

zing leukocytes. J. exp. Med. **110**, 969 (1959). — [7] ALTMAN, K. I., and S. N. SWISHER: Incorporation of acetate-2-¹⁴C 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 α -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-¹³¹Jod (T₃-¹³¹J) 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 (PB¹²⁷I) nach BARKER [12, 13] und der üblichen ¹³¹Jodspeicherungsteste 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 T₃-¹³¹J im Serum mittels Dextran-Gel-Filtration, die sog. Verdrängungsversuche, die Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum (PB¹²⁷I), die statistischen Methoden und die verwandten Präparate wurden früher beschrieben [12].

Die Durchführung der ¹³¹Jodspeicherungsteste erfolgte in konventioneller Weise [14, 15]. Das verabfolgte ¹³¹Jod 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-¹³¹Jod 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 ¹³¹Jodspeicherungstest und während des Testes 60—80 μ g

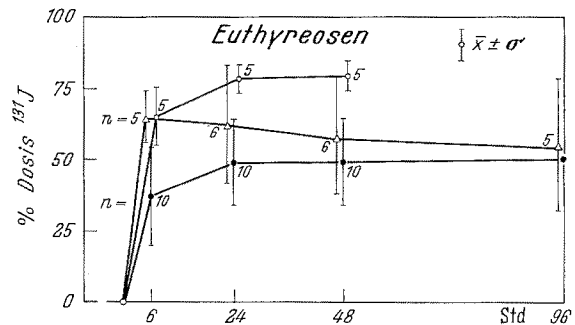


Abb. 1. Mittelwerte und Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) der Radiojodspeicherung bei normalen (●—●) und jodaviden (○—○) Euthyreosen und Fällen von beschleunigtem Radiojodumsatz (Δ—Δ)

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 Schilddrüsen-gewebe 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 ¹³¹Jodspeicherungstest. Zehn Fälle wiesen einen „normalen“ Speichungsverlauf (Abb. 1, 5) auf, d. h. einer mittleren Jodraffung 6 Std nach ¹³¹Jodgabe von $37 \pm 17\%$ Dosis (Mittelwert \bar{x} mit Standardabweichung σ) 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}Jod -Speicherung in % Dosis					Gesamt- ^{131}Jod im Serum nach 48 Std % Dosis/l	Szintigramm	Struma	PB ^{132}I $\mu\text{g}\text{-}\%$	L-Trijodthyronin- ^{131}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

Jod- avide	At. M., 24, ♀	—	—	—	—	—	—	—	—	5,4	82,2	14,9	82,9	17,1	65,8	27,8	GU + 56%, pos. Trijod- thyronin-Suppress- Test		
	Vo. M., 36, ♀	54	172	< 0,3	—	—	—	—	5,8	83,7	12,1	83,9	14,6	73,6	19,6	bis vor 5 Wo. 100 µg Jod und 30 mg Gland Thyro- sicc			
	Ra. E., 30, ♀	90	175	—	—	—	geringe diff. Struma	—	5,6	87,6	12,8	87,4	12,0	83,4	17,8				
	Be. I., 12, ♀	—	—	—	—	—	Struma nodosa	—	4,2	83,5	14,0	82,1	14,6	80,6	20,0				
	Pa. R., 60, ♂	78	177	2,2	—	—	Struma rechts	—	3,2	80,6	17,5	80,0	18,7	71,2	31,8	131Jod-Th. vor 9 Mon., neg. Trijodthyronin- Suppression			
	Do. A., 71, ♂	—	—	0,8	12	18	Struma permagna mit wenig funktions- tätigem Paren- chym	—	3,2	80,8	17,6	79,6	19,2	72,1	27,8	Dysproteinämie			
Be- schleu- nigter Jod- umsatz	Sch. S., 40, ♀	67	170	< 0,3	64	69	—	über 20	87,6	14,4	84,4	14,5	77,9	25,3	Kontrastmittel bei Herz- katheter				
	Ki. E., 29, ♀	49	167	0,8	74	76	—	5,6	84,9	14,9	81,7	15,9	75,9	22,8	—				
	St. H., 23, ♂	—	—	0,3	73	78	Struma per- magna juve- nilis	—	2,8	85,8	15,3	81,8	15,7	77,4	24,6	Jodfehlverwertung?			
We. H., 38, ♀	68	171	0,8	50	57	Struma nodosa	—	6,6	87,4	12,5	88,5	12,3	80,3	19,2	neg. Trijodthyronin- Suppression, GU + 55%				

