

# Schilddrüse 1975

Henning Symposium Publikation

Herausgegeben von

J. Herrmann, H. L. Krüskemper und B. Weinheimer

Geleitwort von K. Oberdisse

Mit Beiträgen von

D. D. Adams

F. Adlkofer

C. M. Aickin

G. Albers

D. Appleton

H. Arnold

R. E. Ballieux

R. Berberich

T. Bird

W. Börner

M. Brewis

C. W. Burke

A. W. Burrows

T. Chen

A. Chen-Stute

F. Clark

E. Cooper

H. Creutzig

J. R. Daly

T. F. Davies

M. Doepp

D. Doniach

F. Erhardt

J. G. Evans

D. C. Evered

A. J. Fairfax

R. Finke

T. Frank

H. Gerdes

B. Glöbel

R. Gotthier

S. F. Grebe

M. Grussendorf

K. Hackenberg

R. Hall

R. Hehrmann

H. G. Heinze

J. Herrmann

R. D. Hesch

B. Höffken

M. Hüfner

K. Joseph

H. Jüppner

M. Knöpfle

R. Ködding

P. Kotulla

H. J. Kröll

G. Krüskemper

H. L. Krüskemper

H. J. Lehr

K. P. Littmann

J. Mahlstedt

J. Marschner

H. Medau

H. Meinhold

E. Moll

A. von zur Mühlen

N. A. J. Mul

G. Nilsson

J. Nolte

E. Oberhausen

V. B. Petersen

C. Pinedo

I. Ramsay

C. Reiners

D. Reinwein

H. D. Röher

K. H. Rudorff

G. Ruppert

H. J. Rusche

H. Schleusener

U. Schmidt

C. G. Schneekloth

B. Schollmeier

P. C. Scriba

K. Seybold

R. A. Shakespear

B. R. Smith

P. Smith

G. Thiede

W. M. G. Tunbridge

R. Volpé

K. Wagner

R. Wahl

K. W. Wenzel

H. Wilhelm

E. T. Young

D. Zimmer

C. Zollikofer

198 Abbildungen, 57 Tabellen



Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977

## Inhaltsverzeichnis

Geleitwort .....	V
Vorwort .....	VI
<u>Session I: IN-VIVO UND IN-VITRO VERFAHREN; METHODIK</u>	
Herrmann, R., Hesch, R.-D.: Radioimmunologische Bestimmung von T <sub>4</sub> und T <sub>3</sub> im Serum .....	1
Erhardt, F., Marschner, J., Scriba, P.C.: Radioimmunologische Bestimmung von TSH im Serum .....	15
Creutzig, H., Thiede, G.: Fortschritte auf dem Gebiet der in-vivo-Schilddrüsendiagnostik .....	23
Frank, Th., Schneekloth, C.G., Zollikofer, C., Albers, G.: Zur Differentialdiagnose szintigraphisch "stummer" Bezirke in der Schilddrüsenregion mit Ultraschall .....	36
<u>Session II: INTERPRETATION DER ERGEBNISSE VON IN-VITRO UND IN-VIVO-VERFAHREN</u>	
Herrmann, J.: Indikationen zur radioimmunologischen T <sub>3</sub> -Bestimmung .....	42
Wenzel, K.W.: Drei Jahre TRH-Test .....	54
Heinze, H.G., Zimmer, D.: Fortschritte in der Diagnostik des dekompensierten autonomen Adenoms .....	70
Oberhausen, E., Berberich, R., Glöbel, B., Gotthier, R.: Erfahrungen mit der Messung der Jodidclearance und der täglichen Jodaufnahme der Schilddrüse .....	81
Börner, W.: Heutige Wertigkeit der nuklearmedizinischen In-vivo-Diagnostik von Schilddrüsenkrankheiten ...	91
<u>Session III: EINFÜHRUNGEN UND ÜBERSICHTEN</u>	
Hesch, R.D.: Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone ....	102
Schleusener, H., Kotulla, P., Adlkofer, F., Finke, R.: Wirkungsmechanismus und Bedeutung von schilddrüsenstimulierenden Antikörpern (thyroid stimulating immunoglobulins/TSI) bei der Entstehung der Hyperthyreose vom Typ Basedow .....	120
Hackenberg, K., Reinwein, D.: Immunologische Phänomene bei Schilddrüsenkrankheiten .....	131
Ramsay, I.: Thyroid Disease and Muscle Dysfunction ....	145

