

Ztschr. f. Path. Bd. 1, 1907. — Hein e, Virch. Arch. Bd. 209, 1912. — Ing i e r und Sch m o r l, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 104, 1911. — K l o s e und V o g t, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 69, 1910. — K l o s e, Chirurgie der Thymusdrüse. Stuttgart 1912. — K l o s e, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 55, 1911. — D e r s e l b e, Ergebni. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10, 1913. — K o c h, D. med. Wschr. 1911, S. 1102. — K o l i s k o, Handb. d. ärztl. Sachverst. Bd. 3, 1906. — K o s t l i v y, Grenzg. f. Med. u. Chir. Bd. 21, 1910. — L u b a r s c h, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. Bd. 3, 1912. — L u n d s g a a r d, Virch. Arch. Bd. 210, 1912. — M a t t i, Grenzg. f. Med. u. Chir. Bd. 24, 1912. — D e r s e l b e, D. Ztschr. f. Chir. Bd. 116, 1912. — D e r s e l b e, Ergebni. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10, 1913. — M a t e r n a, Zieglers Beitr. Bd. 48, 1910. — M e l c h i o r, Ztbl. f. d. Grenzg. Bd. 15, 1912. — M ü n z e r, Berl. klin. Wschr. 1912 u. 1913. — N a k a m u r a, Verh. d. japan. path. Ges. 1912. — N o w i c k i, Virch. Arch. Bd. 209, 1912. — O r t h, Charitébericht 1911 u. 1912. — P o p i e l s k i, Münch. med. Wschr. 1912. — R i b b e r t, Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 11, 1912. — D e r s e l b e, D. med. Wschr. 1913. — R ö ß l e, Münch. med. Wschr. 1908. — R u b a s c h o w, Virch. Arch. Bd. 206, 1911. — S ie ß und S t o e r k, Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien, 13. Februar 1913. — S i m m o n d s, Virch. Arch. Bd. 194, 1908. — D e r s e l b e, Ztschr. f. Krebsforsch. Bd. 12, 1912. — S a u e r b r u c h, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 77, 1912. — S c h r i d d e, Aschoffs Lehrb. d. path. Anat. — D e r s e l b e, D. med. Wschr. 1911, S. 1102. — D e r s e l b e, Münch. med. Wschr. 1911 u. 1912. — S a l g e, D. med. Wschr. 1911. Diskussion zu Koch-Schridde. — S c h w e n k e r und S c h l e c h t, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 76, 1912. — J o s. S c h u m a c h e r, I.-Diss. Berlin 1913. — S c h u m a c h e r und R o t h, Grenzg. d. Med. u. Chir. Bd. 25, 1912. — S c h a f f e r, K. K. Akad. d. Wissenschaft. Wien, zitiert nach Melchior und Basch. — T a n d l e r und G r o ß, Wien. klin. Wschr. 1908. — T h o m a s, Schwalbes Handb. d. Pathol. d. Kindesalters 1912. — U t t e r s t r ö m, Arch. de méd. expér. et d'anat. path. Vol. 22, 1911. — U n g e r, Wien. klin. Wschr. 1912. — W e i d e n r e i c h, Münch. med. Wschr. 1912.

Im übrigen wird verwiesen auf die Sammelreferate H a m m a r s, H a r t s, W i e s e l s, M e l c h i o r s, M a t t i s und K l o s e s 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 F r i e d l e b e n s 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 W i e s e l 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. B i n g e l und S t r a u ß stellten die Behauptung auf, „daß das Thymussekret zu den blutdruckniedrigenden Organsäften zu zählen sei“ (zitiert nach A s c h o f f). Diese Ansicht hat durch mehrere Autoren eine Bestätigung erfahren, jedoch sind die Meinungen über das Zustandekommen dieser Blutdrucksenkung verschieden.

S v e h l a war der erste, der ein klares Bild der Hyperthyminisation des Organismus zu geben versuchte. Er benutzte ein wässriges Thymusextrakt, das er entweder aus frischer oder aus getrockneter (Menschen-, Rinder-, Schwein- und Hund-) Thymus zubereitete. Er injizierte Hunden verschiedenen Alters 10prozentiges Extrakt intravenös und beobachtete eine Akzeleration des Pulses und ein Sinken des Blutdruckes. Er kam zu dem Schluß, daß die Druckdepression aller Wahrscheinlichkeit nach einer Beeinflussung des Vasomotorenzentrums, die Pulsakzeleration hingegen einer direkten Einwirkung auf das Herz selbst zuzuschreiben sei.

