so möchte ich nur auf eine Erscheinung aufmerksam machen, obwohl ich nicht glaube, daß sich ein geübter Untersucher durch sie täuschen lassen wird. Die sogenannte Revivescenz der Thymus besteht wesentlich infolge Neubildung der Rindenzone in einer vollständigen Herstellung des ursprünglichen Zustandes, solange das Organ nicht schwer geschädigt war. Anderenfalls bleiben dauernde Zeichen der stattgehabten Involution erhalten. Nun kann man in geeigneten Fällen auch an hochgradig atrophischen Thymen die Anfänge einer Restitution wahrnehmen, derart, daß die schmalen insel- und fingerförmigen Parenchymreste eine durch angesammelte Lymphozyten bedingte intensive Randzeichnung aufweisen, also durch scharfe dunkle Konturen sich gegen das umgebende Bindegewebe abheben. In solchen Fällen nun findet man dann auch gelegentlich der Größe eines Tuberkels entsprechende Gebilde, deren Zentrum helle epitheloide Zellen enthält, während am

Rande ein dichter, scharfer Wall von Lymphozyten den Herd deutlich aus dem umgebenden Gewebe heraushebt. Diese m. E. durch Reviveszenzerscheinungen bedingten Bilder könnten zur Verwechslung mit Tuberkeln Anlaß geben.

Die Thymus besitzt ein im peripherischen Lappchenteile außerordentlich stark entwickeltes Kapillarnetz, dessen starke Füllung zu einer nicht unerheblichen Vergrößerung des Organes führen muß. In manchen Fällen von Involution tritt dieses engmaschige Kapillarnetz infolge der Zellverarmung und durch sie bedingte Aufhellung des Gewebes deutlich hervor. Auf einer stärkeren Füllung dieser Gefäße beruht die physiologische Verdauungsvergrößerung des Organes, beruht die Vergrößerung der Thymus bei Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt wie endlich auch die von mir als Initialstadium der pathologischen Involution charakterisierte Thymusschwellung.

Bei diesem Reichtum an Blutgefäßen ist es kein Wunder, daß sich in der Thymus sehr häufig *Blutungen* finden. So begegnen wir solchen zunächst nicht selten bei asphyktischen Totgeburten und Kindern, die bald nach der Geburt sterben. Namentlich die ersteren Befunde stellen uns vor die Frage, ob es sich um den Ausdruck eines Geburtstraumas oder um die Folge der Erstickung handelt, genau wie sie für die Nebennieren- und Hodenblutungen Neugeborener viel erörtert worden ist. Thymusblutungen können, wie ich es mehrfach gesehen habe, zusammen mit Nebennieren- und Hodenblutungen, zu deren exakter Feststellung ich übrigens gelegentlich auf das Mikroskop verweisen möchte, vorkommen. Die Schwierigkeit der Entscheidung, welcher Ätiologie die Thymusblutungen sind, mildert sich, wie ich meine, etwas bei Betrachtung der Form und Ausbreitung der Hämorrhagien. Findet man verhältnismäßig umfangreiche Blutungen durch das ganze Organ, das dann oft ein buntmarmoriertes Aussehen erhält, oder einen und mehrere große Blutherde, so muß man an ein Geburtstrauma denken, wie es nach *Weber*, *Hennig* in jüngster Zeit namentlich *Winkler* angenommen hat. Ich habe zweimal in solchen Fällen bei ausgetragenen Früchten einen Tentoriumriß, dessen Bedeutung *Beneke* zuerst betont hat, mit erheblicher Blutung an der Hirnoberfläche gefunden. Auch *Winklers* Fall war ja durch ein intrameningeales Hämatom der rechten Hirnhemisphäre kompliziert. In solchen Fällen dürfte kaum ein Zweifel an der traumatischen Natur auch der Thymusblutung bestehen. Die Annahme einer traumatischen Natur großer Thymusblutungen liegt meines Erachtens auch in den Fällen *Mendelsohns*, *Behrens*, *sprungs*, *Schlesingers* am nächsten. Sie fanden sich zwar bei syphilitischen Neugeborenen, jedoch liegt kein zwingender Grund vor, in der Lues die Ätiologie der Blutungen zu erblicken. Ich habe jedenfalls nicht den geringsten Anhalt für die Annahme gefunden, die Thymusluetischer Kinder neige besonders zu Blutungen, eher möchte ich im Gegenteil betonen, daß Lues und Tuberkulose im Gegensatz zu akuten Infektionskrankheiten solche nicht begünstigen.

Läßt sich vielleicht ähnlich, wie neuere Betrachtungen über die Nebennierenblutungen (*Materna*, *Lundsgaard*) eine abnorme Größe der betroffenen

Organe mutmaßen, auch eine primäre Thymushyperplasie als begünstigendes Moment annehmen? Diese Frage muß nach meinen Untersuchungen wenigstens verneint werden, so daß sich auch alle weiteren Schlüsse, die sich aus einer solchen interessanten Feststellung ergeben könnten, erübrigen.

Den traumatischen Thymusblutungen Neugeborener stehen solche gegenüber, für deren Entstehung der Asphyxie Bedeutung zukommt. Eine solche kann man, so sehr sie wohl auch früher überschätzt worden ist, nicht leugnen, wenn man nicht jedesmal auf das Geburtstrauma als Ursache der Blutungen zurückgreifen will. Als asphyktische Blutungen fasse ich solche auf, die sich in meist geringer Zahl und Ausdehnung, manchmal aber auch zahlreich, nahezu ausschließlich in der Kapsel der Thymus finden und ebenso zu beurteilen sind wie die gewöhnlich gleichzeitig nachweisbaren subpleuralen und subepikardialen Blutungen. Ich habe sie auch bei asphyktisch zugrundegegangenen Kaninchen und jungen Hunden gesehen. Daß die durch Trauma bedingten Thymusblutungen in gleicher Form auftreten können, leugne ich nicht. Auch ist mir wohl bekannt, daß jene Serosablutungen ebenso wie Thymusblutungen heute bei weitem nicht mehr als das untrügliche Kriterium des Erstickungstodes gelten, als das man sie früher anzusprechen geneigt war. Bei der Diagnose des Thymustodes haben, wie namentlich v. S u r y ausgeführt hat, die Blutungen der Thymus, aus denen man auf Erstickungstod glaubte schließen zu dürfen, eine zu große Rolle gespielt. Dennoch halte ich an dem nicht seltenen Vorkommen asphyktischer Thymusblutungen bei Neugeborenen fest. Man hat eben nicht immer einen sicheren Anhalt für ein Geburtstrauma und findet die Blutungen auch bei frühgeborenen Früchten, deren Entwicklungsgrad eher auf eine leichte Passage der mütterlichen Geburtswege hinweist. Einmal fand ich zahlreiche Thymusblutungen bei einem Neugeborenen, der infolge Vorfalls und Einklemmung der Nabelschnur intrauterin zu atmen begonnen hatte und nach sicherer Beobachtung durch Aspiration des mit Mekonium stark verunreinigten Fruchtwassers erstickt war, ehe der Schultergürtel ins Becken eingetreten war. Für die Beurteilung der Thymusblutungen bei Kindern der ersten Lebenstage bleiben auch zwei weitere Punkte zu berücksichtigen. Sowohl die mit den ersten Atemzügen sich einstellende Änderung der Blutzirkulation wie auch die erste reichliche Nahrungsaufnahme an der Brust führen zu einer erheblichen Hyperämie der Thymus und können die Entstehung von Blutungen begünstigen. Endlich bleibt in Betracht zu ziehen, daß man bei Neugeborenen doch in den allermeisten Fällen das Bestehen akuter Infektionskrankheiten ausschließen kann.

Diese spielen als Ursache der Thymusblutungen eine große Rolle. Bei den schweren Formen der infektiösen Exantheme, bei Sepsis, wie sie bei kleinen Kindern namentlich bei jauchig-ulzeröser Angina auftritt, aber auch bei reiner Laryngitis diphtherica, bei Pneumokokkeninfektionen, die schon D u d g e o n zu 95% mit Thymusblutungen einhergehen sah, findet man ungemein häufig kleine fleckige Blutungen der Kapsel und des Parenchyms der Thymus. Sie sind wohl stets toxischer Natur. An den Befund von Bakterienembolien, den man häufig erheben

kann, sind sie nicht gebunden. Dagegen muß man auch an eine mechanische Entstehung beim Keuchhusten denken, wo sie, wie bereits Biedert hervorgehoben hat, fast nie fehlen. Erwähnen will ich auch den Befund zahlreicher Blutungen bei Tetanie und dabei nachdrücklich betonen, daß die Thymus sich dann stets in einem der Norm etwa entsprechenden oder sogar leicht vergrößerten Zustande befand. Darauf werde ich mit einigen Worten später noch zurückkommen.

Die Häufigkeit des Vorkommens der Thymusblutungen überhaupt wie ihrer Zahl im einzelnen Falle zeigt sich unverkennbar abhängig von der Entwicklung des Organes. Je atrophischer die Thymus ist, um so seltener begegnet man Blutungen. Ohne Zweifel spielt bei ihrem Zustandekommen im Verlauf von Infektionskrankheiten die initiale Hyperämie als Beginn der Involution eine wichtige Rolle. Meist tragen diese Blutungen einen petechialen Charakter, doch nehmen sie auch gelegentlich größere Ausdehnung an. Einmal sah ich bei Laryngitis diphtherica das ganze Organ vollkommen infarziert.

Die kleinen Blutungen liegen immer im Parenchym. Bei leichtesten Graden finden sich die Blutzellen zwischen den Thymuselementen, bei stärkeren schwinden letztere, während die Hassalschen Körperchen länger inmitten der Blutmasse erhalten bleiben.

Komme ich nunmehr auf die eingangs aufgeworfene Frage zurück, ob die pathologische Involution der Thymus nicht nur eine Folge krankhafter Prozesse im Organismus ist, sondern auch die Ursache solcher werden kann, so geben die Erfahrungen der Pathologie eine meines Erachtens unbedingt klare und eindeutige Antwort. Es fehlt selbst der geringste Anhalt für die Annahme, daß die Folgen der pathologischen Thymusinvolution „höchst bedeutungsvolle und deletäre“ (Schridde) sein müssen, ja, auch nur sein können. Man braucht dabei gar nicht nur an die mehrfach geäußerte Anschauung, daß der Thymusschwund zur Pädatrophy führe, zu denken, die in offenkundiger Weise Ursache und Wirkung verwechselt hat und heute keinen Verteidiger mehr finden darf. Vielmehr müssen wir heute sagen, daß wir noch keine einzige Affektion kennen, die auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit als die Folgeerscheinung eines Thymusschwundes anzusprechen wäre, daß namentlich auch die Krankheiten, die einige Tierexperimentatoren auf den Ausfall der Thymusfunktion zurückführen, nach den Erfahrungen der menschlichen Pathologie höchstens die Ursache, nicht aber die Folge des Thymusschwundes sind. Lubarsch hat wohl fast allen Pathologen aus der Seele gesprochen, wenn er meint, es sei „wohl begreiflich, daß die meisten Autoren trotz der Versuche von Klose und Vogt den Beweis für die Lebenswichtigkeit des Thymus als noch nicht erbracht ansehen“.

Es wäre gewiß angebracht, schon hier auf einen grundsätzlichen Fehler gewisser

auf den Resultaten der experimentellen Thymusausschaltung fußender Betrachtungen hinzuweisen, aber ich muß mir das für später aufheben und will hier nur auf eine bisher kaum gewürdigte Tatsache hinweisen. Wir kennen in der menschlichen Pathologie abnorme und krankhafte Zustände, die auf den Ausfall bzw. die modifizierte Funktion der Schilddrüse, der Epithelkörperchen, der Hypophyse, der Keimdrüsen, der Nebennieren — Organe des endokrinen Systems — mit aller Bestimmtheit zurückzuführen sind, und es ist uns gelungen, diese Ausfallserscheinungen auch experimentell zu erzeugen und zu begründen, so daß wir ein wenigstens im wesentlichen richtiges Urteil über die Bedeutung jener Organe für den Organismus besitzen. Alle krankhaften Erscheinungen aber, die man durch Eingriffe an diesen Organen hat erzeugen können, kommen beim Menschen mit den entsprechenden anatomischen Veränderungen der endokrinen Drüsen vor und nichts enthält die menschliche Pathologie, was in dieser Hinsicht nicht mit dem Tierexperiment in Einklang zu bringen wäre. Wie aber steht es mit der Thymus? Jeder Anhalt für eine gleiche pathologische Bedeutung des primären bzw. sekundären Thymusschwundes, für das Vorkommen einer Hypofunktion als Krankheitsursache fehlt uns. Und was das Tierexperiment zu lehren scheint, steht, soweit Tatsachen und nicht Hypothesen sprechen, nicht im Einklang mit den Erfahrungen der Pathologie, wie ich sogleich noch näher begründen will.

Nun ließe sich allerdings, worauf auch H a m m a r in einem kurzen kritischen Referat der jüngsten Thymusliteratur hingewiesen hat, geltend machen, daß partieller Thymusschwund nicht gleichbedeutend mit völliger Entfernung des Organes ist, und es wäre daran zu erinnern, daß noch verhältnismäßig geringe Parenchymreste innersekretorischer Organe Ausfallserscheinungen zu verhindern vermögen. Jedoch die experimentelle Thymusforschung hat sich auf derartige Erwägungen nicht näher eingelassen und wir finden, wie ich meine, mit erstaunlicher Kühnheit vermeintlich unmittelbare Ausschaltungsfolgen auf die menschliche Pathologie übertragen, obwohl letztere nicht einmal eine Dysfunktion schwer atrophischer Thymen kennt. Zuweilen kommt die Atrophie der Thymus dem völligen Organschwind sehr nahe, ohne daß wir weitere Folgen auf sie beziehen können, obwohl dann selbst das Minimum funktionierenden Parenchyms nicht vorhanden zu sein scheint, das die physiologische Aufgabe des Organes gewährleisten könnte.

Noch ein anderer Einwand wäre zu erheben. Man könnte sagen, der atrophische Zustand der Thymus sei eben ein Leichenbefund, beruhe auf terminalen Vorgängen, und es sei damit nicht bewiesen, daß das Organ während des Lebens lange Zeit in einem solchen atrophischen Zustande sein könne, ohne daß Ausfallserscheinungen und -krankheiten sich einstellen. Dieser Einwand läßt sich leicht entkräften. Gerade in den ersten Tagen einer Erkrankung tritt ein rapider Thymusschwund ein. Wenn wir ein Kind z. B. monate- und gar jahrelang an Knochentuberkulose leiden sehen, so müssen wir auf Grund der Studien über den Hergang der Thymusinvolution mit Sicherheit annehmen, daß fast während der ganzen Krankheitsdauer

die Thymus im Zustande der Atrophie sich befindet, die früh auftritt und schnell schwere Grade erreicht. Gibt es Beobachtungen, die auch nur den Schimmer eines Beweises erbringen, daß solche Kinder noch Krankheiten akquirieren, die auf den Thymusschwund zurückzuführen wären — um zu spezialisieren: sah man solche Kinder sekundär an Rachitis, Tetanie, Idiotie leiden, und mußte man diese Krankheiten als thymoprive Erscheinungen betrachten? Ich möchte fast um Entschuldigung bitten, daß ich diese Frage überhaupt stelle.

Auf die letztgenannten Krankheiten will ich nun noch etwas genauer eingehen.

Den krankhaften Veränderungen des Skelettes habe ich besondere Aufmerksamkeit gewidmet und durch Vergleich mit dem Zustande der Thymus festzustellen gesucht, ob eine Wahrscheinlichkeit für die Annahme enger und unmittelbarer Beziehungen zwischen Thymusfunktion und dem Stoffwechsel des Knochensystems bestehe. In Betracht kommt fast allein die Rachitis. Schon *Friedleben* hat darauf hingewiesen, daß bei rachitischen Kindern sich häufig eine Rückbildung der Thymus findet, und die gleiche Beobachtung wird auch von späteren Autoren mehrfach angeführt, ohne daß ihr jedoch ein erhebliches Gewicht beigelegt wurde. Aktuell ist die Frage, ob und wie die Thymus das Wachstum der Knochen beeinflußt, erst geworden, nachdem *Basch* durch seine Experimente eine solche Beeinflussung sehr wahrscheinlich gemacht hatte, und als die Chirurgen sich schlüssig darüber werden mußten, ob die völlige Entfernung der Thymus wegen lebensgefährdender Kompressionserscheinungen seitens des abnorm großen Organes auf die Trachea (Gefäße und Nerven?) statthaft sei. *Koenig*, der als einer der ersten nach dem bereits im Jahre 1821 gemachten Vorschlage *Allan Burns* bei einem 9 Wochen alten Kinde wegen Stenoseerscheinungen eine partielle Resektion der vergrößerten Thymus ausführte, warnte nachdrücklich vor der Totalexstirpation des Organes. Er konnte sich der Mutmaßung nicht enthalten, daß eine bei dem operierten Kinde später entstandene schwere Rachitis mit der partiellen Entfernung der Thymus in engerem Zusammenhang stehe. Solche praktischen Erwägungen sind es gewesen, die, obwohl sowohl die von *Purrucker* wie auch die von *Ehrhard* ausgeführte Totalexstirpation der Thymus ohne alle schädlichen Folgen für das Kind blieb, den um die Thymuschirurgie hochverdienten Frankfurter Chirurgen *Rehn* veranlaßten, umfangreiche experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Thymusausschaltung durch seinen Schüler *Klose* vornehmen zu lassen.

Obwohl dessen Tierversuche ebenso wie die nicht minder in ihren positiven Ergebnissen bedeutungsvollen *Mattis* mich erst in einer späteren Abhandlung näher beschäftigen werden, so muß ich hier wenigstens *Kloses* Folgerungen kurz anführen und kritisieren. Ohne Zweifel hat *Klose* bei seinen thymektomierten Hunden ebenso wie *Basch* schwere Veränderungen der Knochen gesehen. Während aber letzterer sich weit entfernt davon erklärt, „die Gesamtheit der Veränderungen als rachitische Veränderungen anzusprechen oder dieselben einfach als durch Thymusexstirpation erzeugte experimentelle Rachitis zu deuten“, ja sie neuerdings für lediglich vorübergehende Erscheinungen erklärt, fügt *Klose* Hypothese an Hypothese und

kommt schließlich zu einer Lehre, mit der er die Entstehung der Rachitis erklären zu können glaubt. Thymusschwund erzeugt nach Klose eine Oxypathie. „Die Nukleinsäurevergiftung, die Oxypathie, erzeugt im wachsenden Knochen einen mangelnden Anbau, Rachitis mit abnormer Weichheit und Biegsamkeit, im fertigen Knochen vermehrten Abbau, Osteomalazie und Osteoporose mit abnormer Brüchigkeit.“ So wäre ein Problem, um dessen Erklärung in heißem Bemühen und einer Unsumme von Arbeit die besten Forscher sich bemühten, gelöst.

Weder die Aufstellung einer Oxypathie überhaupt noch die Erklärung von Knochenkrankheiten durch Übersäuerung des Organismus ist neu. Bezüglich der Rachitis sei an die Hypothesen Heitzmanns, Wachsmuths, de Jagers erinnert; die Verarmung des Knochens an Kalk bei Osteomalazie führte man auf die Einwirkung von Milchsäure zurück; der bekanntlich mit schweren Knochenveränderungen einhergehende Skorbut wurde und wird vereinzelt noch heute als Säureintoxikation aufgefaßt; selbst den kindlichen Skorbut (Möller-Barlow'sche Krankheit) erklärt mit anderen Krankheiten Kohlbrugge neuerdings aus dem Wirken säurebildender Mikroorganismen. Alle diese Anschauungen darf man als widerlegt oder unrichtig betrachten. Für die Rachitis hat das Stoeltzner, der selbst eine Oxypathielehre aufgestellt hat, nachgewiesen, namentlich auch unter Hinweis auf Tierversuche, die ich näher in meiner Monographie über den kindlichen Skorbut besprochen habe, für den klassischen Skorbut hat Holst die Unhaltbarkeit der Übersäuerungstheorie dargetan, und auch jene alte Erklärung der Osteomalazie hat heute kaum noch einen Vertreter. Da müssen wir erwarten, daß die Anschauungen Kloses besonders gut fundiert sind.

Merkwürdigerweise trägt Klose die Meinung, die sein Mitarbeiter Liesegang in der ersten großen Abhandlung ausdrücklich nur als „eine tastende Arbeitshypothese“ bezeichnet, später in ganz bestimmter Form vor. Die Thymus ist nach ihm ein Organ, „das die Bildung von Säure im Organismus verhindert oder einen Überschuß an Säuren neutralisiert oder maskiert“. „Die Thymektomie erzeugt eine Oxypathie.“ „Die Nukleinsäurevergiftung erzeugt“ jene Krankheiten, die ich oben besonders bezeichnet habe. Dabei entspringen Liesegangs Erwägungen rein theoretischen Betrachtungen über die Bedeutung von Säure und Alkali für die Lösung bzw. Ausfällung von Kalk im Organismus. Mit einem „Vielleicht“ weist Liesegang auf den Reichtum der Thymus an Nukleinen, die schon früher Gegenstand der Forschung gewesen sind, also organischen Phosphorsäureverbindungen hin, die sich aber in jedem Organ finden und wie in der Thymus zu ihrem Aufbau die elementaren Bausteine gebrauchen, zu denen wir u. a. auch die Nukleinsäure zählen müssen. Mit größter Vorsicht schreibt Liesegang: „Vielleicht¹⁾ ist die Thymus beim Embryo oder jungen Tier das hauptsächlichste Organ der Nukleinsynthese. Dann würde ihre Entfernung Anlaß dazu sein, daß Bausteine der Nukleine, also vielleicht¹⁾ Nukleinsäure oder vielleicht¹⁾ selbst die anorganische Phosphorsäure nicht auf diese Weise unschädlich gemacht würden. Diese könnte dann am Knochen und in anderen Gegenden des Organismus die Symptome der langsamen Säurevergiftung hervorrufen.“

Ich muß gestehen, daß ich die Annahme bereits recht gewagt finde, die Thymus baue im wesentlichen ihre Nukleine auf aus den bei Auflösungen und Wiederausfällungen von Kernsubstanzen im wachsenden Organismus frei verfügbar werdenden Bausteinen. Diese Bausteine werden doch wohl, soweit sie überhaupt frei werden,

¹⁾ Im Original nicht gesperrt gedruckt.

überall bei den lebhaften Vermehrungsvorgängen der Zellen im Embryonalleben gebraucht, und den Bedarf an ihnen kann der Organismus aus sich selbst heraus gar nicht decken. Auch beim Säugling ist allerorten im Organismus die Nukleinsynthese eine lebhafte und bedarf der Bausteine mindestens in gleichem Maße wie die verhältnismäßig wenig noch wachsende Thymus, woran die im Gegensatz zu der Salkowskischen Schule stehenden Mutmaßungen Burians und Schurs mir nichts zu ändern scheinen.

Jedenfalls steht die Thymus noch keineswegs sicher als das den Organismus entsäuernde Organ da, als das es Liesegang anzusprechen geneigt ist, und ich kann es schwer verstehen, daß Klose die hypothetischen Ausführungen Liesegangs später in so bestimmter Form hat aussprechen und auf ihnen die Annahme hat begründen können, daß die Thymus durch Nukleinsynthese den Organismus entgifte und das Versagen dieser Funktion die Entstehung der am häufigsten zu beobachtenden Knochenerkrankungen bedinge.

Wie steht nun diese Lehre mit meinen Feststellungen im Einklang? Diese ergeben zunächst, daß tatsächlich sehr häufig bei rachitischen Kindern sich eine Thymusatrophie findet. Aber kann uns das wundernehmen, wenn wir berücksichtigen, daß alle diese zur Sektion kommenden Kinder an anderweitigen Krankheiten litten und zugrunde gingen, chronischen Bronchitiden, Darmkatarrhen, mannigfachen Hautaffektionen, die ins Gebiet der exsudativen Diathese oder septischer Affektionen gehören, endlich auch tuberkulösen Prozessen? Ich habe ja nachgewiesen, daß die Thymus auf alle diese Schädigungen mit einer pathologischen Involution reagiert, und daher kann deren gleichzeitiges Vorkommen mit der häufigen Rachitis nicht nur nicht auffallen, sondern ihr Fehlen müßte sogar im Gegenteil in Staunen setzen.

Nun kommt aber umgekehrt bei Rachitis gar nicht selten eine normal große, ja selbst eine übergroße Thymus zur Beobachtung, wie ich sie stets bei jenen pastösen, oft sehr schwer rachitischen Kindern gefunden habe, die ohne sonstiges oder doch nur ganz kurzes Kranksein eines plötzlichen oder schnellen Todes verstorben waren. Die bei jenen Kindern festzustellende Thymusatrophie ist eben die unverkennbare Folge irgendwelcher Erkrankung, die erst auftritt bei bereits rachitischen Kindern, während man getrost behaupten darf, daß bei reiner Rachitis die Thymus eher vergrößert sich findet, vergrößert, weil die Rachitis als solche den Organismus nicht zu beeinträchtigen braucht und weil sie oft die Teilerscheinung der bekanntlich viel mit Rachitis vergesellschafteten oder sie erst begünstigenden sogenannten lymphatischen Konstitution ist. Die lymphatische Komponente des Organes braucht aber keineswegs zu überwiegen, wie eine meiner Beobachtungen von Thymustod zeigt, wo ich bei Abwesenheit aller Drüzenschwellungen ausgesprochene Markhyperplasie der Thymus fand. Trotzdem fanden sich rachitische Knochenveränderungen.

Meine Feststellungen stimmen mit der Erfahrung der Kinderärzte gut überein. Namentlich hat Hochsinger an der Hand eines reichen Materiales das häufige Zusammentreffen von

Rachitis und Thymusvergrößerung nachgewiesen, letzterer aber keine andere pathologische Bedeutung als den Drüsen- und Milzschwellungen zuerkannt. Auch K r a u t w i g hat mit besonderem Nachdruck darauf hingewiesen, daß bei unkomplizierter Rachitis, d. h. bei rachitischen Kindern, deren Körpergewicht nicht infolge längerer Bronchial- oder Darmkatarrhe herabgesetzt ist, die Gewichtswerte der Thymus der oberen Grenze des Normalen entsprechen oder darüber hinausgehen. Noch unlängst hat das von pathologisch-anatomischem Standpunkte aus R i b b e r t bestätigt.

Der Nachweis häufiger Thymusvergrößerung bei rachitischen Kindern, die normale Entwicklung der Thymus bei dieser Knochenaffektion, wenn andere Krankheiten des Organismus fehlen, sprechen als konstante Erscheinung unbedingt gegen die K l o s e s c h e Lehre. Auch R i b b e r t hat, ohne anscheinend K l o s e s Arbeiten näher zu kennen, jede Abhängigkeit der Rachitis von einem Thymusschwund bestimmt in Abrede gestellt. Daß man ebenso häufig, wie ich mit Nachdruck hervorheben will, lange bestehende schwerste Involution der Thymus bei Kindern finden kann, an deren Knochen sich auch mikroskopisch nicht die geringste Spur von Rachitis nachweisen läßt, scheint mir eine in gleichem Sinne sprechende Feststellung zu sein. Auf sie könnte man ja vielleicht weniger Gewicht legen, wenn die K l o s e s c h e Lehre auf die innere Sekretion des Organes Bezug nähme, weil sich dann nach bekannten Erfahrungen geltend machen ließe, daß der Thymusrest zur Erfüllung der Organaufgabe genüge, aber da der Aufbau des Zellmaterials maßgebend sein soll, so entfallen alle derartigen Erwägungen. Indem ich mir weitere Betrachtungen für später vorbehalte, stelle ich also zunächst fest: Die Erfahrungen der Pathologie erlauben nicht nur nicht, sondern verbieten sogar, die Thymus in Beziehung zur rachitischen Erkrankung der Knochen in dem Sinne zu bringen, daß der ersteren Fehlen oder Schwund die Ursache der Knochenaffektion sei. Direkte Beziehungen zwischen Thymus und Knochensystem sind überhaupt sehr unwahrscheinlich ¹⁾. Wie steht es nun weiter mit der Tetanie?