Session IV: IMMUNOLOGY IN THYROID DISEASE

Adams, D.D.: Thyroid-Stimulating Antibodies .....	154
Fairfax, A.J., Doniach, D.: Some Aspects of Thyroid Autoimmunity .....	160
Evered, D.C. et al.: Epidemiological Aspects of Thyroi- ditis and the Clinical Significance of Circulating Thyroid Antibodies .....	167
Nilsson, G.: Fine needle aspiration studies on the Askanazy cells in lymphoid goiter .....	175
Pinedo, C., Mul, N.A.J., Ballieux, R.E.: Antibodies mediated adherence in vitro of lymphoid cells to thyroid tissue in autoimmune thyroiditis .....	185
Volpé, R.: The role of the lymphocytes in the aetiology of Graves' disease .....	191

Session V: NEW ASSAYS FOR THYROID STIMULATORS;  
CONVERSION

Daly, J.R.: Assays for thyroid stimulating hormone ....	208
Smith, B.R., Davies, T.F.: Thyroid-stimulating immuno- globulins .....	217
Petersen, V.B.: The cytochemical assay of human thyroid stimulators .....	223
Burrows, A.W., et al.: Significance of low serum T <sub>3</sub> concentrations in the elderly sick .....	229
Meinhold, H., Wenzel, K.W.: Reverse T <sub>3</sub> : radioimmunolo- gical measurement in different thyroid states and kinetic studies .....	237
Hüfner, M., Grussendorf, M., Knöpfle, M.: Die direkte Messung von Reverse T <sub>3</sub> (rT <sub>3</sub> ) im menschlichen Serum .....	247
Herrmann, J., et al.: Excessive peripheral conversion of thyroxine (T <sub>4</sub> ) and triiodothyronine (T <sub>3</sub> ) during treatment of 2 cases of T <sub>3</sub> -thyrotoxicosis .....	260
Höffken, B., et al.: Biochemical Aspects of Monodeiodi- nation of Thyroxine .....	272
Wilhelm, H., Glöbel, B., Berberich, R.: Untersuchungen zur extrathyreoidalen Kinetik von T <sub>3</sub> und T <sub>4</sub> beim Menschen .....	282

Session VI: SPEZIELLE THEMEN

Krüskenper, G.: Psychodiagnostik bei Schilddrüsenfunk- tionsstörungen .....	288
Mahlstedt, J., et al.: Vergleich von TRH-Test und Sup- pressionstest mit quantitativer Szintigrammaus- wertung zur Beurteilung der Prognose autonomer Adenome unter prolongierter Jodzufuhr .....	297
Wahl, R., Hüfner, M., Grussendorf, M., Röher, H.D.: Untersuchungen zur thyreotropen Hypophysenfunktion nach Langzeitsuppressionsbehandlung bei Trägern blander Strumen und wegen blander Strumen subtotal Resezierten .....	305
Doeppe, M.: Feedback Mechanism in Thyroiditis .....	314

Chen, T., Chen-Stute, A.: Tagesprofil von Thyroxin und Trijodthyronin hypothyreoter Patienten unter Substitutionstherapie .....	332
Nolte, J., Arnold, H., Scriba, P.C.: Klinik und Biochemie des Riboflavinmangels. Hypothyreose durch Störung der Hormonbiosynthese .....	339
Littmann, K.-P., Gerdes, H., Schollmeier, B.: Klinische und experimentelle Befunde zur Wirkung von Lithium auf die Schilddrüsenfunktion und Thyroxinintoxikation .....	347
Doepp, M., Medau, H.J., Grebe, S.F.: Beziehung zwischen dem Carrierprotein TBG, TBPA und Albumin und den Schilddrüsen-in-vitro-Parametern bei Frauen mit und ohne Ovulationshemmern sowie Leber- und Nierenkranken .....	356
Ruppert, G., et al.: Vergleich von RIA und CPBA zur Thyroxin-Bestimmung im Serum .....	363
Rudorff, K.H., Herrmann, J., Krüskemper, H.L.: Ergebnisse mit einem Competitiven Ligand-Binding Assay (CLBA) für Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) .....	372



