

Aus dem Anatomischen Institut der Universität zu Upsala.

Studien über die Thymusinvolution. Die akzidentelle Involution bei Hunger.

Von
Arvid Jonson.

Hierzu Tafel XVI, XVII und 11 Textfiguren.

Schon seit langer Zeit ist von einzelnen Forschern darauf hingewiesen worden, dass die Thymusdrüse auch bei Individuen desselben Alters bedeutende Verschiedenheiten in bezug auf Grösse und Bau aufweist. Allerhand Einflüsse, wie anstrengende Muskularbeit, schlechte Ernährung, Krankheiten (besonders chronische, zehrende) können eine oft hochgradige Verminderung des Organs hervorrufen.

Der erste, der auf diesen Umstand aufmerksam gemacht hat, scheint Wharton (1659) zu sein, der die Bedeutung der Muskularbeit in dieser Hinsicht betont. Seine Beobachtungen wurden später von Verheyen (1710) und Gulliver (1842) bestätigt. Meckel (1810), Simon (1845), Hérard (1847), Friedleben (1858), Seydel (1894) u. a. wiesen auf die Bedeutung des Ernährungszustandes hin: schlecht genährte Individuen besitzen eine kleine Thymus von niedrigem Gewicht, wohlgenährte dagegen eine grosse Thymus von hohem Gewicht. Haugsted (1831), Friedleben (1858), Thaon (1872), Hansen (1894) u. a. wiesen Veränderungen der Thymus und eine Verminderung des Thymusgewichts, verschieden bei akuten und bei chronischen Krankheiten, nach. Das Thymusgewicht ist relativ hoch bei solchen, die an akuten Krankheiten gestorben, weit niedriger bei solchen, die an chronischen gestorben sind, und zwar um so niedriger, je ungünstiger die Krankheit auf den Ernährungszustand eingewirkt hat. Ganz neulich hat Hammar (1906) eine geschichtliche Übersicht über die vorliegende Frage gegeben, welche Darstellung hauptsächlich dieser meiner Übersicht zugrunde gelegen hat, und auf die ich betreffs der Einzel-

heiten hier verweise. Aus ihr geht auch hervor, dass diese Labilität der Thymusdrüse trotz der nicht wenigen Beobachtungen bis in die letzte Zeit im grossen und ganzen von den Forschern übersehen worden ist. Erst in den letzten Jahren ist diese Tatsache und ihre Bedeutung für das Thymusstudium mit grösserer Schärfe von Hammar (1905: 1 und 2, 1906, 1907: 1 und 2) betont worden. Er beschreibt diese Veränderungen der Drüse unter der Benennung akzidentelle Thymusinvolution.

Fast alle diese Darstellungen gründen sich indessen auf mehr zufällige Beobachtungen sowie auf die Statistik von Sektionsfällen. Äusserst wenige Versuche scheinen dagegen mit der Absicht angestellt worden zu sein, durch systematische Experimente die Frage zur Klärung zu bringen.

Friedleben (1858) untersuchte an Hunden experimentell das Verhalten der Thymus bei vollständigem Hunger sowie bei qualitativ geänderter Nahrung. Die Hungerversuche sind wenig umfassend: 3 Versuchstiere mit 12 Stunden, 40 Stunden und 14 Tagen Versuchszeit. Das Ergebnis war Verminderung des „Thymussekrets“ (d. h. des Parenchyms) und Veränderung desselben in morphologischer und chemischer Hinsicht sowie Verminderung der Drüse in bezug auf Breite und Dicke. Die Drüse erleidet eine weit hochgradigere Atrophie als der Körper im übrigen und eine hochgradigere als Leber und Milz.

Die Versuche desselben Forschers über den Einfluss qualitativ geänderter Nahrung auf die Thymus beziehen sich gleichfalls auf Hunde als Versuchstiere. Diese seine Versuche resultieren darin, dass eine einseitige Fütterung mit Butter oder Stärke die Thymus allmählich zum Atrophieren bringt, während eine allseitige, salzhaltige, eiweiss-, fett- und kohlehydratreiche Nahrung eine Zunahme von Thymusgewicht und „Sekret“ zur Folge hat.

Hammar (1905: 1) führte Hungerversuche an Fröschen und Kaninchen aus. Dabei konstatierte er eine durch den Hunger verursachte Rarefizierung der Rindenlymphozyten, eine Auswanderung derselben auf Lymph- und Venenwege, wodurch die Drüse ein mehr epitheliales Aussehen erhält; ferner eine Verminderung der Anzahl der Mitosen und Degeneration von Retikulumzellen; endlich regressive Veränderungen in myoiden Zellen und Verschwinden oder cystenähnliche Umwandlung Hassalscher Körperchen.

Kann es demnach auch als bereits nachgewiesen betrachtet werden, dass eine akzidentelle Thymusinvolution vorkommt, und dass sie sich durch ungenügende Nahrungszufuhr experimentell hervorrufen lässt, so bleibt gleichwohl in dieser Hinsicht eine nicht geringe Anzahl Fragen übrig, die entweder überhaupt noch nicht zur Bearbeitung gekommen sind oder nur eine unvollständige Beantwortung gefunden haben. Einige derartige Fragen, wie sie bei dieser meiner Untersuchung vorzugsweise bearbeitet worden sind, seien hier angeführt: das Verhalten des Parenchyms teils bei vollständigem Hunger, teils bei ungenügender Nahrungszufuhr; die Veränderungen des Marks bzw. der Rinde unter diesen Verhältnissen hinsichtlich des Umfangs und des Baues; von besonderem Interesse ist die Feststellung der Anzahl der Mitosen und der Anzahl und der Formen der Hassalschen Körperchen, verglichen mit dem normalen Zustand, da sich hieraus möglicherweise Schlüsse bezüglich der Funktion des Organs während des Hungerns ziehen lassen; ferner die Frage nach dem Vorkommen und dem Verlauf der Regeneration, wobei besonders die Frage nach der Herkunft der eventuell neu auftretenden Thymuslymphozyten Beachtung verdient; endlich ist ein Vergleich zwischen dem Verhalten der Thymusdrüse und des Fettgewebes sowohl bei den Hunger- als bei den Regenerationstieren nicht ohne Interesse. Dem Verhalten der eigentlichen lymphoiden Organe habe ich auch bei der Sektion der Versuchstiere einige Aufmerksamkeit gewidmet. Da diese Frage indessen gegenwärtig von Hellman bearbeitet wird, so habe ich den betreffenden Teil meines Materials ihm überlassen und im Austausch dafür die der Serie V angehörigen Thymi erhalten. Ich habe im allgemeinen in meinen Versuchsprotokollen nur das Gewicht der Milz angeführt.

Material und Methoden.

Als Versuchstiere habe ich bei meiner Untersuchung Kaninchen angewandt. Die normalen Verhältnisse der Kaninchenthymus sind durch die gleichzeitig angestellten Untersuchungen Söderlunds und Backmans (1908) gut bekannt. Von Wert bei einer Untersuchung wie der vorliegenden ist auch die Möglichkeit, die das Kaninchen bietet, grosse und gleichmässige Würfe zu erhalten,

so dass nicht mehr als ein Wurf für jedes Experiment angewandt zu werden brauchte.

Gewöhnlich sind die Tiere nicht eher in Arbeit genommen worden, als bis sie das Alter von sechs Wochen erreicht hatten; in einigen Fällen habe ich bedeutend ältere Würfe angewandt, jedoch nicht mehr als fünf Monate alte. Mit Absicht habe ich so junge Tiere gewählt: teils um so homogene Würfe wie möglich zu erhalten, teils um die störenden Einflüsse zu vermeiden, welche die zur Zeit der Pubertät eintretende Altersinvolution der Thymus unzweifelhaft mit sich bringen musste (Söderlund-Backman).

Meine Hungerversuche lassen sich in zwei Gruppen teilen, die ich unter Anwendung von v. Noordens (1907) Bezeichnungsweise benenne:

- a) Chronische Unterernährung und
- b) Akuter Hungerzustand.

Bei den der erstgenannten Kategorie angehörenden Versuchen erhielten die Versuchstiere täglich eine allseitige, aber knapp bemessene Kost, die so abgepasst war, dass die Tiere, trotzdem sie sich im Wachstumsalter befanden, während der ganzen Versuchszeit sich auf einem ungefähr konstanten Körpergewicht hielten.

Bei akutem Hungerzustand wurde dagegen den Versuchstieren von Anfang an alle Nahrung ferngehalten. Die Tiere hatten bei diesen beiden Versuchsanordnungen Zugang zu frischem Wasser.

Im allgemeinen habe ich bei jeder Versuchsreihe zwei Kontrolltiere gehabt, von denen eins zu Anfang des Versuchs (1. Kontrolltier), eins zu Ende desselben (2. Kontrolltier) getötet wurde. Zu Kontrolltieren wurden die kleinsten oder mittelgrossen des Wurfs gewählt, wobei vor allem auf das Körpergewicht Rücksicht genommen wurde. Die schwächsten Versuchstiere wurden im allgemeinen zuerst getötet, die kräftigsten gegen Ende der Versuchszeit; es geschah dies nicht nur, weil die grössten und üppigsten Tiere besser die Abmagerung, die der Versuch bezweckte, aushalten, sondern auch und ganz besonders um die Fehlerquellen zu vermindern und die Resultate, was die späteren Stadien betrifft, so zuverlässig wie möglich zu machen. Meine Untersuchungen stützen sich ja auf einen Vergleich zwischen den Thymi der Kontrolltiere und der Versuchstiere, und richtig sind

meine Schlüsse nur unter der Voraussetzung, dass die Thymi zu Beginn des Versuchs sich in mindestens gleich gutem Zustand befanden wie die der Kontrolltiere.

Bei meinen Versuchsreihen mit chronischer Unterernährung tötete ich im allgemeinen ein Versuchstier jede Woche, bei Versuchen mit vollständigem Hunger wurden dagegen die Versuchstiere in Zwischenzeiten von 1—4 Tagen getötet. Die der erstgenannten Versuchsreihe angehörenden Versuchstiere wurden zweibis dreimal täglich gefüttert, und dabei habe ich versucht, die Nahrung so abwechslungsreich und allseitig wie möglich zu machen. Sie bestand u. a. aus Milch, Hafer, Kleie, Gras oder Heu und Wurzelgewächsen. Hierdurch habe ich den störenden Momenten vorbeugen wollen, welche Verdauungsstörungen infolge einförmiger Diät mit sich bringen können.

Während meiner Arbeit hat der Parasit *Coccidium oviforme* grosse Verheerungen unter meinen Tieren angerichtet und mir grosse Schwierigkeiten bereitet, denn meine Würfe wurden nicht selten hierdurch vorzeitig dezimiert, so dass die Versuche wiederholt werden mussten. Dieser Parasit scheint unter den Kaninchenstämmen, denen ich meine Tiere entnommen habe, ungewöhnlich verbreitet zu sein. Meine Erfahrungen betreffs der Coccidiose gehen indessen dahin, dass gelinde Leberinfektion, die den Appetit oder das allgemeine Wohlbefinden nicht stört, geringe oder gar keine Einwirkung auf die Thymus hat. In weiter vorgeschrittenem Stadium der Krankheit, wo sich Herabsetzung des Appetits und des Allgemeinzustandes geltend macht, und wo Leber und Schleimhäute schwer angegriffen sind, beeinflusst die Krankheit auch die Thymus, und derartige Tiere sind natürlich bei meinen Versuchen nicht zur Anwendung gekommen. In den wenigen Ausnahmefällen, wo ich ein gelinde coccidieninfiziertes Tier mitangewandt habe, ist dies stets besonders bemerkt worden.

Tägliche Wägungen der Tiere wurden sowohl einige Zeit vor dem Versuch wie auch während desselben ausgeführt, um so genau wie möglich Wachstum und Ernährungszustand kontrollieren zu können.

Da es bei einer Untersuchung wie der vorliegenden sehr wünschenswert ist, ein objektives Maß für den Ernährungszustand bei den Kontroll- und Versuchstieren zu haben, so habe ich zu diesem Zwecke und neben der Feststellung des totalen

Körpergewichts der Tiere eine Methode angewandt, die hier in ihren Einzelheiten mitgeteilt wird, um bei anderen gleichartigen Untersuchungen die Erhaltung vergleichbarer Werte zu ermöglichen. Die Achselhöhlen, die Leisten, die Renal- und Inter-skapulargebiete wurden von allem Fett befreit, welches gesammelt und gewogen wurde, und das Gewicht als Maß für den Ernährungszustand des Tieres benutzt. Hierbei wurde stets genau auf dieselbe Weise verfahren und darauf gesehen, dass stets die entsprechenden Gebiete von ihrem Fett befreit wurden. Bei mageren Versuchstieren bereitete dies keine Schwierigkeit; schlimmer war es dagegen, wenn es sich um wohlgenährte, fette Tiere, wie die Kontrolltiere, handelte, wo ein ziemlich ansehnlicher Panniculus adiposus mit den meisten obengenannten Fettdepots in Verbindung stand. Im Zusammenhang mit dem Interskapularfett wurde alles Rückenfett bis zur Höhe des Angulus inferior scapulae, mit dem Axillarfett alles Fett bis zum unteren Brustkorbrande in der Axillarinie, mit dem Inguinalfett das gewöhnlich zirkumskripte Gebiet, das in einem Bogen sich von der Symphyse bis zur Spina iliaca anterior superior erstreckt, und mit dem Renalfett alles um die Nieren gelegene Fett bis herunter zur Mitte des Ureters gesammelt und gewogen. In den letzten Stadien der Versuchsreihen unterliegt es keinem Zweifel, dass das „Fett“, das ich dermassen gewogen, streng genommen nicht so genannt werden kann, sondern eher das seröse Bindegewebe ist, das durch die Atrophie des Fettgewebes entstanden ist. Die eigentliche Fettreduktion ist daher sicherlich noch etwas grösser, als die Zahlen es angeben.

Als Fixierungsflüssigkeit habe ich die Tellyesniczky'sche Lösung verwendet; gewöhnlich wurde ausserdem noch ein geringerer Teil der Drüse in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert.

Die Bestimmung der Parenchymwerte geschah nach dem von Hammar (1906) angegebenen Prinzip. Seine Anwendung auf das Kaninchen erfordert indessen die Kenntnis der spezifischen Gewichte von Thymusparenchym, Bindegewebe und Fettgewebe bei diesem Tier. Ich führte eine solche Bestimmung des spez. Gewichts des Parenchyms in der Weise aus, dass ich Thymustücke von neugeborenen Kaninchen, wo das interlobuläre Bindegewebe so wenig entwickelt ist, dass es in diesem Zusammenhang zu vernachlässigen sein dürfte, in Kochsalzlösungen von bekanntem spez. Gewicht eintauchte. In gleicher Weise wurde das spez.

Gewicht des Bindegewebes an Stücken von fettfreier Subcutis aus dem Bauche neugeborener und ausgewachsener Tiere bestimmt. Das spez. Gewicht des Fettgewebes wurde an subkutanem Fettgewebe mittelst Alkoholmischungen von bekanntem spez. Gewicht bestimmt. Als spez. Gewicht des Thymusparenchyms des Kaninchens ergab sich 1,075, des jungen Bindegewebes 1,060, des älteren Bindegewebes 1,10 und des Fettgewebes 0,95. Bei diesen Untersuchungen leistete mir Herr Professor C. Th. Mörner wohlwollende Hilfe, wofür ich ihm zu grossem Danke verpflichtet bin. Die Berechnungen wurden nach den in Söderlund-Backmans Aufsatz (1908) angeführten Formeln ausgeführt.

Auch im übrigen habe ich versucht, objektive Maße für die mikroskopischen Veränderungen zu erhalten. Vor allem gilt dies für die Verhältnisse und die Menge der Hassalschen Körperchen und der Mitosen.

Die Hassalschen Körperchen habe ich der Anzahl und Grösse nach zu bestimmen versucht und dabei mich folgender Methode bedient. Schnitte von 6 μ Dicke aus verschiedenen Teilen der Drüse wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und in Kanadabalsam eingeschlossen. Unter dem Mikroskop wurde die Anzahl der im Parenchym vorhandenen Hassalschen Körperchen bestimmt und mit Benutzung des Okularmikrometers der Durchmesser jedes einzelnen Körperchens gemessen. Deutlich oberflächlich geschnittene Körperchen wurden dabei nicht mitgezählt. Nachdem auf diese Weise Schnitte aus verschiedenen Teilen der Drüse durchsucht worden waren, wurden die Volumina der betreffenden Parenchymgebiete nach folgender Methode bestimmt. Mit Hilfe eines Projektionsapparats mit bekannter Vergrösserung wurden die behandelten Schnitte auf einer Wachsplatte aufgezeichnet. Die aufgezeichneten Parenchymgebiete wurden danach ausgeschnitten und gewogen. Mittelst der Wägung eines Quadrats mit 5 cm langen Seiten wurde auch das Gewicht von 1 mm derselben Wachsplatte bestimmt. Angenommen, dass letzteres Gewicht a mg beträgt, dass das ausgeschnittene Parenchymgebiet b mg wiegt, und dass die bei der Projektion angewandte lineare Vergrösserung gleich m ist, so lässt sich die Oberfläche des untersuchten Schnittes nach folgender Formel berechnen

$$y = \frac{b}{a \cdot m^2}.$$

Beträgt die Dicke des Schnittes 0,006 mm, so ist folglich der Kubikinhalt (c) des untersuchten Parenchymgebiets

$$c = 0,006 \frac{b}{a \cdot m^2}.$$

Falls man nun die Anzahl Hassalscher Körperchen von bestimmter Grösse kennt, die auf dieses Volumen gehen, kann man die Anzahl solcher Körperchen pro mm³ Parenchym berechnen. Auch die Anzahl pro Drüse lässt sich berechnen, da man durch die Parenchymwertbestimmung das Gewicht des Parenchyms kennt und demnach bei bekanntem spez. Gewicht das Volumen (Vol. = absol. Gewicht : spez. Gewicht) des Drüsenparenchyms berechnen kann.

Die Zahlen, die so erhalten werden, bedürfen indessen einer weiteren Korrektur, und zwar ganz besonders, was die grösseren Hassalschen Körperchen betrifft. Wenn z. B. der Durchmesser in einem Fall als 30 μ und die Schnittdicke als 6 μ betragend festgestellt wurde, so kann dieses Hassalsche Körperchen von dem Messer höchstens fünfmal getroffen worden sein. Eine Wahrscheinlichkeitsberechnung zeigt, dass die Bildung in der Mehrzahl der Fälle in sechs Schnitten gefunden wird. Von diesen repräsentieren indessen zwei Schnitte die beiden Oberflächenschnitte, von denen ich bereits beim Rechnen abgesehen habe, und ich hätte demnach dieses Hassalsche Körperchen viermal statt einmal gezählt. Aus diesem Grunde ist eine Reduktion der ursprünglich erhaltenen Zahlenwerte notwendig gewesen, und in Übereinstimmung hiermit habe ich auch die Reduktionsziffer für Gruppe 2 (s. unten!) zu 2, für Gruppe 3 zu 4 und für Gruppe 4 zu 5 bestimmt, durch welche Zahlen also die ursprünglich erhaltene Totalsumme der betreffenden Gruppe dividiert worden ist. Die Werte in Gruppe 1 sind überhaupt nicht reduziert worden. Nach dieser Reduktion dürften die Werte, obwohl natürlich nur approximativ, als relativ anwendbar anzusehen sein.