„Es hat sich uns“, so schreibt K l o s e , „im Verlaufe unserer Untersuchungen der Gedanke gefestigt, ob nicht manche unaufgeklärte Krankheitszustände des kindlichen Alters, die wir auf Grund unserer experimentellen Studien in Analogie zu den beim thymektomierten Tier beobachteten setzen zu müssen glaubten, durch die Verschiebung von Säure und Alkali, durch eine Oxyopathie zu erklären seien.“

Bei dem geringen Widerspruch, der sich bisher gegen die neue Lehre (Q u e s t) von der Bedeutung der Kalkarmut des Organismus für die Entstehung der Tetanie geltend machen ließ, darf K l o s e s Meinung als berechtigt anerkannt werden, daß die Theorie der Kindertetanie die von ihm angenommene Säurevergiftung des Organismus nicht unberücksichtigt lassen kann. Das T a t s ä c h l i c h e nun, was sich nach meinen Erfahrungen in dieser Hinsicht uns am Sektionstische offenbart, besteht darin, daß sich ganz regelmäßig bei Kindern, die an Tetanie litten und womöglich in einem Anfall verstarben, aber sonst nicht an infektiösen

¹⁾ Ich verweise auf eine später erscheinende Abhandlung, die der Thymus als Wachstumsorgan gerecht werden wird.

und erschöpfenden Krankheiten während längerer Zeit zu leiden hatten, die Thymus gut entwickelt findet und keine Erscheinungen pathologischer Involution aufweist. Im Gegenteil läßt sich nicht selten eher ein physiologisches Maximum oder gar ein leichter Grad von Hyperplasie feststellen. Auffällig ist das nicht, vielmehr zu erwarten, wenn man sich der engen Beziehungen zwischen Tetanie und Rachitis bei pastösen Kindern erinnert. Doch ist Rachitis nicht immer nachweisbar. Demgemäß wissen auch die Kinderärzte von hohen Gewichtswerten der Thymus bei unkomplizierter Tetanie zu berichten. In allen Fällen, in denen ich eine atrophische Thymus fand, obwohl die Kinder tetanische Anfälle gehabt hatten, fand ich auch stets die Erklärung für diese Atrophie in chronisch-katarrhalischen Zuständen des Respirations- oder Verdauungstraktus oder anderweitigen krankhaften Prozessen. Gegen die Annahme, daß die Tetanie eine Folge der Thymusatrophie gewesen sei, läßt sich immer die einwandfreie Feststellung anführen, daß die Tetanie als völlig unkomplizierte Erscheinung bei voll oder gar besonders gut entwickelter Thymus auftreten kann, dagegen in der übergroßen Mehrzahl aller Fälle von Thymusatrophie nie vorkommt. Selbst der völlige Thymusschwund, der aber beim Menschen noch nie beobachtet worden ist und wahrscheinlich auch nicht vorkommt, kann unter diesen Umständen in keinerlei Beziehung zur Tetanie gebracht werden, wenn es auch einmal gelingen sollte, den kongenitalen Defekt des Organes bei einem tetanischen Kinde nachzuweisen. Vielleicht gelingt es mir später, auf Grund meiner eigenen Tierexperimente eine andere annehmbare Erklärung für die Klosseschen Beobachtungen zu geben. Über die Bedeutung der Kalkverarmung des Organismus sollen meine Ausführungen selbstverständlich kein Urteil abgeben, nur die Rolle der Thymus war zu erörtern.

Es ist von mir bereits darauf hingewiesen worden, daß eine völlige Agenesie der Thymus sicher als ein extrem seltenes Vorkommnis zu betrachten ist, dem man bisher, obwohl bei dem heutigen Interesse für die Thymus viele tausend Kinderleichen auf den Zustand des Organes sorgfältig geprüft werden dürften, nur bei der Sektion Neugeborener begegnet ist. Daß diese deshalb nicht lebensfähig gewesen seien, läßt sich nicht behaupten. Die zuverlässige Beobachtung Lubarschs hat ferner nicht den geringsten Anhalt für die Annahme ergeben, daß der Mangel der Thymus die fötale Entwicklung hemme oder in falsche Bahnen leite, spricht also gegen die unbedingte physiologische Bedeutung der Thymus wenigstens während des Embryonallebens. Will man dennoch eine solche annehmen, so darf man beim Fehlen der Thymus wohl in erster Linie mit an Störungen der Entwicklung und des Wachstums der Knochen denken in Erinnerung an deren weitgehende Abhängigkeit vom endokrinen System. An sich halte ich es nicht für gesucht, den Blick auf die Chondrodystrophie in ihren verschiedenen Formen zu lenken, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob diese kongenitale Knochenaffektion den Charakter einer Ausfallserkrankung infolge des Mangels bestimmter inner-

sekretorischer Stoffe trägt und ohne weiteres die Parallele zum Athyreoidismus gestattet. Mit Kaufmann glaube ich, daß für eine solche Annahme noch keinerlei Beweis erbracht ist. Klose nimmt namentlich auf chondrodystrophischen Zwergwuchs mit Idiotie Bezug und führt auch einen klinischen Fall (nicht einen Sektionsbefund!) für die Möglichkeit des Zusammenhanges der erwähnten Affektionen mit Thymuserkrankung bzw. Thymusdefekt an. Es ist klar, daß hier nur eine reine Hypothese vorliegt, deren Aufstellung mangels jeden anatomischen Anhaltes äußerst gewagt erscheint.

Welche Tatsachen können hier wohl sprechen? Die Untersuchung der in Sammlungen aufbewahrten chondrodystrophischen bzw. mikromelischen Früchte könnte leicht Aufschluß über das Vorhandensein oder Fehlen der Thymus geben. Ich selbst habe bei einer solchen totgeborenen, aber ausgetragenen Frucht den Nachweis einer vollentwickelten Thymus erbringen können. Während des Lebens läßt sich über die Thymus bei chondrodystrophischen Säuglingen ein Urteil schwer abgeben und muß sich vorsichtig halten, weil der pathologischen Involution des Organes ebenso wie etwa am Obduktionstische um so mehr Rechnung zu tragen ist, als erfahrungsgemäß die Aufzucht solcher Kinder mit Schwierigkeiten zu kämpfen hat und alimentäre Störungen recht häufig sind. Gerade sie beeinflussen aber, wie ich früher dargelegt habe, die Thymus ungünstig.

Von vornherein bieten die Kloseschen Erwägungen deshalb wenig Aussicht, in der angegebenen Richtung auf den Ausfall der Thymus zurückzuführende Störungen oder Hemmungen des Knochenwachstums zu finden, als zugleich psychische Störungen notwendigerweise nach Kloses Hypothese erwartet werden müssen, die als „Idiotia thymopriva“ gedeutet werden können. Ein unlängst von Dencks beschriebener Fall von Chondrodystrophie und Idiotie ließe sich etwa in Kloses Sinn verwerten, wenn eine kongenitale Agenesie der Thymus sich später bestimmt feststellen ließe. Aber es scheint mit doch belangreich, auf Kolisko und Kaufmann hinzuweisen, die beide angeben, daß bei chondrodystrophischen Zwergen, die länger am Leben bleiben, die geistigen Fähigkeiten nicht nur keine Veränderung zeigen, sondern im Gegenteil sich sogar zuweilen besondere Intelligenz feststellen läßt. Wenn also die Chondrodystrophie in solchen Fällen auf den Ausfall der Thymus zurückzuführen sein soll, so muß das Wegbleiben der zu fordernden „Idiotia thymopriva“ durch die Ersatztätigkeit eines anderen innersekretorischen Organes erklärt werden mit elektiver Wirkung. Davon wissen wir nichts. Eine Hypothese zwingt so immer wieder zu einer neuen.

Die unkomplizierte Idiotie ebenso wie physischer und psychischer Infantilismus haben mit Sicherheit mit dem Ausfall der Thymus nichts zu tun. Es finden sich jedoch, wie Klose richtig bemerkt, bei diesen Zuständen Thymusveränderungen, die wir entsprechend mehrfachen Angaben Bournevilles als sekundäre, aber um alles nicht durch die Idiotie als solche bedingte Atrophie auffassen müssen. Oft aber handelt es sich, wie Marchiafava, Anton, Kolisko, Bartel beobachtet haben, um eine Thymushyperplasie, die dann fast stets als die Teil-

erscheinung eines Lymphatismus aufzufassen ist. Nach den Untersuchungen Bartels ist dieser ja seinerseits eine Form der hypoplastischen Konstitution. Damit stimmen auch Antons, Koliskos und Bartels Angaben über Thymushyperplasie und wahre Hirnhypertrophie bei Infantilismus überein. Mein Material enthält zwei einschlägige Fälle, ein idiotisches, 3 Jahre altes Mädchen und einen idiotischen 17 jährigen Jüngling von vollkommen infantilem Habitus, die beide ihr Leben plötzlich durch Überfahrenwerden verloren hatten. Beidemal fand sich eine Hyperplasie der Thymus (35 bzw. 30 g). Thymushyperplasie und Idiotie kommen also — ohne gleichzeitig bemerkenswerte Skelettanomalien — vor, stehen aber nicht unter diesem oder jenem wechselseitigen Einfluß, sondern sind die koordinierten Merkmale einer weiter über den Organismus verbreiteten bzw. allgemeinen Konstitutionsanomalie.

In diesem Sinne deute ich auch den nicht gerade seltenen Befund einer persistenten oder hyperplastischen Thymus bei Selbstmördern, auf den zuerst Bartel mit Nachdruck hingewiesen hat. Auch Heine ist ihm bei der Bearbeitung der Schädelschüsse im Orth'schen Institut begegnet. Nach meinen Erfahrungen findet sich eine abnorm große Thymus nur bei jugendlichen Selbstmördern (bis zum 30. Lebensjahr) in etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle, doch ist mein Material viel zu klein, als daß ich mir ein sicheres Urteil erlauben könnte. Ich meine jedoch nach meinen Beobachtungen, daß es sich immer um Personen mit allgemeinem, partiellem und namentlich psychischem (Anton) Infantilismus handelt. Somit würden auch diese Beobachtungen, die mehrfach Bestätigung gefunden haben, darauf hinweisen, daß die mangelhafte psychische Entwicklung nichts mit einem Ausfall der Thymus zu tun hat.

Wer sich eingehend mit dem Infantilismus beschäftigt hat, wird gefunden haben, daß unter dessen somatischen Merkmalen die Thymus zweifelsohne bedeutsam ist, und zwar stets, wie das wohl am besten aus den umfangreichen Studien Tandlers und Groß' hervorgeht, durch die übernormale Entwicklung ihres Parenchymwertes. Aber die Ursache des Infantilismus hat man nicht in die Thymus verlegt, vielmehr ihre abnorme Beschaffenheit im Rahmen der allgemeinen Konstitutionsanomalie als sekundäre Erscheinung betrachtet. Tandlers Meinung, daß die primäre Ursache aller infantilistischen Zustände in den Keimdrüsen liege, hat manche Wahrscheinlichkeit für sich, da wir wissen, daß bei kastrierten Tieren und Menschen die Thymus abnorm lange mit hohem Parenchymwert bestehen bleibt. Mit diesen tatsächlichen Erfahrungen steht die Annahme eines „Thymusinfantilismus“, wie ihn Klose in Erwägung zieht, nicht in Einklang, denn noch viel weniger als abnorm hohes Thymusgewicht berechtigt uns ein abnorm niedriges als Ausdruck vorgeschrittener Involutionsvorgänge, unmittelbare oder auch bestimmte mittelbare ursächliche Beziehungen zwischen Thymus und allgemeinem Infantilismus derart anzunehmen, daß die Veränderung der ersteren die abnorme Konstitution bedinge. Der Befund einer rückgebildeten Thymus ist in dieser Hinsicht belanglos, selbst wenn sich im Augenblick nicht die

Veranlassung zum vorzeitigen Thymusschwund klar und eindeutig feststellen läßt.

Obwohl Klose sich in seiner Monographie über die Chirurgie der Thymusdrüse wesentlich vorsichtiger, als ich aus einer früheren Arbeit zitiert habe, ausdrückt, so hat er dennoch die „Idiotia thymica“ unter Wiedergabe von Abbildungen und Röntgenogrammen breit erörtert, m. E. sehr zum Schaden seines sonst schönen und alle Fragen sorgfältig abhandelnden Werkes, weil er hier den festen Boden der Tatsachen ganz verläßt. Betont er doch selbst, daß er seine Anschauung „nicht unbedingt aus dem pathologisch-anatomisch kontrollierten Befund eines am Menschen beobachteten Krankheitsfalles zur Gewißheit erheben“ kann. Was nützte es aber, wenn sich schließlich bei solchen Kindern mit schwer malazischem Skelett eine atrophische Thymus fände, die sich jederzeit aus einer jahrelangen Stoffwechselanomalie ungezwungen erklären ließe? Auch in dem mit mehreren Abbildungen herangezogenen Falle Garrés habe ich vergeblich auch nur einen Schimmer positiver Beweiskraft gesucht. Nicht so muß es heißen, „daß bei thymuskranken Kindern eigenartige Erscheinungen von Veränderung des Wesens und nervöse Störungen vorkommen“, wenn wir an Atrophie der Thymus denken, sondern so, daß bei Idioten, Schwachsinnigen, Krüppeln häufig, wenn nicht gar regelmäßig vorzeitige Involution des Organs gefunden wird, die sehr wahrscheinlich lediglich die Folge somatischer Störungen ist. In einer anderen Beurteilung solcher Befunde, wie wir ihr bei de Lange, Decker, Bourneville u. a. begegnen, scheint mir eine unberechtigte Willkür zu liegen.

Die tatsächlichen Erfahrungen der Pathologie des Menschen sprechen also nicht dafür, daß psychische Funktionsstörungen mit oder ohne Kombination mit Entwicklungsstörungen des Skelettes in Beziehung zu einem Mangel oder gänzlichen Fehlen der Thymusfunktion zu bringen sind.

Ich bin am Schluß dieser Betrachtungen. Wie es mir scheint, läßt sich nach allem Gesagten ein gut begründetes Urteil über den Thymusschwund und seine Bedeutung für den Organismus abgeben. Äußerst selten ist der angeborene Defekt des Organes. Im übrigen ist sein Schwund stets sekundärer Natur und führt selbst in allerschwersten Fällen pathologischer Involution niemals zum völligen Untergange des Parenchyms. *Weder in der Literatur noch in meinen eigenen Untersuchungen habe ich die geringste Begründung für die Annahme finden können, die pathologische Thymusinvolution bedinge im kindlichen, in Entwicklung begriffenen Organismus Störungen oder Hemmungen, die als Ausfallserscheinungen aufzufassen wären.* Während ich vor Jahren mich vorsichtig dahin ausdrückte, „für den menschlichen Organismus wirke eher ein Zuviel als ein Zuwenig von Thymus und ihren Stoffwechselprodukten schädlich“, habe ich heute den bestimmten Eindruck, daß ein Zuwenig von

Thymus völlig belanglos für den Organismus ist. Nach der mir allein zuverlässig erscheinenden Beobachtung Lubarschs weist auch nichts darauf hin, daß angeborener völliger Thymusmangel von Einfluß auf die Entwicklung der Frucht ist, was mir besonders im Hinblick auf das Knochen-system besonderer Betonung wert scheint. Zurzeit weist noch keine einzige pathologisch-anatomische Erfahrung bestimmt darauf hin, daß die Thymusein unbedingt notwendiges, lebenswichtiges Organ ist.

Wie diese Erfahrungen der menschlichen Pathologie mit den scheinbar ganz anders redenden Ergebnissen des Tierexperimentes in Einklang zu bringen sind, das aufzuklären, werde ich mich in einer späteren Abhandlung bemühen.

Zu der Besprechung derjenigen Thymusveränderungen, die sich in einem jeweiligen Überschuß des Organparenchyms, gemessen an dem für das betreffende Alter des Individuums in Betracht kommenden Durchschnittsgewicht, charakterisieren, möge eine kurze Erörterung der leukämischen, pseudoleukämischen und geschwulstartigen Erkrankungen der Thymus überleiten. Das Urteil über die Bedeutung der Steigerung des Parenchymwertes wird sich, wie wir sehen werden, recht schwierig gestalten, ein positives jedoch schließlich in einem den bisherigen Ausführungen entgegengesetzten Sinne werden. Entsprechend dem meinen Thymusstudien zugrunde liegenden Gedanken können Thymusvergrößerungen bei Erkrankung des myeloischen Systems, in erster Linie also bei myeloischer Leukämie, kein wesentliches Interesse beanspruchen, weil es sich in solchen Fällen nicht um die ausschließliche Vermehrung des spezifischen Parenchyms handelt. An sich kann es ja nicht wundernehmen, wenn bei dieser Erkrankung in der Thymus jugendlicher Personen ein myeloisches Gewebe sich entwickelt (ich habe solches in den Thymusresten eines älteren, an myeloischer Leukämie verstorbenen Mannes nicht nachweisen können), aber da es nicht identisch mit dem Organparenchym ist, so kann es uns naturgemäß auch nichts über dessen Funktion sagen. Die Organvergrößerung als solche ist leicht verständlich. Ich selbst will hier nur die bei einem an akuter Myeloblastenleukämie verstorbenen 6 jährigen Knaben gefundene Thymusvergrößerung (40 g) im Hinblick auf die mikroskopische Untersuchung erwähnen, bei der sich der hohe Wert der gerade hierfür von W. H. S c h u l t z e empfohlenen Oxydasereaktion zur Differenzierung der Knochenmarkselemente gegenüber den Thymuszellen zeigte. Über einen Fall lymphatischer Leukämie, besonders bei jugendlichen Individuen, verfüge ich leider unter dem hier verwerteten Materiale nicht, während ich die starke Vergrößerung der Thymus bei Pseudoleukämie bestätigen kann. In der Literatur finden sich mehrere sichere Beobachtungen über Thymusvergrößerung bei lymphatischer Leukämie und bei Pseudoleukämie (Fischer, Coenen, Koeppe) und die Erklärung, so sollte ich meinen, ist einfach. Die lymphatische Komponente des Organes beteiligt sich eben an der allgemeinen Hyperplasie des lymphatischen Appa-

rates, in der dessen spezifische Erkrankung (Alteration) zum Ausdruck kommt. Es gilt nicht nur, wie ich in meiner vorigen Abhandlung schloß, daß die funktionelle Bedeutung der kleinen Thymuselemente sich mit der aller übrigen im Organismus vorkommenden Lymphozyten decken dürfte und daher als eine organspezifische nicht anzusprechen sei, sondern diese Identität der Thymuslymphozyten und der übrigen Lymphozyten kommt auch unter pathologischen Verhältnissen zum Ausdruck. Die mikroskopische Untersuchung stellt bei Pseudoleukämie und lymphatischer Leukämie, wie das nicht anders zu erwarten ist, als Ursache der Thymusvergrößerung die Anhäufung und Vermehrung der Lymphozyten fest, unter der sich das Bild in bezeichnender Weise ändert. Hier begegnen wir zum ersten Male einer bei Thymusvergrößerung sich geltend machenden selbständigen und gegenüber den großen Thymuszellen differenten Wucherung der Lymphozyten, die uns vermuten läßt, daß diese ohne innige Wesensbeziehung zu den Thymusepithelien sind, die ihrerseits in eine durchaus unabhängige Proliferation unter bestimmten Bedingungen eintreten können. Auf diese selbständige Proliferationsfähigkeit der beiden Thymusparenchymkomponenten habe ich in den folgenden Ausführungen großes Gewicht gelegt und ich glaube, daß man bisher ihre grundsätzliche Bedeutung sehr zum Schaden unseres Verständnisses der einzelnen Befunde fast ganz vernachlässigt hat. Die Hyperplasie der Thymus fügt sich als Teilerscheinung dem Gesamtbilde ein, der auch dann kaum eine besondere Bedeutung etwa als Ausgangspunkt des Leidens, wie Fischer in Erwägung gezogen hat, zukommt, wenn sie längere Zeit vor Ausbruch der Krankheit bei lymphatischer Konstitution nachweisbar sein sollte. Denn selbst wenn die Ansicht Bartels richtig ist, daß bei lymphatischer Konstitution Pseudoleukämie und Leukämie besonders gern auftreten, fehlt es doch an einem zwingenden Grunde, gerade die Lymphozyten der Thymus den Anstoß zu diesen Affektionen geben zu lassen.

Bei der außerordentlichen Seltenheit echter Thymusgeschwülste wird es nicht wundernehmen, daß selbst das große, meinen systematischen Untersuchungen zugrunde liegende Material keinen Fall von echter Tumorbildung des Organes enthält. Ich kann mich aus eigener Erfahrung nur auf eine frühere Beobachtung stützen, die ein etwa faustgroßes Lymphosarkom der Thymus bei einem jungen Mädchen betrifft, jedoch nicht so mikroskopisch verarbeitet worden ist, daß ich hier weiter auf sie eingehen könnte. Dennoch möchte ich mit einigen Worten die Thymusgeschwülste erörtern.

Simonds hat unlängst eine kurze und klare Darstellung über die Natur dieser Tumoren gegeben und sie je nach ihrem Ausgangspunkt von den epithelialen Elementen, von dem interlobulären Gewebe und den kleinen Thymuszellen als Karzinome, Sarkome und „Thymome“ bezeichnet. Über die beiden ersten Gruppen brauche ich kein Wort zu verlieren, namentlich kann über den karzinomatösen Charakter der von den epithelialen Elementen ausgehenden Thymusgeschwülste kein Zweifel herrschen. Von Rubaschow und von Orth sind einschlägige Fälle bekannt gegeben worden. Was nun aber die dritte Gruppe anbelangt, so halte ich Sim-

monds Vorschlag, nach dem Vorgange von Thiroix und Debré, Grandhomme, die nichts präjudizierende Bezeichnung „Thymome“ zu wählen und damit allen Erörterungen über Abstammung und Natur der Geschwulstelemente aus dem Wege zu gehen, nicht für glücklich. Zunächst einmal: warum trennt Simmonds die an sich gut und auch nach meinem Sinne eingeteilten Thymusgeschwülste — abgesehen von den Sarkomen — in Abkömmlinge der „Rindenschichtrundzellen“ und der „Markschichtepithelien“? Große und kleine Thymuselemente weisen keine derartige scharfe räumliche Scheidung auf, es überwiegen nur in der einen Lappchenzone diese, in der anderen jene Formelemente und geben der Örtlichkeit das Gepräge. Von „Schichtzellen“ sollte man deshalb, um alle Mißverständnisse unmöglich zu machen, nicht sprechen und nur einfach beide Zellformen einander gegenüberstellen, den Epithelien die lymphoiden Zellen oder, wenn man eine feste Stellungnahme vermeiden will, die „kleinen Thymuszellen“.

In der vorigen Abhandlung habe ich dargelegt, daß letztere mit den Lymphozyten zu identifizieren sind. Es würde sich somit bei der Benennung und Klassifizierung von ihnen ausgehender Geschwülste nur folgerichtig die Notwendigkeit ergeben, von Lymphomen oder Lymphosarkomen zu sprechen. Von meinem Standpunkte aus bedeutet das eine durchaus gegebene, feste Stellungnahme, die mit der Bezeichnung „Thymome“ nichts anzufangen weiß. Ich meine aber, das Studium derartiger Thymustumoren müßte so sehr auf lymphoide Elemente als Matrix verweisen, daß man daraus auf den Charakter der kleinen Thymuszellen schließen und die entsprechende Bezeichnung für die Tumoren finden könne, wenn man vorher noch nicht von der Richtigkeit der heute meistvertretenen Anschauungen über die kleinen Thymuszellen überzeugt war. Wer der Erörterung über diese Frage aus dem Wege geht, muß immerhin mit zwei Möglichkeiten rechnen, entweder in den kleinen Thymuselementen lymphoide oder aber epitheliale Zellen im Sinne Stöhrs oder Schridders sehen. Damit faßt er notwendigerweise einen ja ganz bestimmten Charakter der Thymusgeschwulst ins Auge. Aus Epithelzellen — mögen sie morphologisch und biologisch sich verhalten, wie sie wollen — hervorgehende blastomatöse Neubildungen nennen wir Karzinome. Solche würden dann die „Thymome“ im Sinne Schridders unter allen Umständen sein, der die Bezeichnung umfassender als Simmonds gebraucht, wenn wir nur die von seßhaften Parenchymzellen ausgehenden Tumoren im Auge haben. Bei unbestimmter Stellungnahme könnten sich aber auch die nach Simmonds begrenzten „Thymome“ eines Tages als Karzinome entpuppen, obwohl sie doch deren Charakteristika wahrhaftig, nach dem rein histologischen Bau zu urteilen, nicht entfernt aufweisen. Bei Nakamura begegnen wir bereits einer solchen Verwässerung der Bezeichnung „Thymom“. So meine ich denn auch, es solle erlaubt sein, wenigstens nach histomorphologischen Kriterien diesen Thymusgeschwülsten den Namen zu geben, den man aus der Histogenese nicht ableiten zu können glaubt. Auch die kurze Beschreibung, die Simmonds gibt, verbietet nicht, an die Stelle der nichtssagenden Bezeichnung „Thymom“ die des Lymphoms oder Lymphosarkoms zu setzen.

Es gibt also nicht nur eine leukämische und aleukämische, sondern auch eine echte blastomatöse Thymusvergrößerung, die bedingt ist durch die Vermehrung der einen charakteristischen Parenchymkomponente. Durch alle diese Vorgänge wird meines Erachtens klärendes Licht in die Streitfrage um die Natur dieses Thymusbestandteiles gebracht und die Überzeugung geradezu aufgedrängt, daß wir es mit Lymphozyten zu tun haben. Obwohl damit sich natürlich gewisse Schlußfolgerungen ergeben, die für das Gesamturteil über die Bedeutung der Thymus für den Organismus wertvoll sind, so bedarf es andererseits keiner Begründung, daß die bisher kurz gestreiften Formen der Thymusvergrößerung nicht geeignet sind, uns Aufschluß über die Funktion des Organs zu geben. Ihn zu finden, müssen wir bei der nun folgenden Besprechung hyperplastischer Thymusveränderungen hoffen.

Bevor ich auf die tatsächlichen Befunde und ihre Deutung näher eingehe, sei mir eine kurze Erörterung über Ausdruck und Begriff der „Thymuspersistenz“ gestattet. Früher hat man ganz allgemein, wenn sich bei Individuen jenseits der Pubertät ein auffallend reichliches Thymusgewebe fand, von einer „Persistenz“ des Organes gesprochen. Es ist das an sich gewiß nicht eine korrekte Ausdrucksweise, da ja Thymusparenchym bis in das höchste Lebensalter hinein bestehen bleibt und somit die Berechtigung entfällt, von einer Thymuspersistenz als einer Anomalie und krankhaften Erscheinung zu sprechen. „Die Thymuspersistenz repräsentiert eben das normale Verhältnis, und von ihr wäre nur etwa in demselben Sinne zu sprechen, wie von der Persistenz eines anderen Organs, dessen Parenchym im Alter atrophiert“, schreibt daher Hammar und schlägt vor, den Ausdruck „Thymuspersistenz“ ganz aufzugeben, weil er mit einer älteren unrichtigen Vorstellungsweise eng verknüpft sei. Wiesel und Lubarsch schließen sich dieser Forderung an, und ich selbst will hier ausdrücklich anerkennen, daß jene Ausdrucksweise in ihrer allgemeinen Anwendung logisch falsch und durch die von Hammar eingeführten Begriffe der normalen bzw. unter- oder überwertigen Parenchymmenge zu ersetzen ist. Daß man leider schwer in exakten Zahlen reden kann, wie es am wünschenswertesten wäre, glaube ich früher dargelegt zu haben.

Für die Mehrzahl der Autoren jedoch, die in den letzten Jahren den alten Ausdruck gebraucht haben, galt die „Persistenz“ wohl nur in dem Sinne der ganzen Vollwertigkeit der Thymus oder eines ihr wenigstens sehr nahestehenden Zustandes, der nicht unbedingte Gewißheit über eine eingetretene, wenn auch in den ersten Anfängen stehen gebliebene, Involution bot. Für den letzteren könnte man nach Lubarschs Vorschlag die Bezeichnung „abnorm große Thymusreste“ sehr wohl anwenden, aber von „Resten“ kann man doch nicht gut sprechen, wenn das Organ überhaupt auf der Höhe seiner Entwicklung, ohne daß sich eine Involution geltend gemacht hat, stehen geblieben ist oder seine für das betreffende Alter des Individuums unnatürliche Größe einer neuen Wucherung seiner Elemente, einer „Reviveszenz“, verdankt. Es wird sich aber nach dem makroskopischen Befunde, mit dem man sich meist begnügt, kaum mit stets hinreichender Sicherheit feststellen lassen, ob eine Thymus ihre abnorme Größe einem Verharren auf dem Zustande der Vollwertigkeit (maximalen physiologischen Parenchymmenge) oder einer Neubildung von Parenchym nach vorausgegangener Involution verdankt. Schwerlich wird man stets beurteilen können, ob das Organ überhaupt vollwertig oder nur so wenig rückgebildet ist, daß sein Parenchymwert noch nahezu seinem höchsten Stande entspricht. Das Ausbleiben jeder Involution und die Wiederherstellung ursprünglicher Werte durch Neubildung von Parenchym stellen sich uns aber unter zwei ganz verschiedenen und, wie ich meine, für unser Urteil wichtigen Gesichtspunkten dar. Das Mikroskop hat, wie ich das schon mehrfach betont habe, mehr als bisher Ausschlag zu geben bei allen Betrachtungen, die wir über die Bedeutung der Thymus und ihre korrelativen Beziehungen zu anderen

Organen auf Grund pathologischer Befunde anstellen. Vom Standpunkte der Pathologie können wir des Begriffes der Revivescenz ebenso wenig entbehren wie des der Hyperplasie und Atrophie, und auch den der Persistenz sollten wir ruhig beibehalten unter ausdrücklicher Vorbehaltung für die Thymen, die nachweislich auf der Höhe ihrer Entwicklung stehen geblieben sind. Ich wenigstens werde mich in den folgenden Ausführungen der Bezeichnung „Persistenz“ in diesem Sinne bedienen, weil es m. E. einen Zustand der Thymus gibt, der so am kürzesten und besten charakterisiert wird. Was besagt es für Genese und Bedeutung eines solchen Zustandes, wenn wir von „übernormaler“ Parenchymmenge sprechen? Selbstverständlich muß der Begriff der „Persistenz“ belegt werden, denn nur wenn wir die genannten Ausdrücke durch mikroskopische Untersuchung begründen, können wir mit ihnen Vorstellungen verbinden, die uns das Wesen eines abnormen Thymuszustandes und die Korrelationen zwischen Thymus und anderen Organen aufzudecken vermögen. Was sagt uns, um ein Beispiel anzuführen, die Angabe, daß bei Addison'scher Krankheit eine Thymus von der Größe des vollreifen Organes gefunden sei? Gibt sie uns Aufschluß, ob dieser abnorme Zustand der Thymus ein primärer oder sekundärer ist? Das festzustellen, darauf kommt es aber an, nicht nur in dem angeführten Beispiel, sondern bei jedem Befund abnormer Thymusgröße. Eine allgemeine Erörterung über die Bedeutung der Thymusvergrößerung auf Grund eines sorgfältig makro- und mikroskopisch verarbeiteten Materiales scheint mir daher notwendigerweise auf jene Begriffe angewiesen zu sein.

