

Aktuelle Probleme der klinischen Hepatologie

5. Lebersymposium in Vulpera
vom 12.–14. September 1974

Herausgegeben von
Prof. Dr. A. Neumayr, Wien

mit 137 Abbildungen und 63 Tabellen

1975



Verlag Gerhard Witzstrock GmbH
Baden-Baden · Brüssel

7417 2984

Inhaltsverzeichnis

Autorenverzeichnis	IX
<i>A. Neumayr</i>	
Einleitung	XIII
<i>M. Schmid</i>	
Umweltbedingte Leberschäden	1
<i>W. Dölle</i>	
Arzneimittelbedingte Leberschäden	12
<i>G. A. Martini</i>	
Das sogenannte hepatorenale Syndrom	22
<i>E. Deutsch, F. Gabl</i>	
Die Leber als Syntheseorgan für Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren	28
<i>K. Lechner, P. M. Bayer, W. D. Fill, H. Niessner, H. Stych, E. Thaler, H. Thaler, R. Weißkirchner, F. Wewalka</i>	
Bestimmung von Gerinnungsfaktoren als Leberfunktionstest	41
<i>K. Breddin, R. Kröhl</i>	
Störungen der Thrombozytenfunktion bei Lebererkrankungen	52
<i>H. G. Lasch</i>	
Umsatzstörungen der Hämostase bei chronischen Lebererkrankungen	63
<i>P. W. Straub</i>	
Gerinnungsveränderungen bei akuter Leberdystrophie	69
<i>R. Preisig, G. Paumgartner</i>	
Aktuelle Probleme der Gallensekretion	75
<i>W. A. Fuchs</i>	
Physiologische Röntgendiagnostik	84
<i>G. Paumgartner</i>	
Pharmakotherapie des Gallensteinleidens	90
<i>Tore Scherstén</i>	
Die chirurgische Therapie des Gallensteinleidens	99

Inhaltsverzeichnis

<i>H. Seyfried, H. Brunner, W. Horak</i> Die Rolle der Gallenblase beim Gallensteinleiden	106
<i>W. Erb, S. Kautzsch, U. Leuschner</i> Die Verteilung der Gallelipide bei Cholelithiasis und Cholecystitis	109
<i>E. Kuwert</i> Die Virologie der HB-Antigene	114
<i>F. Pesendorfer</i> Bestimmungsmethoden, Subtypen und geographische Verteilung des HB _s -Antigens . . .	130
<i>F. Wewalka, B. Dragosics, R. Kotzaurek, F. Pesendorfer</i> HB _s Ag bei Hepatitiden – Epidemiologie und Verlauf	137
<i>H. Warnatz</i> HB-Antigen und zellbedingte Immunreaktionen bei Lebererkrankungen	146
<i>U. Kaboth</i> Prophylaxe der Virushepatitis	152
<i>U. Matzander</i> Die Arterialisation des Pfortaderbettes	159
<i>W. Horak, A. Gangl, J. Funovics, A. Fritsch, G. Grabner</i> Pathophysiologische Aspekte und klinische Ergebnisse des portocavalen Shunt mit Arterialisation des hepatischen Pfortaderbettes	170
<i>H. Brunner</i> Pharmakologische Beeinflussung des splanchnischen Blutflusses	176
<i>H. Gerdes</i> Die Nebennierenrindenfunktion bei Lebererkrankungen	181
<i>C. Werning</i> Renin- und Aldosteronmetabolismus bei Lebererkrankungen	199
<i>K.-P. Littmann</i> Androgene und Lebererkrankungen	204
<i>A. Vannotti</i> Leber und Insulin	221
<i>P. C. Scriba, P. Kiefhaber, J. Klemm, J. Nolte</i> Wechselbeziehungen zwischen Leber und Schilddrüsenfunktion	225
<i>H. P. Seelig</i> Gastrointestinale Hormone und Leber	235

Inhaltsverzeichnis

<i>H. Dittrich, W. Weiss, E. Hentschel</i> Zur frühzeitigen Diagnose des primären Hepatoms	247
<i>H. Steinitz</i> Klinische Beobachtungen nach Cholecystektomie	254
<i>H. P. Czygan, D. Trülsch, H. Greim</i> Mikrosomale 6a-Hydroxylierung von Tauroolithocholsäure bei Patienten ohne und mit Gallensteinen	255
<i>B. Schoene, H. Remmer, H. M. Bolt, H.-J. Laar, H. Held, H.-F. v. Oldershausen, M. Bolt</i> Induktion des Fremdstoff-abbauenden Enzymsystems beim Menschen in vivo und in vitro unter besonderer Berücksichtigung von Rifampicin	268
<i>L. Bianchi, F. Gudat, W. Sonnabend</i> Core- und Surface-Antigen im Lebergewebe und Verlaufsformen der Hepatitis B	290
Sachwortverzeichnis	317

Wechselbeziehungen zwischen Leber und Schilddrüsenfunktion*

P. C. Scriba, P. Kiefhaber, J. Klemm und J. Nolte

Die Auswirkungen von Schilddrüsenkrankheiten auf die Leber sind im allgemeinen klinisch nicht sehr gravierend. Trotzdem existiert zu diesem Thema eine ausgedehnte Literatur. Ich habe den Auftrag zu diesem Referat zum Anlaß genommen, über die Gründe dieses auf den ersten Blick fast übertrieben erscheinenden gemeinsamen hepatologisch-endokrinologischen Interesses nachzudenken.

