

(Aus der Abteilung für Erforschung der endokrinen Entwicklungsfaktoren [Leiter: Prof. W. Th. Larionov] des Instituts für experimentelle Morphogenese [Direktor: Prof. R. I. Belkin] in Moskau.)

Über die funktionellen Veränderungen in der Schilddrüse der Tiere bei künstlicher Hyperthyreose.

Von

A. A. Woitkewitsch.

(Eingegangen am 11. März 1936.)

Die Frage über die Wirkung des von außen eingeführten Thyroxins auf die eigene Schilddrüse der Versuchstiere ist zweifellos von Bedeutung für die Feststellung des Wirkungsmechanismus des Thyreoideaehormons auf die formbildenden Prozesse, wie auch für die Analyse der Funktion des Thyreoideaapparates.

Es ist bekannt, daß die Fütterung der Vögel mit Thyreoidin eine Mauser hervorruft und die Schilddrüse dabei in einen Zustand der Hypofunktion übergeht. Andererseits äußert sich die Einführung eines Präparates aus dem Hypophysenvorderlappen nicht im Zustand des Federkleides, während der Thyreoideaapparat unter diesen Bedingungen angestrengt funktioniert.

Von diesen Daten ausgehend, haben *Larionov* und *Kotowa*¹ die Vermutung ausgesprochen, daß bei gleichzeitigem Einführen von Thyreoidin und thyreotroper Substanz des Hypophysenvorderlappens der morphogenetische Effekt (Mauser) möglicherweise unter normalen physiologischen Bedingungen gewonnen werden kann, insbesondere bei Fehlen einer bedeutenden Depression der eigenen Schilddrüse. Die experimentelle Prüfung bestätigte die Richtigkeit einer solchen Annahme. Bei diesen Versuchen verlief bei gleichzeitiger Einführung des Thyreoidin und „Pituikrin A“ die Mauser bei den Tauben ebenso stark wie bei Einführen von Thyreoidin allein. Dabei erlitten die Schilddrüsen solcher Vögel eine bedeutend geringere Depression als bei der Einwirkung von reinem Thyreoidin; die Struktur der Schilddrüse unterscheidet sich bei gleichzeitiger Darreichung beider Präparate kaum von der Norm. Da es unter den Bedingungen der angewandten Methodik nicht gelingt, eine mögliche chemische Wechselwirkung zwischen den eingeführten Substanzen vollkommen auszuschließen, beschlossen wir zur weiteren Ergründung der Frage einen anderen Weg der experimentellen Untersuchung einzuschlagen.

Es ist bekannt, daß während der Periode der natürlichen Mauser die Schilddrüse der Vögel in eine Phase der erhöhten Sekretion übergeht

(*Larionov*²). Eine deutlich ausgesprochene Hyperfunktion des Thyreoidea-apparates wird unter den Bedingungen einer künstlichen Anregung des Wachstums des Federkleides beobachtet. So ist bei Tauben einige Tage nach Entfernung der Federn (mittels Rupfens) die beginnende Regeneration der neuen Federn von einer erhöhten Sekretion der Schilddrüse begleitet (*Woitkewitsch*³). Es entsteht die Frage, ob die erwähnten hyperfunktionellen Veränderungen der Thyreoidea in dem Falle eintreten, wenn man versucht, durch von außen eingeführtes Thyreoidin den augenscheinlich unter diesen Bedingungen auftretenden erhöhten „Bedarf“ des Organismus an Hormon zu decken. Die Antwort auf diese Frage wurde durch Experimente erhalten, zu deren Beschreibung wir jetzt übergehen.

Als Versuchstiere dienten gleichaltrige Brieftauben. Die Vögel der ersten Serie (Kontrolle) wurden keinerlei Einwirkungen unterworfen. Die Tauben der II. Serie wurden gerupft, um die hyperfunktionellen Veränderungen der Schilddrüse bei der Regeneration der Federn festzustellen. Die Serie III bildeten Tauben, die täglich (im Verlaufe von 10 Tagen) per os 100 mg Thyreoidin bekamen. Eine solche Dosierung ist, wie die vorhergehenden Versuche gezeigt haben, minimal, jedoch genügend für die Anregung der Mauser bei der angegebenen Taubenrasse und für das Hervorrufen deutlicher hypofunktioneller Veränderungen in der Schilddrüse. Die Tauben der Serie IVa bekamen Thyreoidin in denselben Mengen, wie diejenigen der vorhergehenden, jedoch wurden die Vögel zu Beginn der Thyreoidisation gerupft, wie die Tauben der Serie II. Das Einführen von Thyreoidin in der Serie IVb begann 5 Tage nach dem Rupfen*, da früher gezeigt wurde (*Woitkewitsch*³), daß während dieser Frist, im Zusammenhang mit der Anlage des neuen Gefieders, in der Schilddrüse schon wesentliche Veränderungen vor sich gehen können; insbesondere wird das Kolloid der Follikel lebhaft resorbiert und in den Blutstrom ausgeführt.

