

Aus dem Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. FREERKSEN), der I. Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg (Chefarzt: Prof. Dr. H. W. BANSI) und dem Pathologischen Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER).

Zur Histopathologie und Therapie der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens*.

Von

JOACHIM KRACHT und URSULA KRACHT.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Juli 1951.)

Inhalt.	Seite
I. Einleitung	238
II. Material und Methodik	239
III. Zusammenfassende Darstellung der Befunde	240
1. Anmerkungen zur normalen Histologie der Wildkaninchenschilddrüse	240
2. Die Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens	241
3. Operative und interne Therapie	244
a) Methylthiouracil, Thiothyr.	244
b) Jod.	249
c) Methylthiouracil + Jod	250
d) Vitamin A, Vitamin A + Methylthiouracil, A Th 21	252
IV. Die morphologisch-funktionelle Bedeutung der Follikel-epithelhöhe. Variations-statistische Darstellung von Meßergebnissen	255
V. Zum Wirkungsmechanismus von thyreotropem Hormon und Jod	264
VI. Histochemische Untersuchungen zur Peroxydaseaktivität der Follikel- epithelzelle. Beitrag zur Wirkung antithyreoidaler Substanzen in der Schilddrüse	267
VII. Ergebnisse und Zusammenfassung	270

I. Einleitung.

Die wichtigsten Erkenntnisse der letzten Jahre auf dem Gebiet der experimentellen Pathologie und Klinik der Schilddrüsenerkrankungen wurden durch die Einführung der antithyreoidalen Substanzen und des radioaktiven Jods ermöglicht. Sie bezogen sich einmal auf den Wirkungsmechanismus der Thioverbindungen in der Schilddrüse selbst, die vielfach noch ungeklärten Fragen des Jodstoffwechsels und zum andern auf eine korrelative Betrachtung von Schilddrüse und anderen innersekretorischen Drüsen, vor allem des Hypophysenvorderlappens.

Die im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse gestatteten zwar eine weitgehende Klärung physiologischer und pathologischer Funktionszustände, trotzdem fehlte ein geeignetes Tiermaterial, bei dem sich

* Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Chemischen Fabrik *Promonta*, Hamburg, durchgeführt, der wir auch an dieser Stelle danken.

ohne größere Einwirkung eine Hyperthyreose oder Thyreotoxikose mit Sicherheit auslösen ließ. Diese Lücke mußte bei den üblichen Laboratoriumstieren durch Thyroxin oder thyreotropes Hormon geschlossen werden und hatte den Nachteil überschießender endokriner Gegenregulationen. Damit entfiel die Möglichkeit, experimentell vergleichbare Parallelen zur menschlichen Thyreotoxikose zu erhalten und auf klinische Verhältnisse übertragbare therapeutische Untersuchungen im Tierversuch anzustellen.

EICKHOFF gelang es, am vegetativ-labilen und konstitutionell disponierten Wildkaninchen durch Schreckeinwirkung eine BASEDOWsche Krankheit zu erzielen, die sich als regelmäßig reproduzierbar erwies. Als Beweis hierfür konnten neben der objektiven Symptomatik (Muskelschwäche, Exophthalmus, Gewichtsabnahme usw.) und dem histologisch aktivierten Schilddrüsenbild als Gegenproben Restitution durch Thyreidektomien und antithyreoidale Therapie bzw. Plumierung angesehen werden.

In Anlehnung an diese Befunde haben wir vergleichende Untersuchungen zur Therapie der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens begonnen, wobei es uns auch wesentlich schien, die zellkinetischen Effekte von antithyreoidalen Substanzen und Jod auf die Follikel-epithelhöhe zu untersuchen, um die Diskussion über ihre histologische Spezifität einer auch statistisch gesicherten Entscheidung zuzuführen. Der Schwerpunkt unserer Fragestellung bezieht sich somit in Weiterentwicklung der EICKHOFFschen Arbeiten auf die therapeutische Seite der experimentellen Thyreotoxikose mit dem Ziel, tierexperimentelle Ergebnisse mit klinischen Erfahrungen zu vergleichen und sie nach Möglichkeit aufeinander abzustimmen, um dadurch zu einer engeren Verknüpfung von Pathologie und Klinik der Thyreotoxikose zu kommen.

II. Material und Methodik.

Das uns zur Verfügung stehende Tiermaterial von 100 Wildkaninchen wurde in den Monaten November 1950 bis März 1951 frettiert. Jahreszeitliche Kontrollen wurden unmittelbar nach dem Fang getötet, während das übrige Versuchsmaterial wenige Stunden danach lebend bei uns eintraf. Es gliedert sich im einzelnen in:

Tabelle 1. *Aufgliederung des Tiermaterials.*

Jahreszeitkontrollen	9	Thiothyr + LUGOLSche Lösung	3
Schreckkontrollen	20	A Th 21	3
Methylthiouracil (MTU)	13	Vitamin A Emulsion Merck	9
MTU + LUGOLSche Lösung	10	Vitamin A Emulsion	
LUGOLSche Lösung	10	La Roche	8
Thiothyr	11	Vitamin A + MTU	4
	73		27

Die Beobachtungsreihen vergrößern sich indirekt durch halbseitige oder subtotale Thyreo-Parathyreoidektomien vor Beginn bzw. während der Therapie. Die durch Resektion oder nach Tötung der Tiere (Luftembolie) frisch gewonnenen Schilddrüsen wurden gewogen und in der Regel in BOUINScher Flüssigkeit fixiert. 5 μ dicke Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Azan und zur gleichzeitigen kontrastreichen Darstellung des Epithels und Differenzierung des Kolloids nach GOLDNER gefärbt. Fettfärbungen wurden mit Scharlachrot am formalinfixierten Material vorgenommen; zum histochemischen Peroxydase-nachweis mit Benzidin und H_2O_2 dienten 50–100 μ dicke Gefrierschnitte des unfixierten Materials. Die Technik entspricht hierbei der von DE ROBERTIS und GRASSO, nachdem sich die Methoden von MCJUNKIN wie RITTER und OLESON für den Paraffinschnitt als unzureichend erwiesen hatten (s. auch KRACHT und KRACHT). Einzelne Schilddrüsen einer jeden Gruppe wurden zur Darstellung argyrophiler Elemente nach BODIANs Protargolmethode bzw. nach BIELSCHOWSKY in BODIANscher oder in ZENKERScher Flüssigkeit fixiert. Die übrigen innersekretorischen und die großen parenchymatösen Organe, Gehirn und Grenzstrang wurden in neutralem Formol, zum Teil in BOUINScher Flüssigkeit eingelegt.

III. Zusammenfassende Darstellung der Befunde.

1. Anmerkungen zur normalen Histologie der Wildkaninchenschilddrüse.

Es zeigt sich, daß normalerweise erhebliche histologische Schwankungen der Schilddrüsenaktivität bestehen, und z. B. am gleichen Tage im gleichen Revier gefangene Tiere unabhängig vom Geschlecht absolut extreme Funktionszustände neben allen Übergängen aufweisen können. In Übereinstimmung mit EICKHOFF wurde ein cyclischer Sommer-Winterdimorphismus nicht beobachtet; wir sahen in den kältesten Wochen des Winters 1951 mehr morphologisch ruhigestellte Drüsen bei höherem Körpergewicht und aktiviertere bei durchweg niedrigerem Gewicht der Tiere im Spätherbst 1950. EICKHOFF konnte normalerweise einen aktivierten Schilddrüsentonus bei mindestens 50% der Fälle beobachten. Zusätzliche Variationen ergaben sich im Sinne einer Aktivitätszunahme im Sommer und -abnahme im Winter. Dies war insofern bedeutungsvoll, als seine Befunde im Gegensatz zu den Angaben der Literatur stehen, wonach gerade für freilebende Warmblüter eine Gewichtszunahme der Schilddrüse im Winter als geläufig angenommen wird. Folglich konnte unter den gegebenen Umständen kein einheitliches Schilddrüsenmaterial als Ausgangsbasis vorausgesetzt werden, ein Nachteil, der auch den Laboratoriumstieren — am wenigsten dem Meer-schweinchen — wegen der unterschiedlichen thyreotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens (HVL) anhaftet.

Zur Kenntnis der normalen Histologie des Wildkaninchens ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, daß im allgemeinen zwischen Peripherie und Zentrum unterschieden werden muß. Peripher findet sich eine 2—3 Follikel tiefe Lage weiter Follikel mit flachem Epithel und nach GOLDNER und AZAN rotem basophilen und vacuolenarmen Ruhekolloid, während das Zentrum kleinfollikulär und bei vacuolenreichem acidophilem Kolloid und kubischem bis hochkubischem Epithel morphologisch aktivierter ist. Randvacuolen des Kolloids, die von den einen (ANDERSON, UHLENHUTH u. a.) als Sekretion chromophoben Kolloids, von anderen (ARON, SEVERINGHAUS) als Rückresorptionsvacuolen gedeutet wurden, stellen sich bei Anwendung verschiedener Fixierungsmittel quantitativ unterschiedlich dar (BUCHER) und konnten in vivo überhaupt nicht beobachtet werden (WILLIAMS, DE ROBERTIS). Letzterer konnte die artifizielle fixationsbedingte Entstehung der follikulären Vacuolen nachweisen. Bei Anwendung der Gefrier-Trockentechnik nach ALTMANN-GERSH fehlen sie ganz; ebenso bleibt die Differentialfärbung des Kolloids mit Trichrommethoden aus. Wir überzeugten uns davon mittels freezing-drying am Hochvakuum in Zusammenarbeit mit J. MEISSNER und beobachteten, daß selbst das schaumige Kolloid aktivierter Drüsen nach dieser Methode keine Randvacuolen mehr aufweist. Der diagnostische Wert eines positiven Befundes bei den Routinemethoden der pathologischen Histologie wird dadurch in keiner Weise geschmälert.

2. Die Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens.

Grundsätzlich können wir die Befunde EICKHOFFs über den experimentellen Schreckbasedow am freitierten Wildkaninchen bestätigen. Einem Vorschlag BÜNGELERS folgend, möchten wir die Bezeichnung „Basedow“ fallen lassen, in erster Linie aus Gründen der Variabilität des mikroskopischen Bildes, welche uns von der menschlichen Thyreotoxikose her zur Genüge bekannt ist; darüber hinaus fehlt von der klassischen Trias die Struma. Es waren deshalb im Experiment von vornherein nur gewisse prinzipielle histologische Veränderungen zu erwarten. Wenn wir den Begriff der Schreckthyreotoxikose wählen, glauben wir treffender der Symptomatik, dem objektiven Verlauf und dem morphologischen Bild gerecht zu werden und zum Ausdruck zu bringen, daß die Schilddrüse als Erfolgsorgan übergeordneter Reize pathogenetisch im Mittelpunkt steht.

Der initiale Schreck beim bzw. kurz nach dem Fang setzt beim vegetativ labilen und scheuen Wildkaninchen einen derartigen Schock, daß die Tiere daran sterben können; er ist in jedem Falle groß genug, um bestimmte reproduzierbare Symptome auszulösen. Dazu gehören anfangs neben beschleunigtem Puls, erhöhter Atemfrequenz und allgemeinem Tremor vor allem eine Adynamie, die soweit gehen kann, daß jegliche Fluchtreaktion ausbleibt. Gleichzeitig kommt es zum Exophthalmus mit einer echten Protusio bulbi (Abb. 1), die verstärkt beim Hochheben des Tieres sowie kurz nach halbseitiger Thyreoidektomie innerhalb der ersten Tage nach dem Fang auftritt. Dieser Zustand wird nach kurzer Zeit durch eine erhebliche Unruhe abgelöst, wobei Ausbrechversuche im

Vordergrund stehen. Kombinierte Schreckversuche durch Hund (Jagen, Anbellen) und Mensch führen erneut, wenn auch in abgeschwächter Form, zu den beschriebenen Symptomen, so daß ein Gewöhnungsfaktor mit zu berücksichtigen, aber hinsichtlich des Verlaufs zu vernachlässigen ist. Quoad vitam bestehen keine deutlichen Unterschiede zwischen nur initial erschreckten Tieren und solchen mit täglicher intensiver Schreckeinwirkung; lediglich die Gewichtsabnahme ist bei entsprechender Muskelbeanspruchung größer. Dies legt nahe, daß der primäre Schreck und seine Fixierung in den Stunden nach dem Fang als entscheidendes auslösendes Moment für die beschriebenen Symptome angesehen werden muß.

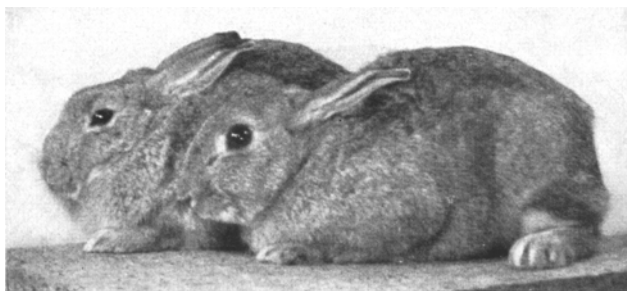


Abb. 1. WK 3850, Exophthalmus nach 3 Schrecktagen und anschließender halbseitiger Thyreoidektomie im Vergleich zu WK 3812 nach 30 Tagen MTU.

Eindrucksvoll ist die hochgradige Muskelschwäche bei Belastung, wie z. B. beim Jagen durch einen Hund, wobei die Tiere innerhalb einiger hundert Meter erschöpfen und zusammenbrechen. Sehr auffallend ist in den ersten Tagen die verminderte Narkosebreite (1 cm³ je 1500 g Gewicht Numal i.v., Hoffmann La Roche), woran wir noch vor der Thyreoidektomie einige Tiere verloren. Dagegen sind Toleranzdosis und Narkosebreite während bzw. nach einer Therapie mit antithyreoidalen Substanzen wesentlich größer, so daß zu diesem Zeitpunkt eine halb- oder beidseitige Thyreoidektomie leicht durchgeführt werden kann.

Unbehandelt sterben die Tiere unter Gewichtsabnahme bis zu 60% des Ausgangswertes innerhalb von spätestens 3 Wochen. Ein Hungertod kann ausgeschlossen werden, da die Tiere fressen und in bezug auf das Körpergewicht quantitativ sogar mehr Nahrung zu sich nehmen als die domestizierten Versuchs- oder Zuchtkaninchen. Durchfälle beobachteten wir selten. Interkurrente Infekte sahen wir kaum, vereinzelte geringfügige Coccidiosen müssen als Nebebefund gedeutet werden und kommen als Todesursache nicht in Frage. Bestimmungen des Cholesterins im Serum erwiesen sich in Analogie zur Klinik des menschlichen Basedow (BANSI) als unsicher und für eine zusätzliche diagnostische Verwertung ungeeignet.

Histologisch kommt es als erstes morphologisches Kriterium zu einer deutlichen Kolloidausschüttung, die EICKHOFF bereits nach 30 min, wir selbst aus Gründen der Materialbeschaffung 1—1½ Std nach dem Fang als frühestmöglichen Zeitpunkt beobachteten. Zur Untersuchungstechnik von EICKHOFF ist allerdings zu bemerken, daß eine sichere Beurteilung des Kolloidgehaltes nicht am hämatoxylin-eosin-gefärbten Gefrierschnitt, sondern nur am eingebetteten Material unter Anwendung einer Trichrommethode möglich ist. Der Kolloidausschüttung unmittelbar voraus geht eine Verflüssigung des Rubekolloids mit gehäuftem Auftreten chromophober Randvacuolen. Das Follikel epithel zeigt dabei zunächst lediglich eine geringe Auflockerung des Cytoplasmas, während die Kerne zur Basis rücken und einen Verlust ihres Chromatingehaltes aufweisen. In der Folge kommt es dann zur Aktivierung des Epithels mit Vacuolisierung des Protoplasmas, Kernstreckungen und einer Höhenzunahme mit Proliferationsknospen bei allmählicher Wiederanreicherung eines dünnflüssigen, schaumigen, vorwiegend acidophilen Kolloids. Im Epithelsaum gelegene helle Zellen treten vermehrt auf.