1. Die Leber bei Schilddrüsenkrankheiten

Die Schilddrüsenkrankheiten lassen sich ganz grob in zwei Gruppen einteilen [16]. Bei der ersten Gruppe steht die Größe der Schilddrüse, bzw. ihre Proliferation im Vordergrund (blande Struma, Struma maligna, gewisse Thyreoiditis-Formen); diese Gruppe interessiert für dieses Referat nicht. Bei der zweiten Gruppe von Schilddrüsenerkrankungen steht die Funktionsstörung der Schilddrüse im Vordergrund. Mit Blick auf die Leber haben wir bei der Hyperthyreose dabei eine Form mit „reinem“ Überschuß an Schilddrüsenhormon (z. B. autonomes Adenom) von einer Form zu unterscheiden, bei der neben dem Überschuß an Schilddrüsenhormon autoimmunologi-

sche Phänomene eine Rolle spielen dürften (Typ Morbus Basedow). Zur Verdeutlichung sei an das bei ca. 30% der Hyperthyreose-Patienten zu beobachtende gleichzeitige Auftreten von thyreoidalen und antigastrischen Antikörpern erinnert [14]. – Auch bei der Hypothyreose wird der Hepatologe sowohl den rein funktionellen Schilddrüsenhormonmangel als auch das bei „idiopathischem“ Myxödem in ca. 80% der Fälle zu beobachtende Auftreten hoher Titer antithyreoidaler Antikörper zu berücksichtigen haben.

1.1. Pathologische Serumentzymaktivitäten

Die Serumentzymaktivitäten bei Schilddrüsenfunktionsstörungen standen im Mittelpunkt einer ganzen Reihe von Untersuchungen. Neben offenkundigen differentialdiagnostischen Gesichtspunkten war die Frage dafür maßgebend, ob enzymologische Befunde Anzeichen für symptomatische Leberschäden seien. Auch heute bleiben viele Zweifel offen, inwieweit beschriebene „Leberschäden“ spezifisch für die Schilddrüsenfunktionsstörung oder aber indirekte Folgezustände letzterer sind. So werden z. B. eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber infektiösen oder toxischen Noxen (Medikamente) oder begleitende Störungen von anderen Organ-Systemen (kongestive Herzinsuffizienz, enterale Resorptionsstörungen etc.) diskutiert.

*Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 51)

Eine entsprechende Untersuchung von *Krüskenper* et al. [18] bestätigte für die Hypothyreose die bekannte Aktivitätszunahme der Serum-CPK und LDH und zeigte für die Hyperthyreose Aktivitätszunahmen der alkalischen Phosphatase, der GPT und GLDH in abnehmender Reihenfolge, während GOT, LDH und CPK nicht verändert waren. *Ohlen* und *Richter* versuchten die alkalische Phosphatase nach ihrer Herkunft weiter aufzuschlüsseln. Mit der vermutlich gebotenen Reserve gegenüber der Methode der Differenzierung von Isoenzymen durch Hitze-Inaktivierung bzw. L-Phenylalanin-Hemmung sei zitiert, daß an der Erhöhung der Gesamtalkalischen-Phosphatase-Aktivität vor allem die Knochen-Phosphatase [32] als Ausdruck des gesteigerten Knochenumbaues, aber auch die Dünndarm-Phosphatase [25] beteiligt sind. Nach unserer eigenen Erfahrung kommen bei Hyperthyreose-Patienten über den Normalbereich erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase und auch des Serum-Kalziumspiegels doch nur vereinzelt vor [23] und geben nur selten echte differentialdiagnostische Probleme auf. Sehr viel ernstere Schwierigkeiten hat man dagegen bekanntlich mit den Fällen von cholestatischem Ikterus bei medikamentöser antithyreoidaler Therapie. – Und noch eine „Trivialität“ am Rande: Vor jeder Cholecystographie sollte überlegt werden, ob bei dem gegebenen Patienten nicht vielleicht ein autonomes Adenom der Schilddrüse erst richtig hyperthyreot gemacht werden könnte [20].

Ich komme noch einmal zur Frage der Spezifität beobachteter „Leberschäden“ bei Schilddrüsenfunktionsstörungen zurück. Auch im Hinblick auf diese Frage hat eine Arbeitsgruppe aus Konstanz und München [23] eine Studie an 31 Patienten mit Hyperthyreose, 15 Patienten mit

Hypothyreose und 27 Kontrollpersonen durchgeführt. Diese Patienten erhielten eine reguläre Diät, schilddrüsen-spezifische oder stoffwechselwirksame Medikamente wurden nicht gegeben [2, 34]. Es wurden für diese Studie nur Patienten mit zweifelsfrei gesicherter Schilddrüsenfunktionsstörung ausgesucht, wobei schwerste Hyperthyreose-Fälle, z. B. mit drohender thyreotoxischer Krise, aus naheliegenden ärztlichen Gründen ausgeschlossen wurden, aber auch, um unspezifische Auswirkungen sekundärer Komplikationen der schweren Hyperthyreose zu eliminieren. Das Kontrollkollektiv rekrutierte sich aus Patienten, bei denen die Indikation zur Leberblindpunktion in der Regel eine Ausschluß-Indikation war, welche keine Hinweise auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung, einen Diabetes mellitus oder eine offenkundige Leberparenchymschädigung boten.

Tabelle 1 zeigt sowohl für die alkalische Phosphatase als auch für GOT und GPT, daß die Mittelwerte der hyperthyreoten Patienten statistisch signifikant höher als die Mittelwerte der Kontrollgruppe sind, daß sie aber zugleich noch innerhalb der jeweiligen Normalbereiche Gesunder liegen. Dies unterstreicht die von anderen [7, 15, 18] geteilte Meinung, daß für eine Hyperthyreose spezifische „Leberschäden“ klinisch nur in Einzelfällen relevant werden.