bis auf $49 \pm 16\%$. Sechs euthyreote Patienten wiesen einen beschleunigten Radiojodumsatz auf. Sie speicherten im Mittel 6 Std nach ¹³¹Jodgabe $65 \pm 9\%$ Dosis, nach 48 Std waren $58 \pm 21\%$ Dosis gespeichert (Abb. 1). Bei diesen Euthyreosen mit beschleunigtem ¹³¹Jodumsatz ist das Gesamt-¹³¹Jod im Serum nach 48 Std mehr oder weniger erhöht ($0,3\text{--}2,2\%$ Dosis je Liter, Tabelle 1). Die Zahl der hier untersuchten Patienten läßt noch keinen Schluß auf die Häufigkeit des beschleunigten Radiojodumsatzes bei euthyreoten Patienten zu. Auf die Bedeutung dieses in München nicht seltenen Befundes wird in der Diskussion eingegangen. Schließlich zeigt Abb. 1 eine dritte Gruppe von fünf Patienten, die beim Radiojodspeicherungstest sog. hohe Plateaukurven aufwies. Es fand sich eine gesteigerte Jodraffung von $65 \pm 10\%$ Dosis 6 Std nach der ¹³¹Jodgabe und anschließend ein plateau-förmiger Kurvenverlauf mit Speicherverswerten von $78 \pm 5\%$ Dosis nach 24 Std und $79 \pm 5\%$ Dosis ($\bar{x} \pm \sigma$) nach 48 Std. Schon nach diesen Befunden ist klar, daß es in Bayern nicht ohne weiteres möglich ist, mit Hilfe des Radiojodtestes die Euthyreose zu diagnostizieren.

Mit der Bestimmung des proteingebundenen Jods (PB¹²⁷I) nach BARKER [12, 13] besitzen wir ein weiteres wichtiges Verfahren zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. Die in Tabelle 1 zusammengefaßten euthyreoten Patienten wiesen PB¹²⁷I-Werte zwischen $2,8$ und $7,4 \mu\text{g}\%$ auf. Der Normalbereich aller bisher untersuchten euthyreoten Patienten, berechnet als Toleranzbereich ohne Vertrauenswahrscheinlichkeit ($\beta_p = 0,95$, $n = 175$), lag zwischen $3,2 \mu\text{g}\%$ und $7,2 \mu\text{g}\%$ (Abb. 6). Die Patientin Sch. S. (Tabelle 1) wies einen PB¹²⁷I-Wert von über $20 \mu\text{g}\%$ auf. Dabei handelte es sich entweder um eine Erhöhung durch exogenes Jod, nach einer Angiographie oder eher noch um eine einfache Jodverseuchung des Serums, wofür die normalen Speicherverswerte bei ¹³¹Jod-Speicherungstest sprachen.

Die angeführten Untersuchungsmethoden eignen sich im Idealfall gut zur Aufklärung einer normalen oder pathologischen Schilddrüsenfunktion. Eine Reihe von Störfaktoren — einerseits Jodapplikation in Form von Jodsalzen, jodhaltigen Medikamenten und vor allem von Kontrastmitteln, und der Jodmangel andererseits — erschweren oft, wie schon nach der Auswertung dieser ersten Ergebnisse zu erkennen ist, die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mittels der „klassischen“ Methoden. Mit der in vitro-Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod mit Hilfe der Dextran-Gel-Filtration [12] besitzen wir ein neues, die klinische Schilddrüsenfunktionsdiagnostik erweiterndes Verfahren. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Radiojod-

speicherungsteste und die PB¹²⁷I-Werte von 27 euthyreoten Patienten mit den Werten für sog. freies und proteingebundenes T₃-131, auch im Verdrängungsversuch, verglichen. Die Mittelwerte mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) sowie die Normalbereiche für sog. freies und proteingebundenes T₃-131 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 T₃-131 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 ¹³¹Jodspeicherungstest. Bei den sog. Hyperthyreosen fand sich 6 Std nach ¹³¹Jodgabe 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

