

Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Leber mittels Biliselectanfüllung der Gallenblase an metamorphosierenden Amphibienlarven*.

Von

HEINZ DOETSCH, Stieldorf (Siegkr.)

(Eingegangen am 4. November 1947.)

In einer ersten Mitteilung über experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Leber mittels Biliselectanfüllung der Gallenblase an nichtmetamorphosierenden Amphibienlarven¹ konnte darauf hingewiesen werden, daß bei Biliselectanfüllung der Gallenblase durch gleichzeitige Verabreichung von Schilddrüsensubstanz eine intensivere Ausscheidung des Mittels in die Gallenblase erfolgt und eine Steigerung der Biliselectanmenge weit über die letale Dosis hinaus in ihrer toxischen bzw. letalen Wirkung paralysiert werden kann. Die Ergebnisse wurden im Rahmen früherer experimenteller Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Leber in der Weise gedeutet, daß innerhalb der bekannten Wechselwirkungen zwischen Schilddrüse und Leber — schilddrüsenhemmende Eigenschaften der Leber (DOETSCH)² — die Leber durch zugeführte Schilddrüse in ihrem Bemühen die zugeführte Schilddrüse zu hemmen in eine gesteigerte Funktion gerät, in deren Folge gleichzeitig eine schnellere und intensivere Ausscheidung zugleich zugeführten Biliselectans in die Gallenblase erfolgt. Neben der Bedeutung für die angeführten Beziehungen zwischen Schilddrüse und Leber, deren weitere Erforschung Ziel der vorgenannten Arbeit war, wurden diese Ergebnisse als ebenso bedeutungsvoll für die Kontrastmitteldarstellung der Gallenblase angesehen.

Während diese Untersuchungen an nichtmetamorphosierenden Tieren durchgeführt wurden, war es naheliegend, diese Versuche auch auf metamorphosierende bzw. der Metamorphose nahestehende Tiere zu übertragen, sowohl aus Gründen der Vervollständigung experimenteller Schilddrüsenforschung als auch im Hinblick auf die praktische Auswertung für die Kontrastmitteldarstellung der Gallenblase bei übermäßiger Schilddrüsenfunktion.

Material und Methodik.

Zur Untersuchung gelangten insgesamt 114 konstitutionell gleichwertige Amphibienlarven, die je nach dem Versuch verschiedenen Metamorphosestadien angehörten. Über die Auswahl der Versuchstiere

* HERMANN SCHLEGEL, weiland Curatus an der Alma mater coloniensis, in memoriam.

ist eingehend in der ersten Mitteilung berichtet worden. Biliselectan sowie Elityran wurde zerkleinert nach voraufgegangenen Hungertagen zusammen mit Grieß in die Aquarien gegeben. Einzelheiten sind in den Versuchsprotokollen notiert.

Ergebnisse.

1. Versuch. Es wurden 2 Versuchsreihen mit je 20 Versuchstieren angesetzt. In der 1. Versuchsreihe erhielten die Tiere auf 500 ccm Wasser 30 Einheiten Biliselectan. In der 2. Versuchsreihe wurden auf 500 ccm Wasser 30 Einheiten Biliselectan zusammen mit 2 Tabletten Elityran gegeben, außerdem als Futter in beiden Reihen in Ermangelung von getrockneten Daphnien Grieß. Am 4. Tage wurden je 100 ccm Frischwasser zugesetzt. Am 6. Tage waren außer einem Tier der 2. Versuchsreihe sämtliche anderen Tiere beider Versuchsreihen noch lebend. Die Gallenblasen in der 2. Versuchsreihe waren bedeutend größer als in der ersten. Während die Gallenblasen der 2. Versuchsreihe nach dem Laparatomieschnitt prall mit hellgrüner Galle gefüllt herausprangen, mußten die Gallenblasen der 1. Versuchsreihe zwischen den Leberlappen aufgesucht werden; die Galle war dunkler. Die einsetzende Metamorphose kommt in den Maßzahlen der 1. Versuchsreihe zum Ausdruck. In der 2. Versuchsreihe ist neben der natürlich einsetzenden Metamorphose die Elityranwirkung zu erkennen.

