

Zur Ultrastrukturpathologie der vorbehandelten Basedow-Struma

Veränderungen nach präoperativer Jodid-, Thionamid- und Lithium-Medikation

H. Dralle, W. Böcker und G. Koch

Institut für Pathologie (Direktor: Prof. Dr. G. Seifert) und Chirurgische Klinik
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. Schreiber) der Universität Hamburg, D-2000 Hamburg,
Bundesrepublik Deutschland

The Fine Structure of Treated Graves' Disease

Morphological Alterations After Preoperative Therapy With Iodide, Thionamides and Lithium

Summary. This electron microscopic study is based on 12 cases of toxic goiter treated preoperatively with iodide, thionamides and lithium. Essential features of Graves' disease include hypertrophy of the follicular epithelium, papillary follicular infoldings and frequently, lymphocytic infiltration and fibrosis. After preoperative therapy most thyroid glands show involutional changes of varying degree with reaccumulation of colloid and flattening of the follicular epithelium. In a small number of histologically examined cases ($n=84$) colloid goitre (13%) and nodular goitre (8%) were noted. Lymphocytic infiltration and interstitial fibrosis do not show any correlation with preoperative treatment. Ultrastructurally, different stages of cellular involution are seen. The hypertrophic follicular cell shows an increased cell surface with numerous long microvilli and some pseudopodia at the apical border and an occasionally thickened, basal lamina. The cytoplasm contains a well developed system of organelles which synthesizes (rough endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, cytoplasmic vesicles) and degrades (colloid droplets, lysosomes) thyroglobulin. With increasing cellular atrophy we found cells to be reduced in size but to contain well developed thyroglobulin-synthesizing organelles. Finally, we observed completely atrophic flat cells with only a few organelles.

There are at date no electron microscopic communications on lithium-pretreated thyroid glands.

After lithium therapy characteristic changes are observed at the membranes of the cytocavitary system, which are often found to be thin and occasionally to be damaged. The rough endoplasmic reticulum is virtually deprived of ribosomes and the Golgi apparatus seems to be underdeveloped. The number of apical microvilli is reduced. The morphological findings

following iodide-, thionamide- and lithium pretreatment in Graves' disease are discussed in light of recent biochemical results.

Key words: Graves' disease – Preoperative treatment – Ultrastructure – Antithyroid drug treatment – Lithium – Cellular involution.

Einleitung

Der Morbus Basedow ist ein seit langem bekanntes Krankheitsbild, welches klinisch durch eine Hyperthyreose und pathohistologisch durch eine diffuse Schilddrüsenhyperplasie gekennzeichnet ist. Trotz des Fehlens endgültiger Beweise geben die zahlreichen Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese des M. Basedow sichere Hinweise für eine autoimmunologische Entstehung (Übersichten: Doniach und Roitt, 1975; Volpe, 1977).

Die Therapie des M. Basedow ist in erster Linie auf eine Funktionsminderung des hyperaktiven Organs ausgerichtet. In der chirurgischen Therapie des M. Basedow werden zur Erreichung der Euthyreose präoperativ Jodid, Thionamide (Heimann, 1969; Matthaes, 1970) und gelegentlich auch Lithium (Temple et al., 1972; Gerdes et al., 1973) verwendet.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die feinstrukturellen Veränderungen in Basedow-Strumen nach präoperativer medikamentöser Vorbehandlung zu analysieren. Hierbei soll zum ersten mal auch die Ultrastruktur nach Lithium-Therapie dargestellt werden. Die morphologischen Befunde werden im Hinblick auf pathophysiologische Mechanismen der antithyreoidalen Therapie diskutiert.

Material und Methoden

Von 84 Basedow-Strumen, die in der Zeit von 1973 bis 1978 im Institut für Pathologie der Universität Hamburg zur Einsendung kamen, wurden 12 Fälle elektronenmikroskopisch analysiert. Die präoperative medikamentöse Vorbehandlung sowie die histologischen Befunde dieser Fälle sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurde das Gewebe sofort postoperativ in 2,5%igem Glutaraldehyd nachfixiert und in Epon 812 eingebettet. Ultradünnschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat gefärbt und mit einem Siemens-Elmiskop I untersucht.

Ergebnisse

Die typische Basedow-Struma ist histologisch durch eine diffuse Hyperplasie des Follikel epithels, papillenartige Zellknospungen in das Follikellumen und herdförmige oder diffuse lympho-plasmacelluläre interstitielle Infiltrate gekennzeichnet. Abweichend hiervon ergab die histologische Analyse von 84 präoperativ antithyreoidal vorbehandelten Basedow-Strumen in 80% ein Strukturmuster, welches einerseits noch die morphologischen Kriterien funktioneller Aktivität zeigte, andererseits aber bereits eine unterschiedlich ausgeprägte Parenchyminvolution bis hin zur typischen diffusen Kolloidstruma aufwies. In 7% lag eine Struma basedowificata vor (siehe auch Tabelle 1).

Tabelle 1. Präoperative antithyreoidale Behandlung und histologischer Befund bei 12 elektronenmikroskopisch untersuchten Basedow – Strumen

