



Warum gibt es eine Schilddrüse ?

Seit wann gibt es die Schilddrüse ?

Seit wann gibt es Schilddrüsenhormone ?

Wolfgang Zechmann

ehemals

INSTITUT für NUKLEARMEDIZIN und SCHILDDRÜSENDIAGNOSTIK

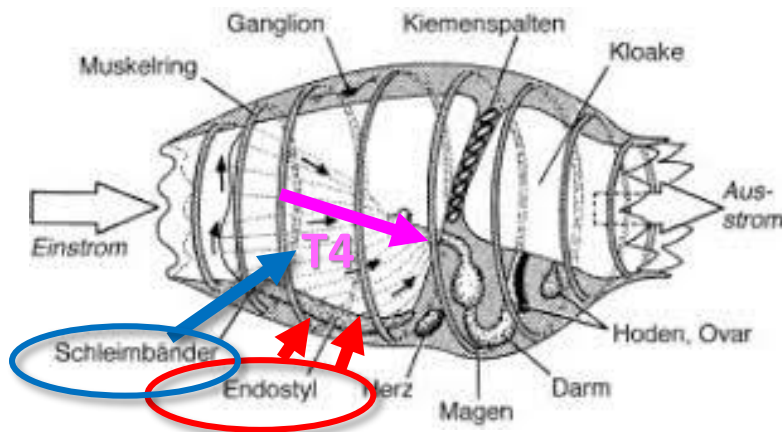
des Landeskrankenhauses Innsbruck (Universitätskliniken) in

WÖRGL

und

SCHILDDRÜSENORDINATION SCHWAZ

In der Phylognese lässt sich die Schilddrüse auf das bei den Chordatieren vorhandene Endostyl zurückführen, bei anderen wirbellosen Tieren sind keine gleichwertigen Strukturen vorhanden. Das Endostyl bildet eine vorne im Kiemendarm gelegene Flimmerrinne, die sogenannte Hypobranchialrinne, mit einem Drüsenepithel .



Das Endostyl produziert Thyroxin und ein Schleimnetz in dem sich Nahrungspartikel (Plankton) fangen. Diese Schleimnetz wird dann in den „Ösophagus“ (lila Pfeil) befördert. Das Thyroxin wird dann aus dem Darm resorbiert.

Manteltiere

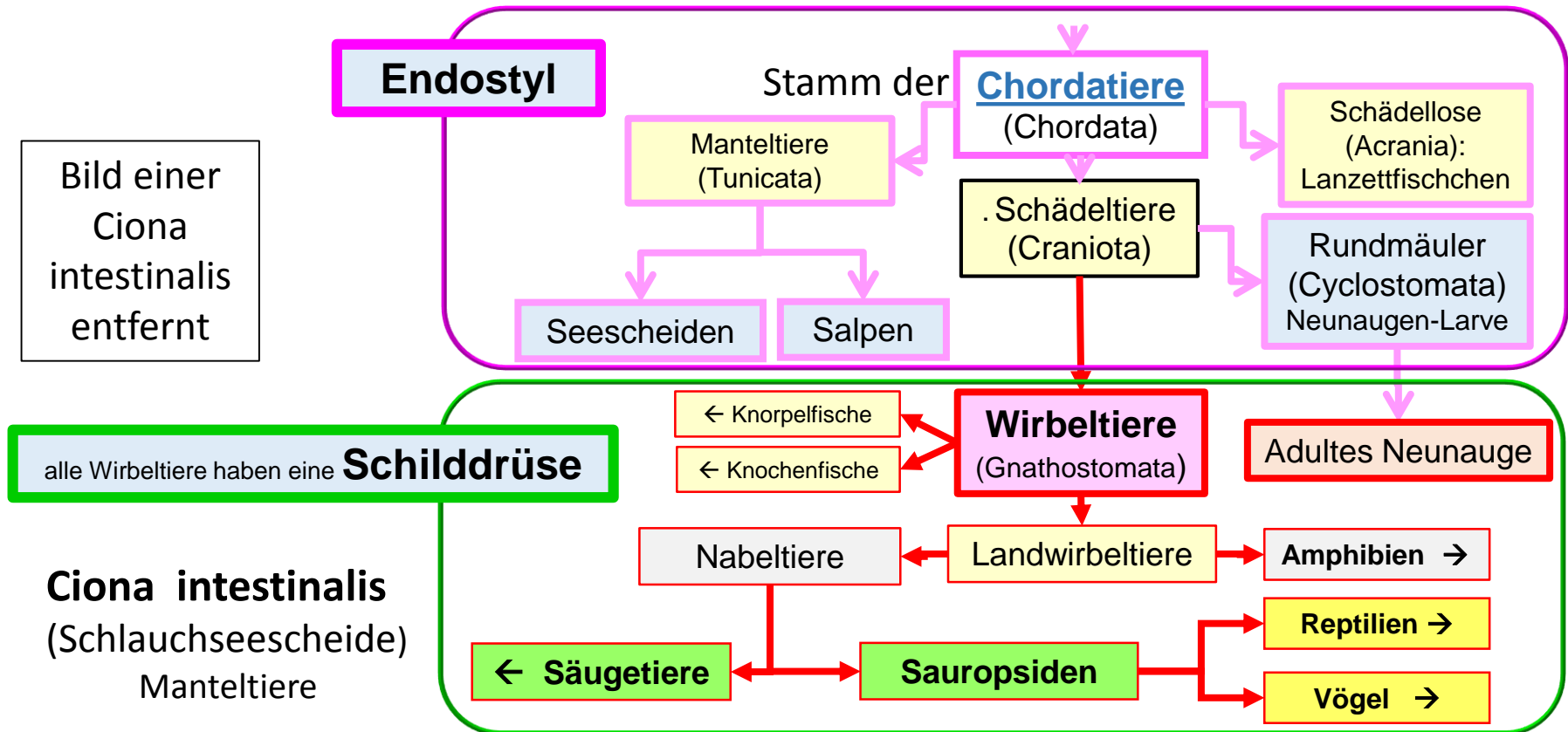
Tonnensalpe (Cyclomyaria)

frei schwimmend

Die Larven haben eine Chorda dorsalis

Evolution der Schilddrüse

In der **Phylogenie** lässt sich die Schilddrüse auf das bei den **Chordatiern** vorhandene **Endostyl** zurückführen, bei anderen wirbellosen Tieren sind keine gleichwertigen Strukturen vorhanden. Das Endostyl bildet eine vorne im Kiemendarm gelegene Flimmerrinne, die sogenannte Hypobranchialrinne, mit einem Drüsenepithel .



