

Aus dem deutschen physiologischen Institute in Prag.

## Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus.

### III. Die Beziehung der Thymus zur Schilddrüse.

Von

Dr. Karl Basch.

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

#### I. Uebersicht und Kritik der bisherigen Ergebnisse der Thymusphysiologie.

Die experimentellen Untersuchungen über die Bedeutung der Thymus beim Säugethier, welche vorwiegend im letzten Jahrzehnt wieder aufgenommen wurden, haben bereits in den bisherigen Mittheilungen eine auffällige biologische Aehnlichkeit von Thymus und Schilddrüsenapparat ergeben.

Ebenso wie es von der Schilddrüse schon seit geraumer Zeit bekannt war, hat sich auch bei der Thymus durch experimentelle Ausschaltung dieses Organs ermitteln lassen, dass eine deutliche Beziehung der Thymus zum wachsenden Knochen, hauptsächlich zu den wachsenden Röhrenknochen, besteht.

Ausserdem zeigten Untersuchungen am Nervensystem ekthymirter Thiere, dass in weiterer Analogie mit der Schilddrüse auch zwischen Thymus und Nervensystem deutliche Beziehungen festgestellt werden können.

Junge Hunde, welchen in den ersten Lebenswochen die Thymus vollständig exstirpirt wurde, zeigten nicht nur in ähnlicher Weise wie thyrektomirte Thiere ein deutliches Zurückbleiben im Wachsthum gegenüber Controlthieren gleichen Wurfes, sondern sie boten auch ein geändertes psychisches Verhalten und eine merkwürdige Reaction der langen Röhrenknochen gegenüber künstlich gesetzten Fracturen dar.

Die langen Röhrenknochen thymusloser Thiere waren nicht nur kleiner und zarter gebaut als solche der Controlthiere, sondern auch weicher und biegsamer als diese, und zeigten nach subcutaner und complicirter Fractur an gleichen Stellen des Unterschenkels einen deutlich kleineren Callus als die Knochen der Vergleichsthiere vom selben Wurf. Häufig konnte beim thymuslosen Thiere statt der knöchernen Vereinigung der Fracturenden nur eine Pseudarthrose erzielt werden.

Als histologisches Merkmal zeigte sich an den Röhrenknochen ekthymirter Thiere eine Unregelmässigkeit und Verbreiterung der Epiphysenlinie, sowie eine Vermehrung der knorpeligen Antheile der Epiphyse im Verhältnisse zur Norm.

Auf die hier kurz skizzirten Veränderungen am Knochensystem ekthymirter Hunde habe ich zunächst im Jahre 1902 auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad aufmerksam gemacht. Der vorläufigen Mit-

theilung hierüber in der Wiener klinischen Wochenschrift (1903) folgte im Jahre 1906 die ausführliche Publication im Jahrbuch für Kinderheilkunde.

Seither sind die Veränderungen am Knochensysteme ekthymirter Thiere von einer grossen Zahl von Forschern nachgeprüft und bestätigt worden. Von italienischer Seite bestätigten dieselben: Cozzolino (1903) und Ugo Soli (1907); von englischer Seite: Mc. Lennan (1908) und N. Paton (1911); von französischen und schweizer Autoren berichteten hierüber mehrfach: Lucien und Parisot (1908—1910), sowie Ch. Perrier (1910), und von deutschen Autoren haben Sommer und Floercken (1907), Ranzi und Tandler (1908), Klose und Vogt (1910) sowie H. Gebele (1910) und neuestens H. Matti (1912)<sup>1)</sup> in ihren Untersuchungen über Thymusausschaltung ähnliche Veränderungen am Knochensysteme festgestellt, wie ich sie beschrieb.

Die meisten Autoren bedienten sich zu ihren Versuchen junger Hunde, und nahmen die Exstirpation der Thymus nach der von mir empfohlenen Methode, der medialen Spaltung des Brustbeins, vor.

Ein Theil der Untersucher, z. B. Lucien und Parisot, Cozzolino arbeiteten ausschliesslich am Kaninchen, N. Paton am Meerschweinchen.

Nun ist das Kaninchen zum Studium der Thymusausschaltung ein weniger geeignetes Versuchsthier als der Hund, der auf die Entfernung dieses Organs in der ersten Lebenszeit am schärfsten reagirt. Ich habe deshalb zu allgemeinen Nachuntersuchungen in erster Linie den Hund als Versuchsthier empfohlen, trotzdem die Exstirpation der Thymus beim Hunde technisch etwas schwieriger durchzuführen ist als beim Kaninchen.

Es kann zwar nicht in Abrede gestellt werden, dass man auch beim Kaninchen nach Thymusausschaltung Veränderungen an den langen Röhrenknochen feststellen kann, die im Princip den beim Hunde beobachteten Veränderungen ähnlich, nur weniger deutlich, ausgeprägt sind.

Man erkennt aber die Veränderungen am Kaninchen leichter, wenn man bereits mit den charakteristischen Zeichen nach Thymusausschaltung beim Hunde vertraut ist. Zum Belege mögen die Abbildungen eines Humerus von einem ekthymirten Kaninchen und dem zugehörigen Controlthiere dienen (Abb. 1 u. 2), welche unter den Präparaten meiner Sammlung noch die deutlichsten Differenzen aufwiesen, während die correspondirenden Knochen eines ekthymirten Hundes in Abb. 3 u. 4 zum Vergleiche abgebildet sind.

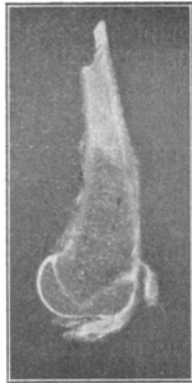
Unter jenen Autoren, welche ebenso wie ich den jungen Hund zum Studium der Folgen der Thymusausschaltung verwendet haben, haben Klose und Vogt die grösste Zahl von Versuchen (54 erfolgreiche Thymus-exstirpationen) angestellt und hierüber die ausführlichsten Beobachtungen und Mittheilungen gemacht. Klose und Vogt konnten in ihren ausgedehnten Versuchen im Princip die gleichen Veränderungen am Knochen- und Nervensystem feststellen, wie ich sie nach Thymusausschaltung er-

1) Anmerkung während der Correctur: Von der grossen experimentellen Arbeit H. Matti's: Ueber die Wirkung experimenteller Thymusausschaltung, in Mittheil. aus d. Grenzgeb. inn. Med. u. Chir. 1912, welche meine Thymusergebnisse in weitem Umfange bestätigt, habe ich erst nach Absendung dieser Mittheilung Kenntniss erhalten und konnte ich deshalb an dieser Stelle auf den Inhalt derselben nicht näher eingehen.

hoben habe, nur beschreiben sie im Allgemeinen nach Thymusausschaltung noch hochgradigere Veränderungen als ich es gethan.

Ich konnte in meinen Versuchen erheben, dass die Veränderungen der Knochenbeschaffenheit nach Thymusausschaltung zumeist vorübergehender

Abb. 1.



Kaninchen (operirt).

Abb. 2.



Control.

Art sind und sich im Verlaufe von 4—6 Monaten spontan wieder zurückbilden können. Ich befinde mich hier in Uebereinstimmung mit Ranzi und Tandler, Ch. Perrier, Mc. Lennan, die gleiche Verhältnisse beobachten konnten, und sehe gerade in der Vergänglichkeit der Störungen, in der Möglichkeit der spontanen Rückbildung der Veränderungen nach Thymusausschaltung ein charakteristisches Merkmal für die eigenartige Thätigkeit der Thymusdrüse.

Abb. 3.



Hund (operirt).

Abb. 4.



Control.

Klose und Vogt unterschieden bei ihren Versuchsthieren nach Ausschaltung der Thymusdrüse zunächst in gleicher Weise, wie ich es fand, ein Latenzstadium von 2—4 Wochen, in welcher Zeit alle Ausfallerscheinungen zu fehlen schienen. Hieran schloss sich dann ein Stadium adipositatis bzw. eine Cachexia thymopriva, an, die sich von 3 bis zu 14 Monaten erstreckte und zu einem chronischen allgemeinen Gewebstode führte.

Dass die im Wesen gleichen Störungen nach Thymusausschaltung bei meinen Versuchsthiere n meist vorübergehender Natur waren, während dieselben in ihren eigenen Versuchen tödtliche Schädigungen nach sich zogen, führen Klose und Vogt auf den Umstand zurück, dass ich meine Versuchsthiere später, meist in der 3. Lebenswoche operirte, während sie selbst zwischen dem 10. und 20. Lebenstage die Thymusexstirpation vornahmen, und sie glauben deshalb, dass ich nur einen Theil der Ausfallserscheinungen sah, die verschwanden, nachdem ein anderes Organ die Function der Thymus übernehmen konnte.

Klose und Vogt gehen hierbei einmal von der richtigen Erwägung aus, dass die Ausfallserscheinungen nach Thymuswegnahme um so vollständiger sein werden, je sicherer das Organ im Zustande seiner maximalen Entwicklung entfernt wurde. Sie nehmen aber andererseits ohne Ueberprüfung mit Baum an, dass die Thymus des Hundes in den ersten 8—14 Tagen nach der Geburt zunimmt und schon von da ab sich zurückbildet, während mich Nachprüfungen darüber belehrt haben, dass die Weiterentwicklung der Thymus in breiteren Grenzen schwankt und die Zunahme dieses Organs beim Hunde oft noch in der 3. Lebenswoche nicht völlig abgeschlossen ist.

So fand ich z. B. bei einem Wurf e junger Hunde, welche ich in der Weise zur anatomischen Untersuchung verwendet habe, dass ich jede Woche je ein Thier tödtete und das absolute und relative Thymusgewicht (im Verhältniss zum Körpergewicht) erhob, folgende Werthe:

Tier a,	7 Tage alt,	Thymusgewicht	0,7 g,	Verhältniss zum Körpergewicht	1 : 400,
" b,	14 "	" "	1,2 g,	" "	1 : 370,
" c,	21 "	" "	1,1 g,	" "	1 : 340,
" d,	29 "	" "	0,65 g,	" "	1 : 580,
" e,	40 "	" "	0,4 g,	" "	1 : 1060,
" f,	48 "	" "	0,4 g,	" "	1 : 1200.

In meinen eigenen Versuchen zeigten ausserdem die in der ersten Lebenswoche operirten Thiere ebenfalls nur vorübergehende Störungen am Knochensystem.

Aber abgesehen davon, dass von den so früh operirten Hunden viel mehr Thiere zu Grunde gehen, besteht meiner Meinung nach bei grundsätzlich so frühzeitiger Wegnahme der Thymus die Gefahr, dass möglicherweise auch andere mit der Thymus in Correlation stehende Drüsen, insbesondere die Schilddrüse, in der Entwicklung gehemmt werden und so accidentelle Schädigungen bei den Versuchsthiere n hinzutreten können, die dem Bilde der einfachen Thymusausschaltung eigentlich nicht zukommen.

Von den Nachuntersuchern der neuen Thymusarbeiten haben blos zwei Autoren die beschriebenen Knochenveränderungen nach Thymusexstirpation vermisst. Es sind dies: Rudolf Fischl, der überhaupt jegliche Ausfallserscheinung nach Thymusexstirpation in Abrede stellt, sowie Hart und Nordmann (1910), die in ihren Versuchen an Hunden wohl deutliche Wachsthumstörungen sowie eine Reihe weiterer Schädigungen der Versuchsthiere wie: plumpen Gang, leichte Ermüdbarkeit,

Atrophie der Keimdrüsen, cardiovasculäre Erscheinungen beschreiben, aber angeblich am Knochensystem keine Veränderungen feststellen konnten.