Nach 10 Tagen wurden die Vögel aller Serien getötet zwecks vergleichender Untersuchung der Schilddrüsen, deren Zustand mittels histologischer und biologischer Methoden bestimmt wurde. Ein kleiner Teil jeder Schilddrüse wurde fixiert und die übrige Masse in Stückchen zu 1 mg geteilt, welche in allen Serien gleichzeitig in Kaulquappen implantiert wurden (Genaueres siehe *Woitkewitsch*⁴). Der metamorphogene Effekt der transplantierten Drüsen wurde nicht auf Grund der Veränderungen der Länge des Darmkanals der Kaulquappen (wie dies früher geschah), sondern auch des Körpergewichts und der Länge und des Gewichtes des Schwanzes bestimmt. Die Veränderungen in der Struktur der Schilddrüsen wurden mittels der Messung der Epithelium-

* Die Dosierung des Thyreoidins wurde dabei bis zu 200 mg vergrößert, so daß die Gesamtmenge des eingeführten Präparates der vorhergehenden Serie entsprach.

höhe und des inneren Durchmessers der Follikel bestimmt. Die summierten Daten für alle Serien sind in Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1. Strukturveränderung und biologische Aktivität der Schilddrüsen von Tauben bei Thyreoidisation und kombinierter Wirkung von Thyreoidin und Rupfen.

Serie	Daten über die Schilddrüse			Metamorphose der Kaulquappen				Unter- schied in % zur Kontrolle
	Gewicht eines Lappens in mg	Höhe des Epithels in μ	Innerer Durch- messer der Follikel in μ	Körper- gewicht in mg	Schwanz- gewicht in mg	Schwanz- länge in mm		
	Länge in mm							
I	18,0	4,24	16,14	224,6	60,4	17,5	45,2	54,6
II	32,2	7,35	12,08	231,1	66,7	19,9	53,0	46,8
III	15,0	3,58	18,00	177,0	46,6	15,0	27,5	72,6
IVa	17,8	2,27	24,06	176,0	43,3	12,9	27,2	72,9
IVb	23,5	3,02	21,70	175,2	45,2	14,6	27,2	72,4
Kontrollkaulquappen			286,5	74,0	21,1	99,4	—	

Zuerst wollen wir die Daten über die Größenveränderung der Schilddrüse betrachten. Wie aus den angeführten Zahlen ersichtlich ist, beträgt das Gewicht eines Lappens der normalen Taube (Serie I) durchschnittlich 18 mg. 10 Tage nach dem Rupfen (Serie II) steigt das Gewicht dieses Organs beinahe auf das Doppelte. In Serie III stellt sich das Ergebnis der Thyreoidisation eine gewisse Gewichtsabnahme des Thyreoideaapparates heraus (15 mg). Wird Thyreoidin Tauben eingeführt, die gleichzeitig gerupft werden (Serie IVa), so tritt keine Gewichtsabnahme ein, während bei Vögeln, die der Thyreoidisation 5 Tage nach dem Rupfen unterworfen werden (Serie IVb) das Gewicht der Schilddrüse immerhin die „Norm“ übersteigt. Der durch die Gewichte offenbare Unterschied zwischen den einzelnen Serien ist mit den Struktureigenheiten des Schilddrüsengewebes und der biologischen Aktivität der Drüsen verbunden.

Die Schilddrüsen der gerupften Tauben (Serie II) bieten ein charakteristisches Bild des hyperfunktionellen Zustandes: Hohes Epithel ($7,35 \mu$) mit zylindrischen Zellen, deren Protoplasma bedeutend vakuolisiert ist; verkleinerte Follikelhöhlungen ($12,08 \mu$) mit verringertem Gehalt an Kolloid, das einer bedeutenden Resorption unterworfen worden ist, über deren Intensität man nach der starken Vakuolisierung der peripherischen Zone urteilen kann. Ein solches Thyreoideagewebe ruft bei den Kaulquappen keine bedeutenden Metamorphoseveränderungen hervor; der Unterschied im Gewicht von Körper und Schwanz zwischen den Versuchskaulquappen dieser Serie und der Kontrolle ist zwar vorhanden, jedoch verhältnismäßig gering. Große Veränderungen erweisen sich nur im Darmkanal, der sich um 46,8% verkürzt hat.

