

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Experimentelle Untersuchungen über Beziehungen des Thymus zum endokrinen und lymphatischen System¹.

Von

Dr. Hanna Schulze.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. Juni 1933.)

Inhaltsverzeichnis.

- I. Einleitung.
- II. Beziehungen des Thymus zum innersekretorischen System.
Histologischer Befund des Mäusethymus nach Thyroxininjektionen.
- III. Versuche zur Feststellung der Beziehungen des Thymus zum lymphatischen Apparat.
 - 1. Topographische und technische Vorbemerkungen.
 - 2. Versuche an thymektomierten Meerschweinchen.
 - a) Das Verhalten der Milz nach Thymektomie.
 - b) Das Verhalten von Lymphdrüsen nach Thymektomie.
 - 3. Thymus und Blutbild.
- IV. Schlußbemerkungen.
- V. Zusammenfassung.
- VI. Schrifttum.

I. Einleitung.

1909 schloß *Hammar*, der beste Thymuskenner, eine Arbeit über den damaligen Stand der Morphologie und Physiologie der Thymusdrüse mit folgenden Worten: „Die Thymusfrage zeigt... nach zwei Seiten Anknüpfungen: einerseits an die Frage der Lymphocyten und der lymphoiden Organe, andererseits an die Lehre von der inneren Sekretion und den sie vermittelnden Organen. Nur unter steter und enger Fühlung mit diesen Problemen dürfte es möglich werden, unsere Kenntnisse über die Thymus...weiterzuführen.“

Dieser Hinweis *Hammars* hat meines Wissens bisher nicht Veranlassung gegeben, nach den beiden angedeuteten Richtungen hin Versuche anzustellen, um die Kenntnis der Thymusfunktion zu fördern.

Die in der vorliegenden Arbeit zu schildernden Ergebnisse befassen sich nun einesteils mit den Beziehungen des Thymus zum lymphatischen

¹ Ausgeführt aus Mitteln der *Edwin Goldman*-Stiftung.

Apparat, andernteils mit Beziehungen zum endokrinen System, strenger genommen zur Schilddrüse bzw. dem Schilddrüsenhormon Thyroxin. Diese zwifache Blickrichtung ist allerdings auch nicht eingenommen worden unter dem Einfluß von *Hammar's* Hinweis. Vielmehr hatten vorausgegangene eigene Untersuchungen zu dieser doppelten Fragestellung geführt. Und zwar hatten im Tierversuch an verschiedenen Säugtierarten ganz gesetzmäßige Zusammenhänge des Thymus mit der Schilddrüse nachgewiesen werden können, deren histologische Grundlagen in dieser Arbeit ausgewertet werden. Besonders die mikroskopische Untersuchung des Thymus der mit Thyroxin behandelten Tiere sowie die Beobachtung der Reaktion von Milz und Lymphdrüsen an diesen Tieren hatten Veranlassung gegeben, die Thymusfunktion in bezug auf ihre Zusammenhänge mit dem lymphatischen System eingehender zu betrachten.

Nach meinen früheren Untersuchungen erfolgt bei jungen Tieren auf Thyroxininjektionen ebenso wie beim Thymus eine Milzatrophy. Würde es nun gelingen, durch weitere Versuche die Art dieser makroskopisch gleichgerichteten Reaktion beider Organe aufzudecken, so würde damit vielleicht eine Klärung der Frage nach der Stellung des Thymus zum lymphatischen Apparat möglich sein. Diese Frage ist deshalb von Wichtigkeit, weil die Einreihung der Thymusdrüse weder zum innersekretorischen noch zum lymphatischen System als genügend gesichert angesehen werden kann.

Nun erschien es nicht unmöglich, daß nach Ausschaltung der Thymusdrüse durch Thymektomie aus dem Verhalten von Milz und Lymphdrüsen irgendwelche Schlüsse sich ergeben würden in bezug auf die Wechselbeziehungen dieser Organe zum Thymus.

Versuche dieser Art sind schon angestellt worden durch *Basch*, *Klose* und *Vogt*, allein mit anderer Fragestellung und der mehr nebensächlichen Berücksichtigung lymphatischer Organe. Außerdem ist die Zahl der von anderen verwendeten Versuchstiere verhältnismäßig gering gewesen, weil ein großer Prozentsatz der thymektomierten Tiere durch den bei der Operation gesetzten doppelseitigen Pneumothorax zugrunde ging.

Meine eigenen Versuche sind ausschließlich unter dem Gesichtspunkt: Thymus und lymphatisches System angesetzt worden; und zwar erschienen Meerschweinchen als die günstigsten Versuchstiere, weil man bei ihnen den Thymus durch Thymektomie ausschalten konnte, ohne irgendwelche Verluste an Tiermaterial bei der Operation infolge Pneumothorax fürchten zu müssen. Denn die Thymusdrüse der Meerschweinchen ist ein reiner Halsthyms. Außerdem sind die Lymphdrüsen bei diesen Säugetieren so groß, daß eine genaue Wägung sehr gut möglich ist.

Die Hoffnung, bei den in dieser Weise operierten Tieren unter besonderen Versuchsbedingungen durch Verfolgung des Blutbildes noch einen Schritt weiterzukommen in der Beurteilung des Zusammenarbeitens von Thymus und lymphatischen Organen, wurde getäuscht. Zahlreichste

Zählungen der weißen Blutkörperchen und Auswertung des Differentialblutbildes haben schließlich doch zu der Erkenntnis geführt, daß die zum Vergleich mit pathologischen Verhältnissen notwendige Gleichmäßigkeit im normalen Blutbefund bei Meerschweinchen fehlt. Die absoluten Zahlenwerte der weißen Blutzellen sowie die relativen der weißen unter sich schwanken schon normalerweise derartig, daß man meiner Ansicht nach nicht die genügende Gewähr hat, besondere Ergebnisse allein auf vorgenommene experimentelle Eingriffe zurückzuführen. Von einer Mitteilung auch der einigermaßen gesichert erscheinenden Ergebnisse wird daher Abstand genommen.

II. Beziehungen des Thymus zum innersekretorischen System.

Histologischer Befund des Mäusethymus nach Thyroxininjektionen.

