

(Aus dem Pathologischen Institut [Direktor: Prof. *W. Gerlach*, stellvertretender Direktor: Dozent *E. Schairer*] und dem Physiologisch-chemischen Institut [Direktor: Prof. *W. Lintzel*] der Friedrich Schiller-Universität Jena.)

Hemmt das Bomskovsche Thymhormon die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse?

Von

E. Schairer, H. Güthert und J. Rechenberger.

Mit 4 Abbildungen (12 Einzelbildern) im Text.

(Eingegangen am 17. Januar 1942.)

Bomskov und Mitarbeiter veröffentlichten in der letzten Zeit zahlreiche Arbeiten über das Thymushormon, das sie angeblich gefunden hatten, und über seine vielfältigen Wirkungen im Tierversuche. Als eine der wichtigsten Wirkungen dieses Hormons, dessen Erzeugung wiederum von einem thymotropen Hormon der Hypophyse gelenkt werden soll, beschrieb *Bomskov* die Senkung des Glykogengehaltes der Leber und des Herzmuskels; diese Wirkung wurde von *Bomskov* zur quantitativen Auswertung des Thymushormons ausgenützt.

In einer vor kurzem erschienenen Mitteilung konnten wir⁷ zeigen, daß bei unseren Versuchstieren die von *Bomskov* beschriebene Leberglykogensenkung als Folge der Einspritzung von Thymusrohölen nur ganz unregelmäßig eintrat; an unseren Ratten und Meerschweinchen gelang es nicht, von uns aus Thymusdrüsen von Kälbern und Rindern hergestelltes Rohöl auszuwerten. Ja nicht einmal von *Bomskov* uns zur Verfügung gestelltes Rohöl zeigte eine derartige Wirkung. Wir kamen deshalb zu dem Schluß, daß die von *Bomskov* zur Auswertung des Thymushormons ausgearbeitete Methode jedenfalls bei unseren Versuchstieren nicht anwendbar ist. Ähnliche Erfahrungen machten *Anselmino* und *Lotz*¹, die ebenfalls keine Senkung, bei manchen Proben sogar eine Steigerung des Glykogengehaltes der Leber ihrer Versuchsratten nach der Gabe von alkoholischen und Ätherextrakten aus Thymusdrüsen feststellten.

Auch in *Bomskovs* eigenem Laboratorium scheint nach Thymhormon nicht immer eine Senkung des Leberglykogens einzutreten. Dies geht aus einem Versuch in der Arbeit von *Bomskov* und *Lipps*² hervor, auf den wir bereits in unserer früheren Arbeit hinwiesen, und bei dem nach mehrfacher Thymhormongabe eine Steigerung des Leberglykogengehaltes der Versuchsratten angegeben war.

Aus diesen Gründen war es uns leider nicht möglich, mit der von *Bomskov* angegebenen Methode den Hormongehalt von kindlichen Thymusdrüsen zu bestimmen, wovon wir uns wesentliche Fortschritte

für die Erkennung des Status thymolymphaticus versprochen hätten. Da *Bomskov* noch andere Wirkungen seines Thymhormons angegeben hatte, die unter Umständen für eine Auswertung in Frage kommen könnten, versuchten wir, diese bei unseren Versuchstieren ebenfalls nachzuprüfen.

In mehreren seiner Arbeiten wies *Bomskov* darauf hin, daß ein Antagonismus zwischen der Schilddrüse und der Thymusdrüse bestehe. Besonders wichtig sei in der menschlichen Pathologie dieser Gegensatz bei der *Basedowschen* Krankheit, wobei vielfach der Thymus als Antagonist vergrößert sei. Aber auch im Tierversuch bei Meerschweinchen sei eine hemmende Wirkung des Thymushormons auf die Schilddrüse nachzuweisen, besonders wenn sie durch thyreotropes Hormon der Hypophyse aktiviert werden soll. Durch Vorbehandlung mit ihrem Thymushormon gelang es *Bomskov* und *Spiegel*⁴, die aktivierende Wirkung von größeren Gaben von thyreotropem Hormon auf die Schilddrüse zu hemmen. Es trat auch keine Grundumsatzsteigerung ein, wogegen bei nur mit thyreotropem Hormon behandelten Meerschweinchen Vergrößerung und histologische Aktivierung der Schilddrüse sowie Grundumsatzsteigerung zu verzeichnen war. Behandlung mit Thymushormon allein führte zu einer mäßigen Vergrößerung und Ruhigstellung der Schilddrüse.

