

4^o Med. 07 9 (18)

Der Internist

Organ des
Berufsverbandes Deutscher Internisten

Unter Mitwirkung von

E. Schüller · R. Schindlbeck

(Für den Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Internisten)

R. Aschenbrenner · H. W. Bansi · H. Bartelheimer
H. E. Bock · F. Hoff · W. Hoffmeister · W. Rick · R. Schoen

Herausgegeben von

M. Broglie, Wiesbaden · E. Buchborn, München
W. Dölle, Tübingen · R. Gross, Köln · V. Harth, Bamberg
G. A. Martini, Marburg · G. Riecker, München
H. Schwiegk, München · F. Valentin, München

Wissenschaftlicher Beirat

Anästhesie: R. Frey · Bakteriologie und Virologie:
G. Henneberg · Chirurgie: W. Wachsmuth · Dermatologie:
J. Kimmigt · Gynäkologie: K. G. Ober · Hygiene: F. Klose
Neurologie: R. Janzen · Ophthalmologie: E. Schreck
Oto-Laryngologie: R. Link · Pädiatrie: F. Linneweh
Pathologie: W. Doerr, E. Letterer · Pharmakologie:
H. Herken · Physiologische Chemie: J. Kühnau
Psychiatrie: H. Hippus · Radiologie: R. Haubrich
Tuberkulose: E. Haefliger, J. Hein · Urologie: C. E. Alken

Jahrgang 18, 1977



Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Alle Rechte, einschließlich das der Übersetzung in fremde Sprachen und das der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung, vorbehalten. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrag von DM 0,40 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beiträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York

Printed in Germany. – © by Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1977

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg

GH77/519

Inhaltsverzeichnis

I. Themen der Hefte

Heft 1: Künstliche Herzschrittmacher	1	Heft 8: Ösophagus	409
Heft 2: Hirnorganische Anfälle	57	Heft 9: Ernährung als krankmachender Faktor	465
Heft 3: Stufen und Grenzen der Diagnostik	117	Heft 10: Aktuelle Endokrinologie	509
Heft 4: Leber	181	Heft 11: Wertigkeit diagnostischer Methoden: Kardiopulmo- nologische Funktionsprüfungen	561
Heft 5: Klinische Immunologie	233	Heft 12: Was ist gesichert in der Therapie?	617
Heft 6: Koronare Herzkrankheit	289		
Heft 7: Praxis- und Krankenhaushygiene	345		

II. Inhalt der Hefte

Heft 1

Riecker, G.: Einführung zum Thema	1
Kaindl, F., Steinbach, K., Probst, P.: Indikation zur Schrittmachertherapie bradykarder Rhythmusstörungen	3
Avenhaus, H.: Das Schrittmacher-EKG	8
Nager, F., Kappenberger, L.: Hämodynamik nach Schrittmacherimplantation	14
Seipel, L., Pietrek, G., Körfer, R., Loogen, F.: Prognose nach Schrittmacherimplantation	21
Schaudig, A., Zimmermann, M., Thurmayr, R., Beyer, J.: Komplikationen der Schrittmachertherapie	25
Lüderitz, B., Steinbeck, G.: Schrittmachertherapie tachykarder Rhythmusstörungen	31
Wirtzfeld, A., Himmler, Ch.: Technischer Entwicklungsstand künstlicher Herzschrittmacher	38

Pharmakologie und praktische Therapie

Jusko, W.J.: Krankheitsbedingte Anpassung der Dosierung von Arzneimitteln	45
---	----

Heft 2

Diehl, L.W., Helmchen, H.: Epilepsien im Erwachsenenalter	57
Huber, G.: Psychosyndrome bei Epilepsien	62
Ritter, G., Poser, S.: Genetische Befunde bei der Epilepsie	67
Scheffner, D., Lipinski, Ch.: Die Epilepsien im Kindesalter	71
Scollo-Lavizzari, G., Eichhorn, K., Paravicini, U.: Ursache, Differentialdiagnose und Prognose sogenannter Gelegenheitsanfälle	76
Rabe, F.: Anfälle nicht-organischer Genese bei chronischen Epilepsien	81
Ketz, E.: EEG und Epilepsie	86
Venzlaff, U.: Forensisch-psychiatrische Aspekte der Epilepsie	96
Poser, W., Poser, S., Ritter, G.: Pharmakotherapie der Epilepsien	101
Heppner, F.: Die chirurgische Behandlung der Epilepsien	108

