

TECHNIK

Aus der II. Med. Univ.-Klinik München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. G. Bodechtel)

Zur klinischen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Vergleich von Radiojodspeicherungstest, Bestimmung des protein-gebundenen Jods und Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine*)

von P. C. SCRIBA

Zusammenfassung: Im bayerischen Jodmangelgebiet findet man beim Radiojodspeicherungstest bei euthyreoten Patienten relativ häufig erhöhte Speicherungswerte oder sogar einen beschleunigten Radiojodumsatz, so daß dieses Verfahren alleine keine sicheren Aussagen über die Schilddrüsenfunktion erlaubt. Es wird empfohlen, die Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum durchzuführen, welche besonders in Kombination mit dem Radiojodtest fast alle Fälle von Schilddrüsenüberfunktion erkennen läßt. Dagegen wiesen 10 von 40 hypothyreoten Patienten PBI-Werte im unteren Normalbereich auf. Mittels Dextrangel-Filtration läßt sich die Proteinbindung von Trijodthyronin im Serum bestimmen. Dieses Verfahren stellt eine Verbesserung der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik besonders in solchen Fällen dar, bei denen komplizierende Faktoren wie z. B. vorausgegangene Kontrastmitteluntersuchungen die übliche Diagnostik erschweren.

Summary: On the clinical diagnosis of thyroid function. A comparison of the radioiodine storage test and the estimation of protein-bound iodine, as well as the binding of tri-iodide thyronine to serum proteins. In the iodine-deficient Bavarian region, the radioiodine storage test shows relatively frequently elevated storage values or even an accelerated radioiodine metabolism in euthyroid patients. Thus this method by itself does not yield safe information on the function of the thyroid gland. It is recommended to carry out the estimation of protein-bound iodine in the serum. Particularly in combination with the radioiodine test this determination permits the diagnosis of almost all cases of thyroid hyperfunction. On the other hand, 10 of 40 hypothyroid patients revealed PBI-values in the lower normal range. Dextrane gel filtration provides for the estimation of the protein-binding of tri-iodide thyronine in the serum. This method represents an improvement of the diagnosis of the thyroid function, particularly in cases where complicating factors, such as e.g. previous examinations by contrast media, render the usual diagnosis more difficult.

Schilddrüsenkrankheiten sind so häufige Krankheiten, daß es berechtigt erscheint, die Fortschritte der Laboratoriumsdiagnostik der Schilddrüsenkrankheiten zu referieren. Man findet in der einschlägigen Literatur die Angabe, die Schilddrüsenüberfunktion sei eine Krankheit, die man klinisch — d. h. auf Grund der Anamnese und der Untersuchung eines Patienten — mit einer Treffsicherheit von ca. 80% diagnostizieren kann. Diese Zahlen halten wir für sehr optimistisch, zumal sie in keineswegs jeder dieser Mitteilungen durch eine ausreichende Laboratoriumsdiagnostik untermauert wurde. In der Praxis wird man bei sehr vielen Patienten u. a. an das Vorliegen einer Hyper-

thyreose denken, die dann in einem wesentlich kleineren Prozentsatz durch eine entsprechende Laboratoriumsdiagnostik nachzuweisen sein dürfte. Es sind aber nicht nur die Patienten mit einer ausgeprägten vegetativen Symptomatik, die bei der Differentialdiagnose der Schilddrüsenüberfunktion Schwierigkeiten bereiten und zu einer falsch positiven klinischen Diagnose führen können. Man kennt auch die Fälle von monosymptomatischer Hyperthyreose, bei denen ein Symptom der Schilddrüsenüberfunktion das Krankheitsbild gänzlich beherrscht und die Aufmerksamkeit des Untersuchers von der Schilddrüse ablenkt.

Ein kurzer kasuistischer Beitrag, den ich Herrn Prof. Bodechtel verdanke, soll die Schwierigkeiten der klinischen Differentialdiagnose noch beleuchten:

*) Vortrag bei der 5. Tagung der Vereinigung der Fachärzte für Innere Medizin Bayerns e.V. in München, 28. November 1965.