Die Schreckreaktion führt also über die Kolloidausschüttung in einer zweiten Phase zur Epithelaktivierung, so daß letzten Endes das Bild der aktivierten Schilddrüse entsteht, in der sich Unterschiede zwischen Peripherie und Zentrum mehr und mehr verwischen, obgleich das in der Ausgangslage gegenüber der Peripherie meist höhere Epithel des Zentrums auch jetzt noch im Durchschnitt höhere Werte aufweist. Der Einwand, es könnte sich in Anbetracht der erheblichen jahreszeitlichen Schwankungen im Ruhe-Aktivitätsbild der Schilddrüse auch hier um uncharakteristische Veränderungen handeln, kann für die Kolloidausschüttung bei Schreckeinwirkung als widerlegt gelten, da derartige Bilder bei Jahreszeitkontrollen nicht beobachtet wurden. Für das Epithel liegen die Verhältnisse insofern komplizierter, als selbst hochzylindrisches Epithel unter den Kontrollen vorkommt, jedoch nie die Epithelunruhe basedowizierter Schilddrüsen erreicht, da besonders Proliferationsknospen, Protoplasma vacuolisierungen und eine Zunahme heller Zellen fehlen. Wir werten deshalb die Kolloidausschüttung und die nachfolgende Epithelaktivierung als zweizeitiges morphologisches Substrat der schreckbedingten Thyreotoxikose des Wildkaninchens, die damit zwingende klinische und morphologische Parallelen zum gleichen Krankheitsbild des Menschen aufweist. Die Auslösung einer echten Thyreotoxikose am Wildkaninchen ist deshalb bedeutungsvoll, weil ein „Basedow“ mit Regelmäßigkeit experimentell noch nicht erzeugt werden konnte. Entsprechende Beobachtungen beim Tier sind mehr zufälliger Natur; Anstrengungen als „stress“ führen nur zur transitorischen Hyperthyreose, da auf Grund gegenregulatorischer Faktoren meist eine schnelle Normalisierung des Zustandes eintritt. Wesentlich erscheint dabei die dem Wildkaninchen anhaftende Scheu und Nervosität, die durch Schreck und Angst intensiviert werden und die Schilddrüse in den Mittelpunkt des Krankheitsbildes stellen, ohne daß gegenregulatorische

Momente eintreten. Damit findet die Erfahrung aus zoologischen Gärten eine Erklärung, wonach Wildkaninchen dort nicht gehalten werden können.

3. Operative und interne Therapie der Schreckthyreotoxikose.

Als Gegenprobe für die Annahme einer echten Thyreotoxikose können Ergebnisse gewertet werden, die wir mit halbseitigen oder subtotalen Resektionen der Schilddrüse erzielten. Es zeigt sich dabei, daß die Lebensdauer eindeutig verlängert und der Gewichtsverlust aufgehalten wird, was am eindrucksvollsten an beidseitig thyreoidektomierten Myx-ödementieren, die sogar an Gewicht zunehmen und über Monate hinaus bei entsprechender Substitutionstherapie mit Calcium am Leben bleiben, belegt werden kann. Letztere erweist sich als notwendig, weil die unteren Epithelkörperchen im Schilddrüsenparenchym eingebettet sind und die Schonung der oberen nicht immer gelingt. In Analogie zur Klinik möchten wir, obgleich der Schwerpunkt unserer Versuche auf der Chemotherapie lag, gerade auch die günstigen Resultate einer operativen Reduzierung funktionstüchtigen Schilddrüsenparenchyms unterstreichen.

a) *Methylthiouracil (MTU), Thiothyr.* Der operativen Ausschaltung der Schilddrüse ist die chemische Blockade der Thyroxinsynthese an die Seite zu stellen. Beide Methoden stehen gleichberechtigt nebeneinander. Unsere Versuchsergebnisse gestatten nicht, der operativen oder internen Therapie den Vorzug zu geben. Für die mit dem Behandlungserfolg zu identifizierenden Lebensverlängerung ist entscheidend, die therapeutischen Eingriffe absolut hemmend auf die Schilddrüsenfunktion zu gestalten.

Wir benutzten Mezil-Nordmark (MTU)¹ in der Dosierung von anfangs 0,1 g/kg und Thiothyr (5,5-Diäthyl-2-thiobarbitursäure, Promonta) 0,05 g/kg täglich oral pipettiert und gingen so vor, daß wir mit der Therapie nach durchschnittlich 3 Schrecktagen begannen und auch während der Behandlungszeit die Tiere wiederholten Schreckeinwirkungen, besonders durch Jagen und Anbellen, aussetzten.

Die Dosierung von 0,1 g/kg MTU erwies sich als zu toxisch, so daß wir später auf 0,07—0,08 g/kg heruntergingen. Blutbild- und vor allem Leukocytenkontrollen ergaben keine besonderen Abweichungen von den schon normalerweise stark schwankenden Werten (JAFFÉ), lediglich ein Tier starb nach einer Therapie von 38 Tagen an einer allgemeinen Anämie. — Es zeigte sich, daß MTU die Lebensdauer der Tiere eindeutig verlängert, den Gewichtsverlust hemmt, und daß sogar temporäre Gewichtszunahmen erzielt werden, die das Ausgangsgewicht trotz der anfänglichen Abnahme während der Schrecktage übersteigen können.

¹ Wir danken den Nordmark-Werken für die Überlassung von Meziltabletten.

Einige Tiere hielten wir nach chirurgischem Eingriff bzw. MTU-Therapie maximal 9 Monate lang am Leben, wonach wir den Versuch beendeten. Das physische Verhalten wechselt und geht über ein Stadium der allmählichen Beruhigung in ein Zustandsbild über, in dem die Tiere als domestiziert gelten können und sich nicht vom beidseitig thyreoidektomierten Myxödemtier unterscheiden. Nach einer gewissen Zeit folgt ein Stadium gesteigerter Vitalität, das jedoch in keinem Vergleich zu dem nach dem Fang steht und therapeutisch durch eine höhere Dosierung kuptiert wird.

Makroskopisch wird die bekannte hyperämische MTU-Struma mit dem 4—5fachen Gewicht gegenüber der Norm beobachtet, wobei die Schilddrüse proportional der Behandlungsdauer und Dosierung an Größe zunimmt. Das histologische Bild ist wiederholt beschrieben worden, so daß wir uns in diesem Zusammenhang darauf beschränken, lediglich die wesentlichen Veränderungen herauszustellen. Insbesondere unterstreichen wir die Spezifität der Thiouracilwirkung auf die histologische Struktur der Schilddrüse, die über rein visuelle Eindrücke hinaus in der statistischen Auswertung der Epithelhöhenmessungen (s. unten) auch eine mathematische Sicherung für die menschliche und Säugetierschilddrüse erfahren hat (RAWSON, MEANS, DOBYNS, U. KRACHT und BANSI). Gegenteilige Befunde anderer Beobachter (WEBER) für die menschliche Schilddrüse werden mit der variablen Ausgangslage, dem uneinheitlichen morphologischen Bild menschlicher Thyreotoxikosen und möglicherweise zusätzlichen regionalen Schwankungen erklärt. Sie beruhen aber unseres Erachtens im wesentlichen auf einer zu kurzen oder uneinheitlichen Therapie, da die gebräuchliche präoperative Plummerung nach vorausgegangener MTU-Therapie wiederum einen epithelniedrigenden Effekt hervorruft. Nach unseren Erfahrungen führt jede nur lange genug mit geeigneter Dosierung durchgeführte Therapie mit anti-thyreoidalen Substanzen einerseits oder Jod andererseits bei geringen physiologischen Schwankungen unabhängig von der Ausgangslage zur histologischen Normung der Schilddrüse in Richtung der Hyperaktivität oder Ruhigstellung.

Eine Abgrenzung der mit MTU oder Thiothyr behandelten Schilddrüsen gegenüber denen der Schreckkontrollen gelingt regelmäßig durch den Nachweis eines noch höheren irregulären Epithels mit erhöhter Mitosenrate, Kolloidschwund, Zunahme heller Zellen und allgemeiner Hyperämie, auf die wir besonders hinweisen. Sie gestattet besonders im Spätstadium bei nahezu ebenmäßig hochzylindrischen Zellen im fast soliden parenchymatösen Organ ohne Follikellichtungen auch bei menschlichen Schilddrüsen noch eine Unterscheidung gegenüber der Struma parenchymatosa.

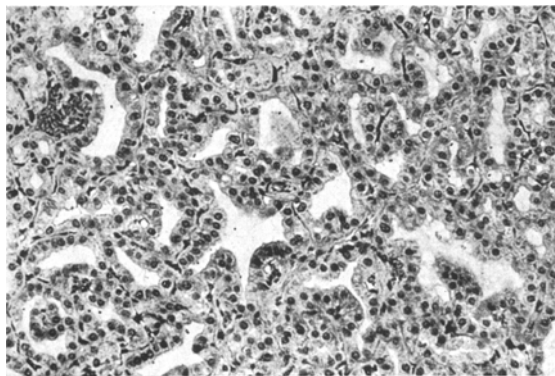


Abb. 2. WK 3816, links, 23 Tage MTU. Aktivierte Schilddrüse mit zylindrischem papillär-proliferiertem Epithel. Weitgehender Kolloidschwund.

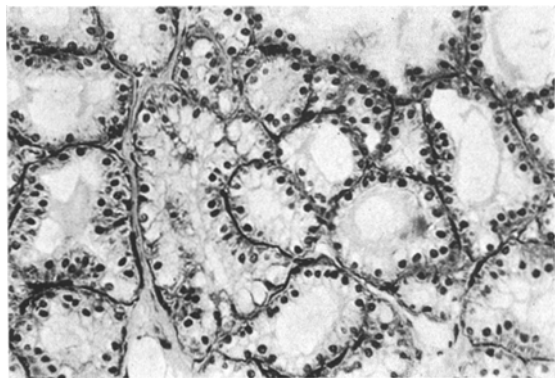


Abb. 3. WK 3804, 37 Tage MTU + Lugol (100 γ Jod). Aktivierte Schilddrüse mit starker Vermehrung heller Zellen. Geringer Kolloidgehalt.

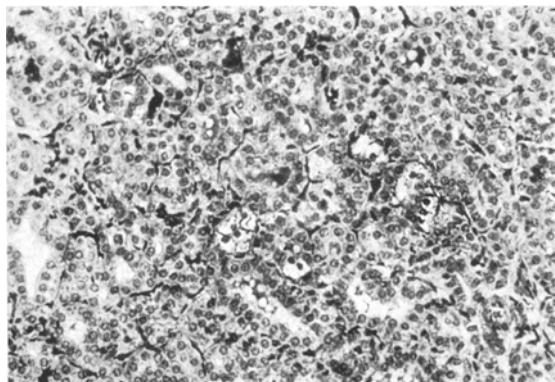


Abb. 4. WK 3770, Kleinfollikuläre Struma nach 26tägiger MTU-Therapie. Follikelneubildungen. Kolloidarmut. Nester proliferierter heller Zellen.

Am Wildkaninchen sahen wir in der Regel das Bild der hochgradig aktivierten Schilddrüse mit zylindrischem oder papillärem, wellig verlaufendem und gefältetem, vielfach durchsichtig wäßrigem Epithel mit zahlreichen Proliferationsknospen nach Art der SANDERSONSchen Polster, so daß auch infolge einer unterschiedlichen Kernausrichtung im Epithelsaum ein besonders „unruhiger“ Eindruck entsteht, der noch dadurch unterstützt wird, daß Epithelien verschiedenster Höhen unmittelbar oder in Übergängen nebeneinanderliegen (Abb. 2). Dunkle Zellen, sog. Thyreocyten, sind vermindert oder fehlen weitgehend und sind ersetzt durch helle Zellen mit leerem, plump aufgetriebenem, durchsichtigem Protoplasma und wabig aufgelockerten oder dunklen pyknotischen Kernen (Abb. 3). Sie liegen in der Regel einzeln oder reihenförmig angeordnet im Epithelsaum selbst und bilden im hyperplastischen, nahezu soliden Organ nach längerer MTU-Applikation sogar kleinste, auch parafollikulär gelegene adenomartige Häufchen von etwa 5–10 Zellen im Verband (Abb. 4).

Die Vermehrung heller, von v. BAKAY jr. als Makrothyreocyten bezeichneter Zellen in aktivierten Schreck- oder mit antithyreoidalen Substanzen behandelten Schilddrüsen erlaubt in Analogie zu ähnlichen Befunden an menschlichen Schilddrüsen Aussagen über Herkunft und Funktion dieses umstrittenen Zelltyps. Uns bot sich kein Anhalt für eine systematische Zweiteilung zwischen Thyreocyten und hellen Zellen (SUNDER-PLASSMANN), noch rechnen wir sie zum diffusen endokrinen System FEYRTERS. Wir konnten vielmehr unter MTU eine direkte Umwandlung von Thyreocyten in wasserhelle Zellen in der Follikelwand beobachten und deuten sie als Anpassungsvorgang an erhöhte physiologische Erfordernisse. Kernmessungen von v. BAKAY jr. zeigten, daß die Kerne heller Zellen variationsstatistisch von GAUSSSchen Verteilungen abweichen. Dies macht eine regelmäßig potenzierte Volumenzunahme unwahrscheinlich und spricht für Schwellungsprozesse bei aktiver Mitwirkung der hellen Zellen am Kolloidhaushalt der Schilddrüse.

Vereinzelt beobachteten wir nach einer MTU-Therapie von etwa 2 Monaten morphologisch regressive Veränderungen in Richtung einer zunehmenden Ruhigstellung mit Abflachung des Epithels und Wiederauftreten von Kolloid. Die Erklärung hierfür könnte in einer Erschöpfung der hormonproduzierenden Zellen des HVL liegen, naheliegender ist jedoch in Analogie zu gleichen Beobachtungen nach Zuführung thyreotropen Hormons (OKKELS) die Annahme eines „antithyreotropen“ Prinzips (ERTEL und LOESER), dessen Auswirkungen jedoch durch Dosissteigerung kompensiert werden. Epitheldesquamationen sahen wir am lebensfrisch nach BOVIN fixierten Material nie; entsprechende positive Befunde kommen keinem parenchymschädigenden spezifischen MTU-Effekt zu, sondern sind erste Zeichen der Autolyse. Dagegen fand sich eine vermehrte Mitosenrate (Abb. 5), in besonders geeigneten Fällen ohne Arretierung durch Colchicin sogar bis zu 4 je Follikelaukleidung. Das vacuolige Kolloid färbt sich schwach oder fehlt weitgehend bzw. ganz. Als spezifisch werten wir noch die allgemeine Hyperämie mit anfänglich prall gefüllten Capillaren, die sich später perschnurartig aneurysmatisch ausbuchten, schließlich peristatisch dilatieren, um dann in seenartige Ektasien überzugehen.