1.2. Weitere Leberbefunde

Das Kapitel der Leberbefunde bei Hyperthyreose sei durch einige Bemerkungen ergänzt. Bei Hyperthyreose ist eine erhöhte Bromsulphophthalein-Retention bekannt [15, 22]; diese ist nach Tabelle 1 bei den von uns untersuchten Patienten [23, 35] der deutlichste Befund. Ältere morphologische Untersuchungen an

Tab. 1 Klinische Laboratoriumsbefunde der Patienten mit Hypothyreose bzw. Hyperthyreose und des Vergleichskollektivs, aus *Nolte et al.* [23].

Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$).

Die Signifikanzen der Differenzen der Mittelwerte der Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen gegenüber den Mittelwerten der Kontroll-Gruppe sind folgendermaßen gekennzeichnet:

^a = $p < 0,0005$; ^b = $p < 0,0025$; ^c = $p < 0,05$.

Zusätzlich sind die Normalbereiche Gesunder angegeben.

	N	Hypothyreose	N	Vergleichskollektiv	N	Hyperthyreose	Normalbereich Gesunder
% Durchschnittsgewicht	15	110,8 \pm 16,2 ^a	27	95,9 \pm 9,3	31	88,8 \pm 11,8 ^c	–
Alter, J.	15	49 \pm 16 ^c	27	39 \pm 13	31	49 \pm 13 ^b	–
Diagnostischer Index	–	–	27	1 \pm 10	31	32 \pm 14 ^a	–
PB ¹²⁷ I, μ g/100 ml	15	1,2 \pm 0,5 ^a	19	5,6 \pm 1,7	25	11,4 \pm 3,7 ^a	3,1–6,8
sog. freies T ₃ - ¹²⁴ J, %	15	28,6 \pm 2,7 ^a	26	38,0 \pm 4,6	27	56,7 \pm 10,5 ^a	32–42
Index des freien Schilddrüsenhormons	15	0,34 \pm 0,14 ^a	19	2,13 \pm 0,78	25	6,61 \pm 2,85 ^a	0,99–2,85
Cortisol, μ g/100 ml	9	17,4 \pm 2,7 ^a	19	11,0 \pm 3,8	18	15,0 \pm 6,4 ^c	9,7–32,0
sog. freies ³ H-Cortisol, %	9	13,1 \pm 3,5 ^c	19	9,8 \pm 4,0	18	16,9 \pm 8,9 ^b	5,0–15,0
Glucose-Assimilationskoeffizient, k _G	15	1,14 \pm 0,32 ^a	27	1,66 \pm 0,44	31	1,24 \pm 0,34 ^a	1,1–2,8
Insulin-Empfindlichkeitskoeffizient, mg/mE	14	17,7 \pm 18,0	24	22,2 \pm 13,6	26	17,2 \pm 15,7	~ 20–70
Cholesterin, mg/100 ml	15	324,6 \pm 73,1 ^a	27	248,8 \pm 57,3	31	182,7 \pm 38,1 ^a	150–240
Aspartataminotransferase, (GOT) mE/ml	15	11,6 \pm 6,9	27	8,8 \pm 3,8	27	11,3 \pm 4,9 ^b	< 12
Alaninaminotransferase, (GPT) mE/ml	15	8,3 \pm 6,7	27	8,1 \pm 5,5	27	10,9 \pm 5,2 ^c	< 12
Alk. Phosphatase, mE/ml	15	23,5 \pm 17,5	27	20,0 \pm 10,2	31	27,6 \pm 13,0 ^c	< 30
K mval/l	15	4,2 \pm 0,3	27	4,2 \pm 0,3	27	4,1 \pm 0,3	3,6–5,2
Na mval/l	15	138,2 \pm 2,9	27	140,8 \pm 3,5	27	140,7 \pm 3,3	135–148
Ca mval/l	15	4,5 \pm 0,2	8	4,7 \pm 0,2	10	4,9 \pm 0,2	4,5–5,3
Bromsulphothalein-Retention, (45 min, %)	15	7,5 \pm 3,8 ^c	22	4,9 \pm 3,6	21	15,5 \pm 10,9 ^a	< 5
Weite Sinusoide der Leberläppchen, %	15	0	25	22	30	97	–

Autopsie-Material [15] sind hinsichtlich ihrer Spezifität kritisch zu bewerten. Biopsie-Material [7, 15] zeigte im allgemeinen nicht sehr eindrucksvolle Befunde, welche zumeist als reversibel eingestuft wurden. Neben Rundzell-Infiltraten [7] findet sich immer wieder [15] der Hinweis auf eine Atrophie der Leberzellen, welche wohl mit der bekannten Glykogen-Verarmung* [15] in bezug gesetzt werden darf. In diesem Zusammenhang sei auf vorläufige Befunde der Gruppe um *J. Klemm*, München, verwiesen [24]. Die planimetrische Ausmessung von Leberszintigrammen in drei Ebenen wurde zur Berechnung des Leber Volumens eingesetzt (Abb. 1). Dieses ist bei hyperthyreoten Patienten im Vergleich zur Norm offenbar erheblich vermindert [24], worauf wir durch das häufige Fehlen der Tastbarkeit des Leberrandes zuerst aufmerksam wurden. Auch die in unserem Krankengut (Tab. 1) mit großer Regelmäßigkeit histologisch beobachteten,