Beide Autoren, welche in ihren Versuchen zu abweichenden Ergebnissen gelangt sind, haben zur Thymusausschaltung Methoden gewählt, die von den allgemein geübten abweichen.

Rudolf Fischl hat mit der heute völlig verlassenen Methode vom Jugulum her durch Zug am oberen Theile der Thymus versucht, eine Ausschaltung dieses Organs beim Hunde und Kaninchen vorzunehmen, was in vollständiger Weise auszuführen nach dieser Methode nicht möglich ist. Er hat ausserdem seine Thiere in einem Alter operirt, wo die Thymus sich bereits in Involution befindet und er hat weder für ausreichende Controllen vom gleichen Wurf noch für eine genaue anatomische Untersuchung seiner Versuchsthiere gesorgt. Es kann darum nicht Wunder nehmen, dass bei einer so grossen Zahl von Versuchsfehlern seine Experimente die einzigen sind, welche jegliche Ausfallserscheinungen vermissen lassen.

Hart und Nordmann haben, um einen doppelseitigen Pneumothorax bei medialer Spaltung des Sternums zu vermeiden, eine neue Operationsmethode zur Ausschaltung der Thymusdrüse beim Hunde erdacht. Sie durchtrennen auf der linken Seite der Brust den knöchernen Theil der 1. bis 5. Rippe und nehmen von diesem weiten Zugang aus eine Exstirpation der Thymus vor.

Wie ich mich durch mehrfache Nachprüfung dieser Methode überzeugt habe, gelingt es von einer so grossen Lücke der Brustwand aus wohl sehr leicht die Thymus vollständig zu entfernen. Aber diese Methode bietet keine Gewähr dafür gelegentlich nicht auch die zarte Pleura der anderen Seite zu verletzen, was Nordmann selbst in seiner Publication im Archiv für klinische Chirurgie (Bd. 92), in welcher er ausserdem zur Thymusexstirpation einen besonderen Insufflator mit Ueberdruckapparat empfiehlt, bestätigt, indem er auf Seite 12 sagt: „Meistens riss uns aber bei der Freipräparirung der Drüse auch die andere Pleura ein“.

Ausserdem bewirkt die Schnittführung durch die Rippen in Folge des Federns der Rippenfragmente ein so häufiges Sprengen der Thoraxwunde, wie die häufige Notiz vom Klaffen der Hautwunde in den Versuchsprotokollen Nordmann's zeigt, dass man die Operationsmethode von Hart und Nordmann zur Thymusherausnahme gegenüber der allgemein geübten sternalen Methode der Thymusexstirpation geradezu als eine Verschlechterung bezeichnen muss.

Das Vorkommen von Knochenveränderungen nach Thymusexstirpation sollten Hart und Nordmann auf Grund ihrer Versuche schon deshalb nicht allgemein in Abrede stellen, weil sie in der kritischen Zeit, in welcher sich erfahrungswise diese Knochenstörungen einzustellen pflegen, wie die Versuchsprotokolle Nordmann's zeigen, garnicht systematisch darauf untersucht haben.

Nordmann sagt auf S. 7 seiner Publication, dass sie, um den vollen Abschluss des Wachstums abzuwarten, bei allen ihren Versuchsthiere den spontanen Tod abgewartet haben, der meist  $\frac{1}{2}$ —1 Jahr nach der Operation eintrat. Wenn dann die meist im zweiten Halbjahr

vorgenommene Section keine Veränderungen am Knochensystem mehr zeigte, so berechtigt dieser Befund noch nicht zum Schluss, dass derartige vorübergehende Störungen, die ja fast alle Untersucher beschreiben, überhaupt nicht vorhanden gewesen seien.

Hart und Nordmann konnten sich ja davon überzeugen, dass auch andere pathologische Erscheinungen der Versuchsthiere, wie ungelenker Gang, leichte Ermüdbarkeit, Zurückbleiben im Wachsthum, struppiges Fell, nur vorübergehenden Charakter zeigten und sich im Laufe der Zeit wieder zurückbilden können.

Der Umstand, dass bei der Thymusexstirpation des Hundes häufig ein doppelseitiger Pneumothorax der Versuchsthiere unvermeidlich ist, der zur Entstehung pathologischer Erscheinungen mit beitragen könnte, hat bereits vor Hart und Nordmann Ranzi und Tandler veranlasst, die Thymusexstirpation ihrer Versuchshunde in der Sauerbruch'schen pneumatischen Kammer vorzunehmen, um so die Schädigung grösserer Druckdifferenzen im Thorax auszugleichen.

Aber auch die in solcher Weise operirten Versuchsthiere zeigten die gleichen Ausfallserscheinungen, wie ich dieselben in meinen Versuchen beschrieb. Ranzi und Tandler demonstirten (1909) in der Gesellschaft der Aerzte in Wien ein thymektomirtes Thier, das 10,3 kg gegenüber 14,3 kg des Controlhundes wog. Es hatte einen breitspurigen Gang, weichere Knochen als das Controlthier und besass noch die Milcheckzähne zu einer Zeit, da das normale Thier schon bleibende Zähne hatte. Auch Ranzi und Tandler betonen, dass die Störungen am Knochensystem nur transitorisch sind und oft schon 8 Wochen nach der Thymuswagnahme undeutlicher werden.

Die bei thymektomirten Hunden auftretende Aenderung im psychischen Verhalten sowie die manchmal zur Beobachtung kommenden allgemeinen Krämpfe haben mich weiterhin veranlasst, auch die Erregbarkeit der peripheren und centralen Nerven am thymuslosen Thiere genauer zu studiren.

Es ist allgemein bekannt, dass nach Schilddrüsenwagnahme schwere Störungen verschiedener Art sich einstellen können. Heute wissen wir, dass nur ein Theil der Folgeerscheinungen auf den Ausfall der Schilddrüse zu beziehen ist, dass aber speciell an die Entfernung der Epithelkörperchen sich regelmässig allgemeine tetanische Krämpfe anschliessen, als deren Vorläufer sich an den peripheren Nerven eine hochgradige gesteigerte elektrische Erregbarkeit zeigt.

Auch nach Thymusausschaltung konnte ich ähnlich wie nach Exstirpation der Epithelkörperchen eine gesteigerte Erregbarkeit sowohl am peripheren Nerven (Nervus medianus) als auch an der Hirnrinde (dem motorischen Felde für die obere Extremität) feststellen und habe hierüber ausführlich im Jahrbuch für Kinderheilkunde 1908 berichtet.

Gegenüber dieser funktionellen Aehnlichkeit mit den Epithelkörperchen treten aber andererseits wieder deutliche unterscheidende Merkmale bei den thymuslosen Thieren hervor.

Schon bei dem Bericht über die Knochenveränderungen beim thymuslosen Thiere konnte auf eine Reihe unterscheidender Merkmale gegenüber

thyrektomirten Thieren hingewiesen werden: auf das langsame Einsetzen der Veränderungen, die sog. Latenzperiode, sowie auf den nur vorübergehenden Charakter der Störungen.

Auch am nervösen Apparat zeigten sich wieder ähnliche Unterschiede zwischen Thymusausschaltung und Epithelkörperchenexstirpation. Die Steigerung der elektrischen Erregbarkeit nach Thymusausschaltung entwickelte sich am peripheren Nerven nur langsam und allmählich nach einer beiläufigen Latenz von 2 bis 3 Wochen und ging oft nach längerer Zeit (mehreren Monaten) spontan zurück, während z. B. die an die Entfernung der Epithelkörperchen sich anschliessende Uebererregbarkeit unmittelbar an die Operation und gleich mit den höchsten Werthen einsetzt.

Ausserdem konnten bei thymektomirten Hunden allgemeine, an Tetanie erinnernde Körperkrämpfe nur in einer kleinen Anzahl von Versuchsfällen beobachtet werden, während von den thyrektomirten jungen Hunden, bei welchen die Epithelkörperchen regelmässig mit entfernt wurden, ausnahmslos jedes Thier in 48 Stunden an manifester Tetanie zu Grunde ging.

Die von mir in systematischen Untersuchungen nach Thymusausschaltung erhobene Uebererregbarkeit wurde in Nachuntersuchungen von Klose und Vogt vollständig bestätigt und ausserdem konnten die genannten Autoren an Versuchsthieren mit *Idiotia thymopriva* im Rückenmark sowie in der grauen Substanz des Gehirns charakteristische histologische Veränderungen feststellen.

Trotzdem die nervösen Störungen nach Thymusausschaltung auch einige deutliche Unterschiede gegenüber den Ausfallserscheinungen nach Epithelkörperchenexstirpation darbieten, glaube ich doch, dass beide Erscheinungen in funktionelle Analogie zu bringen sind.

Es ist dermalen völlig auszuschliessen, dass die nervösen Störungen nach Thymusausschaltung, wie einige Autoren glauben, beim Hunde etwa auf Mitentfernung accessorischer Epithelkörperchen bezogen werden könnten, die in der Substanz der Thymusdrüse eingeschlossen sind und bei ihrer Wegnahme mit entfernt werden.

Seitdem Pepere und Erdheim auf das Vorkommen accessorischer Epithelkörperchen in der Substanz der Thymus des Kaninchens hingewiesen hatten, haben insbesondere Haberfeld und Schilder, die sich mit der Tetanie des Kaninchens befasst haben, die Thymus des Hundes in vollständigen Serien auf das Vorkommen von Epithelkörperchen untersucht. Sie konnten aber in der Hundethymus keine Epithelkörperchen auffinden und es sind sonach die am Hunde angestellten Beobachtungen bezüglich der an die Thymusausschaltung sich anschliessenden nervösen Störungen auch nach der Richtung hin einwandfrei, dass hierbei accessorische Epithelkörperchen keine Rolle spielen können.

Wenn man neben den gemeinsamen Merkmalen, welche die Ausfallserscheinungen nach Wegnahme von Schilddrüse sammt Epithelkörperchen, von Thymus darbieten, auch die Unterschiede erwägt, welche beide Organe bei ihrer Thätigkeitsäusserung erkennen lassen, dann lässt sich die biologische Stellung der Thymus richtiger beurtheilen.

Die Thymus ist in ihrer ersten Anlage ein rein epitheliales Organ,

das den branchiogenen Organen zuzuzählen ist, und ebenso wie die Schilddrüse ihren Ursprung vom Entoderm der Kiemenregion nimmt. Der gleiche gewebliche Ursprung und das häufige organische Durcheinanderwachsen dieser beiden Organe bei der späteren Entwicklung, welches z. B. bei der Katze zu einer regelmässigen Erscheinung gehört (A. Kohn), erklärt es um so leichter, dass diese Organe auch functionell einander nahe stehen und vielfache Berührungspunkte zeigen.

Wie in einem späteren Kapitel näher erörtert werden wird, ist die Wechselbeziehung zwischen Thymus und Schilddrüse eine so innige, dass gegenüber diesem Verhältniss die Beziehung der Thymus zu den übrigen Drüsen mit innerer Secretion weit zurücktritt und die meisten klinischen Beobachtungen an der Thymus aus der Correlation zur Schilddrüse erklärt werden können.