Die den histologischen Befunden am Mäusethymus entsprechenden makroskopischen Veränderungen — Beziehungen von Schilddrüsenhormon Thyroxin und Thymus — sind in einer besonderen Arbeit ausführlich geschildert worden¹. Es genügt daher, an dieser Stelle kurz zusammenfassend zu wiederholen: Nach Thyroxininjektionen erfolgt bei ganz jungen Säugetieren (Mäusen, Kaninchen, Katzen) absolute wie relative Gewichtsverminderung des Thymus; das Ausmaß der Atrophie dieses Organs ist dabei abhängig vom Alter der Tiere und der Dosierung des Thyroxins. Da sichere Beziehungen zwischen der Größe der Thymusatrophie und der Widerstandsfähigkeit der einzelnen Tierarten gegen Thyroxin bestanden, konnte man vermuten, daß mit der Gewichtsabnahme des Thymus nach Thyroxininjektionen besondere, in ihrer Art und Wirkungsweise noch unbekannte Vorgänge verbunden seien. Um diesen auf die Spur zu kommen, wurden neuerdings die Thymusdrüsen der mit Thyroxin behandelten Mäuse histologisch untersucht. Die entsprechenden Befunde werden nun im folgenden dargestellt.

Zuerst ein paar Worte über den Aufbau des normalen Mäusethymus. Mark und Rinde setzen sich in ihm deutlich und scharf voneinander ab. Das Verhältnis der Durchmesser beider Schichten ist etwa 1:1. Die Rinde ist vollgestopft mit Lymphocyten, so daß die retikulären Zellen nicht sichtbar sind. Nur im zellärmeren Mark treten diese deutlicher hervor. Hassalsche Körperchen sind niemals vorhanden.

Die Wirkung des Thyroxins auf den Thymus ist nun ganz allgemein gekennzeichnet durch eine Verarmung des Gewebes an Lymphocyten. Regelmäßig vermindert sich zuerst und am stärksten der Lymphocytengehalt der Rinde. Man findet entweder eine gleichmäßige Abnahme der Lymphocyten der ganzen Rinde, oder ein zonenmäßiges zentripetales Abwandern dieser Zellen (Abb. 1). Es bleibt hierbei ein hellerer, d. h.

¹ Schulze, H.: Das Verhalten des Thymus bei experimenteller Thyroxinvergiftung, geprüft an verschiedenen Säugetierarten. Beitr. path. Anat. 92 (1933).

lymphocytenarmer Saum als äußerste Rindenschicht zurück, während in der inneren Rindenschicht die Zahl der Lymphocyten noch groß ist. Die Grenze zwischen Mark und Rinde erscheint mehr oder weniger verwischt, was dadurch hervorgerufen wird, daß von der Rinde aus Lymphocyten ins Mark eingewandert und zunächst noch an der Grenzschicht von Mark und Rinde liegen geblieben sind. Durch die Abgabe großer

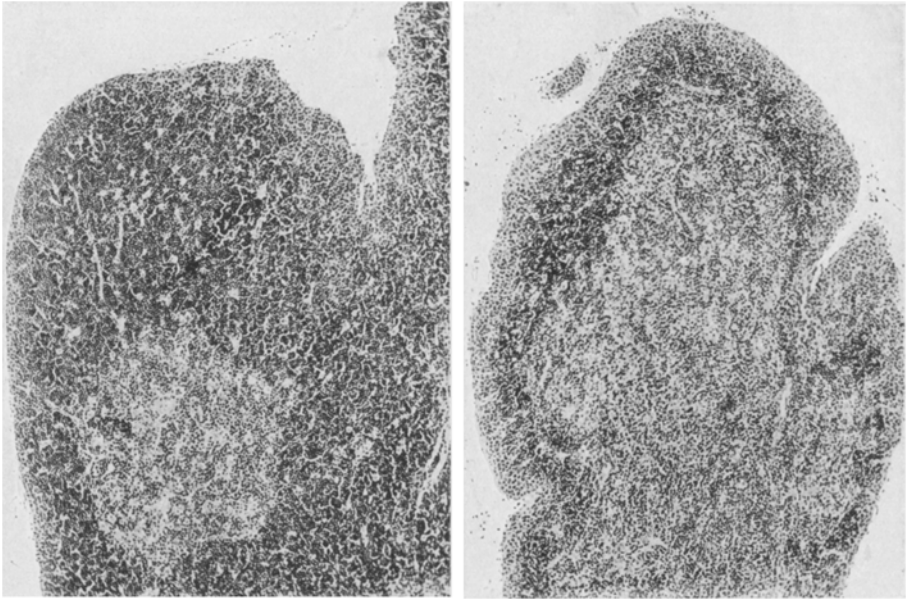


Abb. 1. Mäusethymus nach Thyroxininjektionen. Zonenmäßiges zentripetales Abwandern der Lymphocyten von der äußersten Rindenschicht zum Mark hin. Rechts Versuchstier, links Kontrolle.

Lymphocytenmengen muß die Rinde notwendig an Volumen, also auch an Breite im Schnitt abnehmen. Das Verhältnis von Mark zu Rinde verschiebt sich demnach allmählich zugunsten des Markes.

Die Abwanderung der kleinen Rundzellen nach dem Zentrum des Thymus schreitet nun weiter fort. Und so kann es vorkommen, daß man das umgekehrte Bild vor sich sieht, wie in der gesunden Thymusdrüse: zellreiches Mark, helle, zellarme Rinde. Das Mark ist allmählich mit Lymphocyten in ähnlicher Weise vollgestopft wie ursprünglich die Rinde. Doch ist das Mark im ganzen niemals auch nur annähernd so lymphocytenreich wie die Außenschicht, da ja eine Fortschwemmung dieser Zellen aus dem Thymus erfolgt.

Die Abwanderung der Lymphocyten geht bei anhaltenden Thyroxin-gaben nun weiter. Im Endzustand dieses Vorganges sind Mark und Rinde gleichmäßig lymphocytenverarmt (Abb. 2). Eine Grenze zwischen

beiden Schichten besteht nicht mehr. Das ganze Organ ist aufgehell, da die chromatinreichen kleinen Rundzellen jetzt außerordentlich stark vermindert sind.