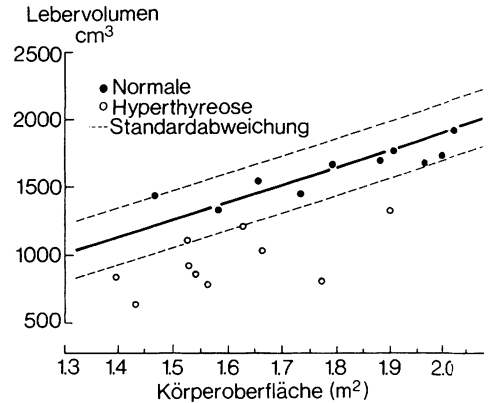


Abb. 1 Verkleinertes Leber-Volumen bei Hyperthyreose

Die szintigraphisch ermittelten Werte sind im Vergleich zu Kontrollpersonen und bezogen auf die Körperoberfläche angegeben; aus *Oeckl* [24].

*Die Glykogen-Verarmung der menschlichen hyperthyreoten Leber läßt sich aus den bisherigen enzymologischen Daten nicht erklären (vgl. Abb. 2):

	Kontrolle (N = 3)	Hyperthyreose (N = 3)
Glykogensynthetase (mU/g Frischgew.)	1510 ± 520	1390 ± 490
Phosphorylase (mU/g Frischgew.)	3010 ± 405	1767 ± 513

In den Abbau des Glykogens greifen jedoch nachhaltig Lysosomen ein. Die metabolische Aktivität der Lysosomen in hyperthyreoten Lebern ist deutlich gesteigert (10). Das verantwortliche (im Zusammenhang mit der menschlichen Hyperthyreose aber noch nicht bestimmte) lysosomale Enzym wäre die saure α 1,4-Glucosidase. Dieses Enzym fehlt ja z. B. bei der *Pompeschen* Erkrankung, die mit einer schweren Glykogenspeicherung einhergeht.

von der Peripherie bis zur Zentralvene weiten Sinusoide der Leberläppchen, die vom Bilde der kardialen Stauung deutlich unterscheidbar sind, dürften eher Ausdruck der „Leberzellatrophie“ als einer gesteigerten Leberdurchblutung sein. Ältere Messungen der Leberdurchblutung [22] zeigten, daß diese kaum gesteigert ist und deuteten im Hinblick auf die gesteigerte splanchnische Sauerstoff-Konsumption die Möglichkeit einer zentro-lobulären Anoxie an.

Auf die gastroenterologischen Befunde bei Hyperthyreose kann nur am Rande eingegangen werden. Die Steatorrhoe bei Thyreotoxikose muß im Zusammenhang mit intestinaler Hypermotilität und gesteigerter diätetischer Fettaufnahme gesehen werden und spricht interessanterweise auf Beta-Rezeptoren-Blocker an [38]. Diarrhoe und Resorptionsstörungen bei Hyperthyreose wurden von *Gail* und *Hadam* kürzlich diskutiert [9]. Im Rahmen unserer bereits erwähnten Studie wurde auch die exkretorische Pankreasfunktion untersucht. Die Arbeitsgruppe um *M. M.*

Forell, München, fand bei submaximaler und maximaler Reizung bisher [34] schwach signifikante und klinisch sicher nicht relevante Abweichungen der exkretorischen Pankreasleistung von der Norm, und nur vereinzelt die für eine

Leberparenchymschädigung zu erwartende „hydrokinetische Hypersekretion“ (H. P. Stahlheber, persönliche Mitteilung). Bei hypothyreoten Patienten fand sich eine geringe Einschränkung der Wasser- und Enzymabgabe. Die Sekre-