Kurze Informationen

Begemann, F., Brunner, H., Caspary, W., Erb, W., Fromm, H., Leuschner, U., Möckel, G., Paumgartner, G., Stiehl, A., Weis, H., Wolpers, C.: Hinweise für die Auflösung von Cholesteringallensteinen mit Chenodesoxycholsäure. Empfehlungen der Teilnehmer an der Arbeitssitzung „Medikamentöse Gallensteinauflösung“ am 25.9.1975 in Wien	114
--	-----

Heft 3

Neuhaus, G.A.: Einführung zum Thema	117
Gross, R., Martini, G.A.: Abgestufte Diagnostik. Ihre Möglichkeiten und Grenzen	118
Schölmerich, P., Lang, K.F., Just, H.J.: Stufen und Grenzen der Diagnostik bei Herz- und Gefäßkrankheiten	121
Siemon, G., Thoma, R.: Stufen und Grenzen der Diagnostik bei Lungenerkrankungen	130
Strohmeier, G., Miller, B., Wienbeck, M.: Stufen und Grenzen der Diagnostik bei gastrointestinalen Erkrankungen	137
Martini, G.A.: Stufen und Grenzen der Diagnostik bei Erkrankungen der Leber	149
Hellriegel, K.P., Lechler, E., Gross, R.: Stufen und Grenzen der Diagnostik bei Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe	156
Sieberth, H.G.: Stufen und Grenzen der Diagnostik bei Nieren- und Hochdruckkrankheiten	161
Neubauer, M., Schöffling, K.: Stufen und Grenzen der Diagnostik bei Stoffwechselstörungen und endokrinen Erkrankungen	168

Heft 4

Martini, G.A.: Einführung zum Thema	181
Popper, H.: Durch Umweltfaktoren verursachte Lebertumoren	182
Deinhardt, F., Frösner, G.G.: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Virushepatitis	188
Hofmann, A.F.: Die Gallensäure in der klinischen Medizin: Was ist neu und was hat praktische Bedeutung?	195
Meyer zum Büschenfelde, K.H., Arnold, W., Hütteroth, T.H.: Immunologische Aspekte der Virushepatitis	201
Scheuer, A., Lehmann, F.-G.: Lebertumoren bei Therapie mit Kontrazeptiva und Anabolika	208
Reiter, H.-J.: Die Therapie des akuten Leberversagens	215

Pharmakologie und praktische Therapie

Ridgway, E.C., Maloof, F., Federman, D.D.: Rationale Therapie der Schilddrüsenunterfunktion	221
---	-----

Heft 5

Resch, K.: Das Immunsystem	233
Salfner, B.: Primäre Defektimmunopathien	248

- Schumacher, K.: Sekundäre Defektimmunopathien 255
 Warnatz, H.: Die Bedeutung immunologischer Defekte für die Tumorentstehung 264
 Hanfland, P., Uhlenbruck, G.: Einige Aspekte zur Biochemie der Tumorzelle 269

Pharmakologie und praktische Therapie

- Conte, J.E.: Behandlung von Geschlechtskrankheiten 277

Heft 6

- Riecker, G.: Einführung zum Thema 289
 Strauer, B.E.: Neuere Ergebnisse zur Pathophysiologie der Koronarsuffizienz 294
 Bolte, H.-D.: Stufenweiser Einsatz nicht invasiver und invasiver diagnostischer Methoden bei koronarer Herzkrankheit 303
 Hilger, H.H., Tauchert, M.: Medikamentöse Therapie der Koronarsuffizienz 315
 Rothlin, M.E., Senning, A.: Indikationen, Risiko und Spätergebnisse der Koronarchirurgie 322
 Gillmann, H., Neumann, R., Rothenberger, W.: Prähospitalphase und Erstversorgung bei akutem Herzinfarkt 329
 Hüllemann, K.-D.: Frühmobilisation und Rehabilitation nach Herzinfarkt 335