Die histologischen Daten zeigen ferner, daß unter dem Einfluß von Thyreoidin in allen Fällen (Serie III und IV) in den Schilddrüsen zur Hypofunktion neigende Veränderungen vor sich gegangen sind. Die Thyreoidisation normaler Tauben führt zu verhältnismäßig unbedeutender Abflachung des Epithels, was augenscheinlich mit der kurzen Dauer der Einwirkung und der verhältnismäßig kleinen Dosierung des Thyreoidins zusammenhängt.

Es ist jedoch charakteristisch, daß unter denselben Thyreoidisationsbedingungen im eigenen Thyreoideaapparat gerupfter Tauben (Serie IV), der im Zusammenhang mit dem allgemeinen Zustand des Organismus (Regeneration des Gefieders) unter normalen Bedingungen in eine Phase der erhöhten Sekretion übergehen muß, sich schroffere Veränderungen erweisen, die zur Abflachung des Epithels bis $2,27\text{ }\mu$ führen. Sogar bei bedeutend größeren Dosen von Thyreoidin und längerer Dauer der Versuche bei den vorhergehenden Untersuchungen haben wir selten eine solche weitgehende Depression beobachten können. In den histologischen Schnitten stellen die Drüsen ein ununterbrochenes, von einem feinen Epithelialnetz durchdrungenes Kolloidfeld dar.

Wenn mit dem Einführen von Thyreoidin 5 Tage nach dem Rupfen begonnen wird (Serie IVb), so findet trotz dem gleichen Quantum des gesamten Präparats eine geringere Depression der Schilddrüse statt (Epithelhöhe $3,02\text{ }\mu$ gegen $2,27\text{ }\mu$ in Serie IVa). Eine gleiche intermediäre Stellung (zwischen den Serien III und IVa) nimmt diese Serie in bezug auf die Dimensionen der Follikel der Schilddrüse ein.

In der metamorphogenen Aktivität der Schilddrüsen der Vögel aus den letzten 3 Serien (siehe den rechten Teil der Tabelle 1) erweisen sich keine Veränderungen. Der Darmkanal der Kaulquappen verkürzt sich stark und in gleichem Maße (72%). Ebenso bedeutende Veränderungen ergeben auch die übrigen Metamorphoseindikatoren, wobei, nach Gewicht und Länge des Kaulquappenschwanzes zu urteilen, die Serie IVa eine größere biologische Wirkung aufweist, was möglicherweise mit den Struktureigenheiten des implantierten Thyreoideagewebes zusammenhängt. Das Fehlen eines Unterschiedes in der Intensität der Metamorphose der Kaulquappen der gegenübergestellten 3 Serien kann folgendermaßen erklärt werden. Die biologische Aktivität des Thyreoideagewebes befindet sich, wie wir schon früher gezeigt haben (*Woitkewitsch*⁴), in direkter Abhängigkeit von der Menge der Kolloidsubstanz in den Follikeln der Drüse. In dem gegebenen Falle ist ihr Quantum in den Drüsen aller Serien verhältnismäßig sehr groß und die vorhandenen unbedeutenden Unterschiede konnten schwerlich unter den Bedingungen der intensiv verlaufenden Metamorphose beobachtet werden. Sie könnten sich vielleicht nur bei Verkürzung der Dauer des Versuchs mit den Kaulquappen erweisen.

Wenn unter dem Einfluß des Thyreoidins die Schilddrüse in einen Zustand der Hypofunktion übergeht, so werden, wie die Resultate der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Experimente zeigen, bei gleichzeitiger Massenregeneration des Gefieders, welche unter normalen Bedingungen von einer Hyperfunktion begleitet ist, die Depressionserscheinungen des Thyreoideaapparates nicht beseitigt. Somit wird bei diesen Versuchen ein anderes Verhältnis beobachtet als das bei den Experimenten von *Larionov* und *Kotowa*¹ bei gleichzeitigem Einführen von Thyreoidin und Substanz des Hypophysenvorderlappens; augenscheinlich reagiert die Schilddrüse nicht immer entsprechend auf verschiedene, dem Charakter ihrer Wirkung nach, sogar ähnliche Reize. Bei den Versuchen der erwähnten Untersucher war trotz der Übereinstimmung des morphogenetischen Effektes in den verglichenen Serien eine chemische Wechselwirkung zwischen den in den Organismus eingeführten Substanzen möglich, was eine teilweise Neutralisation der einen von ihnen zur Folge haben konnte. Die Autoren erklären die beobachteten Verhältnisse vollkommen glaubwürdig dadurch, daß die Beseitigung der Depressionsveränderungen in der Schilddrüse der hyperthyreoiden Tauben mit der beständigen Bereicherung des Organismus mit thyreotropem Hormon zusammenhängt. In unserem Falle wurde der Versuch gemacht, die Schilddrüse in den Zustand einer erhöhten Sekretion zu versetzen durch Hervorrufen einer Massenregeneration des Gefieders. Es ist möglich, daß der Charakter der Wirkung des einen oder des anderen Faktors (thyreotropes Hormon und Prozeß der Gefiederbildung) auf die Schilddrüse nicht der gleiche ist. Dabei ist es nicht ausgeschlossen, daß bei dem komplizierten Prozeß der Gefiederbildung in der Sekretion der anderen Komponenten des Endokrinsystems Veränderungen vor sich gehen, insbesondere in der Hypophyse, was besonders wahrscheinlich ist im Zusammenhang mit den von uns entdeckten (nicht veröffentlichten Daten) Strukturveränderungen dieses Organs bei gerupften Tauben. Als Folge der Entfernung des Federkleides beginnt im Zusammenhang mit der Erhöhung des Stoffwechsels (für den normalen Verlauf der Gefiederregeneration und der Thermoregulierung) augenscheinlich die Wirkung des ganzen komplizierten, auf phylogenetischem Wege ausgearbeiteten Mechanismus des Endokrinapparates, der eine erhöhte Tätigkeit der Schilddrüse als des wichtigsten Stimulus des Metabolismus sichert.