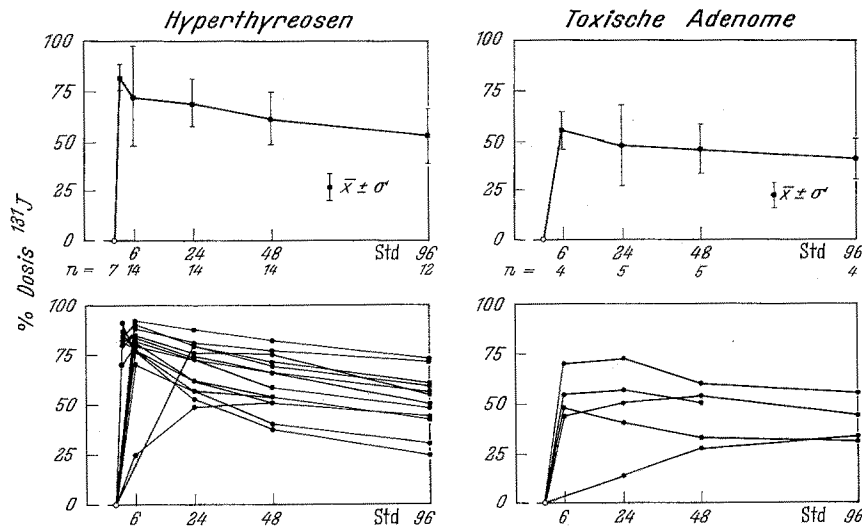


Abb. 2. Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$, oben) der Radiojodspeicherung bei Hyperthyreosen (links) und toxischen Adenomen (rechts)

Doppelbestimmungen zeigen eine im allgemeinen sehr gute Reproduzierbarkeit der Werte für sog. freies und proteingebundenes T₃-131. 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 PB¹²⁷I und des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem T₃-131, 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 T₃-131 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 PB¹²⁷I-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 T₃-131. — 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 ± 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 T₃-131 zu rechnen ist. Der dysproteinämische Patient Do. A. (Tabelle 1) zeigte z. B. ein knapp normales PB¹²⁷I, während der proteingebundene Anteil des T₃-131 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 T₃-131 bei 27 Euthyreosen. Das Serum wurde mit T₃-131 bei der in der ersten Spalte der Tabelle angegebenen Gesamt-Trijodthyroninkonzentration inkubiert und der proteingebundene und der sog. freie Anteil an T₃-131 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 ₃ -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 ₃ -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 ₃ -131	89,65—78,69	89,55—77,91	84,22—68,25
	% sog. freies T ₃ -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 ¹³¹Jodgabe eine mittlere Speicherung von $51,8 \pm 14\%$ Dosis, bei den toxischen Adenomen von $40,8 \pm 9,6\%$ Dosis. Auch das Gesamt-¹³¹Jod 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-¹³¹Jods 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 ¹³¹Jodgabe 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 (PB¹²⁷I) 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 PB¹²⁷I-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 PB¹²⁷I (über $20 \mu\text{g}\%$) sind immer verdächtig auf eine exogene Jodzufuhr. Solche Werte sind dann unter Umständen mit einer unerwartet niedrigen ¹³¹Jodspeicherung gekoppelt (Patient Da. M., Tabelle 3).

Die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod (Tabelle 3 und 4) zeigt, daß sowohl bei Hyperthyreosen als auch bei toxischen Adenomen der proteingebundene Anteil an T₃-¹³¹I 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. freiem T₃-¹³¹I 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 zukommt¹⁶. — Proteingebundenes Jod (PB¹²⁷I) und sog. freier bzw. proteingebundener Anteil an T₃-¹³¹I 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 PB¹²⁷I und sog. freies bzw. proteingebundenes T₃-¹³¹I 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 ¹³¹Jodspeicherungsteste (Abb. 4) zeigen eine im Mittel deut-

lich verminderte ¹³¹Jodspeicherung und in einigen Fällen einen beschleunigten ¹³¹Jodumsatz. Die Werte für proteingebundenes Jod (PB¹²⁷I) von 40 früher untersuchten Hypothyreosen (Abb. 6) lagen im Mittel

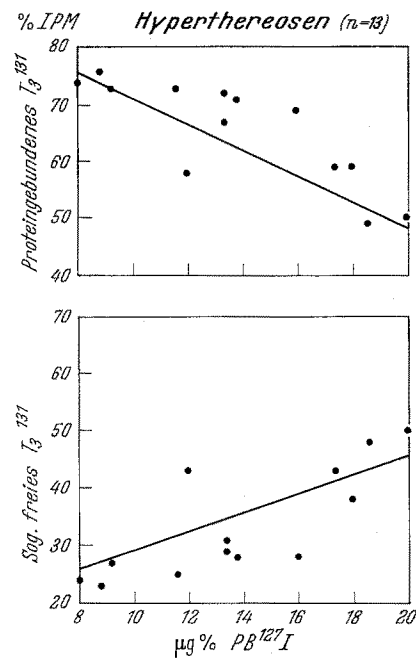


Abb. 3. Beziehungen zwischen dem proteingebundenen Jod (PB¹²⁷I, Abszissen) und dem Anteil an proteingebundenem (oben) und sog. freiem (unten) T₃-¹³¹I bei 13 Hyperthyreosen. Die Berechnung der Regressionsgeraden und der Korrelationskoeffizienten erfolgt nach ¹⁹