Die Besprechung der Thymuspersistenz und Thymushyperplasie in dem soeben gekennzeichneten Sinne und die Deutung solcher Befunde erheischt größte Vorsicht des Urteils. Schritt für Schritt stoßen wir auf neue, noch kaum eingehend studierte oder sicher beantwortete Fragen. Namentlich würde eine große Schwierigkeit für die Klärung der Thymuspathologie darin liegen, wenn die Forscher recht hätten, die annehmen, eine Thymushyperplasie komme nie allein, sondern stets nur in Verbindung mit einer allerdings in wechselnd starkem Grade ausgesprochenen Hyperplasie des lymphatischen Apparates vor. Über diesen Punkt nach Möglichkeit Klarheit zu schaffen, wird meine erste Aufgabe sein. Dann wird vielleicht des weiteren leichter zu entscheiden sein, in welcher Beziehung die Hyperplasie der Thymus zur Erkrankung der Schilddrüse beim Morbus Basedowii und zu jener der Nebennieren beim Morbus Addisonii steht, ob sie eine primäre oder sekundäre Erscheinung darstellt oder infolge gleicher Ursache und zu gleicher Zeit mit der Schilddrüse bzw. den Nebennieren erkrankt.

Die Frage nach der Bedeutung abnorm hoher Parenchymwerte der Thymus ist aufs engste verknüpft mit jenem von Palt auf geprägten Begriff des Status thymico-lymphaticus, dessen Berechtigung zu erörtern ist. Eine schwere Aufgabe, wenn man bedenkt, was sich um diesen Begriff alles herumgerankt hat, in welchem weitgehendem Maße man heute insbesondere in der Kinder-

heilkunde von ihm Gebrauch zu machen pflegt. Mit der P a l t a u f s c h e n Lehre mußte ich mich um so eher beschäftigen, als ich seit Jahren der Konstitutionspathologie mein besonderes Interesse zugewendet habe, dem zum Teil wenigstens auch meine Thymusstudien entspringen. Wiesels Worte entsprechen auch meinem Eindruck: „Es ist ein ungemein schwieriges und in allen seinen Beziehungen noch sehr dunkles Gebiet der Pathologie, in das wir uns jetzt zu begeben haben, ein Gebiet, das alles eher als völlig erforscht, im Gegenteil ein ausgiebiges Feld für weitere Arbeitsmöglichkeiten bietet.“

Indem ich das anatomische und namentlich von E s c h e r i c h ausgebaute klinische Bild des Status thymico-lymphaticus als bekannt voraussetze, will ich zunächst hervorheben, daß ich bereits vor Jahren darauf hinwies, es sei beim Kinde in seinen ersten Lebensjahren die Diagnose dieser abnormen Konstitution nur äußerst vorsichtig zu stellen, weil die prägnanten Symptome der Konstitutionsanomalie, also eines angeborenen Zustandes des Organismus, teils ganz fehlen und fehlen müssen, teils eine sehr viel einfachere andere Erklärung finden. Auch habe ich betont, daß die P a l t a u f s c h e Lehre als eine voll befriedigende Erklärung weder für den plötzlichen Tod scheinbar gesunder Kinder noch für den Erwachsener anzusehen sei und zunächst noch als eine unbewiesene, ad hoc konstruierte Hypothese gelten müsse. Im Laufe meiner Untersuchungen bin ich immer mehr zu der Überzeugung gekommen, daß dieser Konstitutionsanomalie bei weitem nicht die ihr von P a l t a u f und seinen Anhängern zugesprochene Bedeutung zukomme und daß man sich ihrer nicht mit genügend scharfer Kritik, um nicht zu sagen, oft geradezu kritiklos bediene. Ich konnte mich damals auf die Äußerungen K o l i s k o s und v. S u r y s insbesondere berufen. Heute liegen die Ausführungen W i e s e l s und L u b a r s c h s vor, die beide zu dem Urteil kommen, daß der Status thymico-lymphaticus im Sinne P a l t a u f s sicher eine seltene Erscheinung darstellt, der nur dann angenommen werden darf, wenn sichere andere Merkmale einer abnormen Konstitution vorliegen und sich die Schwellung des lymphatischen Apparates nicht anderweitig, namentlich aus überstandenen oder bestehenden Infektionen und Intoxikationen erklären läßt. L u b a r s c h s Fragestellung ist besonders scharf formuliert: „1. sind wir berechtigt, diese Veränderungen als einen „Status“, eine angeborene Konstitutionsanomalie aufzufassen? und 2. dürfen wir die Schwellung des Thymus und der lymphatischen Apparate als einen selbständigen Vorgang, einen Prozeß sui generis ansehen?“ Ohne Zweifel muß man L u b a r s c h und W i e s e l darin recht geben, daß der Befund hyperplastischer Lymphdrüsen oder abnorm großer Thymus nicht ohne weiteres zur Annahme einer Konstitutionsanomalie berechtigt, daß es ein charakteristisches anatomisches Bild für einen Status thymico-lymphaticus bei Kindern der ersten Lebenswochen nicht gibt. Soweit der reine Status lymphaticus in Betracht kommt, muß ich L u b a r s c h s Angabe nachdrücklich bestätigen, daß ein solcher niemals bei Föten, Neugeborenen oder Säuglingen in den ersten 14 Tagen nachweisbar ist. Dagegen finde ich auch von L u b a r s c h einen Fehler

begangen, der die Erörterung des ganzen Thymusproblems außerordentlich erschwert, nämlich die grundsätzliche Gleichstellung der Thymus mit dem lymphatischen Apparat, die Betrachtung unter gleichen Gesichtspunkten, die innige Verquickung des Status thymicus und des Status lymphaticus.

Diese durchgängige Verquickung der Thymushyperplasie mit dem Begriff des Status lymphaticus habe ich bereits früher als eine nicht nur unzweckmäßige, sondern sogar nicht statthafte bezeichnet, und Wiesel ist mir beigetreten. Dagegen hat Schriddle die Ansicht vertreten, daß eine Thymushyperplasie stets mit einem Status lymphaticus einhergehe, und Klose hat sich in gleichem Sinne ausgesprochen. Eine nähere Angabe, wie sich Schriddle diesen Zusammenhang vorstellt, erfahren wir nicht, obwohl es interessant wäre, gerade von ihm, der die Thymus in ihrem Gesamtparenchym für ein rein epitheliales Organ hält, darüber etwas zu hören. Sollte Schriddle in dieser Hinsicht der von ihm nur für den Tod des Individuums in Betracht gezogenen endogenen Vergiftung, „die durch Überfunktion oder Mißfunktion der Thymus hervorgerufen ist“, eine Bedeutung zusprechen, so würde ich diese Anschauung freudig begrüßen. Kloses Vorstellung scheint mir klarzuliegen. Er erkennt den epithelialen Grundcharakter der Thymus an, sieht das Organ gleichsam im Brennpunkte aller Erscheinungen und glaubt an von ihm ausgehende allgemeine toxische Wirkungen. Zugleich erkennt er in der Thymushyperplasie mit mir selbst, Bartel u. a., das anatomische Merkmal einer allgemein minderwertigen Konstitution an.

Diese Anschauung findet ihre Stütze in der Feststellung, daß in allen den Fällen, in denen wirklich ein Status vorliegt, die vergrößerte Thymus histologische Bilder zeigt, die für alles andere als für eine Hyperplasie der lymphoiden Parenchymkomponente sprechen. Es ist in der Tat eine Feststellung von Wichtigkeit, daß man niemals einer reinen lymphoiden Umwandlung der Thymus bei Status thymico-lymphaticus oder lymphaticus begegnet, im Gegenteil entweder Rinde und Mark in selteneren Fällen in dem Verhältnis findet, das sich im normalen Organ bietet, vorwiegend aber eine Markhyperplasie mit wechselnd stark ausgesprochenem Schwunde der distinkten Rindenzone. Darin stimme ich also mit Schriddle, Koch, Klose ganz überein. Die Markhyperplasie ist nicht nur eine scheinbare, durch den Schwund der Lymphozyten bedingte, sie beruht, wie ich nachdrücklich betone, auf einer Vermehrung der epithelialen Zellen der Thymus. Nach Schriddles Auffassung müßte es sich wohl, worauf mir hinzuweisen wert scheint, um eine beschleunigte Ausreifung der Rindenzellen handeln.

Meine Ansicht nun, daß Hyperplasie der Thymus und Schwellung des lymphatischen Apparates nicht grundsätzlich gleichsinnige und stets miteinander kombinierte Erscheinungen darstellen, begründe ich folgendermaßen:

1. Die Thymus ist nicht nur ihrem Ursprunge, sondern auch ihrer dauernden anatomischen Struktur nach grundverschieden von einer Lymphdrüse oder einer Anhäufung lymphatischen Gewebes in Form einzelner oder konglomerierter Follikel. Im wesentlichen bleibt die Thymus, wie das in meinen früheren Abhand-

lungen dargelegt wurde, zeitlebens ein epitheliales Organ, obwohl es in erheblichem Maße von Lymphozyten durchsetzt wird. Es liegt kein Grund vor, der epithelialen, für das Organ spezifischen Parenchymkomponente eine funktionelle Bedeutung abzusprechen, im Gegenteil ist eine solche durchaus anzuerkennen und als selbstverständlich vorauszusetzen, wenn man die Thymus den Drüsen mit innerer Sekretion zurechnet. Trotz der Anhäufung zahlreicher Lymphozyten insbesondere in der Rindenzone der Thymus, die dadurch ihr Gefüge und Aussehen erhält, zeigt das Organ nicht die geringste Ähnlichkeit mit einer Lymphdrüse. Wir haben ein Depot lymphatischer Elemente mit wechselnder Inanspruchnahme und allen Eigenschaften, wie sie die Natur der Elemente bedingt, vor uns, aber keinen selbständigen Bildungsherd dieser Zellen von der Bedeutung der Lymphdrüsen, was man schon daraus schließen kann, daß Keimzentren nicht vorkommen. Nichts erinnert an die Bildung von Sinus, die für Lymphdrüsen charakteristisch ist, und es ist bisher noch kein Beweis erbracht worden, daß die Thymus die Funktionen einer Lymphdrüse ausüben kann. Manche Autoren, so auch Klose, berufen sich auf v. Hansemann, der die Thymus beim Morbus Basedowii ganz und gar wie eine regionäre Lymphdrüse betrachtet. Ich werde später mich noch näher mit der Anschauung v. Hansemanns beschäftigen und gewichtige Einwände gegen sie ins Feld führen. Hier nur die Feststellung, daß v. Hansemann zwar die epitheliale Genese des Organs anerkennt, aber offenbar den dauernden epithelialen Charakter der Thymus verneint, wenigstens sich seiner nicht bewußt ist. „Die Umwandlung der Thymus in ein lymphatisches Organ“, so schreibt er, „reicht dieselbe vollständig den Lymphdrüsen an.“ Aber wir finden doch außer den Hassalschen Körperchen sehr viele andere Abkömmlinge der epithelialen Organanlage, wir nehmen heute eine auf der Tätigkeit der Epithelzellen der Thymus beruhende innere Sekretion an, wir kennen mit Gewißheit, was v. Hansemann leugnet, echte Karzinome der Thymus (Orth, Rubaschnow, Nakamura). Alles das, was für die epitheliale Natur der Thymus spricht, wird bei der v. Hansemannschen Betrachtung ganz zurückgedrängt zugunsten der erst sekundär auftretenden Lymphozyten, die nach meinen früheren Ausführungen als organspezifische Komponente nicht zu betrachten sind.

Es kommt noch etwas hinzu. Nach den Untersuchungen Severeanus aus Waldeyers Institut und denen Hammars muß man es als bewiesen betrachten, daß die Thymus selbst ein mit Lymphbahnen versehenes Organ ist, dem mehrere Lymphdrüsengruppen als Sammelstellen der Lymphe zugehören. Dagegen fehlt es an jedem Beweis für die Annahme, es ströme der Thymus die Lymphe benachbarter Organe zu. Dadurch, daß die Thymus ebenso wie z. B. die Schilddrüse oder andere Drüsen mit innerer Sekretion ein geschlossenes Lymphsystem besitzt mit eigenen regionären Lymphdrüsen, erweist sie sich als selbständiges Gebilde, dessen Bedeutung sicher weit über die eines lokalen lymphatischen Apparates hinausgeht.

2. Wir dürfen heute nicht mehr daran zweifeln, daß die Thymus eine wesent-

lich andere Funktion als die Lymphdrüsen zu erfüllen hat. Schon ihr anatomischer Bau weist darauf hin, daß sie weder als Filter für die Lymphe noch als Bildungsstätte der Lymphozyten für den Organismus eine Rolle spielt, auch als entgiftendes Organ kann sie nicht in Betracht kommen. Dagegen mehrten sich von Tag zu Tag die Beweise, daß die Thymus ein Organ mit innerer Sekretion ist und spezifische Stoffwechselprodukte liefert, die, soweit sich bis jetzt überblicken läßt, im wesentlichen der Regulation des Gefäßtonus zu dienen scheinen. Selbst bei solcher Vorsicht der Beurteilung der Thymusfunktion und Außerachtlassung der unbewiesenen K l o s e s c h e n Theorie ist aber klar, daß Thymus und Lymphdrüsen auch in funktioneller Hinsicht sehr differente Organe sind.

3. Bereits vor Jahren sagte ich: „Es ist sicher, daß die Thymus in ihrer Größe und Turgeszenz physiologisch und pathologisch auf Reize reagiert, die den lymphatischen Apparat absolut unberührt lassen“. Durch meine Studien über die pathologische Thymusinvolutions glaube ich hinreichend bewiesen zu haben, daß insbesondere toxische und infektiöse Einflüsse, die nach K o l i s k o, L u b a r s c h, B a r t e l, W i e s e l u. a. von größter Bedeutung für das Zustandekommen hyperplastischer Lymphdrüsenanschwellungen und Vortäuschung eines Status lymphaticus sind, die auch nach v. H a n s e m a n n den lymphatischen Apparat in Wucherung versetzen, gerade umgekehrt auf die Thymus in höchstem Grade schädigend und parenchymreduzierend wirken. Und zwar nach meinen Studien ohne Ausnahme. Ich will den Involutionsprozeß, der in pathologischer Weise sich in der Thymus im Gefolge aller toxisch-infektiösen, ja selbst einfach abzehrender (Hunger!) Prozesse abspielt, hier nicht nochmals näher schildern, es genügt die Feststellung, daß sich in seinem Verlauf nicht nur an den beiden Komponenten selbst des Parenchyms charakteristische unterschiedliche Erscheinungen abspielen, sondern daß schon das grobanatomische Verhalten der Thymus und der Lymphdrüsen geradezu in die Augen springende Kontraste zeigt. So findet man häufig Thymusatrophie bis zu höchsten Graden bei allgemeiner Schwellung des lymphatischen Apparates. Nun wird man einwenden, daß man aber gerade bei infektiös-toxischen Prozessen, auf die K o l i s k o, L u b a r s c h, W i e s e l Bezug nehmen, Thymus und Lymphdrüsen gleichzeitig hyperplastisch finde, scheinbar einen Status thymico-lymphaticus. Das beruht einmal auf einem Beobachtungsfehler, auf einer mangelhaften Berücksichtigung des normalen Parenchymwertes der Thymus, auf die schon L u b a r s c h hingewiesen hat. Tatsächlich weist die Thymus subnormale Werte auf, und wer sich die Mühe der mikroskopischen Untersuchung nimmt, wird die unverkennbaren Anzeichen der pathologischen Involution feststellen können. Man läßt sich durch den grobanatomischen Befund zuleicht zur Annahme einer Thymushyperplasie verleiten. Zweitens kann aber tatsächlich eine Thymusvergrößerung vorliegen, die wir wie bei unkomplizierter Rachitis beispielsweise auf eine Zunahme der lymphatischen Elemente beziehen müssen. Namentlich aber möchte ich hervorheben, daß ich es für nicht gerechtfertigt halten würde, wenn man bei jedem Nachweis eines leichten und jungen

toxisch-infektiösen Prozesses das Bestehen eines Status lymphaticus bzw. thymico-lymphaticus grundsätzlich ausschließen wollte. In manchen solcher Fälle ist eben dennoch die Thymushyperplasie als Kriterium einer besonderen Konstitution zu verwerten, in deren Rahmen sich auch die Schwellung des lymphatischen Apparates einfügt. Ich komme darauf noch zu sprechen. Jedenfalls kann man Beobachtungen ganz akuter, schnell und unerwartet zum Tode des Kindes führender Infektionen machen, die den Thymusbefund nicht zu erklären vermögen auch viel zu schnell verliefen, um das Organ zu schädigen, so daß man daran denken muß, eben eine primäre abnorme, in der Thymushyperplasie zum Ausdruck kommende Konstitution sei die Ursache der auffälligen Hinfälligkeit des Individuums.

Ebenso übrigens, wie die Selbständigkeit und Unabhängigkeit der Thymus darin zum Ausdruck kommt, daß das Organ bei Schädigung des Organismus atrophiert, während der lymphatische Apparat hyperplastisch wird, begegnen wir einem umgekehrten, noch viel auffälligeren Befunde: einer manchmal fast tumorartig vergrößerten Thymus ohne jede Spur einer Lymphdrüsenschwellung. Das habe ich insbesondere bei hochgradiger Inanition basedowkranker Frauen mehr als einmal gesehen und werde später mich darüber noch weiter äußern.

4. Auch ohne daß man Bezug nimmt auf die verschiedene Reaktion der Thymus und des lymphatischen Apparates gegenüber infektiös-toxischen Schädigungen des Organismus, lehrt die Erfahrung, daß entgegen der Annahme Schridde's und Klose's die Thymushyperplasie nicht stets mit einer solchen der Lymphdrüsen einhergeht. Zunächst scheint mir eine Tatsache von Wichtigkeit. Während ein Status lymphaticus, eine Hyperplasie des lymphatischen Apparates, wie Lubarsch mit Recht hervorhebt, noch nie bei Neugeborenen beobachtet worden ist und anscheinend nicht vorkommt, gibt es sicher eine angeborene Thymushyperplasie. Ich selbst habe sie gesehen und den Fall bereits kurz erwähnt. Das Neugeborene bot typische klinische Merkmale der Trachealstenose, ging an Erstickung ein, die Sektion deckte die abnorm große Thymus und Abplattung der Trachea auf. Auch in der Literatur fehlt es nicht an Angaben über angeborenen Stridor mit nachweislicher Thymushyperplasie, auf die ich aber im einzelnen nicht weiter eingehen will. Jedenfalls geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß es eine angeborene primäre Thymushyperplasie gibt, und ich zweifle nicht daran, daß auch in einer großen Anzahl, vielleicht sogar in der Mehrzahl jener Beobachtungen, die Kinder von einigen Monaten bis einem Jahre betreffen, die abnorme Größe der Thymus einen primären Zustand darstellt. Wir werden sehen, welche Bedeutung dieser Feststellung möglicherweise zukommt.

Des weiteren nun ist von zahlreichen Autoren, die sich eingehend mit der Frage der lymphatischen Konstitution beschäftigt haben, so von Heding er, Wiesel, v. Neuffer, mir selbst u. a., darauf hingewiesen worden, daß bei abnormer Thymusgröße der lymphatische Apparat durchaus nicht hyperplastisch angetroffen werden muß, und Wiesel zieht daraus mit Recht den Schluß, „daß sich aus dieser Tatsache allein schon ein prinzipieller Unterschied zwischen

Status thymico-lymphaticus, lymphaticus und thymicus ergibt“. In der Tat kann man bei Thymushyperplasie nicht nur Lymphdrüenschwellungen ganz vermissen, sondern, wenn solche sicher nachweisbar sind, oft einen so geringen Grad feststellen, daß man schwer an einen innigen Zusammenhang zwischen Thymus und Lymphdrüsen glauben kann. Und gerade bei ausschließlicher Thymusvergrößerung finden wir diese in ihren höchsten Graden, während bei gleichzeitiger Schwellung auch des lymphatischen Apparates die Thymus etwa auf der Höhe der Entwicklung stehen geblieben, persistent, erscheint und in nicht wenigen Fällen allgemeiner Drüenschwellung, die als Status lymphaticus imponiert, die Thymus sogar rückgebildet ist. Auch Wiesel weist auf diese bemerkenswerten Feststellungen hin.

Nun soll man aber, wie ich immer betont habe, sich kein festes Urteil nach dem rein makroskopischen Befunde bilden und das Mikroskop namentlich deshalb heranziehen, weil man die Untersuchungen Bartels nicht unberücksichtigt lassen darf. Die scharfe Trennung von Status thymicus und Status lymphaticus, der ich hier das Wort rede, findet bei Bartel keinen rechten Anklang. Er schreibt:

„Jedenfalls möchte ich aber wohl meinen, daß gegenüber der anscheinend etwas ablehnenden Haltung Harts der Status thymico-lymphaticus A. Paltauf's zum wenigsten als „Kombinationsdiagnose — Status thymicus und Status lymphaticus — ohne zwingende Notwendigkeit einer stets auf dem Sektionstische nachweisbaren Koinzidenz zu Recht besteht“.

Bartel führt dann später weiter aus, daß an der grundlegenden Bedeutung des Status lymphaticus im Sinne Paltauf's nichts geändert werde, wenn der im jugendlichen Alter durch die oft enorme Hyperplasie des lymphatischen Apparates sehr prägnante Zustand, soweit namentlich die Lymphdrüsen in Betracht kommen, sich in seiner Proliferationskraft mit den Jahren erschöpft und schon mit der Pubertät auf dem Obduktionstische merklich abzuklingen beginnt. „Es tritt dann eben jener Zustand ein, den ich mit Stein das „atrophische Stadium des Lymphatismus“ nannte.“ Dieses Stadium kann man mit kurzen Worten dahin präzisieren, daß bei gleichzeitigem Schwunde der lymphoiden Elemente eine bald diffuse, bald inselförmige Wucherung und Sklerosierung des Stützgerüsts einsetzt, die nach Bartels eigenen Angaben „ein ganz spezielles Bild zeigt, indem sie dem Anschein nach an den Verlauf der Arterien gebunden ist“. Ich bin nun der Frage nachgegangen, ob sich vielleicht die Thymusatrophie in Fällen lymphatischer Hyperplasie oder das Fehlen der letzteren bei abnormer Thymusgröße aus diesem „Stadium der Atrophie“ erklären ließe. Wiesel glaubt es einmal in der Thymus gesehen zu haben, aber wenn wir uns die Bilder der pathologischen Involution vor Augen halten, dann ist es wohl klar, daß ein sicheres Urteil außerordentlich schwierig ist. Ich selbst habe jedenfalls in den untersuchten Fällen weder nach der einen noch nach der anderen Richtung in dem Stadium der Atrophie im Sinne Bartels eine Erklärung für den anatomischen Befund erblicken können. So bleibt also die durch tatsächliche Feststellung verschiedener

Forscher gesicherte Erfahrung, daß sowohl Thymushyperplasie als auch Lymphdrüsenhyperplasie allein vorkommen können, was auf eine Verschiedenheit des reinen Status thymicus, des Status lymphaticus bzw. des Status thymico-lymphaticus hinweist. Es wird sich noch ergeben, wie ich zu der Kombinationstheorie Bartels Stellung nehme.

5. Ein sehr wesentlicher Unterschied zwischen dem reinen Status thymicus einerseits und dem Status lymphaticus oder thymico-lymphaticus andererseits scheint nach den Untersuchungen Wiesels und Hedingers in dem Verhalten des chromaffinen Systems zum Ausdruck zu kommen. Nachdem Wiesel zuerst auf die Beziehungen der Erkrankungen der Nebennieren zu der Thymuspersistenz aufmerksam gemacht hat, haben zahlreiche andere Autoren ähnliche Befunde wie Wiesel erhoben, so Hedinger, v. Sury, ich selbst, Bartel, Goldzieher, v. Neußer, Röble, um nur einige Namen zu nennen. Auf diese Beobachtungen und ihre Deutung werde ich später noch näher einzugehen haben. Hier kommt es nur auf die wichtige, nach Wiesels Worten „außerordentlich wertvolle und grundlegende“ Feststellung Hedingers an, daß bei reiner Thymushyperplasie das chromaffine System sich in jeder Hinsicht normal verhalten, zuweilen selbst übermäßig gut entwickelt sein soll, während man bei Status thymico-lymphaticus einer Hypoplasie begegnet. Damit wäre in der Tat ein grundsätzlicher Unterschied zwischen jenen Zuständen gegeben, wie er namentlich auch in Untersuchungen Warthins eine Stütze findet. Unter 40 Fällen von Status thymicus bzw. thymico-lymphaticus fand Warthin zwölfmal eine Hypoplasie des chromaffinen Systems, aber nie bei reinem Status thymicus. Ich selbst habe bei zwei Selbstmördern mit abnorm großer Thymus und ohne die geringste Spur von Lymphdrüsenschwellung die Nebennieren untersucht und ein gut entwickeltes Mark gefunden.

Es darf meines Erachtens nicht bezweifelt werden, daß die Hypoplasie des chromaffinen Systems und auch der auf ihrer Basis entstehende Morbus Addisonii so häufig bei Status thymico-lymphaticus vorkommt, daß man an einen engeren ursächlichen Zusammenhang denken darf.

Schridde und Kahn haben einen solchen Befund sogar bei einem Knaben von 9 bzw. 14 Jahren beschrieben. Besonders hat Röble über 12 Fälle von Status lymphaticus mit Hypoplasie des Nebennierenmarkes bis zu völligem Schwunde berichtet. Dagegen will Thomas ähnliche Beobachtungen nie gemacht haben, auch M. B. Schmidt fand in seinen zwei Fällen normale Verhältnisse der Nebennieren. Endlich dürften am beachtenswertesten die Angaben Schmorls und Ingiers über den Adrenalinegehalt der Nebennieren bei Status thymico-lymphaticus sein. Sie schreiben: „Wir konnten 7 derartige Fälle, die sämtlich Individuen im Alter über 12 Jahre betreffen, untersuchen und fanden dabei einen Durchschnittswert, der nur wenig unter dem Normalwert gelegen ist; allerdings zeigen 4 Fälle eine unter dem normalen Durchschnittswert gelegene Adrenalinmenge, aber die Abweichung ist nur sehr gering; ganz besonders bemerkenswert aber ist die Tatsache, daß wir bei zwei Fällen, bei denen der Tod plötzlich eingetreten war, abnorme hohe Adrenalinwerte fanden.“ In dem einen Falle betrug dieser Wert 8,75 mg, im anderen 5,4 mg Adrenalin.

Sicher ist, daß diese Beobachtungen beweisen, daß plötzlicher Tod bei Status thymico-lymphaticus nicht stets auf ein Versagen der Funktion des chromaffinen Systems zurückzuführen ist. Im übrigen möchte ich glauben, daß auch sie nicht gegen die Feststellung sprechen, daß bei Status thymico-lymphaticus häufig eine Hypoplasie des Nebennierenmarkes zu finden ist. Es wird ganz darauf ankommen, welche Bedeutung im anatomischen wie klinischen Bilde der Thymusvergrößerung zukommt, über die ich sogleich mich äußern werde. Noch immer scheint mir durch H e d i n g e r s Untersuchungen gezeigt, daß Status thymicus und Status thymico-lymphaticus nicht ohne weiteres identifiziert werden dürfen, vielmehr recht verschiedene Zustände darstellen.

