POOR LEGIBILITY

ONE OR MORE PAGES IN THIS DOCUMENT ARE DIFFICULT TO READ
DUE TO THE QUALITY OF THE ORIGINAL

47213 99682

Die Markierung erfolgte durch langsame intravenöse Injektion von 100—200 μc DFP^{32}, wobei eine Höchstmenge der in Propylenglykol gelösten und mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Substanz von 1,5 mg wegen ihrer Toxicität nicht überschritten wurde. 2 Std nach der Injektion wurde die erste Blutprobe zur Radioaktivitätsbestimmung entnommen, weitere in mehrtägigen Abständen über 10—14 Tage. Da neutrophile Leukocyten und Erythrocyten wesentlich mehr DFP aufnehmen als Blutplättchen, mußten diese vor der Messung der Radioaktivität durch Differentialzentrifugation isoliert und gewaschen werden. Die mit einem Endfenster-Geiger-Müller-Zählrohr im automatischen Probenwechsler gleichzeitig gemessene Radioaktivität der getrockneten Präparate wurde auf eine bestimmte Thrombocytenzahl umgerechnet, sie wird im folgenden als „Thrombocytenradioaktivität" (TRA) bezeichnet.

Bei 10 gesunden Versuchspersonen zeigte sich ein etwa linearer Abfall der TRA über eine Woche, später eine zunehmende Abflachung der Abfallkurve mit einer über Wochen zu registrierenden Restaktivität von etwa 10% des Ausgangswertes. Die biologische Halbwertszeit der TRA lag in 8 Fällen zwischen 4 und 8 Tagen, einmal bei knapp 9 Tagen. Eine Einzelkurve wies einen von Beginn an exponentiell gekrümmten Verlauf mit einer TRA von nur 3 Tagen auf. Aus den linear verlaufenden Kurven berechneten wir eine mittlere Thrombocytenlebensdauer von 8,5—14, in einem Fall von 17 Tagen. Der lineare Anfangsteil der Normalkurven, der auch von der Mehrzahl der genannten Autoren beobachtet wurde, weist auf ein altersbedingtes Absterben der einzelnen Zellen hin, wie es ja auch bei normalen menschlichen Erythrocyten der Fall ist, im Gegensatz zu den neutrophilen Leukocyten beim Menschen (s. dazu HEIMPEL u. Mitarb., 1966) und den Erythrocyten mancher Laboratoriumstiere, die durch extracelluläre Mechanismen ohne Rücksicht auf das Lebensalter der Einzelzelle passiv aus dem Kreislauf eliminiert werden.

Die von uns gemessene und auch von anderen Autoren beobachtete Restaktivität läßt sich weder durch Beimengung anderer langsamer eliminierter markierter Zellen noch durch eine Verunreinigung der isolierten Thrombocyten mit markiertem Plasma erklären. Da an eine bisher für unmöglich gehaltene Reutilisation des DFP^{32} aus anderen Zellen oder sogar an das Vorhandensein einer länger lebenden Thrombocytenpopulation gedacht werden muß, sind zur Zeit weitere Untersuchungen zur Abklärung der „Restaktivität" der Thrombocyten im Gange.

Bei 9 Patienten mit Thrombocytopenie verschiedener Ursache fanden sich im Unterschied zu den Normalpersonen 4 von Beginn an exponentiell gekrümmte Kurven, erstaunlicherweise aber nur eine Kurve, die mit einer biologischen Halbwertszeit der TRA von nur 1,7 Tagen eindeutig steiler verlief als die Abfallskurven der Gesunden. Einige Patienten mit normaler oder sogar erhöhter Megakaryocytenzahl im Knochenmark bei idiopathischer Thrombocytopenie hatten eine sicher normale Thrombocytenlebenszeit, woraus hervorgeht, daß auch in solchen Fällen der Plättchenmangel allein auf eine Verminderung der Produktion beruhen kann.

Eine eindeutige, wenn auch im Vergleich zu ausgeprägten Umsatzbeschleunigungen im roten Blutzellsystem nur mäßige Verkürzung der Thrombocytenlebenszeit wiesen 5 von 14 Patienten mit Splenomegalie verschiedener Ursache auf. Die Halbwertszeit der TRA lag hier zwischen 1,7 und 3,5 Tagen, die Thrombocytenzahlen waren mäßig auf Werte von 30000 bis 100000/mm^3 vermindert, die Abfallskurven immer annähernd exponentiell gekrümmt. Bei einigen anderen Patienten mit Splenomegalie und niedriger Thrombocytenzahl ergaben sich jedoch normale Werte, so daß man annehmen muß, daß die vergrößerte Milz einerseits Ort und Ursache einer vermehrten Thrombocytensequestration und -destruktion, andererseits aber auch Ursache einer verminderten Thrombocytenproduktion im Sinne einer „splenomegalen Markhemmung" oder einer Verteilungsstörung mit Ansammlung der Blutplättchen im Gefäßsystem des Organs sein kann.

