

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität des Saarlandes

Wirkung von Thymuspräparaten an thyreopriven Meerschweinchen

Von
J. COMSA

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 26. Juli 1956)

Das Thymuspräparat von BEZSSONOFF und COMSA⁴ wurde schon in unphysiologischen Mengen normalen Meerschweinchen eingespritzt. Länger dauernde Behandlung mit täglich 100 Einheiten von diesem Präparat hatte hauptsächlich folgende Resultate:

1. Das Wachstum der Tiere war signifikant beschleunigt⁶.
2. Die Geschlechtsreife war verzögert. Die Zeit zwischen der Geburt und der ersten Brunst (bei normalen Tieren 40 ± 8 Tage) war bei den behandelten Tieren 65 ± 9 Tage lang. Bei Männchen war gleichfalls die Maturation der Keimzellen verspätet.
3. Die Schilddrüse war nach 5 Tagen Behandlung schwach angeregt (etwa dem Grad ++ von JUNKMANN u. SCHOELLER¹¹ entsprechend). Länger dauernde Behandlung (20—40 Tage) hatte die Ruhigstellung der Schilddrüse zur Folge. Nach 120 Tagen Behandlung war die Schilddrüse ausgesprochen atrophisch; die Follikel zeigten meistens Speicherbilder und stellenweise degenerative Veränderungen (einzelne Zellen nekrotisch und in das Lumen desquamiert).
4. In der Hypophyse nahm nach 15—28 Tagen die Anzahl der basophilen Zellen zu und die eosinophilen Zellen verloren ihre Granula. Nach 80—110 Tagen waren die Basophilen verschwunden und die Eosinophilen stark vermehrt (diese Veränderungen erinnern an die Folgen des Sojakropfes, wie sie GRIESBACH u. Mitarb¹¹ beschrieben haben). In kurzen Versuchen war die thyreotrope Wirkung in der Hypophyse vermindert und im Urin vermehrt, in langen Versuchen umgekehrt³.
5. In der Nebenniere stieg der Gehalt an Ascorbinsäure und an Cholesterin um mehr als 90%, also die Wirkung des Thymus war dem Sinn nach der des ACTH entgegengesetzt. Wir konnten daraus schließen, daß der Thymus die Nebennierenrinde ruhig stellt. Parallel dazu wurde die Nebennierenrinde verkleinert und das Nebennierenmark vergrößert gefunden⁷.

6. Im Blut, im Knochenmark und in der Milz stieg die Anzahl der Lymphocyten. Die Anzahl der Eosinophilen nahm im Blut und in der Milz ab. Im Knochenmark nahm sie zu, und zwar nur die ausgereiften Formen. Dies ließ vermuten, daß der Austritt der Eosinophilen aus dem Knochenmark gehemmt war⁹.

Unter diesen Folgen der Thymusbehandlung erinnern einige an die Folgen der Behandlung mit strumigenen Pharmaka oder selbst an Folgen der Exstirpation der Schilddrüse, zum Beispiel die morphologischen Veränderungen der Hypophyse und der Nebennieren (siehe Literatur unter ⁵). Andere wieder verlaufen beim thyreopriven Tier entgegengesetzt, zum Beispiel die Anzahl der Lymphocyten. Nun ist bekannt, daß das Thymuspräparat von BEZSSONOFF und COMSA die Wirkung des Thyroxins hemmt⁴. Es war also von Interesse, nachzuprüfen, wieweit die Wirkungen der unphysiologischen Mengen dieses Präparates über die Schilddrüse verlaufen.

Methodik

70 männliche Meerschweinchen im Gewicht von 180 ± 10 g wurden benutzt. Den Tieren wurde die Schilddrüse unter Ätherrausch exstirpiert. Vom folgenden Tag an bekamen 30 Tiere täglich Thymusextrakt (BEZSSONOFF-COMSA) injiziert, in täglichen Mengen von 100 Meerschweincheneinheiten pro 100 g Lebendgewicht.

Der Thymusextrakt von BEZSSONOFF u. COMSA wird aus einem sauren Extrakt durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat gewonnen und weiterhin durch Dialyse und isoelektrische Fällung gereinigt. Er gibt die Biuretreaktion. Er wird weder durch Trichloressigsäure noch durch Phosphorwolframsäure gefällt. Er enthält weder Phosphor, noch freie -SH-Gruppen.