Die Wirkung des Thymusextraktes ist aber nach der Auffassung V i n c e n t s und anderer Autoren keine spezifische. In gleicher Weise wirken auch die Extrakte anderer Organe, wie namentlich Lymphdrüsen. Über die in den verschiedensten Organen enthaltenen, auf den Blutdruck Einfluß übenden Stoffe hat man aber noch unsichere Vorstellungen. Nach P o p i e l s k i handelt es sich um zwei in einem Gegensatz stehenden Stoffe. P o p i e l s k i nimmt an, daß, wenn das Vasodilatin (blutdrucksenkende Substanz) in den Organextrakten unter gewissen Bedingungen zersetzt wird, die Einführung eines solchen Extraktes ins Blut nur eine ausgeprägte Blutdrucksteigerung durch „Vasohypertensin“ hervorgerufen wird. Aber in Anwesenheit von Vasodilatin kommt das Vasohypertensin nicht zur Wirkung.

S c h w a r z und L e d e r e r stellten fest, daß zwei in Wasser und Alkohol lösliche, den Blutdruck herabsetzende Substanzen im Thymus- (Milz- und Lymphdrüsen-) extrakt vorhanden sind. Die eine identifizierten sie mit Cholin, und von der anderen, die sie nicht isolieren konnten, nahmen sie an, daß sie der Gruppe der Histone zuzurechnen sei.

P o p p e r prüfte den S v e h l a schen Versuch nach. Er verwandte bei Kaninchen und Hunden artgleiche Extrakte mit 0,70 prozentiger Kochsalzlösung. Außer plötzlicher Blutdrucksenkung und Herzstillstand konstatierte er ausgedehnte Gerinnungsprozesse. Wenn er diese durch vorherige Injektion von Blutgelextakt in die Blutbahn ausschaltete, blieb das Versuchstier am Leben trotz einer relativ sehr großen Menge des injizierten Thymusextraktes. Deshalb kam er zu dem Schluß: „Die blutdruckniedrigende Wirkung des Thymusextraktes beruht nicht auf einer speziellen Giftwirkung auf die Zirkulationsorgane oder ihre Innervation, sondern auf der Eigenschaft des Extraktes, das Blut in den Gefäßen zur Gerinnung zu bringen und mechanische Zirkulationsstörungen zu erzeugen.“ In seiner zweiten Arbeit versuchte er, die Gerinnung auf andere Weise auszuschalten; er entzog den Kaninchen große Mengen von Blut und ersetzte es durch R i n g e r sche Lösung. Unter acht Kaninchen gelang es ihm in drei Versuchen, die Gerinnungen zu verhüten. In diesen Fällen bemerkte er nach der Thymusinjektion nicht nur keine Blutdrucksenkung, sondern die Tiere überlebten sogar die 5—6 fachen Mengen der sonst tödlichen Dosis, während die Kontrolltiere nach der ersten Spritze von tödlicher Dosis starben.

P a r i s o t injizierte eine hohe Dose von Thymusextrakt einem etwa 3 kg schweren Kaninchen und sah schnelle und starke Blutdruckniedrigung mit Beschleunigung der Atmung und Konvulsionen. Bei geringer Dose trat die Blutdrucksenkung langsam und in geringem Maße ein, kehrte auch schnell zur Norm zurück.

O l i v e r und S c h ä f e r endlich konnten weder bei intravenöser noch subkutaner Injektion von Thymusextrakt irgendeine Wirkung beobachten.

Wenn wir alle diese Versuche zusammenfassend überschauen, so finden wir, daß sich die von den einzelnen Autoren verwendeten Extrakte zwar ihrem Wesen nach einigermaßen unterscheiden, daß ihnen allen aber Mängel anhaften, die vielleicht allzuwenig berücksichtigt werden. Alle ihre Extrakte stellten nichts anderes dar als eine Extraktionsflüssigkeit (Wasser, Kochsalzlösung), in der Thymus in möglichst fein zerteilter Form, aber doch immer noch korpuskulär, suspendiert war. Es ist offenbar, daß intravenöse Injektion derartiger Extrakte Wirkungen ergeben muß, die nicht ohne weiteres eine Thymuswirkung bedeuten. Weiterhin ist aber von den meisten Autoren das in das Extrakt übergehende und meist art-

fremde Eiweiß der Thymus [im Durchschnitt sind in ihm etwa 12—14% enthalten (Morin, Friedebein)] nicht genügend berücksichtigt worden. Ich entschloß mich daher, diese Versuche einmal zu wiederholen, und zwar unter Ausschaltung jener erwähnten Mängel, und versuchte, das Eiweiß jedesmal auszufällen, und stellte, ähnlich wie Adler es für seine Mammaextrakte angegeben hat, in folgender Weise meine Auszüge dar:

