

## HOMOIOTRANSPLANTATION EMBRYONALER SCHILDDRÜSE UND NEBENSCHILDDRÜSE BEI CORTISONBEHANDLUNG

I. DÉVÉNYI und B. CZENKÁR

(Eingegangen am 9. September 1955)

Es wird allgemein anerkannt, dass das Homoiotransplantat, Knochen-, Knorpel-, Gefäß- und Corneagewebe ausgenommen, die wegen ihrer Struktur spezielle Beurteilung beanspruchen, nicht lange am Leben bleibt [2, 9, 10, 14, 15]. Am häufigsten ist die Homoiotransplantation von Haut und innersekretorischen Organen untersucht worden. Zahlreiche Angaben gibt es auch über die Transplantation embryonaler Organe und Gewebe, deren Anwendung einerseits wegen der gesteigerten Wachstums- und Regenerationsfähigkeit dieser Gewebe, andererseits wegen ihrer individuellen Eigenschaften, so auch des geringeren Ausmasses ihrer Antigenität, zweckmässig erscheint.

Im Zusammenhang mit der Transplantation innersekretorischer Organe kennen wir HALSTEDS [5] Auffassung, dass der Erfolg der Transplantation, selbst im Falle einer Autotransplantation [8], durch das Fehlen des entsprechenden Hormons oder durch seine herabgesetzte Menge gefördert wird, ja sogar dadurch bedingt ist.

Bei unseren Untersuchungen hielten wir diese beiden Gesichtspunkte vor den Augen. An ausgewachsenen weissen Ratten beiderlei Geschlechts nahmen wir nach vorheriger subtotaler Thyreoidektomie und vollständiger Parathyreoidektomie Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsentransplantation vor. Hierzu benutzten wir den vollständigen Kehlkopf von 2—4 cm grossen (intrauterin etwa 10—20 Tage alten) Rattenembryos; am Kehlkopf befanden sich auch die beiden Schilddrüsenlappen und die Nebenschilddrüsen. (Die verwendeten Embryos gehörten zu demselben Stamm wie der Rezipient.) Das Transplantat wurde durch einen am Rücken der Ratte ausgeführten Schnitt in eine in der Subcutis gebildete Tasche in der Gegend hinter dem rechten Schulterblatt eingesetzt.

Bei den ersten vier Versuchsgruppen transplantierten wir in insgesamt 52 Ratten, teils nach Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie, teils ohne diese bzw. nach oder ohne Röntgenbestrahlung des ganzen Körpers mit 200 r, einen Embryokehlkopf (mit Schilddrüse und Nebenschilddrüse). Die Ausmasse des Transplantates bzw. der Thyreoidektomie wurden in Abständen von 3—60 Tagen histologisch untersucht.

Die implantierten embryonalen Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen differenzierten sich zwar in mehr oder weniger grossem Umfang und wiesen Anzeichen der Aktivität auf, doch wurde das Bild auch bei den ersten Untersuchungen von sehr starker Entzündung und nachfolgender Bindegewebsbildung beherrscht. Die Schilddrüse wurde in zunehmendem Masse zerstört und verschwand in der zweiten Hälfte der Untersuchungszeit gänzlich.

Im folgenden wollten wir die gleichen Faktoren noch durch Cortisonbehandlung ergänzen. Die fördernde Wirkung des Cortisons beim Anhaften des Transplantates ist in letzter Zeit von mehreren Autoren im Zusammenhang mit der Heterotransplantation von Geschwülsten beschrieben worden [17, 22]. WOODRUFF und BOSWELL [24] verwendeten Cortison bei Nebennieren-Homoiotransplantation, BILLINGHAM, KROHN und MEDAWAR [1] bei Hauttransplantation. Die ersten hatten keinen Erfolg zu verzeichnen, während die letzten nur eine Verlängerung der Überlebensdauer beobachten konnten.