Nachdem ich so meine Anschauung, daß Hyperplasie der Thymus und Schwellung des lymphatischen Apparates voneinander zu trennen sind und nicht notwendigerweise kombiniert vorkommen müssen, begründet habe, wende ich mich nun der Frage zu, welche Bedeutung der Thymushyperplasie, sei sie allein oder mit Hyperplasie der Lymphdrüsen vergesellschaftet, zukommt. Da will es mir denn scheinen, als sei die der Thymusvergrößerung eine recht hohe, die des lymphatischen Apparates dagegen eine untergeordnete. T h o m a s schreibt neuerdings:

„Die allgemeine Hyperplasie der Lymphdrüsen und starke Entwicklung der Thymus erscheint ebenso wie die Neigung zu entzündlichen Prozessen bei der sogenannten exsudativen Diathese nicht als Manifestation der Krankheitsbereitschaft, sondern als solche der Abwehrbereitschaft. Hinter den Erscheinungsformen derselben liegt die mangelhafte Konstitution, welche verschiedene Wirkung in verschiedener Weise zu kompensieren sucht.“

Ich vermag T h o m a s in der Fassung des ersten Satzes nicht beizupflichten, weil er die Thymusvergrößerung stets nur als sekundären Vorgang sieht. Was die lymphatischen Apparate anbetrifft, so geht ja wohl aus meinen Ausführungen deutlich hervor, daß ich mit K o l i s k o , L u b a r s c h , W i e s e l in weitgehendstem Maße die Schwellung der Lymphdrüsen, überhaupt das Bild des Lymphatismus, für eine sekundäre Erscheinung halte und auf den Einfluß toxisch-infektiöser Reize zurückführe. Und ich möchte nicht leugnen, daß auch die Thymus unter diesen Einflüssen hyperplastisch werden kann. Man kann sich aber schwer vorstellen, daß diese Thymusvergrößerung auf einer reaktiven Wucherung ihrer epithelialen Komponente beruhe und daß eine und dieselbe Schädlichkeit in zwei differenten Organen auf differente spezifische Elemente in einer gesetzmäßigen Weise gleichsinnig wirke. In solchen Fällen also, in denen ich geneigt bin, die Thymusvergrößerung als eine sekundäre, der Lymphdrüsenanschwellung ganz und gar parallel gehende Erscheinung aufzufassen, denke ich nur an die Wucherung der lymphoiden Parenchymkomponente. Ist mein Eindruck richtig, so handelt es sich im wesentlichen um jene Fälle, in denen die Läppchenvergrößerung mit Wahrung des der Norm entsprechenden Verhältnisses von Rinde und Mark einhergeht. Die Marksubstanz zeigt nur eine scheinbare Zunahme, die dadurch zustande kommt, daß die Rinde nach außen exzentrisch vorrückt, so daß an ihrer Peripherie

epitheliale Elemente fehlen, die man unter anderen Umständen gerade da recht deutlich hervortreten sehen kann. Indem ich bemüht bin, mich nach Möglichkeit auf tatsächliche Beobachtungen und Befunde zu stützen, erkenne ich also das Vorkommen einer sekundären Thymushyperplasie in obigem Sinne an, aber wenn ich ganz offen sein soll, so möchte ich einen solchen Vorgang doch nur in beschränktem Maße zulassen. Ich muß eben immer wieder mit Nachdruck darauf hinweisen, daß die Thymus ganz anders, geradezu in entgegengesetzter Weise als der lymphatische Apparat, auf toxisch-infektiöse Reize reagiert und daß wir als sozusagen alltäglicher Erscheinung der Schwellung der Lymphdrüsen begegnen ohne jede Spur einer Thymusvergrößerung. Da hilft weder die Annahme einer Erschöpfung der Lymphozytenwucherung noch die eines atrophischen Stadiums, denn letztere charakterisieren sich als Spätfolgen, die pathologische Thymusinvolution aber als Frühererscheinung. Immerhin ergibt sich folgende äußerst wichtige Feststellung: Mit dem Zugeständnis einer sekundären Thymushyperplasie als reaktiver und mit der Lymphdrüsenanschwellung auf einheitliche Ursache zurückzuführender Erscheinung scheidet aus dem Bilde des Status thymico-lymphaticus eine Gruppe aus, die nicht als angeborene Konstitutionsanomalie zu gelten hat und uns nichts über die pathologische Bedeutung der abnormen Thymusgröße sagen kann. Alle Untersuchungen über diese Frage können nur unter der Voraussetzung zu einem Ziele führen, daß man mit größter Sorgfalt versucht, nur wirklich die Fälle der Entscheidung zugrunde zu legen, die uns einen Status, eine konstitutionelle Eigenart, vor Augen führen.

Soweit ich mich nun berechtigt halten konnte, einen solchen vor mir zu haben, geht meine Überzeugung dahin, daß der abnorme Thymusbefund immer eine primäre Erscheinung, ein Merkmal der pathologischen Konstitution ist, daß hingegen die Schwellung des lymphatischen Apparates als eine sekundäre und sehr wahrscheinlich von der übermäßigen oder krankhaften Funktion der Thymus abhängige zu betrachten ist. Im Status thymicus sehen wir einen reinen Zustand vor uns, der infolge der sekundären Schwellung des lymphatischen Apparates zum Status thymico-lymphaticus wird, sensu strictiori aber seinen Charakter nicht ändert, weil die Hyperplasie der Lymphdrüsen in diesem Bilde nicht zum Status gehört, nur auf seinem Boden erwächst und ihn als reaktiver Prozeß kompliziert.

Es bleibt noch der Status lymphaticus. Aber aus rechter Überzeugung kann ich sein Vorkommen überhaupt nicht anerkennen. Er ist angeboren noch nicht beobachtet worden und bei scharfer Kritik, wie sie Lubarsch, Wiesel u. a. fordern, findet sich immer wieder ein Moment, das die lymphatische Hyperplasie als Reizerscheinung zu erklären geeignet ist. Auch die vollständig unkomplizierte Rachitis vermag nach der Anschauung vieler Forscher zu einer reaktiven Wucherung des lymphatischen Apparates zu führen. Nach meiner Erfahrung gibt es keine Gruppe lymphoider Zellanhäufung, die nicht in solcher Weise sekundär

hyperplastisch werden könnte, daher vermag ich auch S c h r i d d e s Behauptung, daß Schwellung des lymphatischen Apparates des Zungengrundes beweisend für das Bestehen eines Status lymphaticus bzw. thymico-lymphaticus sei, nicht anzuerkennen. Über diesen Punkt werden zurzeit systematische Erhebungen in meinem Institute angestellt. Bei dieser Gelegenheit ist erst unlängst bei einem an Kolisepsis eingegangenen Kinde eine ganz allgemeine Schwellung des lymphatischen Apparates einschließlich des am Zungengrunde beobachtet worden, wo die Thymus sich im Zustande weit vorgeschrittener pathologischer Involution befand. Eine solche Involution der Thymus dürfte auch am ehesten das Vorkommen eines scheinbar reinen Status lymphaticus erklären. Toxisch-infektiöse Einflüsse schädigen das primär anormale Organ, während sie auf die sekundär veränderten lymphatischen Apparate nicht in gleichem Sinne zu wirken vermögen. Die B a r t e l s c h e Kombinationstheorie hat somit für mich nur in dem Sinne Geltung, daß die Thymushyperplasie eine primäre Erscheinung, das Stigma eines Status ist, die Schwellung der Lymphdrüsen aber nur ein komplizierender sekundärer Prozeß. Um nicht mißverstanden zu werden, so betone ich von vornherein, daß ich nicht etwa das Wesen und die Grundlage der abnormen Konstitution in der anatomisch-funktionellen Abartung der Thymus erblicke, sie bleibt mir nur das Teilmerkmal dieser Konstitution, allerdings aber eines von größter Bedeutung. Insofern ist also die Prägung des Ausdruckes „Status thymicus“ keine glückliche.

Wenn ich nunmehr versuche, meine Anschauung näher zu begründen, so wird es darauf ankommen, an der Hand tatsächlicher Feststellungen wahrscheinlich zu machen, daß die Thymus eine beherrschende Bedeutung besitzt und nicht allein als wahres anatomisches Merkmal einer abnormen Konstitution gelten darf, sondern auch in funktioneller Hinsicht sich im Leben derartig konstituierter Individuen einigermaßen charakteristisch wirksam zeigt.

Zunächst möchte ich noch einmal darauf hinweisen, daß die Vergrößerung der Thymus bereits bei Neugeborenen sicher beobachtet worden ist und, da sie sich in keiner Weise als reaktive Erscheinung erklären läßt, nur als angeborene Anomalie aufgefaßt werden kann. Es können dabei, wie U n g e r unlängst angab, ja es pflegen sogar weitere Anomalien zu fehlen. Und trotzdem werden wir nicht fehlgehen, wenn wir die abnorme Größe der Thymus als das Merkmal einer abnormen Allgemeinkonstitution ansprechen, die sich zwar, je jünger das Kind noch ist, um so eher der sicheren Feststellung entzieht, aber um so deutlicher bei Individuen jenseits der Pubertät anatomisch und funktionell in Erscheinung tritt. Es entspricht das einem ganz gesetzmäßigen Verhalten. Über die Zusammenhänge abnormer Thymusgröße und pathologischer Allgemeinkonstitution liegen zahlreiche und interessante Beobachtungen vor, so von P a l t a u f, K o l i s k o, O r t n e r, v. N e u ß e r, W i e s e l, namentlich aber von B a r t e l, der sich wohl am eingehendsten mit dieser Frage beschäftigt hat. Auffallend häufig findet sich zugleich eine Hypoplasie der Aorta und des Herzens, dann Hypo- und Dysplasie der Genitalien, Hypoplasie des chromaffinen Systems, zahlreiche Bildungs-

anomalien verschiedenster Art, zu denen man vielleicht auch das Vorkommen von Thymushyperplasie bei Hemizephalie¹⁾ (Weigert, Hedinger, Wiesel, Schridde) rechnen darf, Hypertrophie des Gehirns, dann endlich als Ausdruck funktioneller Störungen genuine Epilepsie, Imbezillität, Idiotie. Schon Virchow hatte im Jahre 1877 die Hyperplasie der Thymus mit der Aorta angusta, Mißbildung der Genitalien und anderen Bildungsanomalien auf eine Stufe gestellt, und im ganzen darf man wohl das Bestreben Bartels, alle diese Erscheinungen in ihrer wechselnden Ausbildung und bunten Kombination unter den Begriff des „Status hypoplasticus“ zusammenzufassen, als glücklich bezeichnen. Es ist in der Tat eine allgemeine Minderwertigkeit, welche derartige Individuen kennzeichnet, wie namentlich auch aus den umfangreichen Untersuchungen Tandlers und Großz' über den Infantilismus und Eunuchoidismus hervorgeht. Auch von Wieland wird neuerdings die abnorme Thymusgröße bei infantilistischem Hochwuchs erwähnt. Auf Einzelheiten will ich nicht näher eingehen. Es genügt mir hier die Feststellung, daß die Thymushyperplasie sich häufig vergesellschaftet findet mit den Merkmalen einer abnormen Konstitution und daß sie, da sie weder als Folge noch als Ursache dieser Bildungsanomalien aufgefaßt werden kann, selbst ein Stigma konstitutioneller Minderwertigkeit ist.

Der kindliche Organismus ist kein geeignetes Objekt, diese abnorme Konstitution zu studieren und festzustellen, deshalb können wir auch weniger sicher krankhafte Erscheinungen in ihr bedingt sehen, wie sich aus der überaus schwierigen Frage des sogenannten Thymustodes ohne weiteres ergibt. Im ausgewachsenen Organismus treten uns die in der abnormen Konstitution begründeten anatomisch-funktionellen Mißverhältnisse dagegen meist deutlich entgegen. Am einfachsten zeigt das vielleicht das Beispiel des Morbus Addisonii. Wenn, wie ich das später ausführen werde, diese Krankheit bedingt ist durch die Hypoplasie des Gefäßsystems und eine Unterernährung des Nebennierenparenchyms, so erklärt sich leicht die große Seltenheit der Krankheit im Kindesalter, weil eben zu dieser Zeit das disponierende Moment noch nicht wirksam ist.

Übrigens scheint mir hier der geeignete Ort, vor der Überwertung einiger rein anatomischer Befunde zu warnen. Nicht ohne Mißbehagen finde ich eine immer

¹⁾ Bei den, wie jüngst noch Lubarsch anerkennt, innigen Beziehungen der Thymus zum chromaffinen System liegt es nahe, in Fällen von Hemizephalie, Anenzephalie, bei denen sich Thymushyperplasie findet, den Nebennieren Beachtung zu schenken. Aber die Angaben gehen weit auseinander. Während Wiesel eine mangelhafte Entwicklung der chromaffinen Gewebe, insbesondere des Nebennierenmarkes, fand, hebt Veit dessen gute Entwicklung ebenso wie Kern und Armour-Elliott hervor, und auch Rob. Meyer fand in einer ganzen Anzahl von Fällen nicht nur gute Entwicklung, sondern oft sogar Hyperplasie, daneben allerdings auch völlige Aplasie des Nebennierenmarkes. Leider bewegen sich diese Untersuchungen in einer Richtung, die ein Eingehen auf die uns hier interessierende Frage, ob Thymus und chromaffines System aufeinander hemmend oder fördernd wirken, nicht ermöglicht; offenbar hat man der Thymus überhaupt nicht genügende Beachtung geschenkt.

häufigere Bezugnahme auf die Aorta angusta, wobei aber sicher vielfach vergessen wird, daß uns das anatomische Verhalten noch nichts über die funktionelle Leistungsfähigkeit zu sagen braucht. Wiesel weist auf Kolisko und Richter hin, die eine ungewöhnliche Elastizität des engen Gefäßrohres fanden, wichtiger aber und leider viel zu wenig beachtet sind die sehr sorgfältigen Untersuchungen Straßburgers. Auch bezüglich der Annahme einer Hirnhypertrophie scheint mir Vorsicht geboten. Es liegt mir fern, die Angaben Antons, Bartels anzuzweifeln, wenn aber in anderen Fällen nur das abnorm hohe Gewicht betont wird, so möchte ich darauf hinweisen, daß bei Status thymico-lymphaticus starke Neigung zu Hirnödemen besteht. Dadurch kann eine recht erhebliche (Marchand) Erhöhung des Hirngewichtes bedingt sein.

Daß Störungen der Psyche und des Intellektes der funktionelle Ausdruck einer allgemeinen Minderwertigkeit sind, deren anatomisches Merkmal wir in einer abnorm großen Thymus erblicken, kann nicht zweifelhaft sein. Es handelt sich in solchen Fällen, wie Anton mehrfach ausgeführt hat, um psychischen Infantilismus, ohne daß wir diesen aber des abnormen Thymusbefundes wegen einen „thymogenen“ nennen dürfen. Ein typisches Beispiel ist in der Beobachtung Schmorls gegeben.

Sie „betrifft einen 17 jährigen jungen Mann, der intra vitam etwas imbezill gewesen war und während eines Spazierganges plötzlich verstarb. Bei der Sektion erwiesen sich die inneren Organe sämtlich normal, nur fand sich eine große Thymus, eine beträchtliche Schwellung des gesamten lymphatischen Apparates, ein etwas kleines Herz und eine mäßige Hypoplasie der Aorta“.

Also die Aortenenge und Kleinheit des Herzens wird auch von diesem erfahrenen und gewiß kritischen Beobachter angegeben. Während wir jedoch sonst nur die Thymushyperplasie als Gelegenheitsbefund neben interkurrenten krankhaften Organveränderungen notiert finden, handelt es sich im Falle Schmorls um einen jener plötzlichen Todesfälle, die zu den lebhaftesten Diskussionen Anlaß gegeben haben, bietet sich uns als einzige Erklärungsmöglichkeit des plötzlichen Todes die abnorme Konstitution, der Status thymico-lymphaticus. Davon soll sogleich weiter die Rede sein.

Nun bin ich aber der Ansicht, daß auch geringere psychische Störungen im Rahmen dieser Konstitution bedeutungsvoll werden. Es fehlt nicht an Behauptungen, daß Kinder mit abnorm großer Thymus besonders sensitiver Natur seien, doch besitze ich darüber keinerlei Erfahrung. Dagegen möchte ich noch einmal auf den Befund abnorm großer Thymen bei Selbstmördern hinweisen, auf den Bartel zuerst hingewiesen hat und der außer von Heine auch von Fankhauser, Brosch, Miloslavich bestätigt worden ist¹⁾. Daß auch in diesen Fällen die abnorm große Thymus ein anatomisches Merkmal einer minderwertigen Konstitution ist, schließe ich daraus, daß ich in solchen Fällen Abnormi-

¹⁾ Auch Wachholz erwähnt in Schmidtmanns Handbuch der gerichtlichen Medizin einen „Status thymicus“ bei einer jugendlichen Selbstmörderin und spricht ihm eine verhängnisvolle Bedeutung zu.

täten mehr als einmal, und zwar außer deutlichstem Infantilismus (Hypoplasie der Genitalien, graziler Knochenbau, Fehlen der Achselhaare, geringe Behaarung der Schamgegend), andere Male z. B. Meckelsches Divertikel, embryonale Nierenlappung gefunden habe. Was liegt näher bei solchen Beobachtungen als anzunehmen, daß auch ein psychischer Infantilismus, wenn auch geringen Grades, bestand? Die Psychiater nehmen ja bei den meisten Selbstmördern eine gewisse geistige Abnormität an, die in der Tat allein oft den Selbstmord zu erklären scheint, wenn man den Motiven nachgeht. Hammar steht allerdings derartigen Befunden bzw. ihrer Deutung ganz ablehnend gegenüber, und auch aus Kloses kurzer Bemerkung klingt Skepsis heraus, aber es sind doch nun einmal die tatsächlichen Beobachtungen gemacht, die nicht unberücksichtigt bleiben können.

Jedoch scheinen mir meine Erfahrungen dafür zu sprechen, daß noch ein weiteres Moment in Betracht gezogen werden muß. Es ist mir aufgefallen, wie häufig sich bei Selbstmördern ein gefüllter Magen findet, also die Tat nach (reichlicher) Mahlzeit begangen wird. Das ist nicht gleichgültig für die Deutung des Thymusbefundes. Aber wenn ich für einen 27 jährigen Selbstmörder ein Thymusgewicht von mehr als 30 g finde, so sehe ich keine Veranlassung, allein eine Hyperämie und Turgeszenz des Organs im Beginn der Verdauung anzunehmen. Indem ich aber an die häufigen Beobachtungen erinnere, die den sogenannten Thymustod bei Kindern unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme eintreten sahen, Erstickung aber ausschließen konnten, gewinne ich die Überzeugung, daß diese Verdauungshyperämie der Thymus nicht belanglos ist und möglicherweise mit die Ursache der Störung eines vielleicht bis dahin notdürftig aufrecht erhaltenen physischen Gleichgewichtes wird. In einem Falle war die im Anfang des vierten Lebensjahrzehntes stehende Selbstmörderin menstruiert, die Thymus wog 28 g und erwies sich auch mikroskopisch als voll persistentes Organ. Es wird sich nicht bestimmen lassen, welche Bedeutung der Thymus für die psychische Alteration (das Motiv zum Selbstmord war ein lächerlich unbedeutendes) zukommt, aber ausschließen können wir eine solche mit Bestimmtheit nicht, wenn wir daran denken, welchen Einfluß auf das innersekretorische System (Schwellung der Schilddrüse, Änderung des Adrenaliningehaltes des Blutes usw.) Vorgänge in der Genitalsphäre ausüben. Steht doch diese überhaupt wahrscheinlich im Mittelpunkt des innersekretorischen Systems, wie es Pende und namentlich auch Tandler und Groß anzunehmen. Spruchreif ist die ganze zuletzt berührte Frage gewiß noch nicht, aber sie verdient Beachtung, und deshalb wollte ich an ihr nicht vorübergehen.

Somit glaube ich festgestellt zu haben, daß abnorme Thymusgröße in bestimmten Fällen das Stigma einer abnormen Konstitution, eines Status hypoplasticus, ist, wie ich es auch früher schon angenommen habe. Virchow vertrat einen solchen Gedanken schon, den v. Neuber, Ortner, Bartel, Wiesel und endlich auch Klose aufgenommen haben. Daß das anatomische, wie klinische Bild dieser Konstitution ein sehr verschiedenes sein kann, bedarf kaum der Betonung, und so mag es denn auch kommen, daß die Thymushyperplasie

zuweilen alleiniges Stigma ist, ohne daß deshalb ihre Bedeutung eine andere wäre. Daß nur sorgfältige Kritik zur Aufstellung einer Konstitutionsanomalie führen darf, geht wohl als grundsätzliche Feststellung aus meinen Ausführungen mit hinreichender Deutlichkeit hervor. Es müssen Wiesels Worte gelten: „Nur der Nachweis einer Thymusvergrößerung nach den H a m m a r s c h e n Postulaten, das Auffinden anderer konstitutioneller Normwidrigkeiten berechtigen uns zur Diagnose eines echten Status thymico-lymphaticus. Möglicherweise wird der Nachweis einer epithelialen Thymushypertrophie das letzte Wort zu der Entscheidung im einzelnen Falle zu sprechen haben.“

In der Tat ist das der erste Punkt, auf den ich Gewicht legen möchte, wenn ich nun der Frage nachgehe, ob und in welcher Weise die abnorm große Thymus in funktioneller Hinsicht pathologische Bedeutung beanspruchen kann. Nach meinen früheren Ausführungen über die Thymuselemente erscheint es mir nur als eine logische Folgerung, wenn ich eine etwa nachzuweisende oder auch nur angenommene Hyper- bzw. Dysfunktion der Thymus in Beziehung bringe zu einer Vermehrung oder Alteration ausschließlich der organspezifischen Zellen, also des epithelialen Parenchymbestandteiles, „auf dessen Lebenstätigkeit die spezifische Thymusfunktion beruht“. Der histologische Befund an hyperplastischen Thymen entspricht dieser Voraussetzung: in allen Fällen, in denen es sich entweder mit Gewißheit oder aber wenigstens mit größter Wahrscheinlichkeit um eine Konstitutionsanomalie, einen Status, handelt, finden wir das Bild der Markhyperplasie, wie es besonders bei wahren Thymustod uns entgegentritt. Schridde, Bartel, Wiesel, Koch, Klose sind einig in der Feststellung dieser Tatsache, in der ich einen bedeutsamen Hinweis auf die Alteration der Thymusfunktion in quantitativer und möglicherweise auch qualitativer Hinsicht erblicke. Diese Art der Thymusvergrößerung steht demnach in vollem Kontrast zu der, die ich oben als Teilerscheinung einer allgemeinen Hyperplasie des lymphatischen Apparates bezeichnet habe. Auch Wiesel, der sich wohl von den genannten Autoren am eingehendsten und kritischsten mit dem Status thymico-lymphaticus beschäftigt hat, konnte feststellen, daß bei sekundärem Lymphatismus an der Vergrößerung der Thymus vorwiegend ihr lymphoider Bestandteil beteiligt ist, während die Vergrößerung des epithelialen Abschnittes in allen jenen Fällen zur Beobachtung kommt, in denen man auch sonstigen Konstitutionsanomalien begegnet.

Auch H o r n o w s k i nahm Gelegenheit, als er bei der Sektion eines mitten in scheinbar vollster Gesundheit plötzlich verstorbenen Soldaten nur eine allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen und eine schwammige Thymus von der etwa einem 1—2 jährigen Kinde zukommenden Größe fand und als Todesursache Hyperthymisation annehmen zu müssen glaubte, der Frage näher nachzugehen, welche Elemente der Thymus Sitz der spezifischen Organfunktion sind. Bemerkenswerterweise nun ergab die mikroskopische Untersuchung eine erhebliche Verbreiterung der Marksubstanz und neben sehr zahlreichen und sehr großen H a s s a l s c h e n Körperchen das Vorhandensein tubulöser Gebilde als Reste des frühesten Entwicklungsstadiums der Thymus.

Ganz entsprechend meiner Auffassung äußert H o r n o w s k i sich dahin, „daß die Epithelzellen der Thymus aktive Zellen sind, und da die Markzellen der 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 Zahl dieser Zellen, je breiter die Marksubstanz ist, je mehr das Aussehen ihrer Zellen an dasjenige der Epithelzellen erinnert, desto größer ist die Aktivität der Thymus“. Leider geht H o r n o w s k i nicht näher auf die Beziehungen der Thymus zum lymphatischen Apparate ein.

Indem ich hier nicht näher auf die Frage eingehe, welche physiologische Aufgabe der Thymus während der embryonalen Entwicklungszeit möglicherweise zukommt, die ich später kurz streifen werde, soll nun geprüft werden, ob und welche Anhaltspunkte für eine pathologische Thymuswirkung gegeben sind. Da glaube ich in erster Linie auf jene interessanten und ätiologisch ganz ungeklärten Fälle kongenitaler Herzhypertrophie hinweisen zu müssen, die außer W i e s e l und H e d i n g e r auch R ö ß l e und O b e r n d o r f e r beschäftigt haben. In einem solchen Falle starker Hypertrophie des linken Herzventrikels mit Thymushyperplasie fand W i e s e l ein besonders gut entwickeltes chromaffines System, so daß man daran denken könnte, eine gegenseitige Förderung zwischen Thymus und chromaffinem Gewebe vor sich zu haben mit starkem Überwiegen der Adrenalinproduktion. Eine solche, durch S c h m o r l s Beobachtung gestützte Annahme stände im Einklang mit den eingangs erwähnten Tierversuchen A d l e r s. Freilich fehlt in manchen Fällen wie in dem H e d i n g e r s und einigen O b e r n d o r f e r s die Thymushyperplasie, deshalb hat R ö ß l e unter Hinweis auf die Arbeiten S v e h l a s gemeint, bei einem Antagonismus zwischen Thymus und chromaffinem System käme eine zu geringe innere Sekretion der Nebennieren einer übermäßig gesteigerten der Thymus in der Wirkung gleich, und so könne man sich vielleicht das Fehlen der Thymushyperplasie in manchen Fällen kongenitaler Herzhypertrophie erklären. Das kann nicht richtig sein. Die Thymuswirkung auf das Herz ist eine ganz andere als die Adrenalinwirkung, bei Überwiegen der ersteren müßten wir reiner Herzdilatation, wie die Versuche Y o k o y a m a s lehren, begegnen. Aber man könnte daran denken, die ursprünglich vorhandene abnorm große Thymus sei der pathologischen Involution verfallen infolge akzidenteller toxisch-infektiöser Einflüsse, wie sie sich im frühen Kindesalter so häufig bieten, oder auch erst während der schließlich auftretenden Kompensationsstörungen des Herzens, während die Herzhypertrophie noch nicht ausgeglichen werden konnte. Bei dieser Betrachtungsweise ist Hyperplasie des chromaffinen Gewebes oder wenigstens eine Vermehrung des Blutadrenalins Voraussetzung, worauf also hauptsächlich das Augenmerk zu richten wäre. Ich stimme ganz mit R ö ß l e darin überein, daß solche Fälle deshalb bedeutungsvoll sind, weil sie uns das Vorkommen chemischer Mißbildungen zeigen, die einerseits auf morphologischen Anomalien beruhen, andererseits selbst solche infolge der gestörten chemischen Relationen bedingen.

Die größte Berechtigung der Annahme einer pathologischen Thymusfunktion scheint sich aber aus dem Studium des sogenannten Thymustodes zu ergeben. Unter dem Hinweis auf mein und W i e s e l s ausführliches Referat wie auf die

Literaturzusammenstellung K l o s e s kann ich mich wohl kurz fassen. Obwohl nicht bezweifelt werden kann, daß bei kleinen Kindern ein rein mechanischer Thymustod durch Kompression der Trachea durch das abnorm große Organ — den Tod durch Kompression der Nerven, großen Gefäße und des Herzens halte ich nach wie vor für ganz unbewiesen — vorkommt, so ist von weit größerer Bedeutung doch eine Giftwirkung, die sehr wahrscheinlich von der vergrößerten Thymus ausgeht. Der plötzliche Tod Erwachsener läßt sich überhaupt nicht mechanisch erklären. Denn in solchen Fällen, in denen es sich um eine blastomatöse Entartung der Thymus handelt, werden sich klinische Symptome vorher geltend machen; mit jenen unerklärlichen Todesfällen mitten aus scheinbar völliger Gesundheit heraus haben diese Beobachtungen nichts zu tun. Daß man, wie ich selbst früher betont habe, mit der Annahme eines „Thymustodes“ sehr vorsichtig sein soll, hebt auch L u b a r s c h hervor. „Man muß darauf verzichten, „Thymustod“ als eine Verlegenheitsdiagnose zu stellen, und wenn es nicht gelingt, eine andere Todesursache zu finden, sich mit dem Befunde einer vielleicht ein wenig vergrößerten Thymus zufrieden zu geben. Denn es ist immer besser, eine Unkenntnis einzugestehen, als mit ungenügend begründeten Annahmen weiterzuarbeiten.“

Aber ich meine, daß L u b a r s c h in seiner Zurückhaltung etwas zu weit geht. So berechtigt mir sein Standpunkt namentlich gegenüber dem mechanischen Thymustode erscheint, so sehr glaube ich doch, um einen kurzen Ausdruck zu gebrauchen, an das Vorkommen des toxischen Thymustodes. Mancher Anhalt für die Annahme einer „Hyperthymisation“ ist gegeben, während eine Dysfunktion der Thymus zwar wahrscheinlich, aber doch nicht sicher genug bewiesen ist. Eigentlich spricht für die u. a. auch von P e n d e und K l o s e angenommene „Dys-thymisation“ nur mein oft zitierter Tierversuch, dem die K l o s e s und B a y e r s jetzt zur Seite stehen. Aber die Dysfunktion eines Organes mit innerer Sekretion läßt sich ja überhaupt viel schwerer nachweisen als die Hyperfunktion, so daß wir heute noch gar nicht sagen können, welche Bedeutung einer Dysfunktion der Thymus zukommt. Deshalb möchte ich mich zunächst so ausdrücken, daß ich als die wichtigste Ursache des wahren Thymustodes eine „thymogene Autointoxikation“ annehme.