Etwa 1 Pfund Kalbsthymus wird von Fett und Bindegewebe befreit und nach Zermahlen gründlich mit Quarz verrieben. Zu dem entstandenen graurötlichen Brei wird die doppelte Menge physiologischer Kochsalzlösung gegossen, und dieser Aufguß kommt, nachdem ihm zur Vermeidung jeder Fäulnis etwas Toluol zugesetzt ist, auf 24 Stunden in den Eisschrank. Dann Auspressen in der Preßmaschine. Zentrifugieren, Filtrieren. Einengung auf ein Drittel im Vakuum bei einer Temperatur von etwa 30° C. Eiweißfällung mit abs. Alkohol. Zentrifugieren, Filtrieren. Wiederum Einengung im Vakuum auf ein Drittel. Nochmals Eiweißfällung mit abs. Alkohol. Zentrifugieren, Filtrieren. Danach Einengung im Vakuum, bis daß ein schmieriger, gelblicher Rückstand verbleibt. Dieser wird in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und die Lösung sodann nochmals filtriert. Die letzte Kochsalzlösung wird in solcher Menge genommen, daß auf etwa 500 g Thymus 12—15 g Lösung kommen. Der Extrakt sieht jetzt hell und klar aus und riecht angenehm aromatisch.

Meine Versuche zur Erforschung der innersekretorischen Funktion der Thymus bestanden zunächst darin, durch verstärkte Zufuhr des Drüsensekretes pathologische Veränderungen hervorzurufen. Das mußte gelingen einmal durch große Mengen meines Extraktes — immer vorausgesetzt, daß das hypothetische Sekret bei der Herstellung in den Extrakt übergeht —, dann aber auch durch Benutzung von älteren Tieren, bei denen normalerweise die Thymus wenig oder gar nicht funktioniert:

Ich injizierte zuerst Kaninchen 0,15 ccm meines Thymusextraktes in die Ohrvene und die injizierte Dosis wurde mit 1—2 tägigem Intervall so gesteigert, daß sie nach über 3 Monaten 1,8 ccm erreichte und die Gesamtmenge 22,5 ccm betrug. Die Tiere zeigten während der ganzen Dauer des Versuches keinerlei Störung ihres Befindens. Als sie nach der 35. Injektion getötet wurden, ergab sich folgender Sektionsbefund: Der Ernährungszustand war nicht gegen die Norm verändert. Überhaupt konnte ich keinen pathologischen Befund erheben mit Ausnahme des Herzens. Dieses war stark erweitert, und die Erweiterung betraf vor allem den linken Ventrikel. Der Dilatation entsprach eine hochgradige Schlaffheit des Herzmusels, an dem aber mikroskopisch keinerlei Veränderungen festgestellt werden konnten. Der Schlaffheit und Dilatation des Herzens entsprach eine allgemeine venöse Stauung. Ausdrücklich möchte ich noch betonen, daß ich keinerlei Spuren von Gerinnungsprozessen feststellen konnte — ganz im Gegensatz zu Popper und Bianchi.

Auch von einer wesentlichen Toxizität meines Thymusextraktes kann nicht die Rede sein, während bei Poppers Versuchen die mit Thymusextrakt behandelten Tiere oft schon nach der Injektion von wenigen Tropfen zugrunde gingen und auch Bianchi beträchtliche Toxizität wäßrige Thymusextrakte fand.

Ich stellte nun weiterhin Thymusemulsionen (1 : 100) her aus dem von Merck und Hoffmann-La Roche erhältlichen getrockneten Thymuspulver und injizierte davon Kaninchen zuerst 0,2 ccm in die Ohrvene. Die injizierte Dosis wurde mit 2 tägigem Intervall so schnell gesteigert, daß sie nach 19 Tagen 1 ccm erreichte und die Gesamtmenge 4,5 ccm betrug. Nach der 9. Injektion starb ein Tier. Bei der Obduktion fand ich ganz entsprechend den Versuchskaninchen, die ich mit meinem oben angegebenen Extrakt behandelt hatte, ein hochgradig schlafles

Herz mit Erweiterung des linken Ventrikels. Außerdem bestand in diesem Falle eine allgemeine venöse Stauung der Unterleibsorgane. Aber thrombotische Gefäßverschlüsse konnte ich nicht finden. Bei mikroskopischer Untersuchung war der Herzmuskel ganz normal; es fand sich ebenso, wie bei den oben erwähnten Kaninchen keine organische Veränderung. Ein anderes Mal aber konnte ich Infarktbildung in der Lunge feststellen und fand außerdem zahlreiche kleine Entzündungsherde (Fremdkörperentzündung), welche um die durch Klümpchen von Thymuspulver verstopften Arterien sich entwickelt hatten. Auch in der Niere fanden sich hier und da ähnliche kleine Entzündungsherde.