Fall:

Eine 51j. Gastwirtsfrau wurde in eine neurochirurgische Klinik eingewiesen. Da sie geistig nicht ganz auf der Höhe war und einen taumelnden Gang zeigte, hatte man an einen Hirntumor gedacht. Die Gangunsicherheit der Pat. nahm laufend zu, es entwickelte sich eine verwaschene (bulbäre) Sprache. Da die Pat. dazu ein psychotisch-delirantes Zustandsbild entwickelte — sie verlangte u. a. ständig nach Bier —, dachte man an ein Alkoholdelir; die Pat. kam in eine Nervenklinik.

Das neurologische Zustandsbild war mit einer Adynamie und schwach auslösbaren Reflexen uncharakteristisch. Internistisch dachte man wegen einer hochgradigen Tachykardie und eines Systolikums an eine Endokarditis. Die beiderseitige Karotisangiographie mit jodhaltigem Kontrastmittel führte zu einer leichten Besserung!

Als man schließlich die Anamnese der Pat. noch einmal sorgfältig erhob, stellte sich heraus, daß sie seit 2 Jahren an den Symptomen einer Thyreotoxikose litt und eine drohende Basedow-Krise mit thyreotoxischer Enzephalopathie vorlag. Eine entsprechende Therapie führte zur Rückbildung aller Symptome. — Der Hausarzt der Patientin war von der Diagnose nicht überrascht. Er hatte schon vorher daran gedacht und zur Operation geraten! Als guter Freund des Hauses war er mit seiner Ansicht jedoch nicht durchgedrungen.

Bietet schon die klinische Diagnose der Schilddrüsenüberfunktion unter Umständen Schwierigkeiten, so gilt das noch viel mehr für die *Hypothyreose*. Diese wird nach den Angaben der Literatur recht häufig nicht erkannt.

Welche diagnostischen Möglichkeiten bietet das Laboratorium?

Radiojodspeicherungstest*)

Bei diesem Verfahren nützt man bekanntlich die Fähigkeit der Schilddrüse aus, Jodid gegen einen Konzentrationsgradienten zu speichern. Man unterscheidet eine Jodidphase, bei der die initiale Speicherungshöhe in Prozent der verabfolgten Radiojoddosis beurteilt wird, von der Hormonphase, bei der der Radiojodumsatz der Schilddrüse gemessen wird. Bekanntlich ist die Hyperthyreose durch eine beschleunigte Jodraffung und einen gesteigerten Radiojodumsatz gekennzeichnet. Die Speicherungswerte der hypothyreoten Patienten liegen dagegen im niederen Bereich. Zwischen diesen Extremen liegen die Werte der Euthyrosen, die allerdings bei Berechnung des Normalbereiches ganz erheblich mit den Werten der Schilddrüsenüberfunktion oder -unterfunktion überlappen. Euthyrosen können sogar in einem nicht unbedeutenden Prozentsatz erhöhte Speicherungswerte im Sinne hoher Plateau-

kurven oder sogar einen beschleunigten Radiojodumsatz aufweisen (6). Dieser in Bayern gar nicht seltene Befund schränkt die Aussagefähigkeit des Radiojodspeicherungstestes ein. Ein beschleunigter Radiojodumsatz allein beweist nicht — wie so häufig behauptet — die Hyperthyreose. Umgekehrt gilt, daß eine Hyperthyreose ohne beschleunigten Radiojodumsatz praktisch nicht vorkommt.

Die Behauptung, es gebe nicht selten Euthyrosen mit beschleunigtem Radiojodumsatz, ist für manchen Leser vielleicht etwas überraschend. Eine anschauliche Erklärung dieser Verhältnisse wurde von *Wayne* (1) gegeben.

Im Jodmangelgebiet ist das Plasmajodid bekanntlich erniedrigt. Das Radiojodid erlangt damit im Plasma eine relativ hohe spezifische Aktivität. Bei gleichbleibender absoluter Menge an in der Schilddrüse gespeichertem Jod — d. h. gleicher Hormonproduktion wie im Normalfall — wird bei niedrigem Plasmajodid ein wesentlich größerer Prozentsatz des Radiojodids gespeichert als bei normaler Plasmajodid-Konzentration. Der Jodmangel erklärt aber nicht nur die in Bayern häufigen erhöhten Radiojodspeicherungswerte bei Euthyrose. Es kommt dabei zur Ausbildung von Strumen und zu regressiven Veränderungen der Schilddrüse, die schließlich zu einer Verkleinerung des sog. Hormonjod-Pools führen. Dieser zeigt dann unter Umständen einen beschleunigten Radiojodumsatz bei Euthyrose.