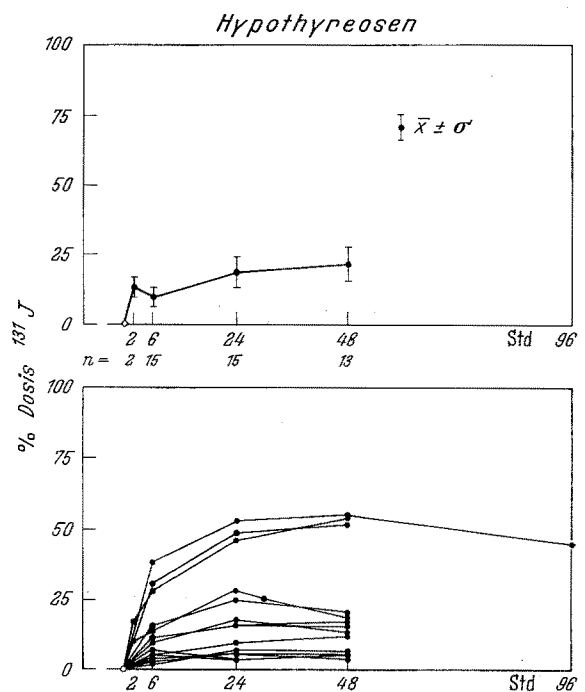


Abb. 4. Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$, oben) der Radiojodspeicherung bei Hypothyreosen

bei $2,33 \pm 0,97 \mu\text{g}\%$ ($\bar{x} \pm \sigma$). Die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod erbrachte bei den Hypothyreosen die in Tabelle 6 zusammengefaßten Ergebnisse. Es zeigt sich einmal, daß das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem T₃-¹³¹I, 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-¹³¹Jod 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	¹³¹ Jod-Speicherung in % Dosis					Gesamt- ¹³¹ Jod in Serum nach 48 Std % Dosis/l	L-Trijodthyronin-Suppression	Szintigramm	Struma	PB ¹²⁷ I µg-%	L-Trijodthyronin- ¹³¹ 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 ¹³¹ 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. Cholezystographie 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	¹³¹ 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	niedriges PB ¹²⁷ 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 × ¹³¹ 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-¹³¹Jod 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	¹³¹ Jod-Speicherung in % Dosis					Gesamt- ¹³¹ Jod im Serum nach 48 Std % Dosis/l	Thyreotropin-test	Szintigramm	Struma	PB ¹³¹ I µg-%	L-Trijodthyronin- ¹³¹ 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, ♀	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, ♀	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. ¹³¹ Jod-Th. u. subtot. Resektion der Schilddrüse	
Kö. T., 29, ♀	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	¹³¹ Jod-Th. u. Op. 1963 bei malign. Papillom d. Schilddrüse BKS 16/43, Substitution 50 µg Thybon/die	
Wa. B., 51, ♀	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, ♀	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, ♀	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, ♂	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, ♀	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, ♂	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, ♂]	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, ♀	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	
	234	534
Fr. F., 65, ♂	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
	leichter Struma	Struma nodosa
—	re. 2 cm gr. Imp.-Feld, li. kaum Imp.	
	3,9	5
—	3,7	4
	2,4	2,4
80 172	80	170
	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 (PB¹²⁷I) angewiesen. Abb. 6 zeigt, daß die Differenzen der Mittelwerte (\bar{x}) der PB¹²⁷I-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 PB¹²⁷I-Werte von hyperthyreoten Patienten in diesen Normalbereich fallen. Hypothyreosen und Euthyreosen lassen sich dagegen aufgrund der PB¹²⁷I-Werte oft nicht differenzieren, wie das aus der Überlappung der PB¹²⁷I-Werte in Abb. 6 zu ersehen ist.

In Abb. 7 wird das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei Hyperthyreosen, Euthyreosen und Hypothyreosen verglichen. Bei Zusatz kleinster Mengen T₃-131 als „tracer“ [12] sind die Mittelwertdifferenzen für sog. freies und proteingebundenes T₃-131 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 T₃-131 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 T₃-127 verdrängt bei Hypothyreosen weniger proteingebundenes T₃-131 als bei Euthyreosen (Abb. 7, rechte Hälfte). Die Mittelwerte und 12 von 20 Werten für proteingebundenes sowie

