

(Aus dem histologischen Institut der Universität Smolensk
[Direktor: Prof. Dr. *Michalowsky*].)

Über die Wirkung der Thymokrinfütterung auf die Hoden weißer Ratten und deren Wachstum.

Von

Dr. S. Balawenetz.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 31. März 1930.)

Die gegenwärtige Arbeit ergänzt meine Forschungen über die Wirkung des Thyreokrins und Pituiokrins auf die Hoden und das Wachstum der weißen Ratten, die im Anat. Anz. 1928 (Über die Wirkung der Thyreokrinfütterung auf die Hoden der weißen Ratten) und im Virchows Arch. 1929 (Die Wirkung des Pituyokrins auf die Hoden und das Wachstum der weißen Ratten) veröffentlicht wurden.

Nach der Meinung der meisten Gelehrten (*Hammet, Peritz, Bogomoletz*) wissen wir von der Thymusdrüse am wenigsten von allen anderen endokrinen Drüsen; und in der Tat sind die Angaben über die Wirkung im Tierversuch bewirkter erhöhter und verminderter Thymustätigkeit auf den Körper noch ziemlich unbestimmt, und solche über den Einfluß des Thymus auf das Körperwachstum und dessen Beziehungen zu den Geschlechtsdrüsen einander geradezu widersprechend.

Nach *Hammet* müssen alle Versuche über den Thymus ausschließlich an Laboratoriumtieren ausgeführt werden, da er höchst empfindlich gegen die geringsten Schädlichkeiten ist und sie mit einer Rückbildung beantwortet.

Meine Versuche wurden an weißen Ratten des histologischen Instituts der Universität Smolensk unternommen. Versuchs- und Vergleichstiere waren ein- und desselben Wurfes, erhielten eine und dieselbe Nahrung in gleicher Menge und saßen in verschiedene Käfige eingesperrt, schon längst vor dem Auftreten der Geschlechtsreife. Das Thymus-Hormon erhielten sie in Form eines trockenen Pulvers, welches im Institut der experimentellen Endokrinologie in Moskau aus Kalbsmilch hergestellt wird.

Die Versuche wurden an weißen Rattenmännchen verschiedenen Alters von 3 Wochen bis ganz ausgewachsenen 5—6 Monate alten angestellt.

Im ganzen wurden 30 Ratten untersucht. Die höchste Fütterungsdauer betrug 4 Monate. Die Dosierung war verschieden: kleine Gaben von 0,01—0,08 und größere: von 0,2—0,6 täglich. Das Pulver wurde mit Schweinefett zerreiben und in Klümpchen zusammengerollt, die die Tiere sehr gern auffraßen. Die Ratten wurden durch Äther getötet, die Organe nach *Stieve* fixiert, und teils in Paraffin, teils in Celloidin eingebettet, die Färbung geschah nach *Dominici* oder mit Eisenhämatoxylin und Eosin.

Die Fütterung mit kleinen Mengen (0,01—0,08) je nach dem Alter der Tiere hatte keinen Einfluß auf Wachstum, Gewicht und Geschlechtsorgane der Tiere; sie bestand nur in Herabsetzung des Gesamtverhaltens der Tiere und ihrer Nervenregbarkeit. Die Tiere waren schlaff, liefen nicht im Käfig hin und her, sondern saßen ganze Tage unbeweglich da. Sie fraßen alles auf, was ihnen angeboten wurde, aber nicht auf einmal, sondern allmählich. Dieser niedergedrückte Zustand dauerte während der ganzen Fütterungszeit und verschwand rasch mit dem Aufhören der Thymokrinadministration. *Agafonoff* beobachtete auch in der ersten Zeit nach der Einführung des Thymusextraktes herabgesetzte Erregbarkeit des Nervensystems, mit der Versuchsfortsetzung aber stellte er deren Erhöhung fest, was ich niemals beobachten konnte.

Die Schrifttumangaben über die Wirkung des Thymushormons auf Wachstum und Gewicht der Tiere sind höchst widersprechend. Einige, wie *Sklower* und *Moscher*, beobachteten keine Veränderungen. *Schpuge* erklärt eine Wachstumshemmung bei Hündchen durch Unterentwicklung des Thymus. *Lindenberg* schreibt dem Thymus eine wachstumshemmende, *Patton* wachstumsfördernde Wirkung auf den anwachsenden Körper zu.