So geht also aus diesen Beobachtungen deutlich hervor, daß der Verschluß kleiner oder größerer Äste der Lungenarterie zurückzuführen ist auf eine Verstopfung durch korpuskuläres Material, um das es sekundär zu thrombotischen Prozessen kommt.

Ich habe folgenden Eindruck aus meinen Versuchen gewonnen: Die von anderen Autoren beobachteten pathologischen Organveränderungen, insbesondere die von Popp beschriebenen Gerinnungsprozesse und ihre Folgen sind größtentheils auf die Herstellungsweise des Thymusextraktes zu beziehen. Die Injektion reinen, eiweißfreien Thymusextraktes schädigt weder das Blut noch irgendein Organ unmittelbar. Die vorsichtige Zuführung des Thymusextraktes wird im allgemeinen von den Versuchstieren gut vertragen, seine Wirkung äußert sich aber in einer zunehmenden Dilatation und Erschlaffung des Herzens, die wohl allein auf eine Änderung des Tonus des Zirkulationsapparates zurückzuführen ist. Es ist anzunehmen, daß bei entsprechend langer Fortsetzung der Versuche und weiterer Steigerung der Extraktionsdosis die Versuchstiere spontan an Erlahmung des Herzens zugrunde gehen.

Die Dilatation des Herzens glaube ich ausschließlich auf die hypotonisierende Wirkung des Thymusextraktes zurückführen zu müssen, nicht allein im Hinblick auf die Versuche Svehla, der nach Thymusinjektion Blutdruckerniedrigung und Pulsbeschleunigung feststellen konnte, sondern auch auf Grund eigener Beobachtungen. Es wurde nämlich entsprechend den Versuchen Adlers der Adrenalin gehalt des Blutes eines mit Thymusextrakt behandelten Kaninchens am überlebenden Meerschweinchenuterus näher geprüft und nachgewiesen, daß das Blutadrenalin eine erhebliche Vermehrung erfahren hatte. Welcher Art nun auch der Einfluß der Thymus auf die Adrenalinproduktion sein mag, so scheint mir doch in der Vermehrung des Blutadrenalins in meinen Versuchen ein zweckmäßiger Vorgang zu liegen, der der Balancierung des Tonus des Zirkulationsapparates dient. Da aber das Adrenalin mit Bestimmtheit den Blutdruck erhöht, so ist der Schluß gegeben, daß durch die Thymusinjektion der Blutdruck meiner Versuchstiere erniedrigt worden war.

Nehme ich nun auf die menschliche Pathologie Bezug, so muß ich an die Herzdilatation erinnern, die bei Status thymicus und dem sogenannten Status thymico-lymphaticus als charakteristischer Befund gilt. Sowohl nach der Lehre Paltaufs von der lymphatischen Konstitution wie nach der Svehla von der Hyperthyminisation, auf die von Hart und anderen Autoren jetzt wieder

ein größerer Nachdruck gelegt wird, handelt es sich bei den plötzlichen Todesfällen kleiner Kinder und jugendlicher Erwachsener, bei denen jede andere Erklärung gemäß den strengen Anforderungen Koliskos, Wiesels und Lubarsch versagt, um einen Herztod. Durch die Beobachtungen und Versuche Harts, Birchers, Klooses, Bayers ist es wahrscheinlich geworden, daß die plötzlichen Todesfälle bei dem sogenannten Status thymico-lymphaticus ebenso wie der schwere Verlauf mancher Basedowfälle und der reine, insbesondere postoperative Basedowtod bei hyperplastischer Thymus auf eine von der Thymus ausgehende Giftwirkung zurückzuführen ist. Diese Autoren nehmen aber außer der Hyperthymisation des Organismus noch eine Dysthymisation an. Meine Versuchsergebnisse weisen darauf hin, daß auch ohne die Annahme einer Dysfunktion der vergrößerten Thymus ein reines Zuviel von Thymuswirkung schädigend auf das Herz wirkt, allerdings nicht plötzlich, sondern allmählich. Die dauernde, von vermehrter Thymusfunktion ausgehende Hypotonisierung schwächt das Herz und führt zu seiner Dilatation. Es stimmen meine Beobachtungen also sehr gut zu den Erfahrungen der menschlichen Pathologie. Besonders glaube ich, daß man sich gut vorstellen kann, daß bei erhöhten Ansprüchen und starken nervösen Reizen ein solches dilatiertes Herz plötzlich versagen kann, besonders dann, wenn das chromaffine System das zur Ausbalancierung des Gefäßtonus notwendige Adrenalin aus irgendwelchen Gründen nicht mehr zu liefern vermag.

