

zing leukocytes. J. exp. Med. **110**, 969 (1959). — [7] ALTMAN, K. I., and S. N. SWISHER: Incorporation of acetate-2-<sup>14</sup>C into human erythrocyte stroma as a function of storage. Nature (Lond.) **174**, 459 (1954). — [8] ROWE, C. E.: Phospholipid metabolism in human erythrocytes. Biochem. J. **71**, 1p (1959). — [9] LYNEN, F., I. HOPPER-KESSEL u. H. EGGERER: Zur Biosynthese der Fettsäuren. III. Die Fettsäuresynthetase der Hefe und die Bildung enzymgebundener Acetessigsäure. Biochem. J. **340**, 95 (1964). — [10] LYNEN, F.: Biosynthesis of saturated fatty acids. Fed. Proc. **20**, 941 (1961). — [11] WAKIL, S. J., and J. GANGULY: On the mechanism of fatty acid synthesis. J. Amer. chem. Soc. **81**, 2597 (1959). — [12] BORTZ, W., S. ABRAHAM, I. L. CHAIKOFF, and W. E. DOZIER: Fatty acid synthesis from acetate by human liver homogenate fractions. J. clin. Invest. **41**, 860 (1962). — [13] LÖHR, G. W., u. H. D. WALLER:

Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. In: Methoden der enzymatischen Analyse (Hrsg. H. U. BERGMAYER), p. 748f., Weinheim: Verl. Chemie 1962. — [14] KAUFMAN, S., C. GILVARG, O. CORI, and S. OCHOA: Enzymatic oxidation of  $\alpha$ -ketoglutarate and coupled phosphorylation. J. biol. Chem. **203**, 869 (1962). — [15] EGGERER, H., u. F. LYNEN: Zur Biosynthese der Fettsäuren. II. Synthese und Eigenschaften von S-Malonyl-Coenzym-A. Biochem. Z. **335**, 540 (1962). — [16] MATSUHASHI, M., S. MATSUHASHI u. F. LYNEN: Zur Biosynthese der Fettsäuren. IV. Acetyl-Co-A Carboxylase aus Hefe. Biochem. Z. **340**, 243 (1964).

Dr. R. AUER  
Medizinische Universitätsklinik  
74 Tübingen

### Klinische Bedeutung der Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration \* \*\*

P. C. SCRIBA,, H. G. HEINZE, R. LANDGRAF, K. W. FREY und K. SCHWARZ

II. Medizinische Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL),  
Institut und Poliklinik für physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. H. VON BRAUNBEHRENS)

Methoden zur Bestimmung der Bindung von Schilddrüsenhormonen an die Eiweißkörper des Blutes [1—12] haben in zunehmendem Maße an Bedeutung für die Klinik gewonnen. Eine Methode zur gleichzeitigen Bestimmung des sog. freien und des proteingebundenen Anteils von in vitro zugesetztem L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod (T<sub>3</sub>-<sup>131</sup>J) im Serum mittels Dextran-Gel-Filtration wurde von uns früher beschrieben [12]. Das Verfahren wurde bei Patienten mit normaler, gesteigerter und verminderter Schilddrüsenfunktion angewandt und die Ergebnisse mit den Resultaten der Bestimmung des proteingebundenen Jods (PB<sup>127</sup>I) nach BARKER [12, 13] und der üblichen <sup>131</sup>Jodspeicherungsteste verglichen. Damit sollte Aufschluß über die korrelative klinische Wertigkeit der genannten Methoden gewonnen werden. — Für die klinische Diagnostik sind Patienten ein besonderes Problem, bei denen komplizierende Faktoren, wie ein endokriner Exophthalmus, eine vorausgegangene schilddrüsen-spezifische Behandlung oder auch eine Jodapplikation (Röntgenkontrastmittel) die übliche Diagnostik erschweren oder unmöglich machen. Die Bedeutung der Methode der Dextran-Gel-Filtration [12] für die Beurteilung dieser Fälle sollte bei den hier beschriebenen Untersuchungen bestimmt werden.

#### Methoden und Präparate

Die Bestimmung des sog. freien und des proteingebundenen Anteils an T<sub>3</sub>-<sup>131</sup>J im Serum mittels Dextran-Gel-Filtration, die sog. Verdrängungsversuche, die Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum (PB<sup>127</sup>I), die statistischen Methoden und die verwandten Präparate wurden früher beschrieben [12].

Die Durchführung der <sup>131</sup>Jodspeicherungsteste erfolgte in konventioneller Weise [14, 15]. Das verabfolgte <sup>131</sup>Jod ist im Text dieser Arbeit der Kürze halber als „Dosis“ bezeichnet, ein Ausdruck, der nicht mit dem in der Radiologie gebräuchlichen Dosisbegriff zu verwechseln ist. Form, Lage und Größe der Schilddrüse wurden szintigraphisch mit Hilfe eines Siemens-Nucleographen mit dem Pulszeitanalysator bestimmt. Das sog. Gesamt-<sup>131</sup>Jod wurde in 4 ml Serum bestimmt, die Angabe erfolgt in Prozent der verabfolgten Aktivität pro

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

\*\* Herrn Prof. Dr. H. SCHWIEGK in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

Liter Serum (Normalwert bis 0,3%/Liter). Bei bestimmter Fragestellung wurde ein Trijodthyroninsuppressionstest durchgeführt. Die Patienten erhielten dabei 1 Woche vor dem <sup>131</sup>Jodspeicherungstest und während des Testes 60—80  $\mu$ g

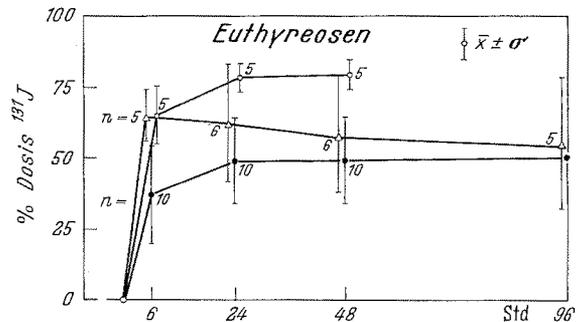


Abb. 1. Mittelwerte und Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) der Radiojodspeicherung bei normalen (●—●) und jodaviden (○—○) Euthyreosen und Fällen von beschleunigtem Radiojodumsatz ( $\Delta$ — $\Delta$ )

Trijodthyronin täglich per os. Zur Diagnose kompensierter toxischer Adenome erfolgte eine Szintigraphie unter Trijodthyroninbelastung. Ein sog. TSH-Test wurde zur Prüfung der Leistungsreserve der Schilddrüse oder zum Nachweis eines dekompensierten toxischen Adenoms, bei dem das durch Hemmung der Hypophyse nicht unter endogener TSH-Stimulierung stehende Schilddrüsengewebe wieder zur Jodspeicherung angeregt werden kann, angewandt. Üblicherweise wurden am Vorabend und am Morgen des Untersuchungstages 50 E TSH (Thyreostimulin der Firma Organon) intramuskulär injiziert. — Alle in dieser Arbeit angegebenen Diagnosen wurden unter Berücksichtigung des klinischen Befundes und aller zur Verfügung stehenden Laboratoriumsmethoden gestellt.

#### Ergebnisse

1. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik der Euthyreose. Bei 27 ausgewählten, zum Zeitpunkt der Untersuchung euthyreotenen Patienten, die mit den zur Verfügung stehenden Methoden untersucht wurden und in Tabelle 1 zusammengefaßt sind, fanden wir drei verschiedene Speichertypen beim <sup>131</sup>Jodspeicherungstest. Zehn Fälle wiesen einen „normalen“ Speichungsverlauf (Abb. 1, 5) auf, d. h. einer mittleren Jodraffung 6 Std nach <sup>131</sup>Jodgabe von  $37 \pm 17\%$  Dosis (Mittelwert  $\bar{x}$  mit Standardabweichung  $\sigma$ ) folgte innerhalb von 48 Std kein Abfall der Speicherkurve, sondern ein weiterer Anstieg der Speichierungswerte

Tabelle 1. Einzelwerte der Radiojodspeicherung, des proteingebundenen Jods und des sog. freien und proteingebundenen Anteils an  $T_3$ -131 bei 27 Euthyreosen. Angegeben sind Einzelwerte der genannten Bestimmungen von 16 normalen, 5 jodaviden und 6 durch einen beschleunigten Jodumsatz gekennzeichneten Euthyreosen. Soweit bestimmt, waren die routinemäßig untersuchten Werte der BKS, des Serumgesamtweißes, der Serumelektrophoresen und der Serumgesamtcholesterine, wenn nicht anders vermerkt, nicht wesentlich pathologisch verändert

	Name	Gewicht, Größe	$^{131}\text{Jod}$ -Speicherung in % Dosis					Gesamt- $^{131}\text{Jod}$ im Serum nach 48 Std % Dosis/l	Szintigramm	Struma	PB $^{132}\text{I}$ $\mu\text{g}\text{-}\%$	L-Trijodthyronin- $^{131}\text{Jod}$						Bemerkungen	
			2 Std	6 Std	24 Std	48 Std	96 Std					als tracer		in 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$		in 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$			
												% geb.	% frei	% geb.	% frei	% geb.	% frei		
Normale	Ba., G., 52, ♀	60 163	—	34	45	45	—	—	re. keine Imp. unter $T_3$ , li. Imp.-Muster	—	5,0	83,6 83,0	15,1 16,2	82,8 80,8	16,5 16,1	75,9 (63,4)	21,4 24,7	neg. Trijodthyronin-Suppress.-Test, Verdacht auf komp. tox.-Adenom	
	Ha. H., 52, ♀	80 174	—	34	44	44	—	—	homog. no. Imp.-Muster	Struma diffusa	5,8	84,2 83,8	14,4 15,4	84,1 83,8	15,4 15,4	76,8 75,6	22,6 23,3	2 × Strumaresektion vor Jahren	
	Sp. F., 64, ♀	55 —	15	27	45	47	—	—	kein Imp.-Muster, nur tox. Adenomknoten	—	4,8	80,3 —	15,7 —	81,2 —	16,0 —	76,0 —	28,1 —	dekomp. tox. Adenom (TSH-Test)	
	Ba. M., 36, ♀	79 169	—	17	27	29	—	—	—	Struma diffusa	4,4	81,7 —	15,5 —	83,1 —	16,2 —	71,4 —	23,4 —	—	
	La. M., 53, ♀	57 —	—	53	61	63	—	—	geringe retrostern. Imp.-Vermehrung	Struma diffusa	7,4	82,8 (88,1)	16,9 16,7	83,0 80,8	19,1 16,7	— —	— —	— —	Diabetes mellitus, GU + 23 % Gesamtcholesterin 270 mg-%
	Bö. P., 44, ♂	77 174	—	20	34	33	—	—	re. markstreckgr. homog. supraclav. Imp.-Feld	—	4,8	86,3 78,4	13,6 13,5	83,2 84,5	14,9 15,3	72,8 75,2	20,0 18,4	— —	vor 4 Mon. Strumaresektion (Riedel-Struma)
	Sch. H., 38, ♂	52 164	—	16	32	31	—	—	no. Imp.-Muster	—	5,4	84,4 —	11,1 —	88,3 —	11,3 —	83,0 —	15,8 —	—	
	Gu. M., 57, ♀	70 170	—	45	54	52	50	—	re. intens. pflaumengr. Knoten, li. kaum Imp.	Struma nodosa	3,2	88,7 88,4	12,0 11,5	90,4 86,8	11,9 12,3	78,9 82,2	20,7 18,0	—	fragliche Hypothyreose noch (Eu-)
	We. A., 21, ♀	63 173	—	69	77	79	—	<0,3	no. Imp.-Muster	Mittellappen diff. vergr.	3,8	88,3 —	12,2 13,3	89,1 —	15,5 —	79,3 —	21,8 —	—	
	Kl. M., ♀	— —	—	nicht gemacht			—	—	—	—	—	5,4	85,9 —	15,4 —	— —	— —	— —	— —	ambulante Patientin
	Ka. L., 19, ♂	61 175	—	nicht gemacht			—	—	—	—	—	3,8	85,1 85,4	11,9 11,7	— —	— —	— —	— —	—
	Le. M., ♂	— —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5,8	82,3 —	17,1 —	— —	— —	76,1 —	24,8 —	Mitralvitium, Vorhofflimmern
	Pi. H., ♂	— —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,0	79,3 81,4	17,8 17,6	— —	— —	— —	— —	—
	Pa. L., ♂	— —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,0	81,4 —	17,8 —	— —	— —	— —	— —	—
	Ki. L., ♂	— —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7,2	86,7 80,2	11,4 12,5	— —	— —	— —	— —	—
	St. J., 39, ♂	70 —	—	57	70	70	—	—	no. homog. epiclav. Imp.-Muster	Struma diffusa	4,0	81,4 87,0	18,7 17,3	— —	— —	— —	— —	— —	—
Jod-avide	Ho. T., 15, ♀	— —	—	80	84	85	—	—	re. + li. hühnereigr. impulsdichtere Bezirke	Struma diffusa et magna	4,8	— —	— —	82,8 —	13,4 —	75,0 —	20,0 —	— —	kombiniertes Mitralvitium



speicherungsteste und die PB<sup>127</sup>I-Werte von 27 euthyreoten Patienten mit den Werten für sog. freies und proteingebundenes T<sub>3</sub>-131, auch im Verdrängungsversuch, verglichen. Die Mittelwerte mit der Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) sowie die Normalbereiche für sog. freies und proteingebundenes T<sub>3</sub>-131 bei 27 euthyreoten Patienten sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Man erkennt, wie schon früher beschrieben [12], daß die in der ersten Spalte angegebenen Trijodthyroninkonzentrationen zu einer relativen Verminderung des proteingebundenen und einer Vermehrung des sog. freien Anteils an T<sub>3</sub>-131 führen. Dieser Verdrängungseffekt ist bei Hypothyreosen geringer und bei Hyperthyreosen etwas ausgeprägter (s. u.).