Anfänglich wurde der Extrakt von BEZSSONOFF u. COMSA durch Rektifikation eines nach ASHER¹ hergestellten Extraktes präpariert. Die Wirksamkeit dieser Extrakte wurde demonstriert, indem gezeigt wurde, daß die ASHERsche Fraktion und nur diese die Folgen der Thymektomie beim Meerschweinchen beheben kann. In derselben Dosierung erwiesen sich ähnliche Extrakte aus Lymphknoten und Milz unwirksam³. Die Substitutionstherapie der thymopriven Störungen ist auch durch den Extrakt von BEZSSONOFF u. COMSA möglich⁴.

Folgende Untersuchungen sind ausgeführt worden:

1. Morphologische Untersuchung des mit Herzpunktion gewonnenen Blutes mit der herkömmlichen Methodik.
2. Morphologische Untersuchungen der Ausstriche von Milz und Knochenmark (MAY-GRÜNWARD-GIEMSA).
3. Histologische Untersuchung der Hypophyse (HELLY, Färbung nach IGNESTI) und des Thymus (HELLY, Hämatoxylin — Eosin).
4. Bestimmung des proteingebundenen Blutjods, fraktioniert nach SOMOGYI¹⁵ und MAN¹², bestimmt nach CHANEY² im zusammengelegten Serum der 5 Tiere.
5. Zur Untersuchung der Nebenniere wurde das Material folgendermaßen verteilt:

In zwei linken Nebennieren wurde das relative Gewicht der Rinde und des Marks nach der Papiergewichtsmethode bestimmt (HELLY, Hämatoxylin-Eosin, Transversalschnitte).

In vier linken Drüsen wurde individuell der Gehalt an Ascorbinsäure bestimmt (ROE¹³). Die restlichen Drüsen wurden im Kumagawa mit Alkohol extrahiert. Der

Extrakt wurde in Äther aufgelöst, getrocknet und gewogen. Nach Ausfällen der Phosphatidfraktion (Extrakt, aufgelöst in Chloroform, in die zehnfache Menge eisgekühltes Aceton gegossen; 2 Std im Kühlschrank; zentrifugiert) wurde im restlichen Extrakt das Cholesterin nach LIEBERMANN bestimmt (das Aceton-Chloroform-Gemisch abdestilliert und der Rückstand in Alkohol gelöst).

Diese Untersuchungen wurden nach 5, 10, 16, 27, 38, 50 und 80 Tagen an jeweils 5 behandelten und 5 unbehandelten Tieren ausgeführt. Die hämatologischen Untersuchungen in den 38 Tage-

Gruppen gingen durch technische Störungen verloren.

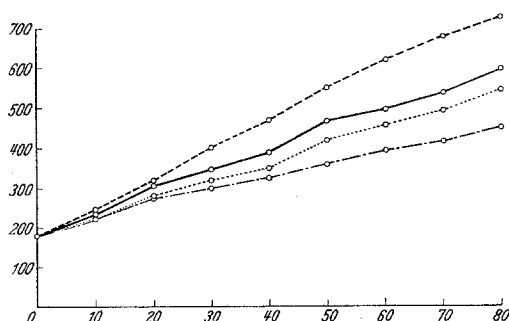


Abb. 1. Gewichtskurve der thyreopriven hyperthymisierten Meerschweinchen. ○—○ normale Tiere, ○-----○ normale, hyperthymisierte Tiere, ○.....○ thyreoprive, unbehandelte Tiere, ○—·—·○ thyreoprive, hyperthymisierte Tiere. Abszisse: Versuchsdauer (Tage), Ordinate: Gewicht (Gramm). Mittelwert von jeweils 8 individuellen Werten

Ergebnisse

1. *Das Wachstum* der thyreopriven Tiere wurde durch die Thymusinjektionen signifikativ verlangsamt (siehe Kurve Abb. 1). Der Allgemeinzustand dieser Tiere war im ganzen schlecht. Sie waren ausgesprochen schlaff, fraßen wenig und magerten ab. (Es ist bekannt, daß

die Exstirpation der Schilddrüse beim Meerschweinchen kaum Störungen des Allgemeinzustandes zur Folge hat, was wir bestätigen können.)