Patient Geschlecht Alter bei Operation	Journal- Nummer (Path.-Inst. Hamburg)	Präoperative medikamentöse Vorbehandlung ^a	Histologie
I. P. ♀ 26 J.	8461/72	Proloniumjodid 1966–1970 Thiamazol und Liothyronin-HCl	M. Basedow (Herdförmige Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose)
E. K. ♀ 52 J.	11259/75	Proloniumjodid, Thionamide und L-T ₃ / L-T ₄ -Kombinations- präparat	M. Basedow (Hochgradige Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose: „Kolloid-Struma“)
H. V. ♂ 64 J.	25609/75	Proloniumjodid und Thiamazol	M. Basedow (Deutliche Parenchyminvolution; deutliche entzündliche Infiltration und Fibrose)
G. B. ♂ 35 J.	28851/75	Proloniumjodid. Vor der Operation 4 Monate Thionamide	M. Basedow (Deutliche Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose; ausgeprägte Kern- polymorphismen)
K. F. ♀ 32 J.	26604/76	Propylthiouracil und L-T ₃ /L-T ₄ -Kombi- nationspräparat	M. Basedow (Mäßige Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose; deutliche Kernpolymorphismen)
E. G. ♀ 38 J.	33569/76	Proloniumjodid. Vor der Operation 4 Monate Thiamazol	M. Basedow (Geringe Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose)
K.-L. L. ♂ 36 J.	5068/77	Proloniumjodid, Thyroxin und Carbimazol	M. Basedow (Deutliche Parenchyminvolution; ausgeprägte entzündliche Infiltration und Fibrose)
B. K. ♀ 36 J.	11482/77	Proloniumjodid, Thionamide und Lithium	M. Basedow (Hochgradige Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose: „Kolloid-Struma“)
E. D. ♀ 37 J.	17192/77	Proloniumjodid. Vor der Operation intermittierend seit 7 Jahren Thionamide	M. Basedow (Deutliche Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose: „Kolloid-Struma“)
U. P. ♀ 30 J.	18735/77	Proloniumjodid	M. Basedow (Hochgradige Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose. Morphologisch: Struma basedowifcata)

^a Die präoperative antithyreoidale Behandlung erfolgte nach dem von Matthaes (1970) angegebenen Schema

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Patient Geschlecht Alter bei Operation	Journal- Nummer (Path.-Inst. Hamburg)	Präoperative medikamentöse Vorbehandlung ^a	Histologie
E.P. ♀ 69 J.	31401/77	Proloniumjodid	M. Basedow (Hochgradige Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose. Morphologisch: Struma basedowificata)
M.P. ♀ 30 J.	20806/78	Lithium	M. Basedow (Mäßige Parenchyminvolution; geringe entzündliche Infiltration und Fibrose)

Der unterschiedliche Grad der Parenchyminvolution spiegelt sich auch in der feinstrukturellen Differenzierung der Thyreocyten wieder. So zeichnet sich die hypertrophische Schilddrüsenzelle durch ihre zylindrische Zellform, ihren großen euchromatischen Zellkern mit prominentem Nucleolus sowie durch ihren Organellenreichtum aus (Abb. 1). Die apicale Zellmembran enthält zahlreiche, ca. 2,0 µ lange Mikrovilli sowie mikropinocytotische Einziehungen. Auch Pseudopodien findet man gehäuft (Abb. 2). Die basale Zellmembran hat einen unregelmäßig stark geschlängelten Verlauf, die intercellulären Spalten sind in diesem Bereich teilweise unregelmäßig erweitert (Abb. 1 und Abb. 2). Häufig liegt eine deutlich verbreiterte Basalmembran vor. Das rauhe endoplasmatische Reticulum dieser hypertrophischen Thyreocyten bildet ein reticuläres, mäßig dilatiertes Schlauchsystem, welches das gesamte Cytoplasma von basal nach apical durchsetzt und ein feingranuläres helles Material umschließt (Abb. 1). Golgi-Felder sind in fast allen Zellen unmittelbar supranucleär entwickelt. Auffallend ist die große Zahl der im supranucleären Cytoplasma gelegenen Lysosomen und cytoplasmatischen Vesikel. Die Lysosomen sind durchschnittlich 0,5 µ groß. Darüber hinaus findet man in vielen hypertrophischen Zellen ein ausgedehntes Mikrofilament-Mikrotubulussystem, welches gelegentlich sogar größere Areale des Cytoplasmas einnehmen kann (Abb. 1). Die Mitochondrien sind gegenüber normalen Vergleichszellen zahlreicher und größer (durchschnittliche Länge 3–6 µ, durchschnittliche Breite 0,8 µ).

Von diesen hypertrophischen Zellformen lassen sich alle Übergänge bis hin zu atrophischen Schilddrüsenzellen nachweisen. Celluläre Zwischenstadien mit flachem, jedoch noch organellenreichem Cytoplasma (Abb. 3) zeigen einen relativ hohen Gehalt an rauhem endoplasmatischen Reticulum, Mitochondrien und Lysosomen. Auch der Golgi-Apparat ist meist deutlich sichtbar. Die Zellgrenzen verlaufen zumeist gestreckt. Die Zahl der Lipofuscingranula ist im Vergleich zur hypertrophischen Zelle vermehrt.

Die atrophische Schilddrüsenzelle enthält dagegen kaum noch organtypische cytoplasmatische Organellen.