Alle Versuchstiere (sowohl wachsende wie ausgewachsene), die mit größeren Thymusmengen von 0,1—0,8 täglich gefüttert und regelmäßig gewogen und gemessen wurden, zeigten keine Wachstumsveränderungen gegenüber den Vergleichstieren. Geringe Zahlunterschiede führe ich auf individuelle Eigentümlichkeiten der einzelnen Tiere zurück. Das Gewicht nahm sogar gegenüber den Vergleichstieren etwas ab. Diese Gewichtsabnahme war nicht zwar sehr auffallend, aber die Vergleichstiere wogen immer einige Gramm schwerer als die Versuchsratten. Das wird offenbar durch veränderte Ernährungsvorgänge im ganzen Körper und teilweise dessen Nervensystem erklärt. Mit der Erhöhung der Thymusmengen nahm auch der schlaffe Zustand der Tiere zu und deren Nervenregbarkeit ab. Sie zeigten ein auffallend gleichgültiges Verhalten der Umgebung gegenüber, ihr Fell wurde matt, struppig, sie machten den Eindruck ganz kranker Tiere. Nichtsdestoweniger erwiesen sich die mit Thymokrin gefütterten Ratten als weniger empfänglich gegen infektiöse Erkrankungen als alle anderen. Man beobachtete

auch, daß Bißwunden und Verletzungen rascher und ohne Eiterung abheilen als bei allen anderen Ratten der Zucht. Offenbar haben *Ascher* und *Hammet* Recht, wenn sie behaupten, Thymushormon erhöhe die Widerstandsfähigkeit des Organismus und macht ihn unempfindlicher gegen infektiöse Krankheiten und ungünstige hygienische Lebensbedingungen.

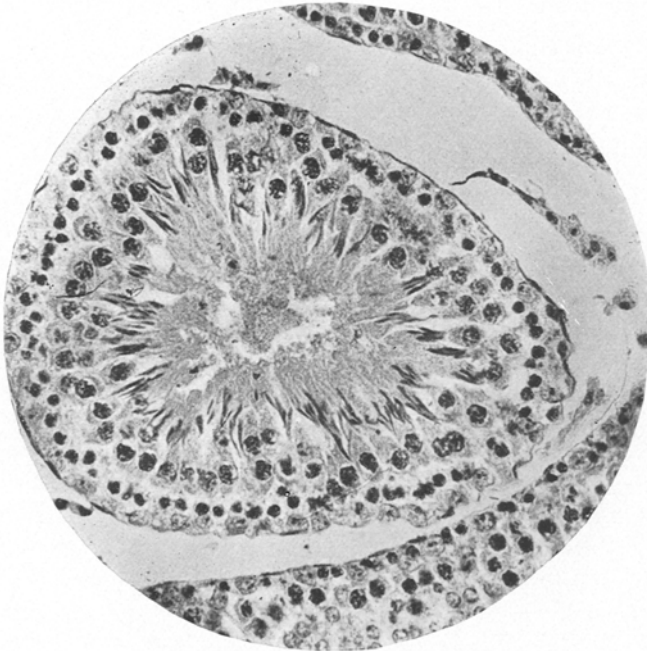


Abb. 1. Ein Kontrollhoden der dreimonatlichen Ratte. Mikr. Zeiß, Obj. 6, Oc. 10 ×.

Thymokrinfütterung mit größeren Mengen (von 0,1—0,8) hatte hinsichtlich der Wirkung auf die Geschlechtsorgane verschiedene vom Rattenalter abhängige Ergebnisse. Bei jungen heranwachsenden Ratten (von 3 Wochen bis 4 Monaten) trat eine Entwicklungshemmung des samenbildenden Hodenanteils ein. Nach *Parker* erscheinen die ersten Spermien in der 6. Woche, *Harbitt* aber meint, volle Samenbildung ließe sich erst am 48. Lebenstag beobachten, *Hammet* sieht die volle Geschlechtsreife bei Ratten sogar erst am 75. Lebenstag auftreten. Die Ergebnisse sind unbestimmt genug, aber unser Versuch zeigt, daß diese Angaben nur mit Vorsicht angenommen werden dürfen, da die Zeit des Auftretens der Spermien von der Fütterung und Umgebungstemperatur abhängt.

Bei unseren Fütterungsverfahren und Haltung der Tiere treten die ersten Spermien gewöhnlich Anfang des 3. Monats auf, d. h. Ende der

8. oder 9. Woche. Bei den mit größeren Thymokrinmengen gefütterten Ratten erschienen die ersten Spermien in der 12. Woche oder Anfang der 13. Woche, d. h. Ende 3. Monats.