Wir prüften die Versuche von *Bomskov* und *Spiegel* an insgesamt 40 Meerschweinchen nach, wobei wir uns in der Dosierung und in der Durchführung des Versuches möglichst an die Angaben von *Bomskov* hielten. Unsere Versuche wurden im Oktober 1941 an 2 zeitlich kurz nacheinander folgenden Reihen von je 20 Tieren durchgeführt. Die Tiere hatten wir vom Händler bezogen; sie konnten sich erst mehrere Wochen in unserem Stall einleben und bekamen die übliche Hafer-Runkel-Heukost. In jeder der beiden Reihen wurden 4 Gruppen zu je 5 Tieren gebildet. Die Tiere der 1. Gruppe (Gruppe I) erhielten an 4 aufeinander folgenden Tagen je 20 Ms.E. *Pretiron* intraperitoneal und wurden am Morgen des 5. Tages, 24 Stunden nach der letzten Spritze in noch nüchternem Zustande durch Nackenschlag getötet. Es wurden sofort Leberstückchen zur Glykogenbestimmung entnommen und weiterverarbeitet, darauf die Schilddrüsen herauspräpariert, gewogen und in Formalin fixiert.

Die Tiere der 2. und 3. Gruppe (Gruppe II und III) bekamen 4 Tage lang je 100 mg Thymusrohöl in 0,5 ccm Erdnußöl gelöst intraperitoneal gespritzt. In der ersten Versuchsreihe benutzten wir dazu das uns von *Bomskov* freundlicherweise zur Verfügung gestellte Rohöl, das auf Eis aufbewahrt worden war, in der zweiten Reihe Rohöl, das wir frisch nach den Angaben von *Bomskov* aus getrocknetem Kalbsthymus hergestellt hatten, den uns ebenfalls *Bomskov* zugesandt hatte.

Die Tiere der Gruppe III wurden am 5. Tage durch Nackenschlag getötet, die Tiere der Gruppe II erhielten am 5.—8. Tag je 20 Ms.E.

Pretiron intraperitoneal und wurden am 9. Tag getötet. Die Tiere der Gruppe IV blieben unbehandelt. Bei sämtlichen Tieren wurde, wie in der Gruppe I, in der Leber der Glykogengehalt bestimmt (Ausfällung und Hydrolyse des Glykogens nach *Good, Kramer* und *Somogyi*⁵, Glucosebestimmung nach *Shaffer-Somogyi*⁸). Die Schilddrüsen wurden gewogen, dann in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und histologisch untersucht.

Die Ergebnisse unserer Versuche sind in den Tabellen 1—4 (entsprechend den Gruppen I—IV) im einzelnen zusammengestellt und in Tabelle 5 nochmals zusammengefaßt. Daraus geht hervor, daß das Schilddrüsengewicht der 4 Tage lang mit Pretiron behandelten Meerschweinchen sich im Durchschnitt gegenüber dem der Kontrolltiere verdoppelte. Das gleiche gilt auch von dem Schilddrüsengewicht der zuerst mit Thymhormon, dann mit Pretiron behandelten Tiere. Der geringe

Tabelle 1. Pretirontiere (4 Tage lang je 20 Ms.E. Pretiron).

Versuchs-Nr.	Gesamtgewicht in g	Schilddrüsen-gewicht in mg	Glykogengehalt der Leber in %	Histologisches Bild der Schilddrüse
1	170	72	0.4	stark aktiviert
2	190	82	0.3
3	165	29	3.0
4	170	43	2.2
5	180	52	1.8
6	170	75	0.9
7	170	50	2.1
8	175	62	1.2
9	205	52	1.3
10	195	47	1.4
durchschnittlich	179,0	56,4	1.46	

Tabelle 2. Thymhormon- + Pretirontiere (4 Tage lang je 100 mg Thymusrohöl, dann 4 Tage lang je 20 Ms.E. Pretiron).