2. *Schilddrüsenfunktionsdiagnostik der Hyperthyreose.* Die in Tabelle 3 zusammengefaßten Patienten mit einer Schilddrüsenüberfunktion wurden von uns in zwei Gruppen eingeteilt. Wir beobachteten einmal einfache Hyperthyreosen, die z. T. bereits einmal behandelt worden waren, und andererseits szintigraphisch diagnostizierte toxische Adenome. Abb. 2 zeigt das unterschiedliche Verhalten der beiden Patientengruppen beim <sup>131</sup>Jodspeicherungstest. Bei den sog. Hyperthyreosen fand sich 6 Std nach <sup>131</sup>Jodgabe eine mittlere Speicherung von  $72,4 \pm 25,6\%$  Dosis, bei den toxischen Adenomen von  $54,3 \pm 9,9\%$  Dosis ( $\bar{x} \pm \sigma$ ). Man erkennt deutlich den gegenüber toxischen Adenomen steileren Anstieg der Speicherkurve als

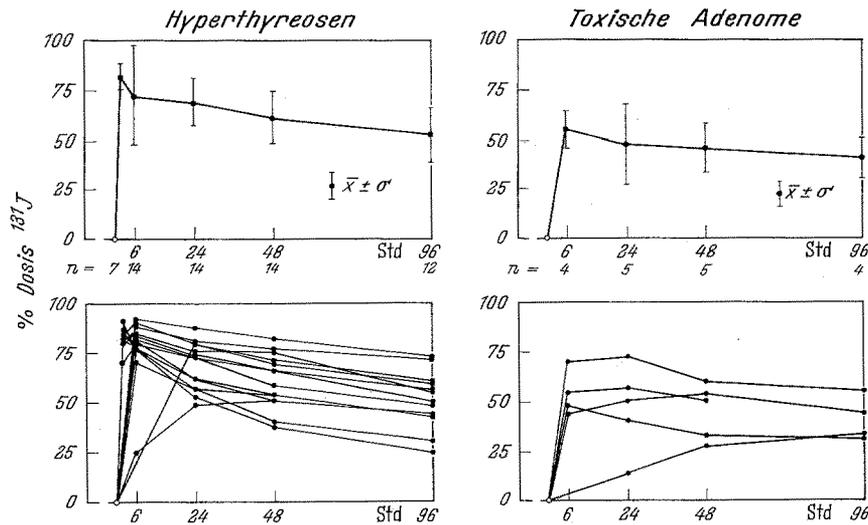


Abb. 2. Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ , oben) der Radiojodspeicherung bei Hyperthyreosen (links) und toxischen Adenomen (rechts)

Doppelbestimmungen zeigen eine im allgemeinen sehr gute Reproduzierbarkeit der Werte für sog. freies und proteingebundenes T<sub>3</sub>-131. Auch bei Anwendung aller bisher erwähneter Verfahren fällt es gelegentlich schwer, sich auf eine Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes festzulegen. So war z. B. bei der Patientin Gu. M. (Tabelle 1), nach der Bestimmung des PB<sup>127</sup>I und des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem T<sub>3</sub>-131, ebenso wie nach dem klinischen Aspekt, an das Vorliegen einer leichten Unterfunktion zu denken. Für die Einordnung zu den Euthyreosen war hier der normale Radiojodspeicherungstest und der deutliche Verdrängungseffekt von zugesetztem, nichtmarkiertem L-Trijodthyronin auf die Proteinbindung von T<sub>3</sub>-131 ausschlaggebend. Auf die Schwierigkeit, leichte Schilddrüsenunterfunktionszustände zu diagnostizieren wird unten näher eingegangen. — Die bereits erwähnte Patientin Sch. S. (Tabelle 1) war nach den Ergebnissen des Radiojodspeicherungstestes und der PB<sup>127</sup>I-Bestimmung nicht sicher einzuordnen. Für die Diagnose stützten wir uns hier auf den klinischen Befund und das Ergebnis der Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem T<sub>3</sub>-131. — Wie unten noch näher ausgeführt, muß bei einem sog. „toxischen“ Adenom nicht unbedingt eine Schilddrüsenüberfunktion vorliegen. So waren die Patientinnen Ba. G. und Sp. A. trotz szintigraphisch einwandfrei nachgewiesenem „toxischen“ Adenom euthyreot. — Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Serumelektrophorese, Gesamteiweiß und Cholesterin wurden bei allen untersuchten Patienten routinemäßig bestimmt. Bei den Euthyreosen fand sich ein Mittelwert von  $197 \pm 45$  mg-% für das Serumgesamtcholesterin. Die Serumelektrophoresen wurden ausgewertet, um wesentliche Dysproteinämien auszuschließen, da bei diesen mit Störungen der Bestimmungsmethoden für proteingebundenes Jod und für die Proteinbindung von T<sub>3</sub>-131 zu rechnen ist. Der dysproteinämische Patient Do. A. (Tabelle 1) zeigte z. B. ein knapp normales PB<sup>127</sup>I, während der proteingebundene Anteil des T<sub>3</sub>-131 an der unteren Grenze des Normalbereiches lag, so daß man eher an eine leichte Überfunktion denken würde.

Tabelle 2. Mittelwerte mit Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) und Normalbereiche für sog. freies und proteingebundenes T<sub>3</sub>-131 bei 27 Euthyreosen. Das Serum wurde mit T<sub>3</sub>-131 bei der in der ersten Spalte der Tabelle angegebenen Gesamt-Trijodthyroninkonzentration inkubiert und der proteingebundene und der sog. freie Anteil an T<sub>3</sub>-131 wie unter Methoden beschrieben, bestimmt. Die Normalbereiche sind als Toleranzbereiche ohne Vertrauenswahrscheinlichkeit ( $\bar{x} \pm k_3 \times \sigma$ ,  $\beta_p = 0,95$ ) angegeben [49], dabei ist  $k_3$  etwa gleich 2

		Trijodthyronin (µg/ml)		
		0,01	0,1	0,5
$\bar{x} \pm \sigma$	% proteingebundenes T <sub>3</sub> -131	$84,17 \pm 2,8$ (n=39)	$83,73 \pm 2,9$ (n=27)	$76,23 \pm 4,0$ (n=26)
	% sog. freies T <sub>3</sub> -131	$14,76 \pm 2,1$ (n=43)	$15,38 \pm 2,1$ (n=28)	$22,69 \pm 3,7$ (n=26)
Normalbereich $\bar{x} \pm k_3 \times \sigma$	% proteingebundenes T <sub>3</sub> -131	89,65—78,69	89,55—77,91	84,22—68,25
	% sog. freies T <sub>3</sub> -131	10,54—18,98	11,11—19,65	15,22—30,16

Ausdruck der gesteigerten Jodraffung bei Hyperthyreosen. Auch der intrathyreoidale Jodumsatz, erkenntlich am Kurvenabfall, war bei den hier untersuchten Hyperthyreosen größer als bei den toxischen

Adenomen. Bei den Hyperthyreosen fand sich 96 Std nach <sup>131</sup>Jodgabe eine mittlere Speicherung von  $51,8 \pm 14\%$  Dosis, bei den toxischen Adenomen von  $40,8 \pm 9,6\%$  Dosis. Auch das Gesamt-<sup>131</sup>Jod im Serum nach 48 Std war bei den Hyperthyreosen mit  $2,39 \pm 1,2\%$  Dosis je Liter ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) gegenüber  $1,6 \pm 1,1\%$  Dosis je Liter bei den toxischen Adenomen deutlicher erhöht. Schnelle Jodraffung, beschleunigter Jodumsatz und eine Erhöhung des Gesamt-<sup>131</sup>Jods im Serum nach 48 Std wurde bei den von uns untersuchten Hyperthyreosen praktisch immer gefunden. In unserem weiteren Beobachtungsgut fanden sich nur sehr selten echte Hyperthyreosen ohne beschleunigten Radiojodumsatz. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß der Abfall der Speicherkurven nicht selten erst 48 bzw. 96 oder mehr Stunden nach <sup>131</sup>Jodgabe erkennbar wurde, wie das die Patienten Sp. H., Ha. H., Ki. E., He. E., Zi. F. und Gi. I. der Tabelle 3 zeigen.

Das proteingebundene Jod (PB<sup>127</sup>I) lag bei den Hyperthyreosen zwischen  $7,4 \mu\text{g}\%$  und Werten über  $20 \mu\text{g}\%$ , das der toxischen Adenome zwischen  $4,6 \mu\text{g}\%$  und  $14,2 \mu\text{g}\%$ . Ein erniedrigter PB<sup>127</sup>I-Wert von  $2,2 \mu\text{g}\%$  ist vermutlich auf eine thyreostatische Therapie (Patientin Ke. M., Tabelle 3) mit Favistan® (1-Methyl-2-mercaptoimidazol) zurückzuführen. Extrem hohe Werte des PB<sup>127</sup>I (über  $20 \mu\text{g}\%$ ) sind immer verdächtig auf eine exogene Jodzufuhr. Solche Werte sind dann unter Umständen mit einer unerwartet niedrigen <sup>131</sup>Jodspeicherung gekoppelt (Patient Da. M., Tabelle 3).

Die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod (Tabelle 3 und 4) zeigt, daß sowohl bei Hyperthyreosen als auch bei toxischen Adenomen der proteingebundene Anteil an T<sub>3</sub>-<sup>131</sup>I erniedrigt und der sog. freie Anteil erhöht ist. Auch hier ist der Unterschied zwischen Hyperthyreosen und toxischen Adenomen erkenntlich. Die Erhöhung des Anteils an sog. freien T<sub>3</sub>-<sup>131</sup>I im Vergleich zum Normalbereich euthyreoter Patienten (Tabelle 2) ist bei den Hyperthyreosen im Mittel ausgeprägter als bei den toxischen Adenomen. In die Gruppe der toxischen Adenome sind nur jene Patienten aufgenommen worden, bei denen eine echte Überfunktion der Schilddrüse vorlag. Die szintigraphische Diagnose des toxischen Adenoms trifft vor allem beim sog. kompensierten toxischen Adenom gelegentlich Fälle, bei denen lediglich ein gegenüber dem umgebenden Schilddrüsengewebe überaktiver Knoten und keine „Thyreotoxikose“ vorliegt.

Das Serumgesamtweiß war bei Hyperthyreosen mit  $7,38 \pm 0,97 \text{ g}\%$  ( $n = 10$ ) gegenüber dem Serumgesamtweiß der euthyreoten Patienten von  $7,99 \pm 0,27 \text{ g}\%$  ( $n = 22$ ) etwas erniedrigt. Bei den Hyperthyreosen fand sich ein Serumgesamtcholesterin von  $159 \pm 41,0 \text{ mg}\%$  ( $n = 11, \bar{x} \pm \sigma$ ). Die Cholesterinwerte überlappen deutlich mit denen der Euthyreose, so daß dieser Bestimmung im Einzelfall wenig Bedeutung für die Diagnostik zukommt<sup>16</sup>. — Proteingebundenes Jod (PB<sup>127</sup>I) und sog. freier bzw. proteingebundener Anteil an T<sub>3</sub>-<sup>131</sup>I waren bei den von uns untersuchten Hyperthyreosen korreliert (Abb. 3); der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) betrug  $-0,81$  bzw.  $+0,79$ . Für die Gruppen der euthyreoten und der hypothyreoten Patienten konnten wir keine Korrelation dieser Werte nachweisen. Das liegt möglicherweise an der kleinen Zahl der untersuchten Patienten. Trägt man alle im Rahmen dieser Untersuchung bestimmten Werte für PB<sup>127</sup>I und sog. freies bzw. proteingebundenes T<sub>3</sub>-<sup>131</sup>I auf und berechnet den Korrelationskoeffizienten, so ergibt sich ein Wert von  $r = 0,61$ , der einer schwachen Korrelation entspricht.