Bei 10 Kranken mit erhöhter Thrombocytenzahl (maximal 2300000/mm^3), von denen 3 splenektomiert waren, konnten wir im Gegensatz zu ALFOS u. Mitarb. (1959) niemals eine Verlängerung der Thrombocytenlebenszeit erkennen. Meist ergaben sich Normalwerte, in Einzelfällen sogar ein beschleunigter Thrombocytenabbau. Die Thrombocytenvermehrung mußte also allein auf eine Erhöhung der Produktion zurückgeführt werden.

Die in vivo-Markierung mit DFP^{32} erscheint uns zur Bestimmung der Thrombocytenlebenszeit beim Menschen gut geeignet. Notwendig ist dabei die *sorgfältige Isolation* der Thrombocyten vor der Messung und die Verwendung eines genügend empfindlichen Meßgerätes mit niedrigem Leerwert, da die Impulsausbeute besonders am Ende der Kurve relativ gering ist. Einige noch offene methodische Fragen, z. B. das Zustandekommen der Restaktivität, ein gelegentlich beobachteter initialer Anstieg der TRA und die chemische Grundlage der DFP-Bindung durch die Blutplättchen sollen durch geplante oder bereits laufende spezielle Untersuchungen beantwortet werden.

Nach den begrenzten bisherigen Ergebnissen der klinischen Untersuchungen scheint eine pathologische Verkürzung der Thrombocytenlebenszeit zwar vorzukommen, für die Genese der meisten Thrombocytopenien jedoch eine geringere Bedeutung zu haben als beispielsweise die Hyperhämolyse für die Entstehung vieler Anämien.

Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse mit Angaben der Einzeldaten erfolgt an anderer Stelle.

Zusammenfassung. Bei gesunden freiwilligen Versuchspersonen und bei Patienten mit verschiedenen Blutkrankheiten wurden die Thrombocyten durch intravenöse Injektion von DFP^{32} radioaktiv markiert und ihre Elimination aus der Blutbahn verfolgt. Normalerweise ergaben sich gerade Eliminationskurven, die dafür sprachen, daß die Thrombocyten nach 8—14 Tagen durch Zellalterung absterben. Verkürzte Thrombocytenlebenszeiten mit atypischer Eliminationskinetik fanden sich bei manchen Patienten mit Thrombocytopenie und bei den meisten Patienten mit Splenomegalie verschiedener Ursache. Eine Verlängerung der Plättchenlebenszeit war auch bei Thrombocytose oder bei splenektomierten Patienten nie zu beobachten.

Summary. Platelets were labelled with intravenously given DFP^{32} in normal volunteers and in patients with different blood dyscrasias. The elimination of the platelets was followed and their life span was calculated. Normally, thrombocytes dissappear by senescence with a mean survival time of 8—14 days. Moderately shortened survival was observed in some of the thrombocytopenic patients and in most of the patients with splenomegaly of different origin. Even in patients with splenectomy and/or thrombocytosis a prolonged life span could never be recorded. Tagging with DF^{32}P seems to be a valuable method for clinical estimation of platelet life span and turnover, except in severe thrombocytopenia, where (C^{51}-labelled) donor platelets have to be used.

Literatur. ALFOS, G. L., E. O. FIELD, and E. M. LEDLIE: Clinical studies with DFP^{32} on the life span of platelets. Lancet 1959 II, 941. — HEIMPEL, H., J. FINKE u. W. KEIDERLING: Die Bestimmung der Lebenszeit menschlicher Erythrozyten mit DFP^{32} und ihre Anwendung in der Klinik. Dtsch. med. Wschr. 31, 1463 (1964). — HEIMPEL, H., H. SCHIRMEISTER u. W. KEIDERLING: Untersuchungen mit FDP^{32} über die Elimination der Granulozyten aus dem peripheren Blut, mit besonderer Berücksichtigung der myeloproliferativen Erkrankungen. Im Druck. — LEEKSMA, C. H. W. and J. A. COHEN: Determination of the life span of human blood platelets using labelled DFP^{32}. J. clin. Invest. 35, 964 (1956). — ROOD, J. J. VAN, J. EERNISSE, and A. V. LEEUWEN: Some studies on the effect of circulating thrombocyte antibodies on the life span of thrombocytes. Proc. 6th Congr. Europ. Soc. Haemat. Copenhagen 1957, p. 821. — ZUCKER, M. B., A. B. LEY, and K. MEYER: Studies on platelet life span and platelet depots by use of DFP^{32}. J. Lab. clin. Med. 58, 405 (1961).