In erster Reihe sind Thymus und Schilddrüse echte Wachstumsdrüsen, sofern ihre Thätigkeit deutlich mit dem Wachstum des Körpers im Zusammenhang steht. Die Thymus ist besonders in der ersten Zeit der Entwicklung wirksam und deshalb kann ihre Function nur bei ganz jungen Thieren studirt werden. Da sich die Thymus normaler Weise frühzeitig wieder zurückbildet, kann ihre Thätigkeit nur eine vorübergehende sein und der Organismus ist genöthigt, die Function der Thymus einem anderen Organ, wahrscheinlich der Schilddrüse zu übertragen, welche dann auf das Wachstum einen unverkennbaren Einfluss ausübt.

Ausser Thymus und Schilddrüse scheint aber zu den Wachstumsdrüsen auch noch der von der Mundbucht stammende Vorderlappen der Hypophyse zu gehören.

Es ist in jüngster Zeit insbesondere durch die systematischen Untersuchungen von Ascoli und Legnani und von B. Aschner gezeigt worden, eine wie intensive Wachstumsheftung durch Ausschaltung dieses Organs am wachsenden Hunde erzeugt werden kann. Ausserdem kommt aber der Hypophyse die Fähigkeit zu, auch über die Zeit der normalen Entwicklung hinaus das Körperwachstum zu beeinflussen, wie die Beziehung der Hypophyse zum Riesenwuchs lehrt, wo in ganz ungleichmässiger Weise auch einzelne Körpertheile (z. B. einzelne Finger) zu abnormem Wachstum gebracht werden können.

In dieser Weise erhält jede einzelne Wachstumsdrüse eine eigene individuelle Note ihrer Thätigkeit.

Schon an einer früheren Stelle in meiner Arbeit mit A. Rohn: „Zum physikalischen Nachweis der Thymus“, habe ich darauf hingewiesen, dass die Beziehung der Thymus zum Knochenwachstum und zur Erregbarkeit des Nervensystems keine streng specifische, nur diesem Organ zukommende Eigenthümlichkeit ist.

Was der Thymus eine Sonderstellung gegenüber den anderen Drüsen mit innerer Secretion verleiht, sage ich dort wörtlich, ist der Umstand, dass ihre Thätigkeit nur eine vorübergehende ist und dass sie ausser ihrer Correlation zu den Drüsen mit innerer Secretion auch noch in merkwürdiger Beziehung zum lymphoiden Apparat des Körpers steht, worüber uns erst weitere Untersuchungen über die Biologie der Thymus Aufschluss bringen müssen.



Diese in einer früheren Arbeit von mir geäußerte Anschauung hat eben durch neue sinnreiche Versuche aus dem histologischen Institute Prof. Alfr. Kohn's, welche J. F. Gudernatsch an Froschlaven ausgeführt hat, eine wesentliche Stütze und Bestätigung erhalten.

Gudernatsch hat eine grössere Menge gleichentwickelter Kaulquappen in mehrere Gruppen abgetheilt. Eine Gruppe derselben fütterte er mit Kalbsthymus, eine andere Gruppe mit Rinderschilddrüse und die Controlgruppe mit Rindsleber. Alle Gruppen erhielten Nahrung in sichtlichem Ueberschuss, befanden sich wohl auf und bewegten sich lebhaft.

In dem gleichen Zeitraume wuchsen nun unter den einzelnen Gruppen die mit Thymus gefütterten Thiere am Ueppigsten. Sie übertrafen an Grösse ihre mit Schilddrüse sowie ihre mit Leber gefütterten Geschwister weitaus.

Aber diese Erscheinung hielt nur eine gewisse begrenzte Zeit an. Dann nahm das beschleunigte Wachsthum der mit Thymus gefütterten Thiere ab. Die betreffende Gruppe wuchs dann sogar weniger als die mit indifferentem Material (Leber) gefütterte und zeigte eine auffällige Hemmung ihrer Leibesdifferenzirung.

Dagegen boten die ausschliesslich mit Schilddrüse gefütterten Thiere eine eigenthümliche Art der Entwicklung dar.

Diese Thiere blieben an Körperlänge ihren Geschwistern gegenüber deutlich zurück; sie differencirten sich aber auffällig rasch, indem bei ihnen die Bildung der Extremitäten schon zu einer Zeit in Erscheinung trat, in welcher die beiden anderen Gruppen die Ausbildung in die endgültige Körperform noch nicht aufwiesen, sondern durchaus noch den fusslosen Quappencharakter hatten.

Die Ernährung mit Thymussubstanz und die mit dieser Nahrung zugeführten Reizkörper beschleunigten also zunächst das Wachsthum der Kaulquappen ganz auffällig, viel mehr als die Schilddrüsennahrung oder die indifferente Lebernahrung.

Die das Wachsthum beschleunigende Wirkung der Thymussubstanz war aber nur eine begrenzte. Die mit Thymus gefütterten Thiere blieben nach einiger Zeit im Wachsthum und in der Differencirung des Körpers stehen, während die mit Schilddrüsen gefütterte Gruppe in sehr markanter Weise eine frühzeitige Differencirung ihrer Gliedmaassen zeigte.

Die ins Stocken gerathene Differencirung der mit Thymus gefütterten Thiere konnte aber sofort angeregt werden, wenn man die Thiere aus der Thymusnährlösung herausnahm und sie in eine frische Lösung von Reizstoffen der Schilddrüse versetzte.

Die angeführten Versuche von Gudernatsch, deren Richtigkeit wir durch Nachprüfung im hiesigen Institute bestätigen konnten, sind geeignet, die Rolle, welche die Thymus beim Körperwachsthum spielt, näher zu beleuchten.

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

Diese Anschauung, welche sich vorwiegend an die Betrachtung der jüngsten Fütterungsversuche an Amphibienlarven anschliesst, stimmt auch ganz gut mit den Ergebnissen meiner Studien über die functionelle Bedeutung der Thymus zusammen, zu welchem ich auf Grund eigener Thierversuche gekommen bin und welche ich an früherer Stelle betont habe.

## II. Weitere Analogie von Thymus und Schilddrüse.

Der functionelle Parallelismus von Thymus und Schilddrüse ist mit den bisher beschriebenen analogen Erscheinungen am Knochen und Nervensystem noch nicht erschöpft. Ich konnte im Laufe meiner Untersuchungen noch eine weitere Aehnlichkeit im Verhalten des Pupillarapparats bei thyrektomirten und ekthymirten Hunden feststellen.

Zu den erwähnten Untersuchungen wurde ich zunächst durch eine kurze Bemerkung Asher's in Bern veranlasst, der darauf hinweist, dass Hunde nach Ausrottung der Schilddrüse am Auge gegen Atropin empfindlicher werden als die unversehrten Controlthiere.

Ich habe deshalb nachgesehen, ob auch nach Thymusausschaltung ähnliche Verhältnisse am Auge des Versuchsthieres festzustellen seien. Zunächst schwebte mir bei dieser Untersuchung das Ziel vor, vielleicht eine einfache Methode zu gewinnen, die über die Grösse und Beschaffenheit der Thymus beim Menschen Aufschluss verschaffen könnte.

Um für das Versuchsthier und für den Controlhund völlig gleiche Bedingungen, gleich langes Verweilen des Atropins im Bindehautsack zu erzielen, habe ich folgende experimentelle Anordnung gewählt.

Ich liess beim Controlthier und beim ekthymirten Hunde mit möglichst heller Regenbogenhaut in Seitenlage des Thieres von einem Gehilfen die Augenlider auseinanderhalten, tröpfelte 1 Tropfen Atropinlösung ein und verhinderte (nach der Uhr) den Lidschlag durch genau 30 Sekunden. Zwölf resp. 24 Stunden später wurde sodann die Pupille bei heller Beleuchtung auf ihre Weite überprüft. Es zeigte sich nun bei 3 ekthymirten Hunden bereits nach 1 Tropfen schwacher Atropinlösung (1 : 1000, 1 : 2000) eine Pupillenerweiterung, während das Controlthier meist erst bei 1 : 500 eine gleiche Mydriasis darbot.

Für die Feststellung der Pupillenerweiterung beim operirten Thier war aber der Umstand störend, dass der Unterschied nur ein gradueller war und dass das Controlthier ebenfalls Mydriasis zeigte. Ich musste mich deshalb nach einer Methode umsehen, bei welcher nur das erkrankte Thier eine Veränderung darbot, während das Vergleichsthier möglichst unbeeinflusst blieb.

Ich wählte deshalb zu den weiteren Versuchen Einträufelungen von Adrenalinlösungen (Takamine 1 : 1000) in einer Anordnung, die O. Loewi in seinen Versuchen an pankreaslosen Hunden verwendet hat.

O. Loewi hat in seiner Arbeit: Neue Functionen des Pankreas (1908) beschrieben, dass pankreaslose Hunde nach  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  stündigem Einträufeln von Adrenalinlösung (1‰) in den Bindehautsack eine aufs Doppelte erweiterte Pupille zeigen, während unversehrte Hunde noch grössere Mengen von Nebennierenextrakt ohne jede Veränderung der Pupillen vertragen.

Ich habe nun ähnliche Versuche sowohl bei ekthymierten Hunden als auch bei schilddrüsenlosen Thieren sowie deren Controlen angestellt. Dabei hat sich ergeben, dass sowohl 5 thymuslose Hunde als auch 2 thyrektomirte Thiere nach Adrenalineinträufelung deutliche Pupillenerweiterung (aufs Doppelte) darboten, während die unversehrten Controlhunde nach Adrenalineinträufelung nie eine Pupillenerweiterung zeigten.

Sonach scheint in allen vorgenannten Fällen das Eintreten von Mydriasis nach Adrenalineinträufelung mit dem Wegfallen einer Drüse mit innerer Secretion im Zusammenhange zu stehen und wiederum zeigten sowohl die Schilddrüse als auch die Thymus eine gleichsinnige Wirkung auf das Zustandekommen dieser Reaction.

Aber ebenso wenig wie die Adrenalinwirkung für den pankreaslosen Hund spezifisch erscheint, ist sie es für das schilddrüsenlose oder thymusarme Thier. — Gleichwohl liess sich aber, ebenso wie sich schon früher ein Unterschied der elektrischen Erregbarkeit am peripheren Nerven zwischen thymus- und schilddrüsenlosen Hunden feststellen liess, auch jetzt für das auf den N. sympathicus wirkende Adrenalin eine Differenz beim ekthymierten Thiere gegenüber dem thyrektomierten feststellen.

Beim schilddrüsenlosen Hunde gelang der Adrenalinversuch kurze Zeit, schon wenige Stunden nach Exstirpation der Schilddrüse und Epithelkörperchen, während nach der Thymusausschaltung wenigstens 2—3 Wochen verstreichen mussten, bevor das Ergebniss des Adrenalinversuchs positiv wurde.

Was das Zustandekommen der Pupillenerweiterung nach Atropin und Adrenalin betrifft, so könnte man als Ursache derselben sowohl für den N. oculomotorius als auch für den Sympathicus an eine gesteigerte nervöse Erregbarkeit beim schilddrüsenlosen Hunde und beim thymuslosen Thiere denken und sich vorstellen, dass diese Erregbarkeitssteigerung durch eine Kalkverarmung der Körpersäfte ausgelöst worden sei.