Die Schilddrüsenüberfunktion kann vereinfachend als Zustand mit erhöhter Konzentration an Schilddrüsenhormonen im Blut definiert werden. Thyroxin und Trijodthyronin, die wesentlichen Schilddrüsenhormone, enthalten 75 bzw. 69 Gewichtsprozent Jod. Beide Hormone sind im Serum im wesentlichen eiweißgebunden. Mit der **chemischen Bestimmung des proteingebundenen Jods** erhält man diagnostisch wichtige Hinweise auf den Hormonjodspiegel im Serum.

Die zum Teil seit Jahren eingeführten Bestimmungsmethoden für das englisch PBI genannte proteingebundene Jod im Serum gehören heute eigentlich zur klinischen Routinediagnostik. Sie sind technisch allerdings nicht ganz einfach. Bei uns wird eine Modifikation der offenen alkalischen Veraschung nach *Barker* (2) angewandt. Bei diesem Verfahren (Abb. 1) liegt der Normalbereich der Euthyrosen, d. i. der Mittelwert des PBI mit der doppelten Standardabweichung, zwischen 3,2 und 7,2 $\mu\text{g}/\text{l}$. Zwei von 41 Hyperthyrosen hatten PBI-Werte, die in diesen Normalbereich fielen. Die Hypothyrosen waren dagegen weniger gut von den Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion zu trennen. Etwa jeder 4. PBI-Wert eines hypothyreoten Patienten fiel noch in den Normalbereich. Diese Ergebnisse überraschen nicht, wenn man be-

*) Allen Mitarbeitern des Instituts für physikalische Therapie und Röntgenologie der Univ. München (Direktor Prof. Dr. H. v. Braunbehrens) danken wir herzlich für die erfreuliche Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.

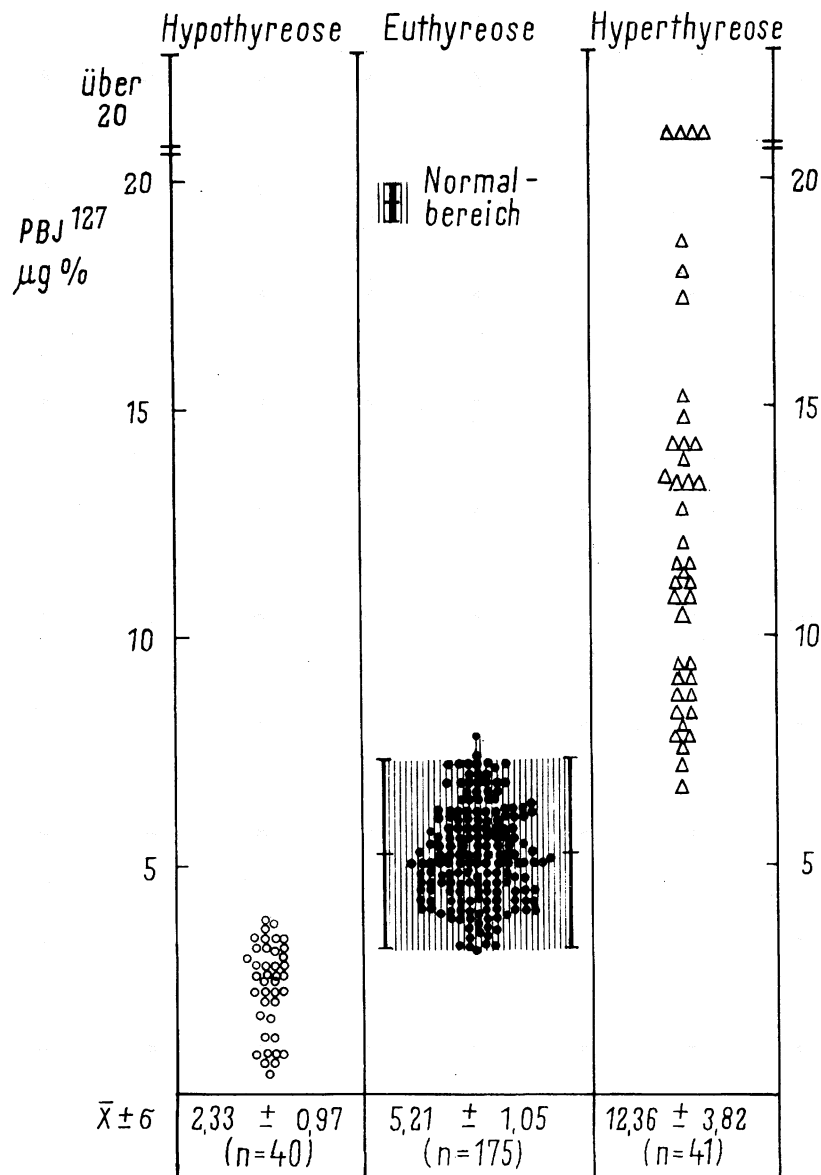
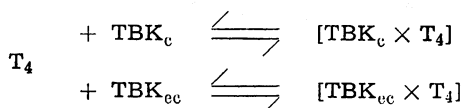