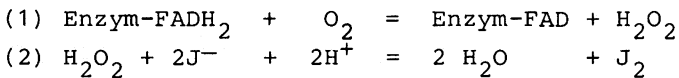
Senkung der basalen Stoffwechselrate, gemessen am Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus, war begleitet von einem drastischen Abfall des Serum-Thyroxinspiegels (Tab. 1): Unter dem Einfluß des Riboflavinmangels fällt der Serum-Thyroxinspiegel um den Faktor 8 ab. Als Ursache für diese schwere Riboflavinmangel-bedingte Hypothyreose muß man eine Synthesestörung des Hormons annehmen, und zwar auf der Stufe der Jodidoxydation durch Hemmung der beteiligten Peroxydase. Dazu einige Vorbemerkungen.

Tabelle 1: Serum-Thyroxin und basale Stoffwechselrate der Ratte im Riboflavinmangel. Gruppe A (n=4) erhielt Standarddiät, Gruppe D (n=4) 96 Tage Riboflavinmangeldiät. Bestimmung Thyroxin-Jodgehalt nach (16), Bestimmung der basalen Stoffwechselrate nach (12).

	basale Stoffwechselrate (ml O <sub>2</sub> /h x cm <sup>2</sup> )	µg Thyroxin pro 100 ml Serum
(A) Standarddiät	0.023 ± 0.004	2.6 ± 0.8
(B) Riboflavinmangeldiät	0.014 ± 0.003	0.3 ± 0.17

In Versuchen zur Schilddrüsenhormonbiosynthese fanden DeGroot und Nagasaka (9) in einer Präparation von Schilddrüsen-Mikrosomen und -Mitochondrien eine Parallele zwischen der Fähigkeit von NADPH, die Jodierung zu stimulieren und der Aktivität der NADPH-Cytochrom c-Reduktase.

Die Autoren deuten dies als einen Hinweis, daß die NADPH-Cytochrom c-Reduktase (ein FAD-haltiges Enzym) (Reaktion 1) an der Bereitstellung von Wasserstoffperoxyd beteiligt ist. Wasserstoffperoxyd ist ein Substrat der Jodid Peroxydase - Tyrosin Jodinase (Reaktion 2). Danach ergibt sich vereinfacht (die NADPH-Cytochrom c-Reduktase reagiert nicht direkt mit Sauerstoff) diese Reaktionsfolge:



Wie aus Tab. 2 deutlich wird, fällt die Aktivität beider Enzyme unter den Bedingungen des Riboflavinmangels ab, die der NADPH-Cytochrom c-Reduktase um 48 %, die der Jodid Peroxydase-Tyrosin Jodinase um 75 %. Der Aktivitätsabfall der Reduktase konnte erwartet werden: es handelt sich um ein Flavoenzym, dessen Aktivität von der Anwesenheit von Riboflavin abhängt. Für den deutlichen Aktivitätsabfall der Peroxydase fehlt eine Erklärung, das Enzym enthält kein Flavin als prosthetische Gruppe, sondern wahrscheinlich ein Häm.

Man kann nach diesen Befunden annehmen, daß unter den Bedingungen des Riboflavinmangels der Jodeinbau in Tyrosin auf der Stufe der Jodidoxydation betroffen ist.