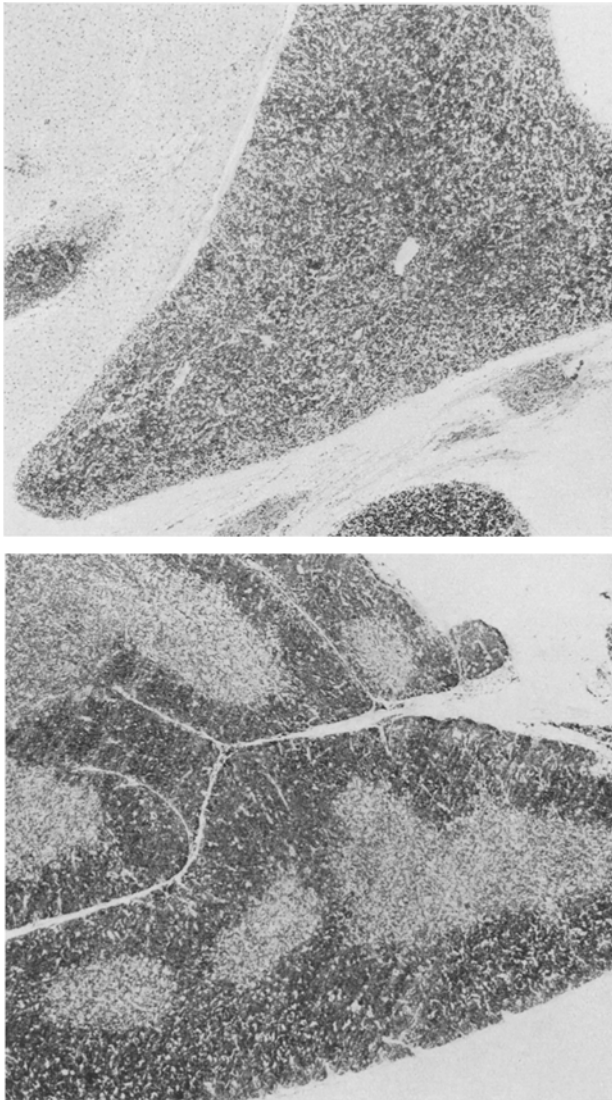


Abb. 2. Mäusethymus nach sehr hohen Thyroxingaben. Mark und Rinde nicht mehr voneinander unterscheidbar. Sehr starke Lymphocytenverarmung der Rinde, relative Lymphocytenvermehrung im Mark.
Rechts Versuchstier, links Kontrolle.

Die Frage, ob aus dem histologischen Bild auf das verwendete Hormon geschlossen werden kann, ist zu verneinen. Denn eine Lymphocytenverarmung wird von *Hammar* für alle akzessorischen Involutionen

der Thymusdrüse beim Menschen ebenfalls beschrieben; so z. B. bei Hunger, durch Röntgenbestrahlung und bei zehrenden Krankheiten. Durch diese Tatsache wird die Bedeutung der hier besprochenen Thymusatrophie als Wirkung hormonaler Angriffe nicht geschmälert. Es findet sich zwar eine spezifische Wirkungsrichtung des Thyroxins zum Thymus, jedoch keine spezifische Reaktionsform dieses Organs. Es scheint so, als wäre das oben beschriebene histologische Bild die einzig mögliche Art und Weise, in der die durch verschiedenste Ursachen hervorgerufene Thymusatrophie histologisch zum Ausdruck kommt.

Die Frage, ob aus dem histologischen Bild auf die Größe der Thyroxin-gaben geschlossen werden kann, ist dagegen bedingt zu bejahen. Ganz feste zahlenmäßige Korrelationen von bestimmten Thyroxindosen und bestimmtem histologischem Bild lassen sich nicht nachweisen. Mit Sicherheit ist aber zu sagen, daß eine gleichmäßige Lymphocytenarmut von Mark und Rinde, wie sie in Abb. 2 dargestellt ist, immer auf hohe und langanhaltende Thyroxindosen schließen läßt. Bei Gaben von ganz geringen Thyroxinmengen kann der Lymphocytengehalt der Rinde noch so groß sein, daß nur genaueste Gegenüberstellung des histologischen Bildes mit dem der Kontrolle beginnende Veränderungen erkennen läßt.

Bei mittelgroßen Thyroxinmengen kann die Lymphocytenabnahme entweder mehr diffus die ganze Rinde betreffen, oder es findet ein zonenmäßiges, in jedem Fall aber zentripetales Abwandern (Abb. 2) statt.

Doch nicht allein durch Abwandern der Lymphocyten nach Thyroxindosen ist die Atrophie der Thymusdrüse bedingt. Es gehen auch Zellen innerhalb des Thymus zugrunde. Man findet Kerntrümmer verschiedener Größe. Dabei ist aus dem histologischen Bild nicht zu erkennen, ob es sich um Karyorhexis von Lymphocyten oder Reticulumzellen handelt. Doch spricht mehr dafür, daß die Lymphocyten der geschädigte Teil sind. Denn kleine Rundzellen sind es, die durch das Thyroxin auf die Wanderschaft geschickt werden, und die seßhaften Reticulumzellen weisen weder als Einzelzellen noch im Zellverband sichtbare Schädigungen auf. Auch ist der Chromatinreichtum der Zelltrümmer meist so groß, daß Lymphocyten wohl mit größerer Wahrscheinlichkeit die Lieferanten sind als die Reticulumzellen.

Jedoch ist nicht unbedingt auszuschließen, daß retikuläre Zellen an der Schädigung mit Thyroxin teilhaben. Denn an der Thymusdrüse thyroxinbehandelter Katzen findet sich ein eigenartiger herdförmiger Zellschwund, der diesen Verdacht aufkommen läßt. In Abb. 3 findet sich die photographische Wiedergabe eines solchen Katzenthyms. Mustert man derartige Schnitte mit schwacher Vergrößerung, so sieht die Thymusdrüse wie durchlöchert aus. Die Wandung dieser Löcher ist scharf begrenzt und scheint stellenweise von Protoplasmafortsätzen der Reticulumzellen gebildet zu sein. Die zahlreichen Hohlräume, die kleine

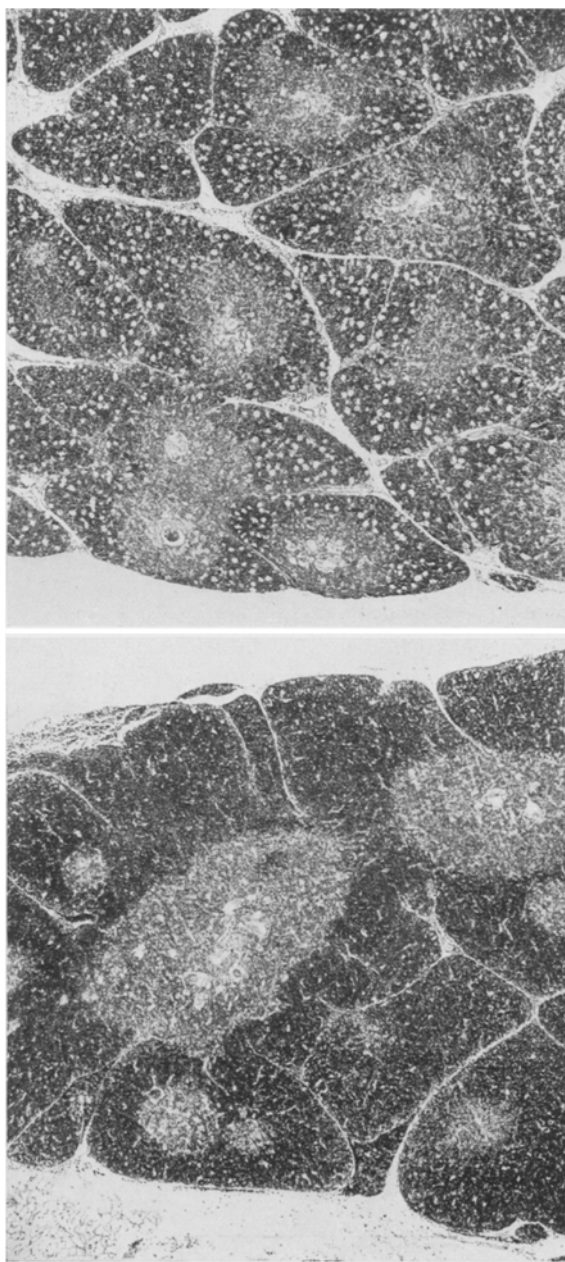


Abb. 3. Herdförmiger Lymphocytenschwund im Katzenthymus nach Thyroxingaben. Rechts Versuchstier, links Kontrolle.