In Spätstadien werden rein parenchymatöse kolloidfremde Strukturen beobachtet, die in Verbindung mit den Capillarektasien nur noch andeutungsweise die Diagnose

von Schilddrüsengewebe gestatten. Grundsätzlich die gleichen histologischen Bilder wie nach MTU sahen wir bei besserer Verträglichkeit und größerer symptomatischer und gewichtsstabilisierender Wirksamkeit unter Thiothyr. Dieses Präparat dürfte auch klinisch von Bedeutung sein, weil die strumigene Wirkung im Vergleich zu MTU nur halb so groß ist und auch histologisch auf Grund der niedrigeren Epithelhöhe auf einen geringeren thyreotropen Reiz geschlossen werden darf. Die Organhyperämie ist demgegenüber nicht sicher herabgesetzt, so daß mit einer Blutungsbereitschaft bei chirurgischen Eingriffen wie nach MTU gerechnet werden muß.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß wir ähnliche histologische Schilddrüsenveränderungen bei nur geringer strumigener Wirkung unter

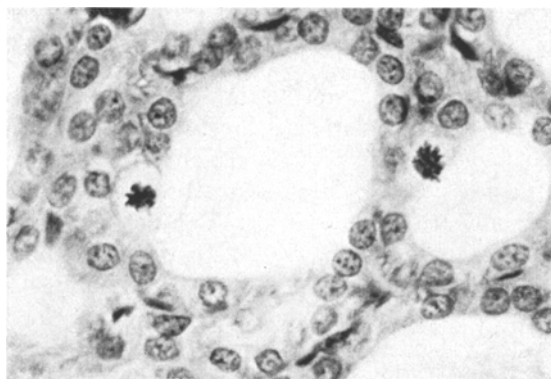
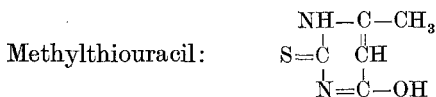
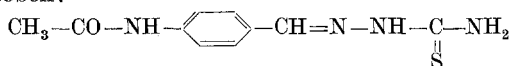


Abb. 5. WK 3854, links, 20 Tage Thiothyr. Mitosen des Follikel epithels.

Conteben (TB I/698) am Hauskaninchen im Rahmen anderer Versuche beobachteten und führen zur Erklärung der histologisch gleichgerichteten Wirkung die chemische Ähnlichkeit (C=S-Gruppe) beider Substanzen an.

TB I, Conteben:



Während HEILMEYER zum Wirkungsmechanismus der Thiosemicarbazone einen Cortison- oder ACTH-ähnlichen Effekt diskutiert, deuten auch die histologischen Schilddrüsenbefunde unter TB I auf morphologisch faßbare Beziehungen der Tebene zum inkretorischen System hin. Sie wären neben der direkten Einwirkung auf den Erreger in eine größere Gruppe indirekter Wirkungsmechanismen einzuordnen (FREERKSEN).

Neubildungen nach MTU wurden innerhalb von maximal 9 Monaten (etwa 22 g) nicht beobachtet. Eine mögliche maligne Entartung schreiben wir mit BUTENANDT keinem cancerogenen MTU-Effekt zu, sondern in

erster Linie der hyperplastischen Wirkung des thyreotropen Hormons. Dafür sprechen auch Untersuchungen an der Ratte von MONEY und RAWSON, die nach Applikation von Thiouracil bis zur Dauer von einem Jahr lediglich Adenome aller Typen erzeugen konnten. Es erscheint berechtigt, derartige Veränderungen nicht den echten Geschwülsten, sondern vielmehr den kompensatorischen Hyperplasien (BÜNGELER) zuzurechnen, was um so naheliegender ist, als in diesem Fall als ursächlicher Faktor das thyreotrope Hypophysenvorderlappenhormon herangezogen werden kann.

Die bedingt cancerogene Wirkung von Thioharnstoffderivaten während einer Applikationsdauer von 3 bzw. 3 Jahren und 10 Monaten wurde neuerdings in 2 Fällen von HERMANN mitgeteilt; eine weitere Beobachtung mit Lungenmetastasen stammt von MORRIS und Mitarbeitern. Im Tierexperiment wurden entsprechende Versuche von BIELSCHOWSKY mit Allylthioharnstoff und 2-Acetylaminofluoren dahingehend erweitert, daß eine 18monatige Applikation der kropferzeugenden Noxe bereits für sich, d. h. ohne zusätzliche cancerogene Substanz, zur Malignität führen kann (HALL und BIELSCHOWSKY). Als Parallele zum Dosis-Zeitgesetz der Buttergelbtumoren scheint hier ein ähnlicher durch Einschaltung des thyreotropen Hormons jedoch vorwiegend endogen gesteuerter Mechanismus gegeben zu sein.

b) *Jod*. Wildkaninchen dieser Serie wurden nach den üblichen 3 Schrecktagen und laufenden neuen Schreckeinwirkungen während der Therapie täglich bis zur Dauer von 29 Tagen mit 1 cm³/kg Gewicht einer oral pipettierten Jod-Jodkalilösung behandelt, die freies Jod in 0,01 % = 100 γ bzw. 0,05 % = 500 γ enthielt. Es zeigte sich auch hier eine eindeutige Verlängerung der Lebenserwartung gegenüber den Schreckkontrollen; die Tiere wurden ruhiger, wenn auch nicht in dem Maße wie nach MTU oder Thiothyr. Ungünstiger gestaltete sich die Gewichts-bilanz, da eine Zunahme gegenüber dem Fanggewicht oder dem Beginn der Behandlung in keinem Fall beobachtet wurde, sondern im Gegenteil Abnahmen von durchschnittlich 200 g, maximal 400 g bei der Serie mit 100 γ Jod, um durchschnittlich 100 g bei den mit 500 γ Behandelten. Eine gewisse Überlegenheit der operativen Ausschaltung von Schilddrüsensubstanz gegenüber der Chemotherapie zeigte sich an denjenigen 500- γ -Jodtieren, denen wir vor bzw. während der Behandlung einen Schilddrüsenlappen zum Zweck vergleichender histologischer Untersuchungen herausnahmen. Damit wurden die günstigsten Resultate hinsichtlich der mit der Lebenserwartung zu identifizierenden Gewichtsbilanz unter den Tieren dieser Gruppe erzielt.

Das Gewicht der makroskopisch unauffälligen Schilddrüsen fand sich gegenüber der Norm gering erhöht, wobei Werte nach halbseitiger Thyreoidektomie kompensatorisch erklärlich und deshalb nicht berücksichtigt sind. Mikroskopisch

zeigte sich in jedem Fall gegenüber den Schreckkontrollen oder der Ausgangslage (Thyreoidektomie vor der Therapie) eine eindeutige Ruhigstellung der mittelweit bis weitfollikulären Schilddrüsen bei überwiegend regelmäßigem flachkubischem bis endothelartigem Epithel und dünnflüssigem, nach GOLDNER grünem oder scholligem Mischkolloid mit nur vereinzelten Randvacuolen. Geringe Unterschiede bezüglich der Epithelhöhe zwischen 100- und 500- γ -Jodtieren waren nicht so signifikant, um daraus eindeutige Schlüsse zu ziehen, doch dürfte das etwas höhere Epithelniveau bei höherer Jodapplikation bereits einem gegenregulatorischen Prinzip des HVL zukommen. Sichere jodbedingte Basedowifizierungen sahen wir indessen nicht. Die Normung der histologischen Struktur unter Jod verwischte — wie MTU in gegenteiliger Richtung — periphere und zentrale Aktivitätsunterschiede.

Schon hier möchten wir ausdrücklich unterstreichen, daß wir die epithelerniedrigende Jodwirkung im Sinne eines thyroxinähnlichen Effektes als charakteristisch und typisch ansehen.

c) *MTU + Jod*. Die kombinierte orale Therapie von MTU (0,08 g/kg) + Jod-Jodkali (1 cm³/kg mit 100 γ bzw. 500 γ freiem Jod) hatte erwartungsgemäß eine eindeutige lebensverlängernde und gewichtsstabilisierende Wirkung auf das basedowifizierte Wildkaninchen und war deshalb interessant, als hierbei zwei in ihrem Wirkungsmechanismus entgegengesetzte Prinzipien zur Anwendung kamen. Die entsprechenden Schilddrüsenengewichte lagen größenordnungsmäßig zwischen denen der MTU und Thiothyrserie, waren also makroskopisch um gut das Doppelte gegenüber der Norm vergrößert und von hyperämischer Beschaffenheit.

Auffallende histologische Unterschiede ergaben sich bei unterschiedlich hohen Dosierungen freien Jods. MTU + Lugol mit 0,01% freien Jods führte im Durchschnitt zu einer Aktivierung der Schilddrüse und ist in vielem dem beschriebenen MTU-Bild vergleichbar. Typisch ist jedoch eine stets inaktivere Peripherie gegenüber dem Zentrum mit wiederangereichertem Kolloid. Der Zusatz von 500 γ freien Jods veränderte die Schilddrüse dagegen in Richtung eines inaktiven Bildes und kommt dem Jodeffekt nahe. Dabei werden in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer alle Übergänge vom gefälteten hochzylindrischen, papillär proliferierten Epithel zum regelmäßigen, kubisch bis flachkubischen oder endothelartigen Epithel neben dünnflüssigem oder Mischkolloid beobachtet (Abb. 6 und 7), so daß histologisch aus einer derartig behandelten Schilddrüse eine MTU-Wirkung nur schwerlich abgelesen werden kann. Lediglich die Hyperämie deutet auf gewisse Unterschiede zur ausgeplummerten Ruheschilddrüse hin. Es erscheint histogenetisch der Schluß gerechtfertigt, daß im Wirkungsmechanismus beider Substanzen MTU anfänglich die Führung übernimmt und sie nach einer gewissen Zeit an das Jod abtritt. Entscheidend ist dabei nicht die Jodidmenge, sondern die zugeführte Dosis von elementarem Jod. Dieser Befund wird bei der Kombinationstherapie deutlicher als nach alleiniger Jodapplikation, wo wir durchschnittlich höhere Epithelwerte nach 500 γ Jod gegenüber 100 γ Jod beobachteten und diesen Befund als Reizwirkung über den HVL deuten. Grundsätzlich gleiche Befunde ergab die Kombinationstherapie von Thiothyr + Jod.

Schematisch zeigen wir die diskutierten histologischen Befunde zusammengefaßt in Abb. 8. MTU führt über die thyreotrop bedingte Epithelaktivierung mit den beschriebenen Kriterien (I) zu einer klein-

follikulären fast parenchymatösen Umwandlung der Follikel bei starker allgemeiner Hyperämie der Schilddrüse (II), die sich durch Ausbildung eines „antithyreotropen“ Prinzips wieder entfaltet und die Reversibilität der Veränderungen unterstreicht (III). Es sei hinzugefügt, daß dieser

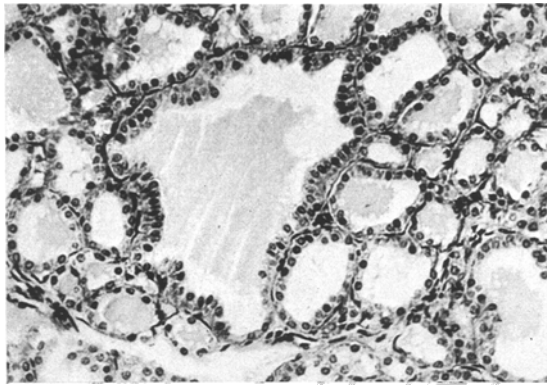


Abb. 6. WK 3802, 23 Tage MTU + Lugol (500 γ Jod). Zunehmende Dämpfung des thyreotropen Reizes durch Jod und Ruhigstellung der Schilddrüse. Follikelentfaltung. Wiederauflagerung von Kolloid. Progressive Epithelabflachung.

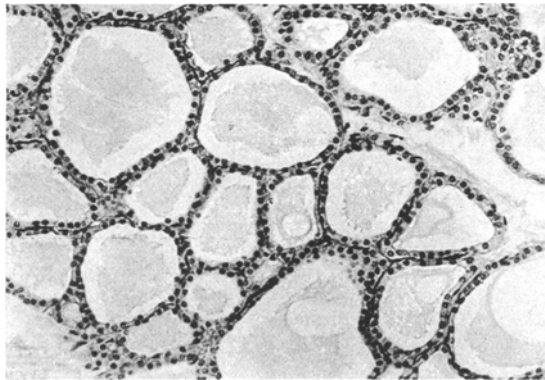


Abb. 7. WK 3872, rechts, 29 Tage MTU + Lugol (500 γ Jod), nach Thyreoidektomie links im Anschluß an die Schrecktage. Mittelweit- und weitfollikuläre Ruheschilddrüse mit regelmäßigem kubischen Epithel und vorwiegend basophilem Kolloid.

Effekt durch Steigerung der Dosis thyreotropen Hormons oder einer antithyreoidalen Substanz wiederum kompensiert wird. Unter MTU + Jod zeigt sich nach anfänglich dominierender MTU-Wirkung (I) in der Folge eine zunehmende Jodwirkung, die über ein Zwischenstadium (II) zur Ruheschilddrüse führt (III). Jod allein hat eine absolute Ruhigstellung der Schilddrüse (II) mit großen weiten Follikeln, endothelartigem Epithel und Ruhekolloid zur Folge. Dieses Stadium könnte jedoch bei progredienten Jodgaben in einen Jodbasedow umschlagen (III).

d) *Vitamin A, Vitamin A + MTU, A.Th. 21.* Ausgehend von den Arbeiten und therapeutischen Erfolgen HAUBOLDS und dem bekannten Thyroxin-Vitamin-A-Antagonismus sowie der Wechselwirkung zwischen Carotinoidmangel und Schilddrüsenüberfunktion verwandten wir Vitamin-A-Emulsionen (Merck, Hoffmann-La Roche¹), um über den

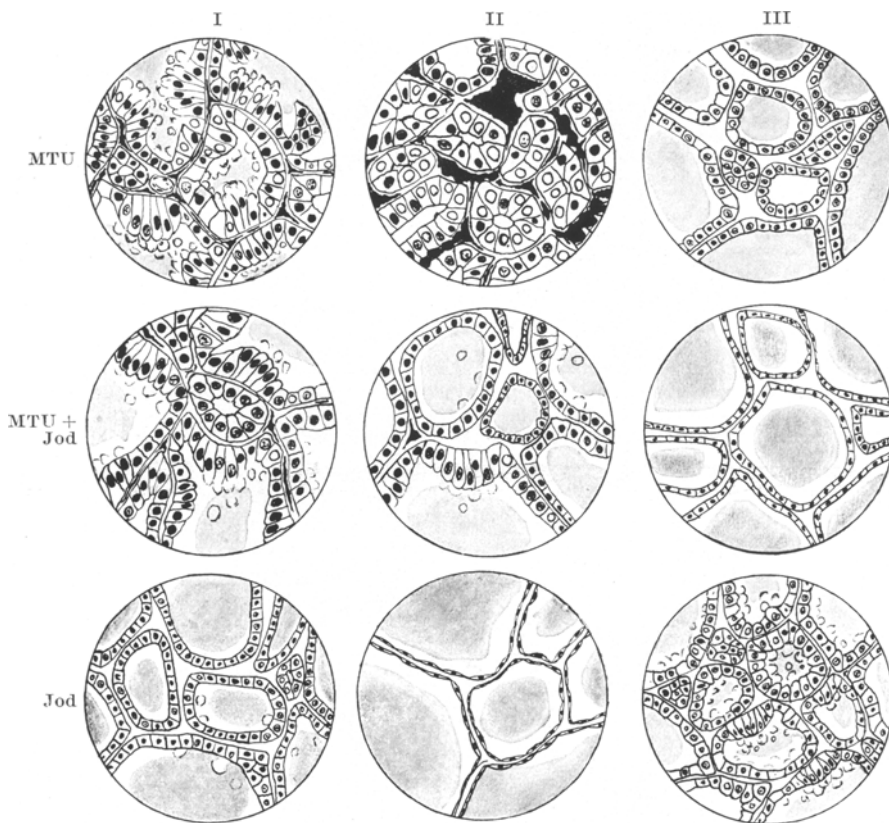


Abb. 8. Schematische Übersicht der histologischen Wirkung von MTU, MTU + Jod und Jod.