Abb. 1: Proteingebundenes ¹²⁷Jod im Serum bei Hypo-, Eu- und Hyperthyreosen. Es sind die Einzelwerte und der Normalbereich ($\bar{x} \pm k_s \cdot \sigma$) der Euthyreosen angegeben. Die Methode

der PBI-Bestimmung wurde früher ausführlich beschrieben (5, 6).

rücksichtigt, daß hier nichtbereinigte Patientengruppen dargestellt wurden. Grenzfälle zwischen Hypothyreose und Euthyreose sollten auch bei den Laboruntersuchungen Grenzwerte ergeben.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Schilddrüsenhormone im Serum im wesentlichen proteingebunden vorliegen. Eine von Ingbar (3) stammende Gleichung erläutert die Verhältnisse für Thyroxin im Blut.



Das freie Thyroxin (T_4), das bei Bestimmung durch Dialyse weniger als 1% ausmacht, und die zellulären (TBK_c) sowie extrazellulären (TBK_{ec})

Thyroxin-bindenden Komponenten befinden sich im Gleichgewicht mit den jeweiligen Komplexen, die in Klammern dargestellt sind. Der Komplex Thyroxin-extrazelluläre Thyroxin-bindende Komponenten [$TBK_{ec} \times T_4$] entspricht etwa dem bereits erwähnten proteingebundenen Jod¹²⁷ im Serum.

Nun haben wir heute Möglichkeiten, den prozentualen Anteil dieser Komplexe zu bestimmen. Das ist z. B. durch den von Hamolsky (4) angegebenen Trijodthyronin-Erythrozyten-Aufnahmetest oder den Resin-uptaketest möglich.

Bei Anwendung der Dextrangel-Filtration ist es möglich, sowohl den sog. freien Anteil an dem Serum zugesetztem, radioaktiv markiertem Trijodthyronin, als auch den proteingebundenen Anteil zu bestimmen (5). Die Dimensionen der verwandten

