
Der Internist

Organ des
Berufsverbandes Deutscher Internisten

Unter Mitwirkung von

M. Broglie · R. Schindlbeck

(Für den Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Internisten)

R. Aschenbrenner · H. W. Bansi · H. Bartelheimer

H.-H. Bennhold · H. E. Bock · W. Dölle · F. Hoff

W. Hoffmeister · H. Plügge · P. H. Rossier · W. Scharpff

R. Schoen

Herausgegeben von

E. Buchborn, München · G. Budelmann, Hamburg

R. Gross, Köln · H. v. Kress, Berlin

G. A. Martini, Marburg · W. Ruge, Hannover

H. Schwiegk, München · F. Valentin, München

Wissenschaftlicher Beirat

Anästhesie: R. Frey · Bakteriologie und Virologie:

G. Henneberg · Chirurgie: W. Wachsmuth · Dermatologie:

J. Kimmig · Gynäkologie: K. G. Ober · Hygiene: F. Klose ·

Neurologie: R. Janzen · Ophthalmologie: E. Schreck ·

Oto-Laryngologie: R. Link · Pädiatrie: F. Linneweh ·

Pathologie: W. Doerr, E. Letterer · Pharmakologie:

H. Herken · Physiologische Chemie: J. Kühnau · Radio-

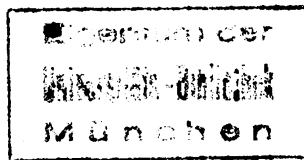
logie: R. Haubrich · Tuberkulose: E. Haefliger, J. Hein ·

Urologie: C. E. Alken

Jahrgang 13, 1972



Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York



Alle Rechte, einschließlich das der Übersetzung in fremde Sprachen und das der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung, vorbehalten. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,40 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Springer-Verlag/Berlin · Heidelberg · New York

Printed in Germany. — © by Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1972

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg

JW 72/389

Inhaltsverzeichnis

I. Themen der Hefte

Heft 1: Funktionelle Beschwerden	1	Heft 7: Therapie mit Steroidhormonen	261
Heft 2: Endokrinologische Kasuistik	37	Heft 8: Epidemiologie	301
Heft 3: Muskelerkrankungen	73	Heft 9: Coronarerkrankungen	353
Heft 4: Endokrinologie	125	Heft 10: Psychosomatik. Teil I	401
Heft 5: Psychopharmaka, Schlafmittel und Schmerzmittel	169	Heft 11: Psychosomatik. Teil II	437
Heft 6: Radiologie und Innere Medizin. Teil I	217	Heft 12: Was ist gesichert in der Therapie?	473

II. Übersichten/Kurze Informationen

Heft 1

Delius, L.: Funktionelle kardiovaskuläre Störungen	1
Herrmann, E.: Der funktionelle Kopfschmerz	7
Wienbeck, M.: Funktionelle Störungen des oberen Verdauungstraktes	11
Schmidt, H. A.: Gastritis als Verlegenheitsdiagnose	17
Goebell, H.: Die funktionellen Störungen der Gallenwege	23
Dölle, W., Strohmeyer, G.: Das irritable Colon	27

Heft 2

Herrmann, J., Kley, H. K., Kruskemper, H. L., Köbberling, J., von zur Mühlen, A., Emrich, D.: Genetisch bedingte Konzentrationsänderungen des thyroxin-bindenden Globulins und ihre Bedeutung für die Differentialdiagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen	37
Lohmann, F. W., Schüren, K. P.: Der heutige Stand der Diagnostik beim Phäochromocytom	41
Pickardt, C. R., Fahlbusch, R.: Chronische Hyperosmolalität, Adipsie und „sekundäre“ Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bei Hypothalamus-Schädigung	45
Winkelmann, W., Solbach, H. G., Wiegelmann, W., Bethge, H., Pfeiffer, R. A.: Hypothalamo-hypophysärer Minderwuchs mit Innenohrschwerhörigkeit bei zwei Schwestern	52
Sieberth, H. G., Freiberg, J., Lefke, M., Baeyer, H. v.: Partielle Parathyreoidektomie zur Behandlung metastatischer Verkalkungen (Kasuistik eines Kranken im chronischen Dialyseprogramm)	57
Asbeck, F., Hirschmann, W.-D., Deck, K., Castrup, H. J.: Letaler Krankheitsverlauf bei einer Patientin mit Anorexia nervosa, Alkohol- und Laxantien-Abusus	63

Kurze Informationen

Malchow, H., Sodomann, C.-P.: Die klinische Bedeutung von in vitro-Methoden zum Nachweis einer cellulären Immunität	66
---	----

Heft 3

Mittelbach, F., Pongratz, D.: Die Muskelbiopsie in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen	73
Struppler, A., Heuser, M.: Neuropathologische Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen	81
Erbslöh, F.: Die Muskelentzündungen	88
Schirrig, K.: Klinik und Therapie stoffwechselbedingter und anderer symptomatischer Myopathien	97
Beckmann, R.: Klinik und Therapie der Muskeldystrophien	108

Kurze Informationen

Werning, C.: Renin-Angiotensin-Adiuretin-System	118
Zur Infarktbehandlung von Dr. Kern. Ergebnisse des wissenschaftlichen Kolloquiums am 19. 11. 1971 zu den Thesen von Dr. Kern	120

Heft 4

Dambacher, M. A., Girard, J., Haas, H. G.: Die Vitamin D-„Hormone“	125
Pickardt, C. R., Horn, K., Scriba, P. C.: Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik	133
Uhlich, E., Buchborn, E.: Diabetes insipidus	141
Heinze, H. G., Pichlmaier, H.: Diagnostik und Therapie der Struma maligna	148
Schultz, G.: Die Bedeutung von cyclischem AMP bei Hormonwirkungen	159

Heft 5

Coper, H.: Klinische Pharmakologie der gebräuchlichen Schmerz-, Schlaf- und Beruhigungsmittel (Tranquillizer)	169
Fleischhauer, J.: Die Anwendung der modernen Psychopharmaka durch den Nicht-Psychiater	179
Kanowski, S.: Die Behandlung von geriatrischen Patienten mit Schmerzmitteln, Schlafmitteln, Psychopharmaka und Geriatrika	187
Strunk, P.: Therapie mit Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen	197
Matke, D. J.: Mißbrauch von Arzneimitteln unter besonderer Berücksichtigung der Stimulantien, Tranquillizer, Schlaf- und Schmerzmittel	201
Grüneberg, F., Ibe, K.: Suicidversuche mit Hypnotika, Psychopharmaka und Analgetika	209

Heft 6

Vogt, H.: Die Röntgendiagnostik der internen Medizin. Eine historische Studie	218
Gebauer, A.: Methodik und taktisches Vorgehen bei der Röntgenuntersuchung der Lungen	224
Dombrowski, H., Vielhauer, E.: Internistisch-radiologische Untersuchungsstaktik: Abdomen	231
Jesserer, H.: Internistische Röntgendiagnostik am Skelet	247
Kulke, H., Braun, H.: Strahlenschutz bei der internistischen Röntgendiagnostik	251

Heft 7

- Scriba, P. C., von Werder, K.: Wirkungen und Nebenwirkungen der Glucocorticoide 261
 Bethge, H.: Praktische Durchführung der Corticoid-Therapie 270
 Karl, H. J.: Die Androgensubstitution der inkretorischen Hodeninsuffizienz 276
 Bethge, H.: Pathophysiologische Grundlagen der Mineralcorticoid-Behandlung bei orthostatischer Kreislaufregulationsstörung 281
 Ludwig, H.: Nebenwirkungen von Ovulationshemmern auf Blutgerinnung, Kreislauf und Stoffwechsel 286
 Bottermann, P.: Beeinflussung endokriner Parameter durch Ovulationshemmer 293

Heft 8

- Doll, Sir Richard: Der Wert epidemiologischer Methoden für die Aufdeckung unerwünschter Arzneimittelwirkungen 301
 Dörken, H.: Zur Epidemiologie und Klinik des Herzinfarktes 310
 Bohlig, H., Dalquen, P., Hain, E.: Epidemiologie asbestbedingter Gesundheitsschäden 318
 Maass, H., Sachs, H.: Epidemiologie des Mammacarcinoms 326
 Lehmann, F.-G.: Der Nachweis von α_1 -Fetoprotein bei internen Erkrankungen — aktueller Stand des Problems 332

Kurze Informationen

- Leiber, G., Egbring, R.: Zur Therapie der „Cummarinnekrose“ 340
 Strohmeyer, G.: Auflösung von Gallensteinen 342
 Strohmeyer, G.: Der enterohepatische Kreislauf von Digitoxin 344

Pharmakologie und praktische Therapie

- Bourne, H. R.: Das Placebo — eine ungenügend verstandene und vernachlässigte therapeutische Maßnahme 345

Heft 9

- Blömer, H.: Klinisches Spektrum der coronaren Herzerkrankung 353
 Rudolph, W., Schinz, A.: Diagnostik der coronaren Herzerkrankung 366
 Lydtin, H.: Behandlung der coronaren Herzkrankheit mit β -Rezeptorenblockern 373
 Schröder, R.: Medikamentöse Behandlung hämodynamischer Komplikationen bei akutem Myokardinfarkt 380
 Hegemann, G., Dittrich, H.: Chirurgie der coronaren Herzerkrankung 388