Tabelle 2: Aktivitäten der Jodidperoxydase (5), NADPH-Cytochrom c-Reduktase (7), Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (2) und (NADP)-Malat-Dehydrogenase (decarbonylierend) (3) in der Schilddrüse der Ratte unter dem Einfluß von Riboflavinmangel (96 Tage), (10). Die Schilddrüsen von 8 bzw. 11 Tieren wurden gepoolt. Gewebspräparation nach (11), Präparation der Mikrosomen durch Differentialzentrifugation nach (17).

	(A) Standard- diät (8)	(B) Ribofla- vinmangeldiät (11)
Körpergewicht (g)		
zu Beginn	100 ± 10	100 ± 10
nach 93 Tagen	465 ± 10	176 ± 10
Gewicht der Schilddrüsen (mg)	29 ± 5	18 ± 6
mg Protein/ml der Schilddrüsen- präparation		
Überstand	6	7.1
Mikrosomenfraktion	7	4
Mikrosomenfraktion		
NADP-Cytochrom c-Reduktase mU/mg mikrosom. Protein	38	20
Jodidperoxydase mU/mg mikrosom. Protein	14.8	3.7
Überstandsfraktion		
Glucose-6-phosphat DH mU/g Frischg.	1100	2300
mU/mg Protein	18	33
(NADP)-Malat DH (decarb.) mU/g Frischg.	100	390
mU/mg Protein	10	55

Es sind Zusammenhänge zwischen Riboflavinmangel und Hypothyreose vermutet worden in dem Sinn, daß eine bestehende Hypothyreose über eine Verwertungsstörung sekundär einen Riboflavinmangel hervorruft (18).

In den hier vorliegenden Untersuchungen produziert genau umgekehrt ein Riboflavinmangel eine Hypothyreose.

Unter den Werten der Tab. 2 fällt die Aktivitätszunahme der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und der (NADP)-Malat-Dehydrogenase (malic enzyme) auf. Erstere nimmt um 200% zu, letztere um fast 300%. Beiden NADP-abhängigen Dehydrogenasen ist eine Funktion bei reduktiven biosynthetischen Prozessen gemeinsam. Nach Arbeiten von Melani (8) wird die Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in der Schilddrüse durch TSH erhöht. Eine Methode zur Bestimmung von Ratten-TSH stand nicht zur Verfügung. Bei der hier produzierten Schilddrüsenhormonbio-

synthesestörung ist jedoch ein erhöhter TSH-Spiegel denkbar, und dadurch auch die Stimulierung des malic enzyme in der hypothyreoten Schilddrüse. Das dadurch vermehrte NADPH-Angebot kann jedoch die in nachfolgenden Schritten gestörte Schilddrüsenhormon-Biosynthese nicht stimulieren.

Das vollausgebildete klinische Bild des Riboflavin- (Vitamin B<sub>2</sub>) Mangels mit Schleimhautveränderungen (Cheilosis, Stomatitis angularis, Glossodynie und Glossitis), Hautveränderungen (schuppige, seborrhoische Dermatitis mit Juckreiz mit den Prädilektionsstellen Gesicht, Stamm, Extremitäten, Perineum) und Augenveränderungen (Vaskularisierung der Cornea und Conjunctivitis) ist bei mitteleuropäischen Ernährungsbedingungen selten und ist in der Regel mit einem Mangel an Vitamin B<sub>6</sub> und Nicotinsäureamid vergesellschaftet.

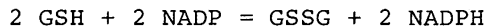
Nun ist aber der Schilddrüsenhormonabfall im tierexperimentellen Riboflavinmangel derart deutlich ausgeprägt (10, 11, 15), daß auch bei einem latenten, subklinischen Riboflavinmangel eine Störung der Schilddrüsenfunktion erwartet werden könnte.

Beim Menschen ist der tägliche Riboflavinbedarf kalorienabhängig und liegt bei 0.8 mg/1.000 kcal. Dieser Bedarf wird durch eine ausgewogene Diät gedeckt.