Bei dem Messen der Hassalschen Körperchen habe ich folgendes Verfahren beobachtet. Die Länge des Durchmessers ist nicht genauer als auf 5 μ bestimmt worden, da die Grenze nach aussen hin meistens undeutlich und es unmöglich ist, sie völlig scharf zu markieren. Beim Messen ist keine besondere Schwierigkeit bei sphärischen Formen, dem gewöhnlichsten Typus

der einfachen mehrzelligen Hassalschen Körperchen, vorhanden gewesen. Anders stellt sich indessen die Sache bezüglich der zusammengesetzten Formen. Recht oft erhebt sich die Frage, ob mehrere einfache oder eine zusammengesetzte vorliegt. Dabei bin ich nun in der Weise verfahren, dass ich eine solche, die nicht von einer gemeinsamen peripheren Zellschicht umgeben war, als mehrere einfache gerechnet und jede dieser letzteren für sich gemessen, jede aber, die wenigstens eine gemeinsame periphere Zellschicht aufwies, als ein einziges Hassalsches Körperchen aufgefasst habe. Bei länglichen Formen ist ein ungefährender mittlerer Durchmesser berechnet worden.

Folgende Einteilung habe ich gewählt:

A. Einzellige Hassalsche Körperchen, d. h. grosse, hypertrophische Zellen, nicht selten mit ausgesprochen faseriger Protoplasmodifferenzierung, die wahrscheinlich bis zu einem gewissen Grade als Vorstadien zu den echten Hassalschen Körperchen anzusehen sind.

B. Mehrzellige (echte) Hassalsche Körperchen. Grössengruppen:

1. Durchmesser 5—14 μ ,
2. „ 15—24 μ ,
3. „ 25—34 μ ,
4. „ 35—60 μ .

Beim Zählen von Mitosen habe ich mich folgenden Verfahrens bedient. Von in Tellyesniczkyscher Flüssigkeit fixiertem Material wurden 6 μ -Schnitte angefertigt und in Harrisschem Hämatoxylin gefärbt, wonach kräftige Entfärbung in HCl-saurem 70 %igem Alkohol (1 % HCl) vorgenommen wurde. Danach wurde die Säure gründlich in dest. Wasser ausgewaschen, so dass eine schöne, aber schwache Blaufärbung entstand; Überführung in Xylol und Einschluss in Kanadabalsam. Unter Anwendung von Leitz' Okular 1, Objektiv 7 habe ich die Anzahl der Mitosen in einer Anzahl Gesichtsfelder von Rinde bzw. Mark berechnet. Die Grösse des Gesichtsfeldes wurde mit Hilfe eines Objektmikrometers berechnet, und auf Grund der bekannten Schnittdicke wurde das Volumen der durchsuchten Gesichtsfelder festgestellt und die Anzahl Mitosen pro mm³ Rinde und Mark sowie auch pro Drüse berechnet.

In all den Fällen, wo ein Unterschied zwischen Rinde und Mark vorhanden war, wurde die Zählung der Mitosen für jedes der beiden Parenchymgebiete für sich angestellt. Wo ein Unterschied zwischen Mark und Rinde nicht vorhanden war, wurde die Zählung für das Parenchym in seiner Gesamtheit vorgenommen. Um einen direkten Vergleich zwischen diesen beiden Kategorien von Fällen zu ermöglichen, wurde, um auch im erstgenannten Falle die Anzahl pro mm^3 Parenchym bestimmt zu erhalten, die Summe der in Rinde und Mark vorhandenen Mitosen durch den Kubikinhalte des ganzen Parenchyms (in mm^3 gerechnet) dividiert.

Die grösste technische Schwierigkeit bei dieser Methode ist die, dahin zu kommen, dass die Mitosen scharf gefärbt sich von der Umgebung abheben. Das Material muss wohlfixiert sein, so dass das Charakteristische in der Form und Anordnung der Chromosomen hervortritt, sonst dürfte es sich bei dieser Färbungsmethode nicht verlohnen, die Kernteilungsfiguren zählen zu wollen. Was die Entfärbung betrifft, so muss sie so kräftig sein, dass alle Zellkerne, die nicht in Mitose begriffen sind, äusserst matt gefärbt werden, denn erst dann werden die Chromosomen leicht erkennbar. Besonders grosse Schwierigkeiten bieten die Hungerstadien, wo die Anzahl stark blaugefärbter, nicht selten unregelmässig geformter Kerne und Kernderivate gewöhnlich sehr gross ist und Verwechslung mit Mitosen veranlassen kann. Indessen lernt man nach einiger Übung auch hier mit grosser Sicherheit die beiden Arten von Bildern zu unterscheiden.

Eigene Untersuchungen.

I. Der Verlauf der Involution.

A. Chronische Unterernährung.

Serie I. Sechs Tiere von demselben Wurf. Alter zu Beginn des Versuchs sechs Wochen (Taf. XVII, Fig. 1—5).

Nr. 1 (♀). Erstes Kontrolltier. Zu Beginn des Versuchs getötet. Eines der mittelgrossen Tiere des Wurfs. Körpergewicht 409 gr, Milzgewicht 0,17 gr, Gewicht des Fetts 12,37 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,87 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,72 gr, Rindenwert 0,60 gr, Markwert 0,12 gr (die entsprechenden Durchschnittswerte für sechs Wochen alte Kaninchen nach Söderlund-Backman bezw. 1,07, 1,00, 0,769, 0,232).

Das mikroskopische Präparat (Taf. XVII, Fig. 1) zeigt das Bild einer normalen Thymus von einem wohlgenährten Tier. Die Läppchen liegen dicht

nebeneinander, nur durch schmale Bindegewebszüge voneinander getrennt. Verhältnis Rinde : Mark wie 5 : 1 und Verhältnis Parenchym : interstitielles Gewebe gleichfalls ungefähr wie 5 : 1. Nur spärlich werden Lymphozyten im interstitiellen Gewebe angetroffen, in nicht geringer Menge auch in Blutgefässen und Lymphgefässen. Kernteilungsfiguren sind in grosser Menge vorhanden, sowohl Lymphozyten als Retikulumzellen angehörig, pro mm³ Rinde zu 16800, pro mm³ Mark zu 9431 oder im Durchschnitt für das Parenchym zu 15590 pro mm³ berechnet. Für das ganze Organ berechnet, sind die entsprechenden Werte 9408000, 1037410 und 10445410. Hassalsche Körperchen 313,5 pro mm³ Parenchym, 210045 für das ganze Organ berechnet. Die mittelgrossen (15—24 μ) und die einzelligen am zahlreichsten (wegen Einzelheiten s. Tab. II auf S. 414). Das interstitielle Gewebe enthält ziemlich reichlich Fett.

Nr. 2 (♀). Erstes Versuchstier. Eine Woche lang unzureichende, aber allseitige Ernährung. Körpergewicht zu Beginn des Versuches 369 gr. Gewichtsabnahme während der ganzen Versuchszeit 37 gr (mittlere Gewichtszunahme vor Beginn des Versuchs 14,5 gr pro Tag; mittlere Gewichtsabnahme pro Tag während des Versuchs 5,3 gr), Milzgewicht 0,22 gr, Fett 6,32 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,30 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,19 gr, Rindenwert 0,13 gr, Markwert 0,06 gr.

Verhältnis Rinde : Mark = 2 : 1 (ungef.) und Parenchym : interstitielles Gewebe = 9 : 5 (ungef.). In dem mikroskopischen Präparat (Taf. XVII, Fig. 2) zeigen sich die Lobuli an Umfang beträchtlich vermindert, die Rinde mehr als das Mark. Die Anzahl der Rindenlymphozyten ist stark reduziert, während das Mark solche Zellen in vermehrter Anzahl zu enthalten scheint. Zahlreiche Lymphozyten im interstitiellen Gewebe und in den perivaskulären Lymphgefässen. Die Anzahl der Mitosen relativ gross, zu 12855 pro mm³ Rinde, 8290 pro mm³ Mark und 11411 pro mm³ Parenchym berechnet; für das ganze Organ berechnet, betragen sie 1555455 in der Rinde, 464240 im Mark oder zusammen 2019695, also etwas mehr als $\frac{1}{3}$ der Mitosen beim Kontrolltier. Die allerkleinsten Formen mehrzelliger Hassalscher Körperchen weisen Anzeichen der Degeneration auf, in der Form von Kernzerfall und Nekrose in den zentralen Partien. Die Anzahl der Hassalschen Körperchen beträgt der Berechnung nach 867,2 pro mm³ oder für die ganze Drüse 153494, d. h. etwas mehr als $\frac{3}{4}$ der beim Kontrolltier. Am zahlreichsten ist auch hier die Grössengruppe 15—24 μ , demnächst die kleinen mehrzelligen und die einzelligen (s. Tab. II). Das interlobuläre Fett an einigen Stellen stark atrophisch. Das interstitielle Gewebe bedeutend mehr aufgelockert als in der Thymus des Kontrolltiers.

Nr. 3 (♀). Zweites Versuchstier. Zwei Wochen lang unzureichende Ernährung. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 367 gr, Gewichtsabnahme während der ganzen Versuchszeit 56 gr (mittlere Zunahme pro Tag vor Beginn des Versuchs 12,7 gr, mittlere Gewichtsabnahme während des Versuchs selbst 4,0 gr pro Tag). Milzgewicht 0,18 gr, Fett 1,7 gr.

Absolutes Thymusgewicht 0,12 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,07 gr, Rindenwert 0,05 gr, Markwert 0,02 gr.

Die Involution ist hier noch weiter gegangen (Tafel XVII, Fig. 3). Die Lobuli klein, mit einer dünnen Rindenschicht. Die Grenze zwischen den Rinden- und Markgebieten noch erkennbar, in einigen Lobuli jedoch ziemlich undeutlich. Zahlreiche Lymphozyten in den Lymphgefässen und im interlobulären Bindegewebe. Die Anzahl der Mitosen bedeutend vermindert, pro mm³ Parenchym zu 4860 und im ganzen Parenchym zu 325 620 oder ungefähr $\frac{1}{30}$ des Betrages beim Kontrolltier berechnet. Zahlreiche Degenerationstypen unter den Retikulumzellen: Schollen oder Körnchen in dem stark angeschwellten Protoplasma, die von Osmium grau gefärbt werden, ausserdem Chromatolyse des gewöhnlich exzentrisch liegenden Kerns. Unter den Hassalschen Körperchen scheint eine grosse Zahl in Degeneration begriffen zu sein: Nekrose und Auflösung der mehr zentral gelegenen Zellen und Kernzerfall in den peripheren Schichten; pro mm³ Parenchym betragen sie 1222,9, im gesamten Parenchym 81934. Die einzelligen Formen sind ganz verschwunden, die mittelgrossen (15—24 μ) überwiegen immer noch (s. Tab. II).

Nr. 4 (♀). Drittes Versuchstier. Drei Wochen lang unzureichende Ernährung. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 382 gr, Gewichtsabnahme während der ganzen Versuchszeit 5 gr (Körpergewicht fast konstant während der ganzen Versuchszeit; mittlere Gewichtszunahme pro Tag vor Beginn des Versuchs 14,3 gr). Milzgewicht 0,15 gr, Fett 1,3 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,09 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,04 gr.

Die ganze Drüse äusserst dünn, kaum erkennbar, eingebettet in ein serös durchtränktes, schlottriges Bindegewebe (Taf. XVII, Fig. 4) im vorderen Mediastinum. Das Parenchym beträgt weniger als die Hälfte der Drüse. In dem mikroskopischen Präparat ist es nicht immer leicht, die Mark- und Rindenregionen voneinander zu unterscheiden. Das Mark ist nämlich besonders reich an Lymphozyten, während die Anzahl in der Rinde stark reduziert ist, weshalb der Zellreichtum des Parenchyms ziemlich gleichförmig ist. Besonders augenfällig ist die starke Lymphozytenanhäufung, die überall um die grösseren intraparenchymatösen Gefässe und die in ihrer Nähe gelegenen Lymphwege herum vorkommt. Auch die Lymphgefässe und das interstitielle Gewebe enthalten reichlich solche Zellen. Ebenso scheint ihre Anzahl etwas in den Venen vermehrt zu sein. Die Mitosen sind spärlich, zu 4105 pro mm³ Parenchym und 147 780 im gesamten Parenchym berechnet. Die Bilder degenerierter Retikulumzellen zahlreicher. Die Hassalschen Körperchen zu 1623,2 pro mm³ Parenchym und 58435 im gesamten Organ berechnet. Einzellige fehlen; die Gruppe 15—24 μ überwiegt der Zahl nach immer noch. Fast alle Hassalschen Körperchen scheinen in Degeneration begriffen zu sein. Das interstitielle Gewebe fettfrei, serös durchtränkt und aufgelockert.

Nr. 5 (♀). Viertes Versuchstier. Vier Wochen lang unzureichende Ernährung. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 445 gr; Abnahme während der ganzen Versuchszeit 45 gr (mittlere Zunahme vor Beginn des Versuchs 15 gr pro Tag, mittlere Abnahme während des Versuchs 1,69 gr pro Tag; Gewichtsfluktuationen während des Versuchs selbst 485 und 400 gr). Milzgewicht 0,07 gr, Fett 1,5 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,03 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,011 gr.

Die Drüse äusserst reduziert dem Gewicht und Volumen nach. Verhältnis Parenchym : interstitielles Gewebe = 5 : 9 (ungef.). Die Lobuli sehr stark vermindert, einige von fast epithelialem Aussehen, so gut wie vollständig von Lymphozyten entblösst. Die zentralen Teile der Lobuli enthalten eine grössere Anzahl Lymphozyten als die peripheren (Taf. XVII, Fig. 5), und besonders scheinen diese Zellen um die grossen Gefässe gesammelt zu sein, die sich zentral in den Lobuli befinden. Lymphozyten kommen ausserdem zahlreich in Blutgefässen, Lymphgefässen und in dem interstitiellen Gewebe vor. Mitosen kommen äusserst spärlich vor, und die vereinzelt, die entdeckt werden konnten, scheinen meistens Retikulumzellen anzugehören; ihre Anzahl zu 315 pro mm³ und 3087 im gesamten Organ berechnet. Degenerationsbilder von Retikulumzellen sind sehr gewöhnlich; hier und da finden sich auch kleine, stark gefärbte Körnchen oder Klumpen, Flemmings „tingiblen Körperchen“ ähnlich, wahrscheinlich Kernfragmente aus degenerierten Lymphozyten. Die Hassalschen Körperchen zu 1646,6 pro mm³ und 16136 im ganzen Organ berechnet. Keine einzelligen vorhanden; die Gruppe 15–24 „ überwiegt kaum nennenswert über die Gruppe 5–14 „. In sämtlichen Hassalschen Körperchen degenerative Veränderungen.

Dieses Tier erwies sich als mit Coccidien behaftet. Eine geringe Anzahl Herde in der Leber.

Nr. 6 (♂). Zweites Kontrolltier. Reichliche und allseitige Kost während der ganzen Versuchszeit. Wurde wegen hervortretender Symptome von Coccidieninfektion schon nach drei Wochen, d. h. gleichzeitig mit Nr. 4 getötet. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 370 gr, Gewichtszunahme während des ganzen Versuchs 256 gr (mittlere Zunahme pro Tag 12,6 gr). Milzgewicht 0,28 gr, Fett 20,35 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,95 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,77 gr, Rindenwert 0,62 gr, Markwert 0,15 gr.

Verhältnis Parenchym : interstitielles Gewebe = 4 : 1 (ungef.), Rinde zu Mark = 4 : 1 (ungef.). Das mikroskopische Bild zeigt eine ziemlich normale Thymus: zahlreiche Mitosen, die Rinden- und Markgebiete deutlich voneinander abgegrenzt. Doch ist es augenfällig, wie äusserst zahlreiche Lymphozyten sich in den Lymphgefässen und dem interlobulären Bindegewebe befinden. Dies steht offenbar mit einer ziemlich starken Coccidieninfektion der Leber in Zusammenhang. Zu beachten ist auch, dass das Tier, trotz reichlicher Nahrung, während der letzten fünf Tage, bevor es getötet wurde, um 40 gr abnahm.

Serie II. Ein Wurf von vier Tieren, von denen zwei Tiere als Kontrolltiere, die zwei übrigen als Versuchstiere angewandt wurden. Alter zu Beginn des Versuchs vier Wochen.

Der Versuch wurde so angeordnet, dass die Versuchstiere einer ziemlich gelinden Beschränkung der Nahrung während der ersten Woche ausgesetzt wurden, wonach ein Versuchstier getötet wurde; das andere Versuchstier bekam dann während der zweiten Versuchswoche eine ganz minimale Menge Nahrung, wonach es getötet wurde.

Nr. 7 (♂). Erstes Kontrolltier, getötet zu Beginn des Versuchs. Kleinstes Tier des Wurfs. Körpergewicht 262 gr, Milzgewicht 0,13 gr, Gewicht des Fetts nicht bestimmt.

Absol. Thymusgewicht 0,39 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,33 gr, Rindenwert 0,27 gr, Markwert 0,06 gr.

Die Thymus zeigt normales Aussehen im mikroskopischen Präparat. Mitosen 18 500 pro mm³ Rinde, 7166 pro mm³ Mark, d. h. durchschnittlich pro mm³ Parenchym 16 453; berechnet für das ganze Organ sind die entsprechenden Zahlen 4 699 000, 401 296 und 5 100 296. Hassalsche Körperchen zu 325,7 pro mm³ Parenchym oder für das ganze Organ zu 100 967 berechnet; die kleinen Formen 5—14 „ und 15—24 „ sind ungefähr in gleicher Anzahl vertreten; die einzelligen etwas spärlicher.

Nr. 8 (♂). Erstes Versuchstier. Eine Woche lang gelinde Beschränkung der Nahrung. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 345 gr, zu Ende desselben 362 gr, Zunahme während der ganzen Versuchszeit 17 gr (tägliche Zunahme vor Beginn des Versuchs 15,0 gr, tägliche Zunahme während des Versuchs 2,4 gr).

Absol. Thymusgewicht 0,40 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,34 gr, Rindenwert 0,22 gr, Markwert 0,12 gr.

Das mikroskopische Präparat zeigt bedeutend verminderte Lobuli. Die Lymphozytenmenge in der Rinde bedeutend geringer als bei den Kontrollthymi. Die Lymphozyten sind dagegen im Mark vermehrt, und die interlobulären Lymphgefäße sind ganz überschwemmt mit derartigen Zellen. Auch im interstitiellen Bindegewebe sowie in den Blutgefäßen zahlreiche Lymphozyten. Mitosen 12 510 pro mm³ Rinde, 10 230 pro mm³ Mark, 11 726 pro mm³ Parenchym; in der ganzen Rinde wurde ihre Anzahl zu 2 627 100, im ganzen Mark zu 1 125 300 oder zusammen im ganzen Parenchym zu 3 752 400 berechnet. Die Anzahl der Hassalschen Körperchen beträgt 370,5 pro mm³ oder 119 560 in der ganzen Drüse. Die Gruppe 5—14 „ ist am zahlreichsten vertreten, danach die einzelligen und die Gruppe 15—24 „ in ungefähr gleicher Menge (s. Tab. II). Das interstitielle Gewebe ist deutlich lockerer als normalerweise; die Fettlobuli innerhalb desselben hier und da etwas atrophisch.