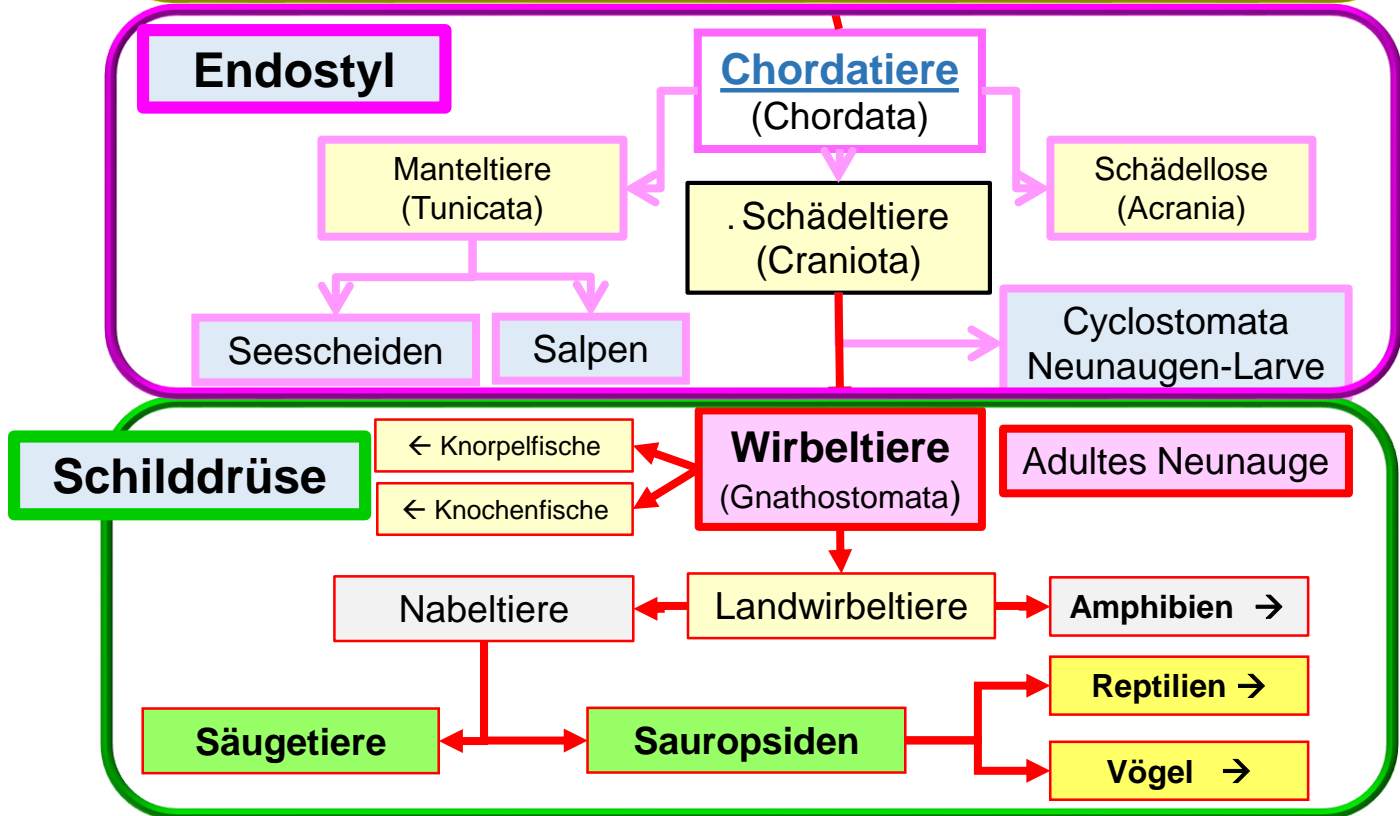
Das Endostyl ist nicht der Anfang

Welche
Entwicklung war
davor?

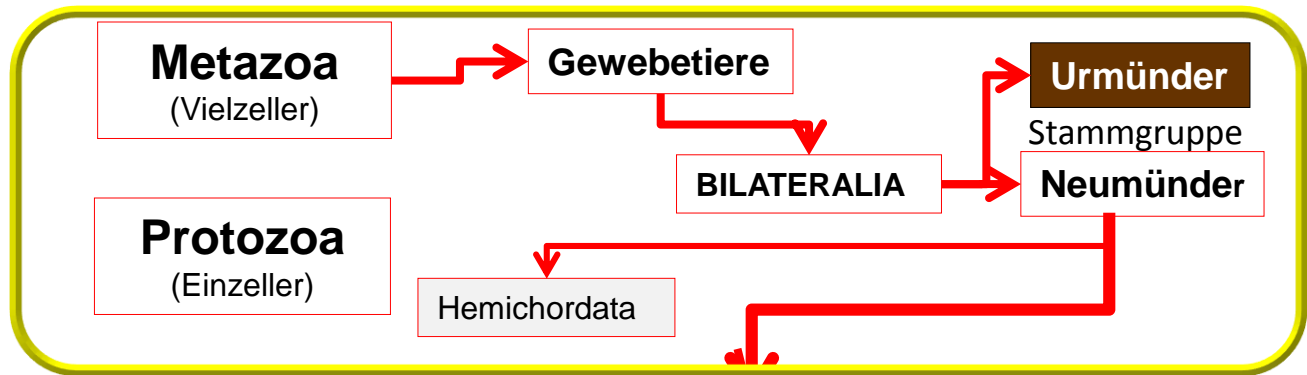
Die Drüsenzellen des Endostyls haben bereits
die notwendigen Hilfsmittel um
Thyroxin zu produzieren
(zB. NaI-Symporter, TPO, Dejodasen, Thyroglobulin)

Bild einer
Ciona intestinalis
entfernt

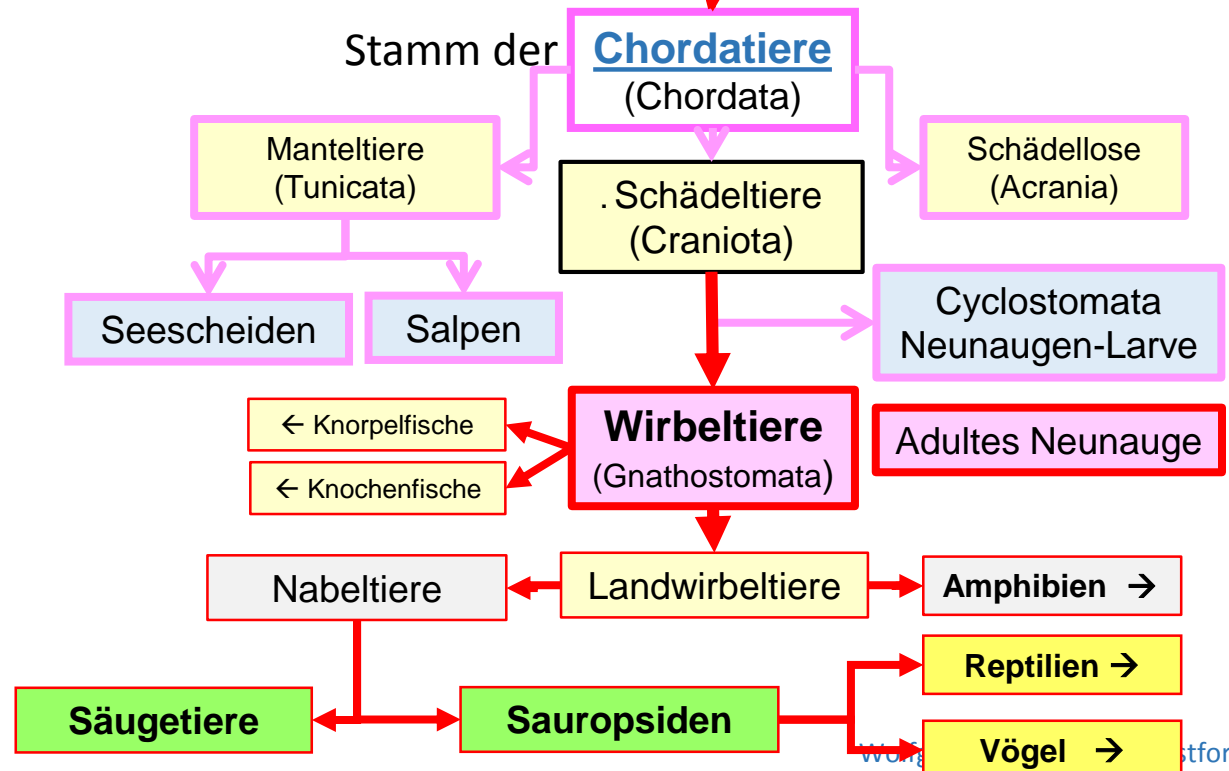
Ciona intestinalis
(Schlauchseescheide)
Manteltiere



Evolution bis zum Endostyl



Urmünder
 Würmer
 Schnecken
 Muscheln
 Krebstiere
 Spinnen
 Insekten
(kein Thyroxin)