Fröhlich und Chiari haben (1910) im Laboratorium von Hans Meyer gefunden, dass bei nicht tödtlicher Oxalsäurevergiftung, die in ihrem Wesen als Folgezustand einer Kalkentziehung aufzufassen ist, die sympathisch innervierten Organe, z. B. der Dilator pupillae, für Adrenalin enorm empfindlich werden.

Ebenso wie man die allgemein gesteigerte Erregbarkeit nach Epithelkörperchenexstirpation, nach Thymuswagnahme am einfachsten mit einer vermehrten Kalkausfuhr in Zusammenhang bringt (Mac Callum und Vögtlin, Bracci, Basch), wie man die Knochenveränderungen auf eine Störung des Kalkstoffwechsels bezieht, so könnte man auch bei der erhöhten Empfindlichkeit des Dilator pupillae an eine ähnliche Ursache denken.

Ich habe deshalb in einigen Versuchen nachgesehen, ob die Analyse des Blutkalks, welche ich an Stelle weitläufiger Stoffwechselversuche wählte, Anhaltspunkte für eine derartige Annahme liefert, doch sind die bisherigen Versuche noch nicht verwerthbar ausgefallen.

Zur Illustrirung der vorgenommenen Adrenalinversuche mögen aber einige Versuchsprotokolle mitgetheilt werden:

Am 4. 3. wurde bei einem 19 Tage alten Hunde von 500 g die Thymus exstirpirt, welche 2,3 g wog. 7 Wochen nach Thymusausschaltung wird am rechten Auge

dieses Thieres ein Adrenalinversuch nach Loewi gemacht. Nach Einträufelung von Adrenalin (1:1000) durch 25 Minuten zeigt die Pupille eine Erweiterung auf das Doppelte. 3 Tage später wird derselbe Versuch am gleichen Bulbus durch 28 Minuten mit gleichem Erfolge wiederholt.

Ein weiteres Thier desselben Wurfs, dem vor 6 Wochen eine 3 g schwere Thymus exstirpiert wurde, zeigt nach 27 Minuten dauernder Instillation von Adrenalin deutliche Mydriasis, während ein unversehrtes Controlthier von gleichem Wurf nach 27 Minuten während der Einträufelung von Adrenalin keine Mydriasis zeigt und ein weiteres Geschwisterthier, dem vor 7 Wochen beide Hoden exstirpiert worden waren, nach 28 Minuten dauernder Einträufelung von Adrenalin ebenfalls keine Reaction an der Pupille zeigt.

Ein ca. 2 Monate alter Hund (2000 g), dem am 11. 5. Mittags beide Schilddrüsen und Epithelkörperchen exstirpiert wurden, zeigte bereits am selben Nachmittag (3 Uhr) im Adrenalinversuch eine deutliche Erweiterung der Pupille. Das Thier starb 24 Stunden später unter allgemeinen tetanischen Krämpfen.

Einem Hunde, welchem im Alter von 15 Tagen (1000 g) eine 4 g schwere Thymus exstirpiert worden war, wurde 3 Wochen nach der Thymusexstirpation am rechten Auge durch 20 Minuten ein Adrenalinversuch nach Loewi gemacht, der negativ ausfiel. 5 Monate später (nach den Ferien) wird bei demselben Thiere wieder ein Adrenalinversuch gemacht, der jetzt eine deutliche Erweiterung der Pupille auf das Doppelte ergibt.

### III. Versuche über Vicariiren von Thymus und Schilddrüse.

Die eben mitgetheilte Reaction an der Pupille thymusloser Hunde vergrößert den Kreis jener Ausfallserscheinungen, welche Thymus und Schilddrüse gemeinsam besitzen und welcher sich nunmehr

1. auf den Knochenapparat (lange Röhrenknochen),
2. auf das Nervensystem (periphere Nerven, Hirnrinde) und
3. speciell auf den Pupillarapparat erstreckt.

Bei der nahen histogenetischen Verwandtschaft von Thymus und Schilddrüse konnte es nicht Wunder nehmen, dass im Laufe der Zeit sich allmählich auch die Anschauung eingestellt hat, dass Thymus und Schilddrüse einander functionell vertreten können. Zur Festigung einer derartigen Anschauung hat der Umstand mit beigetragen, dass nach einer älteren Mittheilung von Owen (1893) und von Mikulicz (1895) die innerliche Verabreichung von Thymustabletten bei parenchymatöser Struma und in einzelnen Fällen von Morbus Basedowii sich ebenso wirksam erwiesen habe wie die von Schilddrüsentabletten, und seither haben auch andere Autoren, z. B. Reinbach, Galdi u. A. die Thymusmedication bei Kropf und Exophthalmus empfohlen.

Die Möglichkeit, dass Schilddrüse und Thymus sich therapeutisch gegenseitig vertreten könnten, würde zur Voraussetzung haben, dass diese Organe nicht nur physiologisch, sondern auch chemisch nahe verwandt sind.

Die Frage des Vicariirens von Thymus und Schilddrüse (resp. Epithelkörperchen) wurde sodann im Jahre 1910 von H. Gebele in München experimentell in Angriff genommen. Dieser Autor kam auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebniss, dass vermehrte Thymussubstanz im Stande sei, die Schilddrüse zu ersetzen und dass die beim Morbus Basedowii

häufig zu beobachtende Thymuspersistenz seiner Meinung nach als eine compensatorische Hyperplasie aufzufassen sei.

Gebele hat in den einschlägigen Versuchen das prägnante Krankheitsbild der Tetanie als Reagens darauf verwendet, dass die Thymus wirklich im Stande sei, die fehlende Schilddrüse zu ersetzen und das Auftreten von tetanischen Krämpfen zu verhindern. Er hat seine Versuche in folgender Weise angeordnet.

Bei jungen Hunden wurde zunächst eine zweite Thymusdrüse in den Bauchraum oder interfascial eingepflanzt und sodann ein Zeitraum von 5—9 Wochen verstreichen lassen. Dann wurden dem Versuchsthier beide Schilddrüsen und Epithelkörperchen entfernt.

In einem Versuche, der vom April bis September 1909 in Beobachtung gestanden hatte, zeigte sich keine Tetanie bei dem Thiere, und von fünf Wiederholungen solcher Versuche ergaben drei das gleiche Resultat.

Wegen der Wichtigkeit dieses Befundes für die Physiologie der Thymus habe ich die Versuche Gebele's nachgeprüft, konnte aber nicht zu gleichen Ergebnissen gelangen. Es gelang mir in keinem Falle, durch Zufügung von Thymusgewebe, durch Thymusimplantation das Versuchsthier tetaniefest zu machen. Von den 5 jungen Hunden, die ich bisher operirt habe, gingen nach Exstirpation der Epithelkörperchen alle an deutlicher Tetanie zu Grunde.

Nur das konnte ich in zwei Versuchen beobachten, dass bei hyperthymisirten Thieren 2 mal die Tetanie deutlich später einsetzte als bei den Controlthieren des gleichen Wurfes, welche mit grosser Sicherheit meist 24—48 Stunden nach Exstirpation der Epithelkörperchen zu Grunde gingen.

In einem Versuche, in welchem einem 14 Tage alten Hunde (von 700 g) die Thymus eines Geschwisterthieres (2 g) in die Bauchhöhle eingepflanzt worden war und sodann 9 Wochen abgewartet wurde, stellten sich wohl 4 Tage nach Exstirpation der Schilddrüse sammt Epithelkörperchen (28. 12.) tetanische Krämpfe ein; das Thier erholte sich aber von denselben (3. 1.) und verfiel erst eine Woche später (11. 1.) wieder in tetanische Krämpfe, denen es am 13. 1. erlag. Das entsprechende Controlthier des gleichen Wurfes ging bereits 2 Tage nach Exstirpation der Epithelkörperchen zu Grunde.

Die eben geschilderten Versuche konnten also die von Gebele geäusserte Ansicht, nach welcher Thymus im Ueberschuss im Stande wäre, die ausgeschaltete Schilddrüse im Körperhaushalt zu ersetzen, nicht bestätigen, obzwar Thymus und Schilddrüse eine Reihe ähnlicher physiologischer Eigenschaften besitzen, die es rechtfertigen, beide Organe einer gemeinsamen Gruppe, der Gruppe der branchiogenen, vom Kiemensystem abstammenden Organe zuzuzählen.

Ich erhielt aber in 2 Fällen bei jungen Hunden den Eindruck, als ob durch Einpflanzen überschüssiger Thymus die sonst viel rascher tödtende Tetanie eine Zeit lang verzögert würde.

Die hemmende Wirkung der Thymus in diesen Fällen könnte man am einfachsten verstehen, wenn man sich vorstellt, dass durch den überschüssigen Thymussaft — die eingepflanzte Thymus wurde ja in wenigen

Wochen resorbirt — dem Körper eine Substanz zugeführt wird, welche die Eigenschaft besitzt, das nach Ausschaltung der Epithelkörperchen auftretende Krampfgift eine Zeit lang zu entmischen und auf diese Weise seine Wirkung etwas aufzuhalten.

#### IV. Wechselbeziehung von Thymus und Schilddrüse.

In experimentellen Untersuchungen Erdheim's an Ratten und in solchen von Haberfeld und Schilder an Kaninchen wurde gezeigt, dass die Epithelkörperchen dieser Versuchsthiere insofern ein geschlossenes Organsystem darstellen, als bei der Exstirpation eines oder mehrerer Epithelkörperchen die restirenden Organe sich bemühen, den functionellen Ausfall durch Hyperplasie der übrig gebliebenen Epithelkörperchen auszugleichen.

Es ist auch von der eigentlichen Schilddrüse bekannt, dass nach Abtragung des Schilddrüsenlappens einer Seite oft der Schilddrüsenlappen der anderen Seite nach einiger Zeit hyperplasirt (Wagner, H. Wiener).

Aus den gleichen Gesichtspunkten wollte ich bei der Thymus nachsehen, ob etwa zwischen Schilddrüse und Thymus eine functionelle Zusammengehörigkeit besteht, die nach Schädigung der Schilddrüse zu einer compensatorischen Hyperplasie der Thymus führt.

Zu diesem Zweck habe ich verschieden grosse Resectionen am Schilddrüsenapparat ausgeführt und nach einiger Zeit die Thymus des so operirten und des Controlthieres miteinander verglichen.

Ich habe einmal bloss die Schilddrüse oder Theile derselben weggenommen und andererseits in combinirter Weise Schilddrüse und Antheile der Epithelkörperchen entfernt.

Der gesammte Schilddrüsenapparat besteht bekanntlich aus der eigentlichen Schilddrüse und aus den Epithelkörperchen. Letztere sind beim Hunde von der Schilddrüse nicht abzutrennen, da sie im oberen Drittel der Schilddrüse und zwar in der Substanz des Organs eingebettet sind. Beim Kaninchen dagegen liegen die äusseren Epithelkörperchen ganz getrennt von der Schilddrüse und können von dieser gesondert entfernt werden. Die inneren Epithelkörperchen liegen beim Kaninchen ebenfalls wie beim Hunde in der Substanz der Schilddrüse eingebettet, doch überstehen Kaninchen häufig auch die Exstirpation des ganzen Schilddrüsenapparates leicht.

Ich habe nun zunächst bei einer Anzahl junger Hunde im Alter von 3—4 Wochen den Schilddrüsenapparat in der Weise reducirt, dass ich z. B. die unteren zwei Drittel jeden Schilddrüsenlappens entfernte, also nur die oberen Dritteile mit den Epithelkörperchen stehen liess und etwa nach 1 Monat oder später die Thymus untersuchte. Die Thymus des operirten Thieres zeigte sich aber deutlich kleiner als die des Controlthieres.