Heft 10

- Buchborn, E.: Einführung zum Thema 401
 Strotzka, H., Grumiller, I.: Krankheit als soziales Phänomen 403
 Clyne, M. B.: Die Arzt-Patient-Beziehung 409
 Delius, L.: Psychosomatische Krankheiten im weiteren Sinne, insbesondere psychovegetative Syndrome 414
 Christian, P., Hahn, P.: Der Herzinfarkt in psychosomatischer und anthropologischer Sicht 421

Kurze Informationen

- Gottesbüren, H.: „Antabus-Syndrom“ unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen 425
 Sodomann, C.-P., Malchow, H., Havemann, K.: Hypothesen über die Pathogenese der chronischen Hepatitis 427
 Dölle, W.: Leberschädigung durch Paracetamol-Vergiftung 429

Heft 11

- Thomä, H.: Zur Psychoanalyse der Anorexia nervosa 437
 Zauner, J.: Psychosomatische Aspekte der Erkrankungen des Verdauungstraktes 443
 Condrau, G.: Der daseinsanalytische Zugang zum psychosomatischen Problem der Hypertonie 448
 Lohmann, R.: Der chronisch körperlich Kranke (Somatopsychischer Zugang) 452

Kurze Informationen

- Schmidt, H. A.: Glukagon in der Behandlung der akuten Pankreatitis. Ein neues therapeutisches Prinzip? 461
 Dölle, W.: Neuere Vorstellungen über die Entstehung von Colon-Divertikeln 463
 Dölle, W.: Herpes simplex-Hepatitis beim Erwachsenen 465
 Held, E.: Klinische Aussagefähigkeit der Kreatinin-, Harnstoff-, Harnstoff-N- und Rest-N-Bestimmung 467

Heft 12

- Behrend, T.: Was ist gesichert in der Behandlung der chronischen entzündlichen Gelenkerkrankungen? 473
 Egidy, H. von: Was ist gesichert in der Behandlung mit β -Rezeptorenblockern? 481
 Hardewig, A., Diedrich, R.: Was ist gesichert in der Therapie von Rhythmusstörungen des Herzens? 485
 Riecken, E. O., Bloch, R.: Was ist gesichert in der Therapie der Dünndarmerkrankungen? 494
 Schlierf, G.: Was ist gesichert in der Therapie der Hyperlipidämien? 503
 Ulmer, W. T.: Was ist gesichert in der Behandlung der obstructiven Atemwegserkrankungen? 507

Kurze Informationen

- Hardewig, A.: Das „Sick-Sinus-Syndrom“ 514

III. Buchbesprechungen

- Ätiologie und Pathogenese peripherer arterieller Verschlusskrankheiten 255
 Alter und Blutgerinnung 216
 Alter und Physiotherapie 216
 Angiologie und Szintigraphie bei Knochen- und Gelenkerkrankungen 35
 Arasa, F.: Tratado de pronóstico y terapeutica en medicina interna 69
 Arbeitsmethoden der Inneren Medizin und ihr verwandter Gebiete. Bd. 1, Lfg. 3 397
 Arends, Johannes: Volkstümliche Namen der Arzneimittel, Drogen, Heilkräuter und Chemikalien. 16., vermehrte u. verb. Aufl. 472

- Aschoff, Jürgen, Bruno Günther u. Kurt Kramer: Energiehaushalt und Temperaturregulation 352
 Ashizawa, Shinroku, u. Tsutomu Kidokoro: Endoscopic color atlas of gastric diseases 433
 Biochemische und klinische Aspekte der Zuckerabsorption 216
 Bankl, H.: Mißbildungen des arteriellen Herzens 398
 Battagay, Raymond: Angst und Sein 72
 Aktuelle Berichte aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 471
 Biochemie und Klinik des Insulinmangels 256
 Bock, Klaus Dietrich: Abc für Hochdruckkranke. 2., überarb. Aufl. 351

- Boylan, John W., Peter Deetjen u. Kurt Kramer: Niere und Wasserhaushalt 255
- Brück, Dietrich: Die Arzthelferin. 12., wesentl. überarb. Aufl. 259
- Brüschke, Gerhard: Moderne Altersforschung 472
- Brüschke, Gerhard, u. Erika Mehls: Das Eisenmangelsyndrom 432
- Burri, C., u. D. Gasser: Der Vena Cava-Katheter 399
- Cooper, Kenneth H.: Bewegungstraining 257
- Current concepts in the management of lymphoma and leukemia 431
- Demling, Ludwig: Der kranke Magen 70
- Moderne Diätetik. 2., völlig neugest. Aufl. 436
- Domagk, Götz F., Josef Eisenburg u. Kurt Kramer: Ernährung, Verdauung, Intermediärstoffwechsel 434
- Drogen unter uns 258
- Cerebrale arterielle Durchblutungsstörungen 168
- Eberhagen, Dietrich: Klinische Chemie und Hämatologie. 2., durchges. Aufl. 432
- Endokrinologie der Entwicklung und Reifung 168
- Engelhardt, Karlheinz: Der Patient in seiner Krankheit 472
- Ergebnisse der Angiologie. Bd. 4 69
- Ergebnisse der gesamten Lungen- und Tuberkuloseforschung. Bd. 20 434
- Erkrankungen der Niere 516
- Parenterale Ernährung 167
- Vascular Factors and Thrombosis 216
- Fettstoffwechselstörungen, ihre Erkennung und Behandlung 470
- Floersheim, G. L.: Transplantationsbiologie 400
- Franke, Manfred: Die medizinischen Probleme des Gesundheitsbegriffes 69
- Ganong, W. F.: Medizinische Physiologie 255
- Gillmann, Helmut: Physikalische Therapie. Grundlagen und Wirkungsweisen. 3., überarb. u. erw. Aufl. 515
- Golding, Douglas N.: Rheumatische Erkrankungen 2., wesentl. erw. dtsh. Aufl. 470
- Greuer, Wilhelm: Taschenbuch der Antibiotika-Therapie. 3., überarb. Aufl. 352
- Haagen, Eugen: Viruskrankheiten des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der experimentellen Forschungsergebnisse. Bd. 2, Lfg. 23 300
- Hafter, Ernst: Praktische Gastroenterologie. 4., Neubearb. u. erw. Aufl. 35
- Handbuch des Diabetes mellitus. Bd. 2 432
- Handbuch der ärztlich geleiteten und betreuten Sanatorien, Kurkliniken, Kuranstalten und Kurheime 260
- Hasselbach, Wilhelm: Muskel 124
- Coronary heart disease 298
- Das Herz des alternden Menschen 299
- Hexoprenalin 70
- Hiemeyer, Volker, Herbert Rasche u. Klaus Diehl: Hämorrhagische Diathesen. Grundlagen — Diagnostik — Therapie 515
- Hienz, Hermann A.: Chromosomen-Fibel 35
- Hoff, Ferdinand: Erlebnis und Besinnung 260
- Hyperlipidämien 432
- Medikamentöse Immunsuppression 34
- Innere Medizin. 3., Neubearb. Aufl. Teil 1 und Teil 2 397
- Intensivtherapie beim akuten Nierenversagen 255
- Intra- und postoperative Zwischenfälle. Bd. 2: Abdomen. 2., überarb. u. erw. Aufl. 33
- Irinoda, Kimiho: Farbatlas der Fundusveränderungen bei Hypertonie 431
- Jaenecke, Jürgen: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie 34
- Jesserer, Hans: Knochenkrankheiten 433
- Kaboth, Werner, u. Herbert Begemann: Blut 400
- Kaloud, Herbert, u. F. Carl Sitzmann: Ergebnisse klinischer und biochemischer Untersuchungen bei einer Sippe mit Erkrankungen an Galaktosämie 257
- Keck, Ernst W.: Pädiatrische Kardiologie 399
- Kellner, Béla: Die Ausbreitung des Krebses 300
- Kisker, K. P.: Medizin in der Kritik 258
- Klepzig, Helmut: Abc für Herz- und Kreislaufkranke. 3., überarb. u. erw. Aufl. 298
- Klinik der Gegenwart. Ergänzungsfg. 23 124
- Klinik der Gegenwart. Ergänzungfg. 24 398
- Kluthe, R., u. H. Quirin: Diätbuch für Nierenkranke. 2., überarb. u. erw. Aufl. 469
- Kochsiek, K., D. Larbig u. D. Harmjanz: Die hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie 300
- Programmierte Krankheitsfrüherkennung 167
- Kuhn, Walther, u. Henner Graeff: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe 352
- Langen, D.: Kompendium der medizinischen Hypnose. 3., völlig neu bearb. Aufl. 436
- Aktuelle Langzeitprobleme in Diagnostik und Therapie 351
- Leber- und Pankreasschäden durch Schock und Narkose 351
- Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung. 2., Neubearb. u. erw. Aufl. 351
- Lehrbuch der Inneren Medizin. Bd. 2. 3., überarb. Aufl. 167
- Leitfaden der Zooanthroposen 35
- Lindemann, Jean: Immunologie 168
- Die Liste Pharmindex. 4. Aufl. 258
- Lüderitz, Bernhard, u. Walter Noder: Die Bedeutung des Verhaltens der Kreislaufgrößen unter körperlicher Arbeit für Prophylaxe und Rehabilitation. II. 399
- Lüth, Paul: Lehren und Lernen in der Medizin 259
- Luisada, Aldo A., u. Gurmukh S. Sainani: Herzdiagnostik 351
- Martin, M., W. Schoop u. E. Zeitler: Thrombolysen bei chronischer Arteriopathie 69
- Matthys, Heinrich: Medizinische Tauchfibel 257
- Maurer, Hans-Joachim, u. Wilhelm Otto: Die Hiaturhernie 435
- Medizin in Forschung und Praxis 1971 33
- 1000 Merksätze Innere Medizin 398
- Was gibt es Neues in der Medizin? 515
- Mertz, Dieter P.: Elektrolytstoffwechsel und arterielle Hypertension 34
- Microcirculation, hemostasis and shock 71
- Monitoring und Herzinfarkt. Vergiftungen. Künstliche Beatmung. Gastrointestinale Blutungen 398
- Gastrointestinal motility 434
- Neumann, Helmut, u. Horst Burg: Lungen- und Herz-Kreislauf-funktion 399
- Allgemeine Neurophysiologie 472
- Die Niere im Kreislauf 435
- Nöcker, Josef: Physiologie der Leibesübungen für Sportlehrer, Trainer, Sportstudenten und Sportärzte. 2., Neubearb. Aufl. 36
- Nomogramme zum Säure-Basen-Status des Blutes und zum Atemgastransport 431
- Nonne, Max: Anfang und Ziel meines Lebens 260
- Ohler, W. G. A.: Leitfaden der Blutstillungs- und Blutgerinnungsstörungen 400
- Parow, Julius: Funktionelle Atmungstherapie. Normalatmung. Fehl-atmung. Atmungsverfall. Asthmatisches Syndrom. Atmungsrehabilitation. 3., Neubearb. Aufl. 515
- Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens 469
- Aktueller Stand der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen 299
- Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie 36
- Platelet adhesion and aggregation in thrombosis: counter-measures 256
- Praxis der Intensivbehandlung. 2., Neubearb. u. erw. Aufl. 33
- Zu aktuellen Problemen der Herz-Kreislauf-Diagnostik und -Therapie 69
- Proceedings of the 4. international congress of nephrology, Stockholm 1969 70
- Proteases and Antiproteases in Cardioangiologie 69
- Rauschmittel 472
- Regulation of gluconeogenesis 471
- Ritter, Ulrich: Erkrankungen des exkretorischen Pankreas 469