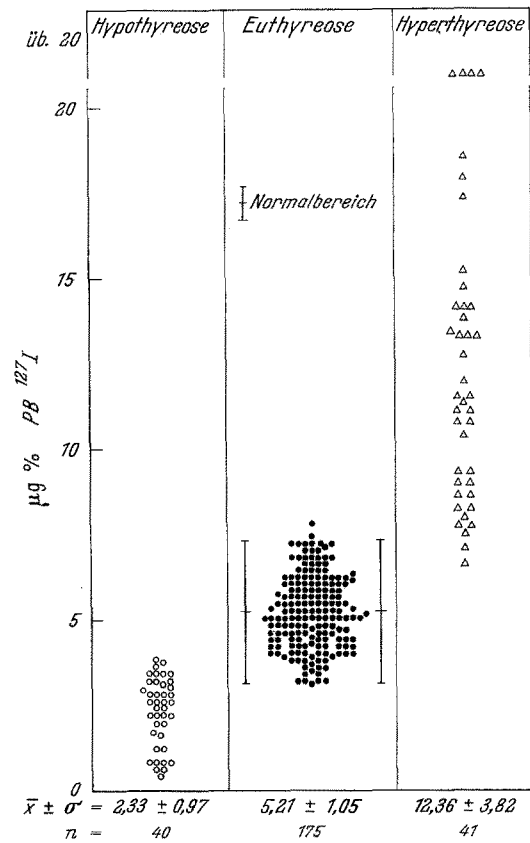


Abb. 6. Verteilung von Einzelwerten des proteingebundenen Jods (PB¹²⁷I) bei Hypothyreosen, Euthyreosen und Hyperthyreosen im Vergleich zum Normalbereich der Euthyreosen. Die Mittelwerte mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) für Hypothyreosen und Hyperthyreosen wurden errechnet, obwohl es sich bei diesen beiden Kollektiven nicht um normal verteilte Kollektive handelt

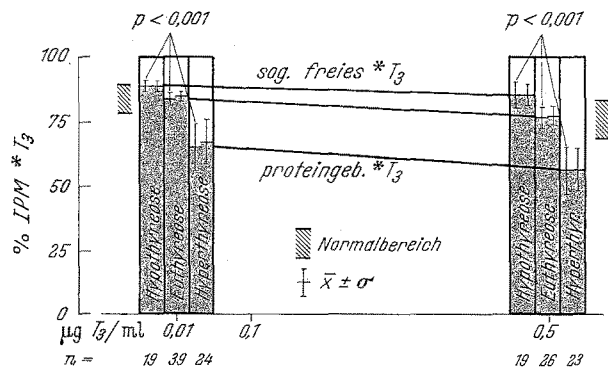


Abb. 7. Einfluß von nichtmarkiertem Trijodthyronin (Abszisse) auf das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem T₃-131 im Serum von hypothyreoten, euthyreoten und hyperthyreoten Patienten. Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) von 17 hypothyreoten, 27 euthyreoten und 15 hyperthyreoten Patienten, links in jeder Säule für den proteingebundenen, rechts für den sog. freien Anteil an T₃-131. 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-¹³¹Jod bei Hypothyreosen

	Trijodthyronin (µg/ml)		
	0,01	0,1	0,5
% proteingebundenes T ₃ -131	88,82 ± 2,3 (n = 19)	86,47 ± 2,1 (n = 14)	84,58 ± 5,0 (n = 19)
% sog. freies T ₃ -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_3 -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_3 -131 zugunsten des freien Anteils (Tabelle 7). Diese Tatsache ließ sich ebenfalls zur Verbesserung der

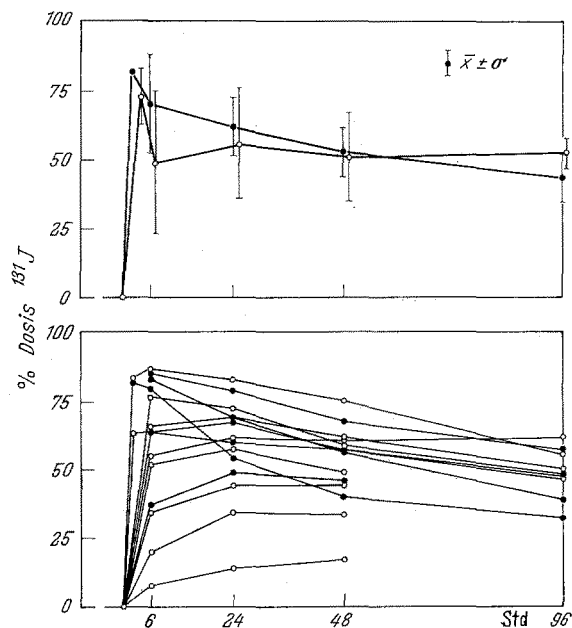


Abb. 8. Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$, oben), der Radiojodspeicherung bei ehemaligen Hyperthyreosen (●—●) und behandelten Strumen (○—○)