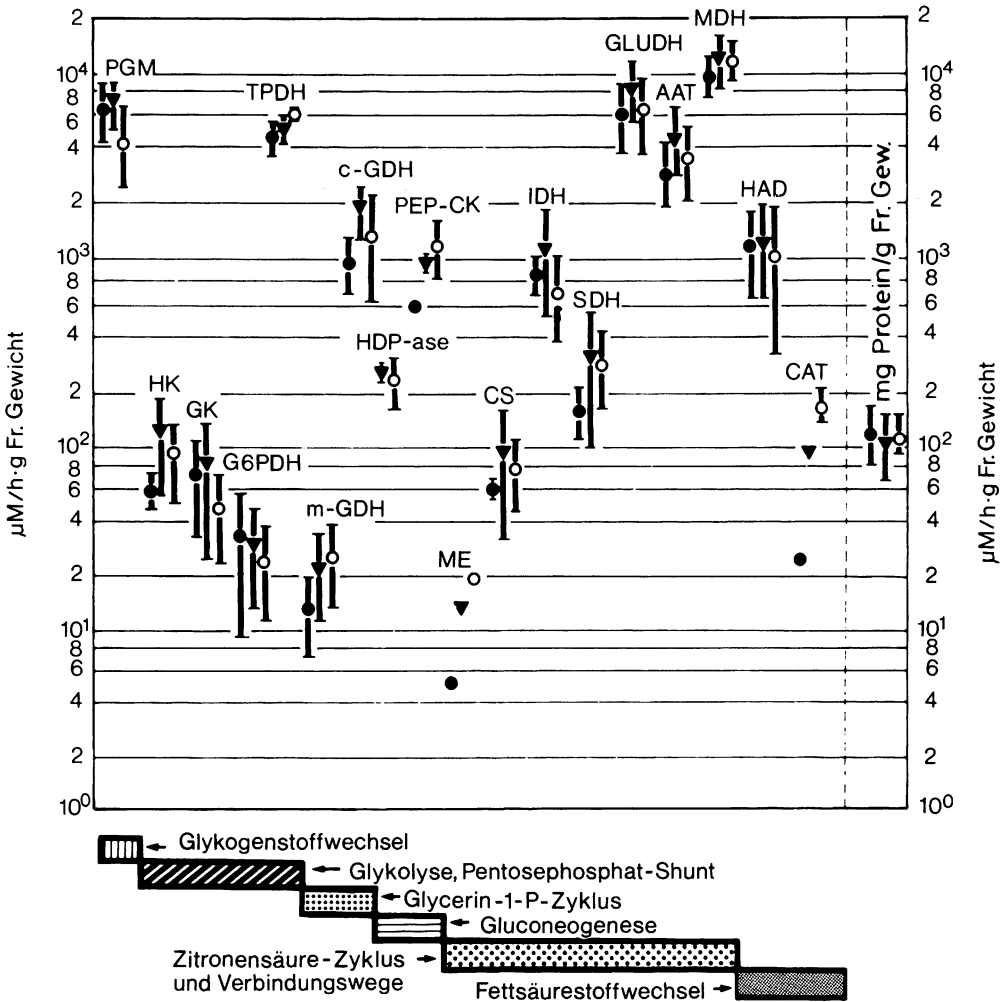


Abb. 2 Enzymaktivitäten in Leberstanzylindern von Patienten mit Hypothyreose (●) bzw. Hyperthyreose (○) und von Kontrollpersonen (▼)
 Es handelt sich um ausgewählte Enzymaktivitäten, die für die unten genannten Stoffwechselwege repräsentativ sind. Angegeben sind Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) mit logarithmischer Darstellung der gefundenen Aktivität ($\mu\text{mol} \times \text{h}^{-1} \times \text{g Frischgewicht}^{-1}$).
 Methodische Einzelheiten der Enzymaktivitätsbestimmung, Angaben über die Signifikanz der gefundenen Unterschiede und über die Fallzahlen für jede Enzymaktivität finden sich in der Original-Publikation von Nolte et al. [23].

tionsleistung der Hyperthyreoten lag im unteren Normbereich, am deutlichsten an der Amylase-Sekretion erkennbar [34]. – Das Interesse der Endokrinologen an der Leber in Zusammenhang mit der Hyperthyreose belebt sich immer wieder bei der Frage der Gynäkomastie. Eine ganze Reihe von Untersuchungen läßt heute darauf schließen, daß die Gynäkomastie Folge erhöhter Oestrogen-Spiegel bei der Hyperthyreose ist, welche ihrerseits aus einer vermehrten peripheren Konversion von Androgenen zu Oestrogenen resultieren und nicht die Folge einer gesteigerten Oestrogen-Sekretion der Gonaden darstellen [3, 4, 37].

1.3. Enzymaktivitäten in Leberstanzylindern

Keiner der bis jetzt genannten Befunde beantwortet die eingangs gestellte Frage nach den Gründen für die besondere Aufmerksamkeit, mit der die Leber bei Schilddrüsenfunktionsstörungen bedacht wird. Dieses Interesse und auch unser eigenes [23, 35] resultieren aus zwei anderen Motiven. Trotz aller Fortschritte bietet die Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen [17, 28] heute noch eine große, möglicherweise entscheidende Lücke.

1.3.1. Diagnostische Aspekte

Man bestimmt bei Patienten mit abzuklärender Schilddrüsenfunktion heute zunächst den Spiegel des zirkulierenden Thyroxins. Dies erfolgt vorzugsweise mit der spezifischen und sogar automatisierbaren [12] kompetitiven Proteinbindungsanalyse für T_4 . Da das Thyroxin im Serum zu über 99% proteingebunden ist und das wichtigste Transport-Protein, d. h. der Gehalt des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) variieren kann, ist jeder ermittelte T_4 -Wert nur zu beurteilen,

wenn die Proteinbindungsverhältnisse im Serum berücksichtigt werden. Da Oestrogene (z. B. Antiovalantien) zu erhöhten TBG-Spiegeln führen, müssen beispielsweise diese Fälle weiter untersucht werden. Das TBG ist direkt noch nicht routinemäßig meßbar; man behilft sich hier mit dem T_3 -in-vitro-Test [12] und schließt indirekt auf den Spiegel des zirkulierenden freien, d. h. biologisch wirksamen Schilddrüsenhormons unter Berechnung des Produktes von Thyroxin-Spiegel und Ergebnis des T_3 -in-vitro-Testes (f T_4 -Index). Schwieriger wird es schon, wenn man berücksichtigt, daß neben dem bei weitem überwiegenderen Thyroxin auch das metabolisch aktivere Trijodthyronin mit etwa 1/60 des T_4 -Gehaltes im Serum zirkuliert. Das gesamt- T_3 ist heute radioimmunologisch meßbar [z. B. 12], wir kennen bisher aber den „Umrechnungskurs“ für die Beurteilung der Frage, ob z. B. bei blander Struma ein etwas verminderter T_4 -Spiegel durch eine kompensatorische T_3 -Mehrssekretion ausgeglichen wird, nicht mit genügender Genauigkeit [28]. Diese Frage wird auch besonders deutlich, wenn das szintigraphisch diagnostizierte autonome Adenom zu beurteilen ist. Auch das dekompenzierte autonome Adenom [29, 42] weist oft normale Thyroxin-Spiegel auf und muß dennoch als hyperthyreot bezeichnet werden, sei es, weil die T_3 -Spiegel erhöht sind, sei es, weil eine phasenhafte Hyperthyreose vorliegt oder sei schließlich der Schilddrüsenhormonumsatz erhöht [29]. Die endokrinologischen Methoden zur direkten Untersuchung der Schilddrüsenfunktion bzw. der zirkulierenden Spiegel der Schilddrüsenhormone, haben uns also weitergebracht; sie lassen uns aber insgesamt schmerzlich spüren, daß zuverlässige diagnostische Verfahren zur Beurteilung der Frage fehlen [17, 28], ob ein ge-