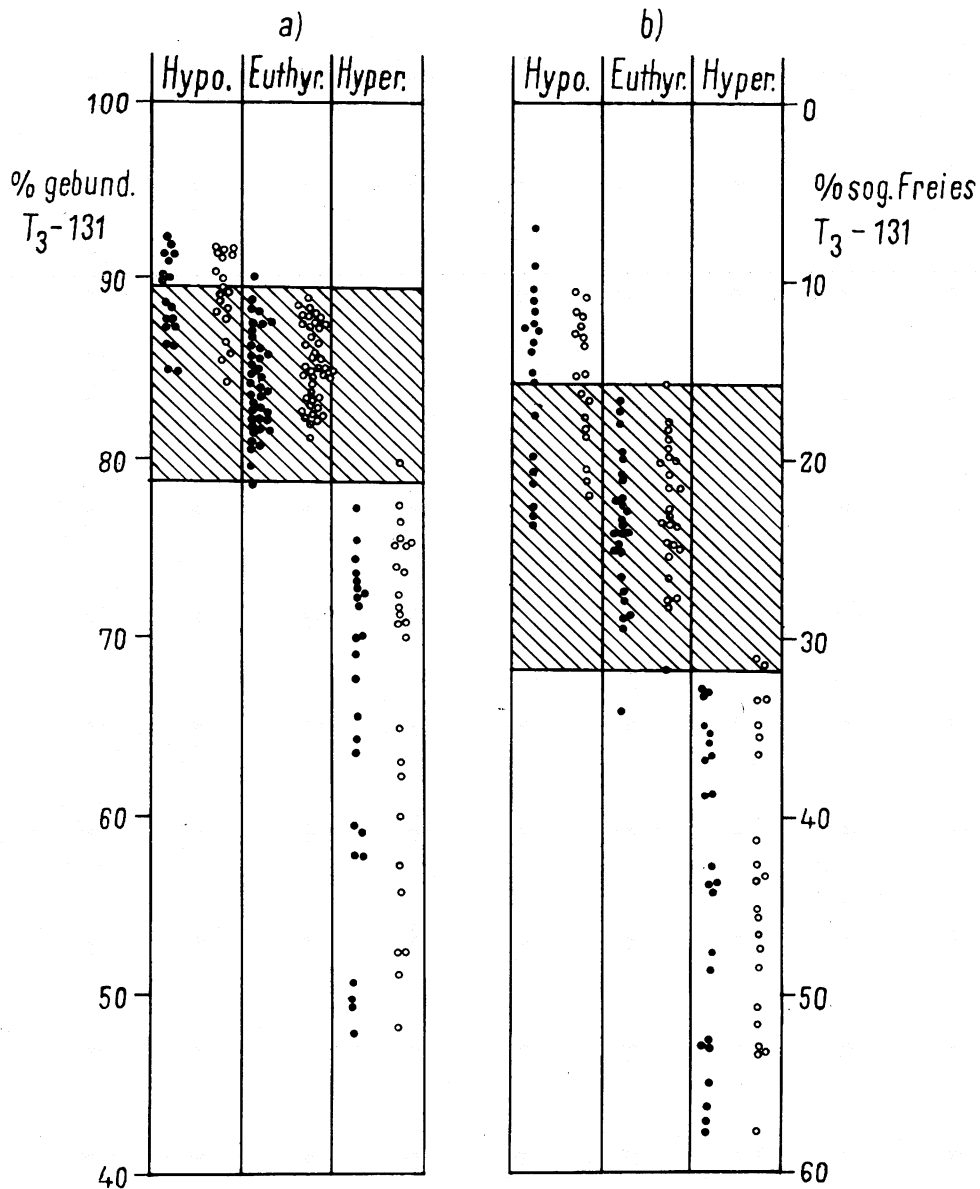


Abb. 2: Diagnostische Bedeutung der Bindungsverhältnisse des Trijodthyronin-¹³¹Jods im Serum. Angegeben sind die prozentualen Anteile des proteingebundenen (Punkte) und des sog. freien (Kreise) Trijodthyronin-¹³¹Jods (T₃-131) a) bei „tracer“- und b) bei 0,5 Mikrogramm Gesamt-Trijodthyronin-Konzentra-

tion pro ml Ansatz. Die schraffierten Bereiche stellen die Normalbereiche der prozentualen Anteile des proteingebundenen T₃-131 der Euthyrosen ($\bar{x} \pm k_2 \cdot \sigma$) dar. Die Methode der Dextrangel-Filtration wurde früher ausführlich beschrieben (5, 6).

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Dextrangel-Säulen wurden dabei so gewählt, daß der sog. freie Anteil etwa in der Größenordnung des zellulär gebundenen Trijodthyronins [TBK_c x T₃] liegt.

Wir sind der Ansicht, daß dem zellulär gebundenen Schilddrüsenhormon wesentliche physiologische und pathogenetische Bedeutung zukommt. Das hier nur kurz skizzierte Verfahren, das anderweitig ausführlich beschrieben wurde (5, 6), erlaubt eine recht gute Abgrenzung (Abb. 2) der Euthyreose von der Hyperthyreose, wenn man bestimmte Störfaktoren wie z. B. eine pathologische Zusammensetzung der Serumweißkörper ausschließt. Bei Durch-

führung von Verdrängungsversuchen, bei denen radioaktives Trijodthyronin durch weiteres, nicht-markiertes Trijodthyronin verdrängt wird, lassen sich auch die Hypothyreose von der Euthyreose in mehr als der Hälfte der Fälle unterscheiden. — Zweifellos ist das erwähnte Verfahren an Treffsicherheit der üblichen Bestimmung des proteingebundenen Jods nicht überlegen. Die Bedeutung dieser Methode liegt vielmehr da, wo

komplizierende Verhältnisse

die übliche Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mittels Bestimmung des PBI und des Radiojodspeicherungs-

testes erschweren. Diese sollen noch kurz besprochen werden.