Die Hyperfunktion der Schilddrüse ist sowohl durch verstärkte Ausfuhr von Kolloidsubstanz aus den Follikeln, wie auch durch erhöhte Hormonbildung von seiten der Zellen des Epithels gekennzeichnet. Bei unseren Versuchen wurde mittels Rupfens die Tätigkeit des Thyreoideaapparates stimuliert und gleichzeitig durch künstliche Thyreoidisation der „Bedarf“ des Organismus an Hormon reichlich gedeckt. Unter diesen Bedingungen hört die Exkretion des Hormons aus der

Drüse wahrscheinlich auf, während der Bildungsprozeß der Kolloidsubstanz noch einige Zeit fortdauert. Durch diesen Umstand erklären sich auch augenscheinlich die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Verhältnisse in Struktur und biologischer Aktivität der Schilddrüse. Im Zustand der letzteren, wie auch der übrigen endokrinen Organe, treten Perioden erhöhter Labilität auf, während welcher die Wirkung sogar ähnlicher Faktoren ihrem Charakter nach verschiedene Veränderungen hervorrufen kann.

Zusammenfassung.

1. Das Studium der Einwirkung des von außen eingeführten Thyroxins auf die Schilddrüse der Versuchstiere ist wichtig, sowohl für die Feststellung des Wirkungsmechanismus des Thyreoideahormons auf die formbildenden Prozesse wie auch vom Standpunkt der Analyse des Funktionierens des Thyreоideaapparates.
2. Die Einführung von Thyreoidin ruft bei den Vögeln eine Mäuse rung hervor, die von dem Übergang der Schilddrüse in einen Zustand der Hypofunktion begleitet ist; das Einführen eines Präparats des Hypophysenvorderlappens äußert sich nicht in dem Zustand des Federkleides, während der Thyreоideaapparat unter diesen Bedingungen erhöht funktioniert.
3. Die Schilddrüse hyperthyreoidisierter Tauben geht in einen Zustand der Hypofunktion über; eine gleichzeitige Massenregeneration des Gefieders beseitigt nicht die Depressionserscheinungen des Thyreоideaapparates, welche in diesem Falle sogar schärfer ausgedrückt sein können.
4. Bei späterem Beginn der Thyreoidisation (5 Tage nach dem Moment des Rupfens) sind die Hypofunktionserscheinungen der Schilddrüse in Anbetracht der vorhergehenden Hypersekretionsperiode des Organs etwas schwächer ausgeprägt.
5. Die Hypofunktion der Schilddrüse bei kombinierter Wirkung von Thyreoidisation und Rupfen steht möglicherweise mit der aufhörenden Exkretion des Hormons aus der Drüse zusammen, bei einem einige Zeit fortdauernden Prozeß der Hormonbildung.
6. Die Schilddrüse reagiert nicht immer entsprechend auf ihrem Charakter nach ähnliche Wirkungen von Reizen und verändert sich hauptsächlich in Abhängigkeit von der Funktionsphase des Organs.

Literatur.

¹ Larionov, W. Th. und O. Kotowa: Endokrinol. 9 (1931). — ² Larionov, W. Th.: Biol. generalis (Wien) 12 (1936). — ³ Woitkewitsch, A. A.: Biol. generalis (Wien) 12 (1936). — ⁴ Woitkewitsch, A. A.: Abh. Inst. exper. Morphogenese 3 (1935).