In verschiedener Weise kann sie zur Geltung kommen. Einmal durch unmittelbare Wirkung auf den Herz-Gefäßapparat. Ich erinnere an die Versuche S v e h l a s , die feststellten, daß die Thymus pulsbeschleunigend und blutdruckerniedrigend wirkt, ich verweise auf meine und Y o k o y a m a s Beobachtungen, daß bei längerer Thymuseinverleibung Dilatation des Herzens auftritt, daß erhöhte Anforderungen an die Produktionsstätten des Adrenalins gestellt werden, daß trotz gesteigerter Adrenalinproduktion die depressorische Wirkung der Thymus nicht ganz kompensiert wird, wie schon L u c i e n und P a r i s o t angaben. Ich erinnere weiter daran, daß man bei wahren Thymustode ein dilatiertes und schlaffes Herz findet und daß ich mitteilen konnte, daß bei reiner Thymushyperplasie die gleichen

Herzsymptome wie beim Morbus Basedowii bestehen. Die Annahme liegt jedenfalls nahe, daß bei langdauernder übermäßiger Thymuswirkung der depressorische Zustand des Herzens und Gefäßapparates zu einer plötzlichen vollkommenen Insuffizienz führen kann, insbesondere wenn eine erhöhte Inanspruchnahme sich geltend macht.

Zweitens kann die Thymus durch eine Erschöpfung des chromaffinen Systemes wirken. Die nahen Beziehungen zwischen diesem und der Thymus werden uns noch näher beschäftigen, bereits mehrfach aber habe ich auf den Befund der Hypoplasie des Nebennierenmarkes hingewiesen, so daß man sich leicht vorstellen kann, daß gerade bei dieser mit Unterentwicklung auch des übrigen chromaffinen Gewebes einhergehenden Anomalie die Adrenalinproduktion bei erhöhten Anforderungen versagen kann. Bei starkem Überwiegen der Thymus kann auch bei normal entwickeltem chromaffinen System die Adrenalinproduktion unzureichend werden. Insbesondere hat Wiesel den Gedanken geäußert, daß bei plötzlichen Todesfällen Erwachsener eine mangelhafte Lieferung des Adrenalins bei stärkerer physischer Anstrengung verantwortlich zu machen sei, und auch den bereits erwähnten Befund Ingiers und Schmorls von der maximalen Menge von 8,75 mg Adrenalin in den Nebennieren bei Mors thymica führt er auf eine plötzliche Zurückhaltung des Adrenalins an seiner Produktionsstätte zurück. Der von Adler geführte Nachweis, daß das Blutadrenalin sich unter Thymuseinwirkung vermehrt, spricht nicht für diese Deutung, aber wir wissen noch viel zu wenig, unter welchen Einflüssen und Bedingungen die Ausschwemmung des Adrenalins aus seinen Depots erfolgt. In manchen Fällen könnte man die Zurückhaltung des Adrenalins auf Stauung des Blutes zurückführen. Aber soviel entnehme ich doch mit Schmorl der erwähnten Beobachtung, daß zum mindesten nicht in allen Fällen plötzlichen Todes ein Versagen der Funktion des chromaffinen Gewebes vorliegt.

Eine ähnliche Betrachtung erfordert auch der Narkosentod, der oft bei ganz minimalen Eingriffen eintritt und den Schrecken aller Chirurgen bildet.

Schur und Wiesel fanden im Tierversuch bei länger dauernder Narkose eine völlige Erschöpfung des chromaffinen Systems, und so gab Wiesel der Meinung Ausdruck, „daß die mangelhafte Lieferung des Adrenalins in der Narkose, die bei normalen Menschen nur zu vorübergehender Blutdrucksenkung führt, für Menschen mit schlecht entwickeltem chromaffinem Systeme, die von Haus aus wenig Adrenalin besitzen, direkt deletäre Folgen hat, indem der Druck dauernd absinkt und durch Verbrauch der tonisierenden Substanz sich nicht mehr hebt“. Mit dieser Anschauung vertragen sich die neuesten experimentellen und klinischen Feststellungen Delbets, Herrenschmidts und BeaUVys besonders gut, die fanden, daß man durch Adrenalininjektionen die Erschöpfung der Adrenalinproduktion verhindern kann. Aber ebenso wie Schwarzwald haben Ingier und Schmorl zwar eine Herabsetzung des Adrenaliningehaltes der Nebennieren innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chloroformnarkose, aber keineswegs eine Erschöpfung gefunden, in einem typischen Falle von Narkosentod bei einem 17 jährigen Jüngling sogar die hohe Adrenalinmenge von 5,4 mg (normaler Durchschnitt 4,22 mg).

Also auch hier kommen wir mit der Annahme der Erschöpfung des chromaffinen Systems allein nicht aus. Am ehesten darf man an sie noch denken, wenn bei Individuen mit Thymushyperplasie und Hypoplasie des chromaffinen Systems

der Tod plötzlich nach einer größeren Muskelanstrengung (Marsch, Bergbesteigung usw.) eintritt. Schurs und Wiesels wie auch Schmors Erhebungen sprechen in diesem Sinne. Bezüglich des plötzlichen Todes in der Narkose zeigt doch die Erfahrung, daß er nicht selten ganz zu Beginn, wenn erst wenige Tropfen Chloroform verabreicht sind, eintritt und auch bei Äthernarkose und selbst bei Lokalanästhesie vorkommt. Endlich will ich noch darauf hinweisen, daß sowohl Kahn wie auch neuerdings Adler zu der Überzeugung gekommen sind, daß das Adrenalin nicht unmittelbar den Gefäßtonus beeinflusst.

Nun ist aber weiter ein drittes Moment, das mir als das wichtigste erscheint, in Betracht zu ziehen. Bereits in Paltaufs Definition des Status lymphaticus spielt die Labilität des Nervensystems eine bedeutsame Rolle.

Paltauf schreibt: „Der nähere Vorgang bei plötzlichen Todesfällen ist so vorzustellen, daß unter dem Einfluß einer dauernd anormalen Ernährung (Chlorose, lymphatische Konstitution) solche Veränderungen in den nervösen, der Herzbewegung vorstehenden Zentren gesetzt werden, die es ermöglichen, daß das Herz plötzlich funktionsunfähig wird.“ Escherich nahm einen durch chronische Intoxikation bedingten latenten Erregungszustand des Nervensystems an mit fataler Neigung zur Synkope, die sich bei anderweitig das Herz alterierenden Gelegenheitsursachen geltend mache. Salge betont das Hervortreten schlechter Regulationen im Vasomotorensystem und in der Herzsteuerung, die namentlich im Schlaf sich in starker Irregularität der Herzaktion und des Pulses äußert. Namentlich nehmen v. Neuber und Wiesel Störungen des autonomen Nervensystems an.

Schon beim Thymustod der Kinder spielen psychische Erregungen eine Rolle, mehr bei Erwachsenen (z. B. Koitus), dann plötzliche stärkere Hautreize wie beim Tod im Bad (v. Recklinghausen, Wiens), nicht abzuweisen scheint mir endlich auch die Bedeutung der Nahrungsaufnahme wie der Menstruation.

So bin ich der Meinung, daß der Thymustod der kleinen Kinder und manche ihm analoge plötzliche Todesfälle Erwachsener mit abnormer Konstitution, Status thymicus, eine Folge der Störung der Herzinnervation sind, die ihrerseits abhängig ist von einer konstitutionell bedingten Störung des endokrinen Systems. Den rein anatomischen Anomalien entspricht eine solche des Chemismus dieses Systems, in der die chronische Intoxikation Escherichs begründet liegt.

Der Thymushyperplasie bleibt ihre deletäre beherrschende Bedeutung dennoch. Denn ich meine, daß es nur ein Spiel mit Worten wäre, wollte man nun fragen, ob die Störung dieser oder jener endokrinen Drüse primär sei oder die Störung des nervösen Apparates. Beide sind untrennbar miteinander verbunden, endokrine Drüsen und Nervensystem stehen in gegenseitiger Abhängigkeit, beeinflussen einander. Das endokrine System stellt einen polyglandulären funktionellen Organkomplex dar, in dem kein Einzelteil geschädigt oder zerstört wird ohne Beeinflussung des ganzen Systems und des gesamten Organismus. So hat auch Wiesel seine frühere Annahme rein chemischer Einflüsse dahin erweitert, daß er Störungen des Nervensystems, insbesondere des autonomen annimmt und den plötzlichen Tod zurückführt auf ein momentan eintretendes Überwiegen des Vagustonus

über den Sympathikustonos. In diesem Sinne ist die Wirkung der Thymus zu deuten, welchen Weg sie geht, wird weitere Forschung feststellen müssen. Unter diesem Gesichtspunkte wird man auch die Beziehungen zwischen der Thymus und dem chromaffinen System untersuchen müssen, um den Widerspruch zu lösen, der scheinbar darin besteht, daß uns bald gegenseitige Förderung, bald Hemmung entgegentritt.

Diese Vorstellung von der pathologischen Bedeutung der Thymus ist ganz gewiß keine rein hypothetische. Soweit ich sie nicht bereits durch Tatsachen gestützt habe, gründet sie sich auf die Untersuchungen über die innere Sekretion überhaupt, die wir namentlich der Wiener Schule (Biedl, Faltz, Eppinger, Heß u. a.) verdanken.

Münzer hat insbesondere in letzter Zeit dargelegt, daß die Erfahrungen der Physiologie und Pathologie lehren, wie eng die Funktion des innersekretorischen Systems mit jener des Nervensystems verknüpft ist. „Es ist wahrscheinlich“, so schließt er, „daß die Produkte der Blutdrüsen lediglich das Nervensystem beeinflussen, wenngleich für diese Behauptung sich auch nicht immer direkte Beweise erbringen lassen. Mit anderen Worten: Alle durch die Blutdrüsen hervorgerufenen Reaktionen werden nur durch das Nervensystem vermittelt. . . . Das Wesen der zwischen polyglandulärem und Nervensystem bestehenden Wechselbeziehungen läßt sich mit der Annahme erklären, daß die Sekrete der Blutdrüsen dazu dienen, den Tonus der beeinflussten Nervengebiete zu regulieren.“

Entsprechend diesen Sätzen läßt sich auf Grund der Erfahrungen der Pathologie und des Experimentes sagen, daß es sich beim Status thymicus bzw. thymicolymphaticus im wesentlichen um eine Gleichgewichtsstörung zwischen dem autonomen und dem sympathischen Nervensysteme handelt.

Die abnorme Größe der Thymus ist weder die Ursache, noch allein der Kern, noch endlich die Folge der abnormen Konstitution, auf deren Entstehungsbedingungen ich hier nicht weiter eingehen will. Aber in der Tat steht die Thymus, wie Klose sich ausdrückt, im Brennpunkte der anatomisch-funktionellen Normwidrigkeiten. Manche Beobachtungen lassen darauf schließen, daß nicht einmal immer eine deutliche Vergrößerung der Thymus für die Annahme einer pathologischen Thymuswirkung nötig ist; Fälle wie z. B. der Jos. Schumachers lassen dann die Annahme einer Dysthymisation berechtigt erscheinen.

Fasse ich meine Anschauung mit einigen wenigen Worten zusammen, so ist sie folgende: Der Status thymicus ist nichts anderes als eine in mannigfachen anatomisch-funktionellen Anomalien begründete Konstitutionsanomalie, in deren Rahmen die abnorme Thymusgröße als anatomisches Merkmal wie als Ausdruck normwidriger Organfunktion von besonderer Bedeutung ist. Die Störung der polyglandulären inneren Sekretion berechtigt uns, von einer Stoffwechselstörung zu sprechen und die daraus resultierende Schädigung des Organismus entsprechend der offenbaren Bedeutung der Thymus als

„thymogene Autointoxikation“ zu bezeichnen. Die Störung der Thymusfunktion wirkt in gleicher Weise auf das Nervensystem, wie dieses seinerseits auf die Funktion der Thymus Einfluß ausübt. Aus dieser Wechselwirkung erklärt sich unter Berücksichtigung auslösender Gelegenheitsmomente der Thymustod.

Die Parallele zum Morbus Basedowii zu ziehen, auf den Münzer namentlich näher eingeht, liegt nahe, würde mich zu weit führen. Nur auf die Bedeutung der Lymphdrüsenhyperplasie muß ich noch eingehen. Unter den zahlreichen Autoren, die eine sich beim Status thymicus bzw. thymico-lymphaticus geltend machende allgemeine Giftwirkung annehmen (Palt auf, Escherich, Wiesel, v. Neußer, Schridde, Klose u. a.), hat M. B. Schmidt die Ansicht ausgesprochen, es könne die Schwellung des lymphatischen Apparates die Folge einer Giftwirkung durch mangelhafte Verarbeitung der Stoffwechselprodukte anderer Organe sein. Könnte man nun nicht, so meinte ich schon früher, in der Thymus die Quelle dieser Giftwirkung suchen? In dem Maße, als sich wahrscheinlich machen läßt, daß dieses Organ im Rahmen einer abnormen Konstitution und der in ihr bedingten Modifikation des Stoffwechsels (Palt auf, Escherich u. a.) eine besondere und wichtige Rolle spielt, gewinnt diese Annahme an Wahrscheinlichkeit, ja ich muß gestehen, daß sie mir die beste Erklärung für die Hyperplasie des lymphatischen Apparates zu bieten scheint. Daß letztere eine sekundäre, reaktive Erscheinung darstellt, nehmen Lubarsch und Wiesel an, ist der Sinn der Worte M. B. Schmidts wie der Thomas', der in ihr den Ausdruck nur einer Abwehrbereitschaft sieht, lehnt endlich auch Bartel nicht ab. Während es nicht möglich ist, bei wahren Status thymico-lymphaticus eine Reizquelle, auf die man die Schwellung des lymphatischen Apparates zurückführen könnte, aufzudecken, weiterhin eine kongenitale Erscheinung nicht vorliegt, läßt sich dagegen beweisen, daß die Thymusanomalie primär vorkommt, daß von dem Organ toxische Einflüsse ausgehen, daß diese allein imstande sind, pathologische Lebensäußerungen des Organismus, auf die es ankommt, zu erklären. Der Beweis, daß die Hyperplasie des lymphatischen Apparates ein primäres Merkmal einer Konstitutionsanomalie ist, steht bisher noch aus und scheint mir namentlich auch durch Bartels Untersuchungen nicht erbracht. So bin ich also der Überzeugung, daß die im Bilde des Status thymico-lymphaticus sich als sekundäre, nicht konstitutionelle Erscheinung darstellende Hyperplasie des lymphatischen Apparates die Folge einer in der Konstitution begründeten Stoffwechselanomalie ist, die am ehesten in einer pathologischen Funktion der Thymus zum Ausdruck kommt und in einer Störung der Funktion des komplexen polyglandulären Systems der

endokrinen Drüsen besteht. Der schon früher von mir für bedeutungsvoll gehaltenen Giftwirkung der Thymus habe ich somit eine breitere Grundlage gegeben, von der aus sich nun, wie ich hoffe, auch die Rolle der Thymuspersistenz und -hyperplasie beim Morbus Addisonii und Morbus Basedowii besser würdigen lassen wird.

Auf die Beziehungen, die zwischen der Thymus und den Nebennieren bzw. dem chromaffinen System zu bestehen scheinen und die auch Lubarsch als „innige“ angesprochen hat, gehe ich zuerst ein. Obwohl sie, seitdem man am Sektionstische auf sie zu achten gelernt hat, sich als geradezu gesetzmäßige herausstellen und damit das zu bestätigen scheinen, was uns die Biochemie beider Organe wahrscheinlich macht, so bieten sie dennoch viel Unerklärliches, das uns, zu einem Teil wenigstens, nur dann verständlich werden wird, wenn wir bei der Deutung der Befunde auch hier von einer reinlichen Scheidung des Status thymicus und des hypothetischen Status lymphaticus ausgehen.

Auf das deutlichste tritt uns der Zusammenhang zwischen der Thymus und dem Adrenalsystem entgegen in der Kombination des Morbus Addisonii mit dem Status thymicus bzw. thymolymphaticus, der zuerst Wiesel, obwohl in der älteren Kasuistik ihrer bereits nebenbei Erwähnung getan wird, eine eingehende und hochbedeutsame Betrachtung gewidmet hat. Diese Kombination kann keine zufällige sein. Denn nicht nur die monographischen Abhandlungen v. Neubers und Wiesels, Goldziehers, Bittorfs heben ihre außerordentliche Häufigkeit, um nicht zu sagen — Gesetzmäßigkeit, hervor, sondern auch zahlreiche andere Mitteilungen (Kahn, Probst, Schridde, Lubarsch), unter denen die Hedingers an erster Stelle steht, bestätigen sie. Auch ich selbst habe über eine einschlägige Beobachtung kurz berichtet, und seitdem sind mir zwei weitere Fälle — abgesehen von der später besprochenen bedeutsamen Beobachtung — von Morbus Addisonii zu Gesicht gekommen, in deren einem ein erheblicher Status thymico-lymphaticus bestand, während im anderen sich nur eine Thymus in Größe eines vollentwickelten Organes (26 g), aber keine Schwellungen des lymphatischen Apparates fanden.

Dieser letzte Fall betraf die etwas über 30 Jahre alte verheiratete Schwester eines Arztes, die ganz plötzlich, nachdem sie nur einen Tag lang über Herzbeschwerden geklagt hatte, eines Morgens tot im Bett gefunden wurde. Sie hatte eben erst noch die Mühen eines Wohnungswechsels ohne jede Spur eines Krankheitsgefühles überstanden, war gut genährt und schien völlig gesund zu sein. Bei der Sektion fand sich dann die fast vollständige tuberkulöse Zerstörung beider Nebennieren, die ihren Ausgang wohl von einem alten Spitzenherde und einem fast ausgeheilten tuberkulösen Herde einer tracheobronchialen Lymphdrüse genommen hatte. Die Aorta war nicht eng, das Herz schlaff und leicht dilatiert.

Diese Beobachtung scheint mir in gewisser Hinsicht typisch. Nicht selten bleibt der Morbus Addisonii unerkannt, der Tod erfolgt unerwartet aus scheinbar voller Gesundheit. Nun ist es ja wohl, wie aus den auch von Ingier und Schmohl bestätigten Untersuchungen Wiesels hervorgeht, nicht zweifelhaft, daß wir es beim Morbus Addisonii mit einer Erschöpfung des chromaffinen

Systems zu tun haben. Für die Hypoplasie des chromaffinen Systems ist das leicht verständlich, weniger für die Tuberkulose der Nebennieren, da wir annehmen dürfen, daß die im Mark der Nebennieren gegebene chromaffine Substanz wohl an Menge noch von dem übrigen chromaffinen Gewebe übertroffen, sicher aber erreicht wird (Biedl), dessen Funktion nicht in Frage gestellt ist. Wenn wir trotzdem eine plötzliche Erschöpfung der Adrenalinproduktion für den Tod verantwortlich machen und, wie Ingier und Schmors es schildern, in den außerhalb der Nebennieren gelegenen phäochromen Zellen chromierbare Substanz nicht nachweisen können, so muß man wohl an eine gesteigerte Inanspruchnahme denken. In meinem Falle finden wir den Umzug, im Falle Schriddes z. B. die Besteigung eines hohen Berges kurz vor dem Tode des Individuums erwähnt, die damit verbundene Muskelanstrengung dürfte zur Erschöpfung des Adrenalins, das nicht schnell genug in ausreichender Menge neu produziert werden konnte, geführt haben. Mit Wiesels und Schurs wie Ingiers und Schmors Untersuchungen stimmt diese Annahme gut überein.

Wie bei der früher mitgeteilten Beobachtung so auch in diesem letzten Falle habe ich mich nicht entschließen können, einen Status lymphaticus anzunehmen, so daß also die Beziehungen zwischen der Thymusvergrößerung und der Erkrankung der Nebennieren ohne Einbeziehung des lymphatischen Apparates zu erörtern sind. Daß die Hyperplasie des lymphatischen Apparates fehlen kann, geht auch aus den Untersuchungen Hedingers hervor, der gleichfalls neben einigen Fällen Addison'scher Krankheit, in denen sie kaum ausgesprochen war, solche fand, in denen sie ganz fehlte. Da nun einmal, wie ich dargelegt habe, Thymushyperplasie nicht ohne weiteres mit Hyperplasie des lymphatischen Apparates identifiziert werden darf, zum anderen nach den Untersuchungen Hedingers das chromaffine System, wenigstens soweit hier das Mark der Nebennieren in Betracht kommt, sich bei Status thymicus einerseits und Hyperplasie des lymphatischen Apparates andererseits in grundsätzlicher Gegensätzlichkeit verhält, so erwachsen damit der Erklärung gewisse Schwierigkeiten.

Wiesel hat zuerst bei einem plötzlich verstorbenen Individuum mit Status thymico-lymphaticus eine Hypoplasie des chromaffinen Systems neben insbesondere Enge der Aorta und Hypoplasie der Genitalien feststellen können und sah in dieser inzwischen mehrfach anerkannten und wiederholten Beobachtung eine Stütze für die Annahme, „daß Individuen mit thymico-lymphatischer Konstitution sowie Hypoplasie des chromaffinen Systems geradezu für die Entwicklung der primären Addison'schen Krankheit prädestiniert seien“. Damit wäre ja die Kombination des Status thymico-lymphaticus mit dem Morbus Addisonii erklärt: Die Krankheit entstände auf dem Boden einer minderwertigen Konstitution, die unter anderen Merkmalen in der Hyperplasie der Thymus ihren Ausdruck findet. Nicht ohne weiteres freilich paßt in den Rahmen dieser Anschauung die Feststellung Hedingers, der bei reinem Status thymicus eine Hyperplasie der Nebennieren fand. Denn wenn auch nach Wiesel diese Hyperplasie

sich nicht auf die chromaffine Marksubstanz, sondern nur auf die Rindenzone erstrecken soll, so müssen wir doch der neuerdings mehr hervortretenden Vorstellungen uns erinnern, die enge funktionelle Beziehungen zwischen der Nebennierenrinde und der Marksubstanz annehmen (Goldzieher, Biedl, Landau).

Wie ich meine, darf man die Kombination des Morbus Addisonii mit der Hyperplasie der Thymus bzw. des lymphatischen Apparates nur unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachten und kann, ohne den Tatsachen Gewalt anzutun, mehrere Möglichkeiten annehmen.

Die Annahme scheint mir sehr wohl berechtigt, daß der Morbus Addisonii auf dem Boden entsteht, in dem auch die Hyperplasie der Thymus ihre Wurzeln hat, oder wenn man die Aorta angusta als Teilerscheinung einer abnormen Konstitution auffaßt, die uns durch ihre besonderen Merkmale als Status thymicus bzw. thymico-lymphaticus imponiert, aus dieser selbst hervorgeht. Die Hyperplasie der Thymus wäre bald als selbständige, der Nebennierenerkrankung und dem ihr zugrunde liegenden primären Zustande des Organs parallel gehende Erscheinung anzusprechen, bald auch dahin zu untersuchen, wieweit man in ihr eine Grundlage des Morbus Addisonii erblicken darf. In der Hyperplasie des lymphatischen Apparates vermag ich vorerst nur einen sekundären Vorgang zu erblicken. Dagegen ist die abnorme Enge des Aortensystems gewiß die Teilerscheinung einer minderwertigen Konstitution und scheint mir in der Ätiologie des Morbus Addisonii eine recht bedeutende Rolle zu spielen. Denn ich bin in der Tat der Ansicht Wiesels, daß die Erkrankung der Nebennieren durch einen hypoplastischen Zustand des Organes, insbesondere der chromaffinen Substanz, wesentlich bedingt wird, der seinerseits die Folge der mangelhaften Entwicklung der Organarterie ist. Allerdings könnte man daran denken, daß umgekehrt die Hypoplasie des arteriellen Systems abhängig wäre von einer Schädigung oder Störung gewisser funktionellen Wachstumsreize, gegeben in dem tonisierenden Adrenalin, jedoch spricht dagegen, daß die Hypoplasie der Aorta keine regelmäßige Erscheinung bei Morbus Addisonii ist. Daß die hypoplastischen Nebennieren ein günstiger Ansiedlungs- und Angriffspunkt für im Blute kreisende Tuberkelbazillen sind, dürfen wir annehmen. Andererseits wäre uns jene seltene genuine Sklerosierung der Nebennieren, wie sie als Grundlage mancher Fälle Addison'scher Krankheit gefunden wird, verständlich, wenn sich die Angaben Bartels und anderer Wiener Forscher (Kyrle, Falta, Wiesel) über die Neigung hypoplastischer Organe zur „Fibrosis“ bestätigen würden.

Jedenfalls kann in allen diesen Fällen von Morbus Addisonii eine gleichzeitige Hyperplasie der Thymus (und auch der Lymphdrüsen) als Konstitutionsanomalie ihre Erklärung finden, wenn auch die histologische Untersuchung in diesem Sinne spricht. Wir müssen eine Vermehrung der epithelialen Parenchymkomponente finden, also das Bild, das man als Markhyperplasie der Thymus zu bezeichnen pflegt. Das ist in der Mehrzahl der Fälle von Morbus Addisonii auch festzustellen.

Dieser Befund weist nach meinen früheren Ausführungen auf die Alteration der spezifischen Organzellen und ihrer Tätigkeit hin, die sehr wohl eine in der Konstitution begründete primäre sein kann, während die Schwellung des lymphatischen Apparates sekundär ist.

Wie diese letztere ist aber nach mehrfachen Äußerungen auch die abnorme Größe der Thymus als eine Folge der Nebennierenerkrankung angesprochen und mit der Hyperplasie des lymphatischen Apparates als reaktive Erscheinung angesehen worden. Soweit letztere nur lokalen Charakter trägt und etwa auf die Bauchhöhle sich beschränkt, hat man sie durch örtliche Verhältnisse zu erklären versucht und beispielsweise auf die Stauung im Abdominalkreislauf infolge Erkrankung der Nervi splanchnici zurückgeführt. Die allgemeine Lymphdrüenschwellung aber könnte als sekundärer Vorgang nur die Folge unbekannter toxischer Einflüsse sein, die man bei der Addison'schen Krankheit mit dem Ausfall der Nebennierenfunktion zwanglos annehmen kann. Wenn sich die Thymus mit ihrer lymphatischen Komponente an einer solchen, irgendwie begründeten Hyperplasie des lymphatischen Apparates beteiligt, muß das auch histologisch zum Ausdruck kommen. Und in der Tat kann man in manchen Fällen diese Vermehrung der Lymphoidzellen, die Verbreiterung der Rindenzone mit Zurücktreten der epithelialen Elemente finden. Ob das nur in solchen Fällen von Morbus Addisonii vorkommt, die nicht auf dem Boden einer abnormen Konstitution entstanden sind, oder ob auch in einer primär und epithelial vergrößerten Thymus die lymphoide Parenchymkomponente infolge sekundärer Wucherung überhandnehmen kann, ist mir nicht möglich zu entscheiden. Von vornherein darf man letzteren Vorgang sicher nicht von der Hand weisen. Das eine aber ist gewiß, daß die Hyperplasie der Thymus und des lymphatischen Apparates beim Morbus Addisonii eine Beurteilung nur unter strengster kritischer Würdigung des histologischen Thymusbefundes erfahren darf.

Was die Schwellung des lymphatischen Apparates anbelangt, so kann die Erklärung, die Wiesel seinen Befunden gegeben hat, doch nicht für alle Fälle Berechtigung haben, und man darf die Beobachtungen von Hypoplasie des chromaffinen Systems und Hyperplasie der Lymphdrüsen trotz vielfacher Bestätigung nicht als eindeutig auffassen. Ist es wirklich nötig, einen „Status lymphaticus“ anzunehmen, dessen Vorkommen uns noch als unbewiesen gilt? Niemand vermag zu sagen, ob nicht bei Hypoplasie der Nebennieren, die manchmal geradezu einer Aplasie gleichkommt und nicht selten fast bis zu völligem Fehlen der Marksubstanz sich steigern kann (Rößle), die Schwellung des lymphatischen Apparates bereits die Folge der mangelhaften Nebennierenfunktion und einer Überladung des Blutes mit toxischen Stoffwechselprodukten ist. Ich will die Skepsis nicht zuweit treiben, aber betonenswert scheinen mir doch die Schwierigkeiten, die sich einer sicheren Deutung der Hyperplasie der Lymphdrüsen entgegenstellen.

Wie bereits kurz erwähnt, ist die Behauptung viel zu weitgehend, der Morbus

Addisonii entwickle sich einzig und allein auf dem Boden einer Nebennierenhypoplasie. In nicht eben seltenen Fällen vermissen wir auch die wahre Enge des Aortensystems, aus der sich die Hypoplasie der Nebennieren erklären ließe, so daß wir mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß das erkrankte Organ ursprünglich ein anatomisch und funktionell vollwertiges war. Trotzdem kann die Thymusvergrößerung sowohl primärer wie auch sekundärer Natur sein, kann die Schwellung des lymphatischen Apparates von der Thymushyperplasie wie von der Nebennierenerkrankung abhängig sein. Das Fehlen der Aortenenge und Hypoplasie der Nebennieren schließt eine minderwertige Konstitution nicht aus, deren anatomische Merkmale erfahrungsgemäß in weiten Grenzen variieren und sich kombinieren können.

Ob auch Thymusveränderungen — solche der Lymphdrüsen wenigstens lokaler Natur scheinen nie zu fehlen — zuweilen beim Morbus Addisonii vermißt werden, vermag ich nicht zu sagen, weil man früher darauf nicht geachtet hat, auch jetzt bestimmte Angaben fehlen, und ich selbst, seitdem ich meine Thymusstudien betreibe, in den beobachteten Fällen stets die Thymus abnorm groß angetroffen habe. Es ist das namentlich bei tuberkulöser Erkrankung der Nebennieren eine um so auffälligere Erscheinung, als wir doch wissen, daß als deren Folge uns eine pathologische Involution der Thymus begegnen müßte. So bleibt die Vergrößerung der Thymus als sekundärer Vorgang kaum zu erklären, wenn wir einer ausgesprochenen Markhyperplasie begegnen, wie ich sie in zwei Fällen mit normal weiter Aorta und ohne Schwellung des lymphatischen Apparates sah und sie bei gleichzeitiger Rindenhypoplasie beispielsweise auch Schridde bei einem 9 jährigen Addisoniker schildert.