gebener Schilddrüsenhormon-Spiegel die Peripherie eines bestimmten Patienten nun euthyreot oder hyperthyreot macht. Es war das Fehlen oder die Unempfindlichkeit dieser peripheren Parameter, welches unser Interesse auf die Leber lenkte. Unter der großen Zahl der beschriebenen Enzymaktivitätsänderungen in der Leber unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormonen [Übersicht: 23, 36] interessierte vor allem die von *Lee* und *Lardy* bei Schilddrüsenhormon-Behandlung der Ratte beschriebene Aktivitätszunahme der mitochondrialen α -Glycerophosphatdehydrogenase der Leber um das 10–20fache. Ein in dieser Größenordnung ansprechender peripherer Parameter wäre ideal für unsere diagnostischen Probleme. Bekanntlich findet man z. B. bei Hyperthyreose Steigerungen des Grundumsatzes oder Verkürzungen der Achillessehnenreflexzeit, aber auch Zunahmen der zirkulierenden Schilddrüsenhormon-Spiegel um einen Faktor von höchstens 2 bis 3. Die mitochondriale α -Glycerophosphatdehydrogenase schien hier eine neue Dimension zu öffnen. Leider zeigte die Studie von *Nolte et al.* [23, 35], daß diese Enzymaktivität in der menschlichen Leber bei gesicherter Hyperthyreose praktisch normal ist (Abb. 2). Für die zitierten Befunde an der Rattenleber darf man schließen, daß es sich wohl einerseits um einen pharmakologischen Schilddrüsenhormon-Effekt gehandelt hat und daß andererseits artspezifische Unterschiede in der Induzierbarkeit dieses Enzyms bestehen; so wird die Aktivität der mitochondrialen α -Glycerophosphatdehydrogenase durch Schilddrüsenhormone bei der Meerschweinchenleber nicht gesteigert [23]. Ganz am Rande sei darauf hingewiesen, daß das diagnostische Problem der peripheren Wirkung der Schilddrüsenhor-

mone inzwischen durch einen neuartigen Ansatz gemildert wurde. Man kann den Hypophysenvorderlappen von der Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen her als Bestandteil der schilddrüsenhormonabhängigen Körperperipherie sehen. Die radioimmunologische Bestimmung [8] des thyreotropen Hormons (TSH) liefert heute einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung der Frage, ob im individuellen Fall ein gemessener Schilddrüsenhormon-Spiegel ausreicht oder nicht. Schon bei klinisch latentem Schilddrüsenhormonmangel sind die basalen TSH-Spiegel und die TSH-Antwort auf die intravenöse Injektion von thyrotropin releasing hormone (TRH) erhöht, bei ausgeprägter Hypothyreose auf das Zehnfache der Norm oder mehr, während bei Hyperthyreose die basalen TSH-Spiegel supprimiert und durch TRH nicht zu stimulieren sind. Hier haben wir das gesuchte diagnostische Verstärkerprinzip zunächst gefunden. Offen bleibt nur die Frage nach der Gleichheit der „Peripherie“ [17, 28].

1.3.2. Zum biochemischen Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone

Das hepatologische Interesse der Endokrinologen resultiert aber noch aus einem zweiten Motiv: die bisher nicht befriedigend geklärte Frage nach dem biochemischen Wirkungsmechanismus physiologischer Schilddrüsenhormon-Dosen. Auch hier war die mitochondriale α -Glycerophosphatdehydrogenase zunächst ein aussichtsreicher Kandidat [23, 36]. Für einige Untersucher [41] ist sie dies auch heute noch, obwohl sie für den Menschen wohl keine entscheidende Rolle spielt [23]. Weitere Hypothesen zum biochemischen Wirkungsmechanismus von Schilddrüsenhormonen seien hier nur angedeu-

tet: Diskutiert werden „futile metabolic cycles“ als Ursache der Luxus-Konsumtion von Energie und überschießender Wärmeproduktion [6]. Aufmerksamkeit verdienen ferner die Untersuchungen über die Aktivitätszunahme von ATP-asen [1, 13, 27]. Die elektronenmikroskopische Untersuchung der feinstrukturellen Veränderungen, besonders der Mitochondrien der Leber, sind bisher kaum über das Deskriptive hinaus vorgedrungen [11, 30, 31]. Bei der Frage nach dem biochemischen Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone werden natürlich auch extrahepatische Mechanismen zu berücksichtigen sein; so z. B. die beschriebene Zunahme des erythrozytären 2,3-Diphosphoglycerin-Gehaltes bei Hyperthyreose [21], die ebenso wie in der Neugeborenen-Periode [40] durch Verminderung der O₂-Affinität des Hämoglobins zu einer verbesserten Sauerstoffabgabe an die peripheren Gewebe führen könnte. – Besondere Aufmerksamkeit hat die Leberparenchymzelle in der letzten Zeit im Zusammenhang mit der Frage der peripheren Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin erlangt. Man hat aus isolierten Kernen von Hepatozyten präferentielle Rezeptoren für T₃ angereichert, die löslich sind und „nonhistone proteins“ darstellen [26, 33]. Es bleibt zu hoffen, daß die Untersuchungen zum biochemischen Wirkungsmechanismus physiologisch sinnvoller Schilddrüsenhormon-Dosen schließlich auch zu einem diagnostischen Ansatzpunkt im Hinblick auf die Frage des peripheren Parameters des Schilddrüsenhormon-Status führen werden.