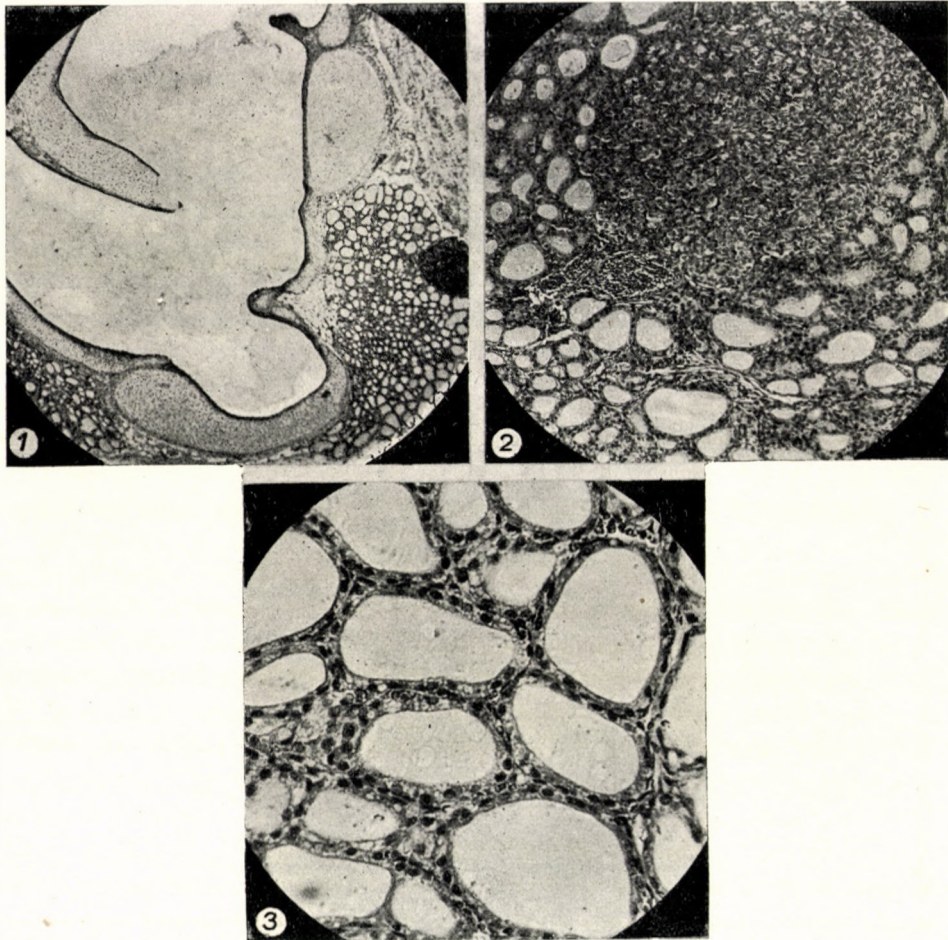
Dementsprechend transplantierten wir bei der V. Gruppe Embryokehlkopf in 20 thyreoidektomierte und parathyreoidektomierte Ratten und gaben dann vom Zeitpunkt der Transplantation an zweitäglich, insgesamt 6mal, 2,5 mg Cortison (Cortone acetate, Merck) subkutan, d. h. eine Gesamtmenge von 15 mg.

Bei der Aufarbeitung der Transplantate fiel auf, dass nicht nur während der Cortisonbehandlung, in den ersten 13 Tagen, sondern auch später, bis zum bisher untersuchten 52. Tag (8 Tiere) im Transplantat und seiner Umgebung kaum eine minimale Entzündung bzw. nur einige verstreute Lymphozyten festzustellen waren. Die Schilddrüse hatte sich zunehmend differenziert, war am 25. Tage schon von gleicher Struktur wie die Schilddrüse der ausgewachsenen Tiere und hatte auch an Umfang wesentlich zugenommen (Abb. 1, 2). Das Epithel war aktiver als bei der normalen Drüse, niedrig zylindrisch, und wies Anzeichen von Sekretion auf; das Lumen enthielt Kolloid. Das Stroma der Drüse war nicht vermehrt, jedoch gefässreich (Abb. 3). Ebenso gut erhalten und in aktivem Zustand war auch die Nebenschilddrüse (Abb. 2). (Es sei bemerkt, dass bei unseren laufenden Untersuchungen auch die unter den obigen Bedingungen durchgeführte Homoiotransplantation des Schilddrüsenlappens ausgewachsener Tiere bis zum 60. Tage erfolgreich war. Die weitere Aufarbeitung ist im Gange.)