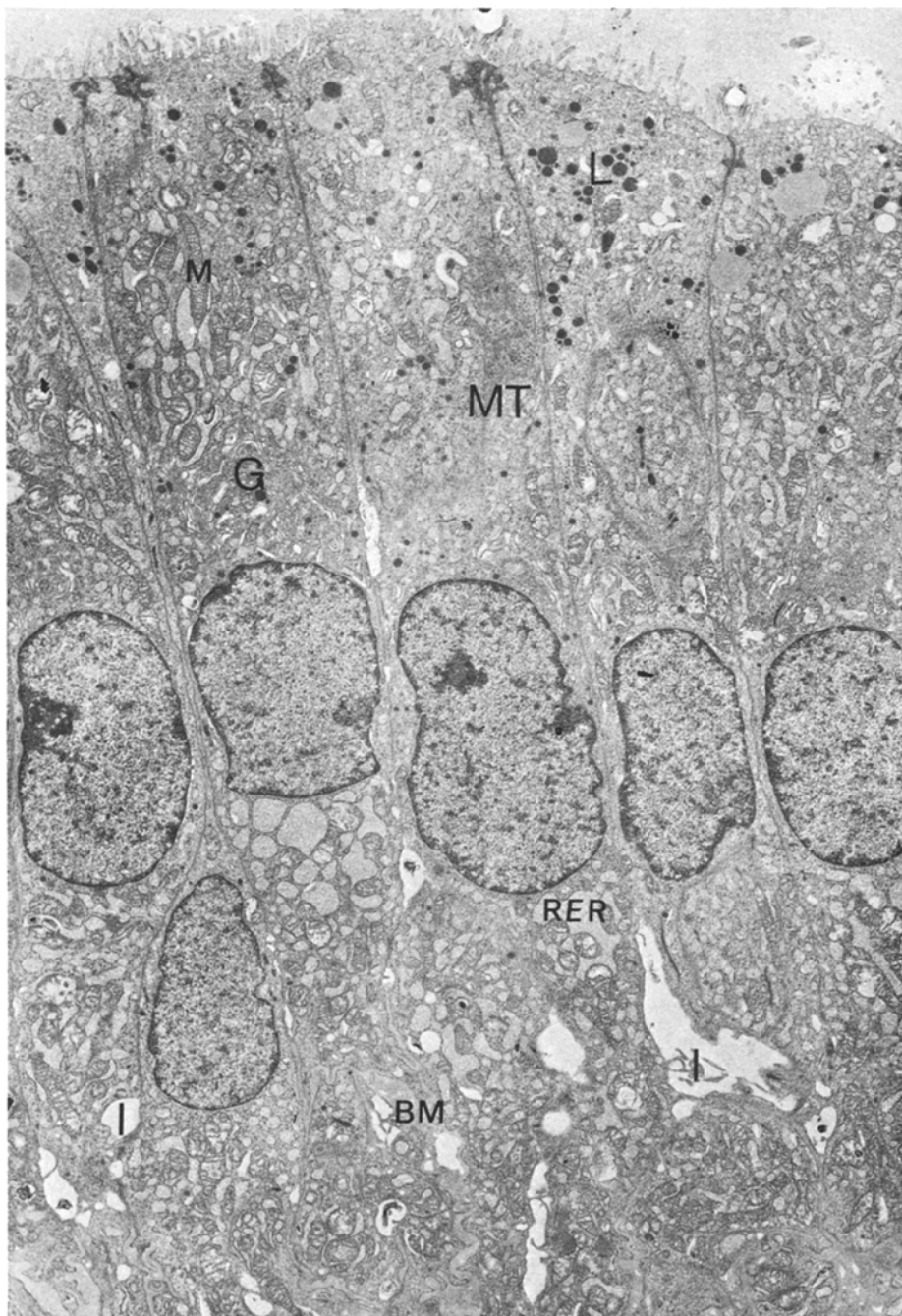


Abb. 1. M. Basedow. Hochzylindrische hypertrophe Follikelzellen mit reich entwickeltem Organellensystem. Apical zahlreiche Lysosomen (*L*) und teilweise langgestreckte Mitochondrien (*M*). Erweitertes rauhes endoplasmatisches Reticulum (*RER*). Supranucleärer Golgi-Apparat (*G*). Mikrotubulus-Mikrofilament-System (*MT*). Basal erweiterte Interzellularspalten (*I*). Fingerartige Einziehungen der Basalmembran (*BM*). $\times 3,000$

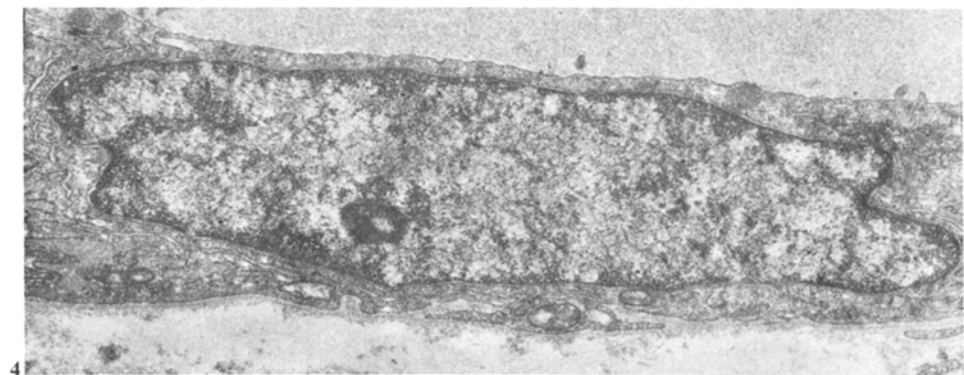
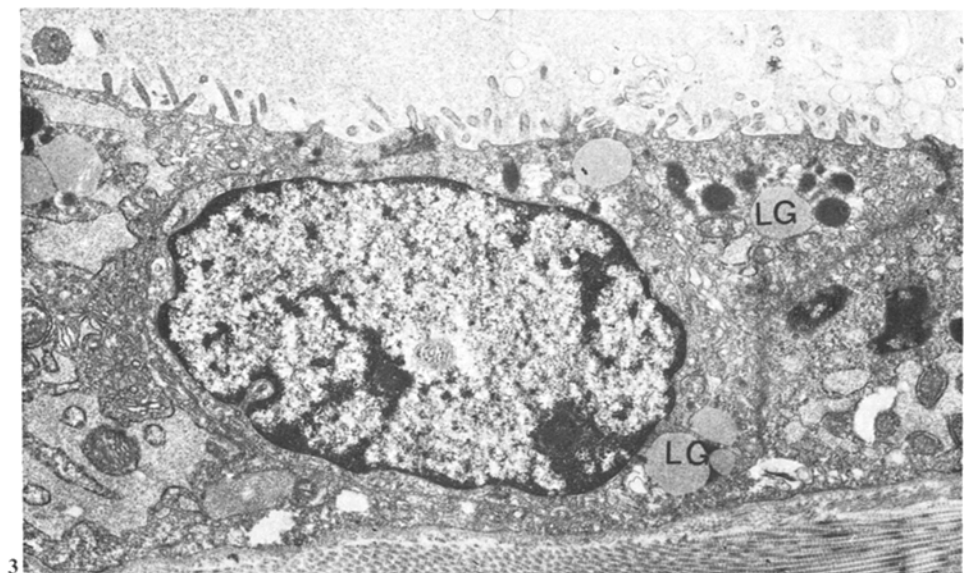
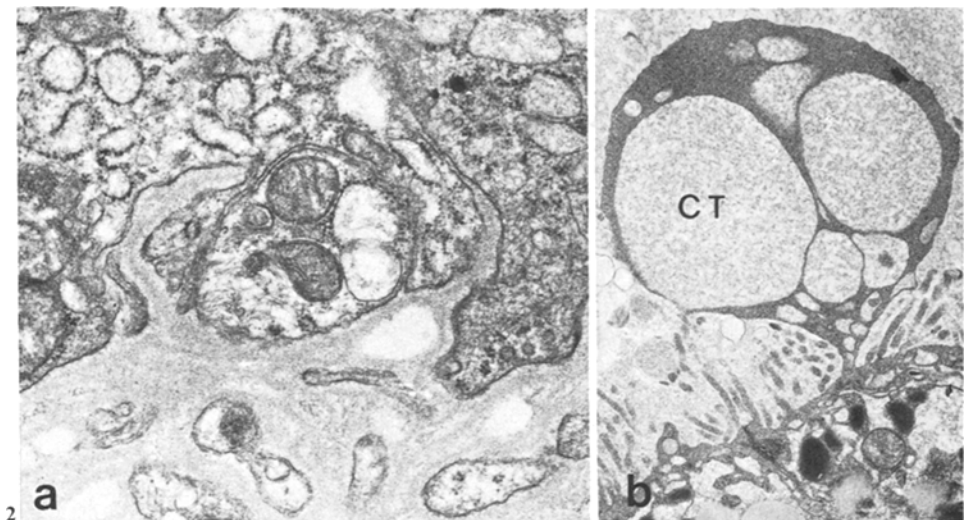