Nr. 9 (♂). Zweites Versuchstier. Eine Woche lang äusserst gelinder, danach eine Woche lang starker Hunger. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 324 gr, zu Ende desselben 313 gr. Gewichtsabnahme während des ganzen Versuchs 11 gr (mittlere Zunahme pro Tag vor Beginn des Versuchs 13,7 gr, mittlere Abnahme pro Tag während des Versuchs selbst 0,8 gr). Milzgewicht 0,15 gr, Fett 0,59 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,05 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,016 gr.

Die Lobuli stark vermindert. Ein Unterschied zwischen den Rinden- und Markgebieten unmöglich zu beobachten. Das Parenchym hat ein durchweg gleichartiges Aussehen; die Hassalschen Körperchen werden oft an den Rändern der Lobuli angetroffen. Die Anzahl der Lymphozyten stark reduziert. Am zahlreichsten sind sie zentral in den Lobuli, stellenweise in den Retikulumaschen und um die grossen zentralen Gefäße (Venen) herum angesammelt.

Auch die perivaskulären Lymphwege in dem interstitiellen Gewebe enthalten zahlreiche Lymphozyten. Dagegen finden sie sich spärlicher in den peripheren Teilen der Lobuli, woselbst eine epitheliale Randschicht mehrfach zutage tritt. Mitosen kommen äusserst spärlich vor und gehören hauptsächlich Retikulumzellen an; sie sind zu 728 pro mm^2 Parenchym und 10920 in der ganzen Drüse berechnet worden. Degenerationsformen sowohl von Retikulumzellen als von Lymphozyten äusserst zahlreich. Die allermeisten Hassalschen Körperchen sind in Degeneration und Auflösung begriffen; ihre Anzahl 1305,5 pro mm^2 , 19582 in der ganzen Drüse; die kleinen mehrzelligen ($5-14 \mu$) am zahlreichsten, die einzelligen verschwunden. Das interstitielle Gewebe ist stark aufgelockert und entbehrt des Fettes. Die Blutgefässe mit Blut prall gefüllt.

Nr. 10 (♂). Zweites Kontrolltier. Wurde zu Ende des Versuchs getötet. Kein Hunger. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 310 gr, Gewichtszunahme während der ganzen Versuchszeit 185 gr (mittlere Zunahme pro Tag 13,2 gr). Milzgewicht 0,20 gr, Fett 5,5 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,68 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,64 gr, davon Rinde 0,57 gr, Mark 0,07 gr.

Ich habe noch eine Versuchsserie mit chronischer Unterernährung (Serie IV) anzuführen, da sie aber mit Regenerationsversuchen verbunden wurde, wird in dem betreffenden Abschnitt weiter unten über sie berichtet werden.

Die hier angeführten Versuche zeigen deutlich, welch intimer Zusammenhang zwischen der Thymus und dem allgemeinen Ernährungszustand des Körpers herrscht. Unter ständigem Sinken geht das absolute Thymusgewicht bei Unterernährung in Serie I so herab, dass es nach vier Wochen nahezu $\frac{1}{30}$ ¹⁾ von dem des Kontrolltiers beträgt (vgl. die Kurve Textfig. 1). In Serie II gibt der schwache Hunger der ersten Woche einen undeutlichen Ausschlag; möglicherweise resultiert er nur in verlangsamtem Wachstum des Organs. Eine Woche schwachen und eine Woche strengeren Hungers hat dagegen eine Reduktion des Thymusgewichts auf $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{12}$ desjenigen beim Kontrolltier zur Folge. In Serie IV (Textfig. 10, s. S. 437) ist das absol. Thymusgewicht nach zehntägiger Unterernährung gleichfalls auf $\frac{1}{12}$ desjenigen beim Kontrolltier reduziert; ein Monat Hunger (in dieser Serie

¹⁾ Da das zweite Kontrolltier gleichwie das vierte Versuchstier und in höherem Grade als dieses coccidieninfiziert war, so ist das erhaltene Resultat meines Erachtens offenbar dem Hunger, nicht der Krankheit zuzuschreiben.

strenger als in Serie I!) hat das Gewicht auf ungefähr $\frac{1}{100}$ desjenigen beim Kontrolltier herabgebracht!

Da das Körpergewicht währenddessen recht wenig von dem ursprünglichen variiert hat (wobei man jedoch sich erinnern muss, dass die Versuche Altersstadien umfassen, wo normalerweise ein schnelles Wachstum stattfindet), so hat sich auch das relative Thymusgewicht (in Prozent des Körpergewichts gerechnet) bedeutend geändert: in Serie I ist es von 0,21 % auf 0,007 %, d. h. gleichfalls auf $\frac{1}{30}$ des Wertes beim Kontrolltier gesunken;

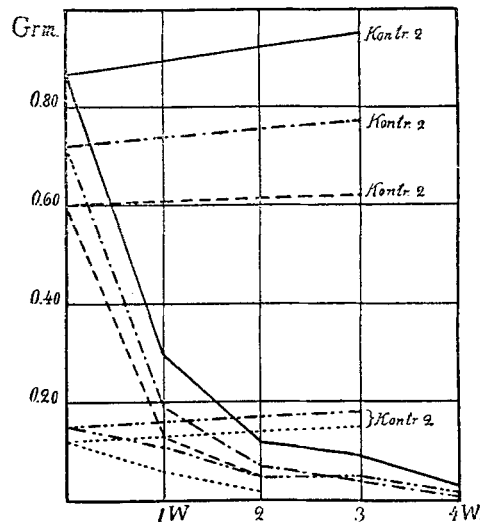


Fig. 1. Serie I. Chronische Unterernährung.

Absol. Thymusgewicht —————
 „ Parenchymgewicht - - - - -
 „ Rindengewicht — - - - -
 „ Markgewicht
 „ Gewicht des interst. Gewebes - - - - -

in Serie II von 0,15 % auf 0,016, d. h. auf ungefähr $\frac{1}{10}$, und in Serie V von 0,21 % auf 0,004 %, d. h. auf ungefähr $\frac{1}{50}$ (s. Tab. I).

In dem anatomischen Bilde des Organs müssen natürlich derartige Veränderungen notgedrungen sich stark bemerkbar machen.

Bei gesunden Kaninchen, die sich im Wachstumsalter befinden, und die wohlgenährt sind, ist die Thymus normalerweise eine ziemlich ansehnliche Drüse, die fast das ganze vordere

Mediastinum von der Mitte des Herzens bis hinauf zum oberen Sternalrande ausfüllt und sich sogar mit den beiden Hörnern ein Stück in die Halsregion hinauferstreckt. Aber bereits eine einwöchige Abmagerungskur ist hinreichend, um eine bedeutende Verminderung im Volumen der Drüse zu verursachen, und nach 3—4 Wochen verminderter Nahrungszufuhr ist die Involution soweit gegangen, dass die Drüse nur mit Schwierigkeit zu entdecken ist: als ein dünner, geleeartiger Fetzen liegt sie über dem Herzbeutel im vorderen Mediastinum ausgebreitet, und beim Herauslösen einer solchen „Hungerthymus“ sind es vor allem ihre Gefässe, die bezüglich der Lage und Ausbreitung des Organs Anhaltspunkte geben. Gefässe sind ja im allgemeinen ziemlich resistent gegenüber dem Hunger, und eine stark involvierte Thymus ist daher sehr reich vaskularisiert und infolgedessen stark blutgefärbt. Eine gute Vorstellung von der Grössenreduktion liefern die Figuren 1—4 auf Taf. XVII, die sich auf Serie I beziehen. An verschiedenen Stellen ist eine verschieden starke Involution zu sehen. Am besten scheinen die zentralen, um die grösseren Gefässe herum gelegenen Lobuli der Einwirkung des Hungers zu widerstehen.

Der grösste Gewichtsverlust trifft die Thymus in der ersten Zeit bei gleichförmiger unzureichender Fütterung. In Serie I beträgt während der ersten Versuchswoche die Gewichtsabnahme 65,5 % (Fig. 2). Während der folgenden Versuchszeit ist der Verlust geringer: während der zweiten Versuchswoche 20,5 %, während der dritten Woche 3,7 % und während der vierten Woche 7 %. Nach vierwöchiger Abmagerungskur hat die Thymus an Gewicht nicht weniger als 97,7 % verloren. Das gleiche Verhältnis finden wir in Serie IV: während der ersten zehn Tage Gewichtsabnahme um ungefähr 88,7 %, während der folgenden drei Wochen um weitere 11 % (diese Zahlen sind indessen nicht völlig vergleichbar mit den vorhergehenden, da das Kontrolltier in dieser Serie erst nach Ende der Hungerperiode getötet wurde).

Es ist von Interesse, die Verminderung der Thymusdrüse unter dem Einfluss des Hungers mit der des Fettgewebes zu vergleichen. Dieses letztere verhält sich im grossen und ganzen gleichartig mit der Thymus und zeigt vor allem während der zwei ersten Versuchswochen eine schnelle Reduktion. Nach dieser Zeit fände nach den Kurven (Fig. 2) und Tab. I auch noch

weiterhin eine langsame Abnahme der Thymus statt, während das Gewicht des Fettgewebes sich mehr konstant hielt. Wie bereits oben erwähnt, hat indessen das „Fett“, das ich in den späteren Hungerstadien gewogen, in Wirklichkeit zu grossem Teil aus einem serös durchtränkten Bindegewebe oder atrophiertem Fettgewebe bestanden. Inwieweit Fett innerhalb dieses letzteren während der letzten

Hungerwochen noch vorhanden gewesen und während dieser Zeit noch weiter reduziert worden ist, darüber vermögen zweifellos die

Wägungen keinen sicheren Bescheid zu geben, da es jedenfalls beider makroskopischen Präparierung in diesen Stadien nicht möglich gewesen ist, sicher die

Fettgewebsreste von dem fettfreien Gewebe in der Umgebung zu sondern. Im grossen und ganzen dürfte es sich daher sagen lassen, dass die Kurve des Fetts mit der Thymuskurve zusammenfällt und die Thymus demnach in Bezug auf Labilität bei Unterernährung dem Fettgewebe gleichgestellt ist.

Wenn auch die Verminderung des absoluten Thymusgewichts durch unzureichende Nahrungszufuhr schon höchst beträchtlich ist, so zeigt doch das eigentliche Parenchym der Drüse eine verhältnismässig noch grössere Gewichtsherabsetzung, wie aus Tab. I und den Protokollen hervorgeht. Nach vierwöchiger Ver-

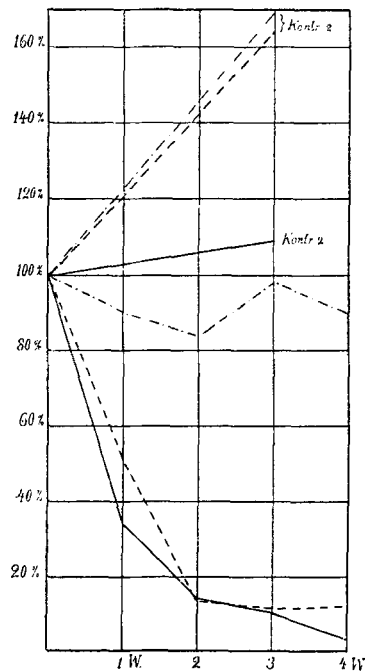


Fig. 2. Serie I. Chronische Unterernährung.
 Absol. Thymusgewicht in Prozenten desjenigen beim ersten Kontrolltier —————;
 Körpergewicht in Prozenten desjenigen zu Beginn des Hungers - - - - -;
 Gewicht des Fetts in Prozenten desjenigen beim ersten Kontrolltier -

Tabelle I.

Nr.	Geschlecht	Alter	Versuchs-zeit	Körpergewicht			Fettgewicht		
				zu Beginn des Versuchs	bei Mors	Abnahme (—) oder Zunahme (+)	absolut	in % des Körper- gewichts	
A. Chronische Unterernährung	Serie I	1. ♀	6 Wochen	Kontrolle 1	409 gr	409 gr		12,37 gr	3,02
		2. ♀	7 "	1 Woche	369 "	332 "	— 37 gr	6,32 "	1,90
		3. ♀	8 "	2 Wochen	367 "	311 "	— 56 "	1,70 "	0,55
		4. ♀	9 "	3 "	382 "	377 "	— 5 "	1,30 "	0,35
		5. ♀	10 "	4 "	445 "	400 "	— 45 "	1,50 "	0,37
		6. ♂	9 "	Kontrolle 2	370 "	626 "	+ 256 "	20,35 "	3,25
	Serie II	7. ♂	4 Wochen	Kontrolle 1	262 gr	262 gr			
		8. ♂	5 "	1 Woche	345 "	362 "	+ 17 gr	5,9 gr	1,63
		9. ♂	6 "	2 Wochen	324 "	313 "	— 11 "	0,59 "	0,19
		10. ♂	6 "	Kontrolle 2	310 "	495 "	+ 185 "	5,5 "	1,11
B. Akuter Hungerzustand	Serie III	11. ♂	4 Monate	Kontrolle 2	1375 gr	1445 gr	+ 70 gr	26,40 gr	1,83
		12. ♀	"	1 Tag	1200 "	1110 "	— 90 "	18,60 "	1,68
		13. ♀	"	2 Tage	1385 "	1235 "	— 150 "	16,30 "	1,32
		14. ♀	"	3 "	1380 "	1200 "	— 180 "	10,92 "	0,91
		15. ♂	"	4 "	1385 "	1135 "	— 250 "	6,90 "	0,61
	Serie V	24. ♂	5 Monate	Kontrolle 1	1450 gr	1450 gr		25,00 gr	1,72
		25. ♀	"	2 Tage	1550 "	1360 "	— 190 gr	24,50 "	1,80
		26. ♀	"	5 "	1665 "	1390 "	— 275 "	27,20 "	1,96
		27. ♂	"	9 "	1740 "	1300 "	— 440 "	4,00 "	0,31

Thymusgewicht									
absolut	in ‰ des Körper- gewichts	Absolutes Gewicht von				Paren- chym	Rinde	Mark	Interst. Gewebe
		Paren- chym	Rinde	Mark	interst. Gewebe	in ‰ des absol. Thymus- gewichts			
0,87 gr	0,21	0,72 gr	0,60 gr	0,12 gr	0,15 gr	82,8	69,0	13,8	17,2
0,30 „	0,09	0,19 „	0,13 „	0,06 „	0,11 „	63,3	43,3	20,0	36,7
0,12 „	0,039	0,07 „	0,05 „	0,02 „	0,05 „	58,4	41,7	16,7	41,6
0,09 „	0,024	0,04 „			0,05 „	44,4			55,6
0,03 „	0,007	0,011 „			0,019 „	36,7			63,3
0,95 „	0,15	0,77 „	0,62 „	0,15 „	0,18 „	81,1	65,3	15,8	18,9
0,39 gr	0,15	0,33 gr	0,27 gr	0,06 gr	0,06 gr	84,6	69,2	15,4	15,4
0,40 „	0,11	0,34 „	0,22 „	0,12 „	0,06 „	85,0	55,0	30,0	15,0
0,05 „	0,016	0,016 „			0,034 „	32,0			68,0
0,68 „	0,137	0,64 „	0,57 „	0,07 „	0,04 „	94,6	83,8	10,8	5,4
2,55 gr	0,176	2,11 gr	1,67 gr	0,44 gr	0,44 gr	82,8	65,6	17,2	17,2
2,45 „	0,220	1,98 „	1,59 „	0,39 „	0,47 „	80,8	64,9	15,9	19,2
2,42 „	0,196	1,71 „	1,41 „	0,30 „	0,71 „	70,7	58,3	12,4	29,3
1,52 „	0,126	1,00 „	0,75 „	0,25 „	0,52 „	65,6	49,2	16,4	34,4
1,02 „	0,089	0,62 „	0,44 „	0,18 „	0,40 „	60,7	43,1	17,6	39,3
1,65 gr	0,114	1,31 gr	1,13 gr	0,18 gr	0,34 gr	79,4	68,5	10,9	20,6
1,80 „	0,132	1,27 „	1,06 „	0,21 „	0,53 „	70,6	58,3	12,3	29,4
1,10 „	0,081	0,48 „	0,26 „	0,22 „	0,62 „	43,6	23,6	20,0	56,4
0,40 „	0,031	0,13 „			0,27 „	32,5			67,5

suchszeit beträgt in Serie I das reduzierte Parenchymgewicht nur ungefähr $\frac{1}{65}$ von dem des Kontrolltiers (absol. Thymusgewicht = $\frac{1}{30}$ von dem des Kontrolltiers in demselben Fall). Nach einer Woche schwachen und einer Woche strengeren Hungers ist der Parenchymwert in Serie II auf $\frac{1}{20}$ (das absol. Thymusgewicht auf $\frac{1}{8}$) des ursprünglichen Wertes reduziert; und in Serie IV ist der Parenchymwert nach 31 Tagen Unterernährung nur gleich $\frac{1}{300}$ des entsprechenden Wertes bei dem ungefähr zu gleicher Zeit getöteten Kontrolltier (das absol. Thymusgewicht ist während derselben Zeit auf ungefähr $\frac{1}{100}$ desjenigen beim Kontrolltier heruntergegangen). In diesen letztgenannten, der Serie IV angehörenden Beispielen dürften die überraschend niedrigen Werte jedoch nicht nur einem relativ strengen Hunger, sondern auch der Wirkung der vorhandenen Coccidiose zuzuschreiben sein. Aus dem Angeführten geht hervor, dass die Involutionsprozesse im Parenchym vor sich gehen.

In wie hohem Grade das Verhältnis zwischen den einzelnen Gewebekomponenten in derselben Drüse sich im Laufe des Versuchs ändern kann, geht aus Tab. I und II hervor. Bei dem Kontrolltier Nr. 1, Serie I, enthält die Drüse ungefähr fünfmal so viel Parenchym wie interstitielles Gewebe, nach vierwöchiger Versuchszeit aber ist dieses Verhältnis dahin geändert, dass das Parenchym nur ungefähr die Hälfte von dem interstitiellen Gewebe, nach dem Gewicht gerechnet, beträgt.

Die beiden Gebiete des Parenchyms verhalten sich während der Involution verschieden, worüber Tab. I und II sowie die Kurven (Textfig. 1) Bescheid geben.

Die Rinde, die in der Kaninchenthymus normalerweise durchgehends der vorherrschende Teil des Parenchyms ist, erfährt, so lange sie sich mit Sicherheit unterscheiden lässt, eine Reduktion, die in der Regel der des Parenchyms in seiner Gesamtheit parallel verläuft. So verlaufen in Serie I (Fig. 1) und in Serie IV (Fig. 10, s. S. 437) die Kurven des Parenchyms und der Rinde im grossen und ganzen nebeneinander.