Versuchs-Nr.	Gesamtgewicht in g	Schilddrüsen-gewicht in mg	Glykogengehalt der Leber in %	Histologisches Bild der Schilddrüse
11	195	66	2.5	stark aktiviert
12	160	50	0.8
13	180	30	2.3
14	165	42	0.8
15	165	51	1.4
16	180	70	0.6
17	160	50	0.9
18	150	42	1.0
19	175	41	1.5
20	180	38	1.6
durchschnittlich	171,0	48,0	1.34	

Tabelle 3. Thymhormontiere (4 Tage lang je 100 mg Thymusrohöl).

Versuchs-Nr.	Gesamtgewicht in g	Schilddrüsengewicht in mg	Glykogengehalt der Leber in %	Histologisches Bild der Schilddrüse
21	140	18	1.0	völlig inaktiv
22	180	33	1.9
23	210	36	2.0
24	155	52	2.6
25	145	36	1.9
26	160	30	2.8	inaktiv
27	180	36	3.6	..
28	195	28	3.3	..
29	170	32	2.8	..
30	190	28	3.1	..
durchschnittlich	172,5	32,9	2,50	

Tabelle 4. Kontrolltiere (unbehandelt).

Versuchs-Nr.	Gesamtgewicht in g	Schilddrüsengewicht in mg	Glykogengehalt der Leber in %	Histologisches Bild der Schilddrüse
31	165	30	4.1	inaktiv
32	155	28	3.6	..
33	210	34	2.8	völlig inaktiv
34	200	30	2.5
35	220	37	4.2
36	160	19	3.4	inaktiv
37	145	20	3.0	völlig inaktiv
38	160	31	1.8
39	240	20	1.7
40	150	17	2.2
durchschnittlich	180,5	26,6	2,93	

Tabelle 5. Gesamtübersicht.

Tiergruppe	Behandlung	Durchschnittliches Gesamtgewicht des Meerschweinchens in g	Durchschnittliches Schilddrüsengewicht in mg		Durchschnittlicher Glykogengehalt der Leber in %	Histologisches Bild der Schilddrüse
			pro Tier	pro 100 g Gesamtgewicht		
I	Pretiron (4mal 20 Ms.E.)	179,0	56,4	31,5	1,46	stark aktiviert
II	Thymhormon (4mal 100 mg Rohöl) und Pretiron (4mal 20 Ms.E.)	171,0	48,0	28,0	1,34	stark aktiviert
III	Thymhormon (4mal 100 mg Rohöl)	172,5	32,9	19,1	2,50	inaktiv
IV	Kontrolltiere (unbehandelt)	180,5	26,6	14,7	2,93	inaktiv

Unterschied von 8,4 mg der durchschnittlichen Schilddrüsengewichte dieser beiden Tiergruppen kann bei der großen Streuung nicht als wesentlich angesehen werden, vor allem, da auch die histologischen Untersuchungsbefunde der Schilddrüsen in beiden Gruppen eine gleich starke Aktivierung erwiesen. Auch die Leberglykogenwerte waren in beiden Gruppen etwa gleich stark auf die Hälfte der Normalwerte der Gruppe IV gesenkt, wie es als Folge der Pretironwirkung zu erwarten war. Eine nennenswerte Hemmung der Pretironwirkung durch das vorher gegebene Thynihormon war also in der Gruppe II nicht zu verzeichnen.

Die 4 Tage lang mit 100 mg Thymusrohöl behandelten Meerschweinchen der Gruppe III hätten nach *Bomskovs* Angaben wiederum eine erhebliche Senkung des Leberglykogens aufweisen müssen. Wie in unserer oben erwähnten Arbeit konnten wir aber bei ihnen eine wesentliche Veränderung des Leberglykogens gegenüber den Kontrolltieren der Gruppe IV nicht finden. Der geringe Unterschied von 0,4% im Durchschnittsgehalt scheint uns bei den großen Schwankungen der Normalwerte nicht beweisend.