2. *Blutuntersuchung* siehe Tab. 1. Beim normalen Meerschweinchen schwanken die Resultate der morphologischen Blutuntersuchung innerhalb weiter Grenzen. In unseren Bestimmungen fanden wir:

	minimal	maximal
Sahli	87	118
Rote (Mill.)	4,0	5,7
Weiße (1000)	4,9	10,0
Lymphocyten	38%	50%
Monocyten	5	6
Plasmocyten.	3	4
Neutrophile	39	49
Eosinophile	2	4
Basophile	0	2

Im Vergleich zu diesen Werten kann man aus Tab. 1 schließen: Die Zahl der weißen Blutkörperchen ist beim thyreopriven Tier leicht vermindert. Der prozentuale Anteil der Lymphocyten sinkt. Die Behandlung mit Thymusextrakt hat diese Folge der Schilddrüsenexstirpation aufgehoben. In mehr als 10 und weniger als 16 Tagen nach der Operation steigt die Anzahl der Lymphocyten beim behandelten Tier

und erreicht Werte, wie sie infolge der Thymusinjektionen bei normalen Meerschweinchen beobachtet wurden⁹. Ebenfalls wie beim normalen Tier hat Thymusbehandlung beim thyreopriven Tier das Verschwinden der Eosinophilen zur Folge. Die X-Zellen (große, den Myeloblasten ähnliche Zellen) finden sich gleichfalls beim thymusbehandelten Tier, ob es noch eine Schilddrüse hat oder nicht.

3. *Milzausstriche* (siehe Tab. 2). Wie im zirkulierenden Blut steigen infolge der Thymusbehandlung auch in der Milz die Lymphocyten prozentual an. Diese Wirkung wurde also ebenfalls beim thyreopriven ebensogut wie beim normalen Meerschweinchen beobachtet.

4. *Knochenmark* (siehe Tab. 3). Im Knochenmark steigt infolge der Thymusbehandlung beim thyreopriven Meerschweinchen, ebensogut wie beim normalen Tier, der Anteil der Lymphocyten ungefähr aufs Doppelte.

5. *In der Hypophyse* sind bekanntlich die Folgen der Schilddrüsenexstirpation beim Meerschweinchen weniger ausgeprägt als z. B. bei der

Tabelle 1. *Blutbild der thyreopriven Meerschweinchen*. 0 = keine Behandlung. + = täglich 100 Einheiten Thymusextrakt pro 100 g

	Versuchsdauer (Tage) nach der Schilddrüsenexstirpation											
	5		10		15		27		50		80	
	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+
Sahli	106	85	105	94	105	103	88	98	100	100	118	112
Rote (Mill.)	4,35	4,0	4,10	4,22	4,4	4,02	4,2	4,5	4,26	4,68	5,66	5,22
Weiße (1000)	3,8	4,0	5,8	2,90	3,2	6,2	4,3	9,4	4,7	6,8	6,4	5,0
Lymphocyten	31	29	32	30	32	46	33	63	37	64	30	61
Monocyten	9	10	4,5	11	6	6	7	4	4	7	5	6
Plasmocyten	2	4	3,0	5	4	3	5	4	4	3	3	4
Neutrophile	55	52	59	49	54	40	52	27	51	18	60	25
Eosinophile	1	4	1	1	2	0	2	0	2	0	1	0
Basophile	2	1	0,5	2	2	0	1	2	2	2	1	1
X-Zellen		—				1		2		6		3

Die Zahlen sind arithmetische Durchschnitte von jeweils 5 Tieren.

Tabelle 3. *Cytologie des Knochenmarks bei thyreopriven Meerschweinchen.*
 0 = unbehandelt. + = täglich 100 Einheiten Thymusextrakt pro 100 g

	Versuchsdauer (Tage nach der Schilddrüsenextirpation)											
	5			10			16			27		
	0	+	0	0	+	0	0	+	0	0	+	0
Undifferenzierte Zellen	0,4	1,0	3,3	2,4	2,1	1,0	1,0	0,4	1,0	1,0	1,0	1,2
Myeloblasten	1,2	2,8	3,2	3,0	3,2	2,2	2,4	1,0	2,4	1,2	1,2	1,8
Promyelocyten	2,2	4,4	5,0	3,6	3,0	3,1	3,0	2,0	2,4	2,6	2,6	2,8
Myelocyten												
neutrophil	7,8	4,2	3,5	2,0	4,8	4,2	3,6	3,0	6,6	4,2	5,4	5,2
eosinophil	0	1,4	1,0	0,4	1,0	1,8	0,4	1,4	0,8	0,6	0,8	0,6
Metamyelocyten												
neutrophil	8,0	5,6	6,5	5,4	7,1	5,2	7,6	6,4	10,8	9,0	8,0	7,8
eosinophil	—	3,8	0,8	0,6	1,2	1,5	1,4	1,4	1,8	1,6	0,8	0,6
Polynucleare												
neutrophil	16,8	22,4	27,3	19,8	24,7	18,9	36,2	20,4	12,8	24,0	17,0	18,0
eosinophil	1,6	8,4	2,0	2,0	3,1	4,2	4,8	4,6	3,6	4,2	3,6	5,0
basophil	0,4	1,4	—	0,8	0,6	0,1	0,6	0,4	0,8	—	0,2	0,8
Erythroblasten												
basophil	11,8	7,6	8,8	8,6	9,3	7,9	7,8	6,4	13,6	6,6	5,0	6,6
polychrom. . . .	15,8	12,8	12,0	14,0	15,0	14,2	10,0	13,8	17,2	9,4	13,2	10,2
eosinophil	17,8	10,8	15,0	13,0	16,0	15,0	12,0	18,4	18,8	14,8	27,0	18,4
Lymphocyten	11,0	13,2	11,5	24,2	8,9	20,7	10,2	20,0	8,4	19,8	9,2	21,8