- Sanbar, S. S.: Risikofaktor Hyperlipidämie 400
Schlayer, C. R., u. J. Prüfer: Lehrbuch der Krankenernährung.
6., neubearb. Aufl. 352
Schmidt-Voigt, Jürgen: Der Herzanfall 298
Schneider, Max: Einführung in die Physiologie des Menschen.
16., neubearb. Aufl. 351
Schock 71
Schöffling, Karl, Rüdiger Petzoldt u. Annemarie Fröhlich-
Krauel: Der große Ratgeber für Diabetiker 469
Schröder, Hans: Der mechanische Gallenwegverschluss 433
Senn, Hansjörg: Infektabwehr bei Hämoblastosen 432
Pharmacological and clinical significance of pharmacokinetics
71
So, C. S.: Der Herzinfarkt im Elektrokardiogramm 299
Soyka, Dieter: Kurzlehrbuch der klinischen Neurologie
257
Takahashi, Masayoshi: Color atlas of cancer cytology 300
Medikamentöse Therapie bei Nierenerkrankungen 516
Die konservative Therapie der gutartigen Schilddrüsenkrank-
heiten 70
Thrombosis and embolism 124
Touristikmedizin 257
Toxoplasmose. 2., neugest. Aufl. 471
Trencsényi, T., u. B. Keleti: Clinical aspects and epidemiology of
haemorrhagic fever with renal syndrome 435
Truniger, Bruno: Wasser- und Elektrolythaushalt. 3., überarb.
u. erw. Aufl. 471
Uhlenbruck, Gerhard: Immunbiologie 470
Duodenal ulcer 469
Venzmer, Gerhard: Das Phänomen der Hormone 298
Wandrey, Hasso: Diabetes mellitus in Praxis und Forschung
433
Weber, Bruno: Plasmainsulin bei Kindern 436
Das Welthunger-Problem 72

**Sach- und Autorenregister
befinden sich auf Seite 517—525 am Schluß des Jahrganges**

Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Serum-T₃-Spiegel und TRH-Stimulationstest mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung

C. R. Pickardt, K. Horn und P. C. Scriba *

II. Medizinische Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Ein vor kurzem zur Diskussion gestellter Klassifikationsvorschlag der Erkrankungen der Schilddrüse [30] zeigte, daß sich augenblicklich mit den konventionellen Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (Tabelle 1) mehr als 50 verschiedene Schild-

Tabelle 1. Konventionelle Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

1. Schilddrüsenhormonspiegel im Serum:
Proteingebundenes Jod (PB¹²⁷I),
Gesamtthyroxin (kompetitive Protein-Bindungsanalyse)
2. Prozentuale Bindung an Serumproteine:
T₃-in vitro-Test,
dialysierbares T₄
3. Absoluter freier Schilddrüsenhormonspiegel:
Produkt von je einem Resultat aus 1. und 2.,
z. B. aFT₄ oder „Index der freien Schilddrüsenhormone“
4. Radiojodspeicherungskurve (¹³¹J, ¹³²J):
Speicherungshöhe bzw. Initialanstieg, Radiojodumsatz,
T₃-Suppressionstest, TSH-Stimulationstest
5. Szintigraphie (¹³¹J, ^{99m}Tc):
Ggf. mit T₃-Suppression, TSH-Stimulation
6. Methoden zur Erfassung der peripheren Wirkung der Schilddrüsenhormonspiegel:
Grundumsatz, Serumcholesterin, ASR-Zeit

drüsenenerkrankungen differenzieren lassen. Da trotz des großen konventionellen methodischen Aufwandes immer noch wichtige diagnostische Probleme offenbleiben, sollen in diesem Beitrag zwei *neue Methoden* der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik diskutiert werden:

1. TRH-Stimulationstest (Thyrotropin Releasing Hormone) mit radioimmunologischer Bestimmung des Anstiegs der TSH-Spiegel im Serum.

2. Getrennte Bestimmung der Gesamt-Spiegel von Trijodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) im Serum.

Dabei werden folgende *Fragen* in den Vordergrund gestellt:

1. An welchen Punkten ist die konventionelle Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (Tabelle 1) unbefriedigend oder nicht in der Lage, den Schilddrüsenenerkrankungen gerecht zu werden?

2. Welche diagnostischen und therapeutischen Fortschritte zeichnen sich für den praktizierenden Internisten bei Verbreitung dieser Methoden ab?

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 51).

Konventionelle Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Die Probleme der üblichen Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (Tabelle 1) wurden vor kurzem ausführlich dargestellt [37, 45]:

Der *Schilddrüsenhormonspiegel im Serum* läßt sich durch Bestimmung des proteingebundenen Jods erfassen. Etwa 95% aller Hyperthyreosen haben ein erhöhtes PB¹²⁷I. Da es sich hier jedoch nur um eine Jodbestimmung handelt, ist wegen der häufigen Jodverseuchung (Kontrastmittel, Medikamente) ein erhöhtes PB¹²⁷I allein nicht ausreichend für die Diagnose einer Schilddrüsenüberfunktion. Die Schilddrüsenunterfunktion wird mit der PB¹²⁷I-Bestimmung etwas weniger zuverlässig erfaßt. — Die Gesamt-Thyroxin-Bestimmung (Tabelle 1) durch die kompetitive Proteinbindungsanalyse hat den Vorteil der Spezifität. Sie wird sich jedoch noch verbreiteter einführen lassen, wenn das Verfahren automatisiert [18] und damit wirtschaftlicher ist.

Die Methoden zur Erfassung der prozentualen *Bindung der Schilddrüsenhormone an Serumproteine*, vor allem an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), werden aus zwei Gründen ihren diagnostischen Wert behalten: Einmal erlauben sie eine von Jodverseuchungen unabhängige indirekte Erfassung der Schilddrüsenhormonspiegel, zum anderen gestatten sie, Veränderungen des Serumgehaltes an Thyroxin-bindendem Globulin zu erkennen, so z. B. den in der Gravidität oder bei Behandlung mit Antiovalantien erhöhten TBG-Gehalt eines Serums [18, 37, 45].

Das Produkt aus dem Gesamtschilddrüsenhormonspiegel im Serum, z. B. Thyroxin, und dem Ergebnis der Bestimmung der prozentualen Bindung an Serumproteine erlaubt eine Aussage über den *absoluten freien Schilddrüsenhormonspiegel*, welcher biologisch direkt wirksam und diagnostisch damit am interessantesten ist.