Evolution bis zum Endostyl

Hohltiere

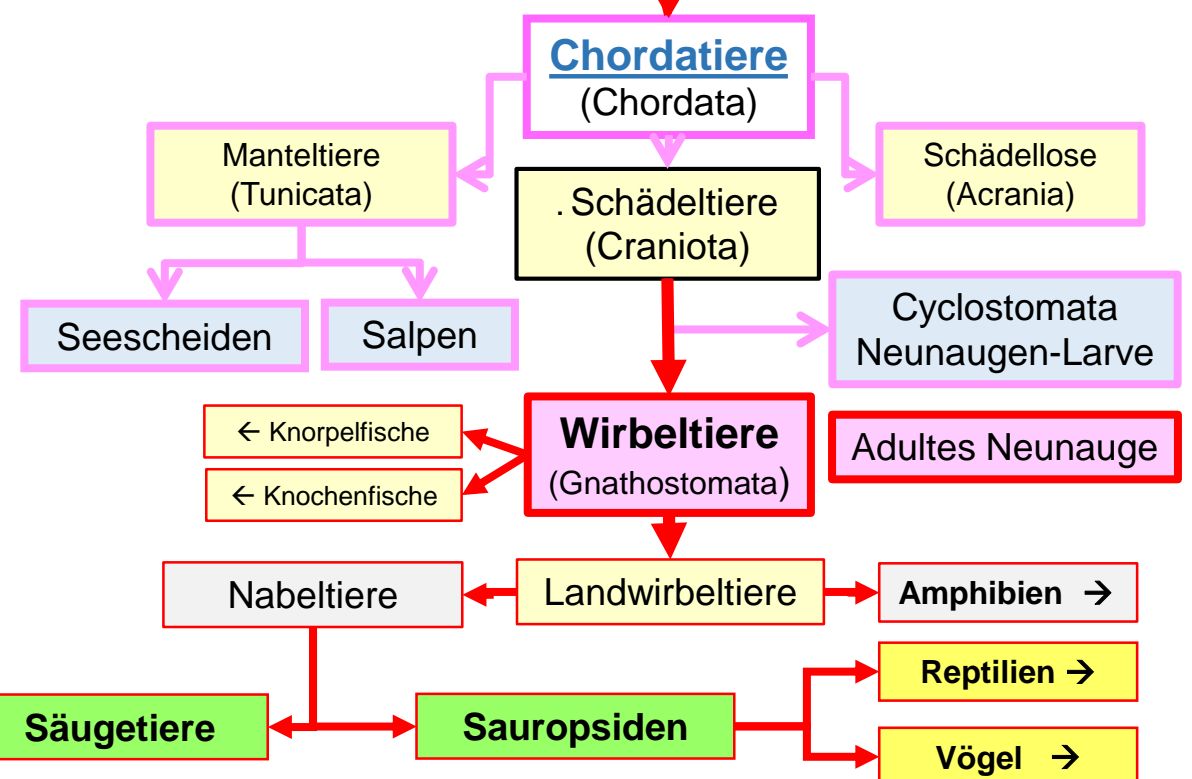
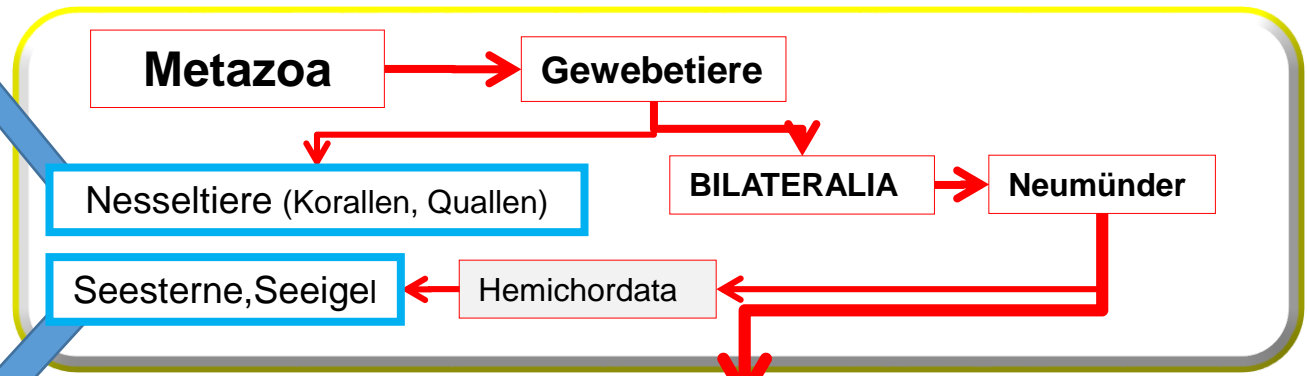
Bild einer Koralle entfernt