±*

Tieren sehen. Bekanntlich atrophiert der Thymus sowohl nach Schilddrüsenexstirpation⁸ als auch nach wiederholten Injektionen von Thymus-extrakt⁸. Die Drüsen der thyreopriven Tiere zeigten das gewohnte Bild der Atrophie (an die Altersatrophie erinnernd). Thymusbehandlung änderte dieses Bild nicht in erkennbarem Maß.

6. Der Blutjodspiegel sinkt nach Schilddrüsenexstirpation oder als Folge der Thymusbehandlung. Thymusbehandlung der thyreopriven Tiere senkt den Blutjodspiegel noch um ein Erhebliches unter den — schon durch die Thyreoidektomie gesenkten — Spiegel (siehe Tab. 4).

Tabelle 4. Blutjodgehalt der thyreopriven Meerschweinchen

Versuchsdauer (Tage)	Durch Zn (OH) ₂ fällbares Blutjod (γ/100 cm ³ Serum)		
	Thyreopriv unbehandelt	Thyreopriv täglich 100 Einheiten Thymus pro 100 g	Normal täglich 100 Einheiten Thymus pro 100 g
5	4,8	4,5	5,8
10	3,5	3,0	5,2
16	4,2	3,0	4,7
27	3,5	2,0	3,5
50	3,0	1,03	2,6
80	2,0	0,7	3,0

Normaler Blutjodspiegel: Maximal 10 γ/100, Minimal 7 γ/100.

7. Untersuchung der Nebenniere (siehe Tab. 5). Die Exstirpation der Schilddrüse hat also beim Meerschweinchen denselben Einfluß auf die Nebenniere wie die Behandlung mit Thymusextrakt (siehe oben): Das Gewicht der Drüse nimmt ab. Die Rinde schrumpft, das Mark ist vergrößert¹⁴. Der Gehalt an Ascorbinsäure und Cholesterin ist vorübergehend um das Doppelte gesteigert.

Beim thyreopriven Tier hat die Behandlung mit Thymusextrakt keinen sichtbaren Einfluß auf die Nebenniere. Die Veränderungen der Nebenniere laufen in der behandelten und in der unbehandelten Gruppe streng parallel. Es kann geschlossen werden, daß der Einfluß des Thymus auf die Nebenniere über die Schilddrüse verläuft*.

Diskussion

Wir können also in der Wirkung des Thymusextraktes mehrere Mechanismen unterscheiden:

1. Die Wirkung auf die Hypophyse und auf die Nebenniere verläuft nach unseren Ergebnissen über die Schilddrüse. Die Folgen der Hyper-

* Es wurde anderweitig mitgeteilt, daß beim wachsenden Meerschweinchen das relative Gewicht, der Anteil von Rinde und Mark, der Gehalt an Ascorbinsäure und Cholesterin konstant sind⁹. Es ist also keine Fehlerquelle, wenn die Versuche an wachsenden Tieren ausgeführt wurden.

thymisierung beim normalen Meerschweinchen (Anstieg der Zahl der Eosinophilen in der Hypophyse) bleiben beim thyreopriven hyperthymisierten Tier aus; oder aber, wenn die Hyperthymisierung dieselben Folgen hat wie die Schilddrüsenexstirpation (z. B. auf die Nebenniere), bewirkt Thymusextrakt beim thyreopriven Tier keine zusätzlichen Veränderungen.

Dies läßt sich verstehen. Es ist bekannt, daß Thymushormon dem Thyroxin entgegenwirkt⁴, daß es die Ausschüttung des thyreotropen Hormons der Hypophyse hemmt⁷ und daß es die Wirkung von gleichzeitig eingespritzten thyreotropem Hormon vermindert. Wir können uns also vorstellen, daß Hyperthymisierung im ganzen die Verminderung des Einflusses der Schilddrüse auf den Organismus zur Folge hat.

2. Die Wirkung auf die blutbildenden Organe ist von der Schilddrüse unabhängig. Die Anzahl der Lymphocyten steigt beim hyperthymisierten Tier an, ob die Schilddrüse noch da ist oder nicht.