Ein Vitaminmangel ist dagegen zu erwarten bei

- einer verminderten Zufuhr in Form einer einseitigen oder eiweißarmen Diät und bei fettreicher Diät,
- einem mangelhaften Nahrungsaufschluß und einer verminderten Resorption in den oberen Dünndarmabschnitten bei Enteritiden, Malabsorptionssyndrom, Gastrektomien,
- einem gesteigerten Verbrauch z.B. in der Gravidität, in der Laktationsphase und bei konsumierenden Erkrankungen,
- einer Therapie mit Antibiotika oder Medikamenten, die eine Antimetabolitwirkung besitzen,
- einer Störung des Riboflavinstoffwechsels durch eine verminderte Riboflavin-Phosphorylierung durch das Flavokinase- und Flavinnucleotid Pyrophosphorylase-System, vorwiegend in den oberen Dünndarmabschnitten und in der Leber.

Ein Riboflavinmangel läßt sich beim Menschen objektivieren durch die Messung der phosphorylierten Metabolite des Riboflavins (Riboflavin liegt zu 80 % als FAD vor) im Gewebe oder einfacher durch die Bestimmung eines flavinhaltigen Enzyms im Blut, geeignet ist die FAD-abhängige Glutathionreduktase der Erythrocyten. Dieses Flavoenzym der Erythrocyten oxydiert reversibel



Glutathion zum Disulfid und ist funktionell Bestandteil eines wichtigen Redoxsystems der Erythrocyten.

Die über das Verhalten dieses Enzyms im Riboflavinmangel umfangreiche Literatur kann man so zusammenfassen:

Offensichtlich liegt auch unter normaldiätetischen Bedingungen keine Sättigung des Glutathionreduktase-Systems des Erythrocyten mit FAD vor. Eine Aktivierbarkeit der Glutathionreduktase durch Zugabe von FAD in vitro in der Größenordnung von 30 - 40 % spricht nicht für das Vorliegen eines Ribo-



Tabelle 3: Glutathionreduktase-Aktivität (14, 6) in Erythrocyten, in vitro-Aktivierbarkeit durch FAD, T<sub>4</sub> und TRH-Test (13) bei Patienten mit Resorptionsstörungen oder Störungen des Nahrungsaufschlusses, mit metastasierenden Carcinomen, mit aplastischer Anämie, M. Waldenström und akuter myeloischer Leukämie. Hospitalisierte Patienten, normale Klinikskost, keine Vitaminpräparate.

Diagnose	Glutathion-Reduktase			T <sub>4</sub> µg%	TRH-Test	
	U/g Hb	+ FAD U/g Hb	+ FAD %		0 min µE/ml	30 min TSH
Kontrolle	4.2+1.2		30-40%	4.5-10	2.7	23.6
1 D.H. 20 J. Colitis ulc.	2.4	4.5	60	3.9	3	27
2 H.M. 32 J. Colitis ulc.	4.6	6.3	37	5.3	3	24
3 K.L. 32 J. M. Crohn	2.3	5.0	118	4.1	3.5	22.9
4 H.K. 21 J. Malabsorp.- Syndrom	3.0	5.8	93	4.2	8	31
5 K.H. 35 J. 2/3-Resek- tion d.Magens	3.4	5.8	70	4.0	5	25
6 H.K. 50 J. Bronchial-Ca.	3.1	4.9	60	2.9	7	26
7 A.H. 63 J. Bronchial-Ca.	2.2	4.7	110	3.2	6.9	24
8 E.L. 60 J. Pankreas-Ca.	3.0	4.7	57	2.8	3.2	28
9 E.W. 62 J. Mamma-Ca.	2.5	4.4	74	3.9	6	30
10 E.K. 57 J. aplast.Anämie	3.2	5.7	77	4.4	5.4	21.3
11 A.J. 48 J. M.Waldenström	2.3	4.9	114	2.9	5.8	24.1
12 W.P. 61 J.	1.8	3.1	43	3.9	5	29

flavinmangels. Eine darüberhinausgehende in vitro-Aktivierbarkeit oder ein Aktivitätsabfall der Glutathionreduktase sprechen für das Vorliegen eines Riboflavinmangels. Davon abzugrenzen sind die sehr seltenen Fälle eines genetischen Defekts des Glutathionreduktase-Moleküls, die vergesellschaftet mit einer hämolytischen Anämie oder Pancytopenie einhergehen können (e.g. 1, 4, 6).