Abb. 2. a M. Basedow. Basaler Zellabschnitt mit Membraninvaginationen und verbreiteter Basalmembran. $\times 29,960$. **b** M. Basedow. Pseudopodium mit Kolloidtropfen (CT) im angrenzenden apicalen Cytoplasma Lysosomen und Mitochondrien. $\times 6,750$

Abb. 3. Beginnende Zellinvolution: abgeflachter Thyreocyt mit ovalem Zellkern und noch mäßig organellenreichem Cytoplasma. LG Lipofuscingranula. $\times 5,520$

Abb. 4. M. Basedow. Celluläre Involution. Ausgeprägte Zellatrophie mit schmalen organellenarmen Cytoplasmasaum und flachem chromatindichten Zellkern. Fehlender Mikrovillibesatz, $\times 8,460$

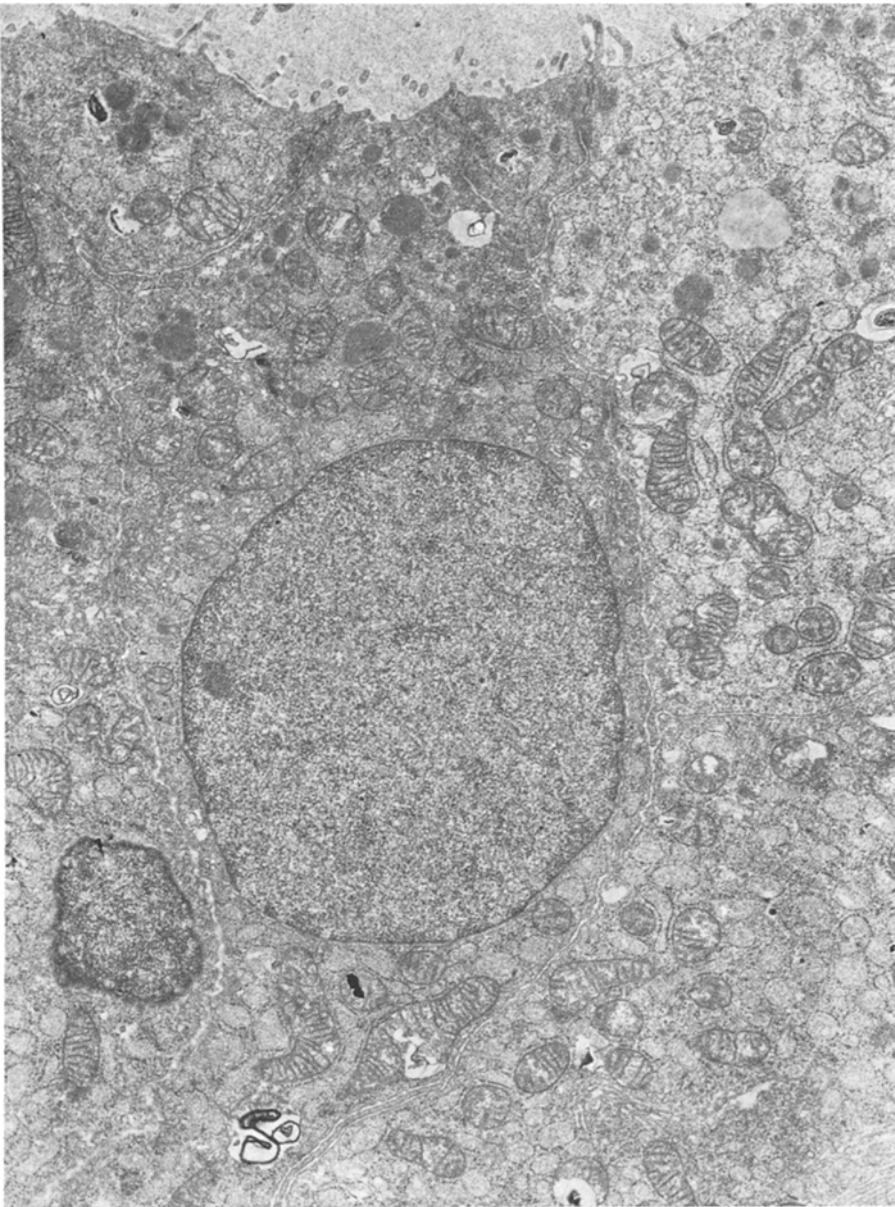


Abb. 5. M. Basedow. Ausschließliche Lithium-Vorbehandlung. Auffallend zarte Membranen des cytotakären Systems bei deutlich entwickelten Zellorganellen. $\times 7,300$