Während bei nichtmetamorphosierenden Larven nach 30 Einheiten Biliselectan die Versuchstiere bereits am 3. Tage sämtlich ad exitum gekommen waren, wurde bei einsetzender Metamorphose die gleiche Menge ohne Schaden 6 Tage lang ertragen. Dieser Versuch ist eine Bestätigung der Ansicht, daß durch Schilddrüsensubstanz eine schnellere und intensivere Ausscheidung gleichzeitig zugeführten Biliselectans erfolgt, wobei in diesem Versuch die physiologisch einsetzende Metamorphose mit ihrem vermehrten Schilddrüsenhormonspiegel eine bessere Verträglichkeit zugeführten Biliselectans dadurch zeitigt, weil es von einer Leber ausgeschieden wird, die sich durch das vermehrt kreisende Schilddrüseninkret in erhöhter Tätigkeit befindet.

Tabelle 1. Durchschnittliche Maßzahlen der 1. und 2. Versuchsreihe zu Beginn und am Ende des Versuches einschließlich der Gallenblasenmessung.

	1. Versuchsreihe		2. Versuchsreihe	
	22. 5. 47	27. 5. 47	22. 5. 47	27. 5. 47
Gesamtlänge	3,29 cm	3,28 cm	3,33 cm	2,18 cm
Rumpflänge	1,23 „	1,11 „	1,24 „	0,95 „
Größte Breite	0,75 „	0,66 „	0,76 „	0,67 „
Hintere Extremität	—	4,5 mm	—	5,2 mm
Gallenblasenlänge	—	1,78 „	—	2,34 „
Gallenblasenbreite	—	1,67 „	—	2,15 „

2. Versuch. Wenn nun bei *einsetzender* Metamorphose eine bessere Verträglichkeit von Biliselectan im vorgehenden Versuch resultierte, so müßte sich bei *fortschreitender* Metamorphose eine Steigerung der Verträglichkeit zeigen. Es wurden daher 3 Versuchsreihen mit insgesamt 30 Versuchstieren angesetzt. Die Tiere der 1. Versuchsreihe erhielten auf 500 ccm Wasser im Laufe des Versuches insgesamt 75 Einheiten Biliselectan. Die Tiere der 2. Versuchsreihe erhielten auf 500 ccm Wasser 75 Einheiten Biliselectan mit $\frac{1}{2}$ Tablette Elityran. Die Tiere der 3. Versuchsreihe 75 Einheiten Biliselectan mit 1 Tablette Elityran. Bei dieser hohen Biliselectanmenge blieben die Tiere der 1. Versuchsreihe 5 Tage am Leben, erst am 6. Tage waren sie sämtlich tot. Von der 2. Versuchsreihe waren am 4. Tage 2 Tiere tot, die übrigen am 5. Tage. Von der 3. Versuchsreihe waren bereits am 4. Tage 8 tot, die übrigen am folgenden. Die größten Gallenblasen wurden in der 2. Versuchsreihe gefunden, es folgte die 3. Versuchsreihe und zuletzt kam die 1. Versuchsreihe. In der Tat ist also bei fortgeschrittener Metamorphose eine wesentlich bessere Verträglichkeit von Biliselectan eingetreten. Das Ergebnis der 2. Versuchsreihe zeigt aber, daß eine Steigerung der Verträglichkeit durch zusätzliche Schilddrüsenverabreichung, wenn auch noch eine größere Ausscheidung in die Gallenblase erfolgt, quoad vitam nicht mehr zu erreichen ist. In der 3. Versuchsreihe kommt dies noch deutlicher zum Ausdruck. Die Leber scheint bei stark eingesetzter Metamorphose so sehr in Anspruch genommen zu sein, daß sie eine zusätzliche Belastung durch Elityran nun nicht mehr verträgt.

3. Versuch. Wenn die Dinge so liegen, dann muß sich auch physiologisch im Geschehen der eingesetzten Metamorphose einmal ein Höhepunkt für die regulatorische Tätigkeit der Leber ergeben, wobei dann selbst kleinere Mengen Biliselectan alleine, erst recht bei Kombination mit Schilddrüse, eine schwere letale Belastung darstellen. Dies zeigt der 3. Versuch. Es wurden 2 Versuchsreihen mit insgesamt 24 Versuchstieren angesetzt. Die Tiere der 1. Versuchsreihe erhielten auf 500 ccm Wasser 50 Einheiten Biliselectan. Bereits im

Tabelle 2. Durchschnittliche Maßzahlen der 1., 2. und 3. Versuchsreihe zu Beginn und am Ende des Versuches einschließlich der Gallenblasenmessung.