Der *Radiojodspeicherungskinetik* (Tabelle 1) wird heute ein geringerer diagnostischer Wert beigemessen als in der Anfangszeit der nuclearmedizinischen Diagnostik. So weiß man, daß die Speicherungshöhe über die Funktion insbesondere bei Jodmangel wenig aussagt [26a, 45]. Ein beschleunigter Radiojodumsatz wird zwar bei ca. 93% der Hyperthyreosen beobachtet, findet sich jedoch auch bei verkleinertem Hormonjodpool, z. B. bei etwa 25% aller blanden Knotenstrumen, nach Strumaresektion oder bei euthyreoter endokriner Ophthalmopathie [27]. Der T₃-Suppressionstest ist da-

gegen zur Sicherung einer Schilddrüsenüberfunktion wertvoll [26b] und hat nur den Nachteil, daß ggf. hyperthyreote Patienten mit Trijodthyronin belastet werden. Der TSH-Stimulationstest erlaubt die Unterscheidung zwischen primärer (thyreogener) und sekundärer (hypophysärer oder hypothalamischer) Hypothyreose.

Das Schwergewicht der nuclearmedizinischen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik liegt heute in der *Szintigraphie*. Diese erlaubt inaktive Areale (kalte Knoten) und funktionell heiße Bezirke zu erkennen. Für die Diagnose des kompensierten autonomen Adenoms ist jedoch zusätzlich der T₃-Suppressionstest, für die des dekompensierten die TSH-Stimulation erforderlich [4, 37, 45].

Einen gewissen Wert haben die Methoden zur Erfassung der *peripheren Wirkung* der Schilddrüsenhormone (Grundumsatz, Serumcholesterin, ASR-Zeit) auch heute noch, wenn die bisher genannten konventionellen Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (Tabelle 1) unbefriedigende Resultate ergeben, z. B. bei der Verlaufsbeurteilung einer Überfunktion unter spezifischer Behandlung. Als allein angewandte Methoden zur Beurteilung einer Schilddrüsenfunktionsstörung reichen sie jedoch nicht aus [37, 45].

TRH-Stimulationstest mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung

Nach Aufklärung der Struktur (L-Pyroglutamyl-Histidyl-Prolinamid) und Synthese des hypothalamischen Thyrotropin Releasing Factor (TRF) steht diese Substanz heute für klinisch-diagnostische Zwecke zur Verfügung [5, 6, 9, 14]. Obwohl mit dem 3-Methyl-TRF eine biologisch noch wirksamere Substanz gefunden wurde [44], ist man heute überwiegend der Meinung, daß der synthetische Thyrotropin-Releasing-Factor das nicht artspezifische Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH) ist. Allerdings stimuliert TRH beim Menschen nicht nur die hypophysäre TSH-, sondern auch die Prolactin-Sekretion [7]. Die bisherigen Untersuchungen zeigen, daß diagnostische Aussagen nach

Belastung mit TRH nur von der radioimmunologischen Bestimmung der Serum-TSH-Spiegel zu erwarten sind. Bei Gesunden bewirkt der kurzfristige TRH-induzierte Anstieg des endogenen TSH keine diagnostisch verwertbare Änderung der peripheren Schilddrüsenhormonspiegel [2, 20, 35]: Allerdings soll das Gesamt-T₃ schon kurz nach dem TSH ansteigen [28a]. Die Voraussetzung für die Verbreitung dieses Funktionstestes in der klinischen Diagnostik ist daher die Einführung von Reagentien bzw. Assay-Kits für die radioimmunologische TSH-Bestimmung und des TRH in den Handel. Die geringen subjektiven Mißempfindungen, die TRH bei schneller intravenöser Injektion als Nebenwirkung verursacht, führten bisher in keinem Fall zu wesentlichen objektiven Störungen [20, 40, 42].

Die TSH-Spiegel sind bei gesunden Personen so niedrig [23, 28], daß sich erniedrigte TSH-Spiegel von normalen nicht mit genügender Zuverlässigkeit unterscheiden lassen. Stimuliert man den Hypophysenvorderlappen durch eine i.v.-TRH-Belastung, so steigen die mittleren basalen TSH-Spiegel der Normalpersonen von 1,6 µU/ml [23] bzw. 3,9 µU/ml [28] auf ca. 10 bis 25 µU/ml (Tabelle 2) an, während dieser TSH-Anstieg bei verminderter hypophysärer TSH-Reserve sowie bei Suppression durch exogen oder endogen erhöhte Schilddrüsenhormonspiegel ausbleibt. Es ist noch ungeklärt, warum die Antwort der TSH-Sekretion auf eine TRH-Stimulation bei der gesunden Frau (Oestrogeneffekt?, Antiovalantien?) etwas höher als beim Mann ist [7, 20, 23, 40]. Als *Routine-TRH-Stimulationstest* scheint sich die i.v. Injektion von 200–500 µg TRH [20] durchzusetzen (TRH-Kurztest [34, 35]), wobei noch offen ist, ob bei mehrstündiger Infusion von TRH bessere diagnostische Aussagen resultieren.

Bestimmung des Gesamt-Trijodthyronins im Serum, physiologische Bedeutung

Eine Reihe von Methoden zur Bestimmung des Gesamt-Trijodthyronins im Serum sind in den letzten Jahren publiziert worden. Zur Abtrennung aus dem

Tabelle 2. Zusammenstellung radioimmunologisch bestimmter TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch TRH

Literatur	Basale TSH-Spiegel (µU/ml)		TSH-Spiegel 30 min nach TRH (µU/ml)		TRH-Dosis (µg)
	♂	♀	♂	♀	
Beckers and Cornette [1]	5,3 (2,5–8,1)		—		400
Beckers et al. [2]	—		25,8		
Bowers et al. [7]	3,0	4,0	17,0	49,0	800
Fleischer et al. [13]	7,0 (2,5–13,5)		13,5 (8,0–22,5)		500
von zur Mühlen et al. [34]	0,2 1,1		12,3 14,3		150 150
Ormston et al. [40] (♂:N=20, ♀:N=25)	1,6 (<0,5–2,8)	1,4 (<0,5–2,7)	9,5 ^a (3,5–15,6)	13,5 ^a (6,5–20,5)	200

^a Stimulierte TSH-Werte wurden 20 min nach TRH-Injektion bestimmt.

Serum bzw. zur getrennten Bestimmung von T_3 und T_4 wurden Papierchromatographie [12, 36, 47, 48, 51], Säulenchromatographie [29], Gaschromatographie (Hollander) und Radioimmunoassay [8, 15a, 32] eingesetzt. Die methodischen Vor- und Nachteile dieser Verfahren wurden an anderer Stelle diskutiert [29]. Man muß noch abwarten, welche der Methoden sich zur breiteren Anwendung am besten eignen wird. Der mit unserer Methode bestimmte Normalwert des Gesamt- T_3 im Serum ist 146 ± 20 ng/100 ml [29]. Er stimmt mit dem radioimmunologisch bestimmten [32] und mit den Werten einer korrigierten Sterling-Methode [12] etwa überein.

Obwohl der T_3 -Gehalt des Serums nur etwa ein Vierzigstel des T_4 -Gehaltes (Tabelle 4) ausmacht [29], ist das T_3 physiologisch sicher von Bedeutung, da seine tägliche Umsatzrate mit etwa 22,6 μ g/d im Vergleich zum Thyroxin (87 μ g/d) verhältnismäßig hoch ist [38] und da T_3 außerdem biologisch etwa 4–5mal wirksamer ist als T_4 . Die Größe des T_3 -Umsatzes verwundert im Hinblick auf den niedrigen Serum- T_3 -Spiegel, läßt sich aber verstehen, wenn man an die geringere Bindung des T_3 an das Thyroxin-bindende Globulin und an die kürzere T_3 -Halbwertszeit denkt [47]. Diese Unterschiede zwischen T_3 und T_4 machen auch verständlich, daß man ihre physiologische Rollen nicht durch die früheren Messungen von endogen mit 131 J markierten Schilddrüsenhormonen (T_3 und T_4) erfassen konnte, da T_3 dabei eine ganz andere spezifische Aktivität als T_4 haben kann. Offen sind noch die Frage, ob T_3 die eigentlich wirksame Form der Schilddrüsenhormone darstellt, also ob T_4 zu T_3 deiodiert werden muß, um wirksam zu sein, und die Frage, ob und wieviel des zirkulierenden T_3 durch periphere Dejodierung aus T_4 entsteht und welcher Anteil des T_3 direkt aus der Schilddrüse kommt.

Diagnostische und therapeutische Probleme bei Hypothyreose

Differenzierung von hypothalamischer und hypophysärer sekundärer Hypothyreose

Bei Patienten mit sekundärer Hypothyreose sind theoretisch folgende zwei Reaktionen auf die TRH-Belastung möglich: Bei hypophysär bedingter sekundärer Hypothyreose sollte der Anstieg der Serum-TSH-Spiegel nach TRH-Stimulation ausbleiben, während man bei hypothalamischer, also „sekundär hypophysärer“ Hypothyreose (Mangel an endogenem TRH) ein normales Ansteigen der TSH-Spiegel nach TRH-Belastung erwarten würde.