Bei der ausschließlich Lithium-vorbehandelten Basedow-Schilddrüse (Abb. 5 und 6) finden sich charakteristische Veränderungen vorwiegend am cellulären Membransystem. Die Membranen des rauhen endoplasmatischen Reticulums sind außerordentlich zart, weisen an umschriebenen Stellen Membranabbrüche auf (Abb. 6a) und scheinen einen reduzierten Besatz an membrangebundenen

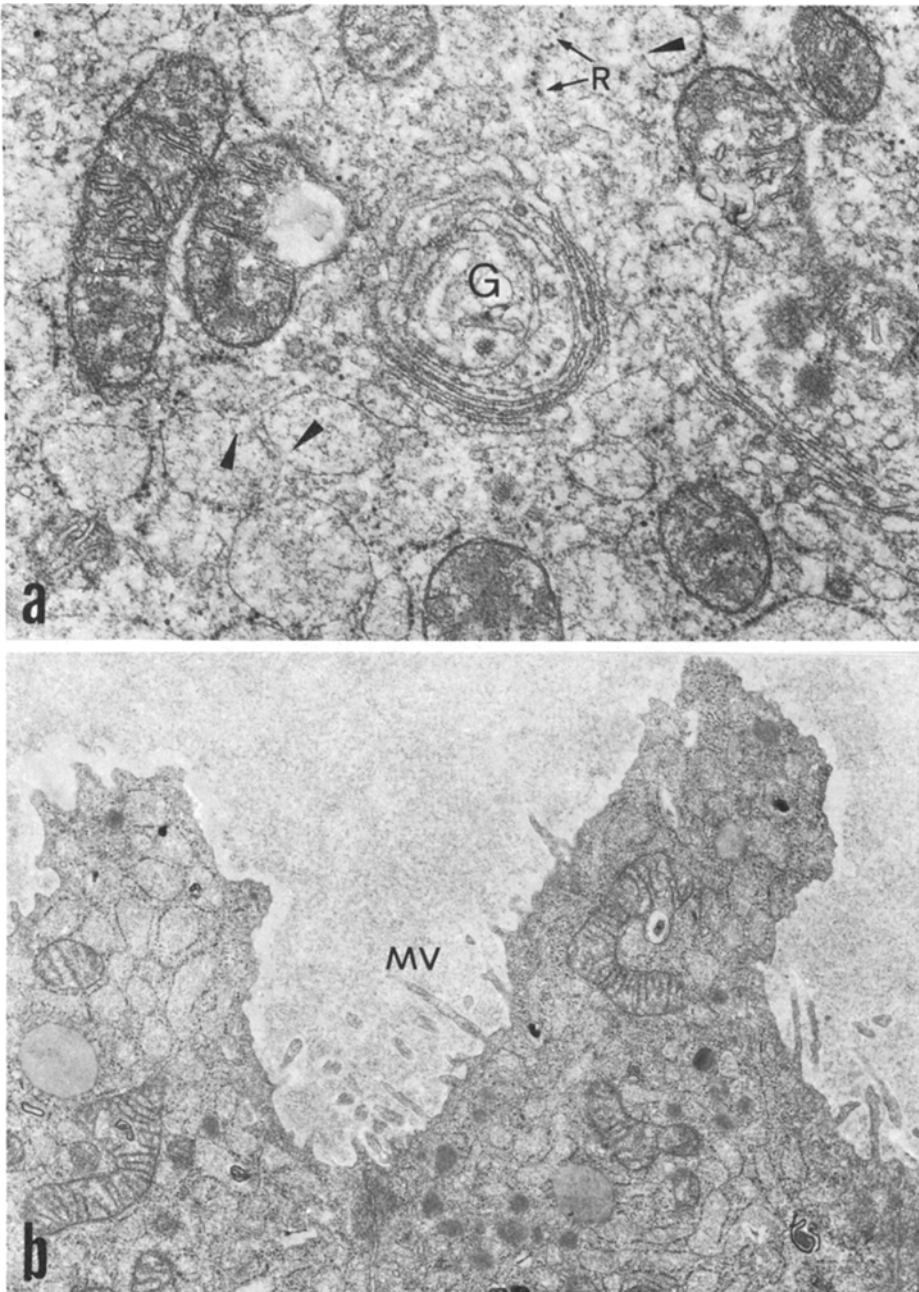


Abb. 6a und b. M. Basedow. Ausschließliche Lithium-Vorbehandlung. **a** Zarte Membranen des cytotavitären Systems mit umschriebenen Membranabbrüchen (*Pfeile*). Teilweise perlschnurartige Aufreihung der Ribosomen nach Membranverlust (*R*). Golgi-Apparat (*G*) mit wenigen Vesikeln. $\times 26,770$. **b** Apikales Cytoplasma mit unregelmäßig begrenzten Pseudopodien mit teilweise spießförmigen Mikrovilli (*MV*). Die Pseudopodien enthalten Mitochondrien, raues endoplasmatisches Reticulum und Lysosomen. $\times 10,650$

Ribosomen zu besitzen. Die Elektronendichte des von den Schläuchen des rauhen endoplasmatischen Reticulums umhüllten Materials gleicht sich weitgehend der des übrigen Cytoplasmas an. Das Golgi-System ist spärlich entwickelt. Die apicale Zellmembran (Abb. 6b) zeigt eine gegenüber aktiven, jodid- bzw. thionamidvorbehandelten Thyreocyten stark verminderte Oberfläche. Die Mikrovilli sind kleiner (durchschnittlich 0,8 bis 1,2 μ lang), in ihrer Zahl vermindert und teilweise nur stummelförmig entwickelt bzw. spießförmig ausgezogen. Die Anzahl der subapicalen kleinen Vesikel ist vermindert. Kolloidtropfen fehlen fast vollständig. Pseudopodien finden sich seltener und weisen eine typische unregelmäßig gezackte Oberfläche auf (Abb. 6b).