therapeutischen Vitamin-A-Einfluß auf die Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens urteilen zu können. Die Tiere erhielten täglich 5000 bis 7000 IE/kg der täglich frisch bereiteten Emulsion oral. Die emulgierte Form erwies sich deshalb als wünschenswert, weil die optimale Resorption des Vitamins an die der Fette gebunden ist. Zur Herstellung der Emulsion möchten wir die praktischen Vorteile von Arovit-Tropfen-

¹ Der Firma Merck-Darmstadt danken wir für die Überlassung von Vitamin-A-Konzentrat und das Versuchspräparat A.Th. 21, der Firma Hoffmann-La Roche für die entsprechenden Versuchsmengen Arovit-Tropfenlösung.

lösung (Hoffmann-La Roche) erwähnen, das in Wasser sofort emulgiert und die zeitraubende übliche Emulsionszubereitung nach dem DAB. 6 erspart. Zur Kritik dieser Versuchsserie führen wir an, daß Wildkaninchen als Herbivoren wohl kaum unter einem Vitamin-A-Defizit stehen und Darmmotilitätsstörungen in Form von Durchfällen nur selten beobachtet wurden, also der Einwand gemacht werden könnte, daß das Tiermaterial ungeeignet gewesen wäre. Auf Grund einer einwandfrei nachgewiesenen Vitamin-A-Resorption aus dem Darm halten wir jedoch die Mitteilung unserer Befunde für notwendig, möchten sie aber nur mit Einschränkung auf menschliche Verhältnisse übertragen wissen. Eine lebensverlängernde oder gewichtsstabilisierende Wirkung sahen wir in keinem Fall; die Tiere nahmen ab und starben innerhalb von 3 Wochen. Mit halbseitig vor der Therapie thyreidektomierten Tieren erzielten wir günstigere Ergebnisse, die hier nicht dem Vitamin A, sondern — als Parallele zu der Jodserie — der Parenchymverminderung zukommen. Erst wenn nach 2—3wöchiger Vitamin-A-Therapie die Medikation durch Thiothyr abgelöst wurde, sistierte der Gewichtssturz; der weitere Verlauf entsprach dem bei MTU oder Thiothyr. — Makroskopisch und gewichtsmäßig unterscheiden sich die Vitamin-A-Schilddrüsen weder von den jahreszeitlichen noch von den Schreckkontrollen. Histologisch bestehen weitgehende Parallelen zu den aktivierten Drüsen thyreotoxischer unbehandelter Wildkaninchen: kubisch bis zylindrisches oder hochzylindrisches, unregelmäßiges Epithel mit vermehrten hellen Zellen und Kernstreckungen, während der Kolloidbefund stark variiert und alle Übergänge von dünnflüssigem, schaumigem bis zum Mischkolloid zeigt.

Die Kombination von Vitamin A + MTU (5000—7000 IE/kg Vitamin-A-Emulsion und 0,08 g/kg MTU täglich) schien uns deswegen wesentlich, weil SADHU und BRODY bei der Ratte eine antistruumogene Wirkung des Vitamin A beschrieben und als wahrscheinlichste Erklärung für den Chemismus annehmen, daß das Thyroxinjod durch die Doppelbindung des Vitamin A übernommen wird. Damit komme es zu einer verminderten Thyroxinwirkung. Gleichzeitig soll das jodierte Vitamin A die Sekretion des thyreotropen Hormons und damit auch die Schilddrüsengröße vermindern. In der angewandten Dosierung konnten wir keinen Antikropfeffekt des Vitamin A beobachten, sondern sahen bei symptomatisch MTU-bedingter ruhigstellender Wirkung auch makroskopisch das Bild der hyperämischen Thiouracilstruma, die sich auch histologisch nicht von der MTU-Schilddrüse unterscheidet und bezüglich der Epithelhöhe mit ihr auffallend übereinstimmt. Zeichen einer Ruhigstellung der Schilddrüse waren also weder durch Vitamin A allein noch bei der kombinierten Vitamin A + MTU-Behandlung ähnlich der kombinierten MTU + Jod-Therapie nachweisbar.

Ein uns von der Firma *Merck*-Darmstadt zur Verfügung gestelltes schwefelhaltiges Thyreostaticum A.Th. 21 zeigte in der Dosierung von 0,2 g/kg keinen therapeutischen Einfluß auf die Thyreotoxikose des Wildkaninchens. Makroskopisch wurde eine normal große unveränderte Schilddrüse beobachtet, ein Kriterium, das für die weitere Entwicklung antithyreoidaler Substanzen von praktisch wichtiger Bedeutung sein dürfte. Histologisch wurden keine Abweichungen von den Schreckkontrollen weder im Sinne einer Ruhigstellung noch einer paradoxen Aktivierung beobachtet. Auch die klinische Prüfung von A.Th. 21 war wenig befriedigend, womit das Ergebnis des Tierexperimentes zweifellos an Wert gewinnt.

Fassen wir die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsgruppen zusammen, so ergibt sich — abgesehen von geringfügigen physiologischen Abweichungen — eine zufriedenstellende Einheitlichkeit der Befunde innerhalb jeder Gruppe. Insgesamt zeigt sich als wesentliche Gegenprobe und Stütze für die Konzeption einer echten Schreckthyreotoxikose, daß die chemische Ruhigstellung durch antithyreoidale Substanzen (MTU, Thiothyr) als auch Jod und die Kombination beider das gleiche Endresultat ergibt wie die subtotale Resektion der Schilddrüse. Für Vitamin A und das Versuchspräparat A.Th. 21 waren entsprechende Ergebnisse auch andeutungsweise nicht festzustellen.

In Erweiterung dieser Befunde schlagen wir zur Prüfung neuer antithyreoidaler Präparate vor ihrer klinischen Anwendung einen Therapietest am thyreotoxischen Wildkaninchen vor, der nach unseren Erfahrungen überzeugende Parallelen zur Therapie der menschlichen Thyreotoxikose liefert. Es wäre dabei zweckmäßig so vorzugehen, daß nach 3 Schrecktagen mit der Therapie begonnen und diese mindestens 4 Wochen lang unter laufender Gewichtskontrolle und zusätzlicher täglicher Schreckeinwirkung durchgeführt wird. Ausgehend von dem Gewicht zu Beginn der Therapie darf eine Gewichtsstabilität oder -abnahme bis zu 200 g unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes mit dem therapeutischen Wert identifiziert werden, so daß eine positive oder negative Entscheidung in jedem Falle möglich ist. Darüber hinaus sind Schilddrüsengröße und -gewicht sowie die Follikelepithelhöhe hinsichtlich einer paradoxen strumigenen Wirkung zu beurteilen. Nach unseren Erfahrungen gibt das Schilddrüsengewicht bei allen physiologischen Variationen doch einen Hinweis für das Verhalten des Epithels, da einem hohen Schilddrüsengewicht nach Verabreichung einer antithyreoidalen Substanz auch hohe Epithelwerte zukommen. Diese Korrelationen verlieren an Gültigkeit bei der kombinierten Applikation einer antithyreoidalen Substanz mit Jod, bei der eine strumigene Wirkung zwar noch vorhanden, das Epithelbild aber in Richtung der Ruheschilddrüse verschoben ist. Wir haben diese Verhältnisse für das Schilddrüsengewicht unter Berücksichtigung individueller Schwankungen und von Dosis—Zeit abhängigen Faktoren für je 2 Beispiele einer jeden Therapiegruppe in Tabelle 2 festgehalten.

Tabelle 2. *Die Variation des Schilddrüsengewichtes unbehandelter und behandelter Wildkaninchen.*

Nr.	Art der Behandlung	Dauer Tage	End- gewicht g	Schilddrüsengewicht	
				mg	mg/1000 g
VII ♂	Jahreszeitkontrolle	—	1660	76	45,7
IX ♀	Jahreszeitkontrolle	—	1310	58,6	44,7
3818 ♀	Schreckkontrolle	10	1200	58,4	48,7
3823 ♂	Schreckkontrolle	10	1290	60,2	46,6
3815 ♂	MTU	24	1600	187,7	116,8
3813 ♀	MTU	51	1340	217,9	162,6
3805 ♂	MTU + Lugol (100 γ J)	22	1305	169,5	129,8
3806 ♀	MTU + Lugol (100 γ J)	19	1320	149,4	113,1
3807 ♀	MTU + Lugol (500 γ J)	23	1000	112,1	112,1
3810 ♀	MTU + Lugol (500 γ J)	19	930	97,2	104,5
3817 ♀	Lugol (100 γ J)	22	1150	61,7	53,6
3819 ♂	Lugol (100 γ J)	23	1220	89,1	73,0
3866 ♀	Lugol (500 γ J)	22	1180	60,7	51,4
3863 ♀	Lugol (500 γ J)	26	1060	59,2	55,8
3857 ♀	Thiothyr	24	1330	105,5	79,3
3869 ♀	Thiothyr	20	1350	92,0	68,1
3895 ♂	Vitamin A	21	1130	57,8	51,1
3896 ♂	Emulsion	25	1030	49,2	47,7
3908 ♂	Vitamin-A-Emulsion	21	1050	138,2	131,6
3909 ♂	+ MTU	18	1060	145,3	137,1

IV. Die morphologisch-funktionelle Bedeutung der Follikelepithelhöhe. Variationsstatistische Darstellung von Meßergebnissen.

Als morphologisch feinsten Indicator und zugleich objektivste Grundlage für den Funktionszustand der Schilddrüse kann die Follikelepithelhöhe gelten, deren Messung in der experimentellen Pathologie zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Thioverbindungen und des Jod beigetragen hat und zum Teil bereits als Routineverfahren im Rahmen biochemischer Fragestellungen angewandt wird (MEANS, RAWSON und STARR, DOBYNS). U. KRACHT und BANSI konnten mikrohistometrisch am menschlichen Basedow die gewebsspezifische Wirkung von MTU in Form einer Erhöhung des Follikelepithels im Sinne einer auch statistisch gesicherten „Rechtsverschiebung“ gegenüber der Norm nachweisen, während sich nach Anwendung von LUGOLscher Lösung eine „Linksverschiebung“, d. h. eine Epithelerniedrigung ergab. MTU + Lugol-behandelte Schilddrüsen lagen wie unbehandelte Thyreotoxikosen im Epithelbild verteilungsmäßig zwischen diesen gegensätzlichen Zustandsbildern.

In Analogie zu den Befunden am Menschen beschäftigten wir uns mit Epithelhöhenmessungen an schreckthyreotoxischen und antithyreoidal

behandelten Schilddrüsen. Die histometrische Technik wurde in anderem Zusammenhang mitgeteilt (U. KRACHT und BANSI). Hier begnügten wir uns mit der Ausmessung von 300 Epithelien je Schilddrüse, was sich in Übereinstimmung mit GRIESBACH und PURVES als auch RAWSON als absolut ausreichend erwies, um zuverlässige Werte zu erhalten. Aus dem errechneten Mittelwert M und der mittleren Abweichung δ wurden nach KOLLER auf Grund der Häufigkeitsverteilung zunächst GAUSSsche Kurven berechnet und mit den gemessenen Resultaten verglichen¹. Vor

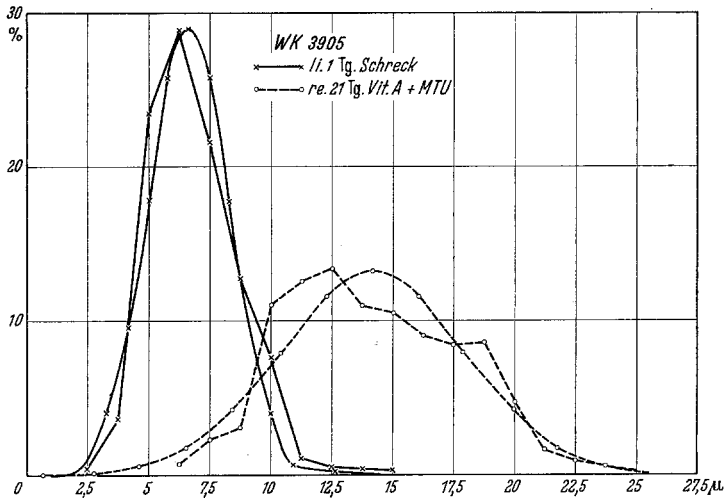


Abb. 9. WK 3905, links 1 Tag Schreck; rechts 21 Tage Vitamin A + MTU. Epithelerhöhung durch kompensatorische Hypertrophie und MTU-Wirkung rechts nach Thyreoidektomie links.

einer zusammenfassenden Auswertung der Meßergebnisse der einzelnen Therapiegruppen bringen wir als Ergänzung zu den histologischen Bildern nach halbseitiger Schilddrüsenresektion vor, während oder nach Abschluß der Therapie einige Einzelbeispiele für die epitheldynamischen Vorgänge bei verschiedenen und hier willkürlich herausgegriffenen Behandlungsarten. Dargestellt sind die gemessenen Werte sowie auf Grund der Häufigkeitsverteilungen berechnete GAUSSsche Kurven.