Die Differenzierung dieser beiden Typen von sekundärer Hypothyreose erscheint nach der Untersuchung von etwa 40 Patienten mit Tumoren in der Sella-Region schwieriger als zunächst erwartet [41, 42], vgl. [13, 20]: Einige Patienten (Tabelle 3) mit sekundärer Hypothyreose bei Hypophysen-Tumor lassen nämlich noch einen Anstieg der Serum-TSH-Spiegel nach TRH-Belastung erkennen, während Patienten mit hypothalamisch bedingter sekundärer Hypothyreose zum Teil einen erstaunlich hohen Anstieg [42] der Serum-TSH-Spiegel nach TRH-Belastung zeigen (Tabelle 3). Die Erklärung dieser komplizierten Verhältnisse ist noch hypothetisch [42].

Primäre (thyreogene) Hypothyreose

Wie nach den Gesetzen der Rückkopplung von peripherem Schilddrüsenhormon und glandotropen Hormonen (TRH, TSH) zu erwarten [46], ist bei primärer thyreogener Hypothyreose damit zu rechnen, daß der basale TSH-Spiegel bereits erhöht ist. Man fand darüber hinaus einen verstärkten Anstieg der

Tabelle 3. TSH-Anstieg (Δ TSH) 30 min nach i.v. Injektion von 500 μ g TRH bei hypophysären und hypothalamischen Erkrankungen (vgl. [42])

	Patientenzahl (N)	μ U TSH-RSA/ml, Anstieg 30 min nach TRH (Δ TSH)		
		< 2,4	2,4–19,3 Normalbereich; log Verteilung	> 19,3
Normalpersonen (σ N=21, φ N=2)				
Basale TSH-Spiegel: $\bar{x} \pm s = 3,31 \pm 1,23$ μ U/ml	23	1	22	—
Primäre Hypothyreose	3	—	—	3
Intraselläre Tumoren präoperativ				
euthyreot	11	—	10	1
hypothyreot	5	—	5	—
Intraselläre Tumoren postoperativ				
euthyreot	4	3	1	—
hypothyreot	14	10	3	1
Supraselläre Tumoren und hypothalamische Erkrankungen				
euthyreot	1	—	1	—
hypothyreot	11	3 ^a	5	3

^a Diese drei Patienten boten Hinweise auf eine Mitbeteiligung des Hypophysenvorderlappens an ihrer Grundkrankheit.

Serum-TSH-Spiegel nach TRH-Stimulation [3, 7, 20, 24, 28, 34, 35, 40, 42]. Die erhöhten basalen TSH-Spiegel und ihre gesteigerte Stimulierbarkeit dürften eine Verbesserung der *Laboratoriumsdiagnostik der primären Hypothyreose* bedeuten, welche mit konventionellen Methoden (Tabelle 1) nicht in allen Fällen befriedigt [37, 45].

Präklinische Hypothyreose

Unter präklinischer Hypothyreose versteht man ein klinisch asymptomatisches Stadium der Hypothyreose, in welchem die üblichen Schilddrüsenfunktionsteste noch normal ausfallen, bei dem definitionsgemäß aber bereits ein erhöhter TSH-Anstieg nach TRH-Belastung nachweisbar ist. Dabei kann eine Hypercholesterinämie mit erhöhtem Coronar-Risiko bestehen [15, 23, 24, 40, 50]. Daher bemüht man sich heute, die Schilddrüsenunterfunktion möglichst rechtzeitig zu diagnostizieren.

Für *praktische* Belange muß man sich fragen, wann solche „latenten“ Hypothyreosen zu erwarten sind: Mit einer präklinischen Hypothyreose darf man bei Fällen von noch asymptomatischer lymphocytärer Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto) rechnen [15, 24, 37, 45]; blande Struma und behandelte Hyperthyreose s. u. Nach einer Tumorbestrahlung in der Halsregion wegen eines „malignen Lymphoms“ fanden Glatstein u. Mitarb. [16], daß 25 von 174 Patienten klinisch eine Hypothyreose und 77 Patienten (!) einen erhöhten TSH-Spiegel aufwiesen. Es bleibt abzuwarten, ob die Hypercholesterinämie mit dem erhöhten Coronar-Risiko eine Indikation für die TRH-Belastung als Suchtest nach einer präklinischen Hypothyreose darstellen wird [15, 24, 40]. Bei der Schwere der Komplikationen des Myxödems ist die *Frühdiagnose* der Hypothyreose im präklinischen Stadium von großer praktischer Bedeutung.

Trijodthyronin-Spiegel bei primärer Hypothyreose

Abb. 1 zeigt, daß bei thyreogener Hypothyreose trotz praktisch fehlendem T_4 noch eine Restsekretion von T_3 beobachtet werden kann [47, 48]. Wie groß die Zunahme des gesamten, d. h. des freien und protein gebundenen T_3 im Serum sein muß, um eine gegebene Abnahme des totalen, d. h. ebenfalls des freien und proteingebundenen T_4 -Gehalts zu kompensieren, weiß man noch nicht [51]. So können wir zwar das Phänomen der *kompensatorischen T_3 -Sekretion* beschreiben, können aber keine sicheren Aussagen darüber machen, ob diese Patienten noch euthyreot sind. Diese Frage läßt sich voraussichtlich durch die TRH-Belastung indirekt beantworten. Bei Euthyreose sollte man einen normalen, bei Hypothyreose einen gesteigerten TSH-Anstieg erwarten.

Substitutionstherapie der Hypothyreose

Die optimale Substitutionsbehandlung einer Hypothyreose ist nicht ohne weiteres mit konventionellen

Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik zu kontrollieren [19, 37, 45]. Man wird die Vollsubstitution einer Hypothyreose in Zukunft zusätzlich auch mit der Normalisierung des erhöhten TSH-Anstieges nach TRH-Belastung bestätigen können [24, 35].

Zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der blanden Struma

Ist der Patient mit blander Struma euthyreot?

Patienten mit diffuser oder knotiger blander Struma haben im Mittel niedrigere Werte des protein gebundenen Jods ($PB^{127}I$) und des T_3 - in vitro-Tests als Normalpersonen [27, 45]. Diese Befunde wiesen auf einen gewissen Schilddrüsenhormonmangel hin. Im Gegensatz dazu wirken die Patienten mit blander Struma klinisch euthyreot und haben im Mittel normale Serum-Cholesterinspiegel [27].

Kompensatorische T_3 -Mehrsekretion bei blander Struma

Die Bestimmung der Gesamt-Spiegel von T_3 und T_4 im Serum der Patienten mit blander Struma zeigte, daß die T_4 -Spiegel im Mittel gegenüber Normalpersonen signifikant erniedrigt sind, während die T_3 -Spiegel signifikant erhöht sind (Tabelle 4). Dementsprechend

Tabelle 4. Gesamt-Spiegel von T_4 und T_3 sowie $T_3:T_4$ -Verhältnis im Serum bei Normalpersonen und Patienten mit blander Struma. Bei blander Struma ist der $T_3:T_4$ -Quotient signifikant erhöht [29]

	Normalpersonen ($\bar{x} \pm s$, N=23)	Blande Strumen ($\bar{x} \pm s$, N=43)	Signi- fikanz
T_4 ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	$7,65 \pm 1,07$	$6,19 \pm 1,42$	$p < 0,0005$
T_3 ($\text{ng}/100 \text{ ml}$)	146 ± 20	171 ± 41	$p < 0,005$
$T_3:T_4$ (μg)	$(19,6 \pm 4,1) \times 10^{-3}$	$(28,8 \pm 8,9) \times 10^{-3}$	$p < 0,0005$
$T_3:T_4$ (M)	1:43,9	1:30,3	

ist der T_3/T_4 -Quotient bei Kropfpatienten im Verhältnis zu Normalpersonen erhöht ([29], Hollander in [48]). Da wir unter Berücksichtigung der Serum-proteinbindungsverhältnisse nicht wissen, welcher T_3 -Anstieg welchen T_4 -Abfall zu kompensieren vermag (s. o.), sei zunächst noch offengelassen, ob der Patient mit blander Struma wirklich euthyreot ist.

TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation bei Struma-Patienten

Eine Antwort auf die Frage, ob Struma-Patienten euthyreot sind, dürfte die Bestimmung des TSH-Anstieges nach TRH-Stimulation bringen. Ein normaler Anstieg würde dafür sprechen, daß die Patienten euthyreot sind. Die Literatur ist in diesem Punkt noch nicht eindeutig. Einige Autoren fanden normale basale

Serum-TSH-Spiegel, eine normale Produktionsrate und Umsatzrate von TSH und einen normalen Anstieg der TSH-Spiegel nach TRH-Belastung [1, 2, 3, 23, 53]. Andere Autoren zeigten, daß bei Struma-Patienten eine negative Korrelation zwischen $PB^{127}I$ -Werten und basalem TSH-Spiegel bzw. -Anstieg besteht [10, 11], d. h., je niedriger bei einer blanden Struma der Gesamt-Schilddrüsenhormongehalt ist, desto eher ist damit zu rechnen, daß die TSH-Sekretion gesteigert ist. *Praktisch* bedeutet das, daß auch bei Patienten mit blander Struma in manchen Fällen mit einer präklinischen Hypothyreose zu rechnen ist. Pathophysiologisch ist interessant, daß bei bestehendem Kropf offenbar in der Regel der TSH-Spiegel nicht erhöht ist, während beim Entstehen einer Struma, z. B. bei antithyreoidaler Therapie, sehr wohl erhöhte TSH-Spiegel gefunden wurden [39].