Wie beim unkomplizierten Status thymicus bzw. Status thymico-lymphaticus gewinnt man auch bei der Kombination dieser Befunde mit dem Morbus Addisonii und, wie ich noch ausführen werde, dem Morbus Basedowii den Eindruck, als stehe in allen diesen Fällen die Thymus unter einem anderen Gesetz als gewöhnlich — ein Grund mehr, eine primäre konstitutionelle Anomalie anzunehmen. Um eine solche handelt es sich meiner Überzeugung nach in den meisten Fällen von Morbus Addisonii mit abnorm großer Thymus. In diesem Sinne spricht die Vermehrung der spezifischen Organkomponente, deren Nachweis gestattet, bei der Betrachtung über die Bedeutung des abnormen Thymusbefundes die Schwellung des lymphatischen Apparates unberücksichtigt zu lassen.

Zunächst liegt ja in der Annahme einer reinen Thymusvergrößerung, eines Status thymicus, insofern eine Schwierigkeit, als sie nicht zu der bedeutsamen Entdeckung Hedingers zu passen scheint, daß beim Status thymicus das chromaffine System makro- und mikroskopisch sich nicht nur völlig normal verhält, sondern zuweilen sogar sich in einem übermäßig guten Entwicklungszustande zu befinden scheint. Es scheidet dann die Berechtigung aus, die Addisonische

Krankheit in solchen Fällen durch die Hypoplasie der Nebennieren mitbedingt sein zu lassen, was ja aber, wie erwähnt, auch keineswegs gesetzmäßig ist.

Des weiteren aber läßt sich sehr wohl an die H e d i n g e r sehe Feststellung anknüpfen. Wie ist sie denn überhaupt zu deuten? Müssen wir annehmen, daß die abnorme Thymusgröße das Primäre darstellt und das chromaffine System zu besonderer Entwicklung und Funktion anregt, oder ist umgekehrt die Thymushyperplasie erst die Folge der letzteren Vorgänge? Wenn wir solche Wechselbeziehungen zwischen den beiden innersekretorischen Organen näher feststellen wollen, so handelt es sich, um mit L u b a r s c h zu reden, „zweifelloso um eine der schwierigsten Fragen der Physiologie und Pathologie, um ein Gebiet, auf dem vor voreiligen Schlüssen auf das dringendste gewarnt werden muß, da vielfach die chemischen Grundlagen der Lehre noch zu schaffen sind und die Exstirpations- und Extraktinjektionsversuche an Tieren oft widerspruchsvolle Ergebnisse zeitigen und überhaupt diese Eingriffe zu grobe sind, um ohne weiteres Schlüsse auf die normalen Vorgänge zu gestatten“. Ich darf wohl auf die einleitenden Ausführungen dieser Abhandlungen verweisen. Jedenfalls kann sich aus der funktionellen Korrelation der Thymus und der Nebennieren (als Sitz chromaffiner Substanz) eine wechselseitige Beeinflussung derart ergeben, daß gesteigerte Tätigkeit des einen Organes auch das andere zu lebhafterer, auf Ausgleich bestrebter Funktion anregt. Die in meinem Institut von A d l e r vorgenommenen Versuche sprechen in diesem Sinne. Das wäre ein notwendiger Parallelismus funktioneller Inanspruchnahme, der auch in der physiologischen Organentwicklung sich geltend machen muß und auf den möglicherweise die von W i e s e l hervorgehobene verhältnismäßig starke Entwicklung der Nebennieren bei Neugeborenen und Kindern und die gleichmäßige Rückbildung der Thymus und der Nebennieren bei älteren Kindern hinweist. W i e s e l beruft sich noch auf die Arbeiten von K o h n , T h o m a s und K e r n , die zeigen, „daß die physiologische Involution gewisser Abschnitte beider Nebennierensysteme und der Thymus in gleichen Zeitabschnitten abläuft“.

Dann aber kann auch ein Antagonismus so zur Geltung kommen, daß der Ausfall oder Nachlaß der einen Organfunktion zugleich den Wegfall bestimmter Hemmungen bedeutet und zur Vergrößerung und funktionellen Belebung des zweiten Organes Anlaß gibt. Insbesondere hat neben B i e d l und der Wiener Schule M ü n z e r in letzter Zeit näher ausgeführt, daß die Drüsen mit innerer Sekretion zum Teil paarweise zu allerdings auch ineinandergreifenden Reihen und Gruppen geordnet sind, deren Glieder sich in ihrer Tätigkeit gegenseitig hemmen. Wie bei Wegfall dieses hemmenden Einflusses sofort eine Hypersekretion des von den Fesseln des Antagonisten befreiten Organes einsetzt, hat z. B. R o g o w i t s c h durch die experimentelle Erzeugung einer Hypertrophie der Hypophyse nach Schilddrüsenexstirpation gezeigt.

In diesem Sinne nun glaube ich auch den Befund einer abnorm großen Thymus in der Mehrzahl der Fälle von Morbus Addisonii deuten zu dürfen. Meine Annahme deckt sich nicht allein mit der Auffassung K a h n s , sondern auch mit der aller-

dings rein theoretisch begründeten Wiesels. Letzterer schreibt: „Durch die starke Verminderung des thymusdepressorischen Adrenalins kann es leicht zu einem Ausbleiben der physiologischen Involution der Thymus kommen, falls die Erkrankung noch vor der physiologischen Involution der Thymus einsetzt, oder aber das Organ kann später zu neuer Tätigkeit durch den Wegfall der hemmenden Substanz erwachen.“ Mir scheint die abnorme Thymusgröße bedingt zu sein durch gestörte Wechselbeziehungen im endokrinen System, insbesondere zwischen Thymus und Nebennieren, und in alledem eine Konstitutionsanomalie gegeben zu sein, auf deren Boden der Morbus Addisonii erwächst. Die Thymusanomalie ist primär vor der Krankheit vorhanden. Daß auch eine sekundäre Hyperplasie vorkommt, scheint aus Beobachtungen wie einer von mir beschriebenen hervorzugehen, wo ich unter dem Mikroskop die unverkennbaren Zeichen einer früher im Gange gewesenen Involution nachweisen konnte.

Für meine Anschauung sprechen noch weitere Beobachtungen. So hat Matti bei seinen Untersuchungen über die Wirkung der experimentellen Thymusausschaltung den bestimmten Eindruck gewonnen, es trete nach der Thymusexstirpation bei den Versuchstieren eine deutliche Hypertrophie des Nebennierenmarkes bzw. der chromaffinen Zellen ein. Die von ihm beschriebenen Bilder gleichen völlig der von Stoerk und Haberer beschriebenen epithelartigen Aufquellung, Wucherung und alveolären Anordnung der Markelemente. Es würde diese Beobachtung möglicherweise einem physiologischen Vorgange entsprechen, wenn man dem Gedankengange Hornowskis folgt, daß die Thymus in ihrem rein epithelialen Zustande, also etwa in den drei ersten Embryonalmonaten, die größte Aktivität besitzt, das chromaffine System aber sich erst vom vierten Embryonalmonat ab regelmäßig entwickeln kann, wenn die Durchsetzung der Thymus mit Lymphozyten fortschreitet, die Aktivität des Organs und damit der Antagonismus zum chromaffinen System nachläßt. Matti zieht denn auch aus seiner Beobachtung einen Schluß, der ganz der von mir früher geäußerten Anschauung entspricht, wenn er sagt „zwischen Thymus und Nebennieren bestehen gegenseitige hemmende, depressorische Einflüsse“. Ebenso wie man in dieser Weise also eine Hypertrophie des Nebennierenmarkes auf die Ausschaltung der hemmenden Thymusfunktion zurückführen kann, muß es auch statthaft sein, eine Hyperplasie der Thymus aus dem Wegfall der spezifischen Funktion des Nebennierenmarkes zu erklären. Versuche Boinefs und Calogeros, die unter gewissen Umständen eine Hypertrophie der Thymus nach Entfernung der Nebennieren, und zwar eine um so erheblichere sahen, je länger die Versuchstiere am Leben blieben, lassen sich zum Beleg dieser Anschauung heranziehen.

Es scheint mir aber der Versuch Mattis die Annahme zu begründen, daß, ebenso wie die Hypertrophie des Nebennierenmarkes eine Folge der Thymusausschaltung sei, umgekehrt Thymushyperplasie immer mit einer Hypoplasie des chromaffinen Systems verbunden sein müsse, nicht ganz glücklich. Wenn es nötig sein soll, einen scheinbaren Widerspruch zwischen der Feststellung He-

dingers, daß reine Thymushyperplasie sich nicht mit Hypoplasie der Nebennieren vergesellschaftet findet und der experimentellen Beobachtung der Nebennierenhypertrophie nach Exstirpation der Thymus und den sich aus ihr ergebenden Folgerungen zu erklären, so mag doch die Frage aufgeworfen werden, ob jener Widerspruch nicht künstlich konstruiert ist. Auf den primären Ausfall der Thymus folgt eine Hypertrophie der antagonistischen Nebenniere, auf den primären Ausfall der letzteren wahrscheinlich eine Vergrößerung der antagonistischen Thymus. Der Antagonismus beider Organe wird bestimmt sein durch das Maß ihrer funktionellen Inanspruchnahme im Rahmen eines physiologischen Gleichgewichtszustandes. Wie nun, wenn dieser durch die primäre Hyperplasie eines Organes gestört ist? Ist da der Schluß richtig, diese primäre Hyperplasie des einen Organes bedinge die Atrophie bzw. Hypoplasie des anderen? Ich meine das nicht und glaube vielmehr, daß die Hyperplasie und Funktionssteigerung der Thymus zu einer möglichst ausgleichenden gleichsinnigen Veränderung der Nebennieren im Sinne des oben erwähnten Parallelismus und umgekehrt führt. Dann haben wir in der Annahme einer primären Thymushyperplasie mit einem Male die Erklärung für Hedingers Befunde und brauchen keine Widersprüche zwischen ihnen und Mattis Beobachtungen zu sehen. Wenn Matti ausführt, daß die Thymus möglicherweise erst im postfötalen Leben zur Funktion gelange, also bei Neugeborenen, auf die sich Hedingers Feststellung allein bezieht, noch nicht zur Atrophie des Nebennierenmarkes geführt haben könne, wenn er weiter auf jene Fälle von Morbus Addisonii verweist, in denen sich Hyperplasie der Thymus und des lymphatischen Apparates findet, und offenbar in einem primären „Status thymico-lymphaticus“ die Ursache der Hypoplasie des chromaffinen Systems sieht, so muß ich dem entgegenhalten, daß diese letztere viel eher als die primäre Teilerscheinung einer besonderen Konstitution gelten darf, die keine weitere Erklärung fordert.

Für Matti ist Thymushyperplasie stets dasselbe. Er rechnet nicht damit, daß in der Thymus zwei biologisch verschiedenwertige Komponenten vorhanden sind und durch ihre Vermehrung jeweils den Charakter der Organvergrößerung bestimmen können. Die Vermehrung der Lymphozyten stemmelt die hyperplastische Thymus zur Teilerscheinung einer allgemeinen Schwellung des lymphatischen Apparates, die Vermehrung der epithelialen Komponente gibt ihr ein Gepräge, in dem nach meiner Anschauung die Steigerung einer spezifischen Organfunktion durch Wegfall von Hemmungen oder Steigerung der Inanspruchnahme zum Ausdruck kommt. Diese letztere Form kann primär oder sekundär entstehen, scheint mir aber hauptsächlich primär im Rahmen einer besonderen, und zwar minderwertigen Konstitution vorzukommen. In dieser Anschauung findet der Befund einer isolierten Vergrößerung der Thymus ohne gleichzeitige Lymphdrüenschwellung seine Erklärung.

Auch W i e s e l scheint mir, obwohl er ausdrücklich betont, „daß Status thymicus und Status lymphaticus grundverschiedene Dinge sind“, der Trennung beider nicht richtig Rechnung zu tragen, wenn er den Status thymico-lymphaticus ohne weiteres und grundsätzlich zum Status lymphaticus zählt. Dann müßte ja notwendigerweise beim Morbus Addisonii immer die Vergrößerung der Thymus mit der des lymphatischen Apparates identifiziert werden, was nach meinen Untersuchungen und Ausführungen falsch ist. Wenn wir zugeben, daß bei Veränderungen der Nebennieren bzw. der in ihnen enthaltenen chromaffinen Substanz auch eine solche der Thymus als unmittelbare Folge der Organkorrelation sich findet und daß die primäre wie sekundäre Thymushyperplasie in diesem Sinne spezifischen Charakter zeigt, wenn wir andererseits annehmen, daß die Erkrankung der Nebennieren durch Anhäufung toxischer Stoffe im Blute den lymphatischen Apparat in einen Reizzustand versetzen kann, so ist es auch nicht angängig, eine Thymusvergrößerung ausschließlich auf die Hyperplasie der lymphoiden Organkomponente zurückzuführen. Man muß mit der Möglichkeit rechnen, daß die epitheliale und die lymphoide Komponente aus ganz verschiedenen Ursachen zur Hyperplasie des Organes beitragen können. Nur daß in dem einen Falle diese Teilerscheinung und Ausdruck eines Status, einer besonderen Konstitution sein kann, für den anderen Fall aber eine gleiche Deutung des Befundes sehr zweifelhaft bleibt.

Ich bin mir wohl bewußt, daß damit die Möglichkeiten der Erklärung des sogenannten Status thymico-lymphaticus bei A d d i s o n scher Krankheit zunehmen und die Lösung des Problemes schwieriger wird, aber ich ziehe mit meinen Ausführungen nicht nur die logische Folgerung aus dem Ergebnis meiner Untersuchungen über die Natur der Thymuszellen, sondern glaube auch, für sie in dem mikroskopischen Befunde an hyperplastischen Thyminen bei Morbus Addisonii eine Stütze zu finden. Jeder Einzelfall ist zu analysieren, schon im Hinblick auf die Erklärung der A d d i s o n schen Krankheit selbst.

Es ist wohl deutlich genug von mir zum Ausdruck gebracht, daß ich weit entfernt von einer einseitigen Auffassung des anatomischen Bildes und seiner Genese bin, aber im Grunde will ich doch noch einmal meine Überzeugung betonen, daß der Morbus Addisonii vorwiegend auf dem Boden einer abnormen Konstitution entsteht und daß auch die Thymushyperplasie deren primäre Teilerscheinung ist. Funktionell manifestiert sie sich in einer Störung des endokrinen Systems, insbesondere der Alteration des Sympathikustonus. Und auch hier sollen die zwischen dem Nervensystem und den endokrinen Drüsen bestehenden Wechselbeziehungen nicht unerwähnt bleiben, die darin bestehen, daß das Adrenalin einmal durch die sympathischen Nervenendigungen auf die Gefäßmuskulatur wirkt, während seine Produktion selbst durch in der Bahn des Splanchnikus verlaufende sekretorische Fasern (B i e d l, A s c h e r) beherrscht wird.

Ich komme nunmehr auf die Beziehungen, die zwischen der Thymus und der

Schilddrüse bestehen, zu sprechen. Daß diese außerordentlich innige sind, kann heute nicht mehr bezweifelt werden.

Seit der anscheinend ersten kurzen Notiz Markhams aus dem Jahre 1858, der den Befund einer apfelgroßen Thymus bei der Sektion einer 54 jährigen Basedowkranken erhob, ist eine namentlich in den letzten Jahren gewaltig angeschwollene kasuistische und statistische Literatur über diese Koinzidenz entstanden. Von neueren Autoren will ich nur v. Hansemann, v. Gierke, Thorbecke, Rößle, Capelle, Matti, Melchior und Klose nennen, im übrigen aber auf meine und der drei letztgenannten wie Wiesels ausführliche Zusammenstellung verweisen.

Es scheint so, als habe Moebius sich zuerst Gedanken über die abnorm große Thymus beim Morbus Basedowii gemacht, denn ich fand folgenden Satz in seiner bekannten Monographie: „Sollte die Größe der Thymus bei Basedowkranken mehr sein als ein zufälliger Befund, so würde damit dargetan, daß angeborene Bedingungen vorhanden sind, wenn auch die Basedowsche Krankheit erst relativ spät im Leben zu beginnen scheint.“ Diese bedeutsamen, auch von Matti, Melchior und Klose zitierten Worte kann man doch kaum anders auffassen, als daß Moebius an eine ätiologische Bedeutung der Thymus dachte. Nun ist inzwischen durch zahlreiche Einzelerfahrungen wie namentlich statistische Zusammenstellungen belegt worden, daß der Befund einer abnorm großen Thymus beim Morbus Basedowii nicht nur kein zufälliger, sondern im Gegenteil ein sehr häufiger¹⁾, fast konstanter und von wahrscheinlich größter Wichtigkeit ist. Auf die kleinen Statistiken Bonnets und Mc Cardies ist zunächst die Thorbeckes und dann die Capelles gefolgt, der unter 60 einwandfreien Fällen von Morbus Basedowii in 79% bei der Autopsie eine große Thymus fand. Und zwar waren unter 19 an interkurrenten selbständigen Krankheiten verstorbenen Basedowkranken 44% (8) Thymusträger, unter 17 klinisch und pathologisch am reinen Morbus Basedowii Verstorbenen 82% (14), endlich unter 22 in unmittelbarem Anschluß an eine Strumaoperation verstorbenen Basedowkranken 95% (21) Thymusträger. Melchior hat neuerdings das Vorkommen einer abnorm großen Thymus bei floridem Morbus Basedowii auf 80—90% berechnet, während Matti 75% für die den tatsächlichen Verhältnissen besser entsprechende Zahl hält, die aber Klose sogar mit 100% angibt, indem er dazu schreibt: „Wir stehen auf dem Standpunkte, daß es keinen Basedow ohne Thymusvergrößerung gibt.“

Wenn man berücksichtigt, daß alle diese Berechnungen sich nur auf Sektionsbefunde stützen, so erklären sich die an sich nicht wesentlichen Differenzen leicht aus der Zufälligkeit. Ich selbst habe unter 10 Autopsien nach einer Strumaoperation verstorbener Basedowkranker nur einmal die abnorm große Thymus vermißt und kann daher nur der Ansicht sein, daß die abnorme Thymusgröße eine Organveränderung darstellt, die beim Morbus Basedowii als fast konstante und typische Erscheinung zu bezeichnen ist. Ohne Zweifel wird, wie aus v. Hansemanns, Chiaris, Simmonds u. a. Beobachtungen hervorgeht, nicht selten die Thymus nicht vergrößert, ja selbst mehr weniger stark rückgebildet gefunden, aber das könnte man sich, wie ich bereits früher meinte, so erklären, daß die ursprünglich vergrößerte Thymus im Verlaufe einer langen, zu Kachexie führenden Basedowschen Krankheit einer pathologischen Involution anheimfiel. Melchior und Klose haben sich dieser Auffassung angeschlossen. Heute aber habe ich Bedenken, ob sie richtig ist, auf die ich noch näher eingehen werde.

¹⁾ Auch in dem letzten Berichte Orths über die Tätigkeit im Charité-Leichenhause im Jahre 1911 fällt der konstante Befund einer abnorm großen Thymus bei Morbus Basedowii auf.

Zu der sicheren Feststellung, daß die Thymusvergrößerung eine sehr häufige Erscheinung beim Morbus Basedowii ist und sogar, wie Capelle sich ausgedrückt hat, „ein Indikator der Schwere“ des Leidens ist, kommt aber weiterhin die Beobachtung abnorm großer Thymen auch bei einfachen Strumen.

Sie hat zuerst Asthley Cooper erwähnt und in der Folgezeit ist sie oft bestätigt worden, so von Virchow, Gluck, in neuerer Zeit von Rößle, v. Hansemann, mir selbst und Klose und Matti. Beachtenswerterweise trifft man diese Koinzidenz keineswegs allzu selten schon im frühesten Kindesalter, ja nach Hedinger selbst bei Neugeborenen. Matti berichtet über nicht weniger als 19 Neugeborene mit Thymushyperplasie (Gewicht bis zu 26 g) und Struma congenita (Gewicht bis zu 19 g).

Unter diesen Umständen, auf die ich allerdings nur in aller Kürze hinweisen konnte, drängt sich die Frage auf, welcher Art die zwischen Thymus und Schilddrüse bestehenden, im anatomischen Befunde zum Ausdruck kommenden Beziehungen sind. Insbesondere ist es von größter Tragweite, festzustellen, welche Bedeutung der abnorm großen Thymus beim Morbus Basedowii zukommt. Handelt es sich um einen primären Zustand, den wir etwa ätiologisch für den Ausbruch der Krankheit, also die Störung der spezifischen Schilddrüsentätigkeit verantwortlich machen können? Oder liegt eine sekundäre Organveränderung vor? Oder endlich können wir mit beiden Möglichkeiten rechnen?

Die Annahme eines Stauungszustandes in der Thymus allein, wie ihn Rehn in Erwägung zog, oder in Schilddrüse und Thymus zugleich nach Dornitschenko kann uns die abnorme Größe der Thymus bei Struma simplex und basedowica nicht in befriedigender Weise erklären. Auf die Unhaltbarkeit der Anschauung v. Hansemanns habe ich bereits hingewiesen. Ganz abgesehen davon, daß sie keine Stütze im Verlauf der Lymphbahnen findet und, wie Capelle und auch Kocher betonen, es überhaupt nicht feststeht, ob das spezifische Sekret der Schilddrüse, also auch das krankhaft veränderte, durch die Lymphbahnen abfließt, tragen sie in keiner Weise dem Ergebnis der neueren morphologischen und physiologischen Thymusforschung Rechnung, die das Organ in die Gruppe der endokrinen Drüsen einreicht. Wie ich denn auch finde, ist v. Hansemanns Ansicht nahezu einhellig, so zuletzt von Matti und Basch, abgelehnt worden, und da Lubarsch ihr keine Erörterung widmet, so darf man wohl annehmen, daß sie auch ihm überhaupt nicht diskutabel erscheint. Die Thymus ist weder eine regionäre Lymphdrüse noch verhält sie sich wie eine solche.

Wir können allein die innersekretorische Natur beider Organe, ihre Verwandtschaft, ihre korrelativen Beziehungen dem Urteil zugrunde legen. Was wissen wir da nun?

1. Die Thymus und die Schilddrüse sind beide sogenannte branchiogene Organe, sie nehmen ihren Ursprung aus dem Entoderm benachbarter Kiementaschen. Die räumlichen Beziehungen bleiben während der Entwicklung lange und oft auch dauernd gewahrt. Bei der Katze findet sich nach den Untersuchungen A. Kohns ein inniger organischer Zusammenhang beider Organe. Beim Menschen lassen sich nicht nur am unteren Pole der Schilddrüsenlappen, sondern gelegentlich

auch in ihnen selbst Thymusgewebsinseln nachweisen, die sich teils aus der entwicklungsgeschichtlichen Verschiebung der Thymus, teils aus der Bildung einer Thymusanlage auch aus der vierten Kiementasche erklären. Man hat sogar von einem „organischen Durcheinanderwachsen“ beider Organe gesprochen. Die Annahme liegt nahe, daß sich zwei entwicklungsgeschichtlich so eng zusammengehörige Organe auch in ihrer funktionellen Differenzierung nicht allzuweit voneinander entfernen, wie sich im folgenden bestätigt.

2. Es scheint ein Parallelismus in der Größe beider Organe zu bestehen derart, daß einer kleinen Schilddrüse eine kleine Thymus, einer großen dagegen auch eine große Thymus entspricht und die Beeinflussung in diesem Sinne eine gegenseitige ist. Nach den Angaben *Schilders*, *Erdheims* u. a. findet sich bei kongenitalem Myxödem eine kleine Thymus, umgekehrt läßt sich auf die oben besprochenen Fälle von großer Thymus bei Kropfbildung Bezug nehmen. Namentlich aber hat sich experimentell nachweisen lassen, daß eine Verkleinerung der Schilddrüse eine Atrophie der Thymus, die Exstirpation der letzteren eine Verkleinerung der Schilddrüse zur Folge hat (*Lucien und Parisot*, *Hart und Nordmann*, *Basch* u. a.). *Basch* konnte auch durch Implantation von Schilddrüsenewebe eine Thymushyperplasie und durch Einpflanzung von Thymus eine Vergrößerung der Schilddrüse bei jungen Hunden erzeugen, so daß er schließt, es bestehe „ein funktioneller Parallelismus, eine funktionelle Synergie zwischen den beiden Organen“.

3. Bereits in der Einleitung habe ich der Beziehungen der Schilddrüse wie der Thymus zum chromaffinen System gedacht. Beim Morbus Basedowii, aber auch bei einfacher Struma, hat man einen gesteigerten Adrenalingehalt des Blutes nachweisen können und dies auf die Sensibilisierung des chromaffinen Systems durch das Schilddrüsensekret bezogen (*Kostlivy*, *Gottlieb*). Es sei aber schon hier daran erinnert, daß nach Beobachtungen *Schmorls* und *Ingiers*, die sich mit gewissen, noch zu erörternden histologischen Befunden in Einklang bringen lassen, mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß bei eher geringer Adrenalinproduktion eine mangelhafte Zerstörung des Adrenalins im Blute stattfindet. Den Einfluß des Thymusextraktes auf die Adrenalinproduktion habe ich durch *Alder* feststellen lassen; sie erfährt stets eine Steigerung. Schilddrüse und Thymus dürften beide durch Wirkung auf den Sympathikus zur Adrenalinämie führen.

4. Es besteht nach den verdienstvollen Untersuchungen *Baschs* eine weitgehende Ähnlichkeit im Verhalten des Pupillarapparates bei schilddrüsenlosen und thymuslosen Hunden. Nicht nur reagiert die Pupille beider auf Atropin stärker als die der Vergleichstiere, sondern es läßt sich auch eine starke Adrenalinmydriasis nachweisen, die bei gesunden Hunden nie eintritt. Die Adrenalinwirkung, die nach *Basch* sowohl in einer Steigerung der Erregbarkeit des N. oculomotorius wie auch des sympathicus beruht, zeigt sich beim thyrektomierten Tiere schon wenige Stunden nach der Operation, beim thymektomierten dagegen erst nach

einigen Wochen. Auch die elektrische Erregbarkeit des peripheren Nervensystems bietet die gleiche Differenz.

Es entsprechen diese Versuche den bekannten Untersuchungen O. L o e w i s über die Wirkung des Adrenalins auf die Pupille pankreasloser Hunde, die von grundlegender Bedeutung geworden sind. Nun sehen wir gleiche Resultate nach Entfernung dreier verschiedener Drüsen mit innerer Sekretion und das läßt uns daran denken, daß auch nach Ausschaltung anderer endokriner Drüsen ähnliche Beobachtungen zu machen seien, aus denen der innige funktionelle Zusammenhang des gesamten polyglandulären Systems endokriner Organe hervorginge. Wir haben keine für eine innersekretorische Drüse allein spezifische Erscheinung vor uns, ebensowenig wie die Steigerung der Erregbarkeit des peripherischen Nervensystems eine streng spezifische ist. Dasselbe gilt auch bezüglich der Beziehungen der Schilddrüse wie der Thymus zum Knochenwachstum und der Entwicklung überhaupt, deren ich hier kurz gedenken will zum besseren Verständnis meiner späteren Mitteilung über die experimentelle Thymusausschaltung. Also

5. die Thymus und die Schilddrüse charakterisieren sich besonders deutlich als sogenannte „Wachstumsdrüsen“ (B a s c h). Was der Wegfall der Schilddrüsenfunktion für die Entwicklung des Skelettes wie auch des Gesamtorganismus bedeutet, lehren uns genügend die Erfahrungen über die menschliche Athyreosis. Die Ergebnisse des Tierexperimentes lassen an eine ähnliche Bedeutung des Ausfalles der Thymusfunktion denken, der jedoch im Gegensatz zu jenem sich nur vorübergehend geltend macht, wie ich in Übereinstimmung mit B a s c h betonen möchte. Aus den Versuchen B a s c h s, H a r t s und N o r d m a n n s, K l o s e s und V o g t s, R a n z i s und T a n d l e r s, M a t t i s geht mit Sicherheit hervor, daß die Ausschaltung der Thymus entwicklungshemmend auf den Organismus wirkt. B a s c h formuliert seine Vorstellung folgendermaßen:

„Die das Wachstum beschleunigende Wirkung der Thymus scheint sich zunächst gleichförmig auf das ganze Skelett zu beziehen. Die Tätigkeit der Thymus ist aber gegenüber der Schilddrüse eine mehr begrenzte, und dort, wo der Einfluß der Thymus auf das Wachstum bereits aufgehört hat, kann die fortschreitende Entwicklung noch durch die mächtigere Schilddrüse gefördert werden.“

In der Tat wird diese Anschauung wesentlich gestützt durch interessante, auch von H a m m a r für bedeutsam erachtete Versuche G u d e r n a t s c h s.