Zur Klärung der Rolle der Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie transplantierten wir Embryokehlkopf in 12 ausgewachsene, nicht thyreoidektomierte oder parathyreoidektomierte Ratten und gaben gleichzeitig auf obige Weise Cortison. Bis zur letzten Untersuchung am 50. Tage war das Transplantat stark entzündet, Schilddrüse und Nebenschilddrüse vollständig destruiert.

Die Cortisonwirkung tritt in einer Hemmung der immunologischen und entzündlichen Reaktionen des Wirtsorganismus in Erscheinung. Nach MEDAWAR [16] hält diese Hemmung nur kurze Zeit an, sie wirkt nur während der Behandlungszeit; nach Beendigung der Behandlung fällt das Transplantat den Reaktio-

nen des Wirtsorganismus ebenso zum Opfer, als ob man Cortison nicht verabreicht hätte. GREEN [4] denkt jedoch an die Möglichkeit, dass sich das Transplantat während der Dauer der Cortisonwirkung an den Wirtsorganismus



*Abb. 1.* 25tägiges Transplantat, mit Cortison behandelt. Differenziertes, in Struktur mit der Schilddrüse und Nebenschilddrüse des ausgewachsenen Tieres übereinstimmendes Transplantat. Keine Entzündung (Hämatoxylin-Eosinfärbung, Lupe)

*Abb. 2.* 52tägiges, mit Cortison behandeltes Transplantat. Differenzierte, aktive Schilddrüse und Nebenschilddrüse. Keine Entzündung (H.—E., 100×)

*Abb. 3.* Ausschnitt des 52tägigen, mit Cortison behandelten Transplantats in starker Vergrößerung (H.—E., 290×)

adaptieren kann. Unsere Untersuchungen scheinen GREENS Hypothese zu bestätigen.

Die verhältnismässig kurze Beobachtungszeit berechtigt uns naturgemäss nicht zu einer Stellungnahme in bezug auf das endgültige Schicksal des Transplan-

tats. Vergleichen wir jedoch unsere Befunde mit dem Schicksal der in der Literatur besprochenen, auch histologisch kontrollierten Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen—Homoiotransplantate [3, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 21, 23], können wir bereits auf Grund der bisherigen Feststellungen von positiven Resultaten sprechen. Der Zustand des Transplantats, sein guter Einbau, das Fehlen der entzündlichen Reaktion und insbesondere seine Funktion in der Abwehr der nach Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie auftretenden Gewichtsabnahme und tetanischen Symptome eröffnen günstige Perspektiven.

#### Zusammenfassung

Die Homoiotransplantation embryonaler Ratten-Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen nach vorheriger Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie bei anfangs durchgeführter Cortisonbehandlung erwies sich — vorläufig nach 52 tägiger Beobachtung — als erfolgreich.