und kleinste Zell- oder Kernbröckelchen von verschiedenem Chromatinreichtum enthalten, durchsetzen fast ausschließlich die Rinde, und es

ist kaum anzunehmen, daß an diesen großen Gewebslöchern früher keine retikulären Zellen vorhanden gewesen sein sollten.

Diese Art des Zellschwundes scheint der Atrophie des Katzenthymsus eigentümlich zu sein. *Dubois* gibt eine — leider sehr schlechte — Zeichnung dieses Organs nach 24stündigem Hungern einer Katze wieder, das den Thymusveränderungen nach Thyroxininjektionen bei diesen Tieren vollkommen gleicht: helle, aus dem Gewebe wie ausgestanzte zellfreie oder wenige Zellbröckel enthaltende Löcher.

In seltenen Fällen ist eine Andeutung solchen herdförmigen Zellschwundes nach Thyroxininjektionen auch beim Mäusethymus zu beobachten, doch erscheint dann bei den Kontrolltieren die Verteilung der Lymphocyten auch nicht so gleichmäßig diffus wie bei dem typischen normalen Thymusbild bei Mäusen.

III. Versuche zur Feststellung der Beziehungen des Thymus zum lymphatischen Apparat.

Bei der üblichen Eingliederung pflegt man den Thymus unter die innersekretorischen Organe einzureihen. Seine Beziehungen zu den Geschlechtsdrüsen — also andern innersekretorischen Organen — stehen zwar fest. Doch fehlen durchaus stichhaltige Beweise für die ausschließliche Zugehörigkeit des Thymus zum endokrinen System. *Löwenthal* lehnt sie vollkommen ab, andere Forscher (*Rössle* u. a.) bezweifeln sie. Dagegen tauchen immer wieder Anzeichen auf, die Zusammenhänge mit dem lymphatischen System nahelegen. Durch die eingangs schon erwähnten eigenen Untersuchungen war die Aufmerksamkeit erneut auf diese ungeklärten Fragen gelenkt worden. Denn bei Säugetieren reagierten Thymus und Milz auf Thyroxinbehandlung in der gleichen Weise durch Atrophie, die in abgestuftem Verhältnis zu der gespritzten Hormonmenge stand; und es waren gerade die lymphoiden Zellen des Thymus, die durch die Thyroxinbehandlung angegriffen wurden (s. o.). Es durfte also als nicht unwesentlich angesehen werden zu untersuchen, ob es sich bei der Thymus- und Milzatrophy nach Thyroxininjektionen nur um die zufällig gleiche äußere Form der Reaktion handelt, oder ob funktionelle, systematische Zusammenhänge zwischen Thymus und Milz bestanden.

Durch Ausschaltung der Thymusdrüse auf dem Wege der Thymektomie wurde nun versucht, diesen Vorgängen nachzuspüren.

Ehe die diesbezüglichen Versuche geschildert werden können, glaube ich einige kurze anatomische und technische Vorbemerkungen vorausschicken zu müssen, weil hierbei weniger bekannte Einzelheiten zu beachten sind, die auch außerhalb der hier verfolgten Fragestellung unter Umständen von Wichtigkeit sein können.

1. Topographische und technische Vorbemerkungen.

Zu den hier anzustellenden Versuchen war das Meerschweinchen das Tier der Wahl, nicht weil es zu den meist gebrauchten und darum best-

bekannten Versuchstieren gehört, sondern weil seine Thymusdrüse ausschließlich cervical gelegen ist. Sie besteht aus zwei vollständig voneinander getrennten Hälften, die direkt unter der Fascie, teils vor, teils neben der Trachea zu finden sind (Abb. 4). Die Farbe ist gelblichrosa. Das Organ zeigt am lebenden Tier makroskopisch keine Drüsenfelderung, sondern hat eine vollkommen homogene Oberfläche. Jeder Thymusteil liegt zwei großen Speicheldrüsen so dicht an, daß man ohne histologische Untersuchung der einzelnen Teile zunächst versucht ist, diese ganze Drüsenmasse als Thymus anzusehen. Bei genauerer Betrachtung lassen sich aber schon makroskopisch die ein wenig dunkler rötlich gefärbten Speicheldrüsen vom gelblich rosafarbenen Thymus unterscheiden. Auch ist ihre Konsistenz geringer als die des Thymus. Durch ein ganz feines Bindegewebshäutchen werden diese drei Drüsen voneinander getrennt; doch ist es möglich, den Thymus operativ restlos herauszuschälen.

Die *Exstirpation der Thymusdrüse* gestaltet sich beim Meerschweinchen denkbar einfach. Etwa

in der Mitte des enthaarten Halses wird ein 2–3 cm langer Hautschnitt angelegt, die Haut von der Halsfascie stumpf ein wenig seitlich abgedrängt, die ganz dünne Fascie mit zwei Pinzetten leicht angehoben und in der Mitte angerissen; schon liegt der Thymus frei. Rechte wie linke Hälfte wird von der darunterliegenden Speicheldrüse abgehoben und ebenfalls stumpf getrennt. Die den Thymus ernährenden Gefäße sind so fein, daß bei Auslösung des Thymus kein Bluttröpfchen ausfließt. Eine Verletzung der großen Vena jugularis, die zwischen Thymus und Speicheldrüse — meist aber *durch* die oberflächlich gelegene Speicheldrüse hindurchzieht — kann bei vorsichtigem Arbeiten in jedem Fall vermieden werden.

Die angerissene Fascie nach Herausnahme der Thymusdrüse wieder zu vernähen erübrigt sich. Die Hautwunde wird mit einigen Klammern verschlossen, gejoedet und dann sich selbst überlassen. Bei einiger Übung ist die Exstirpation der Thymusdrüse beim Meerschweinchen in 2–3 Min. zu erledigen. Sie ist vollkommen unblutig und sehr einfach, wenn man am gehärteten Präparat sich erst einmal genau darüber unterrichtet hat, was von den am lebenden Tier hervorquellenden Drüsenmassen Thymusteil und welches Speicheldrüsen sind.