Aus dem Befund, daß im Tierversuch durch diätetisch erzeugten

Riboflavinmangel eine schwere Hypothyreose entsteht und aus der Tatsache, daß durch die Bestimmung der Erythrocyten-Glutathionreduktase ein empfindlicher Indikator für das Vorliegen eines Riboflavinmangels zur Verfügung steht, ergab sich die Versuchsanordnung:

Es wurden mehrere hospitalisierte Patienten, die einige der zuvor erwähnten Erkrankungen aufwiesen und bei denen tatsächlich erniedrigte Glutathionreduktase-Aktivitäten einen gestörten Riboflavinstoffwechsel anzeigten, einer Schilddrüsenfunktionsprüfung unterzogen, um nach einer klinisch latenten Hypothyreose zu fahnden. Das Ergebnis dieser ersten Untersuchung ist in Tab. 3 wiedergegeben.

Bei Patienten mit resorptiven Störungen und Störungen des Nahrungsaufschlusses (Tab. 3: 1, 3, 4, 5), mit metastasierenden Carcinomen (Tab. 3: 6, 7, 8, 9) und bei drei Patienten mit einer aplastischen Anämie, M. Waldenström und akuter myeloischer Leukämie (Tab. 3: 10, 11, 12) war die Glutathionreduktase-Aktivität erniedrigt, die in vitro-Aktivierbarkeit durch FAD deutlich erhöht. Die Serum-T<sub>4</sub>-Spiegel oder das Ergebnis des TRH-Tests wiesen auf eine in der Regel leichte Unterfunktion der Schilddrüse hin. Klinisch hatte für das Vorliegen einer Hypothyreose kein Verdacht vorgelegen.

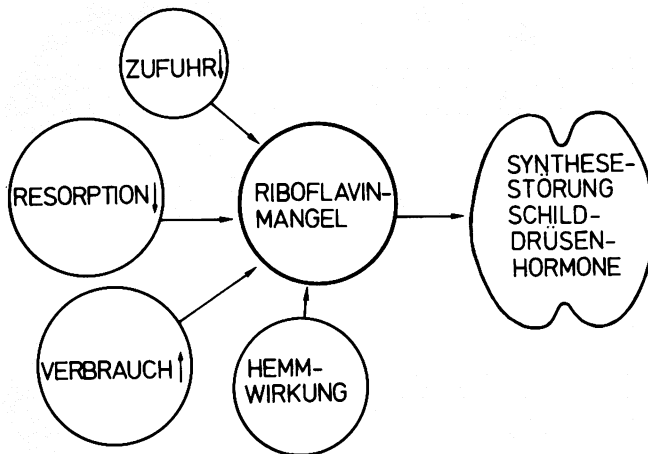


Abb. 2:

Ursachen eines Riboflavinmangels mit folgender Störung der Schilddrüsenhormonbiosynthese

Die tierexperimentellen Untersuchungen zum Riboflavinmangel mit dem Befund der Hypothyreose sind durch eine entsprechende Fallzahl hinreichend gesichert. Bei den klinischen Untersuchungen handelt es sich um erste Ergebnisse mit einer erst geringen Fallzahl. Dennoch hat es den Anschein, als werde auch beim Menschen durch einen latenten Riboflavinmangel, festgestellt mit dem Glutathionreduktase-Nachweis als screening test, eine subklinische Hypothyreose hervorgerufen. In einem Versuch normalisierte sich nach Riboflavin-Substitution der zuvor pathologische TRH-Test. So ist die Aussage der Abb. 2 als eine Annahme zu werten, die durch weitere Fälle zu er-

härten ist. Die Behandlung einer Riboflavinmangel-bedingten Hypothyreose besteht jedenfalls in der Behandlung der Grundkrankheit.