Heft 7

- Bader, R.-E.: Gesetze, Verordnungen und Richtlinien zur Praxis- und Krankenhaushygiene 345
 Gräf, W.: Hygiene in der internistischen Praxis 353
 Ruckdeschel, G.: Erregerwandel in der Inneren Medizin 360
 Gundermann, K.-O.: Entwicklungstendenzen moderner Krankenhaushygiene 368
 Adam, W.: Desinfektion und Sterilisation im Krankenhaus 374
 Botzenhart, K.: Erkennung und Bekämpfung des Hospitalismus 382
 Kanz, E.: Hygiene auf Intensivstationen 390
 Wilms, K., Meyer, P., Bader, R.-E.: Umkehrisolation in Sterileinheiten zur Infektionsprophylaxe bei Patienten mit schwerer Knochenmarksinsuffizienz 399

Heft 8

- Heitmann, P.: Diagnostisches Vorgehen bei Speiseröhrenerkrankungen 409
 Wienbeck, M.: Funktionsstörungen der Speiseröhre 417
 Blum, A.L., Siewert, R.: Hiatushernie, Refluxkrankheit und Refluxösophagitis 423
 Eckardt, V.F.: Der Effekt von Gastrin auf die Ösophagusmotilität 436
 Rösch, W.: Wichtige, seltenere Speiseröhrenerkrankungen 444
 Siewert, R., Lepsien, G., Peiper, H.-J.: Das Karzinom von Ösophagus und Kardia 451

Heft 9

- Martini, G.A.: Einführung zum Thema: Fehl- und Mangelernährung 465
 Schopfer, K., Douglas, S.D.: Leukozytenfunktion und immunologische Untersuchungen bei Kindern mit Proteinmangelernährung 467
 Zöllner, N.: Die Manifestation der Gicht. Beobachtungen über das Zusammenwirken von Ernährung und biochemischer Individualität 474

- Schlierf, G., Wolfram, G.: Bedeutung des Fettes als krankmachender Faktor in der Ernährung 480
 Miller, B., Schneitler, H., Strohmeyer, G.: Fehlernährung als Ursache gastrointestinaler Erkrankungen 485
 Greim, H.: Zur Toxikologie von Zusatzstoffen und Rückständen in Nahrungsmitteln 492

Pharmakologie und praktische Therapie

- Gugler, R., Azarnoff, D.L.: Die klinische Bedeutung der Plasmaspiegelbestimmung von Medikamenten 498

Heft 10

- Landgraf, R., Dieterle, C.: Neuere Entwicklungen in der Diabetes-Therapie 509
 Werder, K. von, Fahlbusch, R., Rjosk, H.K.: Hyperprolaktinämie. Pathophysiologie, klinische Bedeutung, Therapie 520
 Weber, P.C., Mann, K.: Gewebshormone der Niere 529
 Pickardt, C.R., Bauer, M., Horn, K., Kubiczek, Th., Scriba, P.C.: Vorteile der direkten Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik 538
 Hesch, R.-D., Hehrmann, R.: Diagnostische Wertigkeit von Parathormonbestimmungen 544

Klinische Chemie

- Kattermann, R.: Die vollenzymatische Bestimmung der Triglyzeride im Serum 556

Heft 11

- Riecker, G.: Einführung zum Thema 561
 Witte, J.: Die Ergometrie in der Diagnostik der Belastungsinsuffizienz des Herzens 564
 Bolte, H.-D.: Pharmakologische Funktionsprüfungen des Herzens 571
 Strauer, B.E.: Die quantitative Bestimmung der Koronarreserve zur Diagnostik koronarer Durchblutungsstörungen 579
 Tauchert, M.: Der Dipyridamol-Test als Suchmethode bei koronarer Herzkrankheit 588
 Stumpe, K.O., Kolloch, R., Overlack, A.: Pharmakologische Funktionsprüfungen bei arteriellem Hochdruck 594
 Burckhardt, D., Raeder, E.A., Kränzlin, M., Staub, J.-J.: Der Beitrag der systolischen Zeitintervalle in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik 601
 Bergstermann, H., Emslander, H.P., Fruhmann, G.: Klinische Lungenfunktionsprüfungen 605