Auf dem Mikrophotogramm Nr. 1 und Nr. 2 sehen wir die Hoden der zwei dreimonatigen Rattenmännchen, die des Vergleichs- und des Versuchstiers. Während bei dem Vergleichstier die Samenbildung im vollen Gange ist, zeigt das Versuchstier noch keine Spermien, also das

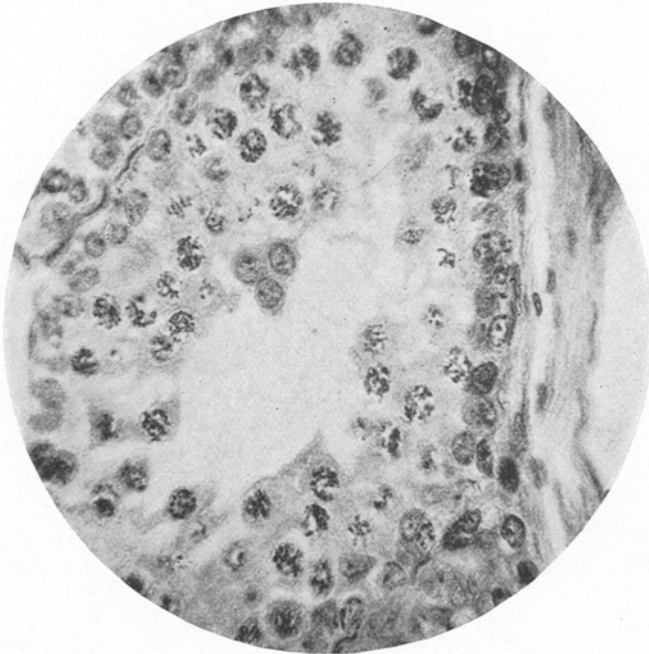


Abb. 2. Ein Experimentellhoden der dreimonatlichen Ratte. Spermiogenesehemmung. Mikr. Zeiß, Ölimmersion $\frac{1}{12}$.

Bild einer deutlichen Entwicklungshemmung. In den gewundenen Kanälchen sind an der Membrana propria Sertolizellen und zwei Spermiogonienarten sichtbar. Kleinere dunkelkernige Zellen und größere vieleckige dunkelkernige Zellen gehören zu den Spermiogonien früherer Entstehung und größere vieleckige dunkelkernige Zellen weisen einen späteren Ursprung auf. Die Zellen liegen in ziemlich regelmäßigen Reihen. Im oberen Teil der Kanälchenlichtung ist eine Riesenzelle sichtbar, die aus drei verschmolzenen Spermiogonien gebildet ist. Hier und dort sieht man vereinzelte Spermatocyten. In einigen Kanälchen ist die Lichtung fast völlig mit samenbildenden Zellen ausgefüllt, die in regelmäßigen Reihen liegen. Viele Spermatocyten und kleine

Spermidenzahl sind sichtbar. Spermien sind nirgends anzutreffen. Degenerationerscheinungen, Kernpyknosen, vakuole Protoplasmaentartung fehlen.

Das Bild also einer Entwicklungshemmung, aber angesichts dessen, daß in einigen Kanälchen alle Zellarten des samenbildenden Epithels vorhanden sind und nur die Spermien selbst fehlen, sind solche in den nächsten Tagen zu erwarten. So ist das Bild der Thymokrinfütterung auf die Hoden der jungen heranwachsenden Tiere. Erwachsene Rattenmännchen zeigten dagegen in den ersten 3 Wochen keine Veränderungen. Aber Ende der 3., Anfang der 4. Woche erschien zwischen den

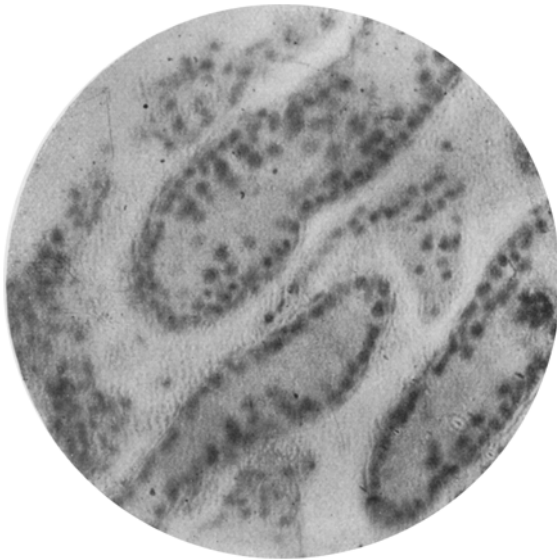


Abb. 3. Experimentelhoden einer erwachsenen Ratte, die zwei Monate, eine Woche mit Timokrin gefüttert wurde. Starke Degeneration. Die Mikrophotographie ist getrübt, das erklärt sich durch Transudatflüssigkeit. Mikr. Zeiß, Oc. 60 ×, Obj. 6.