Diskussion

Der Panoramawandel in der Histologie der Basedow-Struma nach Einführung antityreoidaler Substanzen in der präoperativen Schilddrüsenchirurgie ist seit langem bekannt. War in der vor-thyreostatischen Ära das histologische Bild der Basedow-Struma durch eine diffuse Schilddrüsenhyperplasie mit unterschiedlicher lymphocytärer Infiltration gekennzeichnet (Askanazy, 1898; Bürkle de la Camp, 1924; Wegelin, 1926), so ergeben sich heute Bilder, die teilweise nicht einmal von banalen Kolloidstrumen zu unterscheiden sind. Feinstrukturell findet sich ein Nebeneinander von hochzylindrischen Basedow-Zellen und atrophischen Zellformen mit allen cellulären Übergangsformen. Die hochaktive Basedow-Zelle besitzt alle Charakteristika einer maximal stimulierten Zelle mit Vergrößerung der Oberflächenmembran, ausgeprägter Vermehrung des proteinbildenden Organellensystems (rauhes endoplasmatisches Reticulum, Golgi-Apparat) und zahlreichen, relativ kleinen Lysosomen, die mit der Thyreoglobulindegradation befaßt sind. Vergleichbare Veränderungen wurden bei medikamentös nicht vorbehandelten Basedow-Schilddrüsen bereits beschrieben (Lupulescu, 1964; Heilmann, 1966).

Die Hormonsekretion wird nach bisherigen ultrastrukturellen Untersuchungen bei akut TSH-stimulierten Schilddrüsen (DeRobertis, 1942; Dempsey und Peterson, 1955; Garnier, 1956; Herman, 1960; Wissig, 1963; Lupulescu und Petrovici, 1964; Wetzel et al., 1965; Seljelid, 1967 (I, II, III); Shishiba et al., 1967; Toniatti et al., 1968; Olen, 1969; Nève und Dumont, 1970; Seljelid et al., 1970; Ekholm et al., 1975; Vázquez et al., 1977; Kawada et al., 1978; Rapoport, 1978; Kracht et al., 1978) durch eine Makropinocytose eingeleitet. Bei chronisch TSH-stimulierten Schilddrüsen (Ketelbant-Balasse et al., 1976), beim autonomen Adenom (Dralle und Böcker, 1977) und, wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, bei der Basedow-Schilddrüse liegt eine gemischt mikro-makro-pinocytotische Thyreoglobulin-Reabsorption mit Überwiegen des mikro-pinocytotischen Mechanismus vor. Biochemische Untersuchungen an stimulierten Schilddrüsen sprechen für einen ähnlichen Stimulationsmodus von TSH und HTSI (Pastan et al., 1966; Ochi et al., 1969; Dumont, 1971; Smith und Hall, 1974; Mehdi et al., 1975; Orgiazzi et al., 1976).

Mit zunehmender cellulärer Suppression nimmt die Basedow-Zelle an Höhe ab bei jedoch noch deutlich aktivem proteinsynthetisierendem Organellensystem.

Möglicherweise ist in der ersten Phase der medikamentösen Suppression die Thyreoglobulinsynthese und -sekretion nur wenig alteriert, um dann in der zweiten Phase zum Sistieren zu kommen. Als morphologisches Korrelat findet sich im Endzustand ein organellenarmes Cytoplasma mit wenigen, relativ großen Lysosomen und vermehrten Lipofuscingranula. Dieser, offenbar durch die präoperative Therapie ausgelöste Involutionsvorgang läßt sich morphokinetisch gut verfolgen und spricht für eine Interaktion der Präparate mit dem Stimulationsvorgang selbst. Letztlich sind jedoch die Angriffspunkte der einzelnen Substanzen bis heute noch nicht restlos aufgeklärt (Wolff und Chaikoff, 1948; Astwood, 1955; Goldsmith und Eisele, 1956; Wolff, 1969; Taurog, 1970; Burke, 1970; Wartofsky, 1970; Sherwin und Tong, 1975; v. Sande et al., 1975; Shishiba et al., 1976; De Groot et al., 1977).

Lithium-vorbehandelte Basedow-Schilddrüsen weisen neben vergleichbaren nach Jodid bzw. Thionamiden auftretenden involutiven Veränderungen charakteristische Alterationen am cytomembranösen System der Follikelzelle auf. Diese bestehen in auffallend zarten Membranen des cytotokavitären Systems mit umschriebenen Membranabbrüchen, einer reduzierten Zahl membrangebundener Ribosomen und morphologischen Hinweisen für eine Aktivitätsabnahme der apicalen Zellmembran. Diese Befunde könnten für eine Wirkung des Lithiums am cytoplasmatischen Membransystem sprechen, wobei offenbar insbesondere die für die Zelle wichtigen Transportstrukturen (Golgi-Apparat, cytoplasmatische Vesikel) betroffen sind. Neben der Hormonsekretions-hemmenden Lithium-Wirkung (Berens et al., 1970; Williams et al., 1971; Ljunggren et al., 1971; Spaulding et al., 1972; Gerdes et al., 1973; Rifkin et al., 1974; Burman et al., 1976; Bagchi et al., 1978) ist eine Lithium-bedingte Hormonsynthesestörung bis jetzt nur für die in der luminalen Randzone lokalisierte Kopplungsreaktion (Strum und Karnowsky, 1970; Nakai und Fujita, 1970; Tice und Wollman, 1972; Novikoff et al., 1974) nachgewiesen worden.