Das gleiche gilt vom Schilddrüsengewicht der Tiere der Gruppe III. *Bomskov* und *Spiegel* hatten in ihren Versuchen eine erhebliche Steigerung des Schilddrüsengewichts der mit Thymhormon behandelten Tiere gegenüber den Kontrolltieren festgestellt. Auch in unseren Versuchen besteht zwar ein kleiner Unterschied, den wir jedoch ebenfalls nicht als gesichert betrachten können. Die histologische Untersuchung ergab keinen deutlichen Unterschied zwischen den Schilddrüsen der Gruppe III und IV. In beiden Gruppen fanden wir neben mehreren völlig inaktiven Schilddrüsen einige mit einer geringen Neigung zur Aktivierung. Wir nehmen an, daß hier irgendwelche außerhalb unserer Kontrolle liegende Bedingungen eine Rolle spielten, die aber keineswegs den Wert des Versuchs beeinträchtigten.

Zuletzt mögen noch einige Abbildungen die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Schilddrüsen veranschaulichen: Abb. 1 zeigt aktivierte Schilddrüsen der nur mit Pretiron behandelten Gruppe I, Abb. 2 Schilddrüsen der mit Thymhormon vorbehandelten, dann mit Pretiron gespritzten Gruppe II. Man sieht eine Überhöhung und Vermehrung der Epithelzellen, deren Protoplasma wabig aufgelockert und deren Kern bläschenförmig ist sowie ein fast völliges Fehlen des Kolloids. Abb. 3 und 4 zeigen Schilddrüsen der Gruppen III und IV, also von nur mit Thymhormon oder überhaupt nicht behandelten Tieren. Hier ist das Epithel flach, die Follikel sind rund, das Kolloid ist reichlich und gut gefärbt. Bei einigen Tieren der Gruppe III und IV war es in den Randteilen der Schilddrüse zu einer gewissen Überhöhung des Epithels mit Vakuolenbildung im Protoplasma gekommen. In diesen Follikeln war das Kolloid noch vorhanden, aber etwas blaß gefärbt. Es lag also höchstens die Andeutung einer Aktivierung vor, die vielleicht in die

Gruppe II (+ —) nach *Junkmann* und *Schöller* zu rechnen ist, während die Schilddrüsen unserer Gruppe I und II in die Gruppe IV (+ + +) einzureihen wären, die übrigen Tiere unserer Gruppe III und IV in die Gruppe I (—) nach *Junkmann* und *Schöller*⁶.



Abb. 1. Mit Pretiron behandelte Tiere. Vergr. 100fach.

Zusammenfassend müssen wir also feststellen, daß wir die Befunde von *Bomskov* und *Spiegel*⁴ über den hemmenden Einfluß des Thymusrohöls auf die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Meerschweinchenschilddrüse nicht bestätigen können, obgleich wir uns derselben

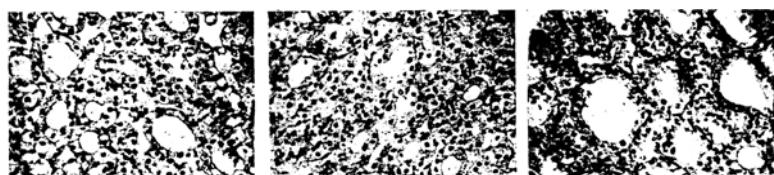


Abb. 2. Mit Thymhormon und Pretiron behandelte Tiere. Vergr. 100fach.

Methode bedienten und obgleich wir zum Teil sogar von *Bomskov* selbst hergestelltes Thymusrohöl benützten. Wir fanden weder zwischen dem Schilddrüsengewicht noch dem Leberglykogengehalt der mit thyreotropem Hormon (Pretiron) allein und der mit Thymusrohöl und



Abb. 3. Mit Thymhormon behandelte Tiere. Vergr. 100fach.

anschließend mit Pretiron behandelten Tiere wesentliche Unterschiede. Auch die histologische Untersuchung der Schilddrüsen ließ keine Hemmungswirkung des Thymusrohöles erkennen.

In Bestätigung unserer früheren Versuche war nach Gaben von Thymusrohöl allein eine wesentliche Senkung des Leberglykogens nicht nachzuweisen. Auch die als Folge der Thymhormonwirkung von *Bomskov*

und *Spiegel* beschriebene Kolloidstauung und Gewichtsvermehrung der Schilddrüse konnte durch unsere histologischen Untersuchungen und Wägungen nicht gesichert werden.