### 3. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik der Hypothyreose.

In der Tabelle 5 sind 17 Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion zusammengefaßt. Die <sup>131</sup>Jodspeicherungsteste (Abb. 4) zeigen eine im Mittel deut-

lich verminderte <sup>131</sup>Jodspeicherung und in einigen Fällen einen beschleunigten <sup>131</sup>Jodumsatz. Die Werte für proteingebundenes Jod (PB<sup>127</sup>I) von 40 früher untersuchten Hypothyreosen (Abb. 6) lagen im Mittel

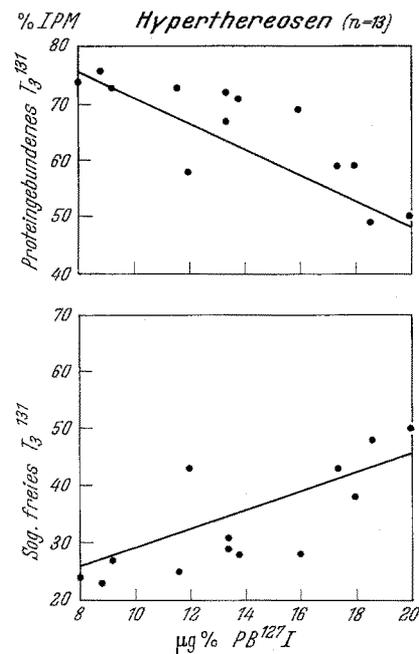


Abb. 3. Beziehungen zwischen dem proteingebundenen Jod (PB<sup>127</sup>I, Abszissen) und dem Anteil an proteingebundenem (oben) und sog. freiem (unten) T<sub>3</sub>-<sup>131</sup>I bei 13 Hyperthyreosen. Die Berechnung der Regressionsgeraden und der Korrelationskoeffizienten erfolgt nach <sup>19</sup>

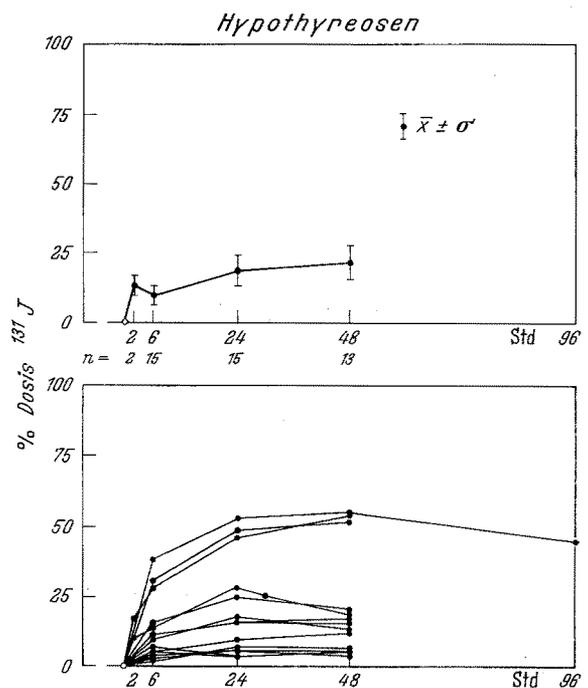


Abb. 4. Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ , oben) der Radiojodspeicherung bei Hypothyreosen

bei  $2,33 \pm 0,97 \mu\text{g}\%$  ( $\bar{x} \pm \sigma$ ). Die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod erbrachte bei den Hypothyreosen die in Tabelle 6 zusammengefaßten Ergebnisse. Es zeigt sich einmal, daß das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem T<sub>3</sub>-<sup>131</sup>I, wenn dieses in „tracer“-Dosen dem Inkubationsgemisch zugesetzt

Tabelle 3

Einzelwerte der Radiojodspeicherung, des proteingebundenen Jods und des sog. freien und proteingebundenen Anteils an L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod bei Hyperthyreosen. Dargestellt sind Einzelwerte der oben genannten Bestimmungen von 9 Patienten mit Hyperthyreose, 7 Patienten mit bereits einmal, aber noch nicht ausreichend behandelter Hyperthyreose und 5 toxischen Adenomen. Die routinemäßig untersuchte BKS, das Serumgesamtweiß, die Serumelektrophorese und das Serumgesamtcholesterin waren, wenn nicht anders vermerkt, nicht wesentlich pathologisch verändert

	Name	Gewicht, Größe	<sup>131</sup> Jod-Speicherung in % Dosis					Gesamt- <sup>131</sup> Jod in Serum nach 48 Std % Dosis/l	L-Trijodthyronin-Suppression	Szintigramm	Struma	PB <sup>127</sup> I µg-%	L-Trijodthyronin- <sup>131</sup> Jod						Bemerkungen	
			2 Std	6 Std	24 Std	48 Std	96 Std						als tracer		in 0,1 µg/ml		in 0,5 µg/ml			
													% geb.	% frei	% geb.	% frei	% geb.	% frei		
Hyperthyreosen	Si. F., 58, ♂	—	nicht gemacht					—	—	—	—	11,6	73,0	24,6	—	—	—	—	maligner Exophthalmus	
	Ir. A., 45, ♀	—	91	77	53	38	25	4,3	—	epiclav. Struma homog. Imp.-Muster	Struma diffusa	13,4	67,8	24,8	65,8	36,5	61,3	45,6	Exophthalmus	
	Je. E., 44, ♀	55	—	84	74	66	57	2,2	—	kleines supraclav. Imp.-Muster	kleine Struma	17,4	57,8	39,6	52,6	41,1	45,2	51,5	Grundumsatz + 63 %, erhebliche Gewichtsabnahme	
	Sp. H., 44, ♀	—	82	85	—	—	—	—	—	—	Struma bes. re.	über 20	50,8	48,8	45,8	49,2	43,9	—	Jodsalze!	
	Ha. H., 30, ♀	56 172	—	92	88	82	73	0,9	—	geringgradig vergr. Schilddrüse	Struma diffusa	13,8	69,8	28,8	67,9	33,2	56,2	45,1	—	
	Wo. R., 59, ♂	71 170	77	76	62	51	44	3,1	—	homog. Imp.-Muster, li. cranial. min. Imp.	Struma nodosa beidseits	8,8	75,5	22,5	75,9	23,7	67,0	33,2	Exophthalmus, Dysproteinämie (Leberparenchymschaden)	
	Wi. P., 9, ♀	35 140	87	78	62	54	—	4,6	—	homog. großes Imp.-Muster	Struma magna	12,0	57,8	42,8	53,8	47,0	47,4	53,0	Exophthalmus, Dysproteinämie	
	So. M., 42, ♀	56 161	85	90	80	71	61	2,6	—	homog. Imp.-Muster, re. Lappen vergr.	Struma nodosa	13,4	70,0	29,0	69,9	28,9	64,8	31,0	—	
	Ki. E., ♀ 24,	46	70	82	73	66	51	1,6	—	homog. no. Imp.-Muster	—	16,0	69,0	28,3	69,5	30,8	63,3	35,6	Exophthalmus	
Hyperthyreosen trotz Therapie	Mü. E., 56, ♀	—	—	80	73	59	49	2,5	neg.	kl. retrosternales Imp.-Muster	—	7,4	—	23,4	68,7	30,3	63,5	33,3	Rest-Thyreotoxikose nach <sup>131</sup> Jod-Th. vor 1/2 Jahr	
	Fi. M., 68, ♀	70 165	—	89	80	70	60	3,3	—	kl. epiclav. Imp.-Muster	—	9,2	72,3	24,7	66,0	33,8	51,5	48,2	vor 1 Mon. Cholecystographie bis vor 2 Mon., Irenat, Herzinsuff.	
	Sch. I., 52, ♀	56 153	81	84	76	76	—	1,4	—	sym. epiclav. vergr. Imp.-Muster	Struma diffusa	18,0	59,1	37,8	61,1	38,6	42,4	57,4	<sup>131</sup> Jod-Th. vor 4 Mon., Exophthalmus	
	Br. E., 57, ♂	60 162	—	70	57	54	43	1,6	—	re. Lappen kindsfaustgroß, li. Lappen markstckgr. Imp.	Struma nodosa	18,6	48,1	47,8	48,2	49,3	47,2	52,8	52,8	leichter Exophthalmus, Strumaresektion 1947
	Ke. M., 63, ♀	37 168	—	—	81	77	72	0,6	—	re. gänseei-, li. hühnereigr. Imp.-Muster, Isthmus intens. Imp.	Struma nodosa	(2,2)	(74,6)	26,1	75,0	32,5	57,3	41,0	53,5	niedriges PB <sup>127</sup> I (Favistan-Th.) klinisch: Hyperthyreose
	Kn. F., 58, ♀	55 164	—	78	57	40	31	3,5	—	homog. vergr. Imp.-Muster	Struma diffusa	12,8	64,2	35,0	62,6	36,5	61,3	43,3	Exophthalmus 2 × <sup>131</sup> Jod-Th.	
	Da. M., 44, ♀	46 168	—	24	49	51	—	0,24	—	re. hühnereigr., li. markstckgr. Imp.-Muster	Struma nodosa	über 20	77,2	20,2	75,9	21,9	67,2	31,2	Strumaresektion 1954, exog. Jodzufuhr, GU + 25 %, leichte Hyperth. ?	



Tabelle 5. Einzelwerte der Radiojodspeicherung, des proteingebundenen Jods und des sog. freien und proteingebundenen L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod bei Hypothyreosen. Die Einzelwerte der genannten Bestimmungen von 17 hypothyreoten Patienten sind angegeben; die routinemäßig untersuchte BKS und Serumelektrophorese sowie das Serumgesamtweiß waren, soweit nicht anders vermerkt, nicht wesentlich pathologisch verändert. Die Werte des mit einer eckigen Klammer versehenen Patienten wurden bei der Berechnung der Mittelwerte nicht berücksichtigt; wie im Text beschrieben, bestand der Verdacht auf das Vorliegen einer Jodfehlverwertung

Name	Gewicht, Größe	<sup>131</sup> Jod-Speicherung in % Dosis					Gesamt- <sup>131</sup> Jod im Serum nach 48 Std % Dosis/1	Thyreotropin-test	Szintigramm	Struma	PB <sup>131</sup> I µg-%	L-Trijodthyronin- <sup>131</sup> Jod						Gesamt-Cholesterin im Serum mg-%	Bemerkungen	
		2 Std	6 Std	24 Std	48 Std	96 Std						als tracer		in 0,1 µg/ml		in 0,5 µg/ml				
												% geb.	% frei	% geb.	% frei	% geb.	% frei			
Wa. G., 10, ♂	130	10	14	28	19	—	—	neg.	epiclav. Knoten ohne Speicherung	Struma nodosa	2,6	88,5 90,3	15,8 —	82,9 —	14,1 —	93,0 87,4	—	325	primäres Myxödem	
Ko. A., 62, ♀	52 154	—	8,7	17	13	—	—	—	re. epiclav. Imp.-Feld unterhalb Op.-Narbe	—	3,1	86,5 —	14,4 —	85,8 —	15,4 —	76,5 —	17,4 —	344	vor 9 Jahren Strumaresektion, Cholelithiasis, Dysproteinämie, BKS 19/45	
Ka. D., 42, ♂	—	—	15	25	20	—	0,78	—	li. 3 cm gr. dichtes Imp.-Feld, re. kaum Imp.	—	0,8	85,0 86,1	13,5 12,1	83,8 84,7	15,7 15,2	77,2 —	21,2 22,1	280	Zustand nach Strumitis	
Gr. C., 60, ♀	58 162	—	11	21	22	—	—	—	schütteres Imp.-Muster	—	2,0	88,1 87,3	8,5 10,7	86,5 84,9	10,4 11,7	76,8 78,8	18,2 18,7	356	Zust. n. <sup>131</sup> Jod-Th. u. subtot. Resektion der Schilddrüse	
Kö. T., 29, ♀	62 166	—	6,1	2,7	—	—	0,3	—	Imp.-Vermehrung im Op.-Geb., lob. pyram. angedeutet	—	1,2	— 92,2	8,7 8,6	— —	— —	89,3 82,3	12,4 13,6	262	<sup>131</sup> Jod-Th. u. Op. 1963 bei malign. Papillom d. Schilddrüse BKS 16/43, Substitution 50 µg Thybon/die	
Wa. B., 51, ♀	64 155	—	2,8	4,8	5,1	—	—	—	Ganzkörper: im Halsbereich vermehrt Imp.	—	3,0	91,5	8,1	89,6	8,7	87,5	11,9	262	—	
Hö. A., 40, ♀	93 165	—	9,3	16	16	—	0,2	—	re. supraclav. markstückgr. Imp.-Feld	—	1,2	92,5	11,4	84,4	12,8	87,2	13,0	293	Myxödem nach Strumaresektion 1948	
Me. K., 52, ♀	49 162	—	1,3	6,4	6,4	—	0,35	—	li. + re. kaum Imp. lob. pyram. angedeutet	—	—	87,9	10,5	90,2	9,6	84,5	13,1	—	Myxödem nach Strumaresektion	
Hu. M., ♀	—	nicht gemacht					—	—	—	—	—	0,6	90,4	8,3	—	—	80,3	20,6	—	ambulante Patientin
Er. K., 32, ♂	67 170	—	38	53	55	45	—	—	unauff. homog. sym. Imp.-Bild	—	3,6	88,0	11,8	88,4	11,4	79,5	16,5	—	—	Craniopharyngeom mit sek. Hypogonadismus, NNR-Insuffizienz
Üb. C., 40, ♀	70 165	—	4,1	9,3	12	—	—	—	unauff. Imp.-Bild einer gr. Schilddr.	Struma diffusa	über 20	88,6	10,8	88,6	10,6	86,2	15,1	353	vor 5 Tagen Cholecystographie	
Sch. A., 56, ♂	67 165	17	28	46	54	—	—	—	—	—	1,0	87,7	11,6	86,2	11,8	84,8	16,2	196	Strumaresektion 1925, 0,1 mg/die Thyreoidin seit 1948	
[Wa. H., 14, ♂]	50 160	85	94	89	—	—	—	—	ausgedehnte Struma mit homog. Imp.-Muster	Struma juven. partim nodosa	2,2	87,8	13,7	91,4	11,6	81,6	19,3	174	Jodfehlverwertung?, nach 24 Std Irenat (1200 mg): kaum Kurvenknick im Radiojodtest	
Pe. L., 57, ♀	76 160	—	30	49	52	—	—	—	linksseitiges hühnereigr. Strumarezidiv	Struma nodosa	2,8	89,9	9,8	87,0	9,8	91,0	10,7	265	Strumaresektion 1935, Exophthalmus	
Se. R., ♂	—	—	5	3	—	—	—	neg.	—	—	—	91,6	8,4	—	—	88,6	10,6	—	ambulanter Patient	

Fr. M., 45, ♀	Strumaresektion 1954, 12 Jod-Th. 1961, Ex- ophth. 60 µg Thybon/die		Fr. F., 65, ♂
	234	534	
	11,6	14,9	
	89,6	86,8	
	11,9	14,6	
	87,6	—	
	9,6	14,1	
	91,2	87,2	
	2,2	6,2	
leichte Struma			
Struma nodosa			
	re. 2 cm gr. Imp.-Feld, li. kaum Imp.		
	3,9	5	
	3,7	4	
	2,4	2,4	
80 172			
75 170			

rechnen, wie das z. B. die durchschnittlich beschleunigte Jodraufnahme und höhere Jodaufnahme bei den Euthyreosen zeigt. Für die Diagnostik ist man daher auf weitere Verfahren, wie z. B. die Bestimmung des proteingebundenen Jods (PB<sup>127</sup>I) angewiesen. Abb. 6 zeigt, daß die Differenzen der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) der PB<sup>127</sup>I-Werte der euthyreoten und hyperthyreoten sowie der hypothyreoten und euthyreoten Patientengruppen signifikant ( $p < 0,001$ ) sind. Bei der Berechnung des Normalbereiches der Euthyreosen, welcher als Toleranzbereich ohne Vertrauenswahrscheinlichkeit ( $\beta_p = 0,95$ ) angegeben wurde, zeigt sich, daß nur zwei PB<sup>127</sup>I-Werte von hyperthyreoten Patienten in diesen Normalbereich fallen. Hypothyreosen und Euthyreosen lassen sich dagegen aufgrund der PB<sup>127</sup>I-Werte oft nicht differenzieren, wie das aus der Überlappung der PB<sup>127</sup>I-Werte in Abb. 6 zu ersehen ist.