Bild einer Qualle entfernt

Stachelhäuter

Bild eines Seeigels entfernt

Bild eines Seesterns entfernt



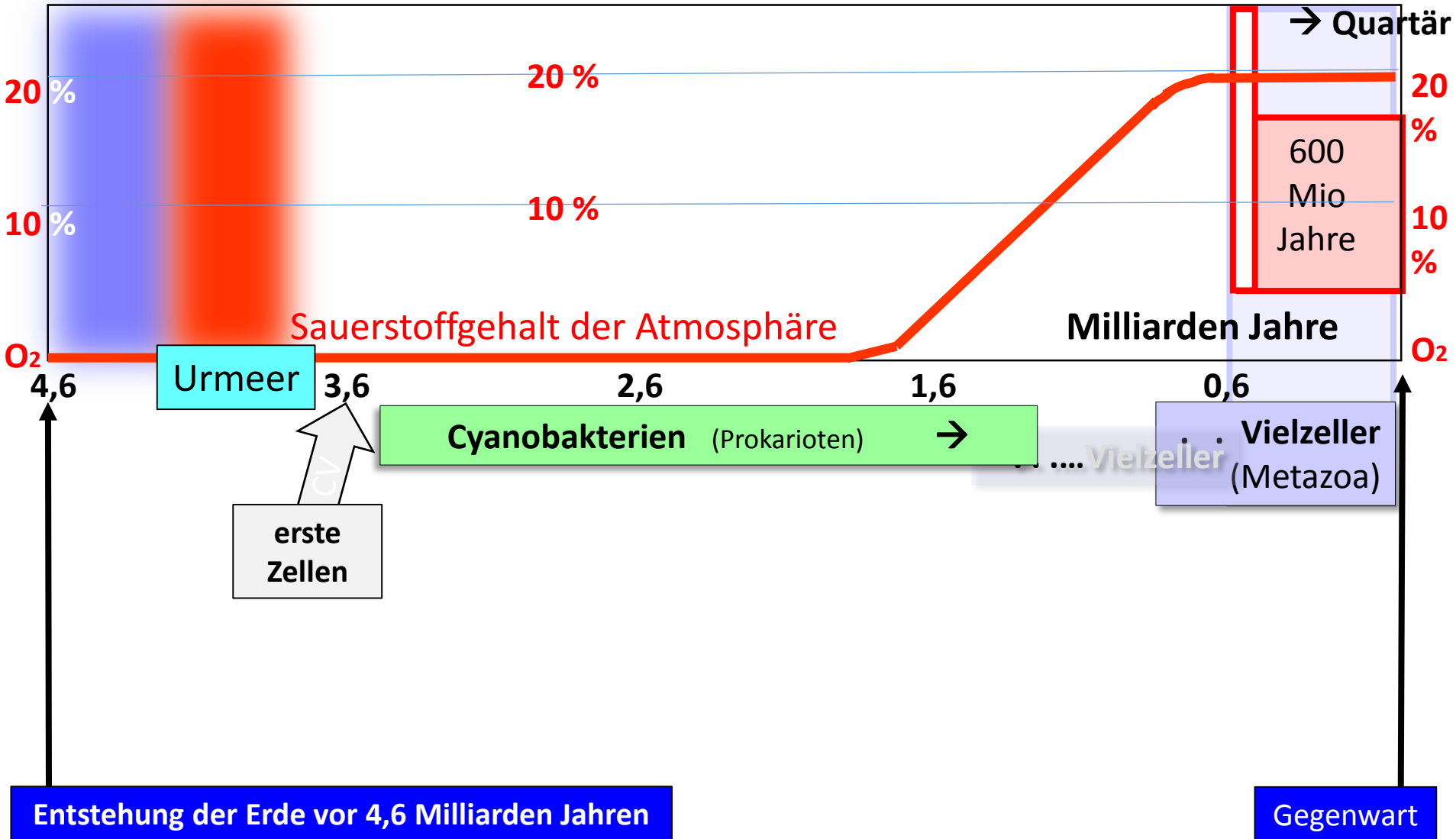
Zeitachse der Evolution

Kosmische Evolution
Chemische Evolution

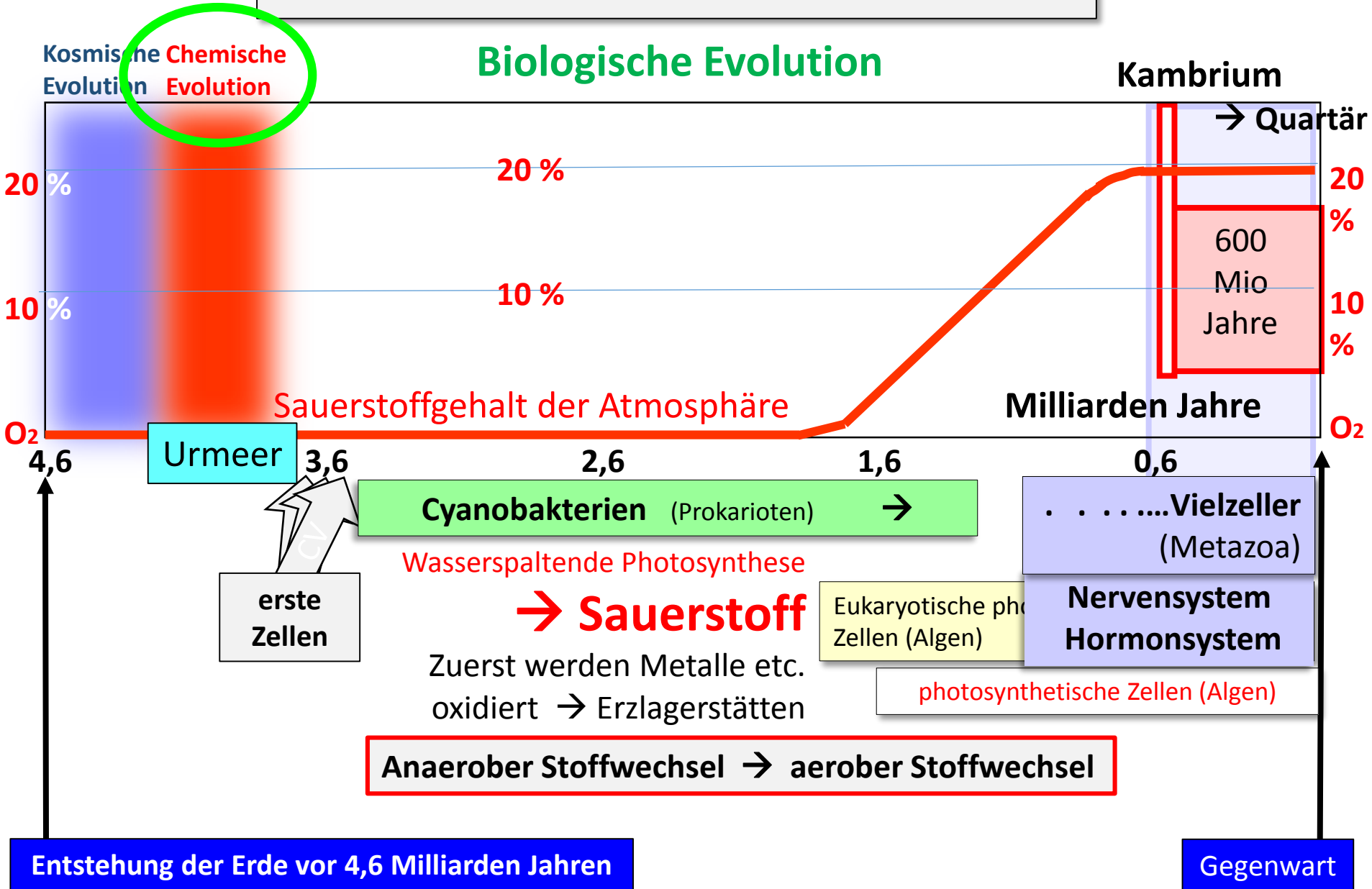
Biologische Evolution

Kambrium

→ Quartär



Zeitachse der Evolution



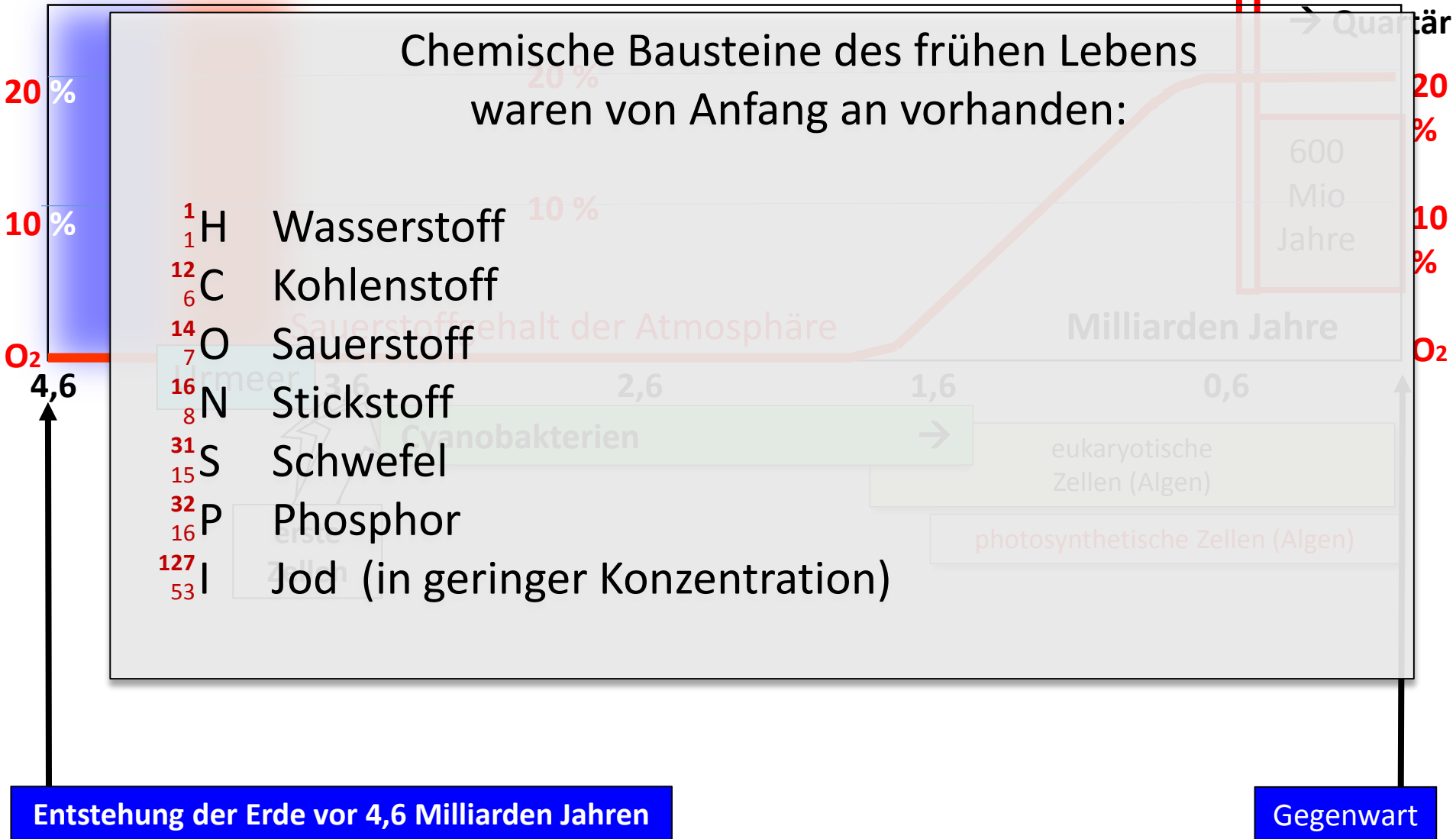
Zeitachse der Evolution

Kosmische Evolution Chemische Evolution

Kambrium

Chemische Bausteine des frühen Lebens waren von Anfang an vorhanden:

- ¹₁ H Wasserstoff
- ¹²₆ C Kohlenstoff
- ¹⁴₇ O Sauerstoff
- ¹⁶₈ N Stickstoff
- ³¹₁₅ S Schwefel
- ³²₁₆ P Phosphor
- ¹²⁷₅₃ I Jod (in geringer Konzentration)



Entstehung der Erde vor 4,6 Milliarden Jahren

Gegenwart

Zeitachse der Evolution

Kosmische Evolution
Chemische Evolution

Kambrium

Chemische Bausteine des frühen Lebens:

besondere Eigenschaften von Jod

- hohe Kernladungszahl
- hohes Molekulargewicht (127,6)
- **Jod hat mehrere Oxidationsstufen**
- **Jod ist sehr reaktionsfreudig**
- hohes Potential für aktive Redox-Reaktionen
- Elementares Jod (I_2) ist ein starker Katalysator
- **Jod wird leicht an Phenolring (zB. im Tyrosin) gebunden**
- **Jod überträgt seine Reaktivität → komplexe Moleküle**