	1. Versuchsreihe		2. Versuchsreihe		3. Versuchsreihe	
	2. 6. 47	7. 6. 47	2. 6. 47	6. 6. 47	2. 6. 47	5. 6. 47
Gesamtlänge	3,26 cm	3,01 cm	3,15 cm	2,91 cm	3,17 cm	3,07 cm
Rumpflänge	1,05 „	1,08 „	1,06 „	1,07 „	1,05 „	1,04 „
Größte Breite	0,66 „	0,69 „	0,65 „	0,71 „	0,67 „	0,69 „
Hintere Extremität . .	—	3,6 mm	—	3,6 mm	—	3,6 mm
Gallenblasenlänge . .	—	2,16 „	—	2,48 „	—	2,31 „
Gallenblasenbreite . .	—	1,94 „	—	2,00 „	—	1,87 „

Verläufe des 2. Versuchstages verendeten 10 Tiere, die restlichen am folgenden Tage. In der 2. Versuchsreihe wurden 50 Einheiten Biliselectan mit 1 Tablette Elityran kombiniert. Die Tiere dieser 2. Versuchsreihe kamen bereits sämtlich im Verlaufe des 2. Versuchstages ad exitum, zeigten aber dennoch die größten Gallenblasen als Zeichen für die noch ansetzende leberstimulierende Wirkung des zugeführten Elityrans. Mit zunehmender Metamorphose wirkt also Biliselectan, selbst in kleineren Mengen als bei beginnender Metamorphose noch gut verträglich, bereits am 2. Versuchstage letal.

4. Versuch.

Um die Richtigkeit der vorstehenden Gedankengänge experimentell zu beweisen, wurde im 4. Versuch bei 20 jüngeren noch nichtmetamorphosierenden Versuchstieren durch hohe Elityranganaben die Metamorphose überstürzt eingeleitet, d. h. zeitlich vorweggenommen und

Tabelle 3. Durchschnittliche Maßzahlen der 1. und 2. Versuchsreihe zu Beginn des Versuches einschließlich der Gallenblasenmessung.

	1. Versuchsreihe	2. Versuchsreihe
	6. 6. 47	6. 6. 47
Gesamtlänge . . .	3,18 cm	3,24 cm
Rumpflänge . . .	1,12 „	1,15 „
Größte Breite . . .	0,74 „	0,76 „
	7. 6. 47	7. 6. 47
Gallenblasenlänge	1,97 mm	2,27 mm
Gallenblasenbreite	1,76 „	2,00 „

dann Biliselectan verabreicht. In der Tat konnte in diesem Versuch bei den künstlich metamorphosierenden Versuchstieren die schlechtere Verträglichkeit von Biliselectan gezeigt werden. In der 1. Versuchsreihe erhielten die Versuchstiere auf 1000 ccm Wasser 3 Tabletten Elityran. Am 4. Tage, nachdem sich bereits makroskopisch Zeichen einer stark eingesetzten Metamorphose zeigten, wurden 30 Einheiten Biliselectan verabreicht. Nach 12 Stunden war 1 Versuchstier tot, am folgenden Tage 6 weitere. Die Versuchstiere der 2. Versuchsreihe, die zu gleicher Zeit lediglich 30 Einheiten Biliselectan ohne Elityranvorbereitung erhielten, blieben sämtlich am Leben. Die größten Gallenblasen waren in der 1. Versuchsreihe analog den früheren Versuchen.

Tabelle 4. Durchschnittliche Maßzahlen der 1. und 2. Versuchsreihe zu Beginn und am Ende des Versuches einschließlich der Gallenblasenmessung.