Differenzierung zwischen Euthyreosen und Hypothyreosen heranziehen. Es zeigte sich nämlich, daß bei Verwendung größerer Sephadex-Mengen den Serumproteinen hypothyreoter Patienten weniger T_3 -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_3 -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 ^{131}J 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 ^{131}J umsatz, wie aus dem Abfall der Speicherkurven und dem erhöhten Gesamt- ^{131}J im Serum nach 48 Std (zwischen 1,6 und 4,5% Dosis je Liter) ersichtlich ist (Tabelle 8, Abb. 8). Auch

Tabelle 7. Einfluß der Dextran-Gel-Menge auf das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J . Je 6 Seren von euthyreoten und hypothyreoten Patienten wurden wie üblich mit T_3 -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_3 -131	% sog. freies T_3 -131	% proteingebundenes T_3 -131	% sog. freies T_3 -131	
Hypothyreosen	Me. K., 52, ♀	87,9	11,5	74,3 72,4	21,8 22,7
	Üb. C., 40, ♀	88,6	10,8	68,7 66,8	26,2 27,4
	Wa. B., 51, ♀	91,5	8,1	79,2 77,2	18,3 14,7
	Fr. F., 65, ♂	87,2	14,1	66,3 69,3	27,1 26,8
	Gr. C., 60, ♀	88,1	8,5	72,3 71,8	23,2 22,1
	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 71,1
Ba. M., 36, ♀		81,7	15,5	59,8 57,8	36,8 37,8
Ke. D., 70, ♀		87,5	12,1	66,1 67,8	26,8 26,1
Ra. E., 30, ♀		87,6	12,8	66,1 66,7	29,5 30,3
Sch. S., 38, ♂		84,4	11,1	68,4 66,1	28,8 25,8
Do. A., 71, ♂		80,8	17,6	59,8 58,7	35,1 36,1
$\bar{x} \pm \sigma$		84,85 ± 2,9	13,6 ± 2,2	64,74 ± 4,3	30,48 ± 4,5

sechs von zehn Fällen mit behandelter Struma zeigten einen beschleunigten ^{131}J umsatz, mit einem Gesamt- ^{131}J 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 ^{131}J speicherungstest 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_3 -131-Bindung an Serumproteine gestellt werden (Tabelle 9). Die Werte für proteingebundenes Jod (PB^{127}I) lagen bei den ehemaligen Hyperthyreosen nach der Behandlung zwischen 3,0 und 7,0 $\mu\text{g}\%$ und bei den Patienten mit behandelter Struma zwischen 3,2 und 5,8 $\mu\text{g}\%$. Die Mittelwerte ($\bar{x} \pm \sigma$) des proteingebundenen und des sog. freien T_3 -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-¹³¹Jods 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 ¹³¹Jod verkleinerten Strumen. Die routinemäßig untersuchte BKS und Serumelektrophorese sowie das Serumgesamtweiß und gesamtcholesterin waren, wenn nicht anders vermerkt, nicht pathologisch verändert

Name	Gewicht, Größe	¹³¹ Jod-Speicherung in % Dosis					Gesamt- ¹³¹ Jod im Serum nach 48 Std % Dosis/l	Szintigramm	Struma	PB ¹³¹ I µg-%	L-Trijodthyronin- ¹³¹ 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	¹³¹ 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 × ¹³¹ 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	¹³¹ 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	¹³¹ 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, ¹³¹ 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, ¹³¹ 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 × ¹³¹ 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 × ¹³¹ 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	¹³¹ 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-¹³¹Jod 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