Gleichentwickelte Kaulquappen erhielten in Gruppen als Nahrung Kalbsthymus, Rinderschilddrüse, Rindsleber. Die mit Thymus gefütterten Tiere entwickelten sich zunächst weit schneller als die der beiden anderen Gruppen, jedoch ließ dieses abnorme Wachstum bald nach und erreichte schließlich sogar nicht mehr das der mit Leber gefütterten Tiere; es war eine deutliche Hemmung der Leibesdifferenzierung festzustellen. Dagegen blieben die mit Schilddrüse gefütterten Quappen zwar an Körperlänge auch zurück, zeigten aber eine auffällig rasche Differenzierung, so daß die Extremitäten schon in Bildung waren, als die Tiere der beiden anderen Gruppen noch keine Spur davon erkennen ließen. B a s c h konnte diese Beobachtungen bestätigen.

6. Von der größten Bedeutung scheinen mir jedoch die Erfahrungen der menschlichen Pathologie zu sein, die darauf hinweisen, daß Hyperfunktion bzw. Dysfunktion der Thymus fast die gleichen klinisch-anatomischen Erscheinungen

wie Hyper- und Dysfunktion der Schilddrüse hervorzurufen vermag. Ich nehme Bezug auf den Morbus Basedowii und wiederhole meinen bereits vor Jahren geschriebenen Satz: „Fast mit jeder einzelnen Erscheinung dieser rätselhaften Krankheit finden wir Persistenz bzw. Hyperplasie der Thymus vereint auftreten, ohne daß gerade das Krankheitsbild selbst des Morbus Basedowii in offenkundige Erscheinung träte.“ Ich verweise auf die Strumabildung, die Adrenalinämie, die Veränderung des Herzens, die Tachykardie, das Auftreten präkordialer Angstzustände. In einem Falle plötzlichen Todes eines jungen Mannes bei abnorm großer Thymus konnte ich nachträglich eine Anamnese erheben, die, wenn auch in nicht besonders ausgeprägtem Maße, typisch für den Morbus Basedowii war. Meines Erachtens läßt sich leicht eine Brücke schlagen zwischen dem sogenannten Thymustode kleiner Kinder, dem plötzlichen Tode junger Leute mit abnorm großer Thymus und dem postoperativen Basedowtod, und diese Nebeneinanderstellung ist für mich der wichtigste Grund gewesen, alle diese Zufälle auf eine Hyper- bzw. Dysthymisation zu beziehen. Ebenso wie man nach den Erfahrungen G a r r è s u. a. den Eindruck gewinnt, als ließe sich durch die Thymusexstirpation allein das klinische Bild zum Besseren beeinflussen und sich die Gefahr des plötzlichen Basedowtodes herabmindern, so zeigt die Mitteilung J o s. S c h u m a c h e r s das allmähliche Abklingen der bedrohlichen Erscheinung der Hyperthymisation bei Kindern besonders deutlich.

Auch der Erkrankung der Skelettmuskulatur muß gedacht werden. Es muß fraglich bleiben, ob die von P l o c und M e y e r bei plötzlich verstorbenen Jünglingen mit abnorm großer Thymus beobachteten zitternden Muskelzuckungen in Beziehung zur Thymus stehen, eine Steigerung der Erregbarkeit entspricht jedenfalls nicht, wie ich M a t t i gegenüber betonen möchte, dem Ergebnis des Tierexperimentes (B a s c h, K l o s e). Dagegen scheint es sicher, daß irgendein Zusammenhang zwischen abnormer Thymusgröße und der Myasthenie besteht, worauf bereits die Untersuchungen H u n s und L i n k s hinweisen. Bekanntlich ist ja die Myasthenia gravis fast stets mit typischem Morbus Basedowii vergesellschaftet und wird in allen neueren Arbeiten auf eine Störung der inneren Sekretion zurückgeführt. M a k e l o f f insbesondere hat das Krankheitsbild der Myasthenie als Ausdruck einer polyglandulären Erkrankung aufgefaßt. Da nun ein von S a u e r b r u c h operierter, später von S c h u m a c h e r und R o t h eingehender beschriebener Fall von Myasthenie durch Thymektomie der Heilung entgegengeführt werden konnte, so scheint damit die Richtigkeit der Annahme bewiesen, daß die abnorme Größe der Thymus und die mit ihr verbundene Hyperfunktion das Leiden entweder verursacht oder wenigstens wesentlich ungünstig beeinflußt. Die Thymus könnte, wie O p p e n h e i m schreibt, dadurch wirken, „daß sie toxisch wirkende Produkte in den Kreislauf bringt“. Die von O p p e n h e i m aber zugleich angenommene Disposition kommt für mich in dem abnormen Verhalten der Thymus selbst zum Ausdruck.

Wie in einer ganzen Anzahl von Fällen fehlte auch in dem S c h u m a c h e r -

Rothschen Falle von Myasthenie die Anhäufung von Rundzellen in der Muskulatur, die Weigert zuerst beschrieben und als Metastasen einer maligne entarteten Thymus aufgefaßt hat. Es ist wohl heute sicher, daß es sich weder um Metastasen noch überhaupt um spezifische Thymuselemente handelt, vielmehr um Infiltrate lymphoider Elemente, die vielleicht der oft hochgradigen Blutlymphozytose entsprechen. Aus eigener Erfahrung kann ich leider nicht Stellung zu dieser Frage nehmen.

Was geht nun aus allen diesen Feststellungen hervor? Ohne Zweifel zunächst das, daß die Thymus und die Schilddrüse eine gleichsinnige Funktion ausüben, ohne daß man an eine absolute Übereinstimmung zu denken braucht. Das können wir schon deshalb nicht annehmen, weil es im menschlichen Organismus zwei verschieden differenzierte Organe mit ausschließlich gleicher Funktion nicht gibt und, selbst wenn sie sich einander ersetzen können, doch immer mit dem Verlust des einen oder des anderen Organs eine spezifische Eigenschaft auch noch so geringer Bedeutung verloren geht. Sehen wir aber von dieser wahrscheinlichen Differenz, über die sich zurzeit irgendetwas Bestimmtes nicht aussagen läßt, ab, so ergibt sich doch die Berechtigung, beim Morbus Basedowii die Vergrößerung der Schilddrüse und die der Thymus als koordinierte Erscheinungen anzusprechen und namentlich auf Grund chirurgischer Erfahrungen die Schwere des Krankheitsbildes auf eine Summation der Funktion beider Organe zurückzuführen. Ein Antagonismus besteht zwischen Thymus und Schilddrüse auf keinen Fall, wie schon Rößle gegenüber v. Gierke betont hat, denn diese Annahme findet weder in klinischen Erfahrungen noch in experimentellen Ergebnissen eine Stütze. Auch die Anschauung Gebeles, daß Schilddrüse und Thymus füreinander einspringen können und vikariierende Organe sind, erweist sich als unhaltbar. Sie vermag weder die klinischen Erscheinungen und anatomischen Befunde beim Morbus Basedowii zu erklären noch findet sie im Tierexperiment Rückhalt. Basch hat jüngst noch die Versuche Gebeles nachgeprüft und gefunden, daß auch Thymus im Überschuß nicht imstande ist, die ausgeschaltete Schilddrüse im Körperhaushalte zu ersetzen. Nun hat Rößle gemeint, die abnorme Größe der Thymus und die mit ihr gegebene Steigerung der Funktion beim Morbus Basedowii sei möglicherweise bedingt durch eine Steigerung der Nachfrage nach dem spezifischen Sekret, der die Schilddrüse trotz ihrer Hypertrophie nicht zu genügen vermöge. Aber ich kenne keinen einzigen anatomischen Befund, keine einzige klinische Erscheinung, die auf eine solche primär gesteigerte Nachfrage hinwiese, nicht vielmehr sekundärer Natur wäre. Es befriedigt mich auch dieser Versuch, Schilddrüsen- und Thymusschwellung auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen, ebensowenig wie die Meinung Hoennickes, der beide als einander parallel gehende Veränderungen aus besonderer konstitutioneller Ursache ansieht. Trotzdem scheint mir diese Ansicht nicht nur sympathisch, sondern auch bemerkenswert zu sein.

Eine befriedigende Antwort dürfen wir m. E. nur aus der Lösung der Frage erhoffen, ob die Schilddrüse oder ob die Thymus primär erkrankt bzw. sich verändert und sekundär zur Hyperplasie des anderen Organes führt. Und da stoßen die Meinungen hart aufeinander.

Die einen nehmen an, daß die Thymusvergrößerung stets die Folge der Schilddrüsenerkrankung ist, so z. B. *Basch* und *Klose*. *Basch* führt aus, wenn man die Struma als den konstantesten Befund und die eigentliche Ursache des Morbus Basedowii ansehe, so könne man die Thymushyperplasie so am einfachsten erklären, daß man sie auf die funktionelle Synergie beider Organe zurückführe, die bedinge, daß die regere Tätigkeit der Schilddrüse auch eine erhöhte Arbeitsleistung der Thymus veranlasse. Aber „diese Art der Entstehung der Thymushyperplasie beim Basedow hätte allerdings zur Voraussetzung, daß man annehmen müßte, daß die Anfänge der Schilddrüsenveränderung in solchen Fällen noch in eine Zeit zurückreichen, in welcher die Thymus noch nicht völlig zurückgebildet war oder noch leicht zur Reviveszenz (zum neuerlichen Wachstum) gebracht werden konnte“. Unter Hinweis auf *Kocher* und *Holmgreen* denkt *Basch* an eine Disposition zum Morbus Basedowii. Während *Basch* aber trotz nachweisbarer Beziehungen eine besondere Einwirkung des Geschlechtsapparates auf die Thymus beim Morbus Basedowii nicht annimmt, weil es schwer verständlich wäre, „wieso einmal die Exstirpation der Thymus eine Atrophie der Keimdrüse, andererseits aber wiederum im Gegensatz hierzu eine Atrophie des Genitales eine Hyperplasie der Thymus hervorbringen sollte“, nimmt *Klose* gerade auf die Keimdrüsen Bezug. Er schreibt: „Das Produkt der dysfunktionierenden Schilddrüse, das Basedowjodin, schädigt die interstitielle Substanz der Keimdrüse. Infolge des Ausfalles oder der Reduktion der inneren Sekretion der Geschlechtsdrüsen kommt es zu einer Reviveszenz, zu einer Hyperplasie der Thymusdrüse.“

Wo bleibt da der Beweis? Sehr wahrscheinlich hat *Klose* hier eine Erscheinung völlig verkannt, die eine primäre konstitutionelle Anomalie, der Ausdruck und die Teilerscheinung einer abnormen Veranlagung, die *Basch* vollauf zu würdigen weiß, ist. Da ist schon die Auffassung *Mattis* verständlicher, der unmittelbar aus der anormalen Schilddrüsenfunktion die Thymusvergrößerung erklärt und in ihr den Versuch eines verwandten Organes sieht, durch vermehrte Tätigkeit die Funktion der Schilddrüse zu verbessern.

Im Tierexperiment findet die Anschauung, daß die Vergrößerung der Thymus stets die Folge der Schilddrüsenerkrankung sei, keinen verlässlichen Rückhalt. Die Versuchsergebnisse widersprechen sich wie in anderen Fragen auch hier, und man kann mit gleichem Rechte aus ihnen auf eine sekundäre Schilddrüsenstörung bei primärer Thymuserkrankung schließen wie auf den umgekehrten Vorgang. Wie unzuverlässig das Tierexperiment ist, worauf auch *Lubarsch* immer wieder mit Nachdruck hinweist, geht daraus hervor, daß manche Beobachtungen eher auf eine Hemmung als auf eine Förderung zwischen Schilddrüse und Thymus hindeuten scheinen. Kein Wunder also, daß *Matti* mit einiger Resignation über die Wechselbeziehungen zwischen den endokrinen Drüsen urteilt.

Die andere Anschauung nun, daß die Vergrößerung der Thymus, ihre Hyper- bzw. Dysfunktion das Primäre sei, daß die Schilddrüse sekundär erkrankte, ist in bestimmterer Form zuerst von mir vorgetragen worden. Daß *Moebius* eine solche Möglichkeit bereits ins Auge gefaßt hatte, geht aus seinen bereits zitierten Worten, die mir erst später bekannt wurden, hervor. Ich möchte auch jetzt noch,

obwohl ich nur wenige Anhänger gefunden habe, meine Meinung aufrecht erhalten und will sie in etwas geänderter Form näher begründen.

Zunächst eine kurze Feststellung. Ich habe früher, und zwar als erster, darauf hingewiesen, daß fast jede Erscheinung des Morbus Basedowii sich bei reiner Thymushyperplasie finden kann und so gelegentlich ein Krankheitsbild entsteht, das in allerdings nicht besonders ausgesprochenem Maße dem jenes Leidens entspricht. Ich habe dabei den Ausdruck „Thymusbasedow“ gebraucht, den ich in Anerkennung der K l o s e s c h e n Vorhaltungen nun als wenig glücklich und verwirrend bezeichnen muß. Mit der Basedowschen Krankheit ist der Begriff der Funktionsstörung der Schilddrüse fest verbunden, die Erkenntnis, daß es ein ihr nahestehendes, aber allein von einer Störung der Thymusfunktion abhängiges Leiden gibt, muß daher zur Prägung einer Krankheitsbezeichnung führen, die der Entität jener Krankheit als einer Schilddrüsenaffektion gerecht bleibt. So kann man von einem Hyper- oder Dysthymismus sprechen, der meines Erachtens den Kern jener abnormen Konstitution, jener Selbstvergiftung des Organismus mit prävalierender Schädigung des Herznervenapparates (P a l t a u f - E s c h e - r i c h) darstellt. Diese Auffassung scheint mir nach wie vor die Parallele zwischen der sogenannten Mors thymica der kleinen Kinder, dem plötzlichen Tod junger Leute und dem postoperativen Tode Basedowkranker zu gestatten. In allen Fällen nehme ich die „thymogene Autointoxikation“ auf der Basis einer abnormen Konstitution an.

Bei der Anerkennung der Basedowschen Krankheit als scharf umrissener Schilddrüsenaffektion scheint mir aber des weiteren eine Polemik gegen meine Anschauungen über die auslösenden Krankheitsursachen nicht in der Form gerechtfertigt, daß man das Wort „thymogen“, das ich nie gebraucht habe, in den Mittelpunkt der Diskussion stellt. Manches Leiden ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden bedingt, ohne daß wir es deshalb nach diesen Grundbedingungen benennen, denen nachzugehen, eine Frage für sich ist. Auch meine Auffassung läßt aber der Störung der Schilddrüsenfunktion ihre Bedeutung, sonst hätte ich nicht geschrieben, „unsere Kenntnisse des pathologischen Geschehens würden es nun nicht schwer verständlich machen, daß die Schilddrüse dabei (Hyperplasie) über das notwendige Maß hinausgeht, krankhaft funktioniert und den Organismus schädigt“. Ich frage lediglich: warum tritt die Störung der Schilddrüsenfunktion auf, unter welchen Bedingungen entsteht der Morbus Basedowii? und suche damit eine Frage zu beantworten, die schon M o e b i u s als eine der allerwichtigsten bezeichnet hat. Viele Untersuchungen über das anatomische Bild der Basedowstruma, über die Störung des Schilddrüsenchemismus liegen vor, aber von einer Erklärung der Entstehung der anatomisch-funktionellen Störung sind wir weit entfernt.

Dem Verständnis näher zu führen schien mir die Annahme, daß die beim Morbus Basedowii so häufig vorhandene Thymusvergrößerung eine primäre Erscheinung sei, daß sie der Vergrößerung und Abartung der Schilddrüse vorausgehe. Folgendes spricht für diese Ansicht:

Es ist nicht nur meine, sondern eine weit verbreitete Anschauung, daß eine abnorm große Thymus im wesentlichen der Ausdruck einer abnormen Konstitution ist. Je mehr man sich mit dem Thymusproblem beschäftigt, um so mehr festigt sich diese Meinung, die auf die *Peltauf'sche* Lehre zurückführt. Konstitution bedeutet aber eine angeborene körperliche Anlage, die sich in jedem Augenblicke des Lebens manifestieren kann, und da die Thymus ein Organ der Kindheit ist, so werden wir schon zu dieser Zeit dem abnormen Zustand und funktionellen Verhalten des Organs begegnen und glauben ihn in der Hyperthymisation des Körpers zu erkennen. Auch ihre Folgen finden wir in vielfachen Erscheinungen zum Ausdruck gebracht und Organveränderungen wie die Hypertrophie und Dilatation des Herzens, Schwellung des lymphatischen Apparates, vielleicht auch Veränderungen der Nebennieren lassen sich auf sie zurückführen. Ganz gewiß läßt sich nicht einwenden, die Thymusvergrößerung sei nur eine reaktive Erscheinung, sie kommt angeboren vor und findet sich oft im Kindesalter und bei reifen jugendlichen Individuen, ohne daß sich die geringste Möglichkeit bietet, sie als Folge anderweitiger krankhafter Veränderungen zu deuten. Die Vergrößerung des Organs ist sogar ganz gegensätzlich der Reaktion, die bei allen möglichen schädlichen Einflüssen sich in einer Atrophie, einer pathologischen Involution dokumentiert. Als Teilerscheinung einer abnormen Konstitution wie beispielsweise beim Infantilismus läßt sich die Thymushyperplasie leicht bis in die Kindheit des Individuums zurückverfolgen. Ganz anders ist es mit der Schilddrüse. Mag auch die Ansicht *Kochers* richtig sein, daß die Basedowstruma sich nachweislich oft aus früheren Veränderungen des Organs entwickelt wie einfacher strumöser Entartung und kolloider Hyperplasie, so hat man derartige Veränderungen doch noch nie als Ausdruck einer abnormen Konstitution betrachtet. Und wo diese Veränderungen bis in die Kindheit zurückgehen, da darf man daran denken, sie seien durch von der Thymus ausgehende Reize ausgelöst. Die Thymusfunktion übertrifft nach *Basch's* u. a. Feststellungen — ich erinnere auch an *Gudernatsch's* Versuche — anfangs die der Schilddrüse, wie ja auch *Cocetti* gefunden hat, daß die meisten Neugeborenen zunächst einen Hypothyreoidismus darbieten. Unter diesen Umständen muß man sogar, wie *Röbke* und ich in Erwägung gezogen haben, die Möglichkeit ins Auge fassen, daß man es bei Thymushyperplasie und einfachem Kropf, wenn auch nicht mit latentem Basedow, so doch mit jenem von *Kocher* betonten Vorstadium zu tun hat; auf dessen Boden die weiteren zum Morbus Basedowii führenden Veränderungen sich entwickeln können. Der Hyperthymisation begegnen wir bereits bei Kindern, dem Morbus Basedowii nicht, vielmehr erst zu einer Zeit, in der mit Reifung des Organismus die Thymus ihre überwiegende — wenn wir eine Funktion während des ganzen Lebens mit *Hammar* annehmen — Bedeutung verliert und bei Persistenz bzw. Hyperplasie des Organes die Störungen des Gleichgewichtes des endokrinen Systems weit mehr sich geltend machen müssen. Die Funktion der Thymus kann sich nach meiner Auffassung nicht bis ins Kleinste mit jener der Schilddrüse decken;

von der hyperplastischen Thymus gehen, wie ich selbst und dann auch K l o s e und B a y e r gezeigt haben, toxische Produkte aus, Herzgifte, wie auch G a r r è meint, wie wir sie der einfachen Struma, auch nicht der normalen Schilddrüse zuschreiben. Wie diese Giftstoffe auch im Körper entstehen mögen, an sie dachte ich hauptsächlich, wenn ich der gesunden Schilddrüse eine gewisse entgiftende Wirkung zuschrieb.

Wenn es richtig wäre, daß die abnorme Größe der Thymus stets nur die Folge der Schilddrüsenerkrankung ist, so muß es sich eigentlich immer um eine Revivescenz des Organes handeln. Das muß sich histologisch feststellen lassen, denn die pathologische Thymusinvolution setzt unverwischbare Veränderungen, die anzutreffen wir in der Regel erwarten müssen. Von welcher Bedeutung das ist, habe ich bereits früher betont und wird neuerdings auch von M e l c h i o r hervorgehoben. „Es würde nämlich der Nachweis“, so schreibt er, „daß der Basedowthymus stets eine primäre abnorme Persistenz zugrunde liegt, mit Entschiedenheit dafür sprechen, daß die Basedowsche Krankheit überhaupt auf eine besondere kongenitale anatomische Disposition zurückzuführen ist, eine Eventualität, auf die M o e b i u s bereits hingewiesen hat.“ Nun habe ich nicht in einem einzigen Falle die Zeichen einer früheren Involution nachweisen können und ziehe daraus den Schluß, daß die abnorm große Thymus in der Tat eine persistente bzw. primär hyperplastische ist. Das ist auch die Ansicht S i m m o n d s. Auf die von diesem Autor aufgeworfene Frage, ob die persistente Thymus „vielleicht dann später im Verlaufe der Krankheit sich weiter vergrößert“, will ich noch zurückkommen, hier nur soviel sagen, daß ich die Möglichkeit einer Revivescenz durchaus nicht leugne. Nur das verstehe ich nicht unter wahrer Revivescenz, daß sich, wie S c h a f f e r glaubt, um die Markzellen des atrophischen Organs eine neue Rindenschicht bildet, also ein Lymphozytenmantel. Wo die physiologische Involution bereits in ausgesprochener Weise zur Bildung eines thymischen Fettkörpers geführt hat, da sollte man doch nicht von abnormer Thymusgröße sprechen, wie es leider geschehen ist.

Von Bedeutung sind wohl auch die Erfahrungen der Chirurgen. Zwar scheint es, worauf besonders H o e n n i c k e hingewiesen hat, als sei durch die zuerst von G a r r è, dann auch von anderen Chirurgen bei schwerem Morbus Basedowii ausgeführte Thyrektomie immer nur eine Besserung, nie aber eine Heilung der krankhaften Erscheinungen erzielt worden, aber das schließt die Annahme einer primären Thymusveränderung keineswegs aus. Die Ausschaltung einer primären Krankheitsbedingung braucht nicht zur Rückbildung sekundärer Organveränderungen zu führen, ja, kann es vielfach gar nicht, wenn die anatomischen Störungen bereits einen gewissen Grad erreicht haben. Die durch die Schilddrüsenerkrankung erzeugten klinischen Symptome müssen also weiter bestehen, während ihre Erschwerung durch die summierende Wirkung der Hyper- bzw. Dysfunktion der Thymus rückgängig gemacht wird. Beachtenswerterweise handelt es sich dabei gerade um die Giftwirkung auf das Herz, die somit entsprechend meinen Aus-

föhrungen über die Mors thymica vorwiegend der Thymus zur Last fällt. Es wäre sehr wichtig und interessant, einen tieferen Einblick in den Ablauf der zuweilen vorkommenden Spontanheilung des Morbus Basedowii zu erlangen. Ich verfüge über einen solchen Fall. Der 30 jährige Mann hatte an typischem Basedow gelitten, erkrankte an einer schweren Endokarditis, an deren Folgen er zugrunde ging, während alle Basedowerscheinungen vorher vollständig geschwunden waren. Bei der Sektion fand sich eine 40 g schwere Thymus mit histologischer Markhyperplasie, aber auch den deutlichen Zeichen einer Involution jungen Datums. Der Parenchymwert des Organs war also früher ein höherer gewesen. Die Schilddrüse dagegen zeigte bei mäßiger Vergrößerung, die sich nach den Angaben des Klinikers stets gleich geblieben war, das charakteristische Bild der parenchymatös-papillären Struma. Ein bestimmtes Urteil will ich nicht äußern, aber doch auf die naheliegende Annahme hinweisen, es habe die Involution der hyperplastischen Thymus zur Rückbildung der Basedowerscheinungen geführt. Übrigens entsprach der Involutionsprozeß nicht entfernt der Dauer und Schwere der Infektion.

Ich möchte weiterhin auf beachtenswerte Tierversuche Eug. B i r c h e r s hinweisen.

Bei fünf Hunden konnte durch die Implantation nicht von Basedowkranken stammender persistenter Thymus in lebenswarmem Zustande das volle Bild des Morbus Basedowii in bisher im Tierexperiment noch nicht gesehener Vollständigkeit erzeugt werden. Nach vier Tagen schon zeigte sich eine Protrusio bulbi, die am 20. Tage ihren Höhepunkt erreichte, dann zurückging, aber erst nach 5 Monaten ganz geschwunden war. Alle charakteristischen Phänomene ließen sich am Auge nachweisen. Dazu kam die am dritten Tage einsetzende Tachykardie, ein feinschlägiger, zuweilen über den ganzen Körper sich ausbreitender Tremor der Pfoten und erst nach 4—5 Wochen die Entwicklung einer weichen Struma. Deutliche Lymphozytose, Abnahme der Freßlust, Glykourie ergänzten das Bild, das sich allerdings bis auf die Struma rückbildete. Ganz im Gegensatz zu diesem Versuchsergebnis, nach dem eine Hyperthymisation des Organismus zum Bilde des Morbus Basedowii föhren kann, stehen die Beobachtungen G e b e l e s. Bei Fütterung junger Hunde mit Hammelschilddrüsen trat schnelle Abmagerung und nach mehreren Wochen der Tod ein. „Die Thymus ging an Gewicht analog dem Gesamtgewicht zurück.“

Daß nun wirklich die Thymushyperplasie der Schilddrüsenvergrößerung und der Manifestation klinischer Basedowsymptome vorausgeht, darauf scheint eine weitere, sehr wichtige Feststellung hinzuweisen. In vielen Fällen von Morbus Basedowii mit Thymushyperplasie — übrigens auch solchen ohne diese — hat sich, soweit man darauf bisher geachtet hat, eine Hypoplasie des Nebennierenmarkes nachweisen lassen. Beziehungen zwischen der Thymus sowohl wie der Schilddrüse und den Nebennieren bestehen unzweifelhaft, worauf ich nicht nochmals eingehen will, aber welche Bedeutung ihnen beispielsweise beim Morbus Basedowii zukommt, ist noch ganz ungeklärt. Wir sind auf Vermutungen angewiesen. M a t t i meint, die Hypoplasie des chromaffinen Systems sei wesentlich verantwortlich zu machen für den „Basedowtod“, d. h. den Tod nach Strumaoperation und an der magnitudo morbi. Doch haben S c h m o r l und I n g i e r immerhin bei Morbus Basedowii mit Thymuspersistenz keine sehr wesentliche Herabsetzung des Adrenalinwertes der Nebennieren (3,87 mg) festgestellt und

daraus den Schluß gezogen, „daß der Tod der mit Thymus persistens behafteten Basedowkranken, die rasch nach Strumektomie sterben, nicht auf ein Versagen der Adrenalinproduktion beruhen kann“. Die bei der Krankheit zu beobachtende Adrenalinämie, die Schmorl und Ingier auf eine mangelhafte Zerstörung des im Blute kreisenden Adrenalins zu beziehen geneigt sind, braucht keineswegs gegen die Hypoplasie des chromaffinen Gewebes zu sprechen und auch in Schmorls Fall könnte der Adrenalinwert unverhältnismäßig hoch gehalten gewesen sein durch nicht ausgeschwemmtes Adrenalin.

Die Bedeutung nun, die dieser Hypoplasie des Nebennierenmarkes zukommt, scheint mir nach meinen früheren Ausführungen nicht zweifelhaft zu sein. Direkte Beziehungen der Nebennieren zum Morbus Basedowii bestehen, wie ich Lubarsch beipflichte, nicht, wohl aber finden wir auch hier wieder den Ausdruck einer abnormen Konstitution, in deren Rahmen auch die Thymushyperplasie hineingehört, auf deren Boden sich der Morbus Basedowii entwickelt. Daraus geht aber die Präexistenz der Thymushyperplasie hervor.

Ich muß hier eine eigene seltene Beobachtung kurz erwähnen:

Bei einer nach partieller Strumaresektion verstorbenen basedowkranken Frau deckte die Sektion nicht nur eine abnorm große Thymus mit dem hohen Gewicht von 90 g (!) auf, sondern auch eine weit vorgeschrittene Tuberkulose beider Nebennieren. Es bestand außerdem Aorta angusta. Über den primären Zustand der Nebennieren ließ sich zwar Sicheres nicht mehr aussagen, doch lag wohl eine Hypoplasie vor. So müßte man demnach annehmen, daß auf dem Boden einer abnormen Konstitution sich zwei völlig differente Krankheiten entwickelten, eine Möglichkeit, die gewiß mehr für sich hat als die Annahme, es könnten beide Leiden in engerem ursächlichen Zusammenhang stehen. Ich selbst lehne jedenfalls Birchers Erwägungen, daß die Nebennieren „als das primum movens in den Mittelpunkt der Krankheitsgenese“ (Lubarsch) des Morbus Basedowii gestellt werden könnten, mit Bestimmtheit ab.

So habe ich also — leider in gebotener Kürze — eine Reihe von Momenten anführen können, die dafür sprechen, daß die beim Morbus Basedowii vorkommende abnorme Thymusvergrößerung der Schilddrüsenerkrankung vorausgeht. Bei den innigen Beziehungen, die zwischen beiden Organen bestehen, auf Grund der Erfahrungen über den Hyper- und Dysthymismus, die auch beim Morbus Basedowii von verhängnisvollster Bedeutung sind und von erfahrenen Klinikern schon beobachtet werden konnten, noch ehe eine Schilddrüsenvergrößerung und das deutliche Basedowbild ausgeprägt waren, liegt dann auch der Schluß nahe, daß die primäre Thymusalteration von irgendwelcher ursächlichen Bedeutung für das Leiden sei. Das ist meine mit Überzeugung vorgetragene Anschauung, die immerhin einige Anerkennung gefunden hat. Wer eigene Wege geht, begegnet Angriffen, wie auch ich sie erfahren habe, aber noch immer ist meine Auffassung besser gestützt als jene, die eine stets sekundäre Hyperplasie der Thymus im Gefolge der Schilddrüsenerkrankung annimmt.