Das Mark dagegen nimmt weit langsamer als die Rinde ab, was besonders für die erste Versuchswoche gelten dürfte (Fig. 1); der schwache Hunger in Serie II scheint sogar in einer Steigerung des Markwertes zu resultieren. Die Frage lässt sich erheben, ob diese mehr resistente Beschaffenheit des Marks wirklich oder

(ganz oder teilweise) nur scheinbar ist. In letzterem Fall hätte man sich die Sache so zu denken, dass die zentralen Teile der Rinde bei ihrer Reduktion einen mehr markähnlichen Bau annahmen und dadurch die Reduktion, die gleichzeitig auch das Mark trafe, kompensierten. Auf die Möglichkeit eines solchen Verhaltens hat Hammar (1906, S. 155) hingewiesen. Verschiedenes spricht indessen dafür, dass die Sache sich nicht so verhält. In vorgeschrittenen Involutionsstadien kann man Hassalsche Körperchen bis in die Oberfläche der Lobuli hinein antreffen. Da kein Anlass zu der Annahme vorliegt, dass derartige Körperchen während der akzidentellen Involution neugebildet werden, so spricht dies dafür, dass die Rinde in grosser Ausdehnung wirklich geschwunden und nicht sich zu Mark umgebildet hat. Ferner spricht das Auftreten einer epithelialen Randschicht schon in relativ frühen Involutionsstadien (Hammar 1905: 1, S. 71) für eine zentripetale und bis zu einem gewissen Grade gegen eine zentrifugale Reduktion der Rinde. Auch weist die mikroskopische Prüfung der Mark-Rindengrenze nicht darauf hin, dass während der akzidentellen Hungerinvolution eine Verschiebung dieser Grenze nach aussen hin, d. h. eine Erweiterung des Marks auf Kosten der Rinde in grösserer Ausdehnung stattfindet. Dagegen sprechen die mikroskopischen Bilder bestimmt dafür, dass in den frühzeitigeren Involutionsstadien keine bedeutendere Reduktion des Marks zustande kommt. Ja, der zu Beginn der Involution geschehende Import von Lymphozyten in das Mark hinein bietet sogar die Möglichkeit, eine Markvergrösserung, wie sie das Kaninchen Nr. 8, Serie II zeigt, zu erklären — sofern es sich hier um etwas anderes als individuelle Variationen handelt, eine Frage, zu deren Entscheidung neue Versuche über die Involution bei gelindem Hunger vonnöten sein dürften.

Was die histologischen Einzelheiten des Involutionsverlaufes betrifft, so will ich hier eine kurze Zusammenfassung derselben geben und verweise im übrigen auf die Protokolle.

Normalerweise besteht ja das Thymusparenchym aus Rinde und Mark. Die Rinde besteht aus zerstreut liegenden, kleineren Retikulumzellen, die mit ihren Ausläufern ein weitmaschiges Netzwerk bilden, in dessen Maschen eine grosse Anzahl Lymphozyten sich befinden. Das Mark dagegen hat dichter liegende, grössere, protoplasmareichere Retikulumzellen, und in dem mehr

dichtmaschigen Markretikulum befinden sich normalerweise nur eine geringe Anzahl Lymphozyten. Ausserdem kommen im Mark normalerweise reichlich stärker hypertrophische Retikulumzellen von runder Form („einzellige Hassalsche Körperchen“) und echte Hassalsche Körperchen vor.

Unter dem Einfluss verminderter Nahrungszufuhr ändern sich sehr bald diese Verhältnisse.

Das erste, was man beobachten kann, ist eine augenfällige Verminderung der Anzahl der Lymphozyten innerhalb der Rinde, und gleichzeitig findet eine Vermehrung dieser Zellen im Mark, in den perivaskularen Lymphwegen, die von ihnen ganz erfüllt sein können, sowie in den Venen statt; auch werden derartige Zellen innerhalb des interstitiellen Gewebes in nicht geringer Menge angetroffen. Bedenkt man, dass das Parenchym, während dies vorsichgeht, eine höchst beträchtliche Verminderung in bezug auf Gewicht und Volumen zeigt, und dass die Rinde in überwiegendem Grade an diesem Verlust interessiert ist, so lässt es sich kaum bezweifeln, dass eine bedeutende Lymphozytenauswanderung inszeniert worden ist, und dass die mobilisierten Lymphozyten hauptsächlich von der Rinde herkommen. Durch Lymphwege und Venen verlassen die Rindenlymphozyten über das Mark hin das Organ. Dass diese Zellen nicht auf dem Wege in die Thymus hineingewandert sein können, wie Stöhr (1906) es angenommen, ist klar, wenn man berücksichtigt, dass die Zahl der Lymphozyten während derselben Zeit mehr und mehr abnimmt. Denkbar ist zwar, dass auch eine Einwanderung vor kommt, sie muss solchenfalls aber sehr unbedeutend im Vergleich mit der Auswanderung sein.

Die Lymphozytenmigration geht vor sich, solange die Hungerzeit anhält, scheint aber, den Präparaten nach zu urteilen, lebhafter im Anfang als nach dem Ende zu sein, was sicherlich mit der kontinuierlichen Verminderung der totalen Lymphozytenmenge, je länger die Unterernährung dauert, in Zusammenhang steht.

Durch die Dezimierung der Rindenlymphozyten und ihre Einwanderung ins Mark erhält der Lobulus sehr bald ein uniformes Aussehen ohne Unterschied zwischen Rinde und Mark, und schliesslich haben sich in den weit vorgeschrittenen Stadien die Verhältnisse dahin geändert, dass die meisten Lymphozyten sich zentral

im Lobulus befinden, während dieser in seinen peripheren Teilen fast lymphozytenfrei ist. In einzelnen Läppchen fehlt es in den letzten Stadien sogar gänzlich an Lymphozyten.

Die Anzahl der Mitosen im Parenchym ist, wie Tab. II und Fig. 3 zeigen, in einem kontinuierlichen und schnellen Sinken begriffen, und zwar nicht nur absolut im ganzen Organ, sondern auch pro mm^3 Parenchym berechnet. Die Rinde verhält sich dabei wie das Parenchym in seiner Gesamtheit; das Mark zeigt in Serie I auch ein Sinken, aber ein langsamerer als die Rinde; in Serie II dagegen zeigen die Markmitosen eine Zunahme während des schwachen Hungers der ersten Woche. Es lässt sich nicht

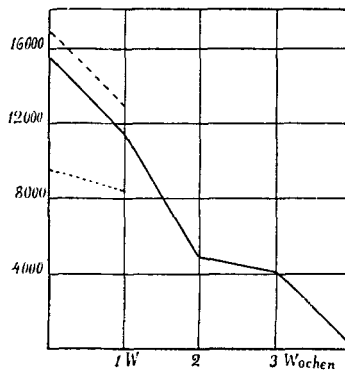


Fig. 3. Serie I. Chronische Unterernährung.

Anzahl Mitosen pro mm^3 Parenchym —————
 " " " " Rinde - - - - -
 " " " " Mark

mit Sicherheit ausschliessen, dass individuelle Verschiedenheiten hierbei mitgespielt haben, doch braucht dies durchaus nicht der Fall gewesen zu sein. In dem Mark hat auf diesem Stadium der Involution eine starke Einwanderung von Lymphozyten stattgefunden; und eben die Marklymphozyten sind es, auf die der grössere Teil der Mitosen entfällt.

Ohne Zweifel würden eingehendere Schlüsse aus der Mitosenstatistik zu ziehen gewesen sein, wenn es bei der Zählung möglich gewesen wäre, streng zwischen den „kleinen“ Mitosen in den Lymphozyten und den „grossen“ Mitosen in den Retikulumzellen zu unterscheiden. Ich habe in meinen Zählungsprotokollen die relativ sicheren Fälle beider Art angegeben, es finden sich aber

Tabelle II.

		Nr.	Absol. Thymus- gewicht	Anzahl Hassalscher Körperchen pro mm ³ Parenchym					Anzahl Hassalsch.			
				Ein- zellige	Durchmesser				Sa.	Ein- zellige	5—14 μ	
					5—14 μ	15—24 μ	25—34 μ	35—60 μ				
B. Akuter Hungerzustand	A. Chronische Unterernährung	Serie I	1. ¹⁾	0,87 gr	105,7	19,8	148,7	31,4	7,9	313,5	70 819	13 266
			2.	0,30 „	144,5	168,6	445,7	84,3	24,1	867,2	25 576	29 842
			3.	0,12 „		381,1	660,0	147,2	34,6	1222,9		25 534
			4.	0,09 „		598,7	831,5	166,3	26,7	1623,2		21 553
			5.	0,03 „		728,6	801,5	72,8	43,7	1646,6		7 140
			6. ²⁾	0,95 „	185,0	50,6	160,2	76,0	20,2	491,9	133 200	36 432
		Serie II	7. ¹⁾	0,39 gr	88,1	101,3	102,0	31,2	3,1	325,7	27 311	31 403
			8.	0,40 „	98,2	134,3	98,4	36,0	3,6	370,5	31 424	42 976
			9.	0,05 „		798,8	459,5	47,2		1305,5		11 982
	Serie V	11. ²⁾	2,55 gr	86,6	130,0	213,5	29,4	5,4	464,9	169 736	254 800	
		12.	2,45 „	116,4	340,1	331,2	29,1	1,8	818,6	214 176	625 784	
		13.	2,42 „	130,6	331,4	289,3	16,3	1,9	769,5	207 654	526 926	
		14.	1,52 „	150,7	333,2	430,1	27,8	1,6	943,4	140 151	309 876	
		15.	1,02 „	75,4	212,6	363,5	30,8	1,3	683,6	43 732	123 308	

¹⁾ Erstes Kontrolltier, getötet zu Beginn des Versuchs.

²⁾ Zweites Kontrolltier, getötet zu Ende des Versuchs.

Zwischenformen, wo eine Entscheidung nicht zu treffen ist, und aus diesem Grunde nehme ich von einer derartigen Teilung Abstand. Nur soviel glaube ich sagen zu können, dass in den späteren Hungerstadien die angetroffenen Mitosen hauptsächlich Retikulumzellen angehört haben, ein Umstand, der teilweise aus der starken Dezimierung der Lymphozyten in diesen Stadien zu erklären sein dürfte.

Körperchen in der ganzen Thymus									
Durchmesser			Sa.	Anzahl Mitosen pro mm ³			Anzahl Mitosen		
—24 „	25—34 „	35—60 „		Paren- chym	Rinde	Mark	im ganzen Paren- chym	in der ganzen Rinde	im ganzen Mark
9 629	21 038	5 293	210 045	15 590	16 800	9 431	10 445 410	9 408 000	1 037 410
8 889	14 921	4 266	153 494	11 411	12 855	8 290	2 019 695	1 555 455	464 240
4 220	9 862	2 318	81 934	4 860			325 620		
29 934	5 987	961	58 435	4 105			147 780		
7 855	713	428	16 136	315			3 087		
5 344	54 720	14 544	354 240						
11 620	9 672	961	100 967	16 453	18 500	7 166	5 100 296	4 699 000	401 296
11 488	11 520	1 152	119 560	11 726	12 510	10 230	3 752 400	2 627 100	1 125 300
6 892	708		19 582	728			10 920		
18 460	57 624	10 584	911 204	14 563	16 519	7 166	28 542 510	25 604 450	2 938 060
9 408	53 544	3 312	1 506 224	14 270	16 155	6 680	26 257 350	23 812 470	2 444 880
9 987	25 917	3 021	1 223 505	14 434	15 183	10 930	22 950 130	19 889 730	3 060 400
9 993	25 854	1 488	877 362	11 421	12 267	8 988	10 621 350	8 464 230	2 157 120
10 830	17 864	754	396 488	11 504	12 800	8 380	6 672 600	5 248 000	1 424 600

Es ist nicht ohne Interesse, den Resultaten der Berechnungen betreffs der Mitosen die entsprechenden Resultate betreffs der Hassalschen Körperchen (Tab. II, Textfig. 4) zur Seite zu stellen. Auch die totale Menge dieser letzteren nimmt in Serie I ab, etwas rascher während der ersten Woche als später. Die Reduktion der Hassalschen Körperchen geschieht indessen nicht ebenso schnell wie die Reduktion des Parenchyms in toto. Die Folge ist eine relative Vermehrung derselben, wie sie aus

Tab. II hervorgeht. Erst in der vierten Hungerwoche, wo die Abnahme des Parenchyms beträchtlich verlangsamt ist, scheinen die beiden Reduktionsprozesse mit nahezu gleicher Geschwindigkeit vorsichzugehen.

In Serie II zeigt die erste Woche eine Steigerung der totalen Menge Hassalscher Körperchen, die bei der langsamen Zunahme des Parenchyms während derselben Zeit genügend ist, um auch die relative Menge zu erhöhen. Hier lägen demnach Fälle vor, wo unter dem Einfluss des schwachen Hungers die Menge der Mitosen vermindert worden ist, während zugleich die Hassalschen Körperchen an Zahl zugenommen haben. Es ist nicht meine Absicht, einen bestimmten Schluss aus diesem einzigen Fall zu ziehen, er ist aber doch nicht ohne Interesse, insofern er auf die Möglichkeit einer gewissen gegenseitigen Selbständigkeit dieser beiden Seiten der Funktion der Thymusdrüse, Vermehrung und Bildung Hassalscher Körperchen hinweist.

Es erhebt sich nun die Frage, in welcher Weise die Verminderung der Anzahl der Hassalschen Körperchen zustandekommt. Eine Andeutung davon, daß die einzelligen Formen durch die Degeneration der Zellen verschwinden, habe ich nicht beobachten können. Ich bin daher geneigt anzunehmen, dass ihr relativ schnelles Verschwinden ganz einfach auf einem atrophischen Prozess beruht, wodurch sie den Charakter gewöhnlicher Retikulumzellen wiedererhalten. Eine entsprechende Verminderung hat Hammar (1905: 1, S. 72) auch bei den bis zu einem gewissen Grade diesen Formen entsprechenden myoiden Zellen in der Froschthymus bei ihrer akzidentellen Involution konstatieren können. Die Möglichkeit, dass einige durch Entwicklung zu

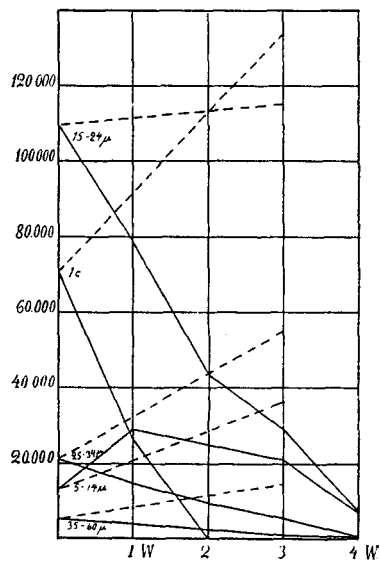


Fig. 4. Serie I.

Chronische Unterernährung.

Absol. Menge Hassalscher Körperchen
bei den Versuchstieren ———, ———
beim zweiten Kontrolltier ———.

grösseren (d. h. mehrzelligen) Formen verschwinden, lässt sich nicht völlig ausschliessen, scheint mir aber nicht sehr gross zu sein. Von den mehrzelligen Körperchen scheinen die kleinen Formen wohl auch teilweise durch Verkleinerung der Zellen und dadurch bedingte Dissoziation eine Auflockerung zu erfahren. Die grösseren Formen degenerieren gewöhnlich in ihren zentralen Teilen; die Zellen zerfallen dort und lösen sich auf, während die peripheren Zellen nicht selten sich konzentrisch abplatten und um die entstandene Höhlung herum eine Art epithelialer Bekleidung bilden. In solchen zu kleinen Cysten umgewandelten Hassalschen Körperchen scheinen Lymphozyten mit einer gewissen Vorliebe sich anzuheften.

Ich habe, wie bereits angegeben, bei meiner Berechnung die Hassalschen Körperchen in fünf verschiedene Gruppen geteilt: einzellige und mehrzellige mit 5—14 μ , 15—24 μ , 25—34 μ und 35—60 μ Durchmesser. Es zeigt sich nun, dass diese Gruppen sich in der Regel in ähnlicher Weise verhalten wie die Hassalschen Körperchen, als eine Gruppe betrachtet. Im Laufe des Versuchs nehmen demnach in Serie I (Textfig. 4) sämtliche Gruppen an totaler Menge innerhalb der Thymus ab. Am schnellsten geht die Abnahme betreffs der einzelligen vor sich, die bereits nach zweiwöchiger Versuchszeit vollständig verschwunden sind. Für alle Gruppen ist die Abnahme durchgehend vorhanden, ausser bei der Gruppe 5—14 μ , wo während der ersten Woche eine Zunahme hervortritt. Dies kann auf den ersten Blick hin eigentümlich erscheinen und lässt an die Möglichkeit denken, dass individuelle Verschiedenheiten hier wirksam gewesen sind; diese Vermutung wird jedoch nicht durch einen Vergleich mit dem zweiten Kontrolltier in derselben Serie bestätigt, wo gleichfalls die totale Anzahl Hassalscher Körperchen von dieser Grössengruppe augenfällig klein im Verhältnis zu den einzelligen und den nächst höheren Grössengruppen ist; auch in Serie II sind die Verhältnisse analog betreffs dieser Gruppe. Ich bin durch meine Messungen zu folgender Auffassung in dieser Sache gekommen. Bei den Thymi normaler, d. h. wohlgenährter und gesunder Kaninchen sind mehrzellige Hassalsche Körperchen von so kleinem Durchmesser wie 5—14 μ äusserst selten; die kleinsten Formen sind gewöhnlich grösser als 15 μ und werden dann zu der 15—24 μ -Gruppe gerechnet. Dies dürfte damit

zusammenhängen, dass bereits die einzelligen Hassalschen Körperchen, auf deren Grundlage die mehrzelligen Formen in vielen Fällen sich entwickeln, nicht selten einen Durchmesser von $15\ \mu$ erreichen. Aus diesen Gründen weist die $5\text{--}14\ \mu$ -Gruppe bei den Kontrolltieren nur eine geringe Anzahl Hassalscher Körperchen auf. Bei den Versuchstieren ist dagegen, sogar in frühen Stadien, diese Gruppe zahlreich repräsentiert, und als Ursache für diese Zunahme der Anzahl lassen sich zunächst die regressiven Veränderungen, die Schrumpfung und Verkleinerung grösserer Formen, denken, wie sie unter dem Einfluss der Unterernährung zustandekommen.

Werden Berechnungen pro mm^3 für die einzelnen Gruppen je für sich ausgeführt, so ergibt sich eine mehr oder weniger ausgesprochene Zunahme der relativen Anzahl Hassalscher Körperchen. Die Zunahme ist am grössten innerhalb der Gruppe $5\text{--}14\ \mu$ (Serie I), wo der Berechnung gemäss die Körperchen nach vierwöchigem Hunger 36 mal dichter liegen, als bei dem Kontrolltier; demnächst kommt die Gruppe $15\text{--}24\ \mu$ mit ungefähr siebenmal grösserer relativer Anzahl. Zu einem Teil beruht wohl diese hohe Zahl auf der niedrigen Anzahl Hassalscher Körperchen innerhalb der $5\text{--}14\ \mu$ -Gruppe bei dem ersten Kontrolltier; aber auch wenn man die nicht unbedeutend höhere Anzahl beim zweiten Kontrolltier der Berechnung zugrunde legt, erhält man eine bedeutend höhere Zahl als in allen anderen Gruppen. Nähme man an, dass die Körperchen ihre Grösse nicht änderten, und dass keine neuen Körperchen den verschiedenen Gruppen während der Involutionsperiode zugeführt würden, so würde jener Umstand natürlich auf eine grössere Resistenz der Hassalschen Körperchen in dieser Gruppe als in den übrigen hindeuten. Nun deutet er aber wohl eher eine Zufuhr von Körperchen zu der fraglichen Gruppe an; wie oben erwähnt, geschieht diese Zufuhr wahrscheinlich auf dem Wege der Reduktion.