Die Operation wird von ganz jungen, einige Tage alten Meerschweinchen ohne weiteres vertragen. Es sei allerdings bemerkt, daß die Empfindlichkeit der einzelnen

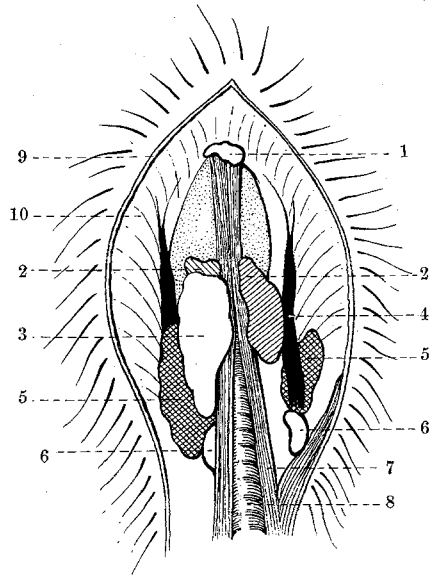


Abb. 4. Topographie des Thymus beim Meerschweinchen nach Freilegung durch ventralen Halsschnitt. 1 submentale Lymphdrüse; 2 Speicheldrüse; 3 Thymus; 4 Vena jugularis; 5 Speicheldrüse; 6 cervicale Lymphdrüse; 7 Muskel; 8 Trachea; 9 Hautschnittrand; 10 Unterkiefer. Linker Thymusteil entfernt.

Meerschweinchenwürfe¹ gegen die Äthernarkose verschieden ist, und daß man gut tut, sehr vorsichtig zu dosieren. Sofort nach Beendigung der Operation sind die Tiere kurze Zeit an einen warmen Ort zu bringen (etwa in einem Kasten auf die Zentralheizung zu stellen). Hier erholen sich die kleinen Patienten sehr schnell und unterscheiden sich dann in nichts von den nichtoperierten Kontrolltieren.

Gleich hier seien einige Worte über die Topographie der Lymphdrüsen gesagt, die bei den vorliegenden Untersuchungen nach Gewicht und histologischer Beschaffenheit beobachtet worden waren. Dies sind zwei regelmäßig vorhandene cervicale Lymphdrüsen rechts und links neben der Trachea (Abb. 4, ₆), meist ein wenig mehr proximal und stets tiefer (unter einem Muskel) gelegen als der Thymus. Sie sind die größten Lymphdrüsen des Meerschweinchens. Außerdem findet sich im Unterkieferdreieck eine größere Lymphdrüse von Hufeisenform (Abb. 4, ₁), der ab und zu eine kleinere akzessorische Drüse anliegt. Auch diese Lymphknoten wurden in die nachfolgenden Untersuchungen einbezogen.

2. Versuche an thymektomierten Meerschweinchen.

Als erster führte *Restelli* im Jahre 1845 bei Schafen, Hunden und Kälbern die Thymektomie aus. Die Operationssterblichkeit betrug aber 98 % bei seinen Bemühungen; und von wem immer später auch bei größeren Säugetieren der Thymus zu exstirpieren versucht worden ist, immer sind die Verluste an Tiermaterial infolge des operativ gesetzten Pneumothorax so groß gewesen, wie die entsprechende Anzahl der sich erholenden Versuchstiere verhältnismäßig klein. Jedoch gelang es *Basch*, *Klose* und *Vogt* durch Thymektomie an jungen Hunden, unsere Kenntnisse über die Bedeutung der Thymusdrüse im wachsenden Organismus sehr wesentlich zu bereichern. Die Ergebnisse der genannten Autoren laufen in der Hauptsache auf eine Schilderung aller *Ausfallserscheinungen* hinaus, die durch das Fehlen der Thymusdrüse bei jungen Hunden hervorgerufen wurden. Die von mir an Meerschweinchen vorgenommenen Thymektomien bezweckten vor allem, etwaige *Kompensationsvorgänge* zu beobachten, die an Organen des lymphatischen Apparates erwartet wurden.

Da die Exstirpation des Thymus an ganz jungen, nur wenige Tage alten Meerschweinchen vorgenommen wurde, hätten *Ausfallserscheinungen* bei meinen Versuchstieren auch eintreten müssen. Dies war bei keinem der thymektomierten Meerschweinchen der Fall. Die operierten Jungen blieben weder im Wachstum noch in der allgemeinen Entwicklung zurück, und Skeletveränderungen, wie sie *Klose* und *Vogt* an thymuslosen jungen

¹ Es besteht hier eine auffällige Gleichheit der Empfindlichkeit bei Geschwistern, die konstitutionell bedingt ist. Denn operiert man Tiere des gleichen Wurfs in verschiedenen Lebensaltern, so stellen sich bei kräftig gewordenen, einige Wochen alten Tieren doch genau die gleichen Atemstörungen während der Narkose ein, wie bei den zarten, 1–2 Tage alten Geschwistern.

Hunden regelmäßig beobachteten¹, traten bei Meerschweinchen nicht ein. Zwar wurde eine histologische Untersuchung der Knochen bei meinen Tieren nicht vorgenommen; doch waren makroskopisch nicht die geringsten Deformitäten zu bemerken. Die gleiche Beobachtung teilen *Paton* und *Goodal* sowie *Swale Vincent* bei Meerschweinchen mit, während *Basch* doch geringe Veränderungen am Knochensystem von Kaninchen und Meerschweinchen als Folge der Thymektomie angibt. *Basch* führt als vermutlichen Grund für die wenig ausgesprochene Knochenverbildung bei diesen Tieren einmal den besonderen Kalkreichtum ihres Skeletsystems an, zum andern die geringere Größe der Thymusdrüse bei Kaninchen und Meerschweinchen als z. B. bei den auf die Thymektomie so stark reagierenden jungen Hunden.

Nervöse und psychische Veränderungen blieben bei meinen Versuchstieren — wiederum im Gegensatz zu den Beobachtungen von *Klose* und *Vogt* an jungen Hunden — vollkommen aus².

Das Fehlen von Ausfallserscheinungen nach Thymektomie ergab sich bei den angestellten Versuchen als Nebenbeobachtung. Das Hauptaugenmerk war, wie schon gesagt, auf *Kompensationsvorgänge* an Organen des lymphatischen Apparates gerichtet worden, und ich hatte gehofft, durch Exstirpation der Thymusdrüse eindeutige Reaktionen an diesen Organen beobachten zu können. Für die Lymphdrüsen hat sich diese Erwartung bestätigt, für die Milz nicht erfüllt.