Ich habe sodann in weiteren Versuchen noch ausgedehntere Abtragungen am Schilddrüsenapparate ausgeführt, indem ich z. B. den Schilddrüsenlappen der einen Seite vollständig exstirpirte und von der anderen Seite die untere Hälfte abtrug, um so auf die Thymus noch stimulirender einzuwirken. Im allgemeinen genügte die zurückgelassene

obere Hälfte eines Schilddrüsenlappens mit sammt dem in ihr enthaltenen Epithelkörperchen um Tetanie des Versuchstieres zu verhüten. Tetanische Krämpfe traten gewöhnlich nur in solchen Fällen auf, wo es nachträglich im zurückgelassenen Schilddrüsenstumpfe zu erheblicher Schrumpfung kam.

Aber auch bei den so operirten Thieren blieb die anfangs erwartete Hyperplasie der Thymus aus. Nur in einem Falle unter 5 Versuchen wog die Thymus des operirten Thieres bei der Section mehr: 4,4 g, während das Gewicht der Thymus des Controlthieres bei ähnlichem Körpergewichte einmal 2,4 g, das andere mal 2,2 g betrug.

In der Mehrheit der Versuche (4 von 5) entsprach der kleineren, reducirten Schilddrüse beim operirten Thiere ebenfalls eine kleinere Thymusdrüse, als sie das unversehrt gelassene Controlthier bei der Section aufwies.

Ebenso verhielt sich auch die Thymus eines Hundes, bei welchem ich bloss die Epithelkörperchen zerstörte (galvanisch kauterisirte) und die übrige Schilddrüse intact liess. Das operirte Thier zeigte 6 Wochen nach der Aetzung der Epithelkörperchen tetanische Krämpfe, seine Thymus wog 0,2 g, während die Thymus des unversehrten Controlthieres 0,9 g wog.

Aehnlich wie die Versuche am Hunde verliefen auch die Versuche am Kaninchen. Wegen der isolirten Lage der Epithelkörperchen waren bei letzterem noch vielfältigere Variationen in den Operationen möglich, aber auch hier zeigte sich, je mehr vom Schilddrüsenapparate entfernt wurde, desto intensiver blieben die Kaninchen im Wachsthum und im Körpergewichte zurück und desto kleiner war sodann die Thymus des operirten Thieres im Vergleich zu der des Controlthieres.

Es trat also sowohl beim Hunde als auch beim Kaninchen in der überwiegenden Zahl der Versuche nach einer Reduction der Schilddrüse auch eine Verkleinerung der Thymus auf.

Zum Belege dieses Ergebnisses mögen einige charakteristische Fälle angeführt werden:

**I.** Bei einem Wurf von zwei etwa 5—6 Wochen alten Hunden wurden bei einem Thiere die beiden unteren Drittel der Schilddrüsen (rechts und links) entfernt; 1 Monat nach der Operation fand sich bei diesen Thieren eine Thymus von 1,2 g, während das Controlthier eine Thymus von 2,5 g hatte.

**II.** Bei einem Wurf von 3 (4 Wochen alten) Pudeln wurde bei Thier a entfernt: die ganze rechtsseitige Schilddrüse sowie die untere Hälfte der linksseitigen.

Bei Thier b desselben Wurfs wurde entfernt: die ganze linke Schilddrüse und die untere Hälfte des rechten Lappens.

Etwa 1 Monat nach der Operation fand sich

bei Thier a eine Thymus von 0,4 g,

„ „ b „ „ „ 0,95 g,

während die Thymus des Controlthieres 0,7 g wog.

**III.** Bei einem weiteren Wurf von 3 circa 4 Wochen alten Hunden, wo ich wieder bei Thier a und bei Thier b je 1½ Schilddrüsen entfernte, wog 1 Monat nach der Operation die Thymus des Controlthieres 0,5 g, die Thymus der operirten Thiere a und b je 0,4 g und 0,25 g. Ein Thier bekam Tetanie.

IV. Bei einem Wurf von 3 circa 3 Monate alten Kaninchen wurden bei Thier a beide äusseren Epithelkörperchen entfernt; bei Thier b wurden entfernt: beide Epithelkörperchen und beide Schilddrüsen; Thier c diente als Controlthier.

Das Körpergewicht betrug bei a 1100—1550 g,

" " " " b 1280—1100 g,

" " " " c 1050—1850 g,

4 Monate nach der Operation wog die Thymus: bei a 1,2 g, bei b 0,1 g, bei c 1,9 g.

V. Bei einem Wurf von 2 circa 6 Wochen alten Hunden von circa 1400 g, wo bei einem Thierte 1½ Schilddrüsen exstirpiert wurden, wog die Thymus des operierten Thieres 6 Wochen nach der Operation 4,4 g, die des Controlthieres 2,4 g. Das Körpergewicht verhielt sich wie 2100 : 2400 g.

Erwägt man überdies, dass, wie frühere eigene und fremde Versuche an Hunden und Kaninchen gelehrt haben, in umgekehrter Weise nach Ausschaltung der Thymusdrüse eine Verkleinerung der Schilddrüse eintritt, dann ergibt sich, dass das Verhältniss von Thymus und Schilddrüse insofern ein wechselseitiges ist, als eine Schilddrüsenverkleinerung eine Verminderung des Thymusgewichts, eine Ausschaltung der Thymus andererseits eine Verkleinerung der Schilddrüse zur Folge hat.

So fand ich z. B. bei einem Hunde, dem in der 4. Lebenswoche die Thymus exstirpiert worden war, 4 Monate später bei der Section eine Schilddrüse von 0,45 g, während sein Controlthier bei annähernd gleichem Körpergewicht (2100 g gegen 2400 g) eine Schilddrüse von 0,75 g besass.

Bei einem 2. Wurf, bei welchem dem Thierte a in der 3. Lebenswoche eine Thymus von 1,8 g exstirpiert worden war, fand sich 5 Wochen nach der Thymusexstirpation eine Schilddrüse von 0,15 g, während das Controlthier b eine Schilddrüse von 0,25 g hatte.

In gleicher Weise fanden Lucien und Parisot (1910) in ihren Versuchen an Kaninchen nach Thymusausschaltung ebenfalls ein kleineres Gewicht der Schilddrüsen: z. B. 0,12 g gegen 0,17 g des Controlthieres, 0,20 g gegen 0,28 g, 0,15 g gegen 0,20 g.

Auch Mc. Lennan (1908) fand nach Thymektomie beim Kaninchen die Schilddrüse verkleinert und histologisch verändert; ebenso sah H. Soli (1909) eine Verkleinerung der Schilddrüse nach Thymuswegnahme beim Meerschweinchen, während er beim Kaninchen in der ersten Zeit nach Thymuswegnahme eine Vergrösserung der Schilddrüse, später eine Verkleinerung dieses Organs sah. — Nordmann (1910) fand in zwei Fällen nach Thymusexstirpation beim Hunde eine auffällig kleine Schilddrüse von normaler histologischer Beschaffenheit. Nur Boccia (1911) konnte nach Schilddrüsenentfernung beim Kaninchen keinen Einfluss auf die Thymus feststellen.

Die älteren experimentellen Daten über Veränderung der Thymus nach Schilddrüsenwegnahme und andererseits über Veränderung der Schilddrüsen nach Thymusexstirpation differiren sehr und sind wohl deshalb nicht verlässlich, weil eigentlich erst seit den letzten Jahren, seit der Arbeit von Lucien und Parisot sich eine systematische Untersuchung und Wägung aller drüsiger Organe mit innerer Secretion nach Ausschaltungsversuchen eingebürgert hat.



So sah z. B. Gley (1894) nach Schilddrüsenabtragung noch keine Veränderung an der Thymus beim Hunde, beim Kaninchen sogar eine Vergrößerung derselben. Ebenso fanden Cadeac und Guinard (1894) bei zwei Lämmern 2 Monate nach vorgenommener Schilddrüsenexstirpation eine Vergrößerung der Thymus. Dagegen fand Hofmeister (1894) die Thymus von Kaninchen und Hunden nach Schilddrüsenwegnahme sehr klein und den gleichen Befund konnten Blumreich und Jacobi (1896) erheben.

Worms und Pigache (1909) fanden bei Kaninchen schon wenige Tage nach der Thyrektomie mikroskopisch das Verschwinden einzelner Thymusläppchen und deren Ersatz durch Bindegewebe. Interessant ist, dass Gley in einer neueren Mittheilung (1904) sagt, dass bei Kaninchen, die eine Zeit nach der Schilddrüsenwegnahme zu Grunde gehen, die Thymus atrophisch gefunden wird.

Eindeutiger und verlässlicher als die Daten der Experimentatoren sind die Ergebnisse des natürlichen Experiments am Menschen. Wahrscheinlich deshalb, weil die Sectionen sorgfältiger vorgenommen wurden als die anatomische Untersuchung der Versuchsthiere.

Paul Schilder (1911) hat in seiner Publication: „Die Missbildungen der Schilddrüse“ einige interessante Fälle vom Menschen mitgetheilt, von welchen etliche auch hier mitgetheilt werden mögen.

Z. B.: Fall 5, der ein 1jähriges Mädchen von der Klinik Escherich betrifft, mit Myxoedem und Aplasie der Schilddrüse. Die Thymus war dort auffällig klein. Ferner Fall 4: 3½ Monate alter Knabe aus der Poliklinik Frühwald's. Die Schilddrüse war hier fehlend, die Epithelkörperchen erhalten, Thymus sehr verkleinert. Im Falle von Maresch: Congenitaler Defect der Schilddrüse bei einem 11jährigen Mädchen findet sich die Thymus betreffend die Bemerkung: Thymus dem Alter entsprechend klein. In 2 weiteren Fällen von Myxoedem fand Schilder die Thymus atrophisch und Erdheim hat (1909) darauf hingewiesen, dass bei congenitalem Myxoedem Atrophie der Thymus gefunden wird, ebenso Rocaz und Cruchet (1903).

So wie bei Nachprüfung der Versuche Gebeles (Einpflanzung überschüssiger Thymus und nachträgliche Exstirpation der Epithelkörperchen) sich die Erwartung nicht erfüllt hat, dass die Thymus im Stande sei, die Epithelkörperchen physiologisch zu vertreten, ebensowenig konnte durch eine experimentelle Verkleinerung der Schilddrüse anatomisch eine compensatorische Vergrößerung der Thymus hervorgerufen werden.

Es hat sich im Gegentheil sowohl in neueren Thierversuchen als auch bei der Lustration von Fällen mit Schilddrüsendefecten ergeben, dass eine Verkleinerung der Schilddrüse zumeist eine Atrophie der Thymus zur Folge hat, während andererseits nach Ausschaltung der Thymus eine gleichsinnige Verkleinerung der Schilddrüse festgestellt werden konnte.

Unter diesen Verhältnissen musste es ebenfalls interessiren, nachzusehen, ob umgekehrt eine Vergrößerung der Schilddrüse eine Hyperplasie der Thymus bewirkt, und ob durch eine Vermehrung der Thymussubstanz eine Hyperplasie der Schilddrüse geweckt werden könnte.