1
1 H
12
6 C
14
7 O
16
8 N
31
15 S
32
16 P
127
53 I

4,6

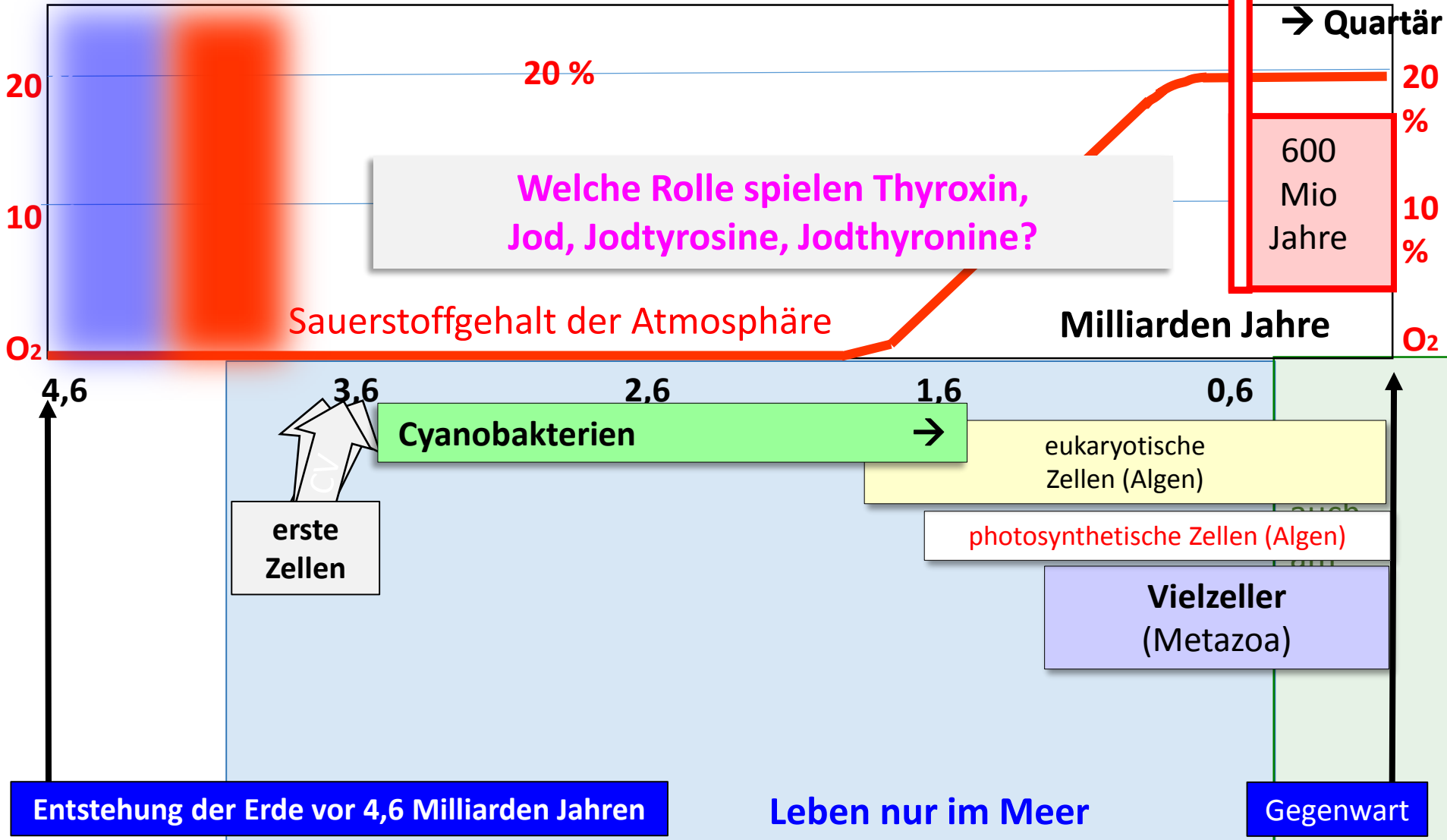
Entstehung der Erde vor 4,6 Milliarden Jahren

Gegenwart

Zeitachse der Evolution

Kosmische Evolution
Chemische Evolution

Biologische Evolution



*Ein antioxidatives System und seine Bedeutung für die Entwicklung der Ohrenqualle:
Sauerstoffradikale und elementares Jod kontrollieren die Medusenentwicklung*

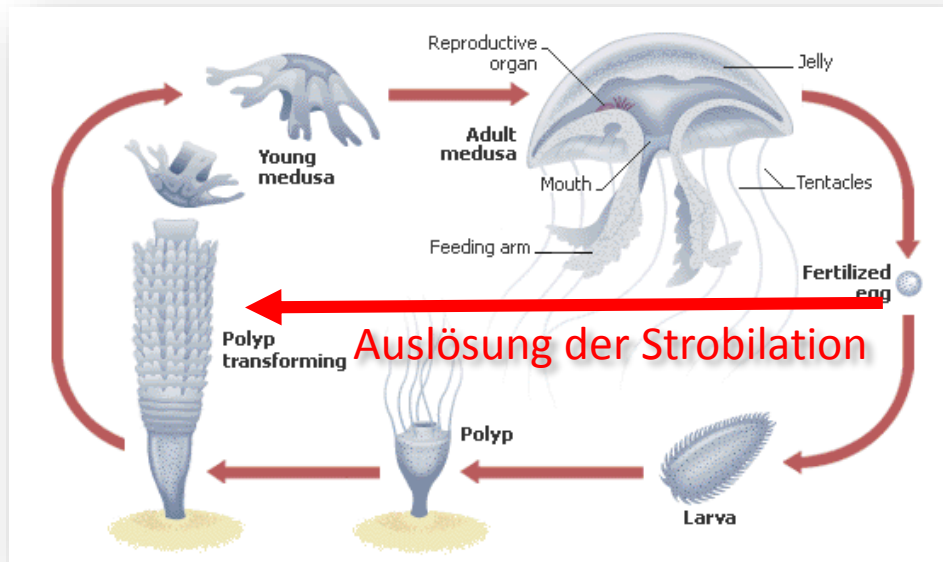


Bild einer
Ohrenqualle
entfernt

Aurelia aurita
(Ohrenqualle)
(blue moon jellyfish)

Strobilation setzt nach Reduzierung der
Umgebungstemperatur ein
Suche nach auslösendem Mechanismus

Hypothetisches Jod-Tyrosin Abwehrsystem gegen Sauerstoffradikale bei Meeresorganismen

Sauerstoffradikale (ROS) schädigen DNA, Lipide, Proteine (1,2)

Jodid gelangt in die Zelle

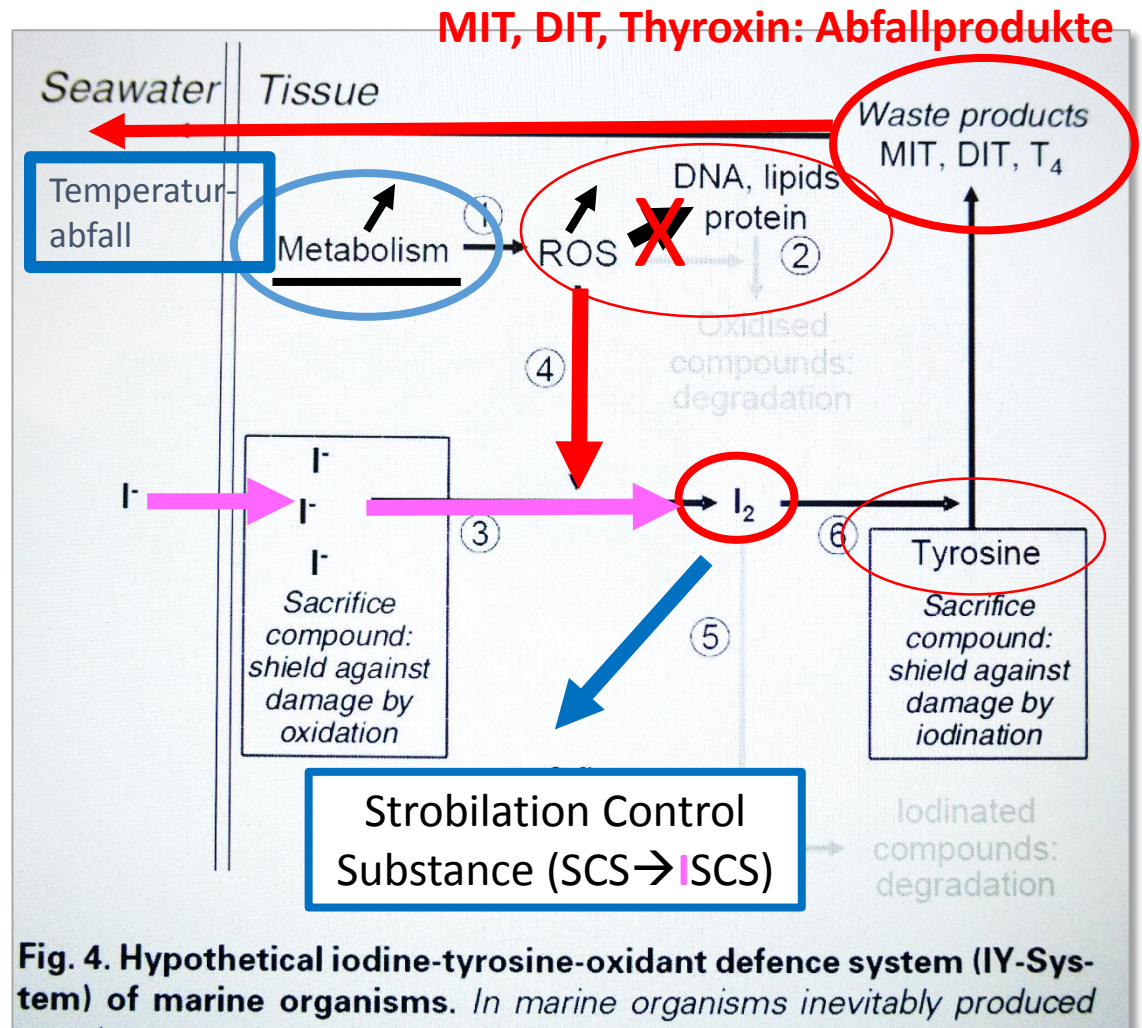
Sauerstoffradikale (ROS) oxidieren Jodid zu elementarem Jod (J_2) (3,4)