Es folgen nun einige Tabellen, aus denen das Verhalten von Milz und Lymphdrüsen nach Thymektomie hervorgeht.

a) Das Verhalten der Milz nach Thymektomie.

Meerschweinchen im Alter von 3—21 Tagen wurde der Thymus entfernt. Die Tiere überstanden die Operation regelmäßig ausgezeichnet und befanden sich bei ausreichender Ernährung durch die Mutter ausnahmslos wohl, bis sie getötet wurden. Äußerlich war ihnen nach Entfernung des in der frühen Jugend für besonders wichtig gehaltenen Thymus nichts anzumerken. In welcher Weise nun einige innere Organe auf die Thymektomie ansprachen, ist aus den Zahlen der Tabellen abzulesen.

Wie die Milzgewichte bei den thymektomierten Tieren zeigen, findet sich zwar in einer Reihe von Fällen eine Plusdifferenz zugunsten der thymuslosen Meerschweinchen, die zum Teil bis zu mehr als $\frac{1}{3}$ des Gesamtmilzgewichtes ausmachte. Doch gibt es zu denken, wenn das andere

¹ Hypoplastisch zwerghaftes Skeletwachstum, Atrophie der Knochen, rachitische, osteomalacische und osteoporotische Prozesse.

² *Klose* und *Vogt* stellten nach dieser Richtung hin folgendes fest: Unsicherwerden der Bewegungen, leichte Ermüdbarkeit, leichte Paresen, Koordinationsstörungen, Abnahme der Sicherheit der Sinnesfunktionen, Veränderung der elektrischen Erregbarkeit der Muskeln. Psychische Defekte: im Endzustand schwerste Verblödung.

Tabelle 1.

Versuchs-Nr.	Thymektomie am .. Tag	Tötung am .. Tag	Gesamtgewicht	Milzgewicht		Differenz
				absolutes	relatives	
19						
1	8	37	249,0	0,235	0,094	—0,020
2 K	—	37	315,0	0,362	0,114	
27						
1	3	9	62,3	0,140	0,224	+0,041
2 K	—	9	79,2	0,145	0,183	
29						
1	4	19	160,0	0,270	0,168	+0,075
3	4	19	175,0	0,175	0,100	+0,007
2 K	—	19	130,0	0,125	0,093	
30						
1	21	27	61,0	0,080	0,131	+0,028
2	25	29	63,0	0,060	0,095	—0,008
3 K	—	27	60,0	0,062	0,103	
31						
1	4	22	150,0	0,217	0,144	+0,038
2	4	22	156,0	0,205	0,131	+0,025
3 K	—	22	146,0	0,155	0,106	

operierte Geschwistertier dagegen nur in der dritten Dezimale ein geringes relatives Mehrgewicht oder — im andern Fall — sogar ein Minusgewicht gegenüber der Kontrolle zeigt. Eine ganze Reihe von ähnlich gerichteten Versuchen an Milzen bei thymuslosen Tieren führte zu demselben Ergebnis: weitgehende Ungleichmäßigkeit des Milzgewichtes nach Thymektomie. Ich halte es daher nicht für angängig, in der teilweise recht beträchtlichen Gewichtszunahme der Milz bei einigen thymuslosen Meerschweinchen eine Ausgleicherscheinung dieses Organs für die entfernte Thymusdrüse zu erblicken. Zu solcher Annahme müßte die Gewichtszunahme der Milz regelmäßiger und in ihrem Ausmaß gleichmäßiger beobachtet werden können.

Ein weiterer Punkt, der zur Vorsicht bei der Auswertung der gewonnenen Gewichte mahnt, ist folgender: bei völlig gesunden Meerschweinchen hat sich eine Schwankungsbreite des relativen Milzgewichtes von 0,068—1,179 g herausgestellt! Die Sicherheit, daß Geschwistertiere — d. h. also auch Kontrollen — mit annähernd gleichen relativen Organgewichten ausgestattet sind, ist deshalb nicht allzu groß; und einer Verbesserung der Versuchsbedingungen durch Verwendung mehrerer Kontrolltiere ist bei der verhältnismäßig geringen Anzahl von Jungen eines Wurfes bei Meerschweinchen eine sehr enge Grenze gesetzt.

Histologische Abweichungen der Milzstruktur nach Thymektomie waren nicht zu beobachten; vor allem hatte sich auch keine Hyperplasie der Keimzentren eingestellt.

Klose und Vogt haben in bezug auf die Beeinflussung der Milz nach Thymektomie bei jungen Hunden positive Ergebnisse gehabt. Sie sahen deutliche Milzvergrößerung (tatsächliches Gewicht allerdings anscheinend

nicht nachgeprüft). Außerdem fanden sie histologische Veränderungen, nämlich das Vorhandensein von „vielen Follikeln“. Die Autoren folgern daher: „Die Milz zeigt stufenweise mikroskopische Veränderungen, die auf eine vikariierende für die Thymus eintretende Funktion schließen läßt.“ *Klose* und *Vogt* sind aber der Meinung, daß die Milz erst einer längeren Vorbereitungszeit bedarf, um die Funktion des Thymus übernehmen zu können. Worin aber die von der Milz übernommene Funktion des Thymus bestehen soll, wird nicht erörtert. Die Wichtigkeit der Milz nach Thymusexstirpation wird von *Klose* und *Vogt* mit folgenden Worten hervorgehoben: „Die Milz wird nach der während der Involutionsphase erfolgten Thymektomie zum unentbehrlichen lebenswichtigen Organ“; denn wurde nach der Thymektomie auch die Milz entfernt, so starben die Versuchshunde unter kachektischen Erscheinungen nach einigen Wochen.

Ich habe diese Beobachtung am Meerschweinchen nicht machen können. Tiere, denen sowohl Thymus als auch Milz entfernt worden waren, zeigten auch bei längerer Beobachtungsdauer keinerlei makroskopisch sichtbare Ausfallserscheinungen. Hierfür einige Versuchsbeispiele.

Versuch 9. Entfernung des Thymus am 12. Lebenstag. Wohlbefinden der Tiere sofort nach der Operation. Entfernung der Milz am 18. Lebenstag. Das Versuchstier wird an seinem 133. Lebenstag = 85 Tage nach der Milzentfernung und 91 Tage nach der Thymektomie getötet. Es hatte ein Gesamtkörpergewicht von 419,0 g, d. h. es entsprach seiner Größe nach durchaus gleichaltrigen nicht-operierten Meerschweinchen. In diesem Fall ist besonders zu betonen, daß das Versuchstier vor und nach der Milzexstirpation Thyroxininjektionen erhalten hatte in Höhe von insgesamt 11,25 mg, von denen 8 mg nach der Milzentfernung gegeben worden waren. Trotz dieser besonderen Belastung befand sich das Meerschweinchen in bestem Zustand, als es getötet wurde.