Um die Vermehrung der Schilddrüsensubstanz in der einfachsten

Weise herzustellen, habe ich jungen Hunden gesunde Schilddrüsen ihrer Geschwisterthiere in Hauttaschen am Halse eingepflanzt, um womöglich auch ein dem normalen benachbartes Lymphgebiet für die Implantation zu benutzen. Nach mehreren Wochen waren die eingepflanzten Organe aufgesaugt; dann wurde gewöhnlich das Versuchsthier getödtet und das Thymusgewicht des operirten Thieres mit dem des Controlthieres verglichen.

Dermalen verfüge ich erst über 4 Versuchsreihen, bei welchen in drei Fällen ein positives Ergebniss erzielt wurde, während ein Versuch, in welchem die Schilddrüsen eines älteren (1 Jahr alten) Thieres eingepflanzt wurden, negativ verlief.

**I.** Bei einem Wurf von 12 Tage alten Hunden habe ich bei einem Thiere 2 Schilddrüsen des Geschwisterthieres eingepflanzt. 12 Tage später hatte die Thymus des operirten Thieres = 1,1 g, während die Thymus des Controlthieres von ähnlichem Körpergewicht = 0,35 g wog.

**II.** Bei einem ca. 3 Wochen alten Hunde von ca. 800 g wurden die Schilddrüsen eines Geschwisterthieres am Halse eingepflanzt. Einen Monat später wog die Thymus des operirten Thieres = 0,3 g, während die Thymus des Controlthieres = 0,25 g wog.

**III.** Wurf von 15 Tage alten Hunden: Bei Thier a) wurden 4 Schilddrüsen von Geschwisterthieren eingepflanzt. 4 Wochen später zeigte das operirte Thier (420 g schwer) eine Thymus von 0,36 g, eine Thyreoidea von 0,16 g, Nebennieren von 0,15 g. Das Controlthier (370 g) hatte eine Thymus von 0,26 g, eine Schilddrüse von 0,12 g, Nebennieren von 0,16 g.

**IV.** Bei einem 19 Tage alten Hunde von 600 g wird die 1 g schwere Schilddrüse eines erwachsenen Hundes und ca. 2 Monate später 2 weitere Schilddrüsen eines erwachsenen Hundes am Halse und an der Brust eingepflanzt. Bei der Section des ca. 4 Monate alten ca. 1850 g schweren Thieres wog seine Thymus 1 g, die Thyreoidea 0,4 g, während das etwas besser gediehene Controlthier (von 2100 g) eine Thymus von 2 g, eine Thyreoidea von 0,75 g zeigte.

Was die Einpflanzung von Thymusgewebe bei jungen Hunden und eine allfällige hierdurch geweckte Hyperplasie der Schilddrüse betrifft, so habe ich zur Zeit, als ich diese Einpflanzungsversuche zur Controle der Angaben Gebele's vom Vicariiren von Thymus und Schilddrüse unternahm, leider noch nicht systematisch auf die Grösse der Schilddrüse geachtet. Ich finde nur bei einem solchen Versuche die Bemerkung im Protokoll, dass die Schilddrüse auffällig gross und blutreich, über 1 g schwer, bei einem so operirten Thiere gefunden wurde.

Es sind aber in neuerer Zeit Versuche von Thymuseinpflanzung und zwar von sogenannter persistirender Thymus basedowkranker Menschen bei jungen Hunden von E. Bircher (Centralbl. für Chirurgie. 1912. Nr. 5) ausgeführt worden, und E. Bircher berichtet hierüber, dass er bei 5 Hunden mehrere Wochen nach Implantation lebenswarmer Thymus eine sichtbare Anschwellung der Schilddrüsen (sowie ausgeprägte Basedowsymptome) erzielen konnte.

Ferner wissen wir aus der menschlichen Pathologie, dass Thymusvergrösserung sowohl bei Basedow als auch bei einfachem Kropf (Verdun, Gluck) sowie bei Myxoedem (Stilling, Souques) beobachtet wurde.

Wenn auch die vorliegenden Versuche die concomittirende Hyperplasie

von Thymus und Schilddrüse experimentell noch nicht mit der gleichen Schärfe zum Ausdruck bringen, wie dies von Thymus und Schilddrüse bei der Atrophie resp. Verkleinerung dieser Organe der Fall ist, so machen sie doch auch hier diese gleichsinnige Beziehung wahrscheinlich, so dass man sagen kann, dass in der Natur keine gegenseitige Vertretung von Thymus und Schilddrüse existiert, sondern vielmehr ein functioneller Parallelismus, eine functionelle Synergie zwischen den beiden Organen zu bestehen scheint, die es mit sich bringt, dass im Allgemeinen einer kleinen Schilddrüse auch eine kleine Thymus, einer grossen Schilddrüse wiederum eine grosse Thymus entspricht.

### V. Thymus und Geschlechtsapparat.

Die Frage von der verzögerten Rückbildung der Thymus, die sog. Thymuspersistenz, ist eine vorwiegend die Klinik des Morbus Basedowii sowie die Lehre vom Status thymicus interessierende Erscheinung, die an späterer Stelle eingehender besprochen werden soll.

Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass ebenso wie eine Persistenz der Thymusdrüse durch eine Vergrösserung der Schilddrüse ausgelöst wird, andererseits nach den herrschenden Anschauungen Thymuspersistenz auch durch den Wegfall der Keimdrüse, durch Castration hervorgerufen werden kann.

Nachdem die normale Rückbildung der Thymus, die Thymusinvolution, erfahrungsweise mit der Entwicklung des Geschlechtsapparates zusammenhängt, resp. in der Pubertätszeit sich abspielt, würde die Verknüpfung von Castration und Thymuspersistenz auf den Zusammenhang der Thymus mit einer weiteren endokrinen Drüse, der Keimdrüse, hinweisen.

Nachdem zunächst Calzolari im Jahre 1898 darauf hingewiesen hatte, dass beim Kaninchen einige Monate nach der Castration eine deutliche Gewichtszunahme der Thymus des castrirten Thieres gegenüber der des Controlthieres festgestellt werden kann, berichtete Henderson über Untersuchungen an der Thymus einer grösseren Reihe castrirter Rinder. Er ermittelte, dass das Thymusgewicht bei castrirten Thieren oft mehr als doppelt so gross ist als bei unverschnittenen Rindern, und dass die Castration auch beim Meerschweinchen ein gleiches Ergebniss habe.

Ueber den Zusammenhang von Thymus und Geschlechtsorgan beim Meerschweinchen hat N. Paton im Jahre 1904 zunächst in Gemeinschaft mit Goodall und weiter im Jahre 1911 allein Versuche angestellt. Bei castrirten Männchen über 300 g fand Paton die Thymus deutlich grösser: 0,49 g gegen 0,36 g der Controlthiere, bei ovariectomirten Weibchen war der Einfluss auf die Thymus nicht bemerkbar. Dagegen fanden Paton und Goodall nach Thymuswegnahme bei nicht geschlechtsreifen Meerschweinchen zwischen 125—200 g eine Vergrösserung des Hodens vor (0,23 g gegen 0,18 g). Bei Meerschweinchen zwischen 200—300 g war der Hoden nach Thymuswegnahme etwas kleiner als normal.

Paton glaubt, dass Thymus und Hoden bei nicht geschlechtsreifen Meerschweinchen in gemeinsamer Beziehung zum Wachsthum stehen und ein Organ nach Wegnahme des anderen compensatorisch sich vergrössere.

In umfassender Weise hat U. Soli (1909) die Beziehung von Thymus und Genitale beim Meerschweinchen und Kaninchen und insbesondere bei Hühnern studirt. Bei thymektomirten Hähnen fand Soli in 90 pCt. den Hoden wesentlich gewichtsärmer, bis zu einem Drittel von dem des Controlhahns. Andererseits fand Soli bei Kapaunen nach Castration deutliche Vergrösserung der Thymus gegenüber den Controlthieren. Die zum Belege gelieferten Bilder sind sehr überzeugend.

Squadri hat (1910) im Schlachthofe zu Modena die Thymus von Rindern nach der Castration untersucht und fand, dass die Castration beim Rinde bis gegen das 4. Jahr hin die Rückbildung der Thymus verzögert, die Thymus oft bis zum Doppelten der Controlthierthymus vergrössert ist und auch histologisch den juvenilen Gewebscharakter bewahrt.

Tandler und Grosz (1908—1910) fanden nach frühzeitiger Castration bei Rehböcken, bei der Ziege und beim Hunde die Thymus länger persistiren, ebenso bei menschlichen Castraten und Eunuchoiden.

Gellin hat (1910) auf Anregung Hammar's das Verhalten der Thymus beim Kaninchen nach Castration in den verschiedenen Wachstumsperioden studirt und fand sowohl bei Kaninchen, die im frühen Alter castrirt wurden, als auch bei denen, die nach Eintritt der Geschlechtsreife castrirt wurden, eine Vergrösserung der Thymus vor, die vorwiegend auf Steigerung des Parenchymwerthes dieses Organs bezogen werden musste.

Nach den Versuchen von Hart und Nordmann zeigten thymektomirte Hunde eine Atrophie ihrer Keimdrüsen, fehlende Spermiogenese oder rudimentäre Follikelbildung. Die thymektomirten Männchen belegten nicht, die Weibchen wurden nicht läufig.

Lucien und Parisot fanden ähnlich wie Soli bei thymektomirten Kaninchen ein kleineres Gewicht der Hoden (0,70 g gegen 4,25 g) und der Ovarien (0,11 gegen 0,16 g des Controlthieres), während Grimani keinen Zusammenhang von Thymus und Hoden feststellen konnte.

In meinen eigenen Versuchen konnte ich bei Hunden nach Thymus-exstirpation eine deutliche Verkleinerung der Hoden, nach Castration ein längeres Persistiren der Thymus feststellen.

Sieht man von den gegentheiligen Angaben Paton's bei Meerschweinchen unter 200 g ab, so haben die übrigen Autoren in einheitlicher Weise nach Ausschaltung der Thymus eine deutliche Verkleinerung der Hoden beobachtet, während andererseits im scheinbaren Gegensatz dazu nach dem grossen Untersuchungsmaterial der Schlachthöfe sowie nach dem Ergebniss der Thierversuche festgestellt wurde, dass die Castration von einer deutlichen Vergrösserung resp. Persistenz der Thymus gefolgt ist.

## VI. Die Beziehung der Thymus zu den übrigen Drüsen mit innerer Secretion.

Was nun das Verhalten der übrigen Drüsen mit innerer Secretion: Hypophyse, Nebenniere und Pankreas, nach Thymuswegnahme betrifft, war U. Soli der Erste, der bei Hühnern das Verhalten der Hypophyse nach Thymus-exstirpation genauer studirte. Soli fand unter 10 Paar

Hühnern nach Thymusexstirpation 6 mal eine grössere Hypophyse als beim Controlthier. Und zwar fand sich diese Hypophysenvergrösserung in allen jenen Fällen, wo nach der Thymuswegnahme auch eine Wachstumshehmung des Hodens aufgetreten war.

So leitet bereits Soli selbst den Verdacht darauf, dass die Hypophysenvergrösserung nicht so sehr direct mit der Thymuswegnahme, als vielmehr secundär mit der durch diese hervorgebrachten Hodenatrophie zusammenhängen dürfte. Auf den innigen Zusammenhang von Castration und Hypophysenvergrösserung haben Comte, Fichera, Erdheim und Stumme aufmerksam gemacht; auch Tandler und Grosz haben in ihren Untersuchungen an Skopzen eine Vergrösserung der Hypophyse nachweisen können.