J_2 an Tyrosin gebunden (6) und an Tyrosilreste von Proteinen gebunden (5)

MIT, DIT, Thyroxin Abfallprodukte → (6)

Modifiziert nach

Int.J.Dev.Biol. 49: 969-967 (2005)
 Stefan Berking et al.
 Zoologisches Institut Köln



Hypothetische Evolution von Abwehrmechanismen gegen Sauerstoffradikale und Evolution von Thyroxin (S.Berking et al.)

Mitochondrien produzieren zwangsläufig Sauerstoffradikale (ROS) die Zellkomponenten zerstören

Evolutionsvorteil: Entwicklung von Abwehrsystemen gegen ROS

Sauerstoffradikale werden u.a. reduziert durch
Ascorbinsäure, Tocopherol,
Glutathion: „Opfersubstanzen“
(direkt oder mittels Enzymen, zB.
Glutathion-Peroxidase)

Oxidierete Substanzen sind Abfall-
produkte oder werden recycled

einige erlangen eine neue Funktion in der Evolution

Aurelia aurita:
ISCS kontrolliert die Strobilation

Jod-Tyrosin –System bei Meeresorganismen:
ROS oxidieren Jodid zu elementarem Jod (I_2)
 I_2 schädigt Zellstrukturen durch Jodination

Evolutionsvorteil: Schutz gegen Jodination

Tyrosin bietet sich als „Opfersubstanz“ an

Jodierte Verbindungen (MJT, DJT, T4, T3)
sind **Abfallprodukte**

Thyroxin, ein Abfallprodukt in sehr
stoffwechselaktiven Geweben → neue Funktion:
als Hormon kontrolliert es die Stoffwechselrate

Hypothetische Evolution von Abwehrmechanismen gegen Sauerstoffradikale und Evolution von Thyroxin *(S.Behring et al.)*

Mitochondrien produzieren zwangsläufig Sauerstoffradikale (ROS) die Zellkomponenten zerstören

Evolutionvorteil: Abwehrsysteme gegen ROS

Jod-Tyrosin –System:

Meeresorganismen: ROS oxidiert Jodid zu Jod
→ schädigt Zellstrukturen durch Jodination

Evolutiondruck: Schutz gegen Jodination

Tyrosin bietet sich als „Opfersubstanz“ an

Jodierte Verbindungen (MJT, DJT, T4) sind daher Abfallprodukte

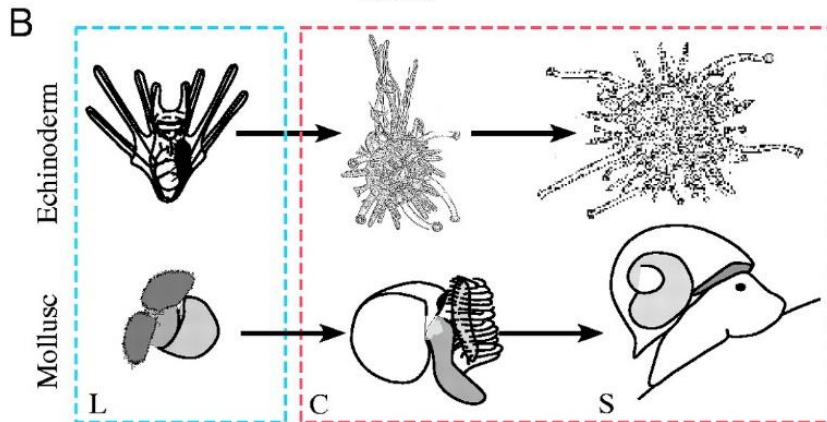
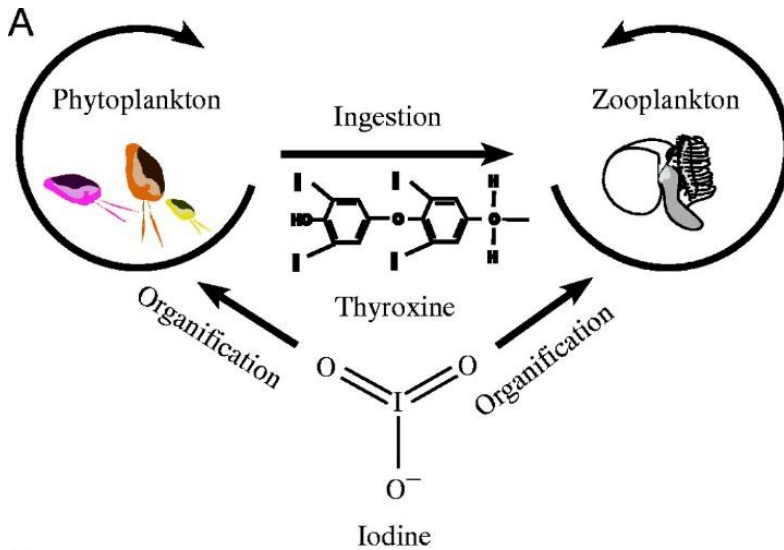
zB. auch **Cyanobakterien**

Dieser primitive Abwehrmechanismus existiert bei zahlreichen Meeresorganismen, einschließlich Bakterien und Algen
Phytoplankton und Zooplankton enthalten Schilddrüsenhormone !

Stoffaustausch zwischen Tier- und Pflanzenreich

Andreas Heyland, and Leonid L. Moroz
J Exp Biol 2005;208:4355-4361

(A) A hypothesis for iodine-based cross-kingdom communication in marine ecosystems.



Zooplankton

Phytoplankton

Monojodtyrosin, Dijodtyrosin
Trijodthyronin, Thyroxin
„THs“

Braunalgen (zB.Kelp) →
sehr hoher Jodanteil (1%)

THs werden mit dem Futter
aufgenommen und resorbiert
**erst ein ausreichend hoher
Thyroxinspiegel löst die
Metamorphose aus**

Stoffaustausch zwischen Tier- und Pflanzenreich

Andreas Heyland, and Leonid L. Moroz
J Exp Biol 2005;208:4355-4361

The Journal of
**Experimental
Biology**

Metamorphose wird erst durch einen ausreichend hohen Thyroxinspiegel ausgelöst

Larven fressen nicht, sind lecitotroph, Metamorphose nur durch endogene Thyroxinproduktion

„non feeding“

Larve

Sanddollar
(*peronella japonica*)

erwachsenes Tier

Bild einer Sanddollarlarve entfernt

Bild eines adulten Sanddollars entfernt

endogene
T4 Produktion

Diese Larven sind plankotroph
Viel Plankton → viel Thyroxin
Metamorphose früher,
Larven kleiner
Wenig Plankton → wenig Thyroxin, Metamorphose erfolgt später,
Larven größer

„feeding“
Larve

Sanddollar
(*Dentrastra excentricus*) erwachsenes Tier

Bild einer Sanddollarlarve entfernt

Bild eines adulten Sanddollars entfernt

Thyroxin exogen
(Phytoplankton)

Stoffaustausch zwischen Tier- und Pflanzenreich

Andreas Heyland, and Leonid L. Moroz
J Exp Biol 2005;208:4355-4361

The Journal of
**Experimental
Biology**

Metamorphose wird erst durch
einen ausreichend hohen
Thyroxinspiegel ausgelöst

Larven fressen nicht, sind
lecitotroph, Metamorphose
nur durch endogene
Thyroxinproduktion

„non feeding“

Larve

Sanddollar
(*peronella japonica*)

erwachsenes Tier

Bild einer
Sanddollarlarve
entfernt

Bild eines
adulten
Sanddollars
entfernt

endogene
T4 Produktion

Diese Larven sind plankotroph
Viel Plankton → viel Thyroxin
Metamorphose früher,
Larven kleiner
Wenig Plankton → wenig
Thyroxin, Metamorphose erfolgt
später,
Larven größer