	1. Versuchsreihe		2. Versuchsreihe	
	26. 5. 47	30. 5. 47	26. 5. 47	30. 5. 47
Gesamtlänge	3,14 cm	2,34 cm	3,52 cm	3,18 cm
Rumpflänge	1,06 „	0,96 „	1,13 „	1,04 „
Größte Breite	0,74 „	0,62 „	0,74 „	0,67 „
Hintere Extremität . . .	—	4,8 mm	—	3,5 mm
Gallenblasenlänge . . .	—	2,20 „	—	1,98 „
Gallenblasenbreite . . .	—	1,98 „	—	1,89 „

Besprechung der Versuche.

Der Übersicht halber seien die Ergebnisse zunächst einmal tabellarisch zusammengestellt. Zum Vergleich ist die Übersichtstabelle der I. Mitteilung heranzuziehen.

In Fortführung experimenteller Untersuchungen an nichtmetamorphosierenden Amphibienlarven über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Leber mit Hilfe von Biliselectanfüllung der Gallenblase wurden Versuche an metamorphosierenden Tieren angestellt. Während sich im 1. Versuch bei gerade einsetzender Metamorphose eine bessere Verträglichkeit von Biliselectan zeigt, und zwar bei Mengen, die sich in früheren Versuchen an nichtmetamorphosierenden Tieren bereits als toxisch bzw. letal erwiesen hatten, und diese bessere Verträglichkeit mit zunehmender Metamorphose zunächst wächst, deutet sich bei schon länger in der Metamorphose stehenden Tieren eine schlechter werdende Verträglichkeit von Biliselectan an, insbesondere bei Kombination mit Elityran. Auf der Höhe der Metamorphose kann von einer Verträglichkeit überhaupt nicht mehr gesprochen werden, noch ungünstiger ist das Ergebnis in diesem Stadium bei Verabreichung in Verbindung mit Elityran. Eine Erklärung wird darin gesehen, daß bei einsetzender Metamorphose das vermehrt kreisende Schilddrüsenhormon eine gesteigerte Leberfunktion zeitigt, als deren Folge eine bessere und intensive Ausscheidung von Biliselectan resultiert. In diesem Stadium der Metamorphose läßt sich auch noch durch Schilddrüsenzufuhr eine Steigerung der Leberfunktion und damit eine bessere Ausscheidung hervorrufen, so daß bei Kombination von Biliselectan mit Elityran die größten Gallenblasen als Ausdruck dieser Leberfunktionssteigerung resultieren. Mit zunehmender Metamorphose läßt sich entsprechend der vermehrten Schilddrüsenhormonausschüttung ebenfalls noch eine bessere Verträglichkeit von Biliselectan im Experiment nachweisen, jedoch zeigt die Kombination mit Elityran trotz größter Gallenblasenfüllung quoad vitam bereits das Zuviel an Belastung an; es tritt eine gewisse Erschöpfung ein. Auf dem Höhepunkt der Metamorphose ist die Leber als schilddrüsenregulierendes Organ so sehr von dieser ihrer Aufgabe erfüllt, daß eine zusätzliche Belastung mit Biliselectan schon am 2. Tage zur Katastrophe führt, erst recht bei Kombination mit Elityran, wobei an der Gallenblasenfüllung doch noch eine leberstimulierende Ansatzwirkung deutlich zu erkennen ist. Bei künstlicher Auslösung der Metamorphose an Tieren, die an sich dem physiologischen Metamorphosetermin nahestehen, mit relativ hohen Schilddrüsengaben läßt sich diese herabgesetzte Verträglichkeit gegenüber Biliselectan im Experiment sehr schön zeigen, wobei die Leber der Versuchstiere durch die experimentell auf den Höhepunkt gebrachte Metamorphose nicht mehr in der Lage ist analog dem 3. Versuch quoad vitam mit

Übersichtstabelle.