In Abb. 7 wird das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod bei Hyperthyreosen, Euthyreosen und Hypothyreosen verglichen. Bei Zusatz kleinster Mengen T<sub>3</sub>-131 als „tracer“ [12] sind die Mittelwertdifferenzen für sog. freies und proteingebundenes T<sub>3</sub>-131 bei Hyperthyreosen und Euthyreosen sowie bei Euthyreosen und Hypothyreosen signifikant ( $p < 0,001$ ). Der Bereich der einfachen Standardabweichung der Hyperthyreosen ist von dem Normalbereich der Euthyreosen (Tabelle 2) deutlich getrennt. Nur die Werte eines Falles von kompensiertem „toxischen“ Adenom mit einer fraglichen Hyperthyreose (Patientin Zi. F., Tabelle 3) fielen in diesen Normalbereich. Dagegen lagen die Mittelwerte und 12 von 20 Werten des proteingebundenen sowie 11 von 20 Werten des sog. freien T<sub>3</sub>-131 bei hypothyreoten Patienten noch im Normalbereich der Euthyreosen (Abb. 7, linke Hälfte). Die sog. Verdrängungsversuche, bei denen dem Inkubationsgemisch nichtmarkiertes Trijodthyronin, wie auf der Abszisse angegeben, zugesetzt wurde, führten zu einer besseren Differenzierung von Euthyreose und Hypothyreose. Das zugesetzte, nicht markierte T<sub>3</sub>-127 verdrängt bei Hypothyreosen weniger proteingebundenes T<sub>3</sub>-131 als bei Euthyreosen (Abb. 7, rechte Hälfte). Die Mittelwerte und 12 von 20 Werten für proteingebundenes sowie

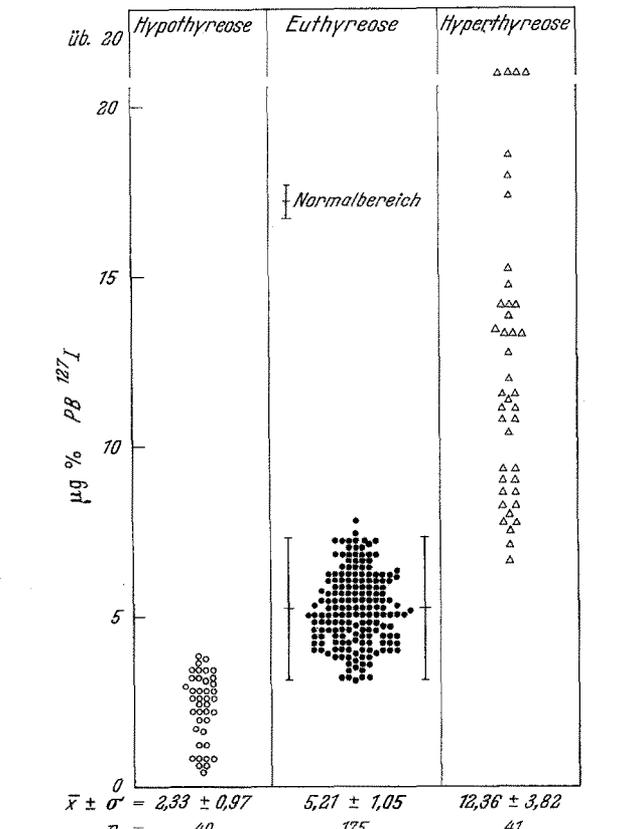


Abb. 6. Verteilung von Einzelwerten des proteingebundenen Jods (PB<sup>127</sup>I) bei Hypothyreosen, Euthyreosen und Hyperthyreosen im Vergleich zum Normalbereich der Euthyreosen. Die Mittelwerte mit der Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) für Hypothyreosen und Hyperthyreosen wurden errechnet, obwohl es sich bei diesen beiden Kollektiven nicht um normal verteilte Kollektive handelt

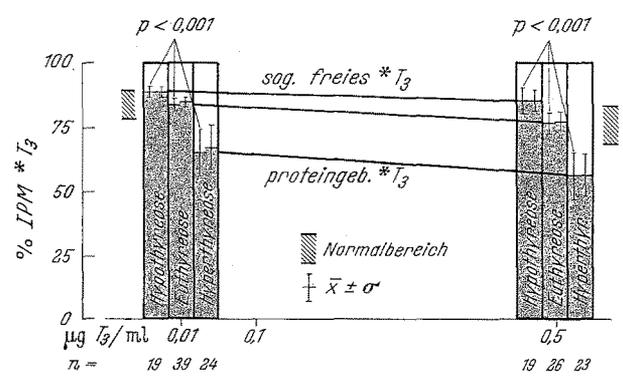


Abb. 7. Einfluß von nichtmarkiertem Trijodthyronin (Abszisse) auf das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem T<sub>3</sub>-131 im Serum von hypothyreoten, euthyreoten und hyperthyreoten Patienten. Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) von 17 hypothyreoten, 27 euthyreoten und 15 hyperthyreoten Patienten, links in jeder Säule für den proteingebundenen, rechts für den sog. freien Anteil an T<sub>3</sub>-131. Die Signifikanz der Differenzen der Mittelwerte für die Vergleichspaare Hypothyreose-Euthyreose und Euthyreose-Hyperthyreose und der Normalbereich der Euthyreosen wurden nach [49] berechnet. Die Werte für „n“ ergaben sich aus Mehrfachbestimmungen gleicher Seren

Tabelle 6. Mittelwerte und Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) für sog. freies und proteingebundenes L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod bei Hypothyreosen

	Trijodthyronin (µg/ml)		
	0,01	0,1	0,5
% proteingebundenes T <sub>3</sub> -131	88,82 ± 2,3 (n = 19)	86,47 ± 2,1 (n = 14)	84,58 ± 5,0 (n = 19)
% sog. freies T <sub>3</sub> -131	10,88 ± 2,2 (n = 19)	10,93 ± 2,2 (n = 15)	15,43 ± 3,3 (n = 18)

12 von 21 Werten für sog. freies T<sub>3</sub>-131 der hypothyreoten Patienten (Tabelle 5) lagen jetzt außerhalb des Normalbereiches der Euthyreosen.

Die Methode der Dextran-Gel-Filtration mißt nicht den physiologischerweise proteingebundenen und freien Anteil des L-Trijodthyronins. Vielmehr verteilt sich das reversibel gebundene L-Trijodthyronin kompetitiv zwischen Serumproteinen und Dextran-Gel [12]. Auf Säulen mit größerem Gel-Bettvolumen, z. B. mit 5,1 g statt 1,8 g Sephadex G 25, fine, verschiebt sich das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem T<sub>3</sub>-131 zugunsten des freien Anteils (Tabelle 7). Diese Tatsache ließ sich ebenfalls zur Verbesserung der

Tabelle 7. Einfluß der Dextran-Gel-Menge auf das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod. Je 6 Seren von euthyreoten und hypothyreoten Patienten wurden wie üblich mit T<sub>3</sub>-131 inkubiert. Die Dextran-Gel-Filtration erfolgte dann einmal auf kleineren Säulen, die 1,8 g Sephadex G-25, fine, enthielten (h = 18,0 cm; d = 0,8 cm). Zum zweiten wurden aliquote Mengen weiterer Inkubationsansätze auf großen Säulen mit 5,1 g Sephadex G-25, fine, chromatographiert (h = 22,5 cm; d = 1,2 cm). Angegeben sind die gefundenen Einzelwerte sowie die Mittelwerte mit der Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ )

Patient	Kleine Säule = 1,8 g Sephadex		Große Säule = 5,1 g Sephadex		
	% proteingebundenes T <sub>3</sub> -131	% sog. freies T <sub>3</sub> -131	% proteingebundenes T <sub>3</sub> -131	% sog. freies T <sub>3</sub> -131	
Hypothyreosen	Me. K., 52, ♀	87,9	11,5	74,3	21,8
	Üb. C., 40, ♀	88,6	10,8	68,7	26,2
	Wa. B., 51, ♀	91,5	8,1	79,2	18,3
	Fr. F., 65, ♂	87,2	14,1	66,3	27,1
	Gr. C., 60, ♀	88,1	8,5	72,3	23,2
	Er. K., 32, ♂	88,0	11,8	72,8	—
	$\bar{x} \pm \sigma$	88,37 ± 1,4	10,64 ± 1,9	71,92 ± 3,8	23,33 ± 3,4
	Euthyreosen	We. H., 38, ♀	87,4	12,5	68,5
Ba. M., 36, ♀		81,7	15,5	59,8	36,8
Ke. D., 70, ♀		87,5	12,1	66,1	26,8
Ra. E., 30, ♀		87,6	12,8	66,1	29,5
Sch. S., 38, ♂		84,4	11,1	68,4	28,8
Do. A., 71, ♂		80,8	17,6	59,8	35,1
$\bar{x} \pm \sigma$		84,85 ± 2,9	13,6 ± 2,2	64,74 ± 4,3	30,48 ± 4,5

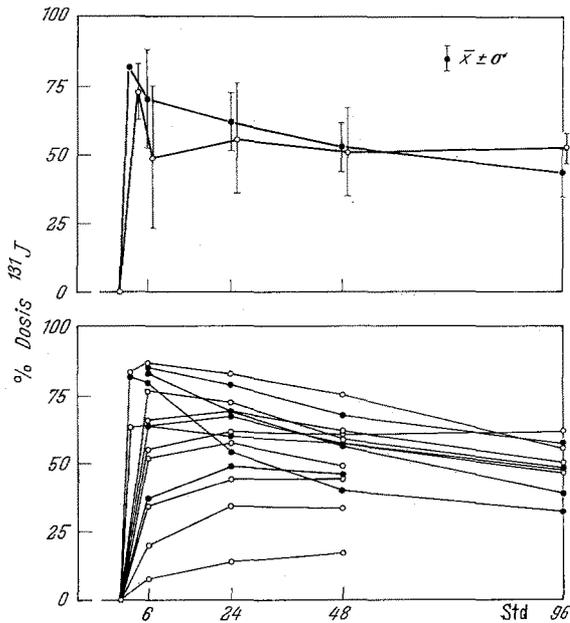


Abb. 8. Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ , oben), der Radiojodspeicherung bei ehemaligen Hyperthyreosen (● — ●) und behandelten Strumen (○ — ○)

Differenzierung zwischen Euthyreosen und Hypothyreosen heranziehen. Es zeigte sich nämlich, daß bei Verwendung größerer Sephadex-Mengen den Serumproteinen hypothyreoter Patienten weniger T<sub>3</sub>-131 entzogen wurde, als denen der euthyreoten Patienten.

Der Vergleich der hier untersuchten Verfahren der klinischen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik zeigt, daß die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem T<sub>3</sub>-131 im Serum die bisherigen Methoden der Diagnostik, Radiojodspeicherungstest und proteingebundenes Jod, nicht unbedingt an Trennschärfe übertrifft. Einen Gewinn stellen diese Untersuchungen jedoch dar, wenn komplizierende Faktoren die übliche Diagnostik erschweren.

5. Operativ oder mit <sup>131</sup>Jod verkleinerte Schilddrüsen.

Eine erste Gruppe von Patienten, bei denen die übliche Schilddrüsendiagnostik erschwerende Faktoren vorliegen, ist in Tabelle 8 angeführt. Es handelt sich um Patienten, die wegen einer Hyperthyreose oder einer Struma operativ oder mit Radiojod behandelt wurden. Bei vier der fünf Patienten, die ehemals eine Schilddrüsenüberfunktion hatten, erkennt man einen deutlich beschleunigten <sup>131</sup>Jodumsatz, wie aus dem Abfall der Speicherkurven und dem erhöhten Gesamt-<sup>131</sup>Jod im Serum nach 48 Std (zwischen 1,6 und 4,5 % Dosis je Liter) ersichtlich ist (Tabelle 8, Abb. 8). Auch

sechs von zehn Fällen mit behandelter Struma zeigten einen beschleunigten <sup>131</sup>Jodumsatz, mit einem Gesamt-<sup>131</sup>Jod im Serum nach 48 Std zwischen 1,5 und 5,5 % Dosis je Liter. Es ist verständlich, daß die Beurteilung dieser Fälle sich nicht ausschließlich auf den <sup>131</sup>Jodspeicherungstest stützen darf. Hier liegt ein kompensatorisch beschleunigter Radiojodumsatz in dem durch Resektion verkleinerten Hormonjodpool vor. Die Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes kann hier nur mit ergänzenden Methoden, wie mit Hilfe der Bestimmung des proteingebundenen Jods und der T<sub>3</sub>-131-Bindung an Serumproteine gestellt werden (Tabelle 9). Die Werte für proteingebundenes Jod (PB<sup>127</sup>I) lagen bei den ehemaligen Hyperthyreosen nach der Behandlung zwischen 3,0 und 7,0 µg-% und bei den Patienten mit behandelter Struma zwischen 3,2 und 5,8 µg-%. Die Mittelwerte ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) des proteingebundenen und des sog. freien T<sub>3</sub>-131 lagen im Normalbereich der Euthyreosen (Tabelle 2, 9).