Dozent Dr. H. HEIMPEL
Med. Univ.-Klinik
78 Freiburg i. Br., Hugstetter Str. 55

Experimentelle Schilddrüsentumoren durch mehrjährige Zufuhr von Kaliumperchlorat

F. J. KESSLER und H. L. KRÜSKEMPER
Medizinische Universitäts-Poliklinik Bonn
und Abteilung für klinische Endokrinologie
an der Medizinischen Klinik
der Medizinischen Hochschule Hannover

Eingegangen am 16. Mai 1966

Bei langdauernd gesteigerter Sekretion von thyreotropem Hormon (TSH) führt der morphokinetische Effekt von TSH

SFUND RECORDS CTR 99682

an der Schilddrüse zu hyperplastischen Veränderungen, deren morphologische Skala von der einfachen Hyperplasie bis zu adenomatösen Geschwülsten reicht. Das Wachstum derartig induzierter Tumoren ist zunächst abhängig von einem erhöhten Gewebsspiegel an thyreotropem Hormon, so daß diese Tumoren sich nur auf thyreostatisch behandelte Tiere transplantieren lassen [3]; erst nach mehreren Passagen erlangen sie Autonomie [11, 12, 14]. Im Tierexperiment sind solche Veränderungen nach längerer Anwendung von Semen Brassicae [7], Thioharnstoff [13] und Thiourazil [9, 10, 15] (d.h. Verbindungen aus der Gruppe derjenigen Thyreostatica, welche in erster Linie die Weiterverwertung gespeicherten Jodids in der Schilddrüse hemmen), bei chronischem alimentärem Jodmangel [1, 2] sowie nach Schädigung der Schilddrüse durch ^{131}J [4—6] beobachtet worden. Für strumigene Substanzen vom Wirkungstyp des Thiocyanats (kompetitive Hemmung der Jodspeicherung) liegen diesbezügliche Berichte nicht vor.

Die Fragen, ob die Reaktion der Schilddrüse ausschließlich TSH-abhängig ist bzw. ob die besonderen Charakteristika der jeweiligen Blockade der Synthese von Schilddrüsenhormonen Einfluß auf die morphologische Reaktionsweise der Schilddrüse besitzen [8], waren Anlaß zu den vorliegenden Untersuchungen.

Das Verhalten des Schilddrüsengewichtes von erwachsenen männlichen Wistar-Ratten (Alter bei Versuchsbeginn 120—150 Tage), welche bis zu 2 Jahre lang Kaliumperchlorat (1% in dem Trinkwasser) erhalten hatten und die Resultate der statistischen Auswertung sind in der Tabelle zusammengestellt. Wie aus den Daten ersichtlich ist, stieg das Schilddrüsengewicht innerhalb kurzer Zeit stark an (nach 120 Tagen auf etwa das 3,5fache des Ausgangswertes), sank jedoch im weiteren Verlauf der Versuchsperiode wieder ab. Nach einer Behandlungszeit von 220 Tagen wurde mit 47,1 mg etwa das gleiche Schilddrüsengewicht gemessen wie nach 40 Tagen (43,8 mg). Eine Verlängerung der Behandlungszeit auf 2 Jahre änderte dann am Schilddrüsengewicht, soweit es die Tiere mit diffuser Struma betraf, nichts Wesentliches mehr. Es bestanden jedoch erhebliche histologische Differenzen, wenn man die Schilddrüsen nach 40tägiger und nach zweijähriger Behandlung vergleicht. Nach 40 Tagen Behandlung mit Kaliumperchlorat fand sich das typische Bild einer über relativ kurze Zeit mit TSH stimulierten Drüse, d.h. kleine Follikel mit hohen Epithelien und großen Kernen, zahlreiche Mitosen, Kolloidarmut und geringgradige mesenchymale Reaktion im Sinne einer lymphoiden Zellinfiltration. Bei langdauernder Behandlung, d.h. bei Perchloratzufuhr über 200 Tage, änderte sich die Schilddrüsenstruktur völlig. Die Schilddrüsen wurden wieder kleiner; im histologischen Bild fanden sich diffus degenerative Veränderungen mit Fibrose und erneuter Zunahme des Kolloids. Gleichzeitig traten in der Hypophyse die Thyreoidektomiezellen in den Hintergrund, während acidophil granulierte Zellen zahlenmäßig überwogen. Dieser Verlauf entspricht dem von LAQUEUR [8] bei Ratten unter Anwendung von Thiourazil beobachteten Verhalten.