In Serie II zeigt während der ersten Woche mit ihrem äusserst gelinden Hunger die Zahl für das ganze Organ keine Verminderung innerhalb irgend einer der Gruppen der Hassalschen Körperchen (mit Ausnahme allerdings der Gruppe $15\text{--}24\ \mu$, wo eine ganz minimale Verminderung stattgefunden hat) und Vermehrung in vier derselben, am grössten innerhalb der Gruppe $5\text{--}14\ \mu$; während der zweiten Woche mit ihrem kräftigeren

Hunger nehmen sämtliche Gruppen ab, und die einzelligen verschwinden vollständig. Die relativen Werte zeigen eine dementsprechende Zunahme pro mm³. Von Interesse ist es, dass auch hier die kleinen mehrzelligen Körperchen (Gruppe 5—14 μ) eine bedeutend grössere relative Zunahme zeigen als alle übrigen, nämlich eine achtfache (s. Tab. II).

Zunächst erfahren Retikulumzellen und Lymphozyten degenerative Veränderungen nur in geringem Umfange; in diesen frühzeitigen Stadien besteht die Involution hauptsächlich in Lymphozytenexport aus dem Organ. In späteren Hungerstadien aber beginnen die Bilder degenerierender Retikulumzellen, charakterisiert durch das Auftreten von durch Osmium graufärbbaren Körnchen im Protoplasma der angeschwellten Zelle, mehr und mehr zuzunehmen, und etwas später tritt auch ein Zerfall von Lymphozyten in nicht geringer Ausdehnung ein: intra- oder extrazelluläre Kernfragmente treten auf, bestehend aus Körnchen oder Klumpen, die durch basische Farbstoffe stark gefärbt werden — „Flemmings tingible Körperchen“.

Was das interstitielle Gewebe betrifft, so wird auch dieses bis zu einem gewissen Grade durch den Hunger beeinflusst. Zunächst verliert es sein Fett, welches sehr bald atrophiert. Vermehrte „paradoxe“ Fettgewebsumwandlung, wie sie Hammar (1906, S. 164) bei der Involution der Menschenthymus während der Krankheit beschreibt, habe ich bei meinen Hungerversuchen nicht beobachtet. Infolge der grossen Volumverminderung der Drüsenlobuli und der Atrophie des interstitiellen Fettgewebes tritt zunächst hauptsächlich eine Auflockerung des interlobulären Gewebes und seröse Durchtränkung desselben ein. Erst später scheint eine Volumabnahme desselben durch Retraktion hinzukommen. Hierdurch erklärt sich der Umstand, weshalb in der ersten Versuchswoche in Serie II keine Abnahme des interstitiellen Gewebes hervortritt. Eine wirkliche, rein fibrilläre Zunahme des Bindegewebes anzunehmen, haben meine Bilder keinen Anlass gegeben, und die akzidentelle Hungerinvolution als einen sklerotischen Prozess zu betrachten, wie mehrere Forscher (d'Arrigo u. a.) haben glaubhaft machen wollen, dürfte nicht richtig sein.

Indessen geschieht die Volumverminderung des interstitiellen Gewebes ungeheuer viel langsamer als die des Parenchyms.

Hierdurch werden die grossen Änderungen in dem Verhältnis zwischen den einzelnen Thymuskomponenten während des Hungers bedingt. So zeigt Serie I eine relative Vermehrung des interstitiellen Gewebes von 17,2% bei dem Kontrolltier auf 63,3% bei dem Versuchstier der vierten Woche, während das Parenchym in demselben Fall von 82,8% auf 36,7% abgenommen hat. In Serie II sind die Unterschiede noch grösser: eine Zunahme von 15,4% auf 68,0% beim Bindegewebe, eine Abnahme von 84,0% auf 32,0% beim Parenchym, und zwar innerhalb zweier Wochen (s. Tab. I).

B. Akuter Hungerzustand.

Serie III. Kein Futter, nur Wasser. Fünf Tiere von demselben Wurf. Alter zu Beginn des Versuchs vier Monate.

Nr. 11 (♂). Kontrolltier. Der Versuch dauerte nur vier Tage, und zu Ende desselben wurde dieses Tier getötet. Reichliche und allseitige Nahrung die ganze Zeit über. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 1375 gr, zu Ende desselben 1445 gr; Zunahme 70 gr, Milzgewicht 0,52 gr, Fett 26,4 gr.

Absol. Thymusgewicht 2,55 gr, reduziertes Thymusgewicht 2,11 gr, Rindenwert 1,67 gr, Markwert 0,44 gr (die entsprechenden Durchschnittswerte sind nach Söderlund-Backman bezw. 2,49, 2,30, 1,875 und 0,425).

Das mikroskopische Bild ist völlig normal (Taf. XVII, Fig. 6). Ganz wenige Lymphozyten im interstitiellen Gewebe; nur eine geringe Anzahl in Venen und Lymphwegen angetroffen. Zellteilung lebhaft in Lymphozyten und Retikulumzellen. Anzahl der Mitosen berechnet zu 28 542 510 im ganzen Organ, davon 25 604 450 in der Rinde und 2 938 060 im Mark. Pro mm³ sind die entsprechenden Zahlen 14 563 (im Parenchym), 16 519 (in der Rinde) und 7166 (im Mark).

Hassalsche Körperchen zu 911 204 im ganzen Organ, 464,9 pro mm³ Parenchym berechnet. Die Gruppe 15—24 μ ist am zahlreichsten vertreten, demnächst die Gruppe 5—14 μ (s. Tab. II).

Das interstitielle Gewebe besteht hauptsächlich aus Fettgewebe.

Nr. 12 (♀). Erstes Versuchstier. Ein Tag lang vollständiger Hunger. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 1200 gr, zu Ende desselben 1110 gr, Abnahme 90 gr, Milzgewicht 0,65 gr, Fett 18,6 gr.

Absol. Thymusgewicht 2,45 gr, reduziertes Thymusgewicht 1,98 gr, Rindenwert 1,59 gr, Markwert 0,39 gr.

Auf den ersten Blick hin unterscheidet sich diese Drüse nicht nennenswert von der des Kontrolltieres in mikroskopischer Hinsicht. Doch scheint die Anzahl der Lymphozyten in kleinen Venen und Lymphgefässen sowie in dem interstitiellen Gewebe etwas vermehrt zu sein. Besonders auffällig ist ihr reichliches Vorkommen in den interlobulären Fettansammlungen. Mitosen zu 26 257 350 im ganzen Organ berechnet, davon 23 812 470 in der Rinde,

2441880 im Mark; pro mm^3 sind die entsprechenden Zahlen 14270, 16155, 6680. Hassalsche Körperchen zu 911204 im ganzen Organ und 818,6 pro mm^3 Parenchym berechnet. Am zahlreichsten vertreten sind die Gruppen 5–14 μ und 15–24 μ , erstere etwas über letztere überwiegend (s. Tab. II).

Nr. 13 (♀). Zweites Versuchstier. Zwei Tage lang vollständiger Hunger. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 1385 gr, zu Ende desselben 1235 gr, Abnahme 150 gr, Milzgewicht 0,62 gr, Fett 16,30 gr.

Absol. Thymusgewicht 2,42 gr; reduziertes Thymusgewicht 1,71 gr, Rindenwert 1,41 gr, Markwert 0,30 gr.

Das mikroskopische Bild zeigt augenfällig verkleinerte Lobuli. In Zusammenhang damit ist das interstitielle Gewebe beträchtlich aufgelockert und infolgedessen scheinbar vermehrt (s. Tab. I). Einige interlobuläre Fettansammlungen sichtlich atrophisch. Verhalten der Lymphozyten ungefähr wie beim vorigen Versuchstier, doch noch prägnanter. Mitosen 22950130 im ganzen Organ, davon 19889730 in der Rinde, 3060400 im Mark; pro mm^3 sind die entsprechenden Zahlen 14805, 15183 und 10930. Hassalsche Körperchen zu 1223505 im ganzen Organ und 769,5 pro mm^3 Parenchym berechnet. Die Gruppe 5–14 μ ist auch hier am zahlreichsten vertreten; danach kommt die Gruppe 15–24 μ (vgl. Tab. II).

Nr. 14 (♀). Drittes Versuchstier. Drei Tage vollständiger Hunger. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 1380 gr, zu Ende desselben 1200 gr, Abnahme 180 gr, Milzgewicht 0,53 gr, Fett 10,92 gr.

Absol. Thymusgewicht 1,52 gr; reduziertes Thymusgewicht 1,00 gr, Rindenwert 0,75 gr, Markwert 0,25 gr.

Die ganze Drüse bedeutend abgeplattet und vermindert. Bei mikroskopischer Prüfung erweist sich die Rindenschicht in den Lobuli als beträchtlich verdünnt und lymphozytenärmer als bei der normalen Thymus. Das Volumen des Marks scheint unverändert zu sein, die Lymphozytenmenge ist dort aber vermehrt. Lymphozyten werden reichlich in Venen und Lymphwegen sowie im interstitiellen Gewebe angetroffen. Mitosen im ganzen Organ 10621350, davon 8464230 in der Rinde, 2157120 im Mark; pro mm^3 berechnet sind die entsprechenden Werte 11421, 12267 und 8988. Hassalsche Körperchen 877362 im ganzen Organ und 943,4 pro mm^3 Parenchym. Die Gruppe 15–24 μ ist hier am zahlreichsten vertreten, danach die Gruppe 5–14 μ . Das interstitielle Fett ist deutlich atrophisch.

Nr. 15 (♂). Viertes Versuchstier. Vier Tage vollständiger Hunger. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 1385 gr, zu Ende desselben 1135 gr, Abnahme 250 gr, Milzgewicht 0,5 gr, Fett 6,9 gr.

Absol. Thymusgewicht 1,02 gr; reduziertes Thymusgewicht 0,62 gr, Rindenwert 0,44 gr, Markwert 0,18 gr.

Die Involution der Thymus hat hier einen ziemlich hohen Grad erreicht (Taf. XVII, Fig. 7), wenn man die kurze Versuchszeit berücksichtigt. Lobuli klein, mit verdünnter Rinde. Das Mark relativ lymphozytenreich. Reichlich Lymphozyten in Venen, Lymphgefäßen und im interstitiellen Gewebe. Retikulumzellen, in Degeneration begriffen, sind recht gewöhnlich; degenerierende Lymphozyten dagegen kommen weniger oft vor. Mitosen zu 6672600

im ganzen Organ berechnet, davon 5 248 000 in der Rinde, 1 424 600 im Mark; pro mm³ sind die entsprechenden Werte 11 504, 12 800 und 8380. Die Lymphozytenmitosen im Mark sind eher vermehrt als vermindert, was in der vermehrten Anzahl dieser Zellen im Mark seine Erklärung finden dürfte. Hassalsche Körperchen 396 488 im ganzen Organ und 683,6 pro mm³ Parenchym. Die Gruppe 15—24 μ ist am zahlreichsten, danach kommt die Gruppe 5—14 μ (s. Tab. II). Fettgewebe, wenn auch in recht beträchtlichem Grade atrophiert, kommt noch reichlich im interstitiellen Gewebe vor.

Serie V. Ein Wurf von vier Stück gesunden, fünf Monate alten Tieren. Leider war dieser Wurf nicht so gleichförmig wie der in Serie III (vgl. die Körpergewichte zu Beginn der Versuche in beiden Fällen, Tab. I). Dieser Wurf war aus dem Kaninchenhof des Physiologischen Instituts hier selbst erhalten worden, während der vorige (Serie III) aus einem Kaninchenhof auf dem Lande bezogen worden war. Das schwächste Tier des Wurfes wurde als Kontrolltier zu Beginn des Versuchs getötet und die übrigen nach zwei, bzw. fünf und neun Tagen Versuchszeit, die schwächeren zuerst, das kräftigste zuletzt. Vollständiger Hunger die ganze Zeit über. Zu bemerken ist jedoch, dass diese Tiere eine geringere Quantität Wasser täglich erhielten als in Serie III, um dem schädlichen Einfluss vorzubeugen, den allzu reichliches Wassertrinken bei einem hungernden Tier unzweifelhaft mit sich bringt. Mitosen und Hassalsche Körperchen sind in dieser Serie nicht berechnet worden.

Nr. 24 (♂). Kontrolltier. Wurde zu Beginn des Versuchs getötet. Körpergewicht 1450 gr, Milzgewicht 0,50 gr, Fett 25 gr.

Absol. Thymusgewicht 1,65 gr; reduziertes Thymusgewicht 1,31 gr, Rindenwert 1,13 gr, Markwert 0,18 gr (Durchschnittswerte nach Söderlund-Backman bzw. 2,34, 2,08, 1,712, 0,371).

Das ziemlich niedrige Gewicht der Thymus ist bemerkenswert, dürfte aber darin seine Erklärung finden, dass das Tier das kleinste des Wurfes und nahezu 300 gr leichter war als das kräftigste Tier desselben. Im übrigen normale Verhältnisse, was das mikroskopische Bild betrifft.

Nr. 25 (♀). Erstes Versuchstier. Zwei Tage lang vollständiger Hunger. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 1550 gr, zu Ende desselben 1360 gr, Abnahme 190 gr, Milzgewicht 0,42 gr, Fett 24,5 gr.

Absol. Thymusgewicht 1,80 gr; reduziertes Thymusgewicht 1,27 gr, Rindenwert 1,06 gr, Markwert 0,21 gr.

Ungefähr dieselben Verhältnisse in mikroskopischer Hinsicht wie die unter Nr. 13 (vorige Serie) beschriebenen. Die Lobuli jedoch relativ gross und voluminös.

Nr. 26 (♀). Zweites Versuchstier. Fünf Tage lang vollständiger Hunger. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 1665 gr, zu Ende desselben 1390 gr, Abnahme 275 gr, Milzgewicht 0,42 gr, Fett 27,2 gr.

Absol. Thymusgewicht 1,10 gr; reduziertes Thymusgewicht 0,48 gr, Rindenwert 0,26 gr, Markwert 0,22 gr.

Lobuli stark vermindert. Oft ist es schwer, die Mark- und die Rindenregionen scharf voneinander zu unterscheiden. Die Rinde bedeutend verdünnt,

einen schmalen Rand an den Lobuli bildend; sie ist sehr lymphozytenarm, besonders ganz peripher, wo die epitheliale Randschicht schön zutage tritt. Das Mark enthält zahlreiche Lymphozyten, die ausserdem in grosser Anzahl interlobulär, in Venen und Lymphgefässen, angetroffen werden. Zahlreiche Degenerationsbilder von Hassalschen Körperchen und Retikulumzellen.

In dieser Thymus findet sich an einer Stelle eine Gruppe Cysten, zwei grössere und einige kleinere, die das Parenchym in einigen Lobuli durchsetzen. Derartige Bildungen scheinen sonst in der Kaninchenthymus ziemlich selten zu sein, sind aber relativ gewöhnlich in der Thymus gewisser anderer Säugetiere, wie Hund, Katze u. a. (Hammar).

Nr. 27 (♂). Drittes Versuchstier. Neun Tage lang vollständiger Hunger. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 1740 gr, zu Ende desselben 1300 gr, Abnahme 440 gr, Milzgewicht 0,40 gr, Fett 4 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,40 gr; reduziertes Thymusgewicht 0,13 gr.

Das mikroskopische Bild zeigt eine sehr stark involvierte Drüse. Die Lobuli sind sehr klein, und zwischen ihnen verlaufen breite Züge aufge-lockerten Bindegewebes. Ein Unterschied zwischen Mark und Rinde lässt sich nicht entdecken. Die Lymphozytenverteilung im Parenchym bedingt gleichwohl einen Unterschied zwischen Zentrum und Peripherie, ganz entgegengesetzt dem normalen Verhältnis; die Lymphozyten sind nämlich hier am zahlreichsten in den zentralen Teilen der Lobuli um die dort gelegenen grossen Gefässe herum, peripher findet sich nur eine geringe Anzahl solcher Zellen, und das Gewebe zeigt dort ein deutlich epitheliales Aussehen.

Die Lobuli sind reich vaskularisiert mit dichtliegenden Gefässen und Kapillaren.

Lymphozyten kommen zahlreich im interstitiellen Gewebe und in den Blutgefässen vor, vor allem aber erweisen sich die Lymphgefässe als vollständig von diesen Zellen erfüllt. Augenfällige degenerative Veränderungen in der Form starker Anschwellung, grobkörnigen Protoplasmas und exzentrisch liegenden Kerns sind in einer grossen Anzahl Retikulumzellen zu beobachten; auch in den Lymphozyten findet man oft ausgeprägten Kernzerfall. Die Hassalschen Körperchen sind in einigen Lobuli ganz verschwunden, zahlreiche Degenerationsbilder wieder in anderen Lobuli zeigen deutlich, in welcher Richtung der Prozess fortschreitet. Interstitielle Fettansammlungen kommen spärlich vor und sind stark atrophisch.

Auch diese Versuchsserien zeigen ein starkes Niedergehen des absoluten Thymusgewichts: in Serie III ist es nach viertägigem akutem Hungerzustand auf $\frac{2}{5}$ des Gewichts beim Kontrolltier heruntergegangen, in Serie V nach neuntägigem Hunger auf $\frac{1}{4}$ des Betrages beim Kontrolltier (Textfig. 5). Es fällt indessen bei einem Vergleich mit den entsprechenden Stadien in Serie I und IV (Nr. 2 mit Sinken auf nahezu $\frac{1}{3}$ nach sieben Tagen und Nr. 17 mit Sinken auf nahezu $\frac{1}{12}$ nach zehn Tagen) in die Augen, dass

die Reduktion hier im ganzen weit schwächer ausgefallen zu sein scheint, als man wegen der Vollständigkeit des Hungerns in diesen Versuchen hätte erwarten können. Es ist auch nicht undenkbar, dass eine gewisse Schwelle vorhanden ist, unterhalb welcher Unterschiede in der Fütterung sich gar nicht oder nur ganz wenig in ihrem Verhältnis zur Thymus geltend machen. Meine Versuche sind nicht geeignet, hierüber bestimmten Bescheid zu geben, und zwar aus mehreren Gründen. Der grosse Alters-

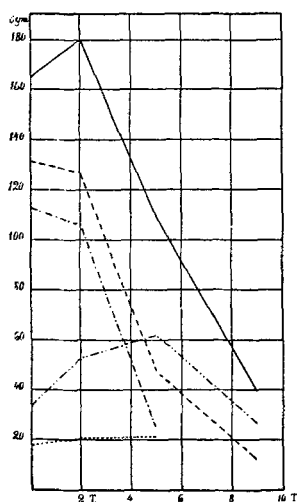


Fig. 5. Serie V. Akuter Hungerzustand.

Absol. Gewicht der Thymusdrüse —————
 " " des Parenchyms - - - - -
 " " der Rinde - . - . -
 " " des Marks
 " " des interst. Gewebes - - . . .