6. Endokriner Exophthalmus. Komplizierende Verhältnisse für die übliche Schilddrüsenfunktionsdiagnostik bestehen ferner bei Patienten mit endokrinem Exophthalmus, die sowohl bei Euthyreose als auch bei Hyperthyreose meistens eine steile Jodraffung mit einem beschleunigten Jodumsatz zeigten (Abb. 9, 10).

Tabelle 8. Einzelwerte der Radiojodspeicherung, des proteingebundenen Jods und des sog. freien und proteingebundenen L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jods bei ehemaligen Hyperthyreosen und behandelten Strumen. Dargestellt sind die Einzelwerte der genannten Bestimmungen von 5 früher hyperthyreoten Patienten, die jetzt als euthyreot anzusehen waren, und von 10 Patienten mit operativ oder durch <sup>131</sup>Jod verkleinerten Strumen. Die routinemäßig untersuchte BKS und Serumelektrophorese sowie das Serumgesamtweiß und gesamtcholesterin waren, wenn nicht anders vermerkt, nicht pathologisch verändert

Name	Gewicht, Größe	<sup>131</sup> Jod-Speicherung in % Dosis					Gesamt- <sup>131</sup> Jod im Serum nach 48 Std % Dosis/l	Szintigramm	Struma	PB <sup>131</sup> I µg-%	L-Trijodthyronin- <sup>131</sup> Jod						Bemerkungen
		2 Std	6 Std	24 Std	48 Std	96 Std					als tracer		in 0,1 µg/ml		in 0,5 µg/ml		
											% geb.	% frei	% geb.	% frei	% geb.	% frei	
<i>Ehemalige Hyperthyreosen — jetzt Euthyreosen</i>																	
Bö. E., 40, ♀	87 172	—	85	79	67	57	1,6	homog. Imp.-Muster	weiche, pulsierende Struma	3,0	82,8	12,2	85,6	13,6	81,5	20,0	<sup>131</sup> Jod-Th. vor 1 Monat, GU mehrmals über + 65%
Ka. B., 64, ♀	52 153	82	79	54	40	32	4,5	re. gänseeigr., li. hühner-eigr. Knoten	Struma nodosa	6,2	80,0	16,4	82,4	16,2	71,3	33,3	2 × <sup>131</sup> Jod-Th. vor 3 Monaten, Hypophysenbestrahlung wegen Exophthalmus, Hyperthyreose?
We. E., 56, ♀	63 162	—	64	60	57	48	1,8	—	—	4,0	86,3	14,2	(71,5)	12,9	79,8	20,2	<sup>131</sup> Jod-Th. vor 9 Monaten
Ki. A., 46, ♀	63 168	—	83	69	56	39	2,7	no. Imp.-Muster	—	(11,2)	88,5	11,5	90,0	11,5	82,5	17,9	<sup>131</sup> Jod-Th. vor 12 Monaten, Euthyreose?
Wü. G., 52, ♂	54 —	—	37	49	46	—	0,3	re. kaum Imp., li. vermehrt Imp.	—	7,0	88,0 88,5	10,0 10,2	88,1 87,6	11,1 10,8	78,8 (84,5)	16,8 17,3	Strumaresektion 1950, <sup>131</sup> Jod-Th. vor 4 Monaten, decomp. tox. Adenom (TSH-Test), neg. Trijodthyronin-Suppression
<i>Therapierte Strumen — jetzt Euthyreosen</i>																	
Ro. E., 42, ♀	65 158	63	—	67	57	47	2,3	—	—	(10,2)	85,0	13,8	87,5	15,3	72,5	22,0	10,2-Wert unter Trijodthyronin, Strumaresektion 1948, seit 1/4 Jahr Perchlorat-Th., Exophthalmus
Ke. D., 70, ♀	70 160	—	7,5	14	17	—	—	—	Struma diffusa	4,0	87,5	12,1	84,1	13,8	73,9	19,7	Strumaresektion 1953, <sup>131</sup> Jod-Th. vor 4 Monaten
Pr. B., 53, ♀	62 164	83	86	83	75	56	1,9	homog., gr. Imp.-Muster	Struma diffusa	4,6	—	18,8	79,3	18,5	71,0	30,0	4 × <sup>131</sup> Jod-Th. 1964/65, maligner Exophthalmus, neg. Trijodthyronin-Suppression
Bo. A., 62, ♀	70 163	—	65	68	61	50	1,5	re. hühnereigr. dichtes Imp.-Feld, li. markstückgr. stummer Bezirk	Struma nodosa	5,0	86,6	13,3	86,7	14,1	83,5	18,1	2 × Strumaresektion, jetzt hühnereigroßes Rezidiv
Bö. F., 44, ♂	77 174	—	20	34	33	—	—	re. markstückgr. homog. supclav. Imp.-Feld	—	4,8	86,3 (78,4)	13,6 13,5	83,2 84,5	14,9 15,3	72,8 75,2	20,0 18,4	Strumaresektion vor 4 Monaten (Riedel-Struma)
Ha. H., 52, ♀	80 174	—	34	44	44	—	—	no. Imp.-Muster	Rezidivstruma	5,8	84,2 83,8	14,4 15,4	84,1 83,8	15,4 15,4	76,8 75,6	22,6 23,3	2 × Strumaresektion vor Jahren
Pa. R., 60, ♂	78 177	—	52	57	49	—	2,2	no. Imp.-Muster	re. weiche Struma	3,2	80,6	17,5	80,0	18,7	71,2	31,8	2 × <sup>131</sup> Jod-Th. vor 8 Monaten, neg. Trijodthyronin-Suppress.
Se. G., 31, ♀	47 163	—	65	47	34	29	5,5	no. Imp.-Muster	Struma diffusa	3,6 3,6	85,0	14,1	85,7	14,9	77,6	24,5	<sup>131</sup> Jod-Th. vor 6 Monaten
Ch. S., 59, ♂	60 165	—	55	61	60	62	< 0,3	beids. Strumarezidiv, li. Knoten, cranial mehr Imp.	Struma nodosa	4,4	86,4	12,8	—	—	78,8	19,7	Strumaresektion mit 17 Jahren, Gesamtcholesterin 386 mg-%
We. I., 38, ♀	60 165	—	76	72	59	48	2,7	no. Imp.-Muster	—	5,6	84,3 82,8	14,8 15,0	80,4 80,5	19,4 17,3	67,8 69,1	30,5 27,9	Strumaresektion 1955

Auch das Gesamt-<sup>131</sup>Jod im Serum nach 48 Std ist bei hyperthyreotem (1,4—4,6% Dosis je Liter) und euthyreotem (0,3 bis 5,5% Dosis je Liter) Exophthalmus praktisch immer erhöht. Da diese Patienten bei Einnahme von Trijodthyronin im allgemeinen keine Suppression des Radiojodcyclus zeigen, also einen

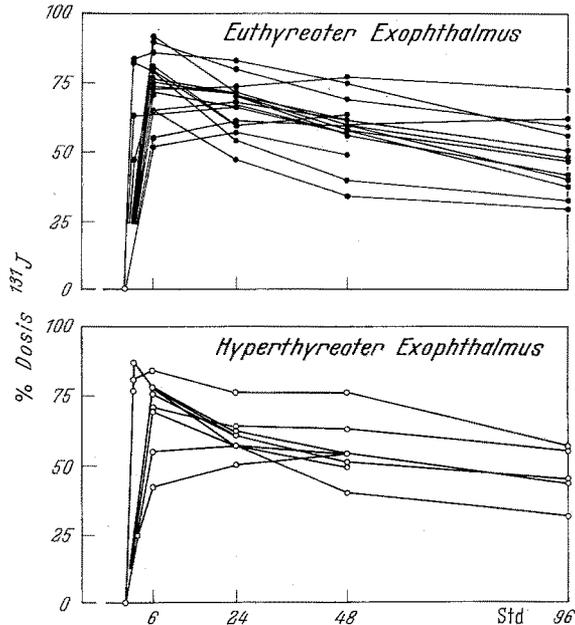


Abb. 9. Einzelwerte der Radiojodspeicherung bei euthyreotem (oben) und hyperthyreotem (unten) Exophthalmus. Es handelte sich um Fälle von gesichertem endokrinen Exophthalmus, die Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes wurde unter Zugrundelegung der klinischen Befunde und der Laborwerte (proteingebundenes <sup>131</sup>Jod und T<sub>3</sub>-131 Bindungsverhältnisse) gestellt. Von den euthyreoten Exophthalmen waren bei 10 Patienten entweder eine Strumaresektion, oder eine ein- oder mehrmalige <sup>131</sup>Jodbehandlung vorausgegangen, eine Tatsache, die für sich alleine die Beschleunigung des Radiojodcyclus erklären könnte

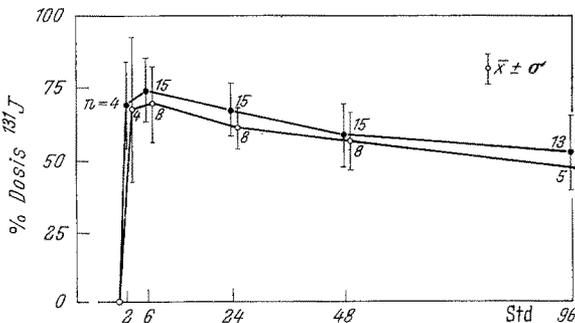


Abb. 10. Mittelwerte und Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) der Radiojodspeicherung bei euthyreotem (● — ●) und hyperthyreotem (○ — ○) Exophthalmus

Tabelle 9. Mittelwerte und Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) für proteingebundenes und sog. freies L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod bei ehemaligen Hyperthyreosen und behandelten Strumen

		Trijodthyronin (µg/ml)		
		0,01	0,1	0,5
Ehemalige Hyperthyreosen	% proteingebundenes T <sub>3</sub> -131	85,68 ± 3,2 (n = 6)	86,74 ± 2,6 (n = 5)	78,78 ± 4,0 (n = 5)
	% sog. freies T <sub>3</sub> -131	12,42 ± 2,3 (n = 6)	12,68 ± 1,9 (n = 6)	20,92 ± 5,7 (n = 6)
Behandelte Strumen	% proteingebundenes T <sub>3</sub> -131	84,77 ± 1,9 (n = 11)	83,32 ± 2,6 (n = 12)	74,29 ± 4,6 (n = 13)
	% sog. freies T <sub>3</sub> -131	14,55 ± 1,8 (n = 13)	16,08 ± 1,8 (n = 12)	23,73 ± 4,7 (n = 13)

Tabelle 10. Mittelwerte und Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) für proteingebundenes und sog. freies L-Trijodthyronin-<sup>131</sup>Jod bei Patienten mit endokrinen Exophthalmus. Angegeben sind die Mittelwerte der Bestimmungen bei 8 Patienten mit hyperthyreotem endokrinen Exophthalmus und bei 16 Patienten mit euthyreotem endokrinen Exophthalmus

		Trijodthyronin (µg/ml)		
		0,01	0,1	0,5
Hyperthyreoter Exophthalmus	% proteingebundenes T <sub>3</sub> -131	67,72 ± 11,8 (n = 11)	65,84 ± 14,0 (n = 11)	61,84 ± 11,3 (n = 11)
	% sog. freies T <sub>3</sub> -131	30,04 ± 11,7 (n = 11)	33,72 ± 12,7 (n = 11)	39,66 ± 13,0 (n = 10)
Euthyreoter Exophthalmus	% proteingebundenes T <sub>3</sub> -131	83,9 ± 2,1 (n = 16)	82,93 ± 2,7 (n = 17)	74,26 ± 4,5 (n = 19)
	% sog. freies T <sub>3</sub> -131	14,82 ± 2,0 (n = 19)	16,65 ± 2,0 (n = 17)	24,72 ± 5,1 (n = 19)

negativen Trijodthyronin-Suppressionstest aufweisen, wird man sich auch bei diesen Fällen für die Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes auf Methoden, wie die Bestimmung des proteingebundenen Jods und des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem T<sub>3</sub>-131, stützen müssen. Die PB<sup>127</sup>I-Werte lagen bei hyperthyreotem Exophthalmus zwischen 8,4 und 18,6 µg-% und bei euthyreotem Exophthalmus zwischen 2,4 und 7,2 µg-%. Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Bestimmung des sog. freien und des proteingebundenen Anteils an T<sub>3</sub>-131 bei Patienten mit endokrinen Exophthalmus. Die Mittelwertsdifferenzen von proteingebundenem und sog. freiem T<sub>3</sub>-131 bei euthyreotem und hyperthyreotem Exophthalmus sind signifikant (p < 0,001). Dabei fielen 3 von 11 Werten für sog. freies T<sub>3</sub>-131 der Patienten mit hyperthyreotem Exophthalmus in den Normalbereich der Euthyreosen, während ein Wert für sog. freies T<sub>3</sub>-131 eines euthyreoten Patienten mit endokrinen Exophthalmus außerhalb des Normalbereiches der Euthyreosen lag.

7. Einfluß von Jodgaben auf die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Schwierigkeiten in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik treten auf, wenn Patienten Jod, z. B. in Form von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln, Medikamenten, Zahnpasta oder von Jodpinselungen erhalten. Man findet in diesen Fällen häufig durch Jodgabe erhöhte PB<sup>127</sup>I-Werte und z. T. extrem niedrige <sup>131</sup>Jodspeicherungskurven. 24 Patienten wurden z. T. vor und nach Applikation von Kontrastmitteln oder jodhaltigen Medikamenten einer Untersuchung mit den zur Verfügung stehenden Verfahren der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik unterzogen. Die Befunde von sieben repräsentativen Patienten sind in Abb. 11 zusammengefaßt. Es ist verständlich, daß der Radiojodspeicherungstest und die Bestimmung des proteingebundenen Jods nach Jodzufuhr für die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik häufig nicht zu verwenden sind. Abb. 11 zeigt an einigen Beispielen den Anstieg des PB<sup>127</sup>I nach Kontrastmittelgabe und die in einigen Fällen nachweisbare, sog. exogene Speicherdpression im Radiojodspeicherungstest. Der sog. freie und der proteingebundene Anteil an T<sub>3</sub>-131

ist dagegen vor und nach Kontrastmittelgabe praktisch unverändert. In diesen Fällen ist die Bestimmung der Bindungsverhältnisse des T<sub>3</sub>-131 daher ein besonders wertvolles diagnostisches Hilfsmittel.