Der endokrin bedingte *Exophthalmus* zeigt praktisch immer einen beschleunigten Radiojodumsatz, gleichgültig, ob eine Überfunktion der Schilddrüse oder eine Euthyreose vorliegt. Die richtige Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes läßt sich in diesen Fällen mittels Bestimmung des PBI oder der Bindungsverhältnisse des Trijodthyronins stellen. — Erfolgreich behandelte *Hyperthyreosen* und *teilresezierte Strumen* weisen ebenfalls in ihrem verkleinerten Hormonjod-Pool einen beschleunigten Radiojodumsatz auf. Auch hier erlauben die Bestimmung des PBI und der Bindungsverhältnisse des Trijodthyronins die Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes. — Schwierigkeiten für die Diagnostik entstehen auch immer, wenn die Patienten mit schilddrüsenwirksamen Medikamenten behandelt wurden. Die Diagnostik ist daher erleichtert, wenn hyperthyreote Patienten ohne Vorbehandlung in die Klinik kommen. — Schließlich führt die Applikation *jodhaltiger Kontrastmittel* oder *Medikamente* zu einer sog. exogenen Radiojodspeicherungsdepression, also zu niedrigen Speicherungs-werten beim Radiojodspeicherungstest, und zu einer irreführenden Erhöhung des proteingebundenen Jods. Diese Verhältnisse seien anhand des Krankheitsverlaufes einer Patientin noch kurz anschaulich gemacht.

Fall:

Die 40j. Pat. litt unter zyklischen Ödemen und ging deswegen zum Arzt. Es bestand bei genauerer Befragung eine diskrete Hypothyreose-Symptomatik. Einige Tage vor der ersten Konsultation bei uns war bei der Patientin wegen Gallenbeschwerden eine Cholezystographie durchgeführt worden. Die Speicherungswerte beim Radiojodtest waren dementsprechend sehr niedrig, das PBI auf nicht meßbare Werte erhöht, so daß beide

Untersuchungen für die Diagnose nicht verwertet werden konnten. Die Trijodthyronin-Bindung, insbes. auch im Verdrängungsversuch, sprach für eine Hypothyreose. Die Pat. ist unter der Behandlung mit täglich 100 γ Trijodthyronin praktisch beschwerdefrei und kann ihrer geistig anstrengenden Tätigkeit nachgehen.

Folgerungen für die Praxis

Man bestimme bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung zunächst das proteingebundene Jod im Serum. Ist der PBI-Wert normal, so wird man nur in seltenen Fällen mit dem Radiojodspeicherungstest szintigraphisch ein toxisches Adenom ausschließen wollen. Ein erhöhter PBI-Wert wird Anlaß geben, mittels des Radiojodspeicherungstestes eine exogene Jodverseuchung des Serums auszuschließen, bzw. anhand eines beschleunigten Radiojodumsatzes eine Hyperthyreose zu beweisen. Dabei erhält man gleichzeitig die notwendigen Daten für eine eventuelle Radiojodtherapie. Niedrige Werte des PBI sprechen in den meisten Fällen für eine Hypothyreose. Die Bestimmung der Bindungsverhältnisse des Trijodthyronins bleibt für spezielle Fragestellungen reserviert.

Schrifttum: 1. Wayne, E. J., Koutras, D. A. u. Alexander, W. D.: *Clinical Aspects of Iodine Metabolism*. Blackwell Scientific Public., Oxford, 1964. — 2. Barker, S. B.: *Determination of Protein Bound Iodine*. J. biol. Chem. 173 (1948) 715. — 3. Ingbar, S. H. u. Freinkel, N.: *Regulation of the Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones*. Recent Progr. Hormone Res. XVI (1960) 353 ff. — 4. Hamolsky, M. W., Stein, M. u. Freedberg, A. S.: *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 (1957) 33. — 5. Scriba, P. C., Landgraf, R., Heinze, H. G. u. Schwarz, K.: *Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextrangelfiltration*. Klin. Wschr. 44 (1966) 69. — 6. Scriba, P. C., Heinze, H. G., Landgraf, R., Frey, K. W. u. Schwarz, K.: *Klinische Bedeutung der Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextrangelfiltration*. Klin. Wschr. 44 (1966) 131.

Ansch. d. Verf.: Dr. med. Peter C. Scriba, II. Med. Univ.-Klinik, 8 München 15, Ziemssenstraße 1.

DK 616.44 - 072.7