Wenn auch die pathophysiologische Rolle des TSH für das Entstehen und Persistieren einer Struma noch nicht ganz geklärt ist, so wird sich an der praktischen Bedeutung der konservativen Therapie der blanden Struma und der Rezidiv-Prophylaxe nach Strumaresektion mit Schilddrüsenhormonen nichts ändern.

TSH-Sekretion und Serum- T_3 bei Jodmangel

Beckers u. Mitarb. fanden [1, 2], daß die Produktionsrate und die Umsatzrate von TSH in Belgien höher sind als in den USA. Die Autoren bringen das beobachtete Phänomen in Zusammenhang mit der in Belgien im Vergleich zu den USA sehr viel niedrigeren täglichen Jodaufnahme. Wir wissen noch nicht, ob auch in Deutschland bei örtlichen *Unterschieden der Jodzufuhr* regional verschiedene *TSH-Spiegel* bzw. Antworten der TSH-Sekretion auf die TRH-Stimulation zu finden sind. Ebenso muß zunächst noch offenbleiben, ob eine TSH-Mehrsekretion einen Einfluß auf das Verhältnis von T_3 zu T_4 hat.

Erste Befunde sprechen dafür, daß bei *Jodmangel* T_3 gegenüber T_4 bevorzugt gebildet wird. So fand sich bei Normalen mit einer täglichen Jodaufnahme unter $50 \mu\text{g/d}$ ein Anstieg des Serum- T_3 -Spiegels [32]. Pineda u. Mitarb. [43] zeigten, daß hyperthyreote Patienten bei Jodmangel relativ häufig nicht erhöhte Werte des $PB^{127}I$ haben. In der eigenen Gruppe fällt seit Jahren auf, daß der in München gefundene Normalbereich des $PB^{127}I$ mit $3,1-6,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ etwas niedriger ist, als der von anderen Autoren mit $4-8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ angegebene [37, 45]. In München liegt die mittlere tägliche Jodausscheidung bei etwa $40 \mu\text{g/d}$. Die tägliche Jodzufuhr sollte bei der Angabe von Normalwerten für Gesamt-Spiegel von T_3 und T_4 im Serum wohl beachtet werden [29].

Probleme der Diagnostik und Behandlung der Hyperthyreose

TSH-Sekretion bei Hyperthyreose

Eine außerordentlich seltene Sonderform [30] der Schilddrüsenüberfunktion wird durch das Hypo-

physenvorderlappenadenom mit TSH-Sekretion [25] hervorgerufen. Für alle anderen Formen der Schilddrüsenüberfunktion gilt, daß die basalen TSH-Spiegel erniedrigt bzw. im Normalbereich sind und sich durch TRH-Stimulation kein Anstieg der TSH-Sekretion hervorrufen läßt [7, 12, 20, 28, 34, 35, 39, 40]. Der *fehlende TSH-Anstieg nach TRH-Belastung* ist bei der Hyperthyreose so sicher zu finden, daß eine positive TSH-Antwort gegen die *Diagnose* einer Hyperthyreose sprechen soll. Dieses diagnostische Kriterium kann wahrscheinlich die Verdachtsdiagnose bei den Fällen bestätigen, bei denen die konventionellen Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (Tabelle 1) die Schilddrüsenüberfunktion nicht mit Sicherheit diagnostizieren lassen. — Aufgrund dieser Ergebnisse kann man wohl endgültig feststellen, daß das TSH keine pathogenetische Rolle für die Schilddrüsenüberfunktion spielt [46].

T_3 - und T_4 -Spiegel bei Hyperthyreose

In diesem Abschnitt soll nur auf die Form der Hyperthyreose, welche mit endokriner Ophthalmopathie und Dermatopathie einhergehen kann [30], also in der bisher üblichen Nomenklatur dem Morbus Basedow entspricht [45], und nicht auf das autonome Adenom mit Hyperthyreose [30] eingegangen werden. In der Mehrzahl dieser Fälle von Schilddrüsenüberfunktion findet sich sowohl ein erhöhter T_3 - als auch T_4 -Spiegel [29, 47–49, 51]. Bei diesen Patienten ergeben die Bestimmungen des proteingebundenen Jods und des T_3 -in vitro-Tests in aller Regel erhöhte Werte [45]. In Zukunft ist damit zu rechnen, daß aber eine andere Gruppe von Hyperthyreosen, deren zahlenmäßige Bedeutung noch nicht abzuschätzen ist, eine größere Rolle spielen wird: die sog. T_3 -Thyreotoxikose.

T_3 -Thyreotoxikose

Die Arbeiten der letzten Jahre haben gezeigt, daß es offenbar Fälle gibt, bei denen eine Schilddrüsenüberfunktion bei normalem Serum- T_4 -Gehalt durch einen disproportioniert erhöhten Spiegel des biologisch wirksameren Trijodthyronins im Serum bedingt ist [29, 32, 36, 47–49, 51]. Dabei darf der T_3 -Spiegel niemals allein betrachtet werden, da er bei erniedrigtem T_4 -Gehalt als Kompensationsversuch der Schilddrüse zur Erhaltung einer Euthyreose erhöht sein kann. Das dürfte bei Jodmangel [32], bei der blanden Struma [29] und vermutlich auch bei der präklinischen Hypothyreose der Fall sein. Das dritte Kriterium der Diagnose einer T_3 -Thyreotoxikose ist, daß auch der Gehalt des Serums an Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) normal ist [47, 48, 51, 52].

Da die direkte Bestimmung des TBG nur in wenigen Laboratorien zur Verfügung steht, dieses aber beispielsweise sowohl bei Antiovalantien-Behandlung erhöht, als auch genetisch bedingt erniedrigt sein kann [52], darf als indirekter Hinweis auf das Vorliegen normaler TBG-Spiegel ein normaler Ausfall des T_3 -in vitro-Tests akzeptiert werden [47–49, 51, 52]. Die

Interpretation der gemessenen Gesamt-Spiegel von T_3 und T_4 und vor allem ihre Äquivalenz unter Bezug auf die Proteinbindung ist immer noch mit gewissen Schwierigkeiten belastet (s.o.). Daher muß man froh sein, daß mit zwei weiteren Untersuchungsmethoden die Diagnose einer T_3 -Thyreotoxikose untermauert werden kann: Bei T_3 -bedingter Hyperthyreose findet man sowohl einen negativen T_3 -Suppressionstest (Nuclearmedizin) als auch ein Ausbleiben des TSH-Anstieges auf die TRH-Stimulation hin [24, 40, 48, 49].

Die klinische Bedeutung der T_3 -Thyreotoxikose ist noch nicht mit Sicherheit zu beurteilen. Man kann auch bisher lediglich als Tatsache festhalten, daß die T_3 -Thyreotoxikose bei hyperthyreoter Knotenstruma [30] offenbar häufiger zu finden ist als bei hyperthyreoter diffuser Struma [32, 48, 49]. Ferner muß man diskutieren, ob der Jodmangel das Auftreten einer Hyperthyreose als T_3 -Thyreotoxikose begünstigt [43, 48].

Therapeutische Probleme bei Hyperthyreose

Drei Probleme sollen hier kurz besprochen werden:

1. Zeitpunkt der Remission einer Hyperthyreose bei spezifischer Therapie [37, 45] und der Notwendigkeit einer zusätzlichen Schilddrüsenhormonbehandlung?
2. Rezidiv-Gefahr bei Hyperthyreose?
3. Entwicklung einer Hypothyreose bei Behandlung einer Hyperthyreose?