In Abb. 9 sind die Epithelwerte beider Schilddrüsenlappen für WK 3905 eingetragen. Nach einem Schrecktag wurde links thyreoidectomiert und anschließend 3 Wochen lang mit Vitamin A + MTU weiterbehandelt. Auffallend ist gegenüber der spitzwinkligen Kurve der linken Seite mit hohem Maximum eine abgeflachte weit nach rechts verschobene Epithelkurve mit niedrigerem Maximum des rechten Schilddrüsenlappens. Es ist naheliegend, auch unter Berücksichtigung kompensatorisch hypertropher Vorgänge, eine spezifische MTU-bedingte Epithelerhöhung anzunehmen, da Vergleichsuntersuchungen an unbehandelten Tieren eine

¹ Herrn Dr. J. MEISSNER-Borstel, danken wir für Ratschläge bei der mathematisch-statistischen Auswertung.

weit geringere Rechtsverschiebung der Epithelwerte aufwiesen. Die Annahme einer spezifisch-epithelerhöhenden Wirkung des MTU gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch Abb. 10 (WK 3816), wo erst nach den Schrecktagen und 23tägiger MTU-Behandlung der linke Schilddrüsenlappen herausgenommen und das Tier anschließend noch 28 Tage lang unbehandelt am Leben gelassen wurde. Hier zeigt sich, daß kompensatorische Effekte nicht nur nicht vorhanden sind, sondern im Gegenteil eine eindeutige Epithelniedrigung nach Fortfall des Thyreostaticums trotz Thyreoidektomie auftritt. Dieser Effekt wird nach Antagonisierung des thyreotropen Reizes durch freies Jod noch deutlicher. Das Resultat ist eine klare

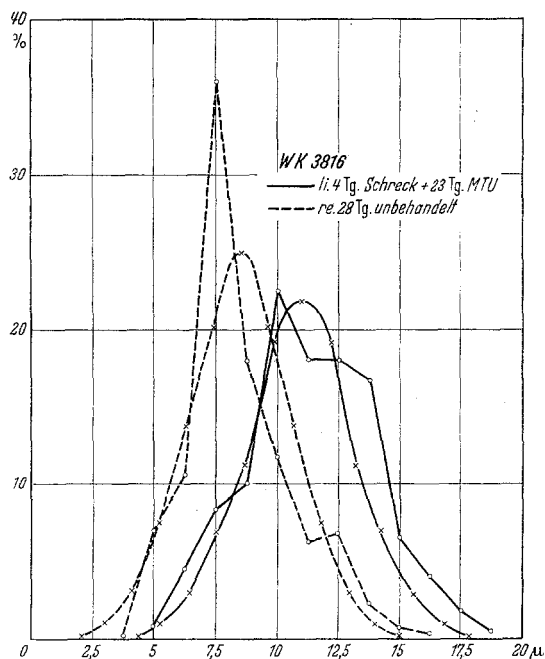


Abb. 10. WK 3816, links 4 Tage Schreck + 23 Tage MTU; rechts, 28 Tage unbehandelt. Epithelniedrigung nach Thyreoidektomie links und Fortfall des durch MTU ausgelösten thyreotropen Reizes.

Linksverschiebung in Richtung der Ruheschilddrüse und in Abb. 11 (WK 3854) dargestellt. Hier wurde nach 4tägiger Schreckeinwirkung und 20tägiger Thiothyrtherapie die linke Seite exstirpiert und anschließend 10 Tage lang mit Thiothyr + Lugolscher Lösung (500 γ Jod) weiterbehandelt.

Die Kurven der Einzelbeispiele demonstrieren ohne Zahlennennungen die meßbaren Schwankungen der Follikelepithelhöhe innerhalb verschiedener Funktionszustände der Schilddrüse. Deutlich zeichnen sich rein kompensatorisch hypertrophe, antithyreoidal bedingte und Jodeffekte ab. Dabei handelt es sich nicht um besonders eindeutige Kurven; die Beispiele könnten beliebig vermehrt werden. In Tabelle 3 sind ergänzend die Einzelbeispiele unter Berücksichtigung des errechneten Mittelwertes M und des Schilddrüsengewichtes, unterteilt in linke und rechte Seite, zusammengefaßt. Mit den gezeigten Kurven

ordnen sich hier die Mittelwerte und Schilddrüsengewichte in die einzelnen Versuchsgruppen ein. Bei Vergleich von Tabelle 3 und Einzelkurven (Abb. 9—11) zeigt sich, daß hohe Mittelwerte einer kombiniert kompensatorisch-antithyreoidal ausgelösten Rechtsverschiebung (Epithelerhöhung) und einem höheren Schilddrüsengewicht zukommen, während der Zusatz von Jod zu einer antithyreoidalen Substanz epithel-erniedrigend und schilddrüsengewichtssenkend wirkt.

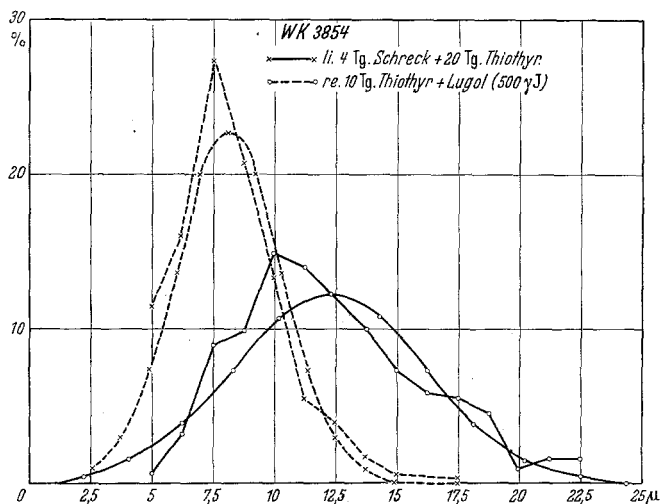


Abb. 11. WK 3854, links 4 Tage Schreck + 20 Tage Thiothyr; rechts 10 Tage Thiothyr + Lugol (500 γ J). Epithelabflachung rechts nach Thyreoidektomie links durch kombinierte Thiothyrtherapie mit Jod.

Zur variationsstatistischen Auswertung aller Schilddrüsen innerhalb einer jeden Versuchsgruppe erwies es sich als zweckmäßig, die Schreckserie mit ihrem histologisch weniger schwankenden und eher einheitlich aktivierten Bild als Ausgangslage zu wählen, um Aufschlüsse über Variationsbreite und morphokinetische Effekte innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen zu erhalten. Jahreszeitkontrollen konnten dagegen keine brauchbare Grundlage liefern, weil ihr vielgestaltiges Aussehen innerhalb der einzelnen Monate kaum in Richtung einer der Kritik stand-

Tabelle 3. *Wirkung verschiedener Behandlungsarten auf Follikel epithelhöhe und Schilddrüsengewicht vor und nach halbseitiger Thyreoidektomie.*
(Tabelle zu den Einzelkurven.)

Nr.	Art der Behandlung links	M links μ	Schilddrüsengewicht links je 1000 g mg	Art der Behandlung rechts nach Resektion links	M rechts μ	Schilddrüsengewicht rechts je 1000 g mg
3905	1 Tag Schreck . . .	6,65	21,0	21 Tage Vitamin A +		
3816	4 Tage Schreck +			MTU.	14,14	48,7
	23 Tage MTU . . .	11,10	37,5	28 Tage unbehandelt	8,49	30,1
3854	4 Tage Schreck +			10 Tage Thiothyr +	7,19	35,2
	20 Tage Thiothyr .	12,25	36,5	Lugol (500 γ Jod)		

Tabelle 4. Klasse größter Besetzungszahl (I) und errechneter Mittelwert (II) mit prozentualen Anteil und Angabe des Medians (III) für alle Versuchsgruppen.

	I		II		III
	Klasse größter Besetzungszahl und prozentualer Anteil (Klassenbreiten von $1,25\mu$)		M = errechneter Mittelwert der GAUSSschen Verteilung und prozentualer Anteil		Median oder Zentralwert
		%		%	
Schreck	7,5	21,9	7,98	21,45	7,08
Vitamin A	7,5	23,5	8,13	18,9	7,22
MTU	10,0	22,1	11,67	14,0	10,52
Vitamin A + MTU	10,0	19,6	11,98	14,5	10,78
MTU + Lugol (100 γ Jod)	10,0	18,6	10,38	16,0	9,06
Thiothyr	7,5	25,3	9,35	17,1	8,21
Thiothyr + Lugol (500 γ Jod)	7,5	24,8	7,09	19,3	6,49
MTU + Lugol (500 γ Jod)	5,0	26,4	6,98	21,9	6,04
Lugol (100 γ Jod)	5,0	33,0	5,73	23,5	4,87
Lugol (500 γ Jod)	5,0	28,5	6,18	26,7	5,32

haltenden Mittelwertsbestimmung und als Basis für eine statistische Verteilung zu verwerten ist.

In Tabelle 4 sind in Spalte I diejenigen Klassen, die sich bei der Auszählung als am häufigsten besetzt gezeigt haben sowie ihr prozentualer Anteil an der Gesamtzellzahl eingetragen. Sie ergeben in großen Zügen jeweils einen Anhaltspunkt über die zu diskutierenden Ergebnisse einer Rechtsverschiebung der Maxima gegenüber der gewählten Ausgangslage für MTU, Vitamin A + MTU und MTU + Lugol (100 γ Jod), während sich für MTU + Lugol (500 γ Jod) sowie LUGOLSche Lösung mit 0,01% bzw. 0,05% freien Jods eine Linksverschiebung (Epithelabflachung) abzeichnet. Für Vitamin A, Thiothyr oder Thiothyr + Lugol können jedoch keine eindeutigen Aussagen über das Verhalten der Zellhöhe gemacht werden. Es ist zu betonen, daß diesen Werten nur eine prinzipielle Bedeutung zukommt, da die Ausmessung in Klassenbreiten von $1,25\mu$ bei einer Fehlerbreite von $\pm 0,625\mu$ erfolgte. Dies bedeutet, daß die gemessenen Verteilungen nur ein schematisches Bild der vorhandenen Zellhöhen abgeben, zumal besonders im Maximumbereich eine Zuordnung der Meßwerte zu einer höheren oder niedrigeren Klassenbreite schwieriger und damit die Fehlerquelle größer wird. Eine deutlichere statistische Spezifität kommt den errechneten Mittelwerten \bar{M} , den Maxima der GAUSSschen Verteilungen, in Spalte II von Tabelle 4 zu, da in diese alle gemessenen Werte eingehen. Die errechneten Werte entsprechen im wesentlichen dem histologischen Eindruck der einzelnen Versuchsgruppen und zeigen mit allen Abstufungen die durch anti-thyreoidale Substanzen bedingte Epithelerhöhung einerseits und die zelldepressorische Jodwirkung andererseits. Besonders augenfällig ist hierbei der zellerniedrigende Effekt der MTU + Lugol-(500 γ Jod) Serie gegenüber der gleichen Behandlungsgruppe mit nur 0,01% freien Jods. Dagegen findet sich bei Therapie mit LUGOLScher Lösung (500 γ Jod)

ein höheres Maximum als nach Zusatz von 100 γ freien Jods. Diesen Effekt bewerten wir nicht zu hoch, deuten ihn aber als erstes Kriterium eines Jodreizeffektes über die Hypophyse, wenn auch nicht im Sinne des Jodbasedow. Der Vergleich des errechneten Mittelwertes mit der am stärksten besetzten Klasse ergibt für die Schreckkontrollen unter Zugrundelegung des dreifachen mittleren Fehlers von 2,5 μ als signifikante Differenz eine zufriedenstellende Übereinstimmung zwischen den berechneten und gemessenen Werten. Dies bedeutet, daß die gemessenen

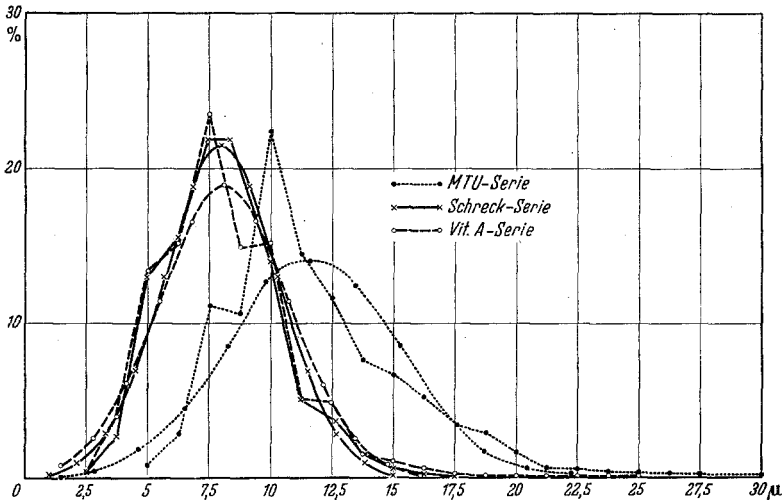


Abb. 12. MTU-Serie; Vitamin-A-Serie; Schreckserie. Weitgehende Identität gemessener und berechneter Verteilungen für die Follikelepithelhöhen un behandelter und Vitamin-A-behandelter WK. Abweichung der gemessenen von der GAUSSschen Verteilung unter MTU-Therapie.

Kurvenwerte in erster Näherung einer Normalverteilung folgen (Abb.12). Nur unwesentliche Abweichungen der gemessenen Werte von der GAUSSschen Verteilung ergeben sich für die Epithelhöhen der Vitamin-A-Serie, die auch im Maximum mit der Schreckserie nahezu übereinstimmt und kurvenmäßig mit ihr identifiziert werden kann. Dadurch wird die Wirkungslosigkeit der Vitamin-A-Therapie unterstrichen und gezeigt, daß offenbar in keinem Punkt überzeugende Abweichungen gegenüber der unbehandelten Schreckthyreotoxikose bestehen.

Es war naheliegend, nunmehr auch für die einzelnen Therapiegruppen mindestens in erster Näherung Binominalkurven anzunehmen, die zusammengefaßt in Abb. 13 dargestellt sind und die beschriebenen histometrischen Befunde der verschiedenen Behandlungsarten auf die Epithelhöhe veranschaulichen. Benutzt man als Kriterium für die wahrscheinliche Zellhöhe das arithmetische Mittel aller gemessenen Zellhöhen, so setzt man voraus, daß diese einer GAUSSschen Verteilung unterliegen, d. h. vom Mittelwert als Maximum der Verteilungskurve fällt diese

nach oben und unten symmetrisch ab. Dies trifft, wie z. B. für MTU in Abb. 12 miteingezeichnet, unter Darstellung von binominalen und gemessenen Kurven für die Werte behandelter Schilddrüsen nicht zu. Vielmehr kommt es in allen Gruppen zu Abweichungen der gemessenen Statistik von den konstruierten GAUSSSchen Verteilungen. Das heißt, daß die zelldynamische Wirkung einer Epithelerhöhung oder -abflachung sich nicht proportional der Ausgangshöhe aller Zellen vollzieht, weil im Falle einer gleichmäßigen Zellerhöhung z. B. die Maxima zwar kleiner und verschoben sein, der Charakter einer GAUSSSchen Verteilung

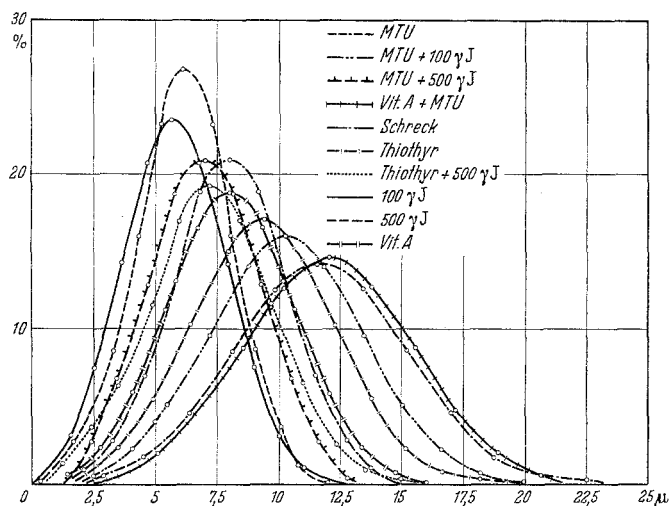


Abb. 13. GAUSSSche Verteilungen der Epithelhöhen aller Versuchsserien.