Versuche, bei denen z. B. der Thymus mit 60 und die Milz mit 71 Tagen entfernt worden waren, brachten dasselbe Ergebnis. Nach meinen Beobachtungen kann also weder der Thymus noch die Milz beim Meerschweinchen als lebensnotwendiges Organ betrachtet werden.

b) Das Verhalten der Lymphdrüsen nach Thymektomie.

Während die Thymektomie auf die Milz ohne sichere Beeinflussung zu sein scheint, dürfen die Veränderungen der cervicalen und submentalen Lymphdrüsen meines Erachtens als positive Reaktion in Zusammenhang mit der Entfernung des Thymus gebracht werden. Schon makroskopisch fiel bei der Sektion die Größenzunahme der Halslymphknoten auf, und Wägungen bestätigten diesen Eindruck. In Tabelle 2 sind die Gewichte der beiden rechts und links neben der Trachea gelegenen großen Halslymphdrüsen und der im Kieferdreieck befindlichen submentalen Lymphdrüse zusammengestellt. Es wurden als Beispiele dieselben Tiere gewählt, die in Tabelle 1 zur Angabe der Milzgewichte verwendet worden waren, was in bezug auf die Ergebnisse besonders bemerkenswert ist.

Tabelle 2.

Versuchs-Nr.	Thymektomie am .. Tag	Tötung am .. Tag	Gesamtgewicht	Halslymphdrüsen		Differenz	Kieferdrüsen		Differenz
				absolut	relativ		absolut	relativ	
19									
1	8	37	249,0	0,099	0,039	+0,004	0,074	0,029	+0,009
2 K ¹	—	37	315,0	0,114	0,035		0,063	0,020	
27									
1	3	9	62,3	0,040	0,064	—0,001		2	
2 K	—	9	79,2	0,052	0,065				
29									
1	4	19	160,0	0,085	0,053	+0,011	0,055	0,034	+0,022
3	4	19	175,0	0,098	0,053	+0,011	0,060	0,034	+0,022
2 K	—	19	130,0	0,055	0,042		0,016	0,012	
31									
1	4	22	150,0	0,052	0,034	+0,009	0,035	0,023	+0,017
2	4	22	156,0	0,038	0,024	+0,001	0,018	0,011	+0,005
3 K	—	22	146,0	0,034	0,023		0,010	0,006	

Wie aus der Tabelle hervorgeht, findet sich bei den *thymektomierten Tieren ein Mehrgewicht der lymphoiden Organe*, das sich sowohl auf die beiden cervicalen als auch die submentalen Lymphdrüsen erstreckt. Zunächst wird man geneigt sein, diese Vergrößerung vielleicht als Folge der Operation im Sinne einer entzündlichen Reaktion aufzufassen. Das Operationsgebiet und seine Umgebung war makroskopisch bei der Tötung der Tiere aber völlig frei von Entzündung, und die histologische Untersuchung der Lymphdrüsen wies weder Hyperämie noch Desquamation von Sinusepithelien auf. Die Lymphdrüsenvergrößerung besteht nach dem histologischen Bild *allein in einer allgemeinen Hyperplasie*. Lymphfollikel, retikuläres Gewebe und Sinus sind in dem gleichen Verhältnis wie gewöhnlich bei gesunden ruhenden Lymphdrüsen vorhanden; eine Hypertrophie der Lymphfollikel allein hat nicht stattgefunden.

Wenn man die Vergrößerung der Hals- und Kieferlymphdrüsen als eine Folge der Thymektomie auffaßt — und da bei den vorliegenden Versuchen keine andere Ursache in Frage kommt, darf man dies wohl tun — so handelt es sich um eine *Hypertrophie*, sozusagen von „*regionalen*“ Drüsen des Thymus. Denn die übrigen lymphatischen Organe — axillare und inguinale Lymphknoten, Darmfollikel — sind durch die Entfernung des Thymus nach dem makroskopischen Anblick nicht beeinflußt worden. Wie sich die Milz, das größte Organ des lymphatischen Systems nach der Thymektomie verhielt, wurde ja bereits ausführlich erörtert. Ob die Hypertrophie der Halslymphdrüsen aber vikariierend funktionellen Charakter für die ausgefallene Thymusdrüse trägt, war bei der bisherigen Versuchsanordnung nicht zu entscheiden. Ich glaube jedoch, daß man in dieser Reaktion der Halslymphknoten nach Entfernung der Thymusdrüse einen Fingerzeig zu sehen hat, der wiederum

¹ K = Kontrollen. ² Zahlen verloren gegangen.

auf sehr nahe Beziehungen des Thymus zum lymphatischen System hinweist. Die zweifelhafte, von mir als Folge der Thymektomie abgelehnte Vergrößerung der Milz stellt keinen Gegenbeweis für diese Annahme dar. Denn nach Milzexstirpation, die in einigen Fällen ausgeführt wurde, erfolgte auch keine Hypertrophie der Halslymphdrüsen, trotzdem die systematische Zusammengehörigkeit dieser Organe vollkommen feststeht. Außerdem ist zu bedenken, daß die Milz nicht als einheitliches, ausschließlich lymphoides Organ anzusehen ist.

Und gerade diese Eigenschaft — wenn auch nach anderer Richtung — scheint der Thymus mit der Milz zu teilen: wie die Milz scheint die Thymusdrüse kein einheitliches Organ zu sein. Vielmehr bestehen ebenso enge Beziehungen zum endokrinen wie zum lymphatischen System.

3. *Thymus und Blutbild.*

Gewissermaßen als Bindeglied zwischen oder zu diesen beiden Systemen war versucht worden, durch Beobachtung des weißen Blutbildes bei thymektomierten und milzlosen Meerschweinchen nach Thyroxininjektionen die Stellung des Thymus weiter zu klären. Das Thyroxin wurde hier als Anstoß gebraucht, der im Fall der nichtoperierten Kontrollen den Thymus angriff, aktivierte, zur Lymphocytenausschwemmung veranlaßte, im Fall der thymus- bzw. milzlosen Versuchstiere den entsprechenden Ausfall augenfällig machen sollte.