Bei *antithyreoidaler Therapie* sinken der Gesamt-Schilddrüsenhormon-Spiegel ($PB^{127}I$) und das absolute freie Thyroxin mit einer Halbwertszeit von 10 bzw. etwa 7 Tagen ab [33]. Trotz Kenntnis dieser Daten ist es in vielen Fällen durchaus schwer, den Zeitpunkt zu erkennen, an dem die antithyreoidale Therapie zwar den Schilddrüsenhormonüberschuß normalisiert, eine Unterbrechung dieser Behandlung aber ein Rezidiv zur Folge hätte. Die Bestimmung dieses Zeitpunkts ist jedoch von therapeutischer Bedeutung, um zeitgerecht mit der zusätzlichen Schilddrüsenhormontherapie zu beginnen und damit ggf. das Entstehen oder die Verschlechterung einer endokrinen Ophthalmopathie und einer Struma zu vermeiden. Vorläufige Ergebnisse (Abb. 1) lassen erkennen, daß man vermutlich *zwei Patientengruppen* unterscheiden muß: Bei den einen nehmen sowohl T_3 - als auch T_4 -Spiegel *parallel* bis zum Erreichen euthyreoter Werte ab, während bei den anderen zuerst der Thyroxin-Spiegel mit einer den $PB^{127}I$ -Werten entsprechenden Halbwertszeit [33] normalisiert wird, die T_3 -Spiegel aber zunächst *noch erhöht* sind. Diese durch „noch erhöhte T_3 -Sekretion“ bei bereits normalisiertem T_4 -Spiegel unterhaltene Hyperthyreose [29, 48] könnte eine Erklärung für folgende Beobachtung bieten. Bei einigen Patienten fehlt unter antithyreoidaler Therapie auch nach Unterschreiten der normalen T_4 -Werte der Anstieg der TSH-Spiegel nach TRH-Stimulation [35]. Das Ergebnis dieser Autoren [35] kann allerdings auch als eine Langzeit-Suppression der TSH-Sekretion des Hypophysenvorderlappens durch die erhöhten Schilddrüsenhor-

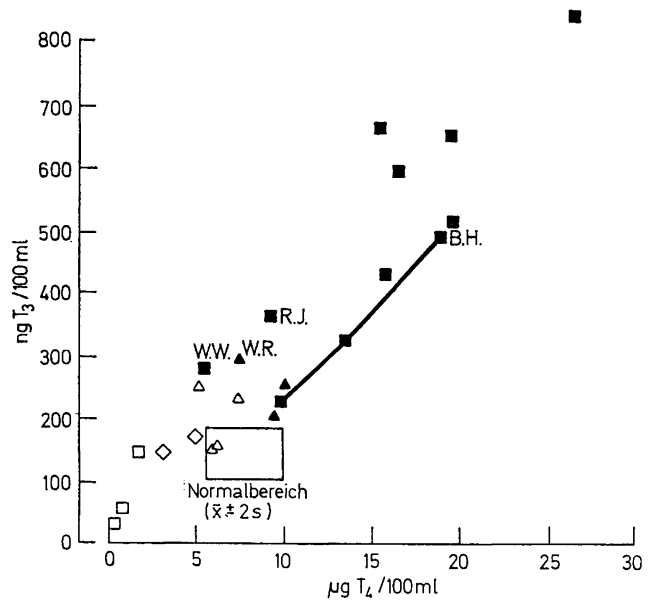


Abb. 1. Gesamt-Spiegel von T_3 und T_4 im Serum bei Hyper- und Hypothyreose. Das Rechteck stellt die Normalbereiche für das Serum- T_3 und - T_4 von gesunden Kontrollpersonen [29] dar. Patienten mit „Morbus Basedow“ (■) haben meistens erhöhte T_3 - und T_4 -Werte. Eine Patientin (B. H.) mit Morbus Basedow zeigte ein paralleles Absinken der T_4 - und T_3 -Spiegel unter zwoöchiger Favistan-Behandlung. Beispiele für eine T_3 -Thyreotoxikose sind vermutlich der Patient R. J., der 5 Monate nach Radiojod-Therapie noch hyperthyreot war, sowie der Patient W. W., der postoperativ in eine thyreotoxische Krise kam, nachdem er vor der Strumaresektion unzureichend mit Favistan vorbehandelt war, und ferner einer (W. R.) von 3 Patienten mit autonomem Adenom mit Hyperthyreose (▲), dessen T_3 -Spiegel deutlich erhöht und dessen T_4 normal war. — Die T_3 - und T_4 -Spiegel der Fälle von autonomem Adenom ohne Hyperthyreose (△) entsprechen [29] denen der Patienten mit blander Struma (Tabelle 4). — Zwei Fälle von primärer (□) bzw. sekundärer (◇) Hypothyreose zeigen noch normale T_3 -Werte bei deutlich erniedrigten T_4 -Spiegeln. (Beobachtungen mit T. Ruhl [29])

monspiegel der Hyperthyreose analog zur ACTH-Suppression nach Corticoid-Dauertherapie interpretiert werden.

Praktisch wird sich in Zukunft durch Bestimmung der T_3 -Spiegel und der TSH-Antwort nach TRH-Stimulation der *Zeitpunkt der Remission* einer Hyperthyreose und möglicherweise auch die *Gefahr eines Rezidivs* nach antithyreoidaler Langzeit-Therapie, subtotaler Strumaresektion oder Radiojod-Behandlung besser beurteilen lassen. Eine sichere Voraussage, ob ein Rezidiv einer Hyperthyreose nach spezifischer Behandlung droht, ist immer noch nicht möglich [21, 32, 37, 45, 48].

Die Häufigkeit der *Hypothyreose nach Behandlung* einer Hyperthyreose durch antithyreoidale Substanzen, Radiojod oder subtotale Strumaresektion wird in der Literatur sehr verschieden angegeben [17, 26, 37, 45]. Sie schwankt je nach Autor und Behandlungsmethode zwischen 5 und 50%. Bei Bestimmung der T_3 -Spiegel und der TSH-Antwort auf TRH-Stimulation wird man in Zukunft folgende *Stadien im Verlauf der Behandlung einer Hyperthyreose* unterscheiden können:

1. T_4 und T_3 noch erhöht: noch Hyperthyreose.
2. T_4 normalisiert, T_3 noch erhöht: noch „ T_3 -Hyperthyreose“.
3. T_4 bereits erniedrigt, T_3 normal oder noch erhöht: kompensatorische T_3 -Mehrsekretion? Euthyreose?
4. T_4 und T_3 normal: Euthyreose.
5. TSH-Anstieg bei TRH-Belastung bereits erhöht, ohne klinische Zeichen einer Hypothyreose: präklinische Hypothyreose (s. o.).
6. Manifeste, auch durch konventionelle Methoden zu sichernde Hypothyreose.

Auch bei der hier angeführten Form der asymptomatischen präklinischen Hypothyreose ist die *Frühdiagnose* zur Vermeidung der Komplikationen des Myxödems wünschenswert.

Euthyreote endokrine Ophthalmopathie

Einige Fälle von endokriner Ophthalmopathie können primär euthyreot verlaufen. Diese Patienten haben nach der konventionellen Diagnostik ($PB^{127}I$, Gesamt-Thyroxin, T_3 -in vitro-Test) normale Schilddrüsenhormonwerte bei meist beschleunigtem Radiojod-Umsatz und nicht immer fehlender [26b] T_3 -Supprimierbarkeit (Radiojodspeicherungstest) und sind zumindest zum großen Teil auch klinisch euthyreot [45]. Die Behandlung dieser Patienten kann ausgesprochen schwierig sein: Durch geringe Dosen von Schilddrüsenhormonen wird ein Teil von ihnen hyperthyreot. In dieser Gruppe von problematischen „Schilddrüsen-erkrankungen“ [30, 37, 45] könnten sich weitere Fälle von T_3 -Thyreotoxikose verbergen, wobei zu hoffen ist, daß wirklich euthyreote Fälle einen normalen TSH-Anstieg bei TRH-Belastung aufweisen und larvierte Hyperthyreosen durch fehlende Stimulierbarkeit zu erkennen sein werden [31].

Autonomes Adenom der Schilddrüse

Der szintigraphische Befund eines heißen Knotens, dessen Autonomie durch einen zusätzlichen T_3 -Suppressionstest bzw. TSH-Stimulationstest zu sichern ist [4, 37, 45], beweist noch nicht das Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion. Zeidler u. Mitarb. [54] fanden nur bei etwa 20% von 108 gesicherten autonomen Adenomen die Zeichen einer Schilddrüsenüberfunktion. Wir werden in Zukunft, so wie bisher, autonome Adenome der Schilddrüse *ohne Hyperthyreose* von solchen mit Hyperthyreose [40] unterscheiden müssen. Die autonomen Adenome *mit Hyperthyreose* müssen in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die einen sind durch konventionelle Methoden der Schilddrüsenhormonbestimmung (Tabelle 1) als hyperthyreot zu erkennen; die anderen erfüllen z. T. die Kriterien einer T_3 -Hyperthyreose (s. o.). Die T_3 -Thyreotoxikose (Abb. 1) ist nach den bisher vorliegenden Mitteilungen gerade auch beim autonomen Adenom zu erwarten [32]. Auch bei diesem Krankheitsbild, dem autonomen Adenom der Schilddrüse, wird für die Frage, ob eine Hyperthyreose oder eine Euthyreose vorliegt, der Ausfall des

TRH-Stimulationstests wesentlich sein: Bei Hyperthyreose ist ein Ausbleiben des TSH-Anstieges zu erwarten, während das „autonome Adenom“ ohne Hyperthyreose einen normalen Anstieg der TSH-Spiegel zeigen sollte.

Zusammenfassung. Es werden zwei neue Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik diskutiert, die Bestimmung des Gesamt-Trijodthyronins im Serum und der TRH-Stimulationstest mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung. Diese Verfahren ermöglichen neue diagnostische Aussagen zu Fragen, welche durch die konventionelle Schilddrüsenfunktionsdiagnostik nur unbefriedigend zu beantworten waren: Differenzierung von hypothalamischer und hypophysärer sekundärer Hypothyreose, Diagnose von primärer und präklinischer Hypothyreose, Kontrolle der Substitutionstherapie des Myxödems, Schilddrüsenfunktionslage bei blander Struma (kompensatorische T_3 -Mehrsekretion), fehlende Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei Hyperthyreose, T_3 -Thyreotoxikose, Kontrolle der Therapie der Hyperthyreose, euthyreote endokrine Ophthalmopathie und autonomes Adenom der Schilddrüse.