Literatur

- Askanazy, M.: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des M. Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* **61**, 118–186 (1898)
- Astwood, E.B.: Mechanism of action of antithyroid compounds. *Brookhaven Symp. Biol.* **7**, 61–73 (1955)
- Bagchi, N., Brown, T.R., Mack, R.E.: Studies on the mechanism of inhibition of thyroid function by lithium. *Biochim. Biophys. Acta* **542**, 163–169 (1978)
- Beck, J.S., Elmslie, W.H., Harbitz, T.B., Michie, W., Nicol, A.G., Pegg, C.A.S., Young, R.J.: The influence of preoperative drug treatment on the histological appearance and in vitro ¹³¹I-uptake of human hyperplastic thyroid gland. *Clin. Endocrinol.* **4**, 469–475 (1975)
- Berens, S.C., Bernstein, R.S., Robbins, J., Wolff, J.: Antithyroid effects of lithium. *J. Clin. Invest.* **49**, 1357–1367 (1970)
- Bergfelt, G., Ljunggren, J.G., Hedberg, K.: Preoperative treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs and thyroxine. *J. Clin. Endocrinol.* **21**, 72–79 (1961)
- Bürkle-de la Camp, H.: Einteilung der strumösen Erkrankungen der Schilddrüse von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus unter Berücksichtigung ihrer klinischen Erscheinungen. *Arch. Klin. Chir.* **130**, 207–236 (1924)
- Burke, G.: Effects of iodide on thyroid stimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **30**, 76–84 (1970)

- Burman, K.D., Dimond, R.C., Earll, J.M., Wright, F.D., Wartofsky, L.: Sensitivity to lithium in treated Graves' disease: effects on serum T_4 , T_3 and reverse T_3 . *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **43**, 606-613 (1976)
- DeGroot, L.J., Niepomniszcze, H.: Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metabolism* **26**, 665-718 (1977)
- Dempsey, E.W., Peterson, R.R.: Electron microscopic observations on the thyroid glands of normal hypophysectomized, cold-exposed and thiouracil-treated rats. *Endocrinol.* **56**, 46-58 (1955)
- DeRobertis, E.: Intracellular colloid in the initial stages of thyroid activation. *Anat. Rec.* **84**, 125-135 (1942)
- Doniach, D., Roitt, I.M.: Thyroid auto-allergic disease. In: Clinical aspects of immunology. Gell, P.G.H., Coombs, R.R.A., Lachman, P.J. (Hrsg.) 3rd edition, pp. 1355-1386. Oxford: 1975
- Dumont, J.E., Willems, C., v. Sande, J., Nève, P.: Regulation of the release of thyroid hormones: role of cyclic AMP. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **185**, 291-316 (1971)
- Dralle, H., Böcker, W.: Immunohistochemical and electron microscopic analysis of adenomas of the thyroid gland. *Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol.* **374**, 285-301 (1977)
- Eggen, P.C., Seljelid, R.: The histological appearance of hyperfunctioning thyroids following various preoperative treatments. *Acta Path. Microbiol. Scand. A* **81**, 16-20 (1973)
- Ekholm, R., Engström, G., Ericson, L.E., Melander, A.: Exocytosis of protein into the thyroid follicle lumen: an early effect of TSH. *Endocrinol.* **97**, 337-346 (1975)
- Garnier, B.: Beitrag zur Morphologie der pathologisch veränderten menschlichen Schilddrüse im Elektronenmikroskop. Vergleich mit der normalen und der durch Propylthiouracil veränderten Rattenschilddrüse. *Schweiz. Z. Path. Bakt.* **19**, 129-149 (1956)
- Gerdes, H., Littmann, K.P., Joseph, K., Mahlstedt, J.: Die Behandlung der Thyreotoxikose mit Lithium. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **98**, 1551-1554 (1973)
- Goldsmith, R.E., Eisele, M.L.: The effect of iodide on the release of thyroid hormone in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol.* **16**, 130-137 (1956)
- Heimann, P.: Ultrastructure of human thyroid. *Acta Endocrinol. Vol.* **53**, Suppl. 110, 1-102 (1966)
- Heimann, P.: Ultrastructure of human thyroid in thyrotoxicosis. In: Thyrotoxicosis Irvine, W.J. (Hrsg.), S. 155-163. Edinburgh, London: 1967
- Heimann, P.: Pathophysiological aspects on surgical treatment of thyroid disease. *Progr. Surg.* **7**, 1-55 (1969)
- Herman, L.: An electron microscope study of the salamander thyroid during hormonal stimulation. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **7**, 143-150 (1960)
- Kawada, J., Naito, S.: Morphological changes on the free surface of thyroid cells at the hormone secretion by scanning electron microscopy. *Endocrinol. Japon.* **25**, 217-223 (1978)
- Ketelbant-Balasse, P., Roemans, P., Frédéric, N., Golstein, J., Nève, P.: Chronic thyrotropin stimulation: an in vivo and in vitro biochemical and ultrastructural approach. In: Thyroid research. Intern. Congr. Ser. **378**, 54-56 (1976)
- Klinck, J.H., Örtel, J.E., Winship, T.: Ultrastructure of the normal human thyroid. *Lab. Invest.* **22**, 2-22 (1970)
- Kracht, J., Weber, E.G.: Morphological changes in the ultrastructure of the thyroid epithelium of *Notophtalmus viridescens* after hypophysectomy and TSH- and Prolactin stimulation. *Cell Tiss. Res.* **187**, 305-313 (1978)
- Ljunggren, J.G., Sedvall, G., Levin, K., Fyrö, B.: Influence of the lithium ion on the biosynthesis of thyroxine and thyroglobulin in the rat. *Acta Endocrinol.* **67**, 784-792 (1971)
- Lupulescu, A.: Etude de l'ultrastructure de la thyroïde dans la maladie de Basedow et dans le goitre nodulaire. *Compt. Rend. Séanc. Soc. Biol. Fil.* **158**, 1450-1453 (1964)
- Lupulescu, A., Petrovici, A.: The fine structure of thyroid tumors induced by low iodine diet in rats. *Acta Anat.* **57**, 294-305 (1964)
- Matthaes, P.: Über die präoperative Vorbehandlung hyperthyreoten Strumen mit Endojodin. *Langenbecks Arch. Chir.* **328**, 78-90 (1970)
- Mehdi, S.Q., Nussey, S.S.: A radio-ligand receptor assay for the long acting thyroid stimulator. *Biochem. J.* **145**, 105-111 (1975)
- Nakai, Y., Fujita, H.: Fine structural localization of peroxidase in the rat thyroid. *Z. Zellforsch.* **107**, 104-110 (1970)
- Nève, P., Dumont, J.E.: Effects in vitro of thyrotropin, cyclic 3', 5'-AMP, dibutyl cyclic 3', 5'-AMP, and prostaglandin E_1 on the ultrastructure of dog thyroid slices. *Exp. Cell Res.* **63**, 285-292 (1970)