Wie in der Einleitung schon kurz angedeutet wurde, wiesen die Blutbilder bei ganz gesunden unbehandelten Meerschweinchen aber eine derartige Schwankungsbreite auf, daß von der Auswertung der histologischen Blutveränderungen in der geplanten Weise Abstand genommen werden mußte. Einmal ist der normale Gehalt an weißen Blutkörperchen ein ganz anderer, bedeutend geringerer bei jungen Tieren als bei annähernd ausgewachsenen; vor allem zeigt aber das Differentialblutbild von Tieren gleichen Lebensalters so ungeheure Mengenverschiedenheiten und Schwankungen im Verhältnis von lymphoiden und myeloischen Zellen, daß Zahlenvergleiche schon bei Geschwistertieren nicht die Sicherheit zu bieten scheinen, wie man sie an Versuchstiere und Kontrollen zu stellen gewöhnt ist. Aus diesem Grunde halte ich die Mitteilung selbst derjenigen Ergebnisse, die mit einiger Regelmäßigkeit unter bestimmten Versuchsbedingungen auftraten, für verfehlt. *Paton* und *Goodal* veröffentlichten zwar trotz der gleichen Beobachtung und Erkenntnis, die sie ausdrücklich betonen, lange Tabellen. Nach den zahllosen Zählungen der weißen Blutzellen in Zählkammer und Differentialblutbild glaube ich aber nicht, daß man auf Grund der *zelligen* Blutzusammensetzung beim Meerschweinchen nach irgend einer Richtung hin eindeutige Schlüsse ziehen kann. Der Weg, durch die Untersuchung der cellulären Blutbeschaffenheit unter Mitwirkung eines spezifisch auf Thymus und

lymphatische Organe gerichteten Hormons mit und ohne Ausschaltung dieser Drüsen, hat sich als ungangbar erwiesen.

IV. Schlußbemerkungen.

Die Hauptfrage, unter der die geschilderten Versuche — mit Beschränkung auf bestimmte Organe — unternommen worden waren, ist kurz folgendermaßen zu fassen: welche Beziehungen hat die Thymusdrüse zum endokrinen und zum lymphatischen System, d. h. welche systematische Stellung ist dem Thymus einzuräumen?

Überprüft man die Versuchsergebnisse unter diesem Gesichtspunkt noch einmal, so ist zusammenfassend zu sagen:

Der Thymus ist kein einheitliches Organ. Es lassen sich Beweise für engste gegenseitige Beeinflussung von Thymus und endokrinen Drüsen erbringen; Organe des lymphatischen Apparates stehen aber ebenfalls in Wechselbeziehungen zum Thymus.

Als Zeichen der ganz nahen systematischen Zusammengehörigkeit mit der Schilddrüse — einem innersekretorischen Organ also — ist die Atrophie des Thymus auf Thyroxininjektionen bei Säugetieren anzusehen. Und gerade der histologische Ausdruck dieser hormonal induzierten Reaktion in Form einer Lymphocytenverarmung, Lymphocytenauschwemmung, bildet gewissermaßen das Bindeglied zu den Beziehungen des Thymus zum lymphatischen Apparat. Denn lymphoide Zellen sind es, die durch Thyroxin angegriffen werden. Klarer kommt aber die nahe Verwandtschaft von Thymus und lymphatischen Organen zum Ausdruck durch die kompensatorische Hypertrophie der großen Halslymphdrüsen, wie sie nach Thymektomie bei Meerschweinchen auftritt. Die in manchen Fällen zu findende recht beträchtliche Vergrößerung der Milz war zu unbeständig und in ihrem Ausmaß zu wechselnd, als daß man sie ohne weiteres ebenfalls als direkte Folge des Thymusausfalles im Sinne eines Kompensationsvorganges bewerten könnte. Demnach ist die Reaktion des lymphatischen Apparates nach Thymektomie bei den verwendeten Versuchstieren mehr auf die „regionären“ Lymphdrüsen des Thymus beschränkt geblieben.

Hypertrophie eines Organs nach Ausschaltung eines anderen ist zunächst nur ein Symptom. Welche funktionellen Veränderungen sich dahinter verbergen, ist eine andere Frage. Diese im vorliegenden Fall für Thymus und Lymphdrüsen vor und nach der Thymektomie durch Verfolgung des weißen Blutbildes zu klären, mußte wegen stärkster Schwankungen in der zelligen Zusammensetzung des normalen Meer-schweinchenblutes aufgegeben werden.

V. Zusammenfassung.

1. Die Einspritzung von Thyroxin bewirkt bei jungen Säugetieren Thymusatrophie; ihr entspricht im mikroskopischen Bilde eine Aus-

schwemmung von Lymphocyten aus diesem Organ. Es setzt ein zentripetales, von den äußersten Rindenschichten beginnendes, manchmal zonenmäßiges, manchmal diffuses Abwandern der Lymphocyten ins Mark ein. Zuletzt können Mark und Rinde gleichmäßig lymphocytenverarmt und nicht mehr von einander zu unterscheiden sein.

Außerdem gehen Lymphocyten nach Thyroxininjektionen örtlich im Thymus zugrunde.

Das histologische Bild stimmt mit anders bedingten Schwunden der Thymusdrüse überein und besitzt also nichts für die Thyroxinwirkung Eigentümliches.

Der Grad der Lymphocytenverarmung steht in gewissem Verhältnis zur Höhe der gespritzten Thyroxindosen.

2. Nach Thymektomie erfolgt bei Meerschweinchen in manchen Fällen Milzhypertrophie. Die Größenzunahme ist aber zu ungleichmäßig im Auftreten und Umfang, als daß man sie als unmittelbare Folge der Thymusexstirpation ansehen könnte.

3. Nach Thymektomie erfolgt bei Meerschweinchen regelmäßig eine deutliche Hypertrophie der Hals- und Kieferlymphdrüsen. Die Hypertrophie ist eine einfache Hyperplasie ohne Vermehrung der Follikel.

4. Die Ergebnisse von Untersuchungen über das Verhalten des weißen Blutbildes nach Thyroxininjektionen vor und nach der Thymektomie konnten wegen außerordentlicher Schwankungen der normalen zelligen Blutzusammensetzung des Meerschweinchens nicht für die Beurteilung der etwaigen Folgen der Thymektomie auf die zellige Zusammensetzung des Blutes verwertet werden.

Schrifttum.

Basch, K.: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. I. Über die Ausschaltung der Thymus. Jb. Kinderheilk. N.F. 14 (1906). — *Goodal and Paton*: Contribution to the Physiology of the Thymus. J. of Physiol. 31 (1904). — *Hammar, J. A.*: Der gegenwärtige Stand der Morphologie und Physiologie der Thymusdrüse. Wien. med. Wschr. 1909, Nr 47. — The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus. Endocrinology 5 (1921). — *Klose u. Vogt*: Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Beitr. klin. Chir. 69 (1910). — *Löwenthal, K.*: Thymus. Handbuch der inneren Sekretion von *M. Hirsch*. 1929. — *Schulze, Hanna*: Das Verhalten des Thymus bei experimenteller Thyroxinvergiftung, geprüft an verschiedenen Säugetierarten. Beitr. path. Anat. 92 (1933).