Hungerzustand einerseits und denen der Serien mit chronischer Unterernährung andererseits (die ersteren vier und fünf Monate, die letzteren vier und sechs

Wochen) lässt einen direkten Vergleich zwischen ihnen nicht gerechtfertigt erscheinen; meine Erfahrung scheint nämlich an die Hand zu geben, dass junge Tiere viel empfindlicher für Ernährungsstörungen sind als ältere (ich habe

auch absichtlich mehr ausgewachsene Tiere zu den Serien mit akutem Hungerzustand ge-

wählt, eben damit sie um

so besser einen vollständigen Hunger aushalten könnten). Ausserdem dürfte auch der Umstand in Betracht kommen, dass die Variationen des Thymusgewichts innerhalb derselben Altersgruppe bis zu einem gewissen Grade zunehmen, je älter die Tiere sind,¹⁾ und da zu Kontrolltieren die schwächeren Tiere des Wurfs gewählt wurden, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass diese ein

¹⁾ Söderlund-Backmans Werte scheinen eine gewisse Stütze für eine solche Ansicht abzugeben.

niedrigeres Thymusgewicht besaßen, als die Versuchstiere vor dem Hunger, welcher Umstand besonders in den Serien mit akutem Hunger im Hinblick auf die Kürze der Versuchszeit einen merkbaren Einfluss auf die Werte ausüben muss. Dies tritt auch ganz augenfällig für Serie V im ersten Teil der Kurve (Textfig. 5) hervor. Aus diesen Gründen dürften die Serien nicht völlig geeignet sein, eine richtige Vorstellung davon zu geben, wie schnell eine Thymusreaktion gegenüber dem Hunger eintritt. Mit um so grösserer Sicherheit ist dagegen anzunehmen, dass die Veränderungen, die in den späteren Stadien hervortreten, wirklich durch den experimentellen Eingriff bedingt worden sind.

Das Körpergewicht ist in Serie III nach vier Tagen Hunger nur auf ungefähr $\frac{4}{5}$ und in Serie V nach neun Tagen auf ungefähr $\frac{3}{4}$ des ursprünglichen Wertes herabgesunken. Die Folge hiervon ist ein Sinken des relativen Thymusgewichts von bezw. 1,83 % und 1,72 % auf bezw. 0,61 % und 0,31 %, d. h. nach vier Tagen auf $\frac{1}{3}$ und nach neun Tagen auf mehr als $\frac{1}{5}$.

Die Reduktion des Fetts, die bei der chronischen Unterernährung mit der der Thymusdrüse nahezu übereinstimmte, scheint beim akuten Hungerzustand etwas schneller als die der Thymusdrüse zu geschehen (Textfig. 6 und 7). Nach vier Tagen ist das Fett auf ungefähr $\frac{1}{4}$ und nach neun Tagen auf ungefähr $\frac{1}{6}$ des Gewichts beim Kontrolltier reduziert. Das Verhältnis dürfte wohl als Anzeichen dafür gedeutet werden können, dass das Fettgewebe in etwas engerer Abhängigkeit von der Grösse der Nahrungszufuhr steht als die Thymus; ich komme auf diesen Punkt weiter unten zurück. Die beiden Kurven, die des Fetts und der Thymus, verlaufen auch in diesen Versuchen weniger nahe beieinander als bei dem chronischen, unvollständigen Hunger. Möglicherweise hat auch hierbei die Ungleichmässigkeit in dem vorhergehenden Ernährungszustand der Tiere eine Rolle gespielt, Ungleichmässigkeiten, die während der ersten Versuchstage noch nicht sich haben ausgleichen können.

Auch bei diesen Serien mit akutem Hungerzustand sehen wir aus Tab. I und Fig. 5, dass das eigentliche Parenchym es ist, das am meisten von dem Gewichtsverlust der Drüse betroffen wird. Nach vier Tagen ist der Parenchymwert in Serie III auf nicht ganz $\frac{2}{7}$ herabgegangen, und nach neun Tagen beträgt er

in Serie V nur $\frac{1}{10}$ des Wertes beim Kontrolltier. Während derselben Zeiten ist das Parenchym, das bei der Kontrollthymus ungefähr 80 % des Organs betragen hat, auf 60,7 % bzw. 32,5 % herabgegangen. Auch in diesen Fällen betrifft die hauptsächlichste Verminderung die Rinde; in beiden Serien beträgt sie nach vier bis fünf Tagen nur ungefähr $\frac{1}{4}$ des Wertes beim Kontrolltier. Der Verlauf der Markkurve ist in beiden Serien mehr horizontal; er zeigt in Serie III (die Kurve hier nicht wiedergegeben) eine Abnahme auf ungefähr die Hälfte, in Serie V sogar eine leichte Zunahme (Fig. 5).

Was den Verlauf des Involutionsprozesses betrifft, so wie er sich im mikroskopischen Bilde ausnimmt, so zeigt es sich, dass

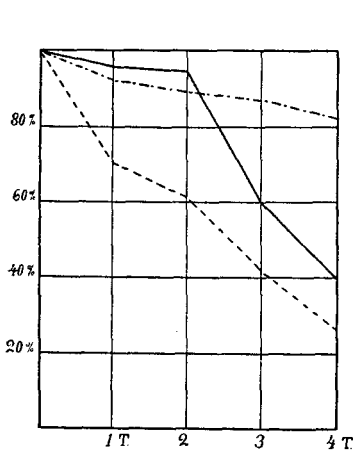


Fig. 6. Serie III
Akuter Hungerzustand.

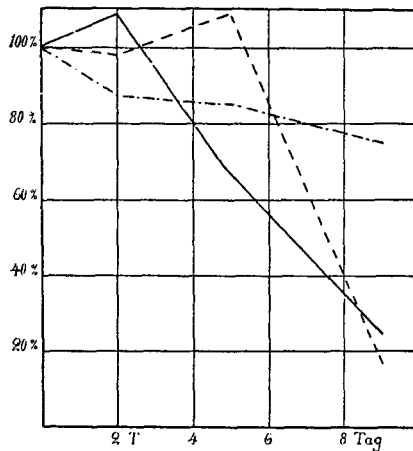


Fig. 7. Serie V.
Akuter Hungerzustand.

Absol. Thymusgewicht in % des Gewichts beim Kontrolltier —————;
Körpergewicht bei Mors in % des Gewichts zu Beginn des Versuchs - - - - -;
Gewicht des Fetts in % des Gewichts beim Kontrolltier -

schon nach 24 Stunden vollständigen Hungers die Lymphozytenauswanderung zugenommen hat. Zu dieser Zeit ist auch schon (Textfig. 8 und Tab. II) eine deutliche Abnahme der absoluten Anzahl der Rindenmitosen wahrzunehmen, die dann während der folgenden Tage ein rasch fortschreitendes Sinken zeigt, während die totale Menge im Mark, den mikroskopischen Bildern nach zu urteilen, infolge vermehrter Lymphozytenauswanderung ins Mark hinein sich mehr konstant zeigt.

Betreffs der Hassalschen Körperchen zeigt es sich, dass das Kontrolltier Nr. 11 in Serie III den Versuchstieren bedeutend nachgestanden hat. Kurven¹⁾ sowohl für alle Körperchen als für die Anzahl der einzelnen Gruppen im ganzen Organ beginnen daher mit einem Anstieg während des ersten Tages (eine Ausnahme machen nur die Gruppen 35--60 μ und 25--34 μ). Sodann tritt eine kontinuierliche und starke Abnahme hervor, augenfällig besonders für die einzelligen sowie die kleineren (5--14 μ und 15--24 μ) mehrzelligen. Trotz der kurzen Versuchszeit (vier Tage) ist die Gesamtzahl auf 43,5 % von der beim Kontrolltier herabgegangen. Am stärksten ist die Abnahme in der Gruppe 35--60 μ , wo der Wert beim letzten Versuchstier nicht 0,7 % des Wertes beim Kontrolltier beträgt. Ohne übertrieben grosses Gewicht auf die einzelnen Zahlenwerte zu legen, wo zweifellos Zufälle einen recht grossen Spielraum gehabt haben können, möchte ich doch die Labilität der Hassalschen Körperchen auch während nur weniger Tage Hungers betonen, von der die Resultate Zeugnis ablegen.

Die degenerativen Prozesse in Retikulumzellen und Lymphozyten treten auch bei dem akuten Hungerzustand ganz spät auf. Dieser Prozess verläuft in seinen Hauptzügen, wie er bei den Serien mit chronischer Unterernährung geschildert worden ist. Da keines von meinen Tieren infolge des Hungers gestorben ist, kann ich nicht bestimmt sagen, ob der Prozess bei den beiden Versuchsanordnungen gleichweit gelangen kann. Da indessen schon neun Tage vollständigen Hungers den Allgemeinzustand

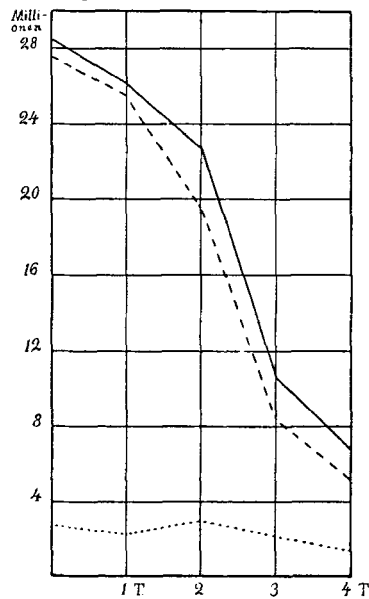


Fig. 8. Serie III.
Akuter Hungerzustand.
Gesamtzahl Mitosen im Parenchym ————
in der Rinde - - - - -
im Mark

¹⁾ Mit Rücksicht auf den Raum hier nicht wiedergegeben.

des Tieres stark herabsetzen und verschlechtern, bin ich geneigt anzunehmen, dass der Tod des Tieres beim akuten Hungerzustand eintritt, während der Involutionsprozess in der Thymus noch keine extremen Dimensionen angenommen hat.

Die durch Hunger hervorgerufene akzidentelle Thymusinvolution zeichnet sich also vor allem dadurch aus, dass die Lymphozyten massenweise aus dem Organ austreten, wie es scheint, vorzugsweise durch die Lymphwege. Sie scheinen dabei das Organ zu grossem Teil durch die im Innern der Lobuli, im Mark liegenden, feineren Gefässe zu verlassen. Daher die Überschwemmung des Thymusmarks mit derartigen Zellen, wie sie in einem gewissen, relativ frühen Stadium der Involution stattfindet.

In ihrer Weise dürfte zu der Abnahme der Lymphozyten innerhalb des Parenchyms die Herabsetzung der Anzahl der Mitosen beitragen, die bereits während des ersten Hungertages zu beobachten ist, und die zweifellos zu grossem Teil auf verminderter Teilung eben der Lymphozyten beruht; im weiteren Verlaufe tritt diese Abnahme immer mehr hervor. Andererseits ist es beachtenswert, dass noch nach mehreren Tagen vollständigen Hungers Teilungsprozesse andauernd vorsichgehen, wenn auch mit geschwächter Intensität. Erblickt man in dieser Vermehrung der Lymphozyten einen Ausdruck wenigstens für eine Seite der Funktion des Organs, so kann man daraus schliessen, dass diese Funktion auch während der Hungerperiode relativ lange fortfährt. Es lässt sich fragen, ob sie unter ausschliesslichem Einfluss des Hungers jemals ganz aufhört. Sicher ist, dass ich nie, auch nicht in den letzten Hungerstadien, völlig lymphozytenfreie Thymi angetroffen habe. Wohl kommen, obgleich recht selten, vereinzelte lymphozytenfreie oder fast lymphozytenfreie Lobuli vor, dazwischen kommen aber andere, lymphozytenreichere vor, ein Beweis dafür, dass verschiedene Teile des Organs in verschiedenem Grade von dem Hunger beeinflusst werden können. Ob nun Mitosen auch innerhalb dieser wenigen übrigbleibenden Lymphozyten vorkommen, ist schwer zu entscheiden. Jedenfalls sind sie äusserst selten.

In schwer coccidienkranken Tieren habe ich dagegen Thymi angetroffen, wo nahezu alle Lymphozyten verschwunden waren und das Organ ein fast ganz epitheliales Aussehen angenommen hatte,

Bilder, die mehrere frühere Untersucher bei hochgradiger akzidenteller Involution nach Krankheit beobachtet haben, und die es Rudberg (1907) gelungen ist, durch Kombination von Hunger und Röntgenbestrahlung hervorzurufen.

Von den epithelialen Elementen der Thymusdrüse scheinen die Hassalschen Körperchen diejenigen zu sein, die am frühesten einen Einfluss durch den Hunger erfahren. Es kommt dies in einer fortschreitenden Abnahme der Anzahl dieser Bildungen zum Ausdruck, eine Abnahme, die nach dem bereits Angeführten in gleicher Weise vorsichzugehen scheint. Bei den grösseren Formen scheint es sich nur um eine wirkliche Degeneration zu handeln; die kleineren scheinen dagegen zu grossem Teil durch eine Verminderung des Umfangs der darin enthaltenen Zellen und eine hierdurch hervorgerufene Desaggregation der kleineren mehrzelligen Formen zu verschwinden. Es ist nun von Interesse, dass diese Veränderungen relativ frühzeitig bei Hungerversuchen eintreten; am augenfälligsten ist dabei die Reaktion der einzelligen Körperchen, indem sie bereits nach zwei Wochen chronischer Unterernährung vollständig verschwunden sein können.

Darf man es nun wagen, in den Hassalschen Körperchen einen morphologischen Ausdruck für eine Seite der Funktion des Organs zu sehen, so darf man wohl in ihrer Abnahme auch einen Beweis dafür erblicken, dass auch diese Seite vom Hunger beeinflusst worden, dass eine gewisse Hemmung der Funktion eingetreten ist.

Es kann da auch Beachtung verdienen und fordert unzweifelhaft zu weiterer Prüfung in dieser Hinsicht auf, dass einige Erscheinungen in meinen Versuchen, besonders in der ersten Versuchswoche meiner Serie II, auf die Möglichkeit hindeuten, dass diese Seite der Funktion etwas weniger empfindlich für den Einfluss des Hungers wäre als die, welche in der mitotischen Teilung der Lymphozyten zum Ausdruck kommt. Könnte der Beweis dafür erbracht werden, dass die eine Seite der Funktion ungestört weiter bestehen kann, während die andere augenfälligen Abbruch gelitten hat, so würde dies unbestreitbar für eine gewisse gegenseitige Unabhängigkeit dieser beiden Äusserungen der Tätigkeit des Organs sprechen. In der gegenwärtigen Lage der Frage ist die Sache indessen noch nicht zu näherer Diskussion reif.

Eine Frage, auf die ich gleichfalls keine bestimmte Antwort geben kann, ist die nach einer Neubildung Hassalscher Körperchen auch während der Hungerperiode. Die Möglichkeit, auf Grund des Aussehens und Baues das Alter einer solchen Bildung zu bestimmen, ist gegenwärtig zu gering, um an die Lösung einer solchen Aufgabe denken zu können. Nur darauf möchte ich hinweisen, dass, da auch in extremen Hungerstadien Mitosen niemals vollständig bei den Zellen des Retikulums zu verschwinden scheinen, hier ein Moment vorhanden ist, das dem Anschein nach einigermaßen dafür sprechen könnte, dass eine derartige Neubildung Hassalscher Körperchen wirklich stattfinden kann.

Ebensowenig wie das Vorkommen eines Konnexes zwischen dem Verschwinden der Lymphozyten aus der Thymus durch vermehrte Ausfuhr und herabgesetzte Neubildung sowie der Verminderung der Anzahl der Hassalschen Körperchen gegenwärtig einer näheren Prüfung unterzogen werden kann, ebenso wenig ist es möglich, sich jetzt darüber auszusprechen, welche Bedeutung diese Verhältnisse für den Organismus in seiner Gesamtheit besitzen können. Was im besonderen die Mobilisierung der Lymphozyten — den augenfälligsten Zug der hier behandelten Form von akzidenteller Thymusinvolution — betrifft, so ist es klar, dass man nicht mit Erfolg diese Frage zur Diskussion aufnehmen kann, bevor man genaue Kenntnis darüber besitzt, wie die entsprechenden Verhältnisse sich in dem echten lymphoiden Gewebe und im Blute selbst gestalten. Meines Wissens sind derartige Untersuchungen bereits geplant — zum Teil auch schon im hiesigen Anatomischen Institut begonnen. Soviel lässt sich jedoch schon bei dem gegenwärtigen Stande der Frage bestimmt behaupten, dass trotz des Parallelismus, der im grossen und ganzen die Reduktion der Thymusdrüse und des Fettgewebes unter Hunger auszeichnet, diesen beiden Prozessen keineswegs eine gleichartige Bedeutung für den Organismus beigemessen werden kann. Die Behauptungen, die man in der Literatur von einzelnen Forschern findet, dass die Thymus in Übereinstimmung mit dem Fett als eine Art Reservenahrung für den Organismus anzusehen sei, entbehrt alles Grundes; es handelt sich hier um lebende Zellen, die während der Involution in grösserer Menge, aber in derselben Weise wie unter normalen Verhältnissen das

Organ verlassen, nicht, wie im Fettgewebe, nur um die Produkte der in den Zellen verlaufenden chemischen Prozesse.

Die Veränderungen im Thymusparenchym, die vor allem die späteren Phasen der Hungerinvolution charakterisieren, scheinen mir von einer anderen Art zu sein als die bisher behandelten. Die körnige Anschwellung und der Zerfall von Retikulumzellen sowie der lokale Zerfall von Lymphozyten,¹⁾ die ich hier im Auge habe, scheinen mir Veränderungen zu sein, die einen unmittelbaren Ausdruck für den Schaden abgeben, den die Zellen des Drüsenparenchyms unter dem Einfluss des Hungers an ihrer Vitalität erlitten haben. Sie dürften nicht ohne Analogien in anderen Organen sein und nichts direkt mit der Funktionsstörung des Organs während der Hungerperiode zu schaffen haben.

Naegeli (1907) ist der Ansicht, dass die Markzellen bei Hunger verschwinden und will hierin einen Beweis dafür erblicken, dass diese Zellen überwiegend aus echten grossen Lymphozyten und nicht aus epithelialen Zellen bestehen. Aus dem oben Gesagten geht hervor, dass diese Zellen lange bei Hunger persistieren und dass sie im Gegensatz zu den Lymphozyten durch Degeneration in loco reduziert werden, Verhältnisse, welche zeigen, dass die fragliche Auffassung des genannten Forschers ebensowenig begründet ist, wie seine Bezeichnung des Marks als Proliferationszentrum in der Verteilung der Mitosen innerhalb des Organs eine Stütze findet.

II. Zur Kenntnis der Regeneration der Thymusdrüse nach Hunger.

Um mich über das Vorkommen einer Regeneration der Thymus nach der Hungerinvolution sowie über den Verlauf dieser Regeneration zu orientieren, wurde eine Versuchsserie angeordnet. Diese Serie bezweckte, durch verminderte Nahrungszufuhr bei den Versuchstieren eine so starke Involution der

¹⁾ „Tingible Körperchen“, der Ausdruck für einen Lymphozytenzerfall, werden von Hammar (1905: S. 61) als regelmässiger Befund erwähnt; speziell sollen sie zahlreich und vom Fötalleben an in der Hühnerthymus vorkommen, wo man diese um die Kerne des Rindenretikulums herum gruppiert findet. In der Kaninchenthymus sind indessen solche Bilder sehr spärlich, und erst in späteren Stadien der Hungerinvolution treten sie zahlreicher auf.

Thymus wie möglich hervorzurufen, um dann durch eine reichliche und allseitige Fütterung zu versuchen, eine Regeneration zustande zu bringen.