aber gewahrt bleiben müßte. Die Asymmetrie der gemessenen Werte gegenüber der Binominalkurve deutet vielmehr darauf hin, daß die Veränderungen der Epithelhöhe ungleichmäßig erfolgen. Die GAUSSSche Verteilung wird hierdurch zugunsten der höchsten Zellen gestört, was am eindruckvollsten für die MTU- und MTU + Vitamin-A-Serie belegt worden ist. Auch unter Thiothyr und der kombinierten Therapie von MTU + Lugol (100 γ Jod) kommt es zu der gleichen Epithelerhöhung, während die Kurven für LUGOLSche Lösung, MTU + Lugol (500 γ Jod) und Thiothyr + Lugol (500 γ Jod) statistisch gesehen links von der gewählten Ausgangslage liegen und damit die Epithelabflachung als Linksverschiebung demonstrieren. Damit stehen sich zwei morphologisch entgegengesetzte Prinzipien gegenüber (Tabelle 5). Der Grund für die Abweichung der von der Ausgangslage nach rechts verschobenen Kurven muß in erster Linie dem ungleich angreifenden thyreotropen Reiz zugesprochen werden, entsprechend der histologisch bekannten Epithelunruhe mit Proliferationsknospen und allen Übergängen zwischen noch flachem und bereits proliferiertem Epithel. Die Zunahme heller

Tabelle 5. *Rechts- und Linksverschiebung der Epithelhöhe bei verschiedenen Behandlungsarten. (M = errechneter Mittelwert.)*

Schreck M = 7,98			
Epithelabflachung Linksverschiebung	M	Epithelerhöhung Rechtsverschiebung	M
Lugol (100 γ Jod).	5,73	MTU	11,67
Lugol (500 γ Jod).	6,18	Vitamin A + MTU	11,98
MTU + Lugol (500 γ Jod)	6,98	MTU + Lugol (100 γ Jod)	10,38
Thiothyr + Lugol (500 γ Jod)	7,09	Thiothyr.	9,35

hoher Zellen unter antithyreoidaler Therapie ist unverkennbar, eine Entscheidung über ihren Einfluß auf die gemessene Statistik jedoch unsicher, zumal auch alle Übergänge proliferierter Thyreocyten in helle Zellen zu beobachten sind. Die Kombination von MTU + Lugol zeigt eindeutige Unterschiede hinsichtlich der Dosis von freiem Jod. Der Zusatz von 100 γ Jod hat nur eine geringe epithelerniedrigende Wirkung gegenüber der MTU-Therapie — die Verteilung liegt noch immer „rechts“ der Schreckkurve — dagegen nähert sich die MTU + Lugol- (500 γ Jod) Kurve bei deutlich epithelerniedrigender Wirkung der der reinen Jodtherapie. Die Epithelhöhe nach Thiothyr nimmt eine Mittelstellung entsprechend der zwar vorhandenen aber relativ geringen strumigenen Wirkung ein.

Die Linksverschiebung ist umgekehrt durch eine allmähliche unproportionale Abflachung des Epithels mit zunehmend depressorischer Tendenz gekennzeichnet. Dies ist besonders bei Zusatz von 500 γ freien Jods zu einer antithyreoidalen Substanz der Fall, während Jod allein das Epithel noch stärker abflacht. Im Gegensatz zur kombinierten Therapie ist jedoch bei steigender Dosierung freien Jods (500 γ) eine leichte Epithelerhöhung die Folge.

Während die GAUSSschen Kurven somit in erster Näherung die generelle Richtung der Zellhöhenveränderung im Vergleich zur gewählten Ausgangslage veranschaulichen, zeigen die gemessenen Kurven, wie bereits erwähnt, doch systematische asymmetrische Abweichungen (mit Ausnahme der Schreck- und Vitamin-A-Serie), die bei alleiniger Darstellung der GAUSSschen Kurven unerfaßt bleiben.

Wir wählten deshalb die graphische Integration der einzelnen Verteilungskurven zu Summationskurven (Abb. 14), die damit unabhängig von Idealisierungen werden. In der Ordinate ist prozentual angegeben, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Epithelhöhe einen bestimmten Abszissenwert unter- oder überschreitet; z. B. liegen bei einer Epithelhöhe von 12,5 μ praktisch alle Zellen der jodbehandelten Schilddrüsen unter diesem Wert, während für das andere Extrem (MTU) noch etwa 25% aller Zellen höher als 12,5 μ sind. Die schon diskutierte gruppenmäßig unterschiedliche Rechts- und Linksverschiebung wird auch hier

eindrucksvoll dargestellt, zumal die größere Neigung der Therapiekurven gegenüber der Schreckkurve ebenfalls die Asymmetrie der gemessenen Werte gegenüber den GAUSSschen Verteilungen darlegt. Diese Neigung kommt zahlenmäßig durch die Angabe des Medians in Spalte III der Tabelle 4 zum Ausdruck und ergibt sich als diejenige Zellhöhe, die in der Summationskurve der Ordinate 50% zuzuordnen ist. Dieser Wert ist dadurch ausgezeichnet, daß die Zahl der höheren gleich der Zahl der flacheren Epithelien ist. Es zeigt sich dabei dasselbe Ergebnis, welches bereits für die Mittelwerte M (Tabelle 4) angegeben wurde. Während die Schreck- und Vitamin-A-Serien voneinander nicht ab-

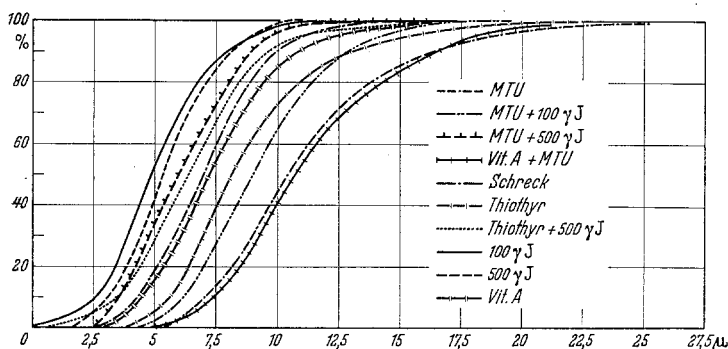


Abb. 14. Summationskurven der Epithelhöhen aller Versuchsserien.

weichen, variieren die Rechts- und Linkswerte in dem in Tabelle 4 und 5 diskutierten Sinne.

Zur statistischen Sicherung der teils offensichtlichen, teils weniger deutlichen Kurvenunterschiede wurde in einigen Fällen die Häufigkeitsverteilung der Zellhöhen nach der χ^2/m -Methode nach PEARSON berechnet. — Dabei ist χ^2 eine Wertungsziffer, durch die sich die Wahrscheinlichkeit angeben läßt, mit der bei zwei gefundenen Verteilungen ein bestimmtes, gegebenes χ^2 überschritten wird. Setzt man diese Wahrscheinlichkeit gleich dem in der Statistik für Identität festgesetzten Abgrenzungswert von 0,0027, so läßt sich in Abhängigkeit von der Zahl der eingerichteten Klassen ein Grenz- χ^2 bestimmen, das bei übereinstimmenden Häufigkeitsverteilungen nicht überschritten werden darf. Umgekehrt ist die Überschreitung dieses bei KOLLER tabellarisch angegebenen Grenz- χ^2 der Beweis für die Unterschiedlichkeit beider Statistiken. — Tabelle 6 enthält in Spalte I den berechneten χ^2/m -Wert, in Spalte II die Mindestgröße von χ^2/m , die bei unterschiedlichen Verteilungskurven überschritten werden muß, um eine statistische Unterscheidung zu sichern.

Es zeigt sich, daß für die Verteilungskurven von MTU und Vitamin A + MTU kein statistisch gesicherter Unterschied gegeben ist, ein Beweis mehr für die Beobachtung, daß Vitamin A den thyreotropen MTU-Reiz nicht antagonisiert. Für alle übrigen willkürlich gewählten Beispiele ist ersichtlich, daß die in der graphischen Darstellung anschaulichen Kurvenunterschiede auch mathematisch gesichert sind, und zwar wird das Grenz- χ^2 um so stärker überschritten, je weiter die zur Diskussion

Tabelle 6. *Statistische Unterschiedlichkeit der Epithelkurven einzelner Behandlungsarten nach der χ^2/m -Methode.*

		I	II
1	Vergleich von: MTU und Vitamin A + MTU	0,86	2,26
2	Vergleich von: Schreck und MTU + Lugol (500 γ Jod)	34,98	2,37
3	Vergleich von: Lugol (100 γ Jod) und Lugol (500 γ Jod)	10,4	2,69
4	Vergleich von: Schreck und MTU + Lugol (100 γ Jod)	61,9	2,31
5	Vergleich von: MTU + Lugol (500 γ Jod) und Thiothyr + Lugol (500 γ Jod).	17,02	2,44

stehenden Kurven voneinander entfernt sind. — Im Gegensatz zu WEBER glauben wir mit diesen Ergebnissen den Beweis für eine spezifisch epithelerhöhende Wirkung von MTU und einen spezifisch zellerniedrigenden Jodeffekt erbracht zu haben. Zwischen beide Extreme ordnen sich in einer der Erwartung entsprechenden Reihenfolge alle übrigen Behandlungsarten, vor allem auch kombinierte Verfahren ein. Die von U. KRACHT und BANSI für die menschlichen Thyreotoxikosen mitgeteilten Befunde werden hierdurch erweitert und bestätigt. Umgekehrt steigt damit die Bedeutung des Tierexperimentes.

V. Zum Wirkungsmechanismus von thyreotropem Hormon und Jod.

Im Wirkungsmechanismus antithyreoidaler Substanzen sind zwei Gruppen mit verschiedenem Angriffspunkt zu unterscheiden. Thiocyanat- und Nitrilverbindungen blockieren die Jodaufnahme und -anreicherung in der Schilddrüse — der Stop liegt also bereits vor der Schilddrüse — während Thioharnstoffverbindungen Jod zwar eintreten lassen, aber die Jodierung des Tyrosins hemmen. Über den Thyroxinmangel im Blut kommt es kompensatorisch zu einer vermehrten Ausschüttung thyreotropen Hormons (TSH) mit seiner morphologisch aktivierenden Wirkung bei funktioneller Ruhigstellung, also einer Divergenz von Gestalt und Funktion, die HAGEN und SCHÜRMEYER als paradoxe Basedowifizierung gekennzeichnet haben. Thyroxingaben und Hypophysektomie verhindern die Hyperplasie der Schilddrüse, was einerseits Beweis für die Annahme ist, daß erst der Thyroxinmangel im Blut den adäquaten Reiz für die Thyreotropinsekretion abgibt, zum anderen aber auch zeigt, daß das thyreotrope Hormon tatsächlich den hyperplasieauslösenden Faktor darstellt. Diese Auffassung findet eine weitere Stütze in den auch von uns mit der Chromhämatoxylin-Phloxinmethode nach GOMORI nachgewiesenen cytologischen Veränderungen des HVL. Wir beobachteten nach MTU-Therapie oder subtotaler beidseitiger Thyreoid-ektomie eine Degranulation der Acidophilen bei Aktivierung der Baso-

philen. Letztere werden von GRIESBACH und PURVES als Produktionsort des TSH, die acidophilen Granula als möglicherweise gespeichertes Thyreotropin aufgefaßt. HALMI unterscheidet zwischen β - und δ -Basophilen und glaubt den β -Zellen die TSH-Bildung zusprechen zu können. Absolut sichere Aussagen über die trope Hormonproduktion verschiedener Zelltypen des HVL können indessen noch nicht gemacht werden. Es sei hervorgehoben, daß die Zellveränderungen unter Thyroxinmangelzuständen mindestens 2 Zelltypen betreffen und dabei auch eine Beeinflussung anderer troper Hormone in Rechnung gestellt werden muß. So ist aus der Atrophie der Z. fasciculata der Nebennierenrinde bei Verminderung ihres Ketosteroidgehaltes nach Thyreoidektomie oder Thiouracilgaben auf eine verminderte Abgabe des ACTH zu schließen, die wiederum gewisse cytologische Veränderungen im HVL zur Folge hat. Deshalb dürfen unseres Erachtens Aussagen über bestimmte zellgebundene Produktionsorte troper Hormone nur mit Einschränkung und unter Berücksichtigung gegenregulatorischer Faktoren sowie exakter Klassifizierung der einzelnen Zelltypen gemacht werden.

Die von ASTWOOD diskutierte Möglichkeit, die Hyperplasie der Schilddrüse nach MTU — wie z. B. beim endemischen Kropf — kausal einem Jodmangel und damit Thyroxindefizit zuzuschreiben, muß im Wirkungsmechanismus der kropferzeugenden Substanzen berücksichtigt werden, doch liegt der hyperplasieauslösende Faktor im Hinblick auf die experimentellen Ergebnisse mit TSH und den cytologischen Veränderungen des HVL vor allem im hypophysären gegenregulatorischen Prinzip. Daß außerdem noch ein übergeordneter neurohormonaler Mechanismus mitbeteiligt ist, zeigen die Versuche von REFORZO-MEMBRIVIS, wonach die Durchtrennung des Hypophysenstiels bei intaktem HVL zu einer nur geringen Hyperplasie der Schilddrüse unter Thiouracil gegenüber gleichbehandelten Kontrollen mit intaktem Hypophysenstiel führt. Wenn auch der Schwerpunkt der Schilddrüsenhyperplasie nach MTU in einer kompensatorisch-bedingten TSH-Wirkung zu suchen ist, so sind hierbei diejenigen MTU-Effekte anzuführen, die auf eine direkte Einwirkung entweder auf das Follikelepithel selbst oder eine zusätzliche aktivierende Wirkung auf das TSH hinweisen. ALBERT und Mitarbeiter zeigten nämlich, daß die Schilddrüsengewichte junger Hähne nach MTU + TSH 9,1 mg, nach TSH allein 6,5 mg, nach inaktiviertem TSH 3,7 mg und nach inaktiviertem TSH + MTU 5,8 mg beträgt. CORTELL sah ebenfalls nach MTU + TSH an hypophysektomierten Tieren 30 % höhere Epithelien als nach TSH allein und deutet diesen Befund als „augmenting effect“ des MTU auf das TSH.

Als physiologischer Regulationsmechanismus zwischen Schilddrüse und HVL darf angenommen werden, daß ein Thyroxindefizit im Blut eine vermehrte Abgabe und Produktion von TSH auslöst, und umgekehrt ein Anstieg des Thyroxinspiegels im Blut die TSH-Ausschüttung hemmt. Die Wirkung des TSH in der Schilddrüse ist nach RAWSON in mehrere Stadien einzuteilen. Primär kommt es bei gesteigerter proteolytischer Aktivität mit Hydrolyse des Thyreoglobulins zu einer Ausschüttung intrafollikulär gespeicherten Hormons, die in einer zweiten Phase die Epithelreaktion in Form der Zellerhöhung nach sich zieht. Diesen initialen auch histologisch deutlichen Kriterien folgt eine mit erhöhter

Jodaufnahme verbundene Mehrproduktion von Schilddrüsenhormon. Darauf soll die Inaktivierung des TSH an der Follikelepithelzelle durch elementares Jod, wahrscheinlich in Form eines oxydativen Vorgangs einsetzen. In vitro-Untersuchungen ergaben, daß außer der Schilddrüse auch Thymus und Lymphknoten, wenn auch in geringerem Maße, das schilddrüsenwirksame Prinzip von Hypophysenextrakten bei unveränderter gonadotroper Aktivität hemmen (RAWSON und Mitarbeiter). Die These einer oxydativ bedingten chemischen Abwandlung wird dadurch gestützt, daß in vitro auch andere anorganische Verbindungen mit hohem Redoxpotential die TSH-Aktivität hemmen und umgekehrt ihre Reaktivierung durch reduzierende Substanzen wie Thiouracil, Propylthiouracil, Aminothiazol u. a. aber auch Ascorbinsäure gelingt. Die chemischen Einzelheiten bleiben dabei in Anbetracht der ungeklärten chemischen Identifizierung des TSH und der unterschiedlichen Reinigung der Präparate offen.