2. Die Schilddrüse bei Leberkrankheiten

In diesem Referat kommt die Frage nach den Auswirkungen primärer Leberkrankheiten auf die Schilddrüsenfunktion notgedrungen zu kurz. Dies ist bedauerlich im Hinblick auf die zentrale Rolle der Leber für die Inaktivierung von Schilddrüsenhormonen durch Dejodierung, Konjugation, Sulfatierung und Ausscheidung über die Gallenwege einschließlich medikamentöser Einflüsse [26]. Klinische oder diagnostische Relevanz haben vielleicht in erster Linie die Beobachtungen über veränderte TBG-Spiegel bei Leberkrankheiten. Mein Vorredner *Vannotti* hat vor mehr als einem Dutzend Jahren auf die Zunahme der TBG-Spiegel bei Hepatitis mit resultierender Verlängerung der Halbwertszeit von Thyroxin hingewiesen [39]. Dieses Gebiet wird vermutlich neu belebt, wenn das TBG direkt und zuverlässig radioimmunologisch meßbar wird. In diesem Zusammenhang sei auch auf *Levy* hingewiesen, der mit einer entsprechenden Methode zeigen konnte, daß bei schwerer Leberzirrhose der Spiegel des Thyroxin-bindenden Globulins im Vergleich zur Norm vermindert ist [19]. Schließlich wurde kürzlich gezeigt, daß der Stoffwechsel des thyreotropen Hormons (TSH) bei Leberzirrhose alteriert ist. Plasmaspiegel, Verteilungsvolumen, Clearance- und Sekretionsrate des TSH sind z. T. deutlich erhöht [5]. Die Interpretation dieser vorläufigen Ergebnisse ist wohl noch schwierig; immerhin läßt eine erhaltene TSH-Antwort auf die TRH-Stimulation wohl den Schluß zu, daß der Leberzirrhotiker nicht hypothyreot ist.

Literatur

1. *Babior, B. M., S. Creagan, S. H. Ingbar and R. S. Kipnes*: Stimulation of mitochondrial adenosine diphosphate uptake by thyroid hormones. *Proc. nat. Acad. Sci., US* 70 (1973) 98
2. *Bachmeier, B.*: Enzymaktivitäten in Leberstanzylindern von Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen. Dissertation, Universität München, 1970
3. *Bercovici, J. P. and P. Mauvais-Jarvis*: Hyperthyroidism and gynecomastia: Metabolic studies. *J. clin. Endocr.* 35 (1972) 671
4. *Chopra, I. J. and D. Tulchinsky*: Status of estrogen-androgen balance in hyperthyroid men with Graves' disease. *J. clin. Endocr.* 38 (1974) 269
5. *Cuttelod, S., T. Lemarchand-Béraud, P. Magennat, C. Perret, S. Poli and A. Vannotti*: Effect of age and role of kidneys and liver on thyrotropin turnover in man. *Metabolism* 23 (1974) 101
6. *Diamant, S., E. Gorin and E. Shafir*: Enzyme activities related to fatty-acid synthesis in liver and adipose tissue of rats treated with triiodothyronine. *Eur. J. Biochem.* 26 (1972) 553
7. *Dooner, H. P., J. Parada, C. Aliaga and C. Hoyl*: The liver of thyrotoxicosis. *Arch. of Internal Medicine* 120 (1967) 25
8. *Erhardt, F. W. und P. C. Scriba*: Probleme der radioimmunologischen hTSH-Bestimmung. *Ärztl. Lab.* 20 (1974) 191
9. *Gail, K. and W. Hadam*: Durchfall bei Hyperthyreose. *Dtsch. med. Wschr.* 99 (1974) 1318
10. *Heissmeier, H.*: Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät, Freiburg im Breisgau, 1972
11. *Herd, P., S. S. Kaplay and D. R. Sanadi*: On the origin and mechanism of action of a thyroxine-responsive protein. *Endocrinology* 94 (1974) 464
12. *Horn, K., J. Henner und P. C. Scriba*: Mechanisierte Analytik von Schilddrüsenhormonen im Serum: T₄ (CPBA), T₃-in-vitro-Test und Gesamt-T₃-(RIA). *Ärztl. Lab.* 20 (1974) 177
13. *Ismail-Beigi, F. and I. S. Edelman*: The mechanism of the calorogenic action of thyroid hormone. Stimulation of Na + K activated adenosinetriphosphatase activity. *J. Gen. Physiol.* 57 (1971) 710
14. *Kimberg, D. V.*: Gastrointestinal tract. In: *The thyroid*. 3rd edit., S. C. Werner and S. H. Ingbar (eds.), Harper and Row Publishers, New York, 1971 p. 562
15. *Kimberg, D. V.*: Liver. In: *The thyroid*. 3rd edit., S. C. Werner and S. H. Ingbar (eds.), Harper and Row Publishers, New York, 1971 p. 569
16. *Klein, E., J. Kracht, H. L. Krüskemper, D. Reinwein und P. C. Scriba*: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973) 2249
17. *Klein, E., J. Kracht, H.-L. Krüskemper, D. Reinwein und P. C. Scriba*: Praxis der Schilddrüsendiagnostik. Zusammenfassende Richtlinien aufgrund einer Konferenz von 26 deutschen Schilddrüsenexperten. *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973) 2362
18. *Krüskemper, H. L., K. H. Gillich, U. Zeidler und F. Zielske*: Enzymaktivitäten im Serum bei Störungen der Schilddrüsenfunktion. *Dtsch. med. Wschr.* 93 (1968) 1099
19. *Levy, R. P., J. S. Marshall and N. L. Velayo*: Radioimmunoassay of human thyroxine-binding globulin (TBG). *J. clin. Endocr.* 32 (1971) 372
20. *Mahlstedt, J. und K. Joseph*: Dekompensation autonomer Adenome der Schilddrüse nach prolongierter Jodzufuhr. *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973) 1748
21. *Miller, W. W., M. Delivoria-Papadopoulos, L. Miller and F. A. Oski*: Oxygen releasing factor in hyperthyroidism. *J. Amer. med. Assoc.* 211 (1970) 1824
22. *Myers, J. D., E. S. Brannon and B. C. Holland*: A correlative study of the cardiac output and the hepatic circulation in hyperthyroidism. *J. clin. Invest.* 29 (1950) 1069
23. *Nolte, J., D. Pette, B. Bachmaier, P. Kieffhaber, H. Schneider und P. C. Scriba*: Enzyme response to thyrotoxicosis and hypothyroidism in human liver and muscle: Comparative aspects. *Eur. J. clin. Invest.* 2 (1972) 141
24. *Oeckl, I.*: Leberszintigraphie zur Volumenbestimmung. (Ein klinischer Beitrag zum Problem hyperthyreosebedingter Leberveränderungen). Dissertation, Universität München, 1972
25. *Ohlen, J. und J. Richter*: Serumenzym Spiegel alkalischer Dünndarmphosphatasen bei der Hyperthyreose. *Klin. Wschr.* 51 (1973) 143
26. *Oppenheimer, J. H.*: Thyroid hormones in liver. *Mayo Clin. Proceed.* 47 (1972) 854
27. *Piatnek-Leunissen, D. A. and R. L. A. Leunissen*: Liver mitochondrial function in acute vs. chronic hyperthyroidism. *Endocrinology* 84 (1969) 456
28. *Pickardt, C. R., K. Horn und P. C. Scriba*: Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Serum-T₃-Spiegel und TRH-Stimulationstest mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung. *Internist* 13 (1972) 133
29. *Pickardt, C. R., F. Erhardt, J. Grüner, H. G. Heinze, K. Horn und P. C. Scriba*: Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei auto-