Zugestimmt haben mir Bircher und Haenel, auch Wiesel und Lubarsch schließen eine primäre Bedeutung der Thymushyperplasie nicht aus. So lautet Lubarschs Zusammenfassung dahin, „daß wir nach dem jetzigen Stande unseres Wissens die Basedowsche

Krankheit am besten als eine Autointoxikation auffassen, an deren Zustandekommen in erster Linie eine Erkrankung der Schilddrüse (ob Hyper- oder Dysthyreoidismus, muß noch dahingestellt bleiben), in manchen Fällen aber auch Störungen des chromaffinen Systems und der Thymus schuld sind.“

Die von der Thymus einerseits, von der Schilddrüse andererseits ausgelösten Krankheitserscheinungen lassen sich nicht mit unbedingter Schärfe trennen. Die Veränderungen der Schilddrüse erklären das Krankheitsbild, nicht aber die Krankheitsentstehung selbst. Eine wesentliche, freilich mehr unbewußte Unterstützung leisten meiner Auffassung mit ihren Ausführungen *Matti* und namentlich die *Garrèsche Schule* (*Capelle, Bayer*).

Obwohl *Bayer* nicht einmal meinen Namen nennt, lebt er ganz in meinen Anschauungen, was nicht deutlicher als in der Deutung einer einschlägigen Beobachtung zum Ausdruck kommen kann. Sie lautet: „Somit läßt sich aus dem klinischen Verlauf, aus dem mikroskopischen Befund und dem Tierexperiment eine eindeutige Erklärung des Falles finden. Wir nehmen an, daß schon vor dem Einsetzen des Basedowleidens unserer Patientin ein pathologisch funktionierender Thymus hyperplasticus als Ausdruck eines Status thymicus bestanden hat, der unter den Basedowerscheinungen sich modifiziert und nach Ausschaltung der Struma, zu einer gesteigerten pathologischen Funktion angeregt, zum Vergiftungstod geführt hat.“

Das ist die von mir vor Jahren vorgetragene „Thymustheorie“ des Morbus Basedowii; auch auf die Möglichkeit der Dysfunktion der hyperplastischen Thymus habe ich unter Bezugnahme auf das Tierexperiment zuerst hingewiesen. Was es mit der weiteren Modifikation der hyperplastischen Thymus auf sich hat, werden wir noch hören.

Der Ausbau der modernen Lehre von der inneren Sekretion ist es schließlich, der auch meine Anschauungen über die Genese des Morbus Basedowii in einem helleren Lichte erscheinen läßt. Davon soll in den Schlußsätzen die Rede sein.

In seinem letzten Werke hat *Klose* meiner Auffassung zum Vorwurf gemacht, daß sie die Fälle von Morbus Basedowii ohne Thymusbefund wie auch die Heilung der Krankheit durch einfache Schilddrüsenresektion ignoriere. Dieser Vorwurf kann nur einer ungenügenden Kenntnis meiner Thymusarbeiten entspringen, denn ich habe sehr wohl jener Fälle gedacht, bei denen eine abnorm große Thymus vermißt wird, und die auch sonst anscheinend meiner Anschauung widersprechen. So habe ich zunächst, worin mir namentlich *Melchior* beigestimmt hat, angenommen, daß eine ursprünglich hyperplastische Thymus sich unter dem Einfluß allgemeiner Körperschädigung zurückbilden könne und somit bei der Sektion nur noch als atrophisches Organ nachweisbar sei, obwohl ein schwerer Morbus Basedowii bestand. So hat u. a. v. *Bialy* schwerste Fälle ohne abnormen Thymusbefund geschildert. Aus der jüngsten Mitteilung v. *Haberers* könnte man sogar den Schluß ziehen, daß auch nach Rückbildung der primär hyperplastischen Thymus die Dysfunktion bestehen bleibt. Es ist kaum eine andere Erklärung möglich, wenn man hört, daß bei dem 30 jährigen Basedowkranken trotz Hemistruktomie und späterer Abbindung der Schilddrüsenarterie auf der anderen Seite sich die Krankheit immer mehr verschlimmerte, dann aber nach der Exstirpation der atrophischen Thymus zu völliger Heilung

kam. Gegen die Annahme der sekundären Thymusatrophie spricht an sich weder das Fortbestehen noch die Schwere der Krankheitssymptome, denn, wie oben gesagt, bleibt genau wie bei operativer Reduktion oder Exstirpation der Thymus die Schilddrüsenveränderung unbeeinflusst. Auch Klose rechnet mit dieser Thymusinvolutions und hat sich damit meiner Meinung angeschlossen.

Es sind mir aber doch Bedenken gekommen, ob ich das Vorkommen der pathologischen Thymusinvolutions in seiner Häufigkeit nicht überschätzt habe. Denn die apodiktische Fassung Kloses „die Thymusvergrößerung muß fehlen, wenn die Basedowsche Krankheit bei langem Bestehen zur Kachexie führt, weil die Thymusdrüse dem „akzidentellen“ Schwunde anheimfällt“, ist sicher falsch. Gegen diese Äußerung hat sich auch Bayer gewendet. Wie ich schon früher ausgeführt habe, scheint die primär hyperplastische Thymus unter anderen Gesetzen als das normale Organ zu stehen. Sie reagiert anders auf die den Organismus treffenden Schädigungen und auch damit scheint sich eine mit der morphologischen Störung verbundene biologische Abartung des Parenchyms zu dokumentieren. So erklärt es sich wohl, daß man auch bei kachektischen Basedowkranken eine abnorm große Thymus finden kann. Auf eine besonders lange Dauer des Leidens kommt es dabei nicht an, denn wie Hammar und ich gezeigt haben, spielt sich der Involutionsprozeß sehr früh und schnell ab. Eine Beobachtung möchte ich anführen, die gegen die Annahme Melchior's spricht, es könne das Alter maßgebend für den Thymusbefund sein.

Eine 40 Jahre alte, seit Jahren an Morbus Basedowii leidende Frau war zuletzt in mehreren Krankenhäusern gewesen, wo man sich jedoch nicht zu einer Operation wegen des elenden Zustandes der Patientin entschließen konnte. Die Operation wurde dann in unserem Krankenhaus vorgenommen, weil man sich sagte, daß ohne sie die Patientin eingehen müsse. Die in Lokalanästhesie vorgenommene partielle Strumaektomie verlief gut, jedoch unmittelbar nach der Operation trat plötzlich ein nach 2 Stunden zum Tode führender Kollaps ein. Die Sektion deckte eine 38 g schwere Thymus auf neben starker Herzdilatation.

Daß eine Thymusinvolutions im Verlauf der Basedowkrankheit vorkommen mag, will ich nicht ausschließen, aber sichere Beweise fehlen. Meine früher erwähnte Beobachtung läßt darauf schließen, daß eine interkurrente Krankheit erforderlich ist. Daß die Thymusvergrößerung fehlen kann bei außerordentlich akut entstandener und schnell zum Tode führender Basedowscher Krankheit, verträgt sich natürlich nicht mit der Annahme der primären Thymushyperplasie. Auch für die Möglichkeit, daß es eine Atrophie der Thymus gibt, die dem sklerotischen Stadium einer Hyperplasie im Sinne Bartels entspräche, habe ich, wie bereits erwähnt, keinen Anhalt gefunden.

Es ist nun noch ein zweiter Punkt zu berücksichtigen, auf den ich gleichfalls schon früher hingewiesen habe. Die Annahme ist weitverbreitet, daß der Morbus Basedowii nicht auf Grund stets gleicher Bedingungen entsteht. Die besten Basedowkenner sind dieser Überzeugung, wie ja auch Meibius bereits geschrieben hat: „Da die Basedowveränderung der Schilddrüse offenbar durch verschiedene Ursachen bewirkt werden kann, da ihr Grad sehr verschieden ist, wird es begreiflich,

daß Vollständigkeit und Verlauf der Basedowschen Krankheit in den einzelnen Fällen nicht dieselben sind, daß vielmehr alle Variationen vorkommen.“ Meine Vorstellung hat sich mit dem Studium dieser Krankheit und ihrer Beziehungen zur Thymus immer mehr dahin gefestigt, daß wir sehr wohl berechtigt sind, Basedowfälle ohne abnorm große Thymus anzunehmen. Der Chirurg wird darüber kaum entscheiden können, da ihm nur ausgesuchte Fälle zugeführt werden. Es erweist sich auch hier die Neigung, alles zu vereinheitlichen, wenig zweckmäßig. Wie typische Konstitutionskrankheiten, die also auf dem Boden einer angeborenen Anlage entstehen, ihr Abbild finden in Leiden, die aus erworbenen krankhaften Organveränderungen — man denke z. B. nur an den Diabetes — hervorgehen, so dürfte auch der Morbus Basedowii eine solche mehrfache Genese haben, und vielleicht wäre es gar nicht unrichtig, wenn wir den Vergleich auf den Krankheitsverlauf ausdehnten und meinten, der konstitutionell bestimmte Morbus Basedowii verlaufe im allgemeinen deletärer als der auf erworbenen Veränderungen beruhende. Eine abnorm große Thymus werden wir demnach in der ersten Krankheitsgruppe erwarten, während sie in der zweiten fehlen wird. Unsere Erfahrungen stimmen gut zu dieser Annahme und möglicherweise ist hier auch Melchior's Feststellung bedeutsam, daß die Fälle von Morbus Basedowii mit fehlender Thymusvergrößerung vorzugsweise den höheren Altersklassen angehören.

Man kann also nicht erwarten, in jedem Falle Basedowscher Krankheit eine abnorm große Thymus zu finden. Ihr Fehlen spricht in keiner Weise gegen die Annahme, daß in den Fällen, in denen eine hyperplastische Thymus nachweisbar ist, und die im allgemeinen einen bösartigen Verlauf zeigen, die Thymushyperplasie eine primäre Veränderung darstellt und der Schilddrüsenerkrankung vorausgeht, ja ihre Bedingung bildet.

Kommt nun aber auch eine sekundäre Thymushyperplasie beim Morbus Basedowii vor? Ich glaube, daß diese Frage zu bejahen ist. Das histologische Bild der Basedowthymus zeigt, wie das auch Schridde betont hat, gewöhnlich das der Markhyperplasie. Es kommt aber auch ein anderer Typus vor, der uns eine gleichmäßige Hyperplasie der Mark- wie der Rindenzone oder gar eine besonders hervortretende der letzteren vorführt. Auch Klose und namentlich Bayer beschreiben diesen Typ. Er steht unzweifelhaft in naher Beziehung zu Veränderungen des lymphatischen Apparates, deren ich bisher noch nicht gedacht habe.

Lymphdrüenschwellungen sind beim Morbus Basedowii nicht nur keine seltene, sondern sogar eine häufige Erscheinung; sie betreffen bald nur die Drüsen des Halses, bald auch andere Lymphdrüsengruppen, bald den gesamten lymphatischen Apparat des Körpers. Keineswegs aber sind diese Schwellungen, wie Schridde behauptet hat, stets vorhanden, wie ich auf Grund meiner aus-

drücklich auf diesen Befund gerichteten Erfahrungen behaupten muß. Die Verhältnisse liegen im wesentlichen so wie beim Morbus Addisonii. Nach meinen früheren Ausführungen ist es erklärlich, daß ich in den Schwellungen des lymphatischen Apparates keinen Status, keine primäre konstitutionelle Anomalie erblicke, vielmehr stets eine sekundäre Veränderung, die eine Reaktion des lymphoiden Gewebes auf im Körper kreisende toxische Stoffe darstellt. So kann es überall im Körper nicht allein zur Vergrößerung der Lymphdrüsen und lymphoider Zellkonglomerate kommen, sondern es können sich letztere auch neu bilden. Das Auftreten von Lymphknötchen in der Basedowstruma ließe sich so vielleicht deuten, ihr Vorkommen auch in einfachen Strumen weist vielleicht darauf hin, daß auch von ihnen abnorme Reize ausgehen. Ist nun eine Thymus vorhanden, die sich gut an der Reaktion der lymphoiden Elemente beteiligen kann, eine persistente oder primär hyperplastische, so kommt es auch in ihr zur Anbildung lymphoiden Zellmaterials, zur scharfen Ausprägung und Verbreiterung der Rindenzone. Die ursprüngliche Struktur des Organs wird, wie das auch Bayer annimmt, modifiziert, ohne daß es aber nach meiner Ansicht auch zu weiterer Modifikation der Organfunktion kommt, da ja die lymphoiden Zellen nicht organspezifisch sind.

Es mag dahingestellt bleiben, ob der toxische Reiz mehr von der Schilddrüse oder von der Thymus ausgeht. Meiner Ansicht nach müssen wir in erster Linie an eine Thymuswirkung denken. Es entspricht diese Annahme nicht allein meinen Ausführungen über den sogenannten Status thymico-lymphaticus, sondern auch andere Gründe sprechen noch für sie. Durch Injektion von Basedowthymuspreßsaft und durch Implantation von Basedowthymus läßt sich eine schwere Lymphozytose des Blutes erzeugen (Bircher, Klose, Capelle). Nach operativer Entfernung der Thymus verliert sich die nach Kocher für den Morbus Basedowii charakteristische Lymphozytose, wie neuestens auch aus der Mitteilung Schumachers und Roths hervorgeht. So ist ja auch Klose zu folgender Anschauung gekommen: „Von der Thymus ist die Lymphozytose abhängig, sei es, daß das innersekretorische Produkt der Thymus einen direkten Reiz auf das lymphatische System ausübt, sei es, daß es vagotonisierend wirkt und dadurch die lymphozytäre Vermehrung erzeugt.“ Kein Wunder, daß das Blutbild neuerdings als Indikator für die Größe der Thymus ebenso wie für den Krankheitsverlauf gilt. Ich will auf diese Frage nicht weiter eingehen, da es mir der Raum verbietet, und begnüge mich mit der Feststellung, daß meine frühere und von mir, soviel ich weiß, zuerst ausgesprochene Ansicht, die persistente bzw. hyperplastische Thymus führe zur reaktiven Wucherung lymphoider Elemente, Anerkennung und Bestätigung gefunden hat. Die Schwellung des lymphatischen Apparates muß aber nach meiner Vorstellung der Schilddrüsenveränderung, durch die sie vielleicht noch gesteigert werden kann, parallel gehen, das Primäre ist die abnorme Thymusgröße als Ausdruck einer besonderen Konstitution.

Nun hat insbesondere L. B o r c h a r d t nachgewiesen, daß bei allen Erkrankungen der Schilddrüse, Hypophyse und Nebennieren mit großer Regelmäßigkeit außer inkonstanten und unwesentlichen Veränderungen eine Lymphozytose des Blutes vorkommt, die auch dem sogenannten Status lymphaticus eigentümlich sein soll. Dieser wäre also als das gemeinsame Bindeglied aller Erkrankungen der endokrinen Drüsen aufzufassen, und es käme dem Morbus Basedowii hinsichtlich des Blutbildes wie der Schwellung des lymphatischen Apparates weder unter den Schilddrüsenkrankheiten noch unter denen anderer innersekretorischer Drüsen eine Sonderstellung zu. Auch B o r c h a r d t sieht somit in der Vermehrung der lymphoiden Blut- und Gewebszellen eine reaktive Erscheinung und schließt sich damit meiner Auffassung an, obwohl seine Betrachtungen von ganz anderen Gesichtspunkten ausgehen. Leider begeht er aber den Fehler, die Thymus ganz als lymphatisches Organ anzusprechen und auch ihre Vergrößerung als stets sekundäre, reaktive Erscheinung zu betrachten. Ich bin überzeugt, daß er bei Würdigung der Thymus als endokriner Drüse sich meiner Anschauung wesentlich genähert hätte, die ja gleichfalls das Hauptgewicht auf eine primäre Störung des polyglandulären endokrinen Systems legt und aus ihr die reaktive Wucherung des lymphoiden Elementes im ganzen Organismus ableitet. Wir begegnen ihr so auch in der Thymus, in der Schilddrüse, in den Nebennieren. Die Thymus scheint mir aber deshalb einen bestimmenden Einfluß auf die Vermehrung der lymphoiden Zellen auszuüben, weil er sich experimentell beweisen läßt, vor allem aber, weil durch Thymusexstirpation das Blutbild zur Norm zurückgeführt werden kann, obwohl die Erkrankung anderer endokriner Drüsen, also die Störung im polyglandulären System fortbesteht. Die Verquickung des Infantilismus mit dem sogenannten Status lymphaticus, dessen Anwendung B o r c h a r d t folgerichtig hätte vermeiden sollen, erscheint mir nicht glücklich, da beide als getrennte, keineswegs gleichsinnige Erscheinungen aufzufassen sind. Der Infantilismus, insbesondere die von B o r c h a r d t herangezogene Hypoplasie des Genitalapparates kommt sicher häufig primär vor, ihr Auftreten im Verlauf der Akromegalie, der Dystrophia adiposa-genitalis erklärt sich aus unmittelbaren innigen Beziehungen der endokrinen Drüsen. Dagegen muß man vorerst die Wucherung des lymphoiden Elementes als stets sekundäre Erscheinung auffassen, die aber nicht auf Korrelationen beruht, sondern die Folge eines allgemeinen Reizes ist, der von der Störung des endokrinen Systems ausgeht. An eine Disposition zum Status lymphaticus zu denken, scheint mir begrifflich ebenso falsch wie die Annahme eines Status thymico-lymphaticus als geweblicher Reaktion (M e l c h i o r). Ein Status ist entweder ein primärer Zustand des Organismus oder kein Status. Die Angaben S i e ß' und S t o e r k s, daß bei gesunden Lymphatikern die Lymphozytose nicht existiere, die zuweilen vorkommende relative aber durchaus unspezifisch sei, könnte ja darauf hinweisen, daß ein wirklicher Status lymphaticus existiert, den Beweis für diese Annahme halte ich aber mit L u b a r s c h, wie mehrfach betont, noch nicht für erbracht.

Ich bin am Schlusse meiner Betrachtungen. Frage ich nun noch einmal nach den Beziehungen der Thymuspersistenz und -hyperplasie zum Morbus Basedowii, so habe ich folgende Vorstellung gewonnen:

Es scheint mir nicht richtig zu sein, die Thymuspersistenz oder die Thymushyperplasie, soweit ihre Bedeutung überhaupt in Frage kommt, als die Ursache oder, um mich konditional auszudrücken, als die Bedingung des Morbus Basedowii zu bezeichnen. Während ich früher die unmittelbaren Beziehungen der abnormen Thymusgröße zur Erkrankung der Schilddrüse betont habe, möchte ich heute mehr Gewicht auf die mittelbaren Beziehungen legen. Der Morbus Basedowii, soweit er hierin Betracht zu ziehen ist, entsteht auf dem Boden einer abnormen Konstitution, deren Stigma und Teilerscheinung die Thymusveränderung ist. Damit ist meiner „Thymustheorie“ der Basedowschen Krankheit eine breitere Basis gegeben. Die Thymus aber ist eines jener innersekretorischen Organe, die in ihrer Gesamtheit ein innig verbundenes polyglanduläres System darstellen, von dem kein Teil erkranken darf, ohne daß das Gleichgewicht der innersekretorischen Gesamtfunktion gestört wird. Daraus ergeben sich die unverkennbaren Zusammenhänge, die zwischen der Thymushyperplasie und den Veränderungen anderer endokriner Drüsen teils bereits aufgedeckt, teils wahrscheinlich gemacht worden sind. So wird auch die Schilddrüse unter modifizierten Bedingungen bei abnormer Konstitution stehen, die sich uns als eine Störung der von dem endokrinen System ausgehenden Regulationen darstellt. Wenn wir bedenken, daß das endokrine System einmal selbst unter dem Einfluß des Nervensystems steht, zum anderen dessen Tonus in weitgehendem Maße beeinflußt, so können wir uns nun auch die inneren wie die äußeren Bedingungen vorstellen, die zur Entstehung eines Morbus Basedowii führen. Der vom endokrinen System beherrschte Spannungsgrad, insbesondere die Reaktionsfähigkeit, des autonomen und sympathischen Nervensystems ist alteriert, die endokrinen Drüsen ihrerseits stehen unter krankhaften nervösen Impulsen.

Die Neigung, die Entstehung des Morbus Basedowii auf nervöse Einflüsse zurückzuführen, seien sie peripherischen oder zentralen Ursprungs, ist gerade in neuester Zeit stark gewachsen (Oppenheim, Münzer), und namentlich haben Eppinger und Heß vagotonische und sympathikotonische Formen des Morbus Basedowii aufgestellt. Ich kann darauf nicht weiter eingehen. Lubarsch hat die nervöse Theorie der Basedowschen Krankheit auch in dem neuen Gewande für unhaltbar erklärt, weil sie niemals die Veränderungen der Schilddrüse erklären könne, jedoch meine ich, daß sie wohl annehmbar sei, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Grundlage des abnormen Nerventonus eine Störung des polyglandulären Systems und der zwischen diesem und dem Nervensystem bestehenden wechselseitigen Impulse ist. Die Schilddrüsenerkrankung ist die unmittelbare Folge einer Störung des innersekretorischen Gleichgewichtes, in erster Linie vielleicht abhängig von einer Hyper- bzw. Dysfunktion der Thymus.

So bin ich also bezüglich der Thymuspersistenz und Thymushyperplasie zu einer Auffassung gelangt, die für diese Erscheinungen, wo sie uns auch entgegen-treten, eine einheitliche Beurteilung fordert. Es gibt eine echte Thymuspersistenz und echte primäre Thymushyperplasie, mit denen häufig, vielleicht sogar stets, nicht nur eine Hyperfunktion, sondern eine Dysfunktion des Organs verbunden ist. Sie sind Ausdruck und Teilerscheinung einer abnormen Konstitution, einer Gleichgewichts-störung des polyglandulären endokrinen Systems, auf deren Boden sich verschiedene Leiden entwickeln können. Von der hyperplastischen Thymus scheint eine Giftwirkung auf das Herz auszugehen. Das Vor-kommen eines wahren Status lymphaticus ist bisher nicht sicher erwiesen. Die Schwellung des lymphati-schen Apparates scheint vielmehr eine von der Thymus abhängige Gewebsreaktion darzustellen, die sich auch an der lymphoiden Komponente der Thymus selbst äußern kann. Es stehen sich zwei scharf unterscheid-bare histologische Typen gegenüber: die sogenannte Markhyperplasie, die eine primäre Vermehrung der spezifischen Organkomponente darstellt, und die Hyperplasie beider Zonen in etwa normalem Verhältnis, die eine sekundäre Vermehrung der lymphoiden organ-unspezifischen Elemente in einer meist primär hyper-plastischen Thymus anzeigt.

Literatur¹⁾.

Adler, Berl. klin. Wschr. 1913. — Anton, Vorträge über Entwicklungsstörungen beim Kinde. Berlin 1908. — Bartel, Status thymico-lymphaticus und Status hypoplasticus. Leipzig-Wien 1912. — Bartel und Stein, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1906. — Basch, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 12, 1912. — Bayer, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 82, 1912. — v. Biala, I.-Diss. Greifswald 1911. — Bittorf, Die Pathologie der Nebennieren und der Morb. Adiss. Jena 1908. — Biedl, Innere Sekretion. II. Aufl. Berlin-Wien 1912. — Borchardt, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, 1912. — Bircher, Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. allg. Path. Bd. 15, 1911. — Derselbe, Ztbl. f. Chir. Bd. 39, 1912. — Capelle und Bayer, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 72, 1911. — Capelle, Chirurgenkongr. 1913. — Delbet, Herrenschildt und Beauvy, Revue de Chir. April 1912. — Dencks, D. Ztschr. f. Chir. Bd. 118, 1912. — Dutoit, D. med. Wschr. 1912, Nr. 47. — Eppinger und Heß, Samml. klin. Abhandl. (v. Noorden) 1910. — Gottlieb, Naturforscherversamml. Karlsruhe 1911. — Goldzieher, Die Nebennieren. Wiesbaden 1911. — Gudernatsch, zitiert nach Basch. — Hammar, Ztbl. d. exp. Med. Bd. 2, 1912 u. Bd. 3, 1913. — Hart, Münch. med. Wschr. 1908. — Derselbe, Wien. klin. Wschr. 1908. — Hart und Nordmann, Berl. klin. Wschr. 1910. — Hart, Virch. Arch. Bd. 207 u. 210, 1912. — v. Hansemann, Berl. klin. Wschr. 1905. — v. Haberer, Chirurgenkongreß 1913. — Hornowski, Virch. Arch. 198, 1909. — Hueter, Zieglers Beitr. 55, 1912. — Hedingen, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 86, 1905. — Derselbe, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 63, 1906. — Derselbe, Frankf.

¹⁾ Ein erschöpfendes Eingehen auf die Literatur lag nicht in der Absicht dieser Mitteilung.

Ztschr. f. Path. Bd. 1, 1907. — Heine, Virch. Arch. Bd. 209, 1912. — Ingier und Schmorl, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 104, 1911. — Klose und Vogt, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 69, 1910. — Klose, Chirurgie der Thymusdrüse. Stuttgart 1912. — Klose, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 55, 1911. — Derselbe, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10, 1913. — Koch, D. med. Wschr. 1911, S. 1102. — Kolisko, Handb. d. ärztl. Sachverst. Bd. 3, 1906. — Kostlivy, Grenzsg. f. Med. u. Chir. Bd. 21, 1910. — Lubarsch, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. Bd. 3, 1912. — Lundsgaard, Virch. Arch. Bd. 210, 1912. — Matti, Grenzsg. f. Med. u. Chir. Bd. 24, 1912. — Derselbe, D. Ztschr. f. Chir. Bd. 116, 1912. — Derselbe, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10, 1913. — Materna, Zieglers Beitr. Bd. 48, 1910. — Melchior, Ztbl. f. d. Grenzsg. Bd. 15, 1912. — Münzer, Berl. klin. Wschr. 1912 u. 1913. — Nakamura, Verh. d. japan. path. Ges. 1912. — Nowicki, Virch. Arch. Bd. 209, 1912. — Orth, Charitébericht 1911 u. 1912. — Popielski, Münch. med. Wschr. 1912. — Ribbert, Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 11, 1912. — Derselbe, D. med. Wschr. 1913. — Rößle, Münch. med. Wschr. 1908. — Rubaschow, Virch. Arch. Bd. 206, 1911. — Sieß und Stoerk, Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien, 13. Februar 1913. — Simmonds, Virch. Arch. Bd. 194, 1908. — Derselbe, Ztschr. f. Krebsforsch. Bd. 12, 1912. — Sauerbruch, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 77, 1912. — Schridde, Aschoffs Lehrb. d. path. Anat. — Derselbe, D. med. Wschr. 1911, S. 1102. — Derselbe, Münch. med. Wschr. 1911 u. 1912. — Salge, D. med. Wschr. 1911. Diskussion zu Koch-Schridde. — Schwenker und Schlecht, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 76, 1912. — Jos. Schumacher, I.-Diss. Berlin 1913. — Schumacher und Roth, Grenzsg. d. Med. u. Chir. Bd. 25, 1912. — Schaffer, K. K. Akad. d. Wissensch. Wien, zitiert nach Melchior und Basch. — Tandler und Groß, Wien. klin. Wschr. 1908. — Thomas, Schwalbes Handb. d. Pathol. d. Kindesalters 1912. — Utterström, Arch. de méd. expér. et d'anat. path. Vol. 22, 1911. — Unger, Wien. klin. Wschr. 1912. — Weidenreich, Münch. med. Wschr. 1912.

Im übrigen wird verwiesen auf die Sammelreferate Hammars, Harts, Wiesels, Melchiors, Mattis und Kloses Chirurgie der Thymusdrüse.

II.

Über die Wirkung des Thymus im Organismus.

Aus dem Pathologischen Institut des Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Schöneberg.)

(Experimentelle Untersuchungen.)

Von

Dr. Y u g o Y o k o y a m a
aus Japan.

Seit der großen Abhandlung Friedlebens über die Physiologie der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit, die den Beginn der wissenschaftlichen Thymusforschung bedeutet, hat sich unser Wissen über das Wesen der Thymus in vieler Hinsicht vertieft. Aber trotzdem müssen wir, wie Wiesel schreibt, „heute noch zugestehen, daß das Rätsel der funktionellen Bedeutung der Thymusdrüse fast vollkommen ungelöst ist“. Eines jedoch ist immer klarer geworden, nämlich, daß die Thymus zu den Drüsen mit innerer Sekretion gehört, und es wird als fast sichere Tatsache bemerkt, daß das Organ eine Beziehung zum Blutdruck hat, obgleich einige wenige Autoren es negieren. Bingel und Strauß stellten die Behauptung auf, „daß das Thymussekret zu den blutdruckerniedrigenden Organsäften zu zählen sei“ (zitiert nach Aschoff). Diese Ansicht hat durch mehrere Autoren eine Bestätigung erfahren, jedoch sind die Meinungen über das Zustandekommen dieser Blutdrucksenkung verschieden.