Zeichen einer histologischen Ruhigstellung bei erhaltener Hyperplasie der Schilddrüse, die wir in einigen Fällen nach etwa zweimonatiger MTU-Applikation beobachteten, kommen dem von ETEL und LOESER beschriebenen „antithyreotropen“ Wirkstoff zu, der bei Hyperthyreosen vermehrt auftritt (COLLIP). Experimentell sah man, daß das Serum gegen thyreotropes Hormon resistent gewordener Ratten normale Tiere ebenfalls gegen Injektionen wirksamer Mengen von Thyreotropin immunisiert. Das Refraktärwerden der Schilddrüse kann jedoch mit steigender Dosierung von Thyreotropin oder einer schwefelhaltigen antithyreoidalen Substanz kompensiert werden, was wir auch an den MTU behandelten Wildkaninchen beobachteten, deren Schilddrüsen nach längerer Therapie mit kleinen Dosen eine Reversibilität in Richtung des Ruhebildes zeigten. Das antithyreotrope Prinzip hat sein Analogon in der ebenfalls gegenregulatorischen Antijodwirkung, die bei therapeutischem Jodüberschuß als hypophysärer Thyreotropinreiz für den Umschlag in den Jodbasedow verantwortlich gemacht wird.

Zur chemischen Reaktion zwischen TSH und Jod ist für in vivo-Verhältnisse zu betonen, daß Jod normalerweise keinen Hypothyreoidismus auslöst. Es kann daraus abgeleitet werden, daß die thyreotrope Aktivität ihrerseits nicht unter den kritischen Spiegel senkbar ist, der zur Erhaltung der Funktion einer normal reagierenden Schilddrüse notwendig ist.

Andererseits unterdrückt Jod auch in vivo die schilddrüsenstimulierende Wirkung des TSH und übt eine involvierende Wirkung auf spontane oder induzierte hyperplastische Kröpfe aus. So konnte DVOSKIN zeigen, daß injiziertes freies Jod die Hypertrophie und Hyperplasie der Schilddrüse unter Thiouracil verhindert, während Jodide nur einen leichten Hemmungseffekt zeigen, und die orale Applikation von Jod oder Jodiden ebenfalls nur wenig wirksam ist. Unsere kombiniert oral MTU + Lugol (500 γ Jod) behandelten Schilddrüsen zeigten eine histologisch deutlichere Ruhigstellung gegenüber der MTU + Lugol (100 γ Jod) Serie, während für das Schilddrüsenengewicht mit steigender Dosierung von freiem Jod ebenfalls eine fallende Tendenz zu verzeichnen war (Tabelle 2). Die zunehmende Ruhigstellung unter

MTU + Lugol nach anfänglicher Aktivierung muß derart aufgefaßt werden, daß die MTU-Wirkung anfänglich im Vordergrund steht und über die Thyroxinverarmung den HVL zur erhöhten Ausschüttung von TSH reizt und darauf schließlich die TSH-inaktivierende Wirkung des Jods folgt, das je nach Dosis und Applikationsart zu einem Gleichgewichtszustand zwischen Thyroxinhemmung und -bildung führt. Übersteigt jedoch der Jodgehalt des Blutes eine kritische Schwelle, so wird die weitere Jodspeicherung in der Schilddrüse und damit die Bildung toxischer Thyroxinmengen gehemmt (WOLFF und CHAIKOFF). Auch dieser blockierende Wirkungsmechanismus des Blutjodids muß ebenso wie die schon besprochenen gegenregulatorischen Faktoren (antithyreotropes Prinzip, Jodreizeffekt mit Übergang in Jodbasedow) als homeostatischer Regulationsmechanismus betrachtet werden, dessen feinste Impulse sicherlich erst in Umrissen bekannt sind.

Bereits von LOESER wurde die Vermutung geäußert, daß die Jodwirkung über eine hypophysäre Sekretionshemmung des TSH erfolge. Dies war insofern naheliegend, als die Hypophyse das jodreichste Organ nach der Schilddrüse ist, und auch neuere Untersuchungen von McCLENDON und FOSTER zeigten, daß die Hühnerhypophyse nach physiologischen Jodgaben 133 % mehr Jod enthält als die unbehandelten Kontrollen. Andererseits wird ein hämatogen-hypophysärer Steuerungsmechanismus des thyreotropen Prinzips durch den Blutjodspiegel diskutiert. Als dritte Möglichkeit muß in Anlehnung an die Versuche von RAWSON und Mitarbeitern über die inaktivierende Wirkung von Jod auf das TSH auch ein direkter intrathyreoidaler epithelgebundener Hemmungseffekt diskutiert werden. Für die Jodwirkung kommen danach 3 Angriffspunkte in Betracht: die direkte Sekretionshemmung des thyreotropen Hormons in der Hypophyse, seine Inaktivierung im Blut oder die an das Follikel-epithel gebundene TSH-Jodreaktion in der Schilddrüse selbst. Das zur Zeit vorliegende Tatsachenmaterial erlaubt indessen keine sichere Entscheidung für die eine oder andere Theorie. Unsere Untersuchungen zu dieser Frage beziehen sich auf vergleichende histologische Untersuchungen von Hypophyse und Schilddrüse der mit MTU + Jod als auch allein mit Jod behandelten Tiere; vielleicht erlauben eigene Versuche am hypophysektomierten Tier in Verbindung mit TSH und Jod diese prinzipiell wichtige Frage zu entscheiden.

VI. Histochemische Untersuchungen zur Peroxydaseaktivität der Follikel-epithelzelle. Beitrag zur Wirkung antithyreoidaler Substanzen in der Schilddrüse.

Zur Frage der Thyroxinhemmung durch Thioharnstoffderivate in der Schilddrüse selbst sind verschiedene Deutungen gegeben worden, unter denen die einer Blockade oxydativ wirkender Fermente als am wahrscheinlichsten angenommen werden kann.

KESTON gelang der Nachweis einer Beschleunigung der Jodierung von Proteinen durch H_2O_2 und Peroxydase in vitro. SCHACHNER und Mitarbeiter zeigten mit J^{131} als Indicator, daß die in vitro-Bildung des Dijodtyrosins und Thyroxins durch Thiouracil und andere Oxydationsinhibitoren gehemmt wird und schlossen daraus auf eine Beeinflussung des Cytochrom-Cytochromoxydasesystems, ließen aber die Möglichkeit der Beteiligung anderer Enzyme wie besonders der Peroxydase offen, deren in vitro-Hemmung durch Thioharnstoff von SUMNER und SOMERS beschrieben wurde. DEMPSEY erbrachte mit der Benzidinblausynthese am unfixierten Gefrierschnitt den histochemischen Nachweis und damit die anatomische Basis für eine Peroxydaseaktivität der Follikelepithelzelle, die in vitro bei Zusatz von Thiouracil zum H_2O_2 -Benzidingemisch bis zu einer Verdünnung von 1:10 000 unterdrückt wird. Er entwickelte hieraus die Theorie einer Peroxydasehemmung antithyreoidaler Substanzen in der Schilddrüse, ließ aber die auch von ihm beobachteten benzidinpositiven Granula im Follikelepithel thiouracilbehandelter Tiere unberücksichtigt. Seine Befunde wurden von DE ROBERTIS und GRASSO bestätigt und dahingehend erweitert, daß die durch Peroxydase katalysierte Oxydation des Jodids zum freien Jod und damit die Jodierung des Tyrosins zum 3,5-Dijodtyrosin unterbunden wird, womit der Schwerpunkt der Wirkung enzymblockierender antithyreoidaler Substanzen in der ersten HARTINGTONSchen Phase der Hormonbildung läge. Andere lehnen indessen eine Antiperoxydaseaktivität ab, deuten den Nachweis von Peroxydasegranula teils als unspezifischen Hämoglobineffekt (GLOCK) oder führen das Ausbleiben entsprechender Farbreaktionen oder ihre sekundäre Entfärbung zur Leukoverbindung auf die reduzierenden Eigenschaften schilddrüsenwirksamer Substanzen zurück (RANDALL).

Histochemisch wiesen auch wir an unfixierten Schilddrüsen Schnitten feinste benzidinblaue Granula im Cytoplasma des Follikelepithels mit geringer perinucleärer Verdichtung nach. Braungefärbte eisennegative größere Granula als Bestandteile eines bisweilen physiologisch vorkommenden autochtonen braunen Pigments blieben dabei unberücksichtigt und dürfen unseres Erachtens entgegen EICKHOFF nicht als intraepitheliales Kolloid aufgefaßt werden.

Der Peroxydasenachweis fiel in den unbehandelten Schreck- wie in den MTU-behandelten Schilddrüsen einheitlich positiv aus, während die Beurteilung des endothelartigen Ruheepithels nach Jodtherapie naturgemäß Schwierigkeiten bereitete. Im Kolloid wurden dagegen nur vereinzelt blaue Granula in aktivierten Schreckschilddrüsen beobachtet. Es ist festzuhalten, daß histochemische Unterschiede der Peroxydaseaktivität zwischen aktivierten antithyreoidal behandelten und unbehandelten Schreckschilddrüsen nicht festgestellt werden konnten, was um so bemerkenswerter erscheint, als nach den Untersuchungen von SCHULMAN und KEATING eine Affinität und Konzentration von Radio-

Tabelle 7. *In vitro*-Wirkung des Thioharnstoffs auf die Peroxydaseaktivität der Schilddrüse unbehandelter und MTU-behandelter Wildkaninchen.

	Ohne Zusatz von Thio- harnstoff	mol. 0,01	mol. 0,005	mol. 0,0025	mol. 0,002	mol. 0,001	mol. 0,0001
Unbehandelt aktiviert	++	—	—	—	+	+	++
MTU-behandelt . . .	++	—	—	—	—	+	++

schwefel-Thioharnstoff und damit auch anderer antithyreoidaler Substanzen in der Schilddrüse gesichert ist. Der *in vitro*-Zusatz von Thioharnstoff verschiedener molarer Verdünnungen führte ähnlich den Ergebnissen von DE ROBERTIS und GRASSO zu einer Hemmung der Peroxydase bis zu 0,0025 molar für die aktivierte unbehandelte Schilddrüse, für die *in vivo* MTU-behandelte bis 0,002 molar. Schwächere Verdünnungen ergaben wiederum eindeutig positive Reaktionen in beiden Gruppen (Tabelle 7). Der Theorie einer Peroxydasehemmung steht also das gleichartige Verhalten unbehandelter wie MTU-behandelter Schilddrüsen ohne und mit *in vitro*-Zusatz von Thioharnstoff entgegen. Gerade nach den Untersuchungen mit S^{35} -Thioharnstoff wäre zu erwarten, daß die MTU-Konzentration in der Wildkaninchenschilddrüse bei einer fast 20fachen Dosierung des Medikamentes im Vergleich zur Therapie der menschlichen Thyreotoxikose groß genug sein müßte, um eine Fermenthemmung auszulösen. Diese Ergebnisse zeigen indessen, daß *in vitro*-Befunde nicht in jedem Falle auf die Verhältnisse im lebenden Organismus übertragen werden dürfen und die histochemische Peroxydasehemmung durch *in vitro*-Zusatz antithyreoidaler Substanzen auf einer Täuschung beruht. Wir konnten weiterhin in Übereinstimmung mit RANDALL an Farbstoffreaktionen (Zink-Leukofuchsin, Pyrogallol) mit Meerrettichperoxydase nach KEILIN-MANN farbstoffreduzierende Eigenschaften antithyreoidaler Substanzen nachweisen und führen darauf auch die Hemmung der Benzidinblaureaktion im Schnitt unter den genannten Bedingungen zurück. RANDALL zeigte außerdem, daß es in der Warburg-Apparatur zu einer meßbaren Reaktion zwischen Thioverbindungen und H_2O_2 kommt, die durch Peroxydase beschleunigt wird, woraus hervorgeht, daß eine Hemmung nicht vorliegt, sondern die Thioverbindungen als reduzierende Substrate in das Peroxyd-Peroxydasesystem eingreifen.

Zum Wirkungsmechanismus ergibt sich die Hypothese, daß die Thioverbindungen als Reduktionsmittel und Substrate mit anderen Substraten konkurrieren, diese verdrängen und entsprechende Farbreaktionen des Peroxydasesystems hemmen. Auf *in vivo*-Verhältnisse übertragen würde dies die Verdrängung oder Reduktion von intracellulär aus Flavoprotein- (KESTON) oder Oxydasesystemen (RANDALL) entstandenen H_2O_2 bedeuten, das somit aus dem Enzym-Peroxydkomplex beseitigt oder unwirksam gemacht wird und für die peroxydativ katalysierte Oxydation des Jodids zum elementaren Jod nicht mehr zur Verfügung steht. Als gesichert darf angenommen werden, daß eine direkte Hemmung der Peroxydase selbst nicht vorliegt, daß vielmehr das Substrat des Enzymsystems verdrängt oder reduziert und damit auch der wirksame Peroxyd-Peroxydasekomplex inaktiviert wird. Der gegensätzliche Befund eines positiven Peroxydasenachweises in der MTU-behandelten Schilddrüse und eines negativen Ausfalls der Reaktion

nach in vitro Zusatz von Thioharnstoff ist in der Weise vorstellbar, daß im ersten Fall zweifellos noch ein Überschuß von H_2O_2 vorhanden ist, der für die Darstellung peroxydativer Granula entscheidend ist, während die größere Reduktionswirkung des Thioharnstoffes in vitro in Abhängigkeit von der Konzentration den zur Verfügung stehenden H_2O_2 verbraucht, den wirksamen Enzymkomplex sprengt und damit unwirksam macht. Man muß folgern, daß die reduzierenden Eigenschaften antithyreoidaler Substanzen den oxydativ wirkenden Peroxydasekomplex inaktivieren, und damit der Schwerpunkt des Wirkungsmechanismus infolge des Ausbleibens einer Oxydation des Jodids zum freien Jod in der ersten Phase der Hormonbildung liegt.

Die ursprüngliche Annahme von ASTWOOD, daß die Thioharnstoffverbindungen in der Schilddrüse durch freies Jod zu den entsprechenden Disulfiden oxydiert würden, ist nach den Untersuchungen von SCHULMAN mit S^{35} /Thioharnstoff unwahrscheinlich, wonach in der Schilddrüse der Thioharnstoff vorwiegend in Form von Sulfat vorliegt. Nach WOJAHN kann nur Thioharnstoff mit freiem Jod das Disulfid bilden; MTU und Thiothyr reagieren dagegen in neutraler oder saurer Lösung mit freiem Jod überhaupt nicht. Im alkalischen Medium werden indessen alle Thyreostatica durch H_2O_2 zum Sulfat oxydiert, wofür in vivo das zunächst vom Peroxydasekomplex verdrängte H_2O_2 ursächlich in Frage käme.

Die Beteiligung anderer Enzymsysteme stellen wir nicht in Abrede und halten es für wahrscheinlich, nur einen wesentlichen Faktor aus einem komplexen Geschehen herausgegriffen zu haben. Von KESTON wurde in diesem Zusammenhang auf die Tyrosinase hingewiesen, während von GLOCK die Aufmerksamkeit auf die Polyphenoloxydase und ihre in vitro-Hemmung durch antithyreoidale Substanzen gelenkt wurde. Andererseits wird besonders die Bedeutung der Cytochrom-c-Peroxydase diskutiert (GLOCK), worüber jedoch unseres Wissens noch keine Untersuchungen vorliegen.