Leider erwies sich der angewandte Kaninchenwurf als mit Coccidien behaftet; da aber diese Parasiten sowohl bei dem Kontrolltier als bei den Versuchstieren vorhanden waren, und da die Thymus sich als ziemlich normal in allen Hinsichten erwies, so dürfte doch die Serie ihren Wert besitzen, weshalb ich sie hier auch anführe. Wegen der nicht völlig tadellosen Beschaffenheit der Versuchstiere habe ich es indessen nicht für angebracht erachtet, Mitosen und Hassalsche Körperchen zu zählen.

Serie IV. Chronische Unterernährung und danach reichliche und allseitige Kost. Acht Tiere, zu Beginn des Versuchs sechs Wochen alt (vgl. die Bilder auf Taf. XVI).

Nr. 16 (♂). Kontrolltier. Wurde gleich nach Ende der Hungerperiode getötet. Reichliche und allseitige Kost während der ganzen Versuchszeit. Körpergewicht zu Beginn der Versuchszeit 458 gr, bei der Tötung 990 gr, Zunahme 532 gr (mittlere Gewichtszunahme während des Versuchs 14,8 gr pro Tag). Milzgewicht 0,65 gr, Fett 17,6 gr.

Absol. Thymusgewicht 2,1 gr (Taf. XVI, Nr. 16); reduziertes Thymusgewicht 1,8 gr, Rindenwert 1,50 gr, Markwert 0,30 gr (Durchschnittswerte nach Söderlund-Backman bezw. 1,69, 1,556, 1,261, 0,295).

Bei makro- und mikroskopischer Untersuchung erwies sich die Drüse als von normaler Beschaffenheit, trotzdem die Leber gelinde von Coccidien angegriffen war. An einigen Stellen enthielten jedoch die Lymphgefäße in der Thymus Lymphozyten in bemerkenswert grosser Menge.

Nr. 17 (♂). Erstes Versuchstier. Starke Verminderung der Nahrung während zehn Tagen, wonach das Tier getötet wurde. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 465 gr, zu Ende desselben 440 gr, Abnahme während der ganzen Versuchszeit 25 gr (mittlere Zunahme pro Tag vor Beginn des Versuchs 11,4 gr, mittlere Abnahme pro Tag während des Versuchs 2,5 gr). Milzgewicht 0,17 gr, Fett 1,15 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,17 gr (Taf. XVI, Nr. 17); reduziertes Thymusgewicht 0,08 gr, Rindenwert 0,05 gr, Markwert 0,03 gr.

Der Unterschied zwischen Rinde und Mark ist noch ziemlich deutlich in einigen Lobuli, in anderen dagegen fast verlöscht. Die Rindenlymphozyten stark dezimiert. Lebhaftes Lymphozytenauswanderung auf Lymph- und Blutwegen. Gewöhnlicher Involutionstypus im übrigen. Das interstitielle Gewebe aufgelockert; ohne Fett.

Nr. 18 (♀). Zweites Versuchstier. 15 Tage lang Unterernährung, wonach das Tier getötet wurde. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 369 gr, zu Ende desselben 303 gr, Abnahme während der Versuchszeit 66 gr

(mittlere Zunahme pro Tag vor Beginn des Versuchs 4,4 gr, mittlere Abnahme pro Tag während des Versuchs 4,4 gr). Milzgewicht 0,08 gr, Fett 0,65 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,07 gr (Taf. XVI, Nr. 18); reduziertes Thymusgewicht 0,02 gr.

Die Drüse stark involviert mit kleinen Lobuli, die von einem aufgelockerten, fettfreien interstitiellen Gewebe umgeben sind. Kein Unterschied im Parenchym zwischen Mark und Rinde. Die Lymphozyten, hauptsächlich zentral in den Lobuli angesammelt, haben der Zahl nach bedeutend abgenommen. Zahlreich kommen sie in den Lymphgefäßen und im interstitiellen Gewebe vor. Mitosen gering an Zahl. Degenerierte Retikulumzellen sind sehr gewöhnlich. Hassalsche Körperchen gering an Zahl, in Degeneration begriffen.

Nr. 19 (♂). Drittes Versuchstier. 23 Tage lang Unterernährung, wonach das Tier unmittelbar getötet wurde. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 403 gr, zu Ende desselben 432 gr, Zunahme während der ganzen Versuchszeit 29 gr (mittlere Zunahme pro Tag vor Beginn des Versuchs 12,3 gr, während des Versuchs selbst 1,3 gr). Milzgewicht 0,10 gr, Fett 1,02 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,05 gr, reduziertes Thymusgewicht 0,012 gr.

Dieses Versuchstier nahm während des Versuchs an Gewicht zu. Doch fällt diese Zunahme hauptsächlich in den Beginn der Versuchszeit: während der letzten Hälfte der Versuchszeit fand eine beträchtliche Gewichtsabnahme statt (49 gr in 13 Tagen). Die mikroskopische Untersuchung ergab ungefähr die gleichen Verhältnisse wie bei Nr. 18.

Nr. 20 (♀). Viertes Versuchstier. 31 Tage lang Unterernährung, wonach das Tier getötet wurde. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 622 gr, zu Ende desselben 482 gr, Abnahme während der ganzen Versuchszeit 140 gr (mittlere Zunahme pro Tag vor Beginn des Versuchs 15,2 gr, mittlere Abnahme pro Tag während des Versuchs 4,5 gr). Milzgewicht 0,07 gr, Fett 0,70 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,02 gr (Taf. XVI, Nr. 20); reduziertes Thymusgewicht 0,004 gr.

Die Drüse in äusserstem Grade involviert. Die Lobuli stark vermindert; im mikroskopischen Schnitt schmalen Strängen ähnlich, die in ein aufgelockertes, serös durchtränktes, fettfreies Bindegewebe eingebettet sind (Taf. XVII, Fig. 8). Die Hassalschen Körperchen verschwunden. Nur eine geringe Anzahl Lymphozyten in den Maschen des Retikulums, gewöhnlich gruppenweise vorkommend. Einige Lobuli fast von rein epithelialem Aussehen, äusserst lymphozytenarm. Ausgesprochene Degeneration in einer grossen Anzahl Retikulumzellen und Lymphozyten.

Nr. 21 (♀). Fünftes Versuchstier; erstes Regenerationstier. Zuerst 31 Tage lang Unterernährung, danach 2 Tage lang reichliche und allseitige Kost. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 532 gr; zu Ende der Hungerperiode 485 gr, Gewichtsabnahme insgesamt 47 gr (mittlere Zunahme pro Tag vor Beginn des Versuchs 7,0 gr, mittlere Abnahme pro Tag während der Hungerperiode 1,5 gr), Gewicht zu Ende der Regenerations-

Tabelle III.

Nr.	Geschlecht	Alter	Versuchszeit		Körpergewicht					
			Hunger	Er-nährung	zu Beginn des Versuchs	zu Ende der Hungerperiode	Zunahme (+) oder Abnahme (—) während dieser Zeit	bei Mors	Zunahme (+) während der Regenerationsperiode	
Serie IV (Regeneration)	16.	♂	12 Wochen	Kontrolltier		458 gr	955 gr	+ 497 gr	990 gr	+ 35 gr
	17.	♂	7 "	10 Tage	—	465 "	440 "	— 25 "	440 "	—
	18.	♀	8 "	15 "	—	369 "	303 "	— 66 "	303 "	—
	19.	♂	9 "	23 "	—	403 "	432 "	+ 29 "	432 "	—
	20.	♀	11 "	31 "	—	622 "	482 "	— 140 "	482 "	—
	21.	♀	11 1/2 "	31 "	2 Tage	532 "	485 "	— 47 "	514 "	+ 29 "
	22.	♂	13 1/2 "	31 "	16 "	520 "	550 "	+ 30 "	960 "	+ 410 "
	23.	♀	14 "	31 "	21 "	553 "	655 "	+ 102 "	1180 "	+ 525 "

zeit 514 gr. Zunahme während dieser Zeit 29 gr (mittlere Zunahme pro Tag während dieser Zeit 14,5 gr). Milzgewicht 0,45 gr, Fett 1,25 gr.

Absol. Thymusgewicht 0,07 gr (Taf. XVI, Nr. 21); reduziertes Thymusgewicht 0,03 gr.

Die Mehrzahl der Lobuli klein und stark involviert. Indessen unterscheiden sich einige Lobuli von den übrigen durch grösseres Volumen und grösseren Umfang. Diese enthalten zentral ziemlich reichlich Lymphozyten (Taf. XVII, Fig. 9). Die perivaskularen Lymphgefässe ganz mit Lymphozyten angefüllt. Fig. 10, Taf. XVII, gibt eine ziemlich gute Vorstellung hiervon. Das Bild ist eine Vergrösserung der Mittelpartie in Fig 9, Taf. XVII. Ganz oben im Bilde ist ein Teil eines fast lymphozytenfreien Lobulus mit mehreren degenerierten Retikulumzellen zu sehen. Darunter verläuft ein breiter Zug fettfreien interstitiellen Gewebes. Zahlreiche Lymphozyten liegen in den um die beiden grossen Arterien herum gelegenen Lymphräumen. Ausserdem findet sich ein Lymphgefäss rechts im Bilde, Lymphozyten in grosser Menge enthaltend. In dicken, hämatoxylingefärbten Schnitten kann man sehen, wie lymphozytengefüllte Lymphwege als dunkle Züge in die Lobuli einstrahlen. Mitosen in Lymphozyten und Retikulumzellen sind nicht selten. Keine Hassalschen Körperchen sichtbar. Im interstitiellen Gewebe hier und da Fettloben in Bildung begriffen.

Nr. 22 (♂). Sechstes Versuchstier; zweites Regenerations-tier. Zuerst 31 Tage lang Unterernährung, danach 16 Tage lang reichliche Fütterung. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 520 gr, zu Ende der

Fettgewicht		Thymusgewicht									
absolut	in % des Körper- gewichts	absolut	in % des Körper- gewichts	Absolutes Gewicht von				Paren- chym	Rinde	Mark	Interst. Gewebe
				Paren- chym	Rinde	Mark	interst. Gewebe	in % des absol. Thymus- gewichts			
17,60 gr	1,78	2,10 gr	0,21	1,8 gr	1,55 gr	0,25 gr	0,30 gr	85,7	73,8	11,9	14,3
1,15 „	0,26	0,17 „	0,04	0,08 „	0,05 „	0,03 „	0,09 „	47,1	29,5	17,6	52,9
0,65 „	0,21	0,07 „	0,023	0,02 „			0,05 „	28,6			71,4
1,02 „	0,24	0,05 „	0,012	0,012 „			0,038 „	24,0			76,0
0,70 „	0,14	0,02 „	0,004	0,004 „			0,016 „	20,0			80,0
1,25 „	0,24	0,07 „	0,014	0,03 „			0,04 „	42,8			57,2
21,30 „	2,22	1,40 „	0,15	1,12 „	1,06 „	0,06 „	0,28 „	80,0	75,7	4,3	20,0
14,40 „	1,22	1,95 „	0,17	1,59 „	1,40 „	0,19 „	0,36 „	81,5	71,8	9,7	18,5

Hungerperiode 550 gr, Zunahme 30 gr (mittlere Zunahme pro Tag vor dem Versuch 12,2 gr, während der Hungerperiode nicht ganz 1,0 gr): Gewicht zu Ende der Regenerationszeit 960 gr, Zunahme 410 gr (mittlere Zunahme pro Tag während dieser Zeit 25,6 gr). Milzgewicht 0,72 gr, Fett 21,3 gr.

Absol. Thymusgewicht 1,4 gr (Taf. XVI, Nr. 22). Reduziertes Thymusgewicht 1,12 gr, Rindenwert 1,06 gr, Markwert 0,06 gr.

Dieses Tier nahm während der Hungerperiode an Körpergewicht zu, aber höchst unbedeutend, nur 30 gr (das Kontrolltier nahm gleichzeitig um 497 gr zu!). Die Thymus scheint während der Regenerationszeit bedeutend an Gewicht und Grösse zugenommen zu haben. Das mikroskopische Präparat zeigt ein höchst charakteristisches Bild: die Lobuli bestehen dem Anschein nach fast nur aus rindenähnlichem Gewebe, nur in dem Zentrum einiger ein kleines unbedeutendes Gebiet, das den Beginn der Bildung einer Markregion anzudeuten scheint (grössere, protoplasmareichere Retikulumzellen und eine geringere Anzahl Lymphozyten in dem dichtmaschigen Retikulum). In diesen kleinen, neugebildeten und in Entwicklung begriffenen Markgebieten finden sich zahlreiche hypertrophische Zellen, welche Vorstadien zu Hassalschen Körperchen zu sein scheinen; ausgebildete mehrzellige Hassalsche Körperchen kommen nur sporadisch vor. Zellteilung lebhaft sowohl in Lymphozyten als in Retikulumzellen. Lymphozyten kommen reichlich in den Lymphgefässen vor. Interstitiell finden sich grosse Fettansammlungen.

Nr. 23 (♀). Siebentes Versuchstier; drittes Regenerations-tier. Zuerst 31 Tage lang Unterernährung, danach 21 Tage lang reichliche

und allseitige Kost. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 553 gr, zu Ende der Hungerperiode 655 gr, Zunahme 102 gr (mittlere Zunahme pro Tag vor dem Versuch 12,6 gr, während der Hungerperiode 3,3 gr); Gewicht zu Ende der Regenerationszeit 1180 gr, Zunahme während dieser Zeit 525 gr (mittlere Zunahme pro Tag 25,0 gr). Milzgewicht 0,85 gr, Fett 14,4 gr.

Absol. Thymusgewicht 1,95 gr (Taf. XVI, Nr. 23). Reduziertes Thymusgewicht 1,59 gr, Rindenwert 1,40 gr, Markwert 0,19 gr.

Bei mikroskopischer Untersuchung erweisen sich die Thymuslobuli als gross, voluminös und dichtliegend, nur durch schmale Züge interstitiellen Gewebes voneinander geschieden. Eine deutliche Teilung des Parenchyms in Rinde und Mark macht sich hier geltend, wenn auch die Grenzen oft genug nicht sehr scharf markiert und die Markgebiete nicht so gross sind wie bei der Kontrollthymus. Hypertrophische Zellen finden sich in grosser Menge im Mark; die Anzahl der echten Hassalschen Körperchen ist nicht sehr gross, doch hat eine beträchtliche Vermehrung im Vergleich mit der Thymus des vorhergehenden Versuchstiers (Nr. 22) stattgefunden. Zellteilung lebhaft. Die Lymphgefässe enthalten immer noch Lymphozyten in grosser Anzahl. Das interstitielle Gewebe ist reich an Fett.

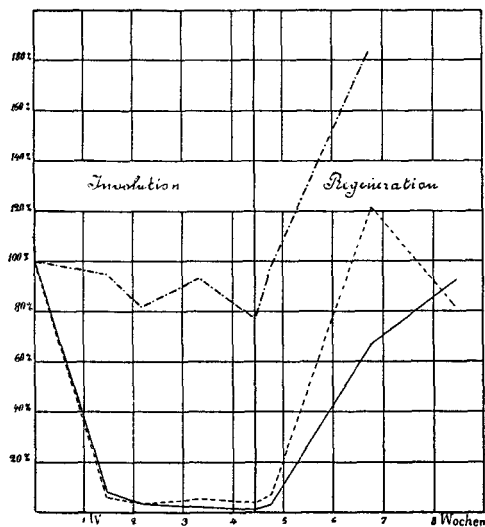


Fig. 9. Serie IV.

Involution mit folgender Regeneration.

Thymusgewicht in % des Gewichts
beim Kontrolltier —————;
Körpergewicht in % des Gewichts
zu Beginn des Versuchs - - - - -;
Fettgewicht in % des Gewichts
beim Kontrolltier - - - - -.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass eine Regeneration nach der Hungerinvolution der Thymus recht leicht zustandekommt. Dabei steigt das Thymusgewicht rasch an, wenn auch nicht mit völlig derselben Geschwindigkeit wie das Gewicht des Fettgewebes (Fig. 9). Beide zeigen schon nach zwei Tagen reichlicher Ernährung eine deutliche Zunahme.

Ein klares Bild von dem Umfang des Involutions- und des Regenerationsprozesses liefern Taf. XVI und Textfig. 10. Wir sehen

dort, wie die Thymusdrüse mit ihren verschiedenen Gewebs-
elementen durch den Einfluss des Hungers rasch auf ein Minimum
herabgeht. Durch die darauffolgende Ernährung tritt eine schnell
verlaufende Regenera-
tion ein. Wie die ver-
schieden Gewebs-
komponenten sich bei
diesen beiden Prozessen,
der Involution und der

Regeneration, ver-
halten, geht aus Fig. 10
hervor. Am meisten
betroffen von den Ge-
wichtsflektuationen ist
das Parenchym und da
besonders die Rinde.
Bedeutend weniger vari-
ieren das Mark und das
interstitielle Gewebe¹⁾.

Wie das Verhältnis
zwischen den einzelnen
Gewebe innerhalb
einer und derselben
Drüse während des Ver-
suchs wechselt, zeigt
Fig. 11. Bemerkenswert
ist die schnelle Zunahme
des Marks in den letzten
Regenerationsstadien,

wodurch die Prozent-
kurve der Rinde dort
einen absteigenden Ver-
lauf erhält (absolut ge-
nommen, findet jedoch
eine wesentliche Zunahme der Rinde statt; s. Fig. 10).

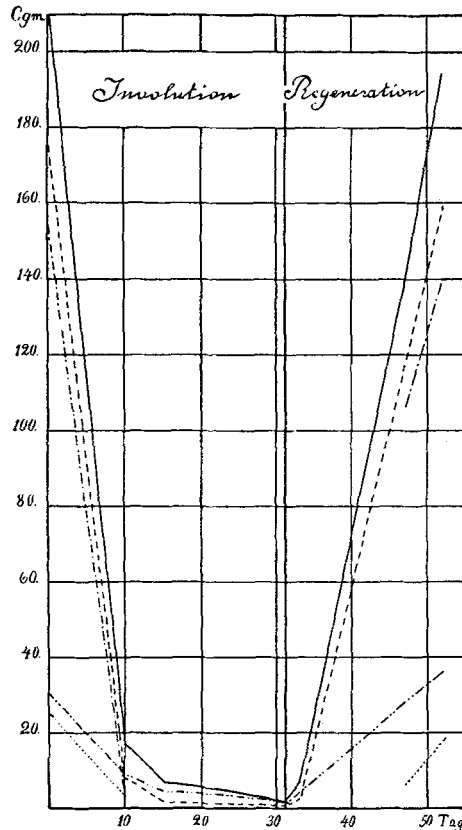


Fig. 10. Serie IV.

Involution mit folgender Regeneration.

Absol. Gewicht der Thymus —————;
 " " des Parenchyms - - - - -;
 " " der Rinde - . - . - .;
 " " des Marks;
 " " des interst. Gewebes -

¹⁾ Bei näherer Überlegung wäre wohl der Unterschied zwischen der Thymus des Kontrolltiers und des ersten Versuchstiers nicht so gross anzusetzen, wie ihn diese Bilder zeigen, da ja das Kontrolltier bedeutend (4 Wochen) älter war als das erste Versuchstier.