„feeding“
Larve

Sanddollar
(*Dentrastr excentricus*) erwachsenes Tier

Bild einer
Sanddollarlarve
entfernt

Bild eines
adulten
Sanddollars
entfernt

Thyroxin exogen
(Phytoplankton)

Stoffaustausch zwischen Tier- und Pflanzenreich

Andreas Heyland, and Leonid L. Moroz
J Exp Biol 2005;208:4355-4361

The Journal of
**Experimental
Biology**

**Metamorphose wird durch einen
ausreichend hohen**

Thyroxinspiegel ausgelöst

Larven fressen nicht, sind
lecitotroph, Metamorphose
nur durch endogene
Thyroxinproduktion

Diese Larven sind plankotroph
Viel Plankton → viel Thyroxin
Metamorphose früher,
Larven kleiner

Wenig Plankton → wenig
Thyroxin, Metamorphose erfolgt
später, Larven größer

Scheinbares Paradoxon

bei hohem Futterangebot
sind die Larven kleiner

bei niedrigem
Futterangebot
sind die Larven größer

Axolotl (Familie der Querzahnmolche) Xochimilco-See nahe Mexico City

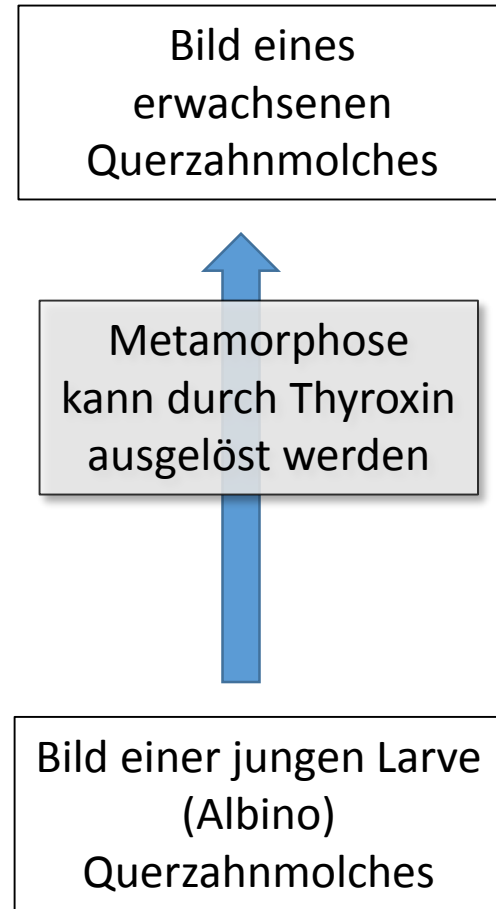
Congenitale Hypothyreose, lebt in jodarmem Wasser → keine Metamorphose

Metamorphose bringt beim Axolotl keinen evolutionsrelevanten Vorteil. Der See trocknet nicht aus, nach der letzten Eiszeit konnten Landgänger nicht überleben

Umwandlung in ein Landlebewesen somit kein Vorteil → **geschlechtsreife Dauerlarve (bis 30 cm groß)**

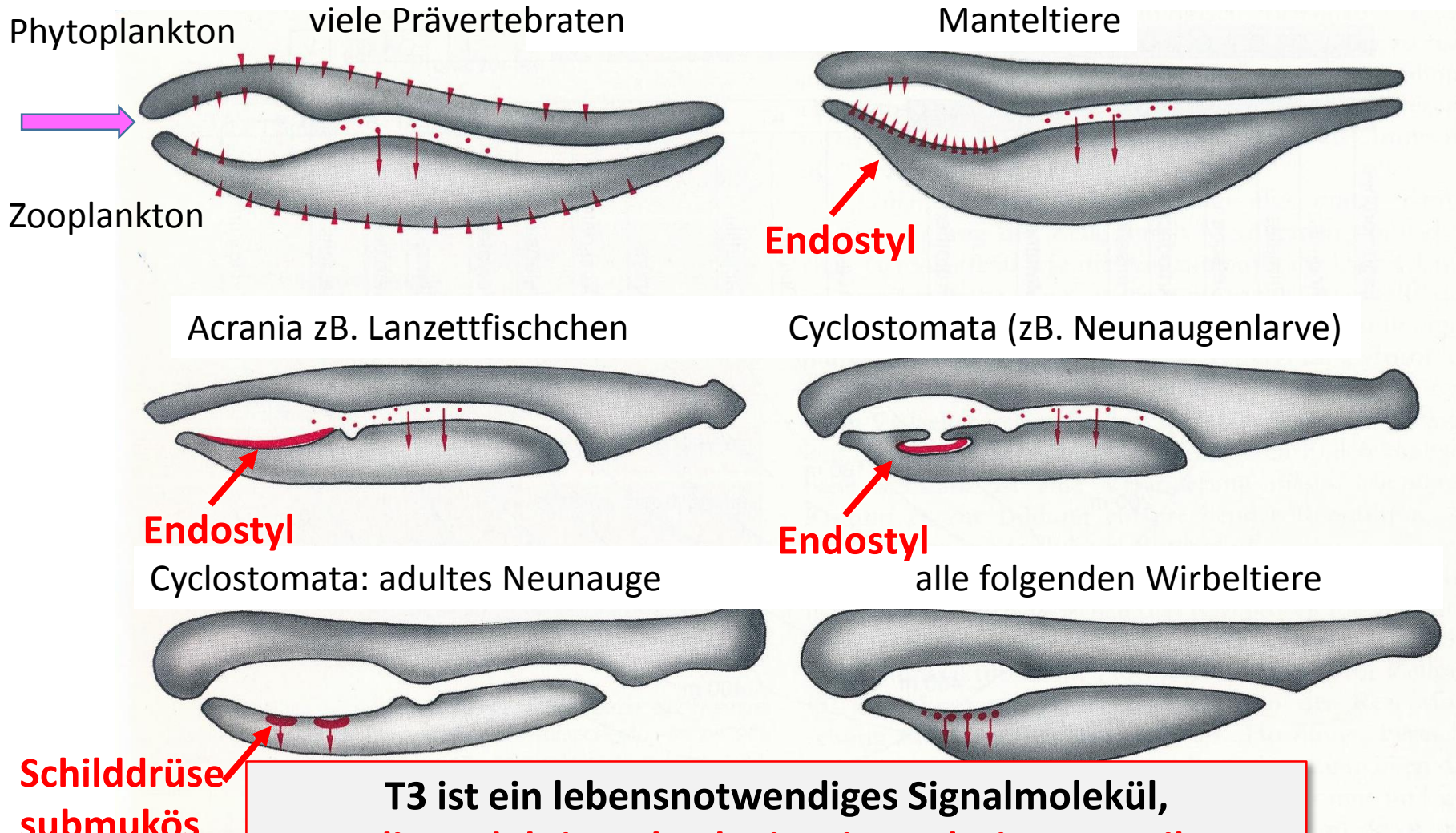


Thyroxinmangel verhindert die Metamorphose die Larven werden groß



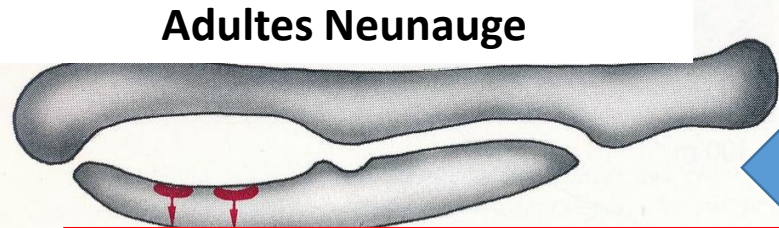
aus „Hypothetische Evolutionsgeschichte der Schilddrüse“

(A.Gorbman in „Comparative Endocrinology“, 1959)

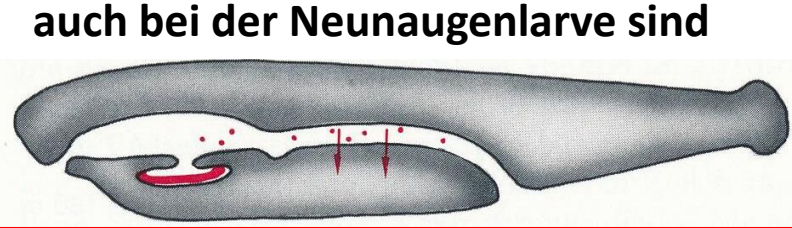


**T3 ist ein lebensnotwendiges Signalmolekül,
die endokrine Abgabe ist ein Evolutionsvorteil
Hormonversorgung ist verlässlicher**