Heft 12

- Thoma, K.: Arzneiform und Resorption 617
 Herxheimer, A.: Wie lernt man am besten Arzneimitteltherapie. Ein Hinweis für Studenten und Ärzte 628
 Seeber, S., Schmidt, C.G.: Was ist gesichert in der Chemotherapie solider Tumoren? 631
 Klosterhalfen, H.: Was ist gesichert in der Therapie des Prostata-Adenoms und Prostata-Karzinoms? 642
 Malchow, H., Sewing, K.-F.: Was ist gesichert in der Behandlung peptischer Ulzera mit Cimetidin? 650
 Schneider, J.: Die Beeinflussung der Risikofaktoren durch eine entsprechende Ernährung 657
 Doss, M.: Was ist gesichert in der Therapie der Porphyrien? 664

III. Buchbesprechungen

- Advances in pacemaker technology 53
 Ahrens, Gerhard: Naturwissenschaftliches und medizinisches Latein 283
 Aktuelle Diabetesprobleme in Klinik und Praxis 116
 Albrecht, H.J.: Rheumatologie für die Praxis 560
 Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 560
 The ambivalence of cytostatic therapy 179
 Antibiotika-Fibel. Antibiotika und Chemotherapeutika. Therapie mikrobieller Infektionen 178
 Arbeitsmethoden der Inneren Medizin und ihr verwandter Gebiete. Ein Handbuch für Klinik und Praxis 508
 Belz, G.G., und M. Stauch: Notfall EKG-Fibel 52
 Bock, H.E.: Die Bedeutung von Konstellation und Kondition für ärztliches Handeln 285
 Bock, Klaus Dietrich: Hochdruck 54
 Brucksen, Ernst G.: Myambutol. Experimentelle und klinische Ergebnisse 407
 Brüschke, Gerhard, und Udo Jürgen Schmidt: Einführung in die Geriatrie 232
 Bürger, Klaus, Klaus Wagner und Hans-Bilfrid Zimmermann: Diagnostik und Therapie des Pfortaderhochdrucks 55
 Cohnen, Georg: T- und B-Lymphozyten bei chronischer lymphatischer Leukämie und Lymphogranulomatose 179
 Colfarit Symposium III. Acetylsalicylsäure bei arterieller Verschlusskrankheit 615
 Consilium CEDIP. Diagnostisch-Therapeutische Kartei 1976/77 506
 Coronary angiography and angina pectoris 342
 Diabetes. Gespräche mit einem Arzt 504
 Diabetische Enteropathie. Hypoglykämien 178
 Diller, Werner F.: Radiologische Untersuchungen zur verbesserten Frühdiagnose von industriellen Inhalationsvergiftungen mit verzögertem Wirkungseintritt 407
 Dold, Ulrich, W., und Horst Sack: Praktische Tumorthherapie. Die Behandlung maligner Organumoren und Systemerkrankungen 286
 Drugs in cardiology. Part 1 and 2 53
 Durchblutungsstörungen. Grundlagen und Therapie 230
 Ebenhöf, Wolfgang: Mathematik für Biologen und Mediziner 180
 Eisner, M.: Abdominalerkrankungen 116
 Epidemiology and control of hypertension 55
 Erkrankungen des Herzmuskels 344
 Erste Verordnung zur Durchführung des Schwerbehindertengesetzes mit ausführlichen Erläuterungen und der amtlichen Begründung, mit Erläuterungen der Aufgaben, Rechte und Pflichten des Vertrauensmannes, mit den vollständigen Texten – des Schwerbehindertengesetzes in der neuesten Fassung (Gesetzestext und Erläuterungen) – des Gesetzes zur Weiterentwicklung des Schwerbeschädigtenrechts – der fortgeltenden 3. Verordnung zur Durchführung des Schwerbeschädigtengesetzes und Formularabbildungen zur Wahl des Vertrauensmannes 232
 Erworbene Herzfehler – Entzündlicher Rheumatismus 177