Der Anstieg des PB<sup>127</sup>I nach Kontrastmittelgabe war keineswegs bei allen Kontrastmitteln und allen Patienten

große Struma, so daß klinisch der Verdacht auf das Vorliegen einer Hyperthyreose erweckt wurde. Die Laborbefunde zeigten u. a. eine deutliche Dys- und Hypoproteinämie und eine stark beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Das Serumcholesterin betrug 268 mg-%. Beim Radiojodspeicherungstest wurden von der Patientin nur 0,6% der verabreichten Aktivität gespeichert. Das PB<sup>127</sup>I war mit über 20 µg-% maxi-

Name	Gewicht Größe	Kontrastmittel	wann	PB <sup>127</sup> I (µg-%)		24 Std <sup>131</sup> J-Speicher in % Dosis	L-Trijodthyronin- <sup>131</sup> J			
				vorher	nachher		% sog. freies		% proteingebundenes	
				über			28	nachher	92	nachher
Ul., 56 J., ♂, Nephrotisches Syndrom, Euthyreose	75 179	Urografin 76%	vor 11 Tagen	über 20 10 5	▲	70	24 16 8	▲	84 76 68	
Ri., 19 J., ♂, Hypertonus, Euthyreose	84 —	Urografin 76%	vor 3 Tagen	über 10 5	▲	72	24 16 8	▲	84 76 68	
Wa., 51 J., ♀, Anämie, Hypothyreose	64 155	Urografin 76%	vor 6 Monaten	über 10 5	●	4,8	24 16 8	●	84 76 68	
Ho., 41 J., ♂, Endangitis obliterans, Euthyreose	85 171	Urografin 60%	vor 10 Tagen	über 10 5	▲	61	24 16 8	▲	84 76 68	
Ko., 62 J., ♀, Dysproteinämie, Hypothyreose, T <sub>3</sub> -Therapie	52 154	Biligrafin	vor 3 Tagen	über 10 5	●	2,0	24 16 8	●	84 76 68	
Üb., 40 J., ♀, Verdacht auf Cholelithiasis, Hypothyreose	70 165	Biligrafin	vor 5 Tagen	über 10 5	●	9,3	24 16 8	●	84 76 68	
De., 62 J., ♀, Dysproteinämie bei Lymphosarkom, Hyperthyreose?	59 —	Lipiodol 10 ml	vor 3 Wochen	über 10 5	×	6 Std 0,6	24 16 8	×	84 76 68	

Abb. 11. Einfluß von Röntgenkontrastmitteln (Jodapplikation) auf das proteingebundene Jod (PB<sup>127</sup>I), die Radiojodspeicherung und das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem T<sub>3</sub>-131. Dargestellt sind die Werte von drei euthyreoten, drei hypothyreoten Patienten und einer fraglichen Hyperthyreose. In drei Fällen konnten die PB<sup>127</sup>I-Werte leider nur nach Jodgabe bestimmt werden. Die Radiojodspeicherungsteste wurden alle nach Kontrastmittelgabe durchgeführt, der zeitliche Abstand ist angegeben. Bei drei Patienten (Wa., Üb., De.) erfolgte die Bestimmung der T<sub>3</sub>-131 Bindungsverhältnisse nur nach Kontrastmittelgabe

gleich konstant nachzuweisen. Auch in der Literatur findet man Angaben über ein sehr unterschiedliches Verhalten, z. B. der <sup>131</sup>Jodspeicherungsteste nach Gabe von anorganischem Jod<sup>17</sup>. Die Gesetzmäßigkeiten der Beziehungen zwischen Jodapplikation und Veränderungen des proteingebundenen Jods und der Radiojodspeicherungsteste sind Gegenstand weiterer Untersuchungen. — Auch die Menge und das Verhältnis der Serumweißkörper beeinflusst die Bindung von T<sub>3</sub>-131 an Serumproteine. Wie schwierig aus diesen Gründen die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik gelegentlich ist, soll durch folgende Beispiele erläutert werden. Bei der Patientin De. (Abb. 11) wurde wegen eines Lymphosarkoms des Oberschenkels eine Lymphoangiographie 3 Wochen vor unseren Untersuchungen durchgeführt. Die Patientin litt unter Tachyarrhythmien und einer Linksinsuffizienz des Herzens. Es bestand eine derbe

mal erhöht. Bei der Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem T<sub>3</sub>-131 fanden sich Prozentzahlen und ein Verdrängungseffekt, wie er bei Hyperthyreosen gefunden wurde. PB<sup>127</sup>I-Wert und <sup>131</sup>Jodspeicherung konnten wegen der vorausgegangenen Röntgenkontrastuntersuchung nicht verwertet werden. Die T<sub>3</sub>-131 Bindungsverhältnisse mußten bei der erheblichen Dys- und Hypoproteinämie ebenfalls angezweifelt werden. Eine sichere Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes war zu diesem Zeitpunkt also nicht möglich. — Die Patientin Üb. (Abb. 11) klagte über cyclisch auftretende Ödeme. Die weitere Befragung erregte klinisch den Verdacht auf das Vorliegen einer Hypothyreose. Die kurz vor unserer ersten Untersuchung auswärts durchgeführte Cholecystographie hatte zu einer Verfälschung der PB<sup>127</sup>I-Werte und des <sup>131</sup>Jodspeicherungstestes geführt. Das erhöhte

Serumcholesterin (353 mg-%) und die auch im Verdrängungsversuch niedrigen Werte für sog. freies und hohen Werte für proteingebundenes  $T_3$ -131 unterstützten die Annahme einer Hypothyreose. Die Patientin wurde unter einer Behandlung mit täglich 100  $\mu\text{g}$  L-Trijodthyronin (Thybon®) beschwerdefrei.

8. Zur Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem L-Thyroxin- $^{131}\text{Jod}$ . In Ergänzung der Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem  $T_3$ -131 untersuchten wir die Bindung von L-Thyroxin- $^{131}\text{Jod}$  ( $T_4$ -131) an Serumproteine mit der Dextran-Gel-Filtrationsmethode. Inkubation, Dextran-Gel-Filtration und Verdrängungsversuche wurden in ganz analoger Weise wie bei der Bestimmung der  $T_3$ -131 Bindung an Serumproteine durchgeführt [12]. Die Befunde sind in Tabelle 11

Tabelle 11. Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem L-Thyroxin- $^{131}\text{Jod}$  mittels Dextran-Gel-Filtration. Angegeben sind Einzelwerte und Mittelwerte mit der Standardabweichung ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) von Serien 12 euthyreoter und 3 hyperthyreoter Patienten. Inkubation und Dextran-Gel-Filtration erfolgten in analoger Weise, wie für die Verdrängungsversuche mit  $T_3$ -131 beschrieben [12]

Name	L-Thyroxin- $^{131}\text{Jod}$						
	als tracer		in 0,17 $\mu\text{g}/\text{ml}$		in 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$		
	% geb.	% frei	% geb.	% frei	% geb.	% frei	
Euthyrosen	Bö. E.,	97,2	2,0	96,5	1,7	94,0	1,9
	Ro. E.,	97,2	1,8	98,8	1,8	98,5	2,3
	Ka. B.,	95,8	3,2	97,9	2,6	92,2	6,6
	Ke. D.,	95,8	2,0	94,6	1,9	96,7	5,2
	St. H.,	101,7	1,8	98,2	1,5	95,4	1,7
	Ro. E.,	99,2	1,6	99,8	1,8	96,3	2,0
	Ho. —	(82,4)	1,2	95,8	1,4	95,2	2,2
	Pa. R.,	99,0	2,5	97,2	8,8	—	—
	Sp. —	99,9	1,9	97,6	8,6	—	—
	Ko. A.,	95,3	2,9	94,4	5,0	—	—
	Se. G.,	98,6	1,3	98,7	1,5	96,3	1,6
	Wa. E.,	97,0	2,5	99,0	2,9	95,8	2,9
	$\bar{x}$	96,6	2,1	97,4	3,3	95,6	2,9
$\pm \sigma$	$\pm 4,6$	$\pm 0,6$	$\pm 1,7$	$\pm 2,6$	$\pm 1,7$	$\pm 0,2$	
Hyperthyrosen	Ri. H.,	96,4	5,8	98,6	3,1	—	—
	Sc. I.,	94,8	3,6	—	3,0	93,3	3,8
	Zi. F.,	99,8	3,6	103,5	3,3	—	—
		97,4	3,2	—	—	—	—
	$\bar{x}$	97,1	4,0	101,0	3,2	93,3	3,8
$\pm \sigma$	$\pm 1,8$	$\pm 1,0$	$\pm 2,6$	$\pm 0,1$	—	—	

zusammengefaßt. Trotz der kleinen Zahl der untersuchten Patienten ist erkenntlich, daß nur ein geringfügiger Unterschied der Proteinbindung von  $T_4$ -131 im Serum von euthyreoten und von hyperthyreoten Patienten besteht. Auch im Verdrängungsversuch fanden sich bei Euthyrosen und Hyperthyrosen Werte für sog. freies  $T_4$ -131, die fast noch im Bereich der Fehlerbreite der Methode lagen. Für die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik ist diese Methode daher wenig vorteilhaft. Die Bedeutung der Befunde für die Anschauungen über die Pathogenese der Hyperthyreose wird in der Diskussion besprochen.

#### Diskussion

Über die Technik der Bestimmung der Bindung von L-Trijodthyronin- $^{131}\text{Jod}$  an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration wurde von uns früher ausführlich berichtet [12]. Es sei noch einmal betont, daß bei diesem Verfahren nicht der physiologischerweise proteingebundene und freie Anteil des Hormons be-

stimmt wird, sondern ein „sog. freier“ Anteil an  $T_3$ -131, der an Dextran-Gel gebunden wird. Überlegungen zur physiologischen Bedeutung des „freien“, bzw. „sog. freien“ Anteils an  $T_3$ -131 hatten uns zu der Annahme geführt, daß diese eine physiologisch bedeutsame Rolle spielen [12]. — Die Werte für sog. freies L-Thyroxin- $^{131}\text{Jod}$  lagen, auch bei Zusatz erheblicher Mengen nicht markierten Thyroxins in den sog. Verdrängungsversuchen, in einer Größenordnung, die beinahe noch der Fehlerbreite der Methode entsprach.

Bei der Bestimmung des „freien“ Anteils an L-Thyroxin mit der Dialysetechnik [18] fand man allerdings, daß ein signifikanter Unterschied der Werte zwischen Hyperthyreose und Euthyreose sowie Euthyreose und Hypothyreose besteht. Die mitgeteilten Konzentrationen liegen im Bereich von Millimikrogramm/100 ml. Werte für „freies“ L-Trijodthyronin aus Dialyseversuchen sind uns für Hyperthyrosen aus der Literatur nicht bekanntgeworden. Bei hyperthyreoten Patienten ist der prozentuale „sog. freie“ Anteil des  $T_3$ -131 z. T. ca. 20fach höher als der „sog. freie“ Anteil an  $T_4$ -131. Diese Tatsache spricht zusammen mit der bekannten größeren hormonellen Wirksamkeit des L-Trijodthyronins trotz der kleineren Gesamtkonzentration an L-Trijodthyronin im Blut dafür, daß die Vermehrung des nicht proteingebundenen Anteils an L-Trijodthyronin für die Pathogenese der Hyperthyreose ein wesentlicher Faktor ist. Ursache der Erhöhung des sog. freien Anteils an  $T_3$ -131 dürfte eine höhere Gesamtkonzentration an Thyroxin im Serum der hyperthyreoten Patienten sein, welche zu einer Verdrängung des proteingebundenen Anteils des  $T_3$ -131 führt [12, 25].

Unterschiede in den Bindungsverhältnissen der Schilddrüsenhormone sind für die Klinik von Bedeutung. Es sind Fälle von Schilddrüsenunterfunktion mit erhöhtem proteingebundenem Jod ( $\text{PB}^{127}\text{I}$ ), bei denen die Menge des thyroxinbindenden Globulins erhöht und die  $T_3$ -131-Erythrocyten-Aufnahme erniedrigt war, beschrieben worden [19]. Ebenso gibt es Fälle von Hyperthyrosen mit normalen  $\text{PB}^{127}\text{I}$ -Werten, bei denen das thyroxinbindende Globulin (TBG) erniedrigt und die  $T_3$ -131-Erythrocyten-Aufnahme erhöht war. Von VIGIER [16] fand bei 41 hyperthyreoten Patienten in drei Fällen  $\text{PB}^{127}\text{I}$ -Werte unter 7,0  $\mu\text{g}\%$ . Bei 41 hyperthyreoten Patienten fanden wir zweimal  $\text{PB}^{127}\text{I}$ -Werte, die im Normalbereich der Euthyrosen lagen. Möglicherweise kommen Hyperthyrosen mit bevorzugter Bildung von L-Trijodthyronin vor, welche dann keine erhöhten  $\text{PB}^{127}\text{I}$  haben müssen [20]. — Daß in der Schwangerschaft erhöhte  $\text{PB}^{127}\text{I}$ -Werte bestehen können, ohne daß ein hyperthyreoter Funktionszustand vorliegt, ist auf die erhöhte L-Thyroxinbindung zurückzuführen [21]. — Postoperativ findet sich häufig eine Erhöhung des „freien“ L-Thyroxins von z. B.  $3 \times 10^{-11}$  auf  $6 \times 10^{-11}$  molar und eine Abnahme der Bindungskapazität des L-Thyroxin-bindenden Präalbumins [22] bei konstant bleibendem  $\text{PB}^{127}\text{I}$ . Auch bei manchen „unspezifisch kranken“, d. h. nicht schilddrüsenkranken Patienten [23] kommt es zu einer Vermehrung des dialysierbaren L-Thyroxin- $^{131}\text{Jods}$  durch Verminderung der Bindungskapazität des Präalbumins. Erhöhte Aufnahmen von  $T_3$ -131 durch Erythrocyten fanden HAMOLSKY et al. [11] bei Nephrosen, gewissen Lebererkrankungen, metastasierenden Carcinomen, erhöhtem  $\text{CO}_2$ -Partialdruck infolge respirato-

rischer Insuffizienz, paroxysmaler Vorhoffarrhythmie und Anticoagulantientherapie. Die Methode der Dextran-Gel-Filtration wurde von uns noch nicht systematisch daraufhin untersucht, bei welchen nicht thyreogenen Krankheitszuständen pathologische  $T_3$ -131-Proteinbindungsverhältnisse vorliegen können. Es darf vermutet werden, daß die Verhältnisse ähnlich wie beim  $T_3$ -131-Erythrocyten-Aufnahmetest liegen.