Literatur

1. Beckers, C., Cornette, C.: J. clin. Endocr. **32**, 852 (1971).
2. Beckers, C., Cornette, C., Maskens, A.: Abstract, 53. Meet. Endocr. Soc., San Francisco, 1971.
3. Beckers, C., Machiels, J., Soye, C., Cornette, C.: Horm. Metab. Res. **3**, 34 (1971).
4. Börner, W., Moll, E., Rauh, E., Pöhner, A., Grehn, S., Ruppert, G.: Dtsch. med. Wschr. **96**, 1707 (1971).
5. Bøler, J., Enzmann, F., Folkers, K., Bowers, C. Y., Schally, A. V.: Biochem. biophys. Res. Commun. **37**, 705 (1969).
6. Bowers, C. Y., Schally, A. V., Enzmann, F., Bøler, J., Folkers, K.: Endocrinology **86**, 1143 (1970).
7. Bowers, C. Y., Friesen, H. G., Hwang, P., Guyda, H. J., Folkers, K.: Biochem. biophys. Res. Commun. **45**, 1033 (1971).
8. Brown, B. L., Ekins, R. P., Ellis, S. M., Reith, W. S.: Nature (Lond.) **226**, 359 (1970).
9. Burgus, R., Dunn, T. F., Desiderio, D., Ward, D. N., Vale, W., Guillemin, R.: Nature (Lond.) **226**, 34 (1970).
10. Coble, Y. D., Jr., Kohler, P. O.: J. clin. Endocr. **31**, 220 (1970).
11. Delange, F., Hershman, J. M., Ermans, A. M.: J. clin. Endocr. **33**, 261 (1971).
12. Fisher, D. A., Dussault, J. H.: J. clin. Endocr. **32**, 675 (1971).
13. Fleischer, N., Lorente, M., Hauger-Kleve, J., Calderon, M.: Abstract, 53. Meet. Endocr. Soc., San Francisco, 1971.
14. Folkers, K., Enzmann, F., Bøler, J., Bowers, C. Y., Schally, A. V.: Biochem. biophys. Res. Commun. **37**, 123 (1969).
15. Fowler, P. B. S., Swale, J., Andrews, H.: Lancet **1970** **II**, 488.
- 15a. Gharib, H., Ryan, R. J., Mayberry, W. E., Hockert, T.: J. clin. Endocr. **33**, 509 (1971).
16. Glatstein, E., McHardy-Young, S., Brast, N., Eltringham, J. R., Kriss, J. P.: J. clin. Endocr. **32**, 833 (1971).
17. Goolden, A. W. G., Fraser, T. R.: Brit. med. J. **1969** **III**, 442.
18. Habermann, J., Henner, J., Horn, K., zur Horst, I., Scriba, P. C.: Acta endocr. (Kbh.), Suppl. **159**, 7 (1972).
19. Hackenberg, K., Grunewald, W., Gertz, H., Reinwein, D.: Dtsch. med. Wschr. **96**, 1375 (1971).
20. Haigler, E. D., Jr., Pittman, J. A., Jr., Hershman, J. M., Baugh, C. M.: J. clin. Endocr. **33**, 573 (1971).

21. Hales, I., Stiel, J., Reeve, T., Heap, T., Myhill, J.: *J. clin. Endocr.* **29**, 998 (1969).
22. Hall, R., Amos, J., Garry, R., Buxton, R. L.: *Brit. med. J.* **1970II**, 274.
23. Hall, R., Amos, J., Ormston, B. J.: *Brit. med. J.* **1971I**, 582.
24. Hall, R.: The clinical significance of the TRH. Symposium, VIII. *Acta endocr. Congr.*, Copenhagen, 1971.
25. Hamilton, C. R., Adams, L. C., Maloof, F.: *New. Engl. J. Med.* **283**, 1077 (1970).
26. Hedley, A. J., Flemming, C. J., Chesters, M. I., Michie, W., Crooks, J.: *Brit. med. J.* **1970I**, 519.
- 26a. Heinze, H. G., Frey, K. W., Scriba, P. C.: *Fortschr. Röntgenstr.* **108**, 596 (1968).
- 26b. Heinze, H. G., Pabst, H. W., Sonntag, A.: *Münchn. med. Wschr.* **110**, 1875 (1968).
27. Heinze, H. G., Beckebans, J., Frey, K. W., Pabst, H. W., Richter, J., Schwarz, K., Scriba, P. C.: *Fortschr. Röntgenstr.* **110**, 717 (1969).
28. Hershman, J. M., Pittman, J. A.: *Ann. intern. Med.* **74**, 481 (1971).
- 28a. Hollander, C. S., Mitsuma, T., Shenkman, L., Woolf, P., Gershengorn, M. C.: *Science* **175**, 209 (1972).
29. Horn, K., Ruhl, T., Scriba, P. C.: *Z. klin. Chem.* **10**, 99 (1972).
30. Klein, E., Krüskemper, H.-L., Reinwein, D., Schwarz, K., Scriba, P. C.: *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 752 (1971).
31. Lawton, N. F., Ekins, R. P., Nabarro, J. D. N.: *Lancet* **1971II**, 14.
32. Mitsuma, T., Nihei, N., Colucci, J., Thaw, C., Nadel, H., Gershengorn, M. C., Hollander, C. S.: Abstract, 53. Meet. *Endocr. Soc.*, San Francisco, 1971.
33. Morgner, K. D., Gillich, K. H., Herrmann, J., Kaletsch, B., Krüskemper, H. L.: *Klin. Wschr.* **48**, 986 (1970).
34. Mühlen, A. von zur, Hesch, R. D., Emrich, D., Creutzfeldt, W.: *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 2623 (1970).
35. Mühlen, A. von zur, Emrich, D., Hesch, R. D., Köbberling, J.: *Acta endocr. (Kbh.)* **67**, 669 (1971).
36. Naumann, J. A., Naumann, A., Werner, S. C.: *J. clin. Invest.* **46**, 1346 (1967).
37. Oberdisse, K., Klein, E.: *Die Krankheiten der Schilddrüse*. Stuttgart: Thieme 1967.
38. Oddie, T. H., Fisher, D. A., Dussault, J. H., Thompson, C. S.: *J. clin. Endocr.* **33**, 653 (1971).
39. Odell, W. D., Wilber, J.F., Utiger, R.: *Recent Progr. Hormone Res.* **23**, 47 (1967).
40. Ormston, B. J., Garry, R., Cryer, R. J., Besser, G. M., Hall, R.: *Lancet* **1971II**, 10.
41. Pickardt, C. R., Geiger, W., Horn, K., Müller, O. A., Souvatzoglou, A., Scriba, P. C.: TRF bei der Diagnostik von hypothalamisch-hypophysären Tumoren. TRF-Symposium, Mainz, 1971 (im Druck).
42. Pickardt, C. R., Geiger, W., Fahlbusch, R., Scriba, P. C.: *Klin. Wschr.* **50**, 42 (1972).
43. Pineda, G., Silva, E., Gianetti, A., Stevenson, C., Barzellatto, J.: *J. clin. Endocr.* **30**, 120 (1970).
44. Rivier, J., Burgus, R., Vale, W.: Abstract, 53. Meet. *Endocr. Soc.*, San Francisco, 1971. *Endocrinology* **89**, 1485 (1971).
45. Scriba, P. C.: Schilddrüsenkrankheiten. In: Schwarz, K. und P. C. Scriba, *Endokrinologie für die Praxis*. München: Lehmanns 1970.
46. Scriba, P. C., Werder, K. v., Schwarz, K., (Red.): *Hypothalamus und Hypophyse*. In: Siegenthaler, W., *Klinische Pathophysiologie*, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme (im Druck).
47. Sterling, K., Bellabarba, D., Newman, E. S., Brenner, M.A.: *J. clin. Invest.* **48**, 1150 (1969).
48. Sterling, K.: *Recent Progr. Hormone Res.* **26**, 249 (1970).
49. Sterling, K., Refetoff, S., Selenkow, H. A.: *J. Amer. med. Ass.* **213**, 571 (1970).
50. Vanhaelst, L., Neve, P., Chailly, P., Bastenie, P. A.: *Lancet* **1967II**, 800.
51. Wahner, H. W., Gorman, C. A.: *New Engl. J. Med.* **284**, 225 (1971).
52. Wahner, H. W., Emslander, R. F., Gorman, C. A.: *J. clin. Endocr.* **33**, 93 (1971).
53. Wahner, H. W., Mayberry, W. E., Gaitan, E., Gaitan, J. E.: *J. clin. Endocr.* **32**, 491 (1971).
54. Zeidler, U., Krüskemper, H. L., Dowidat, H. J., Fritz, H.: *Med. Klin.* **64**, 1963 (1969).

Dr. med. Renate C. Pickardt
 Dr. med. Klaus Horn
 Prof. Dr. med. Peter C. Scriba
 II. Medizinische Klinik der Universität
 D-8000 München 2, Ziemssenstraße 1
 Deutschland