gewundenen Kanälchen Zwischenkanälchenflüssigkeit, die die Kanälchen voneinander trennte und bei der Fixation feinnetzig sich niederschlug. Es gelang nicht, irgendwelche Veränderungen in den Kanälchen selbst zu beobachten. Die Samenbildung war im vollen Gange — mit funktionell normalen Spermien, und diese Ratten gaben vollständig lebensfähigen Nachwuchs. Erst Ende des 2. Fütterungsmonats beobachtete man in den Hoden die ersten Degenerationerscheinungen, die am Beginn des 3. Monats ihren höchsten Entwicklungsgrad erreichten. Auf dem Mikrophotogramm Nr. 3 haben wir den Hoden eines 2 Monate, 1 Woche gefütterten Rattenmännchens. Alle gewundenen Kanälchen sind durch die in ihnen angesammelte Flüssigkeit voneinander stark getrennt,

in dieser sieht man das von den Kanälchen abgestoßene Zwischengewebe und *Leydigsche* Zellen liegen, beides in sehr vermehrter Menge. In den Kanälchen selbst trifft man Degenerationserscheinungen, die manchmal das dritte Degenerationsstadium nach der Klassifikation von *Slotopolsky* und *Schinz* erreichen. An der Membrana propria sind eine Reihe von Sertolizellen und kleine Mengen von Spermiogonien

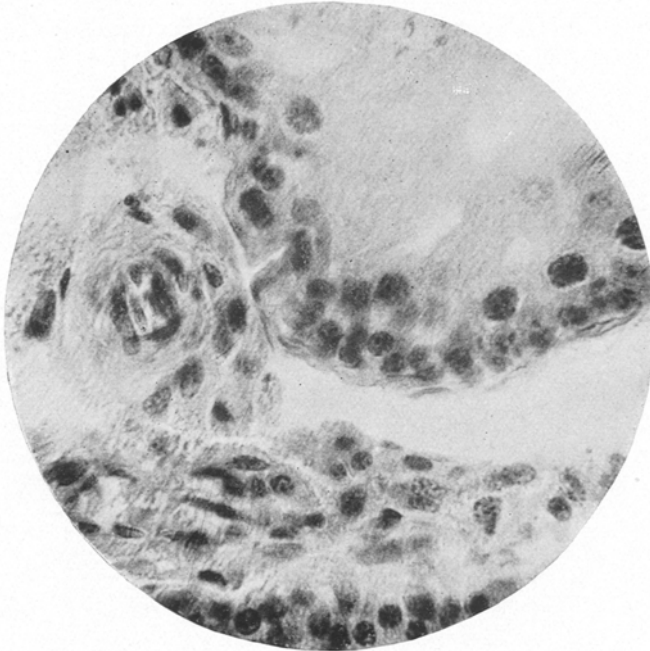


Abb. 4. Abb. 3 vergrößert mit Ölimmersion $\frac{1}{12}$, Mikr. Zeiß.

erhalten. Spermatocyten sind stellenweise nach dem Innern der Kanälchen zu abgestoßen und bilden nirgends regelmäßige Reihen. Die Kanälchenlichtung ist völlig mit Transudatflüssigkeit ausgefüllt, die dem ganzen Mikrophotogramm ein trübes Aussehen verleiht. Auf dem Mikrophotogramm Nr. 4 sieht man eine Stelle aus dem angegebenen Präparat, stark vergrößert. Das gewucherte Bindegewebe umgibt das Kanälchen, in dem eine Reihe Sertolizellen mit hier und da eingeschlossenen Spermiogonien sichtbar sind.

Nach dem Aufhören der Thymokrinfütterung vollzieht sich die Wiederherstellung sehr rasch, innerhalb 6—8 Tage, bei der Fortsetzung der Fütterung wird die normale Samenbildung im Laufe eines Monats hergestellt.