VII. Ergebnisse.

An 100 Wildkaninchen wurden vergleichende Untersuchungen zur Histopathologie und Therapie der Schreckthyreotoxikose vorgenommen, um an einem gegenüber den üblichen Laboratoriumstieren besser geeigneten Tiermaterial Parallelen zu klinisch-therapeutischen Erfahrungen der menschlichen Thyreotoxikose herauszuarbeiten und damit zum Wirkungsmechanismus antithyreoidaler Substanzen sowie zum Jodstoffwechsel beizutragen.

1. Die Befunde EICKHOFFS über den zentralnervösen Schreckbasedow des Wildkaninchens werden an Hand der objektiven Symptomatik, des Verlaufs und dem Mangel anderweitiger Todesursachen bestätigt. Ausschlaggebend sind dabei initiale Schreckeinwirkungen während des Fangs, die durch Angst intensiviert ihren krankheitsauslösenden Niederschlag in der Schilddrüse finden. Morphologisch kommt es über eine

Kolloidausschüttung zweizeitig zur Epithelaktivierung der Schilddrüse und einer progredienten Basedowifizierung, welche die Schilddrüse als Erfolgsorgan übergeordneter Dysregulationen in den Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens stellen. Als stichhaltiger Beweis dafür dürfen die Ergebnisse gelten, die mit Thyreoidektomien, antithyreoidalen Substanzen oder Jod erzielt wurden. Sie führen unter Gewichtsstabilisierung zu einer eindeutigen Verlängerung der Lebenserwartung gegenüber unbehandelten Kontrollen, die nach maximal 2—3 Wochen unter erheblicher Gewichtsabnahme sterben. Mit dem Resultat einer stets reproduzierbaren durch Schreck ausgelösten Thyreotoxikose wird das Wildkaninchen zu einem klassischen Versuchstier für alle Fragen der experimentellen Schilddrüsenforschung, zumal „stress“-artige Thyroxindosen oder Applikation von thyreotropem Hormon mit überschießenden nachteiligen Gegenregulationen überflüssig werden und in allen bisherigen Untersuchungen derartig transitorische Hyperthyreosen nur partiell gültige Parallelen zur menschlichen Thyreotoxikose boten.

2. Therapeutisch sind der operativen Ausschaltung von Schilddrüsenparenchym durch halbseitige oder besser subtotale Resektion erfolgsmäßig die Ergebnisse der internen Behandlung mit Thioharnstoffderivaten oder Jod bzw. der Kombination beider an die Seite zu stellen. Die stärkste strumigene Wirkung kam dem MTU zu, während Thiothyr bei geringerer Dosierung und besserer Verträglichkeit eine größere symptomatische, gewichtsstabilisierende und geringere kropferzeugende Wirkung aufwies. Das mikroskopische Bild nach MTU oder Thiothyr entspricht dem in der Literatur wiederholt beschriebenen und zeigt eine augenscheinliche Divergenz zwischen morphologischer Aktivität und funktioneller Ruhigstellung. Gleiche histologische Veränderungen wurden in anderem Zusammenhang von Conteben (TB I/698) beobachtet, wobei die chemische Ähnlichkeit von Tebenen und Thioharnstoffverbindungen (C=S-Gruppe) für die histologisch gleichgerichtete Wirkung herangezogen wird. Die kombinierte orale Therapie von MTU oder Thiothyr mit Jod führte bei gleicher symptomatischer Wirkungsbreite und verringertem strumigenem Effekt in Abhängigkeit von dem Anteil freien Jods zu einer zunehmenden histologischen Ruhigstellung der Schilddrüse, die dem nach alleiniger Jodbehandlung bekannten Bild nahe kommt. Ausgehend von der Wechselwirkung zwischen Carotinoidmangel und Schilddrüsenüberfunktion und dem Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin A wurde der Versuch einer Vitamin-A-Therapie der Schreckthyreotoxikose unternommen. Es wurden trotz einwandfreier Resorptionsverhältnisse keine gewichtsstabilisierenden oder lebensverlängernden Wirkungen beobachtet. Eine antistrumigene Wirkung des Vitamin A gegenüber MTU wurde bei kombinierter Therapie in der angewandten Dosierung nicht festgestellt. Das thyreostatische

Versuchspräparat A.Th. 21 — *Merck* — erwies sich im Tierversuch als unwirksam; in Analogie dazu fiel auch die klinische Prüfung des Präparates unbefriedigend aus.

3. Epithelhöhenmessungen ergänzten die histologischen Befunde in der Weise, daß über rein visuelle Eindrücke hinaus die zelldynamischen therapeutischen Effekte objektiviert wurden. Neben Einzelbeispielen nach halbseitiger Thyreoidektomie vor, während oder nach der Therapie zeigt die zusammenfassende Darstellung der histometrischen Untersuchungen, daß die als Ausgangslage gewählten Schilddrüsen der unbehandelten Schreckserie eine kurvenmäßige Übereinstimmung gemessener und errechneter Werte aufweisen. Alle Behandlungsreihen zeigen dagegen deutliche Abweichungen der gemessenen Werte von berechneten Binominalkurven, was in epithelerhöhender oder -erniedrigender Richtung für ungleichmäßig angreifende zelldynamische Reize analog dem histologischen Bild spricht. Epithelerhöhend wirken MTU, die Kombination von MTU + Vitamin A und in schwächerem Maße MTU + Lugol (100 γ Jod) wie auch Thiothyr. Die Kombination von MTU oder Thiothyr mit 500 γ freien Jods in LUGOLScher Lösung und eine ausschließliche Jodtherapie haben eine Epithelabflachung zur Folge. Die Vitamin-A-behandelten Schilddrüsen lassen indessen keine wesentliche Abweichung von der aktivierten unbehandelten Schilddrüse erkennen.

Diese Befunde beweisen entgegen widersprechenden Angaben in der Literatur, daß MTU spezifisch epithelerhöhend und Jod spezifisch epithelabflachend wirkt. Zwischen beide Extreme ordnen sich alle übrigen auch kombinierten Behandlungsverfahren in einer zu erwartenden Reihenfolge ein.

Es werden damit an einem größeren Tiermaterial gleichartige histometrische Untersuchungen von U. KRACHT und BANSI an Schilddrüsen behandelter menschlicher Thyreotoxikosen erweitert und bestätigt; umgekehrt gewinnen dadurch die experimentell-therapeutischen Ergebnisse am Wildkaninchen an Bedeutung und erweisen sich auf menschliche Verhältnisse übertragbar. Es wird deshalb vorgeschlagen, vor der klinischen Anwendung neuer antithyreoidaler Präparate einen Therapietest am thyreotoxischen Wildkaninchen einzuführen.

4. Zur Frage des Wirkungsmechanismus der Thioharnstoffderivate wird auf die kompensatorisch vermehrte Ausschüttung von thyreotropem Hormon eingegangen und seine Inaktivierung durch Jod diskutiert. Das derzeit vorliegende Beobachtungsmaterial gestattet keine sichere Entscheidung über den Ort der Jod-Thyreotropinreaktion. Als Angriffspunkte der Jodwirkung käme a) die Sekretionshemmung des thyreotropen Hormons im HVL, b) die Thyreotropininaktivierung im Blut und c) eine direkte intrathyreoidal epithelgebundene Thyreotropin-

Jodreaktion in Frage. — Histochemisch werden sowohl in unbehandelten aktivierten Schilddrüsen als auch in MTU-Strumen mit der Benzidinblausynthese Peroxydasegranula im Cytoplasma des Follikelepithels nachgewiesen. Der in vitro-Zusatz von Thioharnstoff zum Benzidin-Peroxydgemisch führt jedoch zu einer Hemmung der Reaktion, die bei Verdünnungen unterhalb von 0,002 molar wieder positiv ausfällt. Diese Befunde sprechen gegen die von DEMPSEY vertretene direkte Peroxydasehemmung antithyreoidaler Substanzen in der Schilddrüse. Die Hemmung der Benzidinblausynthese im Schnitt als auch die Überführung verschiedener als Substrate dienender Farbkomponenten in die Leukoverbindung bei entsprechenden Versuchen mit Meerrettichperoxydase beruht vielmehr auf den reduzierenden Eigenschaften der Thioverbindungen. Während eine direkte Peroxydasehemmung somit unwahrscheinlich ist, gewinnt die Annahme einer unmittelbaren Reduktion von intracellulär gebildetem H_2O_2 an Bedeutung, da die Thioverbindungen als Substrate im Sinne eines Verdrängungsmechanismus reduzierend in den Peroxydasekomplex eingreifen und damit die Oxydation des Jodids zum elementaren Jod hemmen. Sie inaktivieren den Enzymkomplex und werden selbst zum Sulfat oxydiert.

Zusammenfassung.

Histopathologische und therapeutische Untersuchungen zur Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens werden an einem Material von 100 Tieren durchgeführt. Unbehandelt führt diese zum Tode; eine Verlängerung der Lebenserwartung wird durch Thyreoidektomie oder interne Therapie mit antithyreoidalen Substanzen (Methylthiouracil, Thiothyr), Jod oder einer Kombination beider Prinzipien erzielt. Histometrische Ergebnisse erbringen den statistisch gesicherten Beweis einer morphologisch-spezifisch epithelerhöhenden Wirkung für MTU oder Thiothyr und einer durch Jod bedingten Abflachung des Follikelepithels. Die kombinierte Therapie eines Thioharnstoffderivates mit Jod führt in Abhängigkeit vom Anteil elementaren Jods zu einer zunehmenden histologischen Ruhigstellung der Schilddrüse.

Ein therapeutischer Einfluß von Vitamin-A-Emulsionen auf die Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens wurde nicht festgestellt.

Zum Wirkungsmechanismus der Thioharnstoffverbindungen wird nachgewiesen, daß sie als Substrate in den Peroxyd-Peroxydasekomplex eingreifen und über eine Reduktion von H_2O_2 zur Inaktivierung des Enzymsystems führen. Dadurch unterbleibt die peroxydativ katalysierte Oxydation des Jodids zum freien Jod und sein organischer Einbau im Rahmen der Thyroxinsynthese.

Die therapeutischen Versuche ergeben deutliche Parallelen zu den Ergebnissen klinischer Behandlungsmethoden und unterstreichen die

Bedeutung eines für die experimentelle Schilddrüsenforschung unentbehrlichen Tiermaterials, an dem mit Regelmäßigkeit und ohne exogen hormonale Beeinflussung eine Thyreotoxikose auszulösen ist.

Literatur.

- ALBERT, A., R. W. RAWSON, P. MERRILL, B. LENNON and C. RIDDELL: *J. of biol. Chem.* **166**, 637 (1946). — *Endocrinology* **40**, 299, 303, 361 (1947). — ASTWOOD: *Ann. int. Med.* **1949**, 1087. — BAKAY jr., v.: *Virchows Arch.* **314**, 342 (1947). — BANSI, H. W.: *Klin. Wschr.* **1951**, 33. — BERNHEIM, F., and M. L. C. BERNHEIM: *J. of biol. Chem.* **142**, 213 (1942). — BIELSCHOWSKY, F.: *Brit. J. Exper. Path.* **25**, 90 (1944). — BUCHER, O.: *Z. Zellforschg* **28**, 359 (1938). — BÜNGELER, W.: *Verh. dtsch. path. Ges.* **1951**. — BUTENANDT, A.: *Verh. dtsch. path. Ges.* **1951**. — CORTELLI, R., and R. W. RAWSON: *Endocrinology* **35**, 488 (1944). — CORTI, L., u. G. ROMUALDI: *Fol. endocrin.* **3**, 139 (1950). — DEMPSEY, E. W.: *Endocrinology* **34**, 27 (1944). — *Ann. N. Y. Sci.* **50**, 336 (1949). — DVOSKIN, S.: *Endocrinology* **40**, 334 (1947). — EICKHOFF, W.: Schilddrüse und Basedow. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — EITTEL, H., u. A. LOESER: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **179**, 440 (1935). — FREERKSEN, E.: *Beitr. Klin. Tbk.* **106**, 81 (1951). — GLOCK, E. G.: *Nature (Lond.)* **154**, 460 (1944). — GRIESBACH, W. E.: *Brit. J. exper. Path.* **22**, 245 (1941). — HALL, H. W., and F. BIELSCHOWSKY: *Brit. J. Canc.* **3**, 534 (1949). — HALMI, N. S.: *Endocrinology* **47**, 289 (1950). — HAUBOLD, H.: *Ärzt. Forschg* **1950 I**, 149, 219. — HERMANN, E.: *Schweiz. med. Wschr.* **1951**, 1097. — KOLLER: *Graphische Tabellen zur Beurteilung statistischer Zahlen*. Dresden: Theodor Steinkopff 1943. — KRACHT, J., u. U. KRACHT: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **213**, 429 (1951). — KRACHT, U., u. H. W. BANSI: *Z. klin. Med.* **148**, 255 (1951). — LOESER, A.: *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 36, 77. — MCCLENDON, J. F., and W. C. FOSTER: *J. clin. Endocrinol.* **7**, 714 (1947). — MEANS: *Lancet* **1949 II**, 543. — MONEY, W. L., and R. W. RAWSON: *Cancer* **1950**, 321. — MORRIS, H. P., A. J. DALTON and C. B. GREEN: *J. Clin. Endocrinol.* **11**, 1281 (1951). — PURVES, H. D., and W. E. GRIESBACH: *Brit. J. exper. Path.* **27**, 170 (1946). — RANDALL, L. O.: *J. of biol. Chem.* **164**, 512 (1946). — RAWSON, R. W., and W. L. MONEY: *Rec. Progr. Horm. Res.* **4**, 397 (1949). — RAWSON, R. W., and P. STARR: *Arch. int. Med.* **61**, 726 (1938). — RAWSON, R. W., G. STERNE and J. AUB: *Endocrinology* **30**, 240 (1949). — REFORZO-MEMBRIVES, J.: *Endocrinology* **32**, 263 (1943). — DE ROBERTIS, E.: *Ann. N. Y. Sci.* **50**, 317 (1949). — DE ROBERTIS, E., and R. GRASSO: *Endocrinology* **38**, 137 (1946). — SADHU, D. P., and S. BRODY: *Amer. J. Physiol.* **149**, 400 (1947). — SCHULMAN jr., J.: *J. of biol. Chem.* **186**, 717 (1950). — SCHULMAN jr., J., and R. KEATING: *J. of biol. Chem.* **183**, 215 (1950). — SUMNER, J. B., and G. F. SOMERS: *N. Y. Acad. Press* **1943**. — WEBER, H. W.: *Klin. Wschr.* **1950**, 227. — *Zbl. Path.* **85**, 112 (1949). — WILLIAMS, R. G.: *Amer. J. Anat.* **62**, 1 (1937). — WOLFF, J., and I. L. CHAIKOFF: *J. of biol. Chem.* **174**, 555 (1948). — *Endocrinology* **43**, 174 (1948). — WOLFF, J., I. L. CHAIKOFF, R. C. GOLDBERG and J. R. MEIER: *Endocrinology* **45**, 504 (1949). — WOJAHN, H.: *Arch. Pharmaz.* **284**, 243 (1951).

Dr. J. KRACHT, Borstel über Bad Oldesloe,
Tuberkulose-Forschungsinstitut.