- Novikoff, A.B., Novikoff, P.M., Ma, M., Shin, W.Y., Quintana, N.: Cytochemical studies of secretory and other granules associated with the endoplasmic reticulum in rat thyroid epithelial cells. *Adv. Cytopharmacol.* **2**, 349–368 (1974)
- Ochi, Y., DeGroot, L.J.: Stimulation of thyroid hyperplasia and protein synthesis by LATS. *Endocrinol.* **85**, 344–347 (1969)
- Olen, E.: The fine structure of experimentally induced hyperplastic and colloid goiter in the hamster. *Lab. Invest.* **21**, 336–346 (1969)
- Orgiazzi, J., Williams, D.E., Chopra, I.J., Solomon, D.H.: Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **42**, 341–354 (1976)
- Pastan, I., Roth, J., Macchia, V.: Binding of hormone to tissue: the first step in polypeptide hormone action. *Biochem.* **56**, 1802–1809 (1966)
- Rapoport, B.: Acute effects of thyroid-stimulating hormone on cultured thyroid cell morphology. *Endocrinol.* **102**, 175–181 (1978)
- Rifkin, A., Quitkin, F., Blumberg, A.G., Klein, D.F.: The effect of lithium on thyroid functioning: a controlled study. *J. Psychiat. Res.* **10**, 115–120 (1974)
- Sande, J. v., Grenier, G., Willems, C., Dumont, J.E.: Inhibition by iodide of the activation of the thyroid cyclic 3', 5'-AMP system. *Endocrinol.* **96**, 781–786 (1975)
- Seljelid, R.: Endocytosis in thyroid follicle cells. I. Structure and significance of different types of single membrane-limited vacuoles and bodies. *J. Ultrastruct. Res.* **17**, 195–219 (1967)
- Seljelid, R.: Endocytosis in thyroid follicle cells. II. A microinjection study of the origin of colloid droplets. *J. Ultrastruct. Res.* **17**, 401–420 (1967)
- Seljelid, R.: Endocytosis in thyroid follicle cells. III. An electron microscopic study of the cell surface and related structures. *J. Ultrastruct. Res.* **18**, 1–24 (1967)
- Seljelid, R., Reith, A., Nakken, K.F.: The early phase of endocytosis in rat thyroid follicle cells. *Lab. Invest.* **23**, 595–605 (1970)
- Sherwin, J.R., Tong, W.: Thyroidal autoregulation. Iodide-induced suppression of thyrotropin-stimulated cyclic AMP production and iodination activity in thyroid cells. *Biochim. Biophys. Acta* **404**, 30–39 (1975)
- Shishiba, Y., Solomon, D.H., Beall, G.N.: Comparison of early effects of thyrotropin and Long-Acting Thyroid-Stimulator on thyroidal secretion. *Endocrinol.* **80**, 957–961 (1967)
- Shishiba, Y., Shimizu, T., Takaishi, M., Miyachi, Y., Ozawa, Y.: Effect of thyroid hormone or iodide on the thyroidal secretion in vitro: inhibition of TSH- and dibutyl-cyclic-AMP-induced endocytosis. In: *Thyroid Research. Int. Congr. Ser.* **378**, 44–47 (1976)
- Smith, B.R., Hall, R.: Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet*, 427–431 (1974)
- Spaulding, S.W., Burrow, G.N., Bermudez, F., Himmelhoch, J.M.: The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **35**, 905–911 (1972)
- Strum, J.M., Karnovsky, M.J.: Cytochemical localization of endogenous peroxidase in thyroid follicular cells. *J. Cell Biol.* **44**, 655–666 (1970)
- Taurog, A.: Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. *Rec. Progr. Horm. Rec.* **26**, 189–247 (1970)
- Temple, R., Berman, M., Robbins, J., Wolff, J.: The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *J. Clin. Invest.* **51**, 2746–2756 (1972)
- Tice, L.W., Wollman, S.H.: Ultrastructural localization of peroxidase activity on some membranes of the typical thyroid epithelial cell. *Lab. Invest.* **26**, 63–73 (1972)
- Tonietti, G., Liberti, P., Grasso, L., Pinchera, A.: A comparative study on the mouse thyroid ultrastructure after stimulation with TSH and LATS. In: *Pharmacology of hormonal polypeptides and proteins*. Back, N., Martini, L., Paoletti, R. (Hrsg.), S. 263–270. New York: Plenum Press 1968
- Vázquez, R., Amat, P., Palomero, C., Pardal, H.C.: Cambios ultraestructurales de la glándula tiroides provocados por varias dosis de TRH. *An. Anat.* **26**, 545–556 (1977)
- Volpé, R.: The role of autoimmunity in hypoeocrine and hyperendocrine function. *Ann. Intern. Med.* **87**, 86–99 (1977)
- Wartofsky, L., Ransil, B.J., Ingbar, S.H.: Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis. *J. Clin. Invest.* **49**, 78–86 (1970)

- Wegelin, C.: Schilddrüse. In: Drüsen mit innerer Sekretion. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Henke, F., Lubarsch, O. (Hrsg.), Bd. 8, S. 1–547. Berlin: Springer 1926
- Wetzel, B.K., Spicer, S.S., Wollman, S.H.: Changes in fine structure and acid phosphatase localization in rat thyroid cells following thyrotropin administration. *J. Cell Biol.* **25**, 593–618 (1965)
- Williams, J.A., Berens, S.C., Wolff, J.: Thyroid secretion in vitro: inhibition of TSH and dibutyl cyclic-AMP stimulated ^{131}I release by Li^{+1} . *Endocrinol.* **88**, 1385–1388 (1971)
- Wissig, S.L.: The anatomy of secretion in the follicular cells of the thyroid gland. II. The effect of acute thyrotrophic hormone stimulation on the secretory apparatus. *J. Cell Biol.* **16**, 93–117 (1963)
- Wolff, J., Chaikoff, I.L.: Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J. Biol. Chem.* **174**, 555–564 (1948)
- Wolff, J.: Iodide goitre and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am. J. Med.* **47**, 101–124 (1969)

Eingegangen am 4. Dezember 1978