Zusammenfassung: Ein Vitamin B<sub>2</sub>- (Riboflavin-) Mangel ruft im Tierexperiment eine schwere Hypothyreose hervor. Ursache dafür ist wahrscheinlich eine Störung der Schilddrüsenhormonbiosynthese auf der Stufe der Jodidperoxydation (Aktivitätsabfall der Jodidperoxydase-Tyrosinjodase und der FAD-abhängigen NADPH-Cytochrom c-Reduktase). Gleichzeitig sind die Aktivitäten NADPH-liefernder Dehydrogenasen in der Schilddrüse erhöht. Bei hospitalisierten Patienten wurde mit Hilfe der Aktivitätsbestimmung der FAD-abhängigen Glutathion-Reduktase ein Riboflavinmangel verifiziert. Der Riboflavinmangel war bedingt durch verringertes Angebot, Resorptionsstörungen, konsumierende Erkrankungen u.a.m. Bei allen Patienten mit deutlich gestörtem Riboflavinstoffwechsel konnte auch eine latente Hypothyreose nachgewiesen (T<sub>4</sub>, TRH-Test) werden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Untersuchung (No83/1).

#### Literatur:

1. Beutler, E., *Sci.* 165, 613, 1969.
2. Bücher, T., W. Luh, D. Pette, in: Hoppe-Seyler/Thierfelder, *Handb. Physiol.-Pathol.-Chem. Anal.*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, p. 292
3. Brdiczka, D., D. Pette, *Eur. J. Biochem.* 19, 546, 1971
4. Glatzle, D., F. Weber, O. Wiss, *Experientia* 24, 1122, 1968.
5. Hosoya, T., *J. Biochem.* 52, 180, 1962.
6. Löhr, G.W., K.G. Blume, H.W. Rüdiger, H. Arnold, *Proc. 16th Conf. Germ. Soc. Biol. Chem.*; Editors L. Flohe, H.Ch. Benöhr, H. Sies, H.D. Waller, A. Wendel. Georg Thieme Verlag Stuttgart, p. 165.
7. Masters, B.S.S., C.H. Williams, H. Kamin, in: S.P. Colowick and N.O. Kaplan, *Methods in Enzymology*, Vol.X, Academic Press New York, 1967, p. 565.
8. Melani, F., M. Farnararo, *Life Sci.* 11, 301, 1972.
9. Nagasaka, A., L.J. DeGroot, *Endocrinology* 88, 470, 1971.
10. Nolte, J., D. Brdiczka, H.W. Staudte, *Biochem. Biophys. Acta* 268, 611, 1972.
11. Nolte, J., D. Pette, B. Bachmaier, P. Kiefhaber, H. Schneider, P.C. Scriba, *Eur. J. Clin. Invest.* 2, 141, 1972.
12. Pace, D.M., B.W. McCashland, C.C. Riedesel, in: *Laboratory Manual for vertebrate Physiology*, Burgess Publ.Co., Minneapolis, Minn. 1958, p. 223
13. Pickardt, C.R., F. Erhardt, J. Grüner, K. Horn, P.C. Scriba, *Klin. Wochenschr.* 50, 1134, 1972.
14. Racker, E., in: S.P. Colowick and N.O. Kaplan, *Methods in Enzymology*, Vol. II, Academic Press New York, 1955, p. 722.
15. Reith, A., D. Brdiczka, J. Nolte, H.W. Staudte, *Exp. Cell Res.* 77, 1, 1973.
16. Scriba, P.C., in: *Endokrinologie für die Praxis*, Editors K. Schwarz, P.C. Scriba, Lehmann München, 1970, p. 3.

17. Siekevitz, P., in: *Methods in Enzymology*, Ed.: S.P. Colowick and N.O. Kaplan, Vol. V, Academic Press New York, 1962, p. 61
18. Wolf, G., R.S. Rivlin, *Endocrinology* 86, 1347, 1970.