Das von mir verwendete Thymusextrakt schien mir wegen seiner hypotonisierenden Wirkung ein geeignetes Präparat zu sein, um mit ihm Untersuchungen über die Natur der experimentellen Adrenalsklerose bei Kaninchen anzustellen. Die Entstehung der Arterienveränderungen beim Kaninchen nach Adrenalin-injektionen wird bekanntlich verschieden erklärt, durch eine Blutdrucksteigerung, durch toxische Wirkung, durch eine Kombination beider, endlich durch Krampfzustände der Vasa vasorum. Namentlich zwischen den beiden erstgenannten Momenten hat man eine Entscheidung zu treffen gesucht. So hat man zunächst darnach getrachtet, die drucksteigernde Wirkung des Adrenalins auszuschalten und seine toxische Wirkung allein zur Geltung kommen zu lassen. Man benutzte Jodpräparate (Klineberger, Koranyi, Biland, Boveri), Amylnitrit (Braun, Watermann), Theobromin (Egidii), Kokain (Meyer), Nitroglycerin (Klotz), Euphalmin (Mironescu), Spermin (Schränk) mit dem Resultat, daß das Auftreten der Gefäßveränderungen in mehr oder weniger ausgesprochener Weise verhindert wurde.

Andererseits hat man aus der Tatsache, daß nach intravenöser Injektion von Quecksilberpräparaten, von Plumbum und Zincum aceticum die gleichen Veränderungen beim Kaninchen auftraten, wie nach Adrenalininjektion (Philosophow), den Schluß gezogen, daß die Adrenalsklerose ausschließlich toxischer Natur sei.

Im Laufe der letzten Jahre ist man mehr und mehr zu der Überzeugung gekommen, daß auf die Giftwirkung des Adrenalins das Hauptgewicht zu legen ist,

wobei es dahingestellt bleiben mag, welche Bedeutung schnell wechselnden Blutdruckschwankungen, peripherischem Spasmus, Alterationen der Vasa vasorum (Küllbs, Lissauer, Ziegler) zukommt.

Auf alle diese Arbeiten, insbesondere die aus neuester Zeit, will ich nicht näher eingehen, weil mich hier allein die Wirkung des Adrenalin beschaftigt. Für meine Versuche verwendete ich kräftige, über 2000 g schwere Kaninchen, denen ich Adrenalinlösung und Thymusextrakt gleichzeitig injizierte. Als Kontrolltiere galten einmal die vorerwähnten, nur mit Thymusextrakt behandelten Kaninchen, zum andernmal solche, die nur Adrenalin erhielten.

Ich begann zuerst je 0,15 ccm in die Ohrvene einzuspritzen, injizierte nur am Anfang mit 1—2 tägigem Intervall und dann wöchentlich zweimal, weil einige Autoren der Meinung sind, daß die Adrenalininjektionen in 4 tägigen Abständen sicherer wirken (Lob und Githens). Die längste Lebensdauer eines gleichzeitig mit Adrenalin und Thymusextrakt behandelten Kaninchens betrug 45 Tage; dieses Tier hatte zuletzt eine Dosis von je 0,35 ccm erhalten und die Gesamtmenge hatte die Höhe von je 4,55 ccm erreicht. Im Durchschnitt war die Lebensdauer der Adrenalin-thymuskaninchen die gleiche, wie die der Adrenalinkaninchen, von denen allerdings eines vom Beginn des Versuches an 70 Tage lang am Leben blieb, nachdem die Adrenaldosis auf 0,8 ccm gestiegen war. Dagegen waren die nur mit Thymus behandelten Tiere im Durchschnitt erheblich länger am Leben geblieben, denn sie starben, wie bereits erwähnt, überhaupt nicht spontan während der Versuchsdauer.

Die Frage war nun, ob gleichzeitige Thymusextraktinjektion imstande ist, eine Adrenalklerose zu verhindern. Bisher hat nur Parisot Thymusextrakt und Adrenalin gleichzeitig injiziert, um zu prüfen, ob die durch Adrenalin erzeugte Blutsteigerung durch die blutdrucksenkende Wirkung des Thymusextraktes ausbalanciert werden kann.