Topographie der Schilddrüse im Verlauf der weiteren Entwicklung



Thyreozyten in Follikeln angeordnet



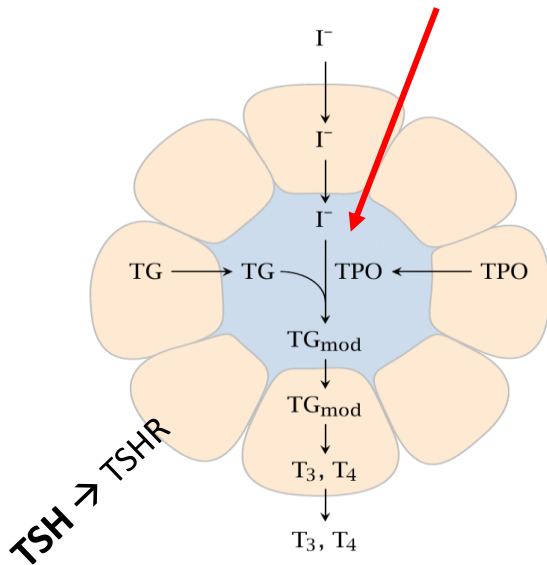
Thyreozyten nicht follikulär angeordnet

Schilddrüsenfollikel mit Lumen (Kolloid)

T4-produzierende Zellen des Endostyls in keiner follikulären Anordnung

T4-wird extrazellulär im Lumen produziert

T4 wird im Cytosol der einzelnen Thyreozyten produziert



Neunauge: **Erstmals endokrine Schilddrüse**

schon Hypophysäre Regelung

Topographie der Schilddrüse im Verlauf der weiteren Entwicklung

Zebrafisch

Bild entfernt

B.Alt, Dissertation
2006, Universität Köln

beliebter Modellorganismus in der
Genetik und der Entwicklungsbiologie
Embryo durchsichtig, rasche Entwicklung

Entwicklung der Schilddrüse beim Zebrafisch

- das Primordium der Schilddrüse schnürt sich im ventralen Pharynxepithel ab
- relokalisiert sich ins hypopharyngeale Mesenchym, in direkter Nähe zum Herz
- differenziert zu einem **epithelialen Follikel**, er **speichert im Lumen Thyroxin**
- Durch Proliferation reihen sich weitere Follikel entlang der Aorta auf
- **kein zusammenhängendes, durch eine Bindegewebshülle umschlossenes Organ**

Topographie der Schilddrüse im Verlauf der weiteren Entwicklung

Zebrafisch: einzelne Follikel entlang der vorderen Baucharterie

Lachs: lose Gruppen von Follikeln entlang der Baucharterie

Aal: alle Follikel sind lose verbunden, keine Kapsel

Tetrapoden: Schilddrüse mit Kapsel und eigener Blutzufuhr

Amphibien, Reptilien, Vögel: Zwei symmetrische Lappen oder mediane Lage, Lokalisation im caudalen Mediastinum

Säugetiere: Blutversorgung über die Carotiden, die Schilddrüse findet sich zunehmend in der ventralen Halsregion, hier ist mehr Raum für Vergrößerungen bei Jodmangel

(H.Krude: Evolution, Child development and the Thyroid: A Phylogenetic and Ontogenetic Introduction to Normal Thyroid Function

Szinnai G (ed) Pediatric Thyroidology, Endocr.Dev.Basel, Karger, 2014, Vol.26, pp 1-16 in)

Pathologien beim Menschen durch Phylogenese erklärbar:

Zungenrundstruma, mediastinale Struma, Zysten des Ductus thyreoglossus, Asymmetrien, Lappenaplasie etc.

vor Millionen
Jahren

Erdneuzeit
Erdmittelalter
Erdaltertum
Erdurzeit

2 Quartär

65 - 2 Tertiär

135 - 65 Kreide

180-135 Jura

225-180 Trias

270-225 Perm

340-270 Karbon

390-340 Devon

430-390 Silur

480-430 Ordovicium

600-480 Kambrium

3,5- 0,6 Milliarden Jahre
Präkambrium

zusammenfassend

Evolution der Schilddrüse

Jodierte Tyrosine, Thyroxin, Trijodthyronin sind zunächst **Abfall** beim Schutz der Zellen vor Sauerstoffradikalen

- **Abfallprodukt Thyroxin wird zu einem Hormon**
- **parallel Entwicklung von T3-Rezeptoren**
- **parallel Entwicklung der zentralen Steuerung**
- Thyroxin zunächst exogen mit der Nahrung
- Später Synthese im Organismus (exokrin, endokrin)

Thyroxin (T3) wird lebensnotwendiges Hormon für

- **Metamorphose**
- **Energiestoffwechsel**
- **Thermogenese**
- **Wachstum und Entwicklung, Gehirnreifung**

Vorläufer der Wirbeltiere, alle
Tierstämme außer den Wirbeltieren
Entstehung des Lebens, einfache Lebens-
formen, Bakterien, Algen, Korallen



vor Millionen
Jahren

Erdneuzeit
Erdmittelalter
Erdaltertum
Erdurzeit

Erdgeschichte

2	Quartär	Eiszeit, Mensch, Mammut
65 - 2	Tertiär	Tiere und Pflanzen > heutige Formen
135 - 65	Kreide	Letzte Saurier, Vögel, erste Primaten
180-135	Jura	Hauptzeit der Saurier, Nadelhölzer
225-180	Trias	Saurier, erste Säugetiere Riesenschachtelhalme, Riesenfarne
270-225	Perm	Entfaltung der Wirbeltiere
340-270	Karbon	Amphibien, Reptilien, erste Wälder
390-340	Devon	Fische, Insekten, Baumfarne
430-390	Silur	Panzerfische, erste Landpflanzen
480-430	Ordovicium	Erste Wirbeltiere, Chordatiere (Cyclostomata/Rundmäuler)
600-480	Kambrium	Vorläufer der Wirbeltiere, alle Tierstämme außer den Wirbeltieren
3,5- 0,6 Milliarden Jahre	Präkambrium	Entstehung des Lebens, einfache Lebens- formen, Bakterien, Algen, Korallen

Jodmangel !

Leben am
Festland

Evolutionsvorteil:
→ ein Organ zur
Thyroxinsynthese
und
Thyroxinspeicherung
(Jodspeicherung)

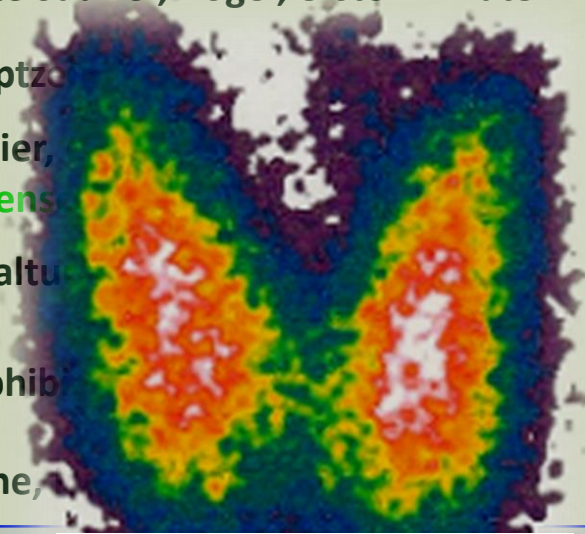
im Meer Jod
immer vorhanden

vor Millionen
Jahren

Erdneuzeit
Erdmittelalter
Erdaltertum
Erdurzeit

Erdgeschichte

2	Quartär	Eiszeit, Mensch, Mammut
65 - 2	Tertiär	Tiere und Pflanzen > heutige Formen
135 - 65	Kreide	Letzte Saurier, Vögel, erste Primaten
180-135	Jura	Hauptz
225-180	Trias	Saurier, Riesens
270-225	Perm	Entfaltu
340-270	Karbon	Amphib
390-340	Devon	Fische,
430-390	Silur	Panzerf
480-430	Ordovicium	Erste W
600-480	Kambrium	Chordatiere (Cyclostomata/Rundmäuler) Vorläufer der Wirbeltiere, alle Tierstämme außer den Wirbeltieren
3,5- 0,6 Milliarden Jahre	Präkambrium	Entstehung des Lebens, einfache Lebens- formen, Bakterien, Algen, Korallen



SCHILDDRÜSE

Jodmangel !

**Leben am
Festland**

Evolutionsvorteil:
→ ein Organ zur
Thyroxinsynthese
und
Thyroxinspeicherung
(Jodspeicherung)

**im Meer Jod
immer vorhanden**



Darum gibt es eine Schilddrüse