	1	2	3	4	5	6	Versuchsstage		G/L mm	G/Br mm
							G/L mm	G/Br mm		
30 Biliselectan							*****	*****	1,78	1,67
30 Biliselectan							*****	*****	2,34	1,94
2 Elityran							*****	*****	+	
75 Biliselectan									2,16	1,94
75 Biliselectan									2,48	2,00
$\frac{1}{2}$ Elityran									2,31	1,87
75 Biliselectan									1,97	1,76
1 Elityran									2,27	2,00
50 Biliselectan										
50 Biliselectan										
1 Elityran										
3 Elityran	↓	↓	↓	↑	†					
30 Biliselectan	—	—	—	—	—		****	****		
30 Biliselectan	—	—	—	—	—		****	****		

G/L = Gallenblasenlänge, G/Br = Gallenblasenbreite, ↓ = Elityraneinwirkung in Tagen vor Versuchsbeginn, * = Lebende Versuchstiere, † = Verendete Versuchstiere.

einer zusätzlichen Biliselectanbelastung fertig zu werden. An der stark gefüllten Gallenblase läßt sich auch hier analog dem 3. Versuch die gesteigerte Leberfunktion ablesen.

Nach den Ergebnissen der beiden vorliegenden Arbeiten an metamorphosierenden und nichtmetamorphosierenden Amphibienlarven muß als wesentlich für die Verträglichkeit des Biliselectans die *jeweilige Höhe des Schilddrüsenhormonspiegels* angesehen werden, die abhängig ist von dem Entwicklungs- oder Sensibilitätsgrad der in Frage stehenden Drüse innerer Sekretion (1. endokrinologischer Faktor nach BRANDT³). Die Fähigkeit der Leber toxische bzw. letale Biliselectandosen durch gleichzeitig verabreichte Schilddrüse zu paralysieren ist, wenn auch eine Steigerung möglich, begrenzt. Bei metamorphosierenden Tieren hat sich gerade die Kombination von Biliselectan mit Elityran als besonders ungünstig erwiesen. In diesen Fällen scheint sich die Leber durch weitere künstliche Schilddrüsenapplikation sehr schnell zu erschöpfen. Interessant ist dabei die in all diesen tödlich geendeten Versuchen aufgetretene maximale Füllung der Gallenblasen, die wie Kontrolluntersuchungen an narkotisierten Tieren ergeben haben, keine postmortale Veränderung darstellt und als Zeichen maximaler wenn auch sich erschöpfender Leberfunktion anzusehen ist.

Für die experimentelle Schilddrüsenforschung dürfte dem Biliselectan als *Biliselectantest* sicher noch manche Aufgabe zufallen. Endokrino-logische Untersuchungen an Amphibienlarven müssen hinsichtlich der Schilddrüse den jeweils vorliegenden Sensibilitätsgrad der Drüse als wesentlichen mitbestimmenden Faktor berücksichtigen. Darüber hinaus dürften die Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten, insbesondere die offensichtlich schlechter werdende Verträglichkeit mit zunehmendem Schilddrüsenhormonspiegel von Bedeutung sein für die Kontrastmittel-darstellung der Gallenblase bei Hyperthyreotikern und Basedowikern. Erinnert sei in diesem Zusammenhang an die Narkoseversuche mit einem leberbelastendem Narkotikum an Amphibienlarven, die mit hohen Schilddrüsengaben lebergeschädigt waren. In diesen Versuchen hatte sich eine zusätzliche Leberbelastung als besonders ungünstig erwiesen⁴.

Zusammenfassung.

Zur Zeit der einsetzenden Metamorphose zeigt sich eine bessere Verträglichkeit von Biliselectan.

Mit zunehmender Metamorphose nimmt diese Verträglichkeit zunächst ebenfalls zu, jedoch deutet die schlechtere Verträglichkeit von Biliselectan in Kombination mit Elityran ursächlich auf eine durch Schilddrüsenüberdosierung erschöpfte Leberregulation.

652 HEINZ DOETSCH: Beziehungen zwischen Schilddrüse und Leber.

Auf der Höhe der Metamorphose wirkt Biliselectan selbst in kleinen Dosen letal; die Kombination mit Elityran wirkt sich noch ungünstiger aus.

Die Ergebnisse des 3. Versuches sowie ihre Deutung lassen sich durch künstliche Auslösung des Metamorphosehöhepunktes im Experiment bestätigen.

Literatur.

¹ DOETSCH, H.: Virchows Arch. **315**, 197 (1948). — ² DOETSCH, H.: Biochem. Z. **279**, H. 3/4 (1935). — ³ BRANDT, W.: Grundzüge einer Konstitutionsanatomie. Berlin: Springer 1931. — ⁴ DOETSCH, H.: Z. exper. Med. **112**, H. 3 (1943).