#### LITERATUR

1. BILLINGHAM, R. E., KROHN, P. L., MEDAWAR, P. B.: (1951) Effect of locally applied cortisone-acetate on survival of skin homografts in rabbits. *Brit. med. J.* **4**, 1049. — 2. DEMPSTER, W. J.: (1951) Problems involved in the homotransplantation of tissues, with particular references to skin. *Brit. med. J.* **4**, 1041. — 3. GOLDZIEHER, M., MAKKAJ, E.: (1912) Regeneration, Transplantation und Parabiose. *Lubarsch-Ostertag, Ergebn. allg. Path.* **16**, 2, 390. — 4. GREEN, H. S. N.: (1941) *J. exp. Med.* **73**, 475. zit. DEMPSTER. — 5. HALSTED, W. S.: (1909) *J. exp. Med.* **11**, 175. zit. DEMPSTER. — 6. HENKE, F.—LUBARSCH, O.: (1926) *Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist.* Bd. VIII. Springer, Berlin. — 7. KOOREMAN, P. J., GAILLARD, P. J.: (1951) Therapeutic possibilities of grafting cultivated embryonic tissues in man. *Ref.: Exc. Med. IX. Surgery*, 7148. — 8. KORPÁSSY, B.: (1954) Intralial autotransplantation of thyroid and parathyroid in thyreoidectomized rats. *Histophysiology of the transplants. Acta Morph. Hung.* **4**, Suppl. 36. — 9. KORSCHULT, E.: (1931) *Regeneration and Transplantation*. Borntraeger, Berlin. — 10. KUBÁNYI, E.: (1948) Transplantation von Mensch auf Mensch aus dem Lebenden und aus der Leiche. Huber, Bern. — 11. LOEB, L.: (1926) Autotransplantation and homoiotransplantation of the thyroid gland in the rat. *Am. J. Path.* **2**, 301. — 12. LOEB, L.: (1926) Further observation on autotransplantation and homoiotransplantation of thyroid gland in the guinea-pig. *Am. J. Path.* **2**, 99. — 13. LOEB, L.: (1927) Syngenesiotransplantation in the rat. *Am. J. Path.* **3**, 45. — 14. LONGMIRE, W. P., SMITH, S. W.: (1951) Homologous transplantation of tissues. A review of the literature. *Arch. Surg.* **62**, 443. — 15. LOPASOW, G. W., STROJEWA, O. G.: (1950) Die Entwicklung der immunologischen Reaktionen und das Problem der Inkompatibilität der Gewebe bei Transplantationen. (Manuskript in ung. Sprache.) — 16. MEDAWAR, P. B.: (1946) *Brit. J. exp. Path.* **27**, 15. zit. DEMPSTER. — 17. PATTERSON, W. B., CHUTE, R. N., SOMMERS, S. C.: Transplantation of human tumors into cortisone treated hamsters. *Cancer Res.* **14**, 656. — 18. REWSINA, S. I.: (1939) zit. LOPASOW—STROJEWA. — 19. SIEBERT, W. J.: (1928) Auto and homoiotransplantation of thyroid gland into brain of guinea pigs. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **26**, 236. — 20. STONE, H., OWINGS, J., GEY, G. O.: (1934) Transplantation of living grafts of thyroid and parathyroid. *Ann. Surg.* **100**, 613. — 21. STONE, H., OWINGS, J., GEY, G. O.: (1935) Living grafts of thyroid and parathyroid. *Surg. Gynec. Obst.* **60**, 390. — 22. TOOLAN, H. W.: (1954) Transplantable human neoplasms maintained in cortisone-treated laboratory animals: H. S. 1., H. Ep. 1., H. Ep. 2., H. Ep. 3. and H. Emb. Rh. 1. *Cancer Res.* **14**, 660. — 23. TUREEN, L. L.: (1927) The effect of age of the host on the fate of transplants of thyroid glands in guinea pigs. *Am. J. Path.* **3**, 501. — 24. WOODRUFF, M. F. A., BOSWELL, TH.: (1953) The effect of cortisone and ACTH on adrenal transplantats in the rat. *J. Endocrin.* **10**, 86.

ГОМОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
И ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОРТИЗОНОМ

И. ДЕВЕНЬИ и Б. ЦЕНКАР

В опытах авторов гомотрансплантация эмбриональной щитовидной железы и паращитовидной железы у крыс, после предварительного удаления щитовидной железы и паращитовидной железы — при начальном лечении кортизоном, — пока, при наблюдении в течение 52 дней, оказалась успешной.

HOMOIOTRANSPLANTATION OF EMBRYONIC THYROID GLAND  
AND PARATHYROID GLAND UNDER CORTISONE TREATMENT

I. DÉVÉNYI and B. CZENKÁR

Homoiotransplantation of embryonic thyroid and parathyroid glands has been carried out in the rat, after previous thyroidectomy and parathyroidectomy, with initial Cortisone treatment. As determined on the 52<sup>nd</sup> day following operation, the transplantation was successful. The observations are continued.

Dr. István DÉVÉNYI, {  
Dr. Béla CZENKÁR, { Debrecen, 12. Kórbonctan, Ungarn