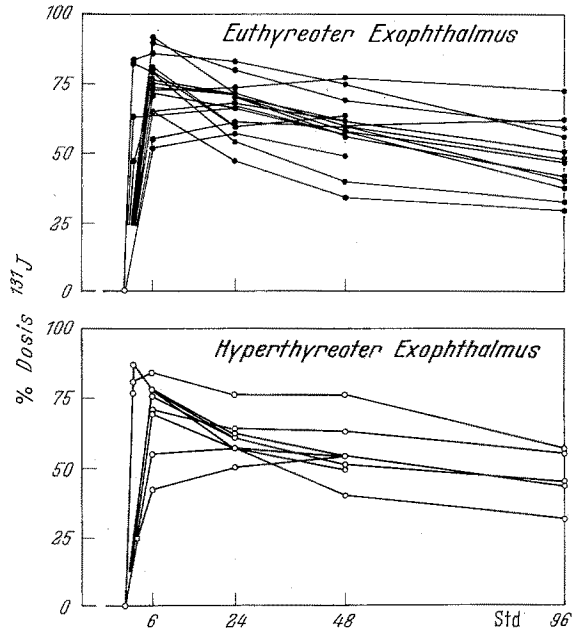


Abb. 9. Einzelwerte der Radiojodspeicherung bei euthyreotem (oben) und hyperthyreotem (unten) Exophthalmus. Es handelte sich um Fälle von gesichertem endokrinen Exophthalmus, die Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes wurde unter Zugrundelegung der klinischen Befunde und der Laborwerte (proteingebundenes ¹³¹Jod und T₃-131 Bindungsverhältnisse) gestellt. Von den euthyreoten Exophthalmen waren bei 10 Patienten entweder eine Strumaresektion, oder eine ein- oder mehrmalige ¹³¹Jodbehandlung vorausgegangen, eine Tatsache, die für sich alleine die Beschleunigung des Radiojodcyclus erklären könnte

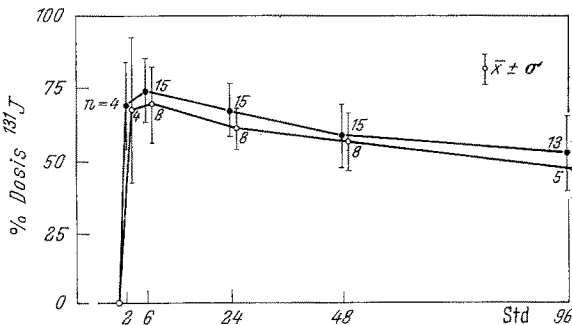


Abb. 10. Mittelwerte und Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) der Radiojodspeicherung bei euthyreotem (● — ●) und hyperthyreotem (○ — ○) Exophthalmus

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

		Trijodthyronin (µg/ml)		
		0,01	0,1	0,5
Ehemalige Hyperthyreosen	% proteingebundenes T ₃ -131	85,68 ± 3,2 (n = 6)	86,74 ± 2,6 (n = 5)	78,78 ± 4,0 (n = 5)
	% sog. freies T ₃ -131	12,42 ± 2,3 (n = 6)	12,68 ± 1,9 (n = 6)	20,92 ± 5,7 (n = 6)
Behandelte Strumen	% proteingebundenes T ₃ -131	84,77 ± 1,9 (n = 11)	83,32 ± 2,6 (n = 12)	74,29 ± 4,6 (n = 13)
	% sog. freies T ₃ -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-¹³¹Jod 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 ₃ -131	67,72 ± 11,8 (n = 11)	65,84 ± 14,0 (n = 11)	61,84 ± 11,3 (n = 11)
	% sog. freies T ₃ -131	30,04 ± 11,7 (n = 11)	33,72 ± 12,7 (n = 11)	39,66 ± 13,0 (n = 10)
Euthyreoter Exophthalmus	% proteingebundenes T ₃ -131	83,9 ± 2,1 (n = 16)	82,93 ± 2,7 (n = 17)	74,26 ± 4,5 (n = 19)
	% sog. freies T ₃ -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 T₃-131, stützen müssen. Die PB¹²⁷I-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 T₃-131 bei Patienten mit endokrinen Exophthalmus. Die Mittelwertsdifferenzen von proteingebundenem und sog. freiem T₃-131 bei euthyreotem und hyperthyreotem Exophthalmus sind signifikant (p < 0,001). Dabei fielen 3 von 11 Werten für sog. freies T₃-131 der Patienten mit hyperthyreotem Exophthalmus in den Normalbereich der Euthyreosen, während ein Wert für sog. freies T₃-131 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 PB¹²⁷I-Werte und z. T. extrem niedrige ¹³¹Jodspeicherungskurven. 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 PB¹²⁷I nach Kontrastmittelgabe und die in einigen Fällen nachweisbare, sog. exogene Speicherdpression im Radiojodspeicherungstest. Der sog. freie und der proteingebundene Anteil an T₃-131

ist dagegen vor und nach Kontrastmittelgabe praktisch unverändert. In diesen Fällen ist die Bestimmung der Bindungsverhältnisse des T₃-131 daher ein besonders wertvolles diagnostisches Hilfsmittel.