Weiter haben Lucien und Parisot bei Kaninchen nach Thymusexstirpation das absolute und relative Gewicht der Hypophyse festgestellt, ohne eine deutliche Aenderung gegenüber der Norm nachweisen zu können. Auch Ch. Perier vermisste bei Kaninchen nach Thymuswegnahme eine Gewichtsveränderung der Hypophyse und fand nur mikroskopisch eine Vermehrung der chromophilen Zellen derselben vor.

Was die Correlation zur Nebenniere betrifft, fand Soli bei 11 Paar Hühnern nach Thymuswegnahme 6 mal eine Vergrösserung, 5 mal eine Verkleinerung der Nebenniere, nach Lucien und Parisot scheint aber die Thymusexstirpation beim Kaninchen keinen Einfluss auf die Nebennieren auszuüben.

Das Pankreas fanden Klose und Vogt bei thymuslosen Hunden deutlich grösser als bei Controlthieren, und Lucien und Parisot fanden auch die Leber und Milz thymektomirter Kaninchen vergrössert.

Ueberblickt man die vielfältigen Beziehungen, welche die Thymus anscheinend mit der ganzen Reihe endokriner Drüsen unterhält, so muss man, wie ich bereits Eingangs erwähnt habe, sagen, dass nur ein kleiner Theil dieser Zusammenhänge, und zwar die Beziehung der Thymus zur Schilddrüse und zum Geschlechtsapparat auf constanten und zahlreichen anatomischen Befunden beruht und auch durch klinische Erfahrung gestützt wird. Es wird sich deshalb empfehlen, insbesondere diese Beziehungen bei Erwägung der klinischen Bedeutung der Thymus im Auge zu behalten und die entfernteren Relationen der Thymus zu den übrigen Organen zur Seite zu stellen.

## VII. Die Thymuspersistenz beim Morbus Basedowii.

Ein specielles klinisches Interesse knüpft sich an die Frage, welche Bedeutung der vergrösserten Thymus in der Pathologie des Morbus Basedowii zukommt und in welcher Beziehung dieser Befund zu dem bei dieser Krankheit häufig vorkommenden Narkosetod steht. Auch der vielfach bestätigte Zusammenhang von Castration und Thymuspersistenz fordert dazu auf, eine plausible und möglichst einfache Erklärung für diese Erscheinung zu suchen.

Seitdem insbesondere Gierke, Hedinger, Mönckeberg und Rössle auf das häufige Vorkommen einer vergrösserten Thymus bei der Section solcher Basedowfälle hingewiesen hatten, die in der Narkose zu Grunde

gegangen waren, wurde die Thymuspersistenz beim Basedow immer häufiger nachgewiesen. Zur Erklärung derselben wurde zunächst die Hypothese v. Hansemann's (1905) herangezogen, nach welcher die Thymus zur Schilddrüse im Verhältniss einer regionären Lymphdrüse stehen und deshalb leicht bei einer erkrankten Schilddrüse anschwellen soll.

Dieser Annahme v. Hansemann's widersprechen aber alle neuen Feststellungen über die Natur der Thymus sowie das experimentelle Ergebniss, dass auch eine Aplasie der Schilddrüse eine Atrophie der Thymus und umgekehrt zur Folge hat.

Wenn wir die pathologische Vergrösserung der Schilddrüse beim Basedow als den constantesten Befund und die eigentliche Ursache dieser Krankheit ansehen, so können wir uns die dabei so häufig vorkommende Thymusvergrösserung am einfachsten in der Weise zurecht legen, dass wir annehmen, dass die Thymushyperplasie mit der pathologischen Vergrösserung der Schilddrüse zusammenhängt und vorwiegend auf Grund der functionellen Synergie, die zwischen diesen beiden Organen besteht, zu Stande kommt. Wir müssen uns vorstellen, dass durch die regere Thätigkeit der Schilddrüse auch eine erhöhte Arbeitsleistung der lirten Thymus veranlasst wird.

Diese Art der Entstehung der Thymushyperplasie beim Basedow hätte allerdings zur Voraussetzung, dass man annehmen müsste, dass die Anfänge der Schilddrüsenveränderung in solchen Fällen noch in eine Zeit zurückreichen, in welcher die Thymus noch nicht völlig zurückgebildet war oder noch leicht zur Revivescenz (zum neuerlichen Wachsthum) gebracht werden konnte.

Das scheint nun thatsächlich mit dem Ergebniss neuer anatomischer Untersuchungen an Basedowstrumen zu stimmen. A. Kocher hat in mehr als 600 Fällen von Morbus Basedowii die exstirpirten Schilddrüsen untersucht und gefunden, dass die Basedowstruma sich häufig an früher bestandene Anomalien der Schilddrüse, an eine colloidale Hyperplasie anschliesst. Viele Basedowschilddrüsen zeigten, dass schon früher eine Struma bestanden haben muss, und Kocher spricht davon, dass man direct eine anatomische Disposition zum Basedow unterscheiden könne.

Bei solchen disponirten Individuen hat die Schilddrüse noch den kindlichen Typus des Wachsthumstadiums beibehalten, statt in das Ruhestadium des Erwachsenen einzutreten. Klinisch zeigen nach Holmgreen zum Basedow disponirte Individuen häufig ein rasches und abnorm graciles Knochenwachsthum. Die Persistenz der Thymus wird sich insbesondere in solchen Fällen Basedow'scher Krankheit leicht entwickeln können, in welchen die Anomalie der Schilddrüse bis in die Jugendzeit zurückreicht. Da wir aber mit Hammar anzunehmen haben, dass auch über die eigentliche Wachsthumperiode hinaus die Thymus ihr functionelles Vermögen nicht völlig eingebüsst hat, so steht der Vorstellung nichts im Wege, dass in besonderen Fällen auch noch später eine nachträgliche Wucherung der Thymus, eine sogenannte Reviviscenz eintreten kann.

Hierbei würde auch verständlich werden, dass die mit Thymuspersistenz verbundenen Fälle von Basedow als länger bestehende Erkrankungen

auch die schwereren und hochgradigeren Fälle darstellen, und der Gefahr der Narkose mehr als die anderen unterliegen.

Die Hyperplasie der Thymusdrüse beim Basedow ist aber nur eine secundäre, von der Anomalie der Schilddrüse abhängige Erscheinung und ist nicht als ein der Schilddrüsenerkrankung ätiologisch gleichwerthiges Phänomen aufzufassen. Es dürfte darum auch nicht das Bedürfniss vorliegen, einen besonderen primären „Thymus-Basedow“ anzunehmen.

Wenn in der Literatur vielfach Nachrichten vorliegen, die über Besserung, ja sogar Heilung von Basedowsymptomen nach Thymusfütterung berichten, so z. B. die Fälle von Owen, v. Mikulicz, Cunningham, Edes, so ist in diesen Fällen die therapeutische Wirkung der Thymus auf die Schilddrüse wahrscheinlich ähnlich zu erklären, wie auch vielfach bei gewöhnlichem Kropfe von einer durch verfütterte Thymus erzielten Heilwirkung von v. Mikulicz (10 Fälle mit 9 Besserungen), v. Reinbach (30 Fälle mit 20 Besserungen), ferner von Galdi, Kunnicut und Abrahams berichtet wird.

In der letzten Zeit wurde sogar beim Morbus Basedowii von Capelle und Bayer, von Garrè (in 2 Fällen) eine Exstirpation der Thymusdrüse vorgenommen und über günstige Erfolge dieses Eingriffes berichtet. Wenn man sich die Thierversuche ins Gedächtniss zurückruft, in welchen Wegnahme der Thymus eine deutliche Verkleinerung der Schilddrüse zur Folge hatte, wird man das Zustandekommen dieses Erfolges verstehen lernen.

Ob aber die Chirurgie die weniger gefährliche Thymusexstirpation als Ersatz oder Hilfsoperation beim Morbus Basedowii für die ätiologisch richtigere Verkleinerung der krankhaft veränderten Schilddrüse wird practiciren können, das müssen erst weitere und zahlreichere Erfahrungen bei dieser Erkrankung lehren.

Die functionelle Beziehung, welche sowohl von Seiten der Thymus als auch von Seiten der Schilddrüse zum Geschlechtsapparate besteht, dürfte ebenfalls in der Pathogenese der Basedow'schen Krankheit eine Rolle spielen.

Es ist eine oft bestätigte Erscheinung, dass die normale Rückbildung der Thymus an die Geschlechtsreife geknüpft ist, und dass Schwäche oder Wegfall der Keimdrüsen Störungen der normalen Rückbildung der Thymus zur Folge hat.

Andererseits wissen wir aber, dass Veränderungen am Genitale, z. B. Störungen der Menstruation, Gravidität und das Einsetzen des Klimakteriums auch mit Veränderungen der Schilddrüse, einer Anschwellung und Vergrößerung derselben, verknüpft sind. Wir können dann um so leichter verstehen, dass solche Anomalien eine anatomische Disposition zur Entwicklung eines Morbus Basedowii an der Schilddrüse auslösen und warum der Basedow häufiger bei Frauen vorkommt, welche auch sexuellen Störungen öfter unterworfen sind.

Besteht einmal in der Jugendzeit eine pathologische Veränderung der Schilddrüse, dann ist damit auch eine Gelegenheit zur Hemmung der Rückbildung bei der functionell verbundenen Thymusdrüse gegeben, und wir brauchen für die Erklärung der Thymuspersistenz nicht erst eine

besondere Einwirkung des Geschlechtsapparates auf die Thymus in Anspruch zu nehmen, von dem es schwer verständlich wäre, wieso einmal die Exstirpation der Thymus eine Atrophie der Keimdrüse, andererseits aber wiederum im Gegensatz hierzu eine Atrophie des Genitales, eine Hyperplasie der Thymus hervorbringen sollte.

Dagegen würde es einfacher sein, anzunehmen, dass die Anomalie des Geschlechtsapparats zunächst vergrößernd auf die Schilddrüse wirkt, und dass dann in einem solchen Falle secundär von der vergrößerten Schilddrüse eine Thymushyperplasie geweckt wird, die also nur indirect mit der Schwäche des Genitales zusammenhängt. Für eine derartige Vorstellung sprechen auch die Versuche von Tescione (1904), der bei ovariectomierten Hündinnen 2—3 Monate nach der Castration eine Hypertrophie der Schilddrüse und eine Zunahme ihres Colloidgehaltes nachweisen konnte.

Bewährt sich diese Annahme in speciellen experimentellen Ueberprüfungen, dann könnte die scheinbare Unstimmigkeit in der Beziehung von Thymus und Genitale beseitigt werden, und es könnte das Vorkommen einer vergrößerten Thymus bei manchen Fällen von Basedow und nach der Castration aus einem einheitlichen Gesichtspunkte: der wechselseitigen Beziehung von Thymus und Schilddrüse erklärt werden, welche die Correlation der Thymus zu allen übrigen endokrinen Drüsen an Intensität zu übertreffen scheint.

### **Zusammenfassung.**

Aus den bisherigen Versuchen über die biologische Bedeutung der Thymus beim Säugethiere ergibt sich, dass dieses Organ sowohl entwicklungsgeschichtlich als physiologisch dem Schilddrüsenapparat am nächsten steht, mit welchem es zu einer gemeinsamen Gruppe, „der Gruppe der branchiogenen Organe“ gehört.