Für die Höhe des Anteils an sog. freiem L-Trijodthyronin- $^{131}$ Jod ist im wesentlichen die L-Thyroxin-Konzentration im Serum verantwortlich [25]. Da umgekehrt das Thyroxin im Serum der wesentliche, die Höhe des proteingebundenen Jods ( $PB^{127}I$ ) bestimmende Faktor ist, war zu erwarten, daß zwischen  $PB^{127}I$  und Höhe des sog. freien  $T_3$ -131 Beziehungen nachweisbar sind. Wie oben mitgeteilt, sind diese Werte, wenn auch z. T. schwach, korreliert.

Angaben über die Wertigkeit klinischer Symptome und anamnestischer Hinweise für die Diagnose der Hyperthyreose sind nur dann ernsthaft verwertbar, wenn die klinische Diagnose durch vollständige und zuverlässige Laboratoriumsuntersuchungen gesichert und untermauert wird [24—29], was nicht bei allen Mitteilungen zu diesem Problem der Fall war. Die Angaben über die Treffsicherheit der klinischen Untersuchung decken sich dabei weitgehend [26—28, 30]. Bemerkenswert ist, daß man zumeist nur Angaben bezüglich der Differentialdiagnose zwischen euthyreoten und hyperthyreoten Funktionszuständen findet. Die meisten Autoren geben dafür eine Treffsicherheit von 85% an. Schwierigkeiten bestehen aber besonders bei Fällen mit oligosymptomatischen Formen der Hyperthyreose und bei Patienten mit ausgeprägter vegetativer Symptomatik und ferner bei hypothyreoten Funktionszuständen [31].

Die Diagnose der Hypothyreose ist in weniger ausgeprägten Fällen nicht nur klinisch, sondern auch blutchemisch oft sehr schwierig zu stellen. Fließende Übergänge zwischen euthyreotem und hypothyreotem Funktionszustand sind nicht selten, z. B. nach Thyreoiditis, Strumaresektion oder  $^{131}$ Jodtherapie [32, 33]. Bei der Hypothyreose überlappen die Werte für proteingebundenes Jod ( $PB^{127}I$ ) und für den sog. freien und den proteingebundenen Anteil an  $T_3$ -131 mit den Werten der Euthyreosen (s. o.). Nur bei der Untersuchung von ausgewählten, extrem pathologischen Schilddrüsenunterfunktionen liegen die Werte für sog. freies und proteingebundenes  $T_3$ -131 ohne Überlappungen außerhalb der Normalbereiche [6, 34]. Variation der Dextran-Gel-Menge bei der Gel-Filtration und die Durchführung von Verdrängungsversuchen ermöglichen, wie oben beschrieben, zusammen mit dem  $^{131}$ Jodspeicherungstest und der Bestimmung des proteingebundenen Jods in den meisten Fällen jedoch die Diagnose.

Mit den Hyperthyreosen wurden nur solche „toxischen Adenome“ verglichen (s. Ergebnisse), bei denen eine echte Schilddrüsenüberfunktion nachgewiesen wurde [35]. Definitionsgemäß ist das toxische Adenom ein gutartiger Schilddrüsentumor mit einer von der hypophysären Regulation unabhängigen Hormonbildung. Solche autonomen Zonen müssen nicht immer zu einer Überhöhung des Hormonspiegels im Blut führen, d. h. zu einer Thyreotoxikose, wie nach der etwas irreführenden Bezeichnung „toxisches Adenom“

angenommen werden könnte. Ein mit der Szintigraphie erfaßbarer, vermehrt speichernder Bezirk in der Schilddrüse kann nämlich bei der Untersuchung des  $PB^{127}I$  und der  $T_3$ -131-Bindungsverhältnisse mit völlig normalen Werten einhergehen. Bei einem Teil dieser Fälle besteht also lediglich ein szintigraphisch warmer oder heißer Knoten [36]. Die Diagnose „kompensiertes oder dekompenziertes toxisches Adenom“ sollte als rein szintigraphisch deskriptiver Begriff verstanden werden. Klinisch müßte dann zwischen nichttoxischen, subtoxischen und toxischen Adenomen unterschieden werden [37]. Die Symptomatik der toxischen Adenome ist in vielen Fällen durch ein frühzeitiges Auftreten kardialer Störungen (Extrasystolie, Tachyarrhythmie usw.) charakterisiert [35]. Hier besteht die Gefahr, durch den zur Diagnose eines kompensierten toxischen Adenoms notwendigen L-Trijodthyronin-Suppressions-test einen Angina pectoris-Anfall oder sogar einen Myokardinfarkt auszulösen, besonders bei hoher L-Trijodthyronin-Dosierung [16].

Bei der Auswertung der Radiojodspeicherungsteste fanden wir eine Anzahl von Patienten, die eine erhöhte  $^{131}$ Jodidraffung (Jodidphase) und einen beschleunigten  $^{131}$ Jodumsatz (Hormonjodphase) [38] zeigten, auch ohne daß eine Überfunktion vorlag. Dabei handelte es sich um ehemalige Hyperthyreosen, endokrine Ophthalmopathien ohne Überfunktion, operativ oder mit  $^{131}$ Jod verkleinerte Schilddrüsen und sogar um einfache Euthyreosen, die allerdings meistens mit einer Struma einhergingen [24, 29, 39]. — Eine gesteigerte Jodraffung ohne beschleunigten  $^{131}$ Jodumsatz findet man z. B. während der Schwangerschaft und bei Oestrogenmedikation, bei manchen kompensierten und dekompenzierten Jodfehlverwertungen, beim sog. Hyperthyreoid [50] — wir nannten diese Fälle jodavide Euthyreosen — und bei Jodmangel [40—43]. Beim sporadischen euthyreoten Kropf finden sich oft niedrige Konzentrationen an anorganischem Jod im Plasma und erhöhte  $^{131}$ Jodumsätze [41]. Erniedrigte Werte des anorganischen Jodids können mit erhöhter Schilddrüsen-clearance für  $^{131}$ Jodid und erhöhter  $^{131}$ Jodaufnahme einhergehen [40]. Nach HARRISON [42] haben Patienten mit einem Kropf nach der Diätanamnese eine erniedrigte Jodzufuhr — Abneigung gegen Fisch — und dementsprechend eine herabgesetzte Jodausscheidung im Urin. — Ob der Jodmangel allein die Ursache des endemischen Kropfes ist, muß dahingestellt bleiben. Man diskutiert heute die Möglichkeit, daß ein Jodmangel auf einen latenten Defekt der Schilddrüsenhormonsynthese (abortive Dyshormonogenese) trifft und dann zum Entstehen eines Kropfes führt. Daß beim sporadischen Kropf nahezu regelmäßig ein Defekt der Hormonsynthese vorkommt, wurde von DIMITRIADOU berichtet [44]. Auch REINWEIN und KLEIN [45, 46] fanden den Gesamtjodgehalt der jodaviden Strumen gegenüber Strumen mit nur mäßig beschleunigtem Jodumsatz erniedrigt und nahmen für die letzteren Defekte der Hormonsynthese an. Von VIGIER [16] fand in einem Jodmangelgebiet (Bern), daß 40% (!) aller Euthyreosen eine erhöhte Umwandlungsrate für  $^{131}$ Jod aufwiesen und 20% ein erhöhtes  $PB^{131}I$ . Wir können danach schließen, daß bei der Schilddrüsenüberfunktion zwar praktisch immer ein vermehrter  $^{131}$ Jodumsatz nachweisbar ist. Umgekehrt beweist dieser Befund allein jedoch keineswegs das Vorliegen einer Hyperthyreose.

Ein besonderes Problem in der Schilddrüsen-diagnostik bieten jene Fälle, deren  $^{131}\text{I}$ -Joddiagnostik durch extrathyreoidale Krankheitsprozesse und exogene Faktoren gestört wird. Diese Störfaktoren greifen an den verschiedensten Stellen der Hormonsynthese und deren zentraler Regulation, am Transport der Hormone im Blut oder am peripheren Wirkungsort [26, 29, 39, 43, 47, 48]. Neuere Untersuchungsmethoden gestatten jedoch in den meisten Fällen eine Klärung des Schilddrüsenfunktionszustandes dadurch, daß auch sie an verschiedenen Stellen des Jodhormonstoffwechsels angreifen und eine Reihe von Parametern liefern, die mosaikartig zusammengetragen, Aussagen über die Schilddrüsenfunktion erlauben, auch dann, wenn die eine oder andere Untersuchung durch endogene oder exogene Faktoren unbrauchbar wurde.

Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe (Sc 4/1 + 3).

Frau D. SEIBERT und Frau E. SAMBAUER danken wir für ausgezeichnete technische Assistenz. Allen Kollegen des Rieder-Institutes und der II. Medizinischen Klinik, die an der klinischen Betreuung der Patienten beteiligt waren, insbesondere den Herren Dr. BUNDE, Dr. SONNTAG, Dr. HÖB, Dr. STEINHOFF und Dr. HAUBOLD, danken wir für ihre Hilfe. Für die Ausführung der Zeichnungen und Fotoarbeiten sind wir Herrn BESTLER und Fräulein HAAG zu Dank verpflichtet.

**Zusammenfassung.** Neben den bewährten älteren Verfahren zur Bestimmung des proteingebundenen  $^{127}\text{J}$ ods und des Radiojodumsatzes hat sich die gleichzeitige Bestimmung des sog. freien und des proteingebundenen Anteils an *in vitro* mit Serum inkubiertem L-Trijodthyronin- $^{131}\text{J}$ od mittels Dextran-Gel-Filtration klinisch zur Differentialdiagnose von Hyperthyreose und Euthyreose bewährt. Bei Ausnützung der Verdrängung von proteingebundenem L-Trijodthyronin- $^{131}\text{J}$ od durch nichtmarkiertes Hormon und bei Variation der Dextran-Gel-Menge in der Säule bietet die Methode gute Differenzierungsmöglichkeiten auch für die Schilddrüsenfunktionszustände Euthyreose und Hypothyreose. Bei dem Verfahren wird der Patient nicht mit radioaktivem Jod belastet, ein für die Kinderklinik wichtiger Gesichtspunkt. Manche Störfaktoren, die den  $^{131}\text{J}$ odspeicherungstest und die Bestimmung des proteingebundenen Jods ( $\text{PB}^{127}\text{I}$ ) verfälschen, haben keinen Einfluß auf die mit der Dextran-Gel-Filtration untersuchten Proteinbindungsverhältnisse für L-Trijodthyronin- $^{131}\text{J}$ od. So hat sich das Verfahren für die Untersuchung von Patienten mit operativ oder durch  $^{131}\text{J}$ odbehandlung verkleinerten Schilddrüsen, mit endokrinem Exophthalmus und in Fällen mit vorausgegangener Jodgabe, z. B. in Form von Kontrastmitteln, besonders bewährt. Mit der Bestimmung des sog. freien L-Trijodthyronin- $^{131}\text{J}$ ods wird ein physiologisch und pathogenetisch wichtiger Parameter der Schilddrüsenfunktion ermittelt. Die klinische Bedeutung der Bestimmung der Bindungs- und Transportverhältnisse für Trijodthyronin mittels Dextran-Gel-Filtration wird diskutiert.

**Summary.** In addition to conventional methods of assay of protein bound iodine ( $\text{PB}^{127}\text{I}$ ) and of  $^{131}\text{I}$ iodine turnover in the thyroid, the simultaneous determination of so-called free and protein bound l-triiodothyronine- $^{131}\text{I}$ , added *in vitro* to serum, using dextran gel filtration was found to be clinically helpful for diagnosis of euthyroidism and hyperthyroidism. Employing discharge effects of non-labelled triiodothyronine on protein bound l-triiodothyronine- $^{131}\text{I}$  and varying the amount of dextran gel in the columns, the method provides reasonably good differentiation of euthyroid and hypothyroid states. No radioactive iodine is given to patients during this

procedure, a fact of importance for pediatricians. Some factors, that influence  $^{131}\text{I}$ iodine uptake or  $\text{PB}^{127}\text{I}$  levels, do not disturb protein binding of l-triiodothyronine- $^{131}\text{I}$  as determined by dextran gel filtration. The latter method was found to be especially useful for the examination of patients with surgically, or by therapy with  $^{131}\text{I}$ iodine dissected thyroid glands, with endocrine exophthalmos, and in cases of previous iodine administration (e.g. X-ray procedures). Determination of so-called free l-triiodothyronine- $^{131}\text{I}$  provides information about a factor of physiological and pathogenetical significance, its clinical meaning is discussed.