3. Die Wirkung auf das Wachstum ist beim normalen Meerschweinchen und beim thyreopriven Tier verschieden. Dieselbe Behandlung hatte beim normalen Tier günstige, beim thyreopriven Tier un-

Tabelle 5. Veränderungen der Nebenniere bei thyreopriven Meerschweinchen unter Einfluß von Thymusextraktinjektionen

Tage seit der Thyroidektomie	Gewicht (‰ des Gesamtkörpergewichtes)				Ascorbinsäure (mg pro 100 g frisch)	Cholesterol % des Frischgewichtes					
	Rinde		Mark			+	0	+	0		
	+	*	+	0							
0 (normale Tiere)	0,46				0,02	123 ± 5,46			3,81 ± 0,78		
5	0,42	0,39	0,03		0,03	211,0	196,0	4,18	4,95		
10	0,30	0,32	0,045		0,04	224,2	216,2	4,16	4,41		
16	0,28	0,31	0,05		0,057	212,5	182,5	8,00	11,1		
27	0,27	0,27	0,068		0,075	354,0	319,1	11,25	10,23		
39	0,26	0,28	0,063		0,061	246,8	241,0	10,36	11,08		
50	0,27	0,25	0,071		0,076	129,7	132,8	8,9	8,64		
80	0,28	0,27	0,069		0,073	118,9	112,5	3,95	4,08		

* + = gleich nach der Schilddrüsenexstirpation täglich 100 Einheiten Thymusextrakt pro 100 g Lebendgewicht
0 = thyreopriv, unbehandelt.

günstige Folgen. Man kann sich vorstellen, daß die Gegenregulation gegen den gesteigerten Einfluß des Thymus zum Teil über die Schilddrüse verläuft.

Zusammenfassung

1. Es wurde versucht festzustellen, in welchem Ausmaß die Wirkung des Thymushormons beim Meerschweinchen Ausdruck der antithyreoidalen Wirkung dieses Hormons ist.

2. Zu diesem Zwecke wurde thyreopriven Meerschweinchen Thymus-extrakt (BEZSSONOFF-COMSA) in hohen Dosen während 5—110 Tagen injiziert.

3. Die Untersuchung der Tiere ergab folgendes:

a) Der Einfluß des Thymushormons auf die Nebenniere (Ruhigstellung) und auf die Hypophyse verläuft über die Schilddrüse.

b) Der Einfluß auf die blutbildenden Organe (starker Anstieg der Lymphocytenzahl) ist von der Schilddrüse unabhängig.

Literatur

- ¹ ASHER, D.: *Biochem. Z.* **252**, 209 (1933). — ² CHANEY, A. C.: *Ind. Eng. Chem. Anal. Edit.* **134**, 193 (1940). — ³ COMSA, J.: *C. R. Soc. biol.* **133**, 56 (1940). — ⁴ COMSA, J.: *Amer. J. Physiol.* **166**, 550 (1951) (Literatur). — ⁵ COMSA, J.: *Les antithyroidiens biologiques*. Paris, Doin édit. 1953. — ⁶ COMSA, J.: *Physiol. comp. et oecol.* **4** (1954). — ⁷ COMSA, J.: *C. R. Soc. biol.* **149**, 552 (1955). — ⁸ COMSA, J.: *Acta endocrinol.* **19**, 406 (1955). — ⁹ COMSA, J., u. H. LEROUX: *J. of endocr.* **149**, 333 (1955). — ¹⁰ GRIESBACH, W. E., u. H. D. PURVES: *Endocrinol.* **39**, 274 (1946). — ¹¹ JUNKMANN, K., u. W. SCHOELLER: *Klin. Wschr.* **1932/II**, 1176. — ¹² MAN, E. B., A. E. SMIRNOW, E. F. GILDEA u. J. P. PETERS: *J. clin. invest.* **21**, 773 (1942). — ¹³ ROE, J. H., u. C. A. KUETHER: *J. biol. chem.* **147**, 399 (1943). — ¹⁴ SEVERINGHAUS, A. E., G. K. SMELSER u. H. M. CLARK: *Proc. soc. of exp. biol. a. med.* **31**, 1125 (1934). — ¹⁵ SOMOGYI, M.: *J. biol. chem.* **86**, 655 (1930). — ¹⁶ TATUM, A. L.: *Amer. J. Physiol.* **31**, 23 (1912).

Dr. med. habil. Dr. rer. nat. J. COMSA, Chirurgische Klinik der Universität,
Homburg (Saar)