Was den eigentlichen Verlauf der Regeneration anbelangt, so weisen meine Bilder eine auffallende Ähnlichkeit mit denen auf, die Rudberg (1907) bei der Thymusregeneration nach Röntgenbestrahlung gefunden hat. Wohl ist es wahr, dass ich hier nicht die Regeneration von einem lymphozytenfreien Anfangsstadium habe ausgehen lassen können, und dass — vielleicht eben deshalb — schon in meinem ersten Regenerationsstadium Mitosen innerhalb der Lymphozyten des Parenchyms vorkommen. Verschiedenes in meinen Bildern spricht indessen dafür, dass auch nach Hunger gleichwie nach Röntgenbestrahlung die neu-

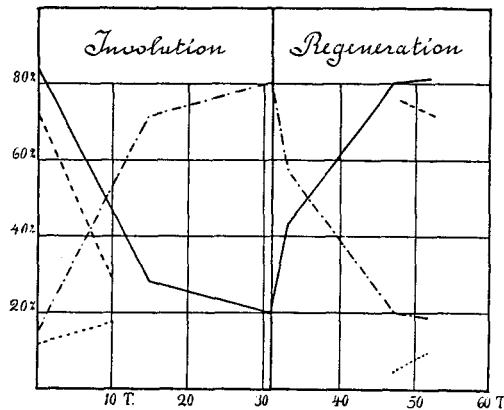


Fig. 11. Serie IV.

Involution mit folgender Regeneration.

Parenchym	in	%	des	absol.	Thymusgewichts	—————;
Rinde	"	"	"	"	"	- - - - -;
Mark	"	"	"	"	";
Interst. Gewebe	"	"	"	"	"	- . - . - .;

auf tretenden Lymphozyten in sehr grosser Ausdehnung dem Organ auf den Wegen zugeführt werden, die der Hauptsache nach die Ausfuhr während der Hungerperiode vermittelt haben, in erster Linie den Lymphwegen, die während der ganzen Regenerationsperiode fast vollgepfropft mit Lymphozyten angetroffen werden.¹⁾ Da die Lymphgefässe zu grossem Teil in

¹⁾ Ich will indessen hiermit nicht die Annahme als unmöglich bezeichnen, dass Lymphozyten auch durch die Blutgefässe einwandern könnten; wahrscheinlich ist es, dass dies auch geschieht, in welcher Ausdehnung aber, ist wegen der Blutleere der Arterien in den mikroskopischen Präparaten nicht leicht zu sagen.

das Parenchym durch das Mark eindringen, wird dadurch hier wie nach der Röntgeninvolution die zentrifugale Ausbreitung der Lymphozyten innerhalb des regenerierenden Parenchyms erklärt: von den Lymphgefässen aus durch das perivaskuläre Bindegewebe zum Mark hin, von wo aus sie sich im Parenchym zunächst diffus, erst später mit überwiegender Lokalisation in den peripheren Teilen, der Rinde, verteilen.

Die hineinkommenden Lymphozyten verteilen sich auch nicht gleichförmig auf die sämtlichen Lobuli der Drüse in frühzeitigeren Stadien. Worauf dies beruht, ist schwer zu entscheiden; möglicherweise könnte man sich denken, dass die Nachbarschaft grosser Gefässe und Lymphwege hierbei eine Rolle spielt.

Auch zu der relativ späten Ausbildung von Mark und Hassalschen Körperchen findet sich Entsprechendes in Rudbergs Fällen. Der Umstand verdient betont zu werden, da er anzudeuten scheint, dass die Gegenwart von hypertrophischen Retikulumzellen und ihren eventuellen Produkten bei der Regeneration ebensowenig wie bei der ersten Histogenese der Thymus eine Bedingung für das Auftreten der Lymphozyten im Organ bildet. Es findet sich nichts im Regenerationsverlauf, was für die sonst naheliegende Vermutung spricht, dass die vergrösserten Retikulumzellen Stoffe bilden, die positiv chemotaktisch auf die Lymphozyten wirken.

Dass Hunger nicht der einzige Faktor ist, der in der Thymus eine akzidentelle Involution hervorzurufen vermag, ist durch Heinekes und Rudbergs Nachweis einer Röntgeninvolution der Thymus zur Genüge bewiesen. Verschiedenes spricht dafür, dass auch andere Faktoren einen Einfluss auf Grösse und Bau der Thymusdrüse ausüben können. Im Hinblick auf die hier nachgewiesene grosse Empfindlichkeit des Organs gegen Veränderungen im allgemeinen Ernährungszustand des Organismus wird es geboten sein, bei Untersuchungen über den Einfluss solcher anderen Faktoren stets die Bedeutung der Ernährung im Auge zu behalten. Ich hoffe, dass die zum Teil zahlenmässige Analyse der Hungerinvolution, die ich hier gegeben, in solchen Fällen geeignet sein wird, einen objektiven Vergleich mit anderen Involutionsformen zu ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die Unterernährung vermag in der Thymus eine schnelle und weitgehende Involution hervorzurufen. Vier Wochen chronischer Unterernährung können das Thymusgewicht auf ungefähr $\frac{1}{30}$ und den Parenchymwert auf $\frac{1}{65}$ des Wertes beim Kontrolltier herabbringen. Ein neuntägiger vollständiger „akuter“ Hungerzustand vermag das Thymusgewicht (mindestens) auf $\frac{1}{4}$ und den Parenchymwert auf $\frac{1}{10}$ des Wertes beim Kontrolltier herabzubringen.

Von den Parenchymgebieten erfährt die Rinde die unvergleichlich grösste Reduktion. Schon nach zwei Wochen Unterernährung ist sie auf $\frac{1}{12}$ des Gewichts beim Kontrolltier vermindert. Nach dieser Zeit lässt sie sich in der Regel nicht mehr beobachten. Fünf Tage vollständigen Hungers bringen sie auf ungefähr $\frac{2}{9}$ des Gewichts beim Kontrolltier herunter, wonach sie auch hier nicht mehr wiederzufinden ist.

Das Verschwinden der Rinde wird hauptsächlich durch die Auswanderung der Lymphozyten aus dem Organ bedingt. Ihr Weg scheint hierbei hauptsächlich durch das Mark zu den in diesem gelegenen Lymph- (und Venen-?) Wegen zu gehen. Hierdurch erhält das Parenchym nach und nach ein fast rein epitheliales Aussehen. Erst in späteren Involutionsstadien kommt in nennenswerter Ausdehnung Degeneration von Retikulumzellen hinzu.

Zu der Reduktion der Lymphozyten innerhalb des Organs trägt ausserdem die Abnahme der Mitosen während der Hungerperiode bei. Nach vier Wochen Unterernährung hat die berechnete Anzahl Mitosen in der ganzen Drüse von ungefähr 10 500 000 auf ungefähr 3100 abgenommen. Die Mitosenreduktion innerhalb der Lymphozyten ist indessen noch grösser, indem die Mehrzahl der übrigbleibenden Teilungsfiguren Retikulumzellen anzugehören scheint. Ebenso tritt bei vollständigem Hunger in vier Tagen eine Reduktion von 28 500 000 auf 6 500 000 ein. Bemerkenswert ist, dass in keinem der Fälle der mitotische Prozess in dem Organ vollständig aufhört.

Die Hassalschen Körperchen zeigen verschiedene Resistenz gegen Hunger; die einzelligen verschwinden am frühesten (durch Atrophie?) und sind bei Unterernährung schon in der zweiten Versuchswoche vollständig verschwunden; die mehrzelligen werden

(wenigstens teilweise durch Degeneration) von ungefähr 139 200 auf 16 100 in vier Wochen reduziert. Bei vollständigem Hunger geht die Anzahl der einzelligen in gleicher Weise von 170 000 auf ungefähr 44 000 und die der mehrzelligen von ungefähr 741 500 auf ungefähr 352 700 herunter.

Das interstitielle Gewebe wird gleichfalls durch den Hunger beeinflusst. Bei chronischer Unterernährung ist bereits in der zweiten Versuchswoche das interstitielle Fett vollständig atrophiert und durch ein aufgelockertes, serös durchtränktes Bindegewebe ersetzt; nach vier Wochen Versuchszeit ist das interstitielle Gewebe auf ungefähr $\frac{1}{8}$ des Gewichts beim Kontrolltier reduziert. Auch bei vollständigem Hunger findet eine Verminderung des interstitiellen Gewebes statt, obwohl in geringerem Umfang.

2. Eine Regeneration der Thymus nach Hunger tritt rasch bei guter Nahrungszufuhr ein. Schon zwei Tage reichlicher Ernährung rufen eine deutliche Vermehrung des Thymusgewichts und Parenchymwerts hervor, und nach drei Wochen ist das Thymusgewicht bis auf das Hundertfache und der Parenchymwert ungefähr auf das Vierhundertfache gestiegen, wodurch nahezu die normalen Werte erreicht sind.

Von den Parenchymgebieten kommt die grösste Vermehrung auf die Rinde. In frühem Regenerationsstadium fehlt Markgewebe gänzlich, und das ganze Parenchym hat dabei ein höchst charakteristisches, homogenes, rindenähnliches Aussehen.

Die Zunahme des Parenchyms wird in erster Linie durch Einwanderung von Lymphozyten aus den Lymph- (und Blut-) Wegen bedingt, wozu frühzeitig eine nicht geringe Zunahme von Mitosen in Lymphozyten und Retikulumzellen hinzukommt.

Erst nach 16 Tagen vollständiger Ernährung treten die ersten Andeutungen von Mark in den Zentren der Lobuli durch Vergrösserung der dort gelegenen Retikulumzellen auf, wonach eine rasche Vermehrung des Markgewebes stattfindet: während der dritten Regenerationswoche verdreifacht sich ihre Menge.

Die Hassalschen Körperchen fehlen in dem frühesten Regenerationsstadium; erst nach etwas mehr als zwei Wochen guter Ernährung beginnen sie wieder aufzutreten. Hypertrophische Retikulumzellen („einzellige Hassalsche Körperchen“) und auch kleinere mehrzellige („echte“) Hassalsche Körperchen sind

dann im Mark zu beobachten. Doch geschieht die Neubildung bemerkenswert langsam.

Das interstitielle Gewebe nimmt während des Regenerationsstadiums der Drüse beträchtlich zu. Schon nach zwei Tagen reichlicher Nahrung beginnen interstitielle Fettzellengruppen aufzutreten, die allmählich an Grösse und Verbreitung zunehmen. Nach drei Wochen ist das Interstitialgewebe neunmal so gross als zu Beginn der Regenerationsperiode.

Literaturverzeichnis.

- Friedleben, A. (1858): Die Physiologie der Thymusdrüse. Frankfurt a.M.
 Hammar, J. A. (1905): 1. Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. Anat. Anz., Bd. 27.
 Derselbe (1905): 2. Über Thymusgewicht und Thymuspersistenz. Verh. der Anat. Gesellschaft.
 Derselbe (1906): Über Gewicht, Involution und Persistenz der Thymus im Postfötalleben des Menschen. Arch. f. Anat. und Phys., Anat. Abt.
 Derselbe (1907): 1. Über die Natur der kleinen Thymuszellen. Ibidem.
 Derselbe (1907): 2. Nyare forskningsresultat och forskningsuppgifter rörande thymuskörteln. Allm. Sv. Läkartidningen.
 Heineke, H. (1905): Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitt. aus den Grenzgebieten d. Med. u. Chir.
 Naegeli, O. (1907): Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig.
 v. Noorden, C. (1907): Handbuch des gesamten Stoffwechsels. Berlin.
 Rudberg, H. (1907): Studien über die Thymusinvolution. I. Die Involution nach Röntgenbestrahlung. Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt.
 Stöhr, Ph. (1906): Über die Natur der Thymuselemente. Anat. Hefte, Bd. 31.
 Söderlund, G. och Backman, A. (1908): Studier öfver thymusinvolutionen. Alder involutionen hos kaninen. Upsala läkareförenings förhandlingar.
 (Die übrigen Zitate sind aus Hammars Arbeit 1906 entnommen.)

Erklärung der Figuren auf Tafel XVI und XVII.

Taf. XVI. Thymi von Kaninchen, getränkt mit Zederholzöl und bei durchfallendem Licht photographiert; natürliche Grösse. Zur Ser. IV gehörig (Regenerationsserie, chronische Unterernährung, danach für Nr. 21—23 reichliche Ernährung). Alter 7—14 Wochen. Thymusgewicht und Versuchszeit sind bei den betreffenden Figuren angegeben.

Taf. XVII. Schnittbilder aus verschiedenen Serien.

Fig. 1—5 zu Ser. I gehörig, Vergrösserung 9×1 ; Fig. 6—7 zu Ser. III, Vergrösserung 5×1 ; Fig. 8—10, sämtlich nach Hämatoxylin-Eosinfärbung, zu Ser. IV, Vergr. für die Fig. 8 u. 9: 67×1 , für Fig. 10: 300×1 . Mallorys Bindegewebsfärbung.

Fig. 1. Alter 6 Wochen; erstes Kontrolltier; Thymusgewicht 0,87 gr.

Fig. 2. Alter 7 Wochen; erstes Versuchstier, 1 Woche chronische Unterernährung; Thymusgewicht 0,30 gr.

Fig. 3. Alter 8 Wochen; zweites Versuchstier, Versuchszeit 2 Wochen; Thymusgewicht 0,12 gr.

Fig. 4. Alter 9 Wochen; drittes Versuchstier, Versuchszeit 3 Wochen; Thymusgewicht 0,09 gr.

Fig. 5. Alter 10 Wochen; viertes Versuchstier, Versuchszeit 4 Wochen; Thymusgewicht 0,03 gr.

Fig. 6. Alter 4 Monate; zweites Kontrolltier; Thymusgewicht 2,55 gr.

Fig. 7. Alter 4 Monate; viertes Versuchstier, 4 Tage vollständiger Hunger; Thymusgewicht 1,02 gr.

Fig. 8. Alter $2\frac{1}{2}$ Monate; viertes Versuchstier, 31 Tage Unterernährung; Thymusgewicht 0,02 gr.

Fig. 9. Alter $2\frac{1}{2}$ Monate; fünftes Versuchstier, 31 Tage Unterernährung, danach 2 Tage reichliche und allseitige Kost; Thymusgewicht 0,07 gr.

Fig. 10. Die zentrale Partie von Fig. 9 bei stärkerer Vergrösserung.

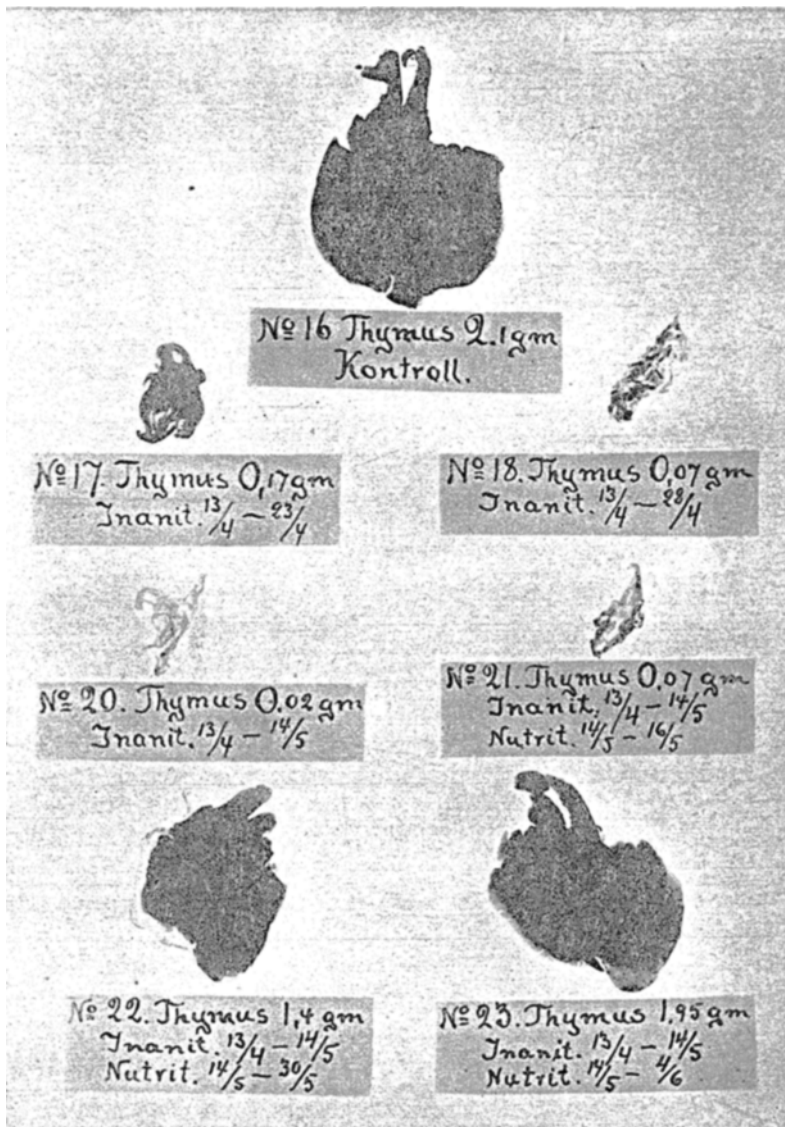




Fig. 1

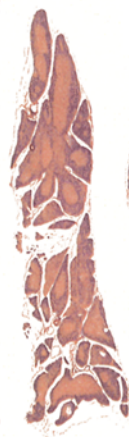


Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7

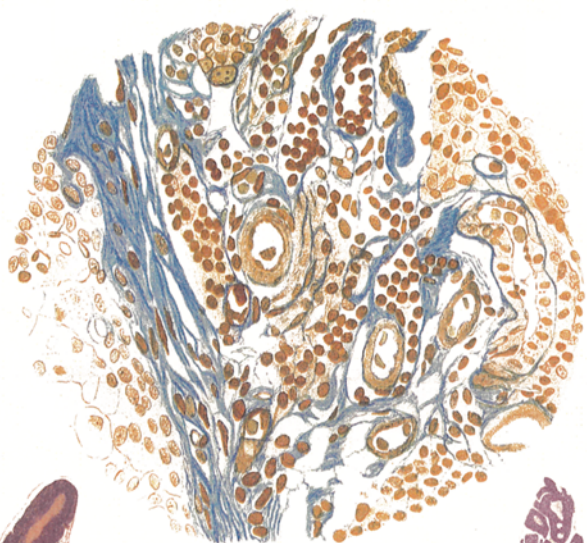


Fig. 10

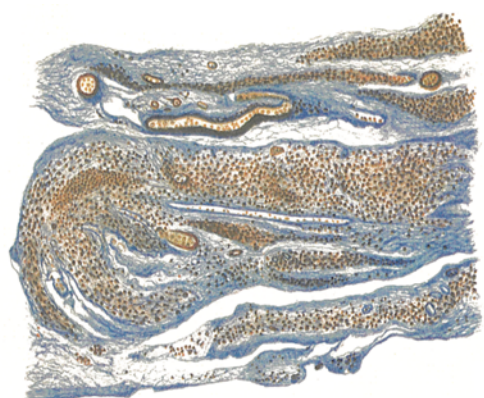


Fig. 8

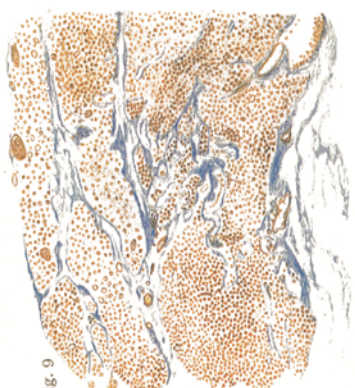


Fig. 9