Parisot injizierte die beiden Extrakte in einer dem Gewicht der Organe proportionalen Menge in gleicher Dosis und gesondert und er bemerkte dabei, daß die Blutdruckverminderung durch das Thymusextrakt höher war, als durch die Steigerung durch Adrenalin. Bei Mischung beider Extrakte war die Wirkung auf den Blutdruck die gleiche.

Wie früher erwähnt, war mein Thymusextrakt ganz konzentriert, Adrenalin wurde in der Verdünnung 1 : 1000 verwendet. Daher mußte ich nach den Versuchen Luceins und Parisots erwarten, daß durch das Thymusextrakt bei meinen Versuchen die durch Adrenalin auftretende Blutdrucksteigerung nicht nur neutralisiert, sondern sogar eine Blutdruckerniedrigung erzeugt wurde.

Bei den mit Adrenalin und Thymus behandelten Tieren fanden sich in gleicher Weise wie bei ausschließlicher Injektion von Adrenalin die bekannten Aortenveränderungen, auf die Jousé zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt hat. Weder makroskopisch noch mikroskopisch war irgendein Unterschied zu entdecken: Die Nekrose der Media, die Streckung der elastischen Fasern, ihr körniger Zerfall, die Kalkablagerung, die sekundären Intimaveränderungen waren stets die gleichen. Bei einem Adrenalin-thymuskaninchen fiel besonders die starke Verdickung der Wandung der Lungenarterienäste, bei einem anderen die Bildung der zahllosen kleinen Nierennarben infolge der Erkrankung kleinster Gefäße auf, bei dem am längsten am Leben gebliebenen war es zur Bildung eines kleinen sackförmigen Aneu-

rysma am Arcus aortae gekommen. Es entsprechen diese Beobachtungen denen, die man nach einfacher Adrenalininjektion machen kann und wie sie oft beschrieben worden sind. Ein sehr deutlicher Unterschied war aber doch in der Intensität der Gefäßerkrankung festzustellen. Die gleichzeitig mit Thymus behandelten Kaninchen zeigten bei etwa gleicher Lebensdauer nicht so hochgradige Veränderungen, wie die nur mit Adrenalin gespritzten, besonders schien es, als trete die Aortenerkrankung später auf. Diese Beobachtung war so konstant, daß sie kaum allein auf Zufälligkeiten, wie man sie auch bei einfacher Adrenalininjektion gefunden und z. B. auf die individuelle Disposition zurückgeführt hat, bezogen werden kann.

Auch bei den Adrenalinthymuskaninchen war eine Hypertrophie des linken Herzens festzustellen, jedoch gleichfalls nicht in dem Grade, wie bei den nur mit Adrenalin behandelten Tieren. Auffälligerweise habe ich sie sogar einige Male vermißt, während sie bei den Adrenalinkaninchen nie fehlte.

Da ich sicher festgestellt habe, daß die Injektion von Thymusextrakt allein Gefäßveränderungen nicht hervorruft, so fallen diese auch bei gleichzeitiger Injektion von Thymusextrakt und Adrenalin dem letzteren allein zur Last. Das Ergebnis meiner Versuche ist sehr eindeutig: Es gelingt nicht, durch Injektion des blutdruckniedrigenden Thymusextraktes die Wirkung des Adrenalins zu paralysieren und die Entstehung der Adrenalinsklerose zu verhindern. Das müßte man aber erwarten, wenn diese allein oder hauptsächlich durch die Blutdrucksteigerung bedingt würde. Meine Beobachtungen sprechen also ebenso wie die Koranyis, Schranken u. a. in dem Sinne, daß als wesentliche Ursache der Adrenalinsklerose die funktionelle Überlastung des Blutkreislaufes nicht in Frage kommen kann. Ich muß annehmen, daß vielmehr die toxische Wirkung des Adrenalins von ausschlaggebender Bedeutung ist, wie das besonders Erb angenommen hat und aus den in neuester Zeit vorgenommenen Versuchen (Lersum, Lubarsch u. a.) hervorzugehen scheint. Ob diese Wirkung des Adrenalins unmittelbar an den Muskelementen der Media angreift, oder durch Beeinflussung der Vasa vasorum wirkt, lasse ich dahingestellt. Einen Beweis für die letztere Annahme habe ich nicht finden können. Wie auch Saltyko schreibt, „ist es in der Tat sehr verführerisch, einer Veränderung der Vasa vasorum eine Bedeutung etwa im Sinne Zieglers beizumessen; wäre sie doch die natürliche Folge sowohl einer toxischen als einer vasokonstriktorischen Adrenalinwirkung gewesen. Allein fällt es schwer, den Kontraktionszustand der Vasa vasorum nachzuweisen, und eine organische Veränderung derselben ist nur selten gesehen worden“.