Der Anstieg des PB¹²⁷I 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 PB¹²⁷I war mit über 20 µg-% maxi-

Name	Gewicht Größe	Kontrastmittel	wann	PB ¹²⁷ I (µg-%)		24 Std ¹³¹ J-Speicher in % Dosis	L-Trijodthyronin- ¹³¹ 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	▲	84	▲	76	▲	68
Ri., 19 J., ♂, Hypertonus, Euthyreose	84 —	Urografin 76%	vor 3 Tagen	über 10 5	▲	72	24	▲	84	▲	76	▲	68
Wa., 51 J., ♀, Anämie, Hypothyreose	64 155	Urografin 76%	vor 6 Monaten	über 10 5	●	4,8	24	●	84	●	76	●	68
Ho., 41 J., ♂, Endangitis obliterans, Euthyreose	85 171	Urografin 60%	vor 10 Tagen	über 10 5	▲	61	24	▲	84	▲	76	▲	68
Ko., 62 J., ♀, Dysproteinämie, Hypothyreose, T ₃ -Therapie	52 154	Biligrafin	vor 3 Tagen	über 10 5	●	2,0	24	●	84	●	76	●	68
Üb., 40 J., ♀, Verdacht auf Cholelithiasis, Hypothyreose	70 165	Biligrafin	vor 5 Tagen	über 10 5	●	9,3	24	●	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	×	84	×	76	×	68

Abb. 11. Einfluß von Röntgenkontrastmitteln (Jodapplikation) auf das proteingebundene Jod (PB¹²⁷I), die Radiojodspeicherung und das Verhältnis von sog. freiem zu proteingebundenem T₃-131. Dargestellt sind die Werte von drei euthyreoten, drei hypothyreoten Patienten und einer fraglichen Hyperthyreose. In drei Fällen konnten die PB¹²⁷I-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 T₃-131 Bindungsverhältnisse nur nach Kontrastmittelgabe

gleich konstant nachzuweisen. Auch in der Literatur findet man Angaben über ein sehr unterschiedliches Verhalten, z. B. der ¹³¹Jodspeicherungsteste nach Gabe von anorganischem Jod¹⁷. 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 T₃-131 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 T₃-131 fanden sich Prozentzahlen und ein Verdrängungseffekt, wie er bei Hyperthyreosen gefunden wurde. PB¹²⁷I-Wert und ¹³¹Jodspeicherung konnten wegen der vorausgegangenen Röntgenkontrastuntersuchung nicht verwertet werden. Die T₃-131 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 PB¹²⁷I-Werte und des ¹³¹Jodspeicherungstestes 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 μg L-Trijodthyronin (Thybon®) beschwerdefrei.

8. Zur Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem L-Thyroxin- ^{131}Jod . In Ergänzung der Bestimmung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem T_3 -131 untersuchten wir die Bindung von L-Thyroxin- ^{131}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}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}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}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}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 Euthyrose sowie Euthyrose 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 (PB^{127}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 PB^{127}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 PB^{127}I -Werte unter 7,0 $\mu\text{g}\cdot\%$. Bei 41 hyperthyreoten Patienten fanden wir zweimal PB^{127}I -Werte, die im Normalbereich der Euthyrosen lagen. Möglicherweise kommen Hyperthyrosen mit bevorzugter Bildung von L-Trijodthyronin vor, welche dann keine erhöhten PB^{127}I haben müssen [20]. — Daß in der Schwangerschaft erhöhte PB^{127}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. 3×10^{-11} auf 6×10^{-11} molar und eine Abnahme der Bindungskapazität des L-Thyroxin-bindenden Präalbumins [22] bei konstant bleibendem PB^{127}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 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}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}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}J od mittels Dextran-Gel-Filtration klinisch zur Differentialdiagnose von Hyperthyreose und Euthyreose bewährt. Bei Ausnützung der Verdrängung von proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}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}J odspeicherungstest und die Bestimmung des proteingebundenen Jods (PB^{127}I) verfälschen, haben keinen Einfluß auf die mit der Dextran-Gel-Filtration untersuchten Proteinbindungsverhältnisse für L-Trijodthyronin- ^{131}J od. So hat sich das Verfahren für die Untersuchung von Patienten mit operativ oder durch ^{131}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}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 (PB^{127}I) and of ^{131}I iodine turnover in the thyroid, the simultaneous determination of so-called free and protein bound l-triiodothyronine- ^{131}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}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}I iodine uptake or PB^{127}I levels, do not disturb protein binding of l-triiodothyronine- ^{131}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}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}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- 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}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}I -triiodothyronine-resin-uptake test. *J. Endocr.* 29, 167 (1964). — [9] STERLING, K., and M. TABACHNICK: Resin uptake of ^{131}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}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}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}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 ¹³¹I-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 thyroidaler und extrathyroidaler Erkrankungen. *Radiojodzweiphasenstudium. Klin. Wschr.* **30**, 439 (1952). — [39] VANOTTI, A.: Beeinflussung der Radiojoddiagnostik durch extrathyroidale 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 ¹³¹I-Triiodthyronin 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 ¹³¹I-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-