**Literatur.** [1] HAMOLSKY, M. W., M. STEIN, and A. S. FREEDBERG: The thyroid hormone plasma protein complex in man. A new *in vitro* method for study of "uptake" of labelled hormonal compounds by human erythrocytes. *J. clin. Endocr.* 17, 33 (1957). — [2] SHAPIRO, B., and J. L. RABINOWITZ: A chromatographic method utilizing Sephadex for the separation of free iodide, protein-bound and unbound triiodothyronine in sera. A) Clinical correlations with the Hamolsky T-3-RBC-uptake method (108 cases). *J. nuclear Med.* 3, 417 (1962). — [3] RABINOWITZ, J. L., B. SHAPIRO, and P. JOHNSON: "Sephadex chromatographic" test in the evaluation of thyroid function. *J. nucl. Med.* 4, 139 (1963). — [4] STUMPF, W., u. E. H. GRAUL: In-vitro-Bestimmung der Schilddrüsenfunktion mit dem Serum- $\text{T}_3$ -Test. *Med. Klin.* 58 192 (1963). — [5] SCRIBA, P. C., H. G. HEINZE, R. LANDGRAF, K. W. FREY u. K. SCHWARZ: Untersuchungen über die Schilddrüsenfunktion mit Bestimmung der Verhältnisse von sog. freien zu proteingebundenem Trijodthyronin im Serum mittels Dextran-gel-filtration. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 71 (1965) (im Druck). — [6] CUARÓN, A., u. M. E. FUCUGAUCHI: The binding of  $^{131}\text{I}$ -triiodothyronine by serum-proteins as an *in vitro* test of thyroid function. *Acta endocr. (Kbh.)* 46, 161 (1964). — [7] HORSTER, F. A., u. E. KLEIN: Die Anwendung von radioaktivem Trijodthyronin zur Diagnostik der Schilddrüsenfunktion *in vitro*. *Dtsch. med. Wschr.* 89, 983 (1964). — [8] GODDEN, D. J., and E. S. GARNETT: The  $^{131}\text{I}$ -triiodothyronine-resin-uptake test. *J. Endocr.* 29, 167 (1964). — [9] STERLING, K., and M. TABACHNICK: Resin uptake of  $^{131}\text{I}$ -triiodothyronine as a test of thyroid function. *J. clin. Endocr.* 21, 456 (1961). — [10] MITCHELL, M. L., A. B. HARDEN, and M. E. O'ROURKE: The *in vitro*-resin sponge uptake of triiodothyronine- $^{131}\text{I}$  from serum in thyroid disease and in pregnancy. *J. clin. Endocr.* 20, 1474 (1960). — [11] HAMOLSKY, M. W., A. GOLDETZ, and A. S. FREEDBERG: The plasma protein-thyroid hormone complex in man. III. Further studies on the use of the *in vitro* red blood cell uptake of  $^{131}\text{I}$ -l-triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function. *J. clin. Endocr.* 19, 103 (1959). — [12] SCRIBA, P. C., R. LANDGRAF, H. G. HEINZE u. K. SCHWARZ: Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration. *Klin. Wschr.* 44, 69 (1966). — [13] BARKER, S. B., M. J. HUMPHREY, and M. H. SOLEY: The clinical determination of protein bound iodine. *J. clin. Invest.* 30, 55 (1961). — [14] SCHWIEGK, H., u. F. TURBA: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, 2. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961. — [15] LANDGRAF, R.: Schilddrüsenfunktionsdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Bestimmung der Bindung von L-Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration. *Diss. Universität München*, 1966. — [16] VIGIER, v.: Probleme der Hyperthyreosedagnostik. *Helv. med. Acta* 31, 191 (1964). — [17] TAGUCHI, J. T., C. P. POWELL, and N. F. TICKERSON: Thyroidal  $^{131}\text{I}$ -uptake pattern following iodides. *Arch. intern. Med.* 112, 569 (1963). — [18] STERLING, K.: Thyroxine in blood. *Proc. Mayo Clin.* 39, 586 (1964). — [19] LEMARCHAND-BERAUD, I., M. R. ASSAYAH, and A. VANOTTI: Alterations of thyroxine-binding protein in clinically hypo- and hyperthyroid patients with normal PBI-Level. *Acta endocr. (Kbh.)* 45, 99 (1964). — [20] BRAVERMANN, L. E., and S. H. INGBAR: Anomalous effects of certain preparations of desiccated thyroid on serum protein-bound iodine. *New Engl. J. Med.* 270, 439 (1964). — [21] DOWLING, J. T., N. FREINKEL, and S. H. INGBAR: Thyroxine-binding by sera of pregnant women, newborn infants and women with spontaneous abortion. *J. clin. Invest.* 35, 1263 (1956). — [22] SURKS, M. I., and J. H. OPPENHEIMER: Postoperative changes in the concentration of thyroxine-binding prealbumin and serum free thyroxine. *J. clin. Endocr.* 24, 794 (1964). — [23] OPPENHEIMER, J. H., R. SQUEE, M. I. SURKS, and H. HAUER: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alteration in

non-thyroidal illness. *J. clin. Invest.* **42**, 1769 (1963). — [24] HORST, W., I. PETERSEN, J. K. THIEBMAN u. L. ZUKSCHWERDT: Methoden und Ergebnisse der Differentialdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen durch die Szintigraphie und das Radiojod-Dreiphasenstudium. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 711 (1960). — [25] SANTOS, M. A., and J. L. RABINOWITZ: L-triiodothyronine binding to Serum protein. Competition by thyronine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **115**, 901 (1964). — [26] KLEIN, E.: In: Fortschritte der Schilddrüsenforschung (Hrsg. K. OBERDISSE u. E. KLEIN), S. 81. Stuttgart: Georg Thieme 1962. — [27] GÜNTHER, R., G. LAUBINGER, G. GENTERS, W. SEELEHEIM, C. DAMMAN u. A. KERN: Über die Aussagefähigkeit der klinischen Untersuchung zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. *Med. Klin.* **59**, 930 (1964). [28] BÖRNER, W., M. LAUTSCH u. E. MOLL: Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. *Med. Welt* **18** (1965). — [29] KLEIN, E.: Schilddrüsenfunktion und Jodstoffwechsel (Grundzüge der Schilddrüsendiagnostik). *Internist (Berl.)* **4**, 297 (1963). — [30] GOLD, A., B. P. MURPHY, and C. J. PATTEE: Evaluation of the diagnostic validity of a new method of serum thyroxin assay. *Proceed. Vth Internat. Thyroid Conference, Rome, 1965*, Abstr. 224. — [31] KLUWE, H., u. D. FARSCHIDPUR: Fehldiagnosen der Hypothyreose. *Dtsch. med. Wschr.* **88**, 2456 (1963). — [32] DUNN, J. T., and E. CHAPMAN: Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy in thyrotoxicosis. *New Engl. J. Med.* **271**, 1037 (1964). — [33] GREEN, M., and G. M. WILSON: Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine-131. *Brit. med. J.* **1964**, 1005. — [34] CUARÓN, A.: The in vitro uptake of <sup>131</sup>I-triiodothyronine by erythrocytes and its binding by serum proteins. *Proc. Vth Internat. Thyroid Conference, Rome, 1965* Abstr. 67. — [35] GOLD, E.: Das toxische Adenom der Schilddrüse (Plummers disease). *Wien. klin. Wschr.* **76**, 404 (1964). — [36] ÜTHGENANT, H., u. J. WEINREICH: Über das toxische Adenom der Schilddrüse. *Med. Klin.* **60**, 704 (1965). — [37] VAGUE, J., R. SIMONIN, G. MILLER, and A. ALLAND: Diagnosis and evolution of autonomous thyroid nodules. *Proceed. Vth Internat. Thyroid Conference, Rome 1965*, Abstr. 58. — [38] HORST, W.: Methoden und Ergebnisse des Radiojodstoff-

wechselstudiums zur Diagnostik thyroïdaler und extrathyroïdaler Erkrankungen. *Radiojodzweiphasenstudium. Klin. Wschr.* **30**, 439 (1952). — [39] VANOTTI, A.: Beeinflussung der Radiojoddiagnostik durch extrathyroïdale Krankheitsprozesse und exogene Faktoren. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **70**, 851 (1964). — [40] WAYNE, E. J., D. A. KOUTRAS, and W. D. ALEXANDER: Clinical aspects of iodine metabolism, p. 237. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1964. — [41] ABOUL-KHAIR, S. A., and J. CROOKS: A comparative study of iodine metabolism in pregnancy, sporadic goitre and thyrotoxicosis. *Acta endocr. (Kbh.)* **48**, 14 (1965). — [42] HARRISON, M. T., R. MCG. HARDEN, and E. WAYNE: Iodine balance studies and the availability of iodine. *Proc. Vth Internat. Thyroid Conference Rome 1965*, Abstr. 101. — [43] HORST, W.: Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. In: *Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin und Krebsforschung*, S. 789. Stuttgart: Georg Thieme 1959. — [44] DIMITRIADOU, A., R. SUWANTIK, and R. FRASER: Chromatographic studies on biopsy specimens from nontoxic goitres in London compared with those in Thailand. *Proc. roy. Soc. Med.* **57**, 361 (1964). — [45] REINWEIN, D., u. E. KLEIN: Die Zusammensetzung der jodhaltigen Verbindungen und ihre Beziehung zum Jodumsatz in euthyreoten Strumen. *Acta endocr. (Kbh.)* **41**, 584 (1962). — [46] REINWEIN, D.: Über die Pathogenese der Struma. *Dtsch. med. Wschr.* **88**, 2493 (1963). — [47] MARINIS, S., S. DEBLASI u. E. KALLEE: Verdrängung von <sup>131</sup>I-Trijodthyronin durch anionische Medikamente im Trijodthyronintest. *Acta isotopica* **3**, 269 (1963). — [48] HANSEN, H. H., and E. F. MOGENSEN: The effect of sodium salicylate on the uptake of <sup>131</sup>I-labelled L-triiodothyronine by human erythrocytes. *Acta med. scand.* **175**, 687 (1964). — [49] DIEM, K.: *Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen*, J. R. Geigy, S. A., Basel 1960, S. 146ff. — [50] HENNING, K.: *Das Hyperthyroid.* Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1962.

Dr. med. PETER C. SCRIBA  
Priv. Doz. Dr. med. K. SCHWARZ  
II. Med. Klinik der Universität München  
8 München 15, Ziemssenstr. 1

## Die Auswirkung einer portocavalen Anastomose bei Lebercirrhose auf freie Plasmaamino-säuren und Blutammoniak nach oraler Proteinzufuhr

H. G. KNAUFF, H. HAMELMANN, D. SEYBOLD und A. KANTERS

Medizinische Klinik der Universität Marburg (Dir.: Prof. Dr. G. A. MARTINI), II. Medizinische Klinik (Dir.: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL) und Chirurgische Klinik (Dir.: Prof. Dr. R. ZENKER) der Universität München

Bei schweren Lebercirrhosen ist in der Regel der Plasmaspiegel einiger freier Aminosäuren deutlich verändert [5, 6, 15—18, 25, 36]. Wir fanden ziemlich konstant eine Vermehrung von Tyrosin, Phenylalanin, Methionin, Prolin und Alanin, in einigen Fällen auch von Leucin [17]. Diese Veränderungen gingen dem Schweregrad des Krankheitsbildes etwa parallel, waren aber auch bei schweren Fällen oft noch recht diskret. Deutlichere Veränderungen wurden sichtbar, wenn wir die Patienten mit einer Proteinmahlzeit belasteten [16]. Offenbar kann der Spiegel der meisten Aminosäuren unter Ruhebedingungen noch konstant gehalten werden. Die funktionelle Reserve der geschädigten Leber reicht aber nicht aus, um größeren Mehranforderungen gerecht zu werden.

Das im Stoffwechsel entstehende Ammoniak wird vornehmlich in der Leber zu Harnstoff entgiftet [7, 20, 24, 28, 34]. Bei schweren Cirrhosen ist diese Funktion beeinträchtigt, das Blutammoniak daher meist deutlich erhöht [13, 16, 18, 27, 31, 33, 35]. Eine reichliche Proteinmahlzeit bedeutet dann eine zusätzliche Belastung, da das durch die Darmbakterien und den Aminosäureabbau im Organismus vermehrt gebildete Ammoniak nur langsam in Harnstoff überführt werden kann. Der Ammoniakspiegel steigt weiter an und kann toxische Konzentrationen erreichen.

Nach Anlegung einer portocavalen Anastomose gelangen freie Aminosäuren und Ammoniak unter Umgehung der Leber direkt aus dem Darm in den großen Kreislauf [30, 31]. Dadurch ist der Ammoniakspiegel im Blut bei solchen Fällen stärker erhöht, als es dem Grad der Leberschädigung entspricht. Dies ist durch zahlreiche klinische und experimentelle Untersuchungen gut gesichert [4, 9, 21, 22, 33]. Wie sich eine solche Anastomose auf die freien Plasmaamino-säuren auswirkt, wurde dagegen bisher noch nicht untersucht. Auch ist nicht bekannt, wie lange der Organismus benötigt, bis die Konzentration der einzelnen Aminosäuren nach einer Proteinmahlzeit zur Norm zurückkehrt.

Da wir kürzlich über den Einfluß einer oralen Proteinbelastung auf Plasmaamino-säuren und Blutammoniak von Kranken mit Lebercirrhose berichteten [16], lag es nahe, diese Untersuchungen bei Patienten mit gleichschwerer Cirrhose und operativ angelegter portocavalen Anastomose zu wiederholen.

### Methodik

Unser methodisches Vorgehen entsprach in allen Einzelheiten dem unserer früheren Versuchsreihen. Wir entnahmen von sämtlichen Versuchspersonen morgens nüchtern 40—50 ml Cubitalvenenblut. Danach bekamen sie 1 g Protein/kg Körpergewicht in Form eines in Wasser suspendierten Milchpulver-