Ganz aber kann ich die Bedeutung der Blutdrucksteigerung nicht leugnen. Ich habe immerhin beobachten können, daß der Beginn der durch Adrenalin bedingten Gefäßerkrankung verzögert und ihr Verlauf gemildert wurde durch gleichzeitige Injektion von Thymusextrakt, und möchte das darauf zurückführen, daß zwar durch das Thymusextrakt nicht die toxische, wohl aber die hypertoni-

sierende Wirkung des Adrenalin ausgeglichen werden konnte. Ich schließe mich also der Auffassung derjenigen Autoren an, nach denen die Adrenalinsklerose der Kaninchen nicht nur durch einen toxischen, sondern auch einen blutdrucksteigernden Einfluß des Adrenalin bedingt wird, jedoch bewerte ich den letzteren weit geringer, als den ersten. Die experimentelle Adrenalinsklerose des Kaninchens ist im wesentlichen eine toxische Affektion.

Es bleibt jetzt nur noch eine kurze Betrachtung über die Bedeutung des Cholins übrig, das nach den Untersuchungen von Schwarz und Lederer, Lohmann, Goldzieher und Mansfeld als der ausgesprochene Antagonist des Adrenalin aufzufassen ist. Insbesondere ist durch die Versuche Lohmanns, Desgrez' und Chevaliers sowie die Koranyis, Goldziehers und Molnars gezeigt worden, daß durch Injektion von Cholin oder cholinhaltigen Substanzen wie Sesamöl (Mansfeld) eine erhebliche Blutdrucksenkung erzielt werden kann, auf die das Ausbleiben der Adrenalinsklerose in solchen Fällen im wesentlichen zu beziehen ist. Nun ist nach Schwarz und Lederer wie in anderen parenchymatösen Organen auch in der Thymus Cholin enthalten. Es erhebt sich also die Frage, ob die Verzögerung und Milderung der Adrenalinsklerose bei meiner Versuchsanordnung auf Cholinwirkung zurückzuführen ist. Es hat jedoch Degrez gefunden, daß bei gleichzeitiger Injektion von $\frac{1}{4}$ mg Adrenalin und 10 cg Cholin bei einem Hunde von 12 kg Gewicht noch keinerlei Veränderungen der Blutdruckkurve auftreten (zitiert nach Goldzieher), woraus hervorgeht, daß erhebliche Mengen von Cholin notwendig sind, um die Adrenalinwirkung zu paralysieren. In dem von mir verwendeten Thymusextrakten ist aber sicher das Cholin nicht entfernt in einer solchen Menge enthalten, die den Versuchsbeobachtungen Degrezs' und anderer entsprechen würde. Ich muß also die Frage offen lassen, inwieweit auch bei meinen Versuchen das Cholin eine Rolle spielen mag.

Indem ich aus meinen Versuchsresultaten den Schluß ziehe, daß es gelungen ist, durch Thymusextraktinjektion die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalin auszuschalten oder herabzumindern, glaube ich damit auch den indirekten Beweis erbracht zu haben, daß die Thymus, wie aus meinen ersten Versuchen hervorgeht, hypotonisierend wirkt.

L iteratur.

1. Aschoff, Path. Anat. Bd. 2, 1911. — 2. Braun, Über Adrenalinarteriosklerose. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. Bd. 116, H. 1, 1907. — 3. Desgrez und Chevalier, Compt. rend. de la soc. de biol. 1908. — 4. Erb, Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 173. — 5. Friedlein, Die Physiologie der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit vom Standpunkte experimenteller Forschung und klinischer Erfahrung. Frankfurt a. M. 1858. — 6. Goldzieher, Die Nebennieren, 1911. — 7. Hart, Thymuspersistenz und Thymushyperplasie. Ztbl. f. d. Grenzg. d. Med. u. Chir. 1909, S. 321. — 8. Klienberger, Über die Wirkung von Nebennierenpräparaten auf die Kaninchenorta bei gleichzeitiger Anwendung von Jodipin oder Jodkali. Ztbl. f. inn. Med. 1907, S. 273. — 9. Koranyi, Über die Wirkung des Jöds auf die durch Adrenalin erzeugte Arteriosklerose. D. med. Wschr. 1906, S. 679. — 10. Koranyi,