Die Verwandtschaft mit der Schilddrüse prägt sich vornehmlich dadurch aus, dass die Thymus ähnlich wie die Schilddrüse sowohl zum Knochensystem als auch zum Nervensystem und insbesondere zum Pupillarapparat des Auges in functioneller Beziehung steht.

Die Ausfallserscheinungen nach Thymusexstirpation treten nur nach frühzeitiger und vollständiger Wegnahme dieses Organs auf und scheinen in ursächlichem Zusammenhang mit einer Störung des Kalkstoffwechsels zu stehen. Sie sind weniger intensiv als die Ausfallserscheinungen nach Schilddrüsenwegnahme, entwickeln sich wesentlich langsamer als diese und haben meist nur einen vorübergehenden Charakter.

Die Ausfallserscheinungen können sich wahrscheinlich dadurch leicht zurückbilden, dass für die normalerweise sich involvirende Thymus andere Drüsen mit innerer Secretion, in erster Linie die Schilddrüse die Function übernimmt und das zunächst von der Thymus geleitete gleichförmige Wachsthum des Körpers nun in weiterer Richtung ausbaut.

In diesem Sinne stehen Thymus und Schilddrüse zueinander im Verhältnisse zweier zusammen wirkender Organe, ohne dass eigentlich ein Organ das andere vertreten kann. Die Beobachtung von Concetti



(Riv. clin. ped. 1911), dass die meisten Kinder nach der Geburt einen Hypothyreoidismus darbieten, würde zu Gunsten der Anschauung sprechen, dass in der ersten Lebenszeit hauptsächlich die Thymus die Wachsthumsvorgänge leitet.

Die normale Involution der Thymus in der Pubertät steht mit der selbständigen Entwicklung des Geschlechtsapparates in Beziehung.

Die Betheiligung des Lymphapparats des Körpers an der normalen Entwicklung der Thymus, an der Umwandlung ihres ursprünglich epithelialen Charakters, hat ausser der Correlation der Thymus zu den Drüsen mit innerer Secretion auch eine frühzeitige Beziehung der Thymus zum Lymphapparat des Körpers zur Folge.

Das feine Reagiren der Thymus auf allgemeine Ernährungsstörungen, auf constitutionelle Diathesen, hängt mit dieser Beziehung zum Lymphapparat zusammen.

Die gelegentliche Betheiligung der Thymus am Krankheitsbilde des Morb. Basedowii ist secundärer Natur. Sie wird wahrscheinlich durch eine frühzeitige Störung und Vergrößerung der Schilddrüse ausgelöst, die dann zu einer gleichsinnigen Vergrößerung der Thymus führt.

Die Bedeutung des Status thymicolymphaticus, seine Beziehung zu plötzlichen Todesfällen dürfte erst durch weitere experimentelle Untersuchungen Aufklärung erhalten.

---

### Litteratur.

- Asher, L., Discussion zum Vortrage Kraus und Kocher über Schilddrüse. Verhandlungen des Congr. f. inn. Med. München. Wiesbaden 1906. S. 118.
- Aschner, B., Function der Hypophyse. Pflüger's Archiv. 1912.
- Ascoli und Legnani, Die Folgen der Exstirpation der Hypophyse. Münchener med. Wochenschr. 1912. No. 10.
- Basch, K., Ueber Thymusausschaltung. Wiener klin. Wochenschr. 1903.
- Derselbe, Beiträge zur Physiologie der Thymus. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906, S. 289 und 1908, S. 668.
- Derselbe, Monatschr. f. Kinderheilk. 1908.
- Derselbe, Lotos 1908. Diese Zeitschr. 1905.
- Basch, K. und A. Rohn, Zum physikalischen Nachweis der Thymus. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1843.
- Baum, Die Thymusdrüse des Hundes. Zeitschr. f. Tiermedicin. 1891. S. 349.
- Bircher, E., Zur experimentellen Erzeugung des M. Basedowii. Centralbl. f. Chir. 1912. No. 5.
- Blumreich und Jacoby, Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse. Pflüger's Archiv f. d. ges. Phys. 1896.
- Boccia, Stato istologico del timo dopo la tiroidectomia. La pediatria. 1911. p. 680.
- Bracci, Timo e ricambio del calcio. Riv. clin. ped. 1905. p. 572.
- Cadeac und Guinard, Quelques remarques sur la rôle du thymus. Compt. rend. soc. biol. 1894. p. 508.
- Calzolari, Recherches expérim. sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. Arch. ital. de Biologie. 1898. p. 71.
- Capelle und Bayer, Thymektomie bei M. Basedowii. Beiträge z. klin. Chir. 1911. S. 214.
- Comte, Contribution à l'étude de l'hypophyse. Ziegler's Beiträge. 1908.

- Cozzolino, Deformazione dell scheletro degli arti nei giov. conigli in seguito al ablazione del timo. *La pediatria*. 1903.
- Concetti, Hypotiriodismo et distiriodismo nell età infantile. *Riv. clin. ped.* 1911. p. 681.
- Cunningham, Text book of anatomy. 1902. p. 1156.
- Edes, citirt nach U. Soli. Modena 1909.
- Erdheim, Ueber einige menschl. Kiemenderivate. *Ziegler's Beiträge*. Bd. 38.
- Erdheim und Stumme, Ueber Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. *Ziegler's Beiträge*. 1898.
- Fichera, Sulla distruzione del ipofisi. *Lo Sperimentale*. 1905. p. 59.
- Fischl, Rudolf, Beiträge zur Frage der Bedeutung der Thymus. *Diese Zeitschr.* 1905.
- Frölich und Chiari, Erregbarkeitsänderung des vegetativen Nervensystems nach Kalkentziehung. *Archiv f. exp. Path.* 1911. H. 3/4.
- Galdi, Le thymus dans le traitement du goitre exophthalmique. *Il manocomio moderno*. 1897.
- Garrè, Thymektomie bei Morb. Basedowii. *Versammlung d. deutschen chir. Gesellschaft*. 1911.
- Gebele, H., Ueber die Thymuspersistenz beim Morb. Basedowii. *Beiträge z. klin. Chir.* 1910. S. 71.
- Gellin, Die Thymus nach Exstirpation bezw. nach Röntgenbestrahlung der Geschlechtsdrüsen. *Diese Zeitschr.* 1910. S. 71.
- Gierke, Die Persistenz und Hypertrophie der Thymus bei Basedow. *Münchener med. Wochenschr.* 1907. S. 775.
- Gley, Suppléance supposée de la thyroïde par le thymus. *Compt. rend. soc. biol.* 1894 und 1909, p. 1017.
- Gluck, Thymuspersistenz bei Struma hyperplastica. *Berliner klin. Wochenschr.* 1894. S. 670.
- Grimani, Sugli effetti del trapianto del timo e sulle correlazioni fra timo e testicoli. *Arch. di anatomia patol.* 1906.
- Haberfeld und Schilder, Die Tetanie des Kaninchens. *Mittheil. aus den Grenzgebieten d. Med. u. Chir.* 1909. S. 727.
- Hammar, A., Zur Histogenese und Involution der Thymus. *Anat. Anzeiger*. 1905.
- Derselbe, Fünfzig Jahre Thymusforschung. Wiesbaden 1910.
- v. Hanseman, Schilddrüse und Thymus beim M. Basedowii. *Berliner klin. Wochenschr.* 1905. S. 65.
- Hart und Nordmann, Experimentelle Studien über die Bedeutung der Thymus. *Berliner klin. Wochenschr.* 1910. No. 18.
- Hedinger, Thymustod und Status lymphaticus. *Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte*. 1909.
- Henderson, On the relationship of the thymus and sexual organs. *Journ. of Physiolog.* 1904. p. 222.
- Holmgreen, citirt bei A. Kocher. *Virchow's Archiv*. 1912.
- Intaka Con, Hypophysenstudien. *Ziegler's Beiträge*. 1909.
- Klose und Vogt, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. *Beiträge z. klin. Chir.* 1910.
- Kocher, A., Die histologischen Veränderungen der Schilddrüse beim Morb. Basedowii. *Virchow's Archiv*. 1912.
- Kohn, A., Studien über die Schilddrüse. *Archiv f. mikr. Anatomie*. 1895 und 1897.
- Lucien und Parisot, Contribution à l'étude des fonctions du thymus. *Archiv. de méd. expérim. et d'anatomie pathol.* 1910. Jaenner.
- O. Loewi, Neue Function der Pankreas. *Archiv f. exp. Path.* 1908. S. 87.
- Maresch, Congenitaler Defect des Schilddrüse. *Zeitschr. f. Heilk.* 1898. S. 250.
- Mac Lennan, Alex, An experim. investigation into the function of the thymus gland. *Glasgow med. Journal*. 1908. August.

- Matti, Ueber die Wirkung experimenteller Thymusausschaltung. Mittheil. aus den Grenzgeb. inn. Med. u. Chir. 1912.
- v. Mikulicz, Ueber Thymusfütterung bei Kropf und Basedow. Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 337.
- Moenckeberg, Persistirende hypertroph. Thymus bei M. Basedowii. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 1278.
- Nordmann, Experimentelle Studien über die Thymusdrüse nebst Bemerkungen zu der Meltzer'schen intratrachealen Insufflation. Archiv f. klin. Chir. Bd. 92. H. 4.
- Owen, Thymus feeding in exophthalmic goitre. British med. Journal. 1896. p. 1017.
- Paton, N., The thymus and sexual organs. Journal of Physiology. 1911. p. 267.
- Paton und Goodall, Contribution to the physiol. of the thymus. Journ. of Physiol. 1907. p. 94.
- Pepere, Di unsystema paratireoideo accessorio (timico). Giorn. Accad. Med. Torino. 1907.
- Perrier, Ch., Modifications histol. de l'hypophyse et de la rate consécutive à la thyrectomie. Rev. méd. de la Suisse Romande. No. 10.
- Ranzi und Tandler, Ueber Thymusexstirpation. Wiener klin. Wochenschr. 1909. S. 980.
- Reinbach, Ueber die Erfolge der Thymusfütterung bei Kropf. Mittheil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1896. S. 202.
- Rocaz und Cruchet, Neurolog. Centralbl. 1903.
- Rössle, Ueber Hypertrophie und Organcorrelation. Münchener med. Wochenschr. 1908. S. 377.
- Schilder, Paul, Ueber die Missbildungen der Schilddrüse. Virchow's Archiv. 1911. S. 246.
- Stilling, citirt nach U. Soli.
- Soli, U., Contribution alla funzione del timo. Modena 1909.
- Sommer und Floercken, Ueber die Function der Thymus. Phys.-med. Gesellsch. Würzburg 1908.
- Souques, citirt nach U. Soli.
- Squadrini, Il comportamento del timo nelle varie età della vita. Patologica No. 28.
- Tandler und Grosz, Untersuchungen an Skopzen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 277.
- Tescione, Annales ital. Gynaecolog. Napoli 1904.
- Verdun, Pathogénie de cretinisme. Thèse de Paris. 1864.
- Wagner, Ueber die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. Wiener med. Blätter. 1884. No. 20.
- Wiener, H., Ueber den Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. Diese Zeitschr. 1909. S. 305.
- Worms und Pigache, Etat histol. du thymus après la thyroïdectomie. Compt. rend. soc. biol. Bd. 67. p. 500.
-