Es macht mir Schwierigkeit, die sich hier unwillkürlich aufdrängende Frage zu beantworten, ob die von mir erzeugte Wachstumshemmung bei kleinen Ratten und die Degeneration bei Erwachsenen *primär* als Ergebnis der vermehrten Thymokrinzufuhr oder *sekundär* als Folge des dadurch gestörten allgemeinen Stoffwechsels zu betrachten ist. Schon *Oskar Biddle* hat nachgewiesen, daß der Thymus bei Vögeln für die Regelung der Eiweiß- und Salzmenge im Ei unentbehrlich ist. Er glaubt, dies sei die ursprüngliche Funktion des Thymus, die bei den Säugetieren teilweise schwinde. Die Versuche von *Gudernatsch*, *Abderhalden* und *Romeis* mit Thymusfütterung von Kaulquappen beweisen deutlich, daß der Thymus im frühen Alter Ernährungsleistungen ausübt — wahrscheinlich hat er solche auch im erwachsenen Organismus behalten.

Ich meine, wenn wir alle mit geringen und hohen Mengen erzielten Versuchsergebnisse bei jungen und erwachsenen Tieren berücksichtigen, erscheint es wahrscheinlich, daß sie nicht als unmittelbare Thymuswirkung aufzufassen sind, sondern als Folge des durch die erhöhte Thymuszufuhr gestörten allgemeinen Stoffwechsels. Vielleicht gelingt es, diese Frage durch weitere Forschungen zu lösen.

Die Ergebnisse, die ich auf Grund meiner Arbeit ziehe, sind folgende.

1. Vermehrte Thymuszufuhr hat weder auf das Wachstum junger, noch erwachsener weißer Ratten einen Einfluß.
2. Durch erhöhte Thymuszufuhr werden allgemeine Stoffwechselstörung, Gewichtsabnahme, allgemeine Schlaffheit, Herabsetzung des Nervensystems hervorgerufen.
3. Der Thymus erhöht offenbar die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen Infektionen und ungünstige hygienische Lebensbedingungen.
4. Vermehrte Thymuszufuhr bewirkt Hemmung der Geschlechtsreife bei jungen Ratten, die erst Ende des 3. Lebensmonats eintritt und ruft Degeneration des samenbildenden Epithels bei erwachsenen Ratten hervor.

Zum Schluß will ich an dieser Stelle meinem hochgeehrten Lehrer Prof. *I. O. Michalowsky* den herzlichsten Dank für steten Rat und Hilfe aussprechen.

Schrifttum.

Agafonoff: Zur Physiologie der Glandulathymus. *Pflügers Arch.* 1927. — *Falta*: Erkrankungen der endokrinen Drüsen 1926. — *Hammar*: The new views of the Morphologie and Funktion of the thymus. *Uppsala Läk. för. Förh.* 1922. — Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. *Jb. mikrosk. Anat.* 1926. — Zur Frage der Thymusfunktion. *Z. mikrosk.-anat. Forschg* 1927. — Die Funktion der Thymusdrüse im Lichte der Organreaktionen unter anormalen Körperverhältnissen. *Klin. Wschr.* 1929. — *Hammer*: A quelle époque de la vie foetale de l'homme apparaissent les premiers signes d'une activité endocrine. *Uppsala Läk.för.*

Förh. 1925. — *Hammet, S.*: Die Physiologie der Thymus. Fortschr. naturwiss. Forschg 1928. — *Krizenecky*: Zur Frage der entwicklungsmechanisch-antagonistischen Wirkung der Thymus und Thyreoidea. Arch. Entw.mechan. 1926. — *Lindenberg, W.*: Über den Einfluß der Thymectomy auf den Gesamtorganismus und auf die Drüsen mit innerer Sekretion. Fol. neuropath. eston. 1924. — *Mosher, Max*: Study of thymus in children of tonsil and adenoid age. The Laryngoscope 1926. — *Paton, D. N.*: Relationship of thymus and testes to growth. Edinburgh med. J. 1926. — *Peritz*: Einführung in die Klinik der Krankheiten der endokrinen Drüsen (russ.). — *Riddle, Oscar*: A hithers unknown function of the thymus. Anat. Rec. 1923. — *Romeis, Benno*: Die Wirkung der Verfütterung frischer Thymus auf Froschlarven. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. 1925. — Weitere Versuche über den Einfluß der Thymusfütterung auf Amphibien und Säugetiere. Klin. Wschr. 1926. — *Schpuga*: Ein Fall einer Thymusinsuffizienz beim Hündchen. Virchows Arch. 1927. — *Sklover, A.*: Über Beziehungen zwischen Schilddrüse und Thymus. Verh. zool.-bot. Ges. Wien 1926. — Z. vgl. Physiol. 1927. — Das inkretorische System im Lebenszyklus der Frösche. J. vgl. Physiol. 1925. — *Weil*: Die innere Sekretion. 1925. — *Zondek*: Die Krankheit der endokrinen Drüsen. 1923.