Berichtigung zu meiner Mitteilung über die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arteriosklerose. D. med. Wschr. 1907, S. 191. — 11. K ü l b s , Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 140. — 12. v. L e e r s u m , Alimentäre Blutdruckerhöhung. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912, Bd. 11, S. 408. — 13. L o h m a n n , Pflügers Arch. Bd. 128. — 14. L u c i e n et P a r i s o t , La Secretion intern. du thymus. Compt. rend. soc. biol. 67, 1909, p. 377. — 15. M a n s f e l d , Wien. klin. Wschr. 1908, Nr. 47. — 16. M e y e r , Versuch mit Cholin-Adrenalin und Andolin an überlebenden Blutgefäßen. Ztschr. f. Biol. Bd. 50, N. F.; Bd. 32, 1907, S. 93. — 17. M i r o n e s c u , Beiträge zur Wirkung des Adrenalins und Euphthalmins auf den Blutdruck beim Kaninchen. Romania medicala 1905, no. 21 (Romanisch), zitiert nach Toff. Münch. med. Wschr. 1906, S. 185. — 18. P a r i s o t , Action de l'extrait de Thymus sur la pression arterielle. Compt. rend. soc. biol. 64, 1908, p. 749. — 19. P h i l o s o p h o w , Über Veränderungen der Aorta bei Kaninchen unter dem Einflusse der Einführung von Quecksilber-, Blei- und Zinksalzen in die Ohrvenen. Virch. Arch. Bd. 199, S. 238. — 20. P o p i e l s k i , Über eine neue blutdrucksteigernde Substanz des Organismus auf Grund von Untersuchungen von Extrakten der Glandula Thymus, Speicheldrüsen, Schilddrüse, des Pankreas und Gehirns. Ztbl. f. Physiol. Bd. 23, 1909, S. 137. — 21. P o p i e l s k i , Die Wirkung der Organextrakte und die Theorie der Hormone. Münch. med. Wschr. 1913, S. 834. — 22. P o p p e r , Über die Wirkung des Thymusextraktes. Sitzungsbd. d. K. Akad. d. Wissensch. zu Wien, Math.-Naturwissensch. Klasse 1905, Bd. 114, S. 539 und 1906, Bd. 115, S. 201. — 23. S a l t y k o w , Die experimentell erzeugten Arterienveränderungen in ihrer Beziehung zu Arteriosklerose und verwandten Krankheiten des Menschen. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1908, Bd. 19, S. 321. — 24. S c h r a n k , Spermin- und Adrenalin-Arteriosklerose. Orvosi Hetilap. Nr. 36, 1907 (zitiert nach D. med. Wschr. 1907, S. 1609). — 25. S c h w a r z und L e d e r e r , Über das Vorkommen von Cholin in der Thymus, Milz und den Lymphdrüsen. Arch. f. d. ges. Physiol. d. Menschen u. d. Tiere Bd. 124, 1908, S. 353. — 26. S v e h l a , Über die Einwirkung des Thymussaftes auf den Blutkreislauf und über die sogenannte Mors thymica der Kinder. Wien. med. Blätter 1896, S. 723. — 27. W a t e r m a n n , Einige Bemerkungen zur Frage: Arteriosklerose nach Adrenalininjektionen. Virch. Arch. Bd. 191, 1908, S. 202. — 28. W i e s e l , Pathologie der Thymus. Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse d. allg. Path. u. path. Anat. 1912, Bd. 15, S. 416. — 29. Z i e g l e r , Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektionen auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Zieglers Beitr. Bd. 38, 1905, S. 229.

III.

Thymus und Adrenalsystem.

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

Von

Dr. L e o A d l e r , Assistent.

(Mit 9 Kurven.)

Wir kennen in der menschlichen Pathologie einen Zustand, der charakterisiert ist durch übernormale Parenchymwerte der Thymus und gleichzeitige Veränderungen an anderen, vor allem innersekretorischen Organen. Man hat zur Erklärung der klinischen Erscheinungen bei Status thymico-lymphaticus und mancher Fälle von Mors thymica gerade den Korrelationen der Thymus zu diesen innersekretorischen Organen Aufmerksamkeit geschenkt und vor allem bei abnormem Thymusbefunde den Veränderungen des Adrenalsystems eine Bedeutung zugeschrieben. Wir kennen heute bereits eine größere Anzahl von diesbezüglichen Feststellungen, die auf einen innigen Zusammenhang zwischen Nebenniere und Thymus hinweisen.