Bei vier von elf Tieren, welche 2 Jahre lang mit Kaliumperchlorat behandelt worden waren, wich der Befund von dem der eben beschriebenen diffusen parenchymatösen Struma mit späterer Neigung zu starker Fibrose ab; bei diesen Tieren fanden sich umschriebene Tumoren der Schilddrüse. Die entsprechenden Schilddrüsengewichte betrugen 221, 130, 98 und 48 mg, lagen also weit oberhalb des Streubereiches für das Gewicht der diffus vergrößerten Schilddrüsen (41,7 ± 4,7 mg). Die Sektion dieser Tiere ergab keine Hinweise auf eine Metastasierung. Histologisch fand sich bei zwei Tieren das Bild eines typischen einförmigen Adenoms, während in den beiden anderen Fällen neben den drüsigen Partien auch solides Wachstum auffiel. Die zur Kontrolle durchgeführte Untersuchung der Schilddrüsen von weiteren 20 unbehandelten Wistar-Ratten (über 2 Jahre alt) hat für den von uns verwendeten Stamm in keinem Fall die spontane Entstehung eines Schilddrüsentumors erkennen lassen.

Zusammenfassend ergibt sich aus dem Vergleich unserer Befunde mit den Daten der Literatur über andere Formen experimenteller Schilddrüsengeschwülste, daß für die Entstehung bzw. für das histologische Bild von Anpassungstumoren der Schilddrüse ausschließlich die protrahiert verlaufende morphokinetische Wirkung gesteigert sezernierten thyreotropen Hormons wichtig ist, nicht aber das spezifische Agens oder der Mechanismus, mit dem die Grundsituation einer langfristig erhöhten TSH-Ausschüttung herbeigeführt wird.

Tabelle. *Das Verhalten von Tier- und Schilddrüsengewichten bei protrahierter Zufuhr von Kaliumperchlorat (1% im Trinkwasser) an normale männliche Ratten*
Statistische Auswertung: *t*-Test; links oben: *t*; rechts unten: *p* (+ = 0,05—0,01; ++ = 0,01—0,001; +++ = <0,001).

Behandlungszeit (Tage)		Kontrollen: Tiergewicht (g)	Kontrollen: Schilddrüsengewicht (mg)	Kontrollen: Schilddrüsengewicht (mg/100 g)	Kaliumperchlorat: Tiergewicht (g)	Kaliumperchlorat: Schilddrüsengewicht (mg)	Kaliumperchlorat: Schilddrüsengewicht (mg/100 g)
0	$\bar{x}$	169	18,2	11,0	(169)	(18,2)	(11,0)
	$s_{\bar{x}}$	8	1,4	1,2			
	n	8	8	8			
40	$\bar{x}$	193	18,9	9,8	195	43,8	22,7
	$s_{\bar{x}}$	9	1,2	0,4	7	3,0	1,9
	n	6	6	6	8	8	8
120	$\bar{x}$	260	22,7	8,7	255	61,6	24,1
	$s_{\bar{x}}$	3	2,1	0,7	5	6,4	2,6
	n	6	6	6	7	7	7
220	$\bar{x}$	355	27,4	7,7	358	47,1	13,1
	$s_{\bar{x}}$	14	1,3	0,4	23	4,3	0,5
	n	6	6	6	5	5	5
730	$\bar{x}$	380	26,0	6,9	383	41,7	10,8
	$s_{\bar{x}}$	12	2,4	0,7	29	4,7	1,2
	n	6	6	6	7	7	7

Statistische Auswertung
Kaliumperchlorat

		40	120	220	730	
		7,83 +++	6,61 +++	6,41 +++	4,78 +++	0
40	0,38		2,52 +	0,63	0,39	40
120	1,75	2,65 +		1,89	2,52 +	120
220	4,82 +++	4,82 +++	1,04		0,79	220
730	2,78 +	1,56	1,91	0,51		
	0	40	120	220		

Kontrollen

Summary. In adult male Wistar-rats treatment with potassium perchlorate (1% in drinking fluid) for 24 months led to thyroid tumors to be classified as papillary and/or follicular adenomas without metastasis.

Literatur. [1] AXELROD, A. A., and C. P. LEBLOND: Cancer (Philad.) 8, 359 (1965). — [2] BIELSCHOWSKY, F.: Brit. J. Cancer 7, 203 (1953). — [3] BIELSCHOWSKY, F., W. E. GRIESBACH, W. M. HALL, T. H. KENNEDY, and H. D. PURVES: Brit. J. Cancer 3, 541 (1949). — [4] DONIACH, I.: Brit. J. Cancer 4, 223 (1950). — [5] GOLDBERG, R. C., and I. L. CHAIKOFF: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 76, 563 (1951). — [6] GOLDBERG, R. C., and I. L. CHAIKOFF: Arch. Path. 53, 22 (1952). — [7] GRIESBACH, W. E., T. H. KENNEDY, and D. H. PURVES: Brit. J. exp. Path. 26, 18 (1945). — [8] EGER, W., H. KLEINSORG u. H. L. KRÜSKEMPER: Z. ges. exp. Med. 125, 552