- men Adenomen der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 152
30. *Reith, A., D. Brdiczka, J. Nolte und H. W. Staudte*: The inner membrane of mitochondria under influence of triiodothyronine and riboflavin deficiency in rat heart muscle and liver. A quantitative electronmicroscopical and biochemical study. Experiment. Cell. Res. 77 (1973) 1
 31. *Reith, A.*: The influence of triiodothyronine and riboflavin deficiency on the rat liver – with special reference to mitochondria. A morphologic, morphometric and cytochemical study by electron microscopy. J. Lab. Invest. 29 (1973) 216
 32. *Richter, J. und J. Ohlen*: Hyperthyreose und die Isoenzyme der alkalischen Phosphatase. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 196
 33. *Samuels, H. H., J. S. Tsai und J. Casanova*: Thyroid hormone action: In vitro demonstration of putative receptors in isolated nuclei and soluble nuclear extracts. Science 184 (1974) 1188
 34. *Schneider, H. W.*: Enzymaktivitäten in Biopsie-material (Leber, Muskel) von Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen. Dissertation, Universität München, 1972
 35. *Scriba, P. C., B. Bachmaier, B. Bauer, N. Boss, P. Bottermann, P. Dieterle, K. Gerbitz, J. Henner, K. Horn, P. Kiefhaber, R. Landgraf, J. Nolte, D. Pette, H. Schneider und A. Souvatzoglou*: Der Einfluß von Hyper- und Hypothyreose auf Enzymaktivitäten der menschlichen Leber. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970) 483
 36. *Scriba, P. C.*: Schilddrüsenkrankheiten. In: Endokrinologie für die Praxis. J. F. Lehmanns, München, 1970, 1
 37. *Southren, A. L., J. Olivo, G. G. Gordon, J. Vittek, J. Brener und F. Rafii*: The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism. J. clin. Endocr. 38 (1974) 207
 38. *Thomas, F. B., J. H. Caldwell und N. J. Greenberger*: Steatorrhea in thyrotoxicosis. Relation to hypermotility and excessive dietary fat. Ann. intern. Med. 78 (1973) 669
 39. *Vannotti, A.*: Die Schilddrüsenhormone (Referat). Verh. Dtsch. Ges. Innere Medizin 66 (1961) 29
 40. *Versmold, H., K. Horn, H. Windthorst und K. P. Riegel*: The rapid postnatal increase of red cell 2,3-diphosphoglycerate: Its relation to plasma thyroxine. Respir. Physiol. 18 (1973) 26
 41. *Werner, H. V. und M. N. Berry*: Stimulatory effects of thyroxine administration on reducing-equivalent transfer from substrate to oxygen during hepatic metabolism of sorbitol and glycerol. Eur. J. Biochem. 42 (1974) 315
 42. *Wöhler, J., H. G. Heinze, C. R. Pickardt, F. Erhardt und P. C. Scriba*: Eine neue, risikolose Methode zur Diagnostik dekompensierter autonomer Adenome der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1240