Es gelang uns also in unseren früheren Versuchen und den eben geschilderten nicht, die von *Bomskov* und Mitarbeitern gefundenen Wirkungen des Thymusrohöles auf das Leberglykogen und auf die Schilddrüse zu bestätigen. Da wir auch das von *Bomskov* selbst hergestellte Rohöl benützten, kann dieser Mißerfolg wohl kaum darauf zurückzuführen sein, daß die Extraktion nicht richtig durchgeführt

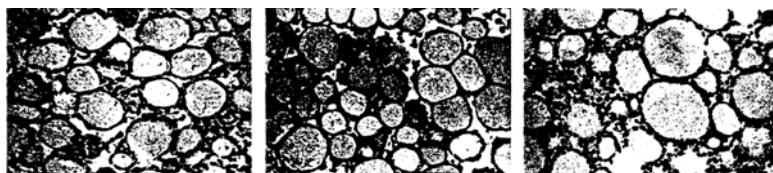


Abb. 1. Unbehandelte Kontrolltiere. Vergr. 100fach.

wurde. Dieser Einwand könnte gegen die Versuche mit eigenem Extrakt und die von *Anselmino* und *Lotz*¹ gemacht werden, da *Bomskov* nirgends die Darstellung des Rohöles in allen Einzelheiten beschrieben hat. Für das Mißlingen unserer Versuche könnte man höchstens noch das Tiermaterial verantwortlich machen, das ja nach einer Arbeit von *Bomskov* und *Sladovic*³ in Freiburg anders reagieren soll als z. B. in Norddeutschland. Jedenfalls bedürfen dann aber auch die weitgehenden Folgerungen, die *Bomskov* aus seinen Versuchen für die menschliche Pathologie gezogen hat, z. B. über die Rolle des Thymus beim Morbus Basedow und über den Tod beim Status thymolymphaticus, noch sehr der Überprüfung.

Zusammenfassung.

1. Wir prüften die Angaben von *Bomskov* und *Spiegel* über die Hemmung der Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse durch das Thymhormon (Thymusrohöl) nach.

2. Es gelang uns nicht, durch Thymusrohöl, das wir zum Teil von *Bomskov* bekommen hatten, zum Teil selbst herstellten, eine Hemmung der Wirkung des thyreotropen Hormons (Pretiron) zu erreichen, obwohl wir uns an die Vorschrift von *Bomskov* und *Spiegel* hielten. Sowohl das Schilddrüsengewicht wie das histologische Bild der Schilddrüse zeigten keine wesentlichen Unterschiede bei nur mit thyreotropem Hormon und bei mit Thymhormon und thyreotropem Hormon behandelten Meerschweinchen.

3. Thymhormon allein bewirkte keine deutliche Veränderung des Schilddrüsengewichtes und des histologischen Bildes der Schilddrüse gegenüber unbehandelten Kontrolltieren.

4. Eine wesentliche Senkung des Leberglykogens war bei den mit Thymhormon allein behandelten Tieren in Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer früheren Arbeit und denen von *Anselmino* und *Lotz* nicht nachweisbar. Im Gegensatz dazu kam es nach Pretiron allein und nach Pretiron plus Thymhormon zu einer deutlichen Senkung des Leberglykogengehaltes auf die Hälfte.

5. Wir können also an unserem Tiermaterial die Versuchsergebnisse *Bomskovs* nicht bestätigen. Wir halten uns daher für berechtigt, gegenüber den weitgehenden Folgerungen *Bomskovs* für die menschliche Pathologie zunächst einmal zurückhaltend zu sein.

Schrifttum.

- ¹ *Anselmino* u. *Lotz*: Klin. Wschr. **1941** I, 1190. — ² *Bomskov* u. *Lipps*: Endokrinol. **23**, 239 (1941). — ³ *Bomskov* u. *Sladovic*: Dtseh. Z. Chir. **253**, 592 (1940).
⁴ *Bomskov* u. *Spiegel*: Endokrinol. **23**, 225 (1941). — ⁵ *Good*, *Kramer* and *Somogyi*: J. of biol. Chem. **100**, 485 (1933). — ⁶ *Junkmann* u. *Schöller*: Zit. nach *Bomskov*: Methodik der Hormonforschung, Bd. II, — ⁷ *Rechenberger*, *Güthert* u. *Schairer*: Klin. Wschr. **1942** I, 177. — ⁸ *Shaffer* and *Somogyi*: J. of biol. Chem. **100**, 695 (1933).