 Examens-Fragen: Pharmakologie und Toxikologie 506
 Farbatlanten der Medizin 232
 Fessel, W. Jeffrey: Rheumatology for clinicians 177
 Fischer, Jörg Thomas: Zur Bedeutung des Komplementsystems bei immunhämolytischen Anämien 285
 Fortschritte der Diagnostik und Therapie des Herzinfarktes und seiner Folgen 54
 Fundamental aspects of neoplasia 229
 Funktionsstörungen der Speiseröhre. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie 463
 Gasic, S.: Erregungsleitungsstörungen des Herzens 343
 Geldmacher-von Mallinckrodt, Marika: Einfache Untersuchungen auf Gifte im klinisch-chemischen Laboratorium 408
 Gentamycin. 10 Jahre Erfahrung – Ausblick 344
 Gergely, J., und H.H. Ott: Immunglobuline und Immunopathien 56
 Der gestörte Schlaf. Genese und Therapie 56
 Gram-negative bacterial infections and mode of endotoxin actions 178
 Granz, Werner, und Kurt Ziegler: Tropenkrankheiten 508
 Gurside, Erlio: Tracer methods in hormone research 56
 Gysling, Etzel: Behandlung häufiger Symptome. Leitfaden zur Pharmakotherapie 408
 Handbuch der medizinischen Dokumentation und Datenverarbeitung 616
 Hartwich, G.: Schmerzen im Oberbauch. Diagnostik und Therapie 463
 Hauss, Werner H.: Koronarsklerose und Herzinfarkt 342
 Heidel, Wilfried: Wert und Grenzen ambulanter Diagnostik bei Herzfehlerkranken 343
 Heinecker, Rolf: EKG in Praxis und Klinik 52
 Heinrich, Kurt: Psychopharmaka in Klinik und Praxis 506
 Herrmann, Hellmut: Die Mitarbeiter des Betriebsarztes 504
 Der Herz-Kreislaufkranke im Hochgebirgsklima 55
 Herzrhythmusstörungen 54
 Heyden, S.: Risikofaktoren für das Herz 284
 Klaus Holldack und Dieter Wolf: Atlas und kurzgefaßtes Lehrbuch der Phonokardiographie und verwandter Untersuchungsmethoden 53
 Hypertonie-Risikofaktor in der Angiologie 615
 Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch. Beratung und Begutachtung der Konfliktschwangerschaft 507
 2. International Adalat® Symposium. New therapy of ischemic heart disease 283
 Internationale Arbeitstagung Pneumonie/International workshop pneumonia, Oberursel/Taunus, 6.–7. Dezember 1974 407
 Internistische Krebstherapie 286
 Internistische Notfallsituationen 676
 Jaenecke, Jürgen: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie 507
 Jessnitzer, Kurt: Der gerichtliche Sachverständige 463
 Jores, Arthur, und Henryk Nowakowski: Praktische Endokrinologie und Hormontherapie nichtendokriner Erkrankungen 559
 Kappert, Arnold: Lehrbuch und Atlas der Angiologie. Erkrankungen der Arterien, Venen, Kapillaren und Lymphgefäße. Diagnose und Therapie; Begutachtung, Anatomie, Physiologie, Pathologische Anatomie und Pathophysiologie 286
 Kardiale Sympathikolyse als therapeutisches Prinzip 54
 Keitel, Wolfgang: Differentialdiagnostik der Gelenkerkrankungen 676
 Klepzig, H.: Belastungsprüfungen von Herz und Kreislauf 343
 Klinik der Gegenwart. Ergänzungsflg. 43 505
 Klinik der Gegenwart. Ergänzungsflg. 44 505
 Klinik der Gegenwart. Ergänzungsflg. 45 505
 Klinische Elektrokardiographie für die Praxis 52
 Klinische Pathophysiologie 507
 Köhler, J.A.: Kardiologische Notfälle in Klinik und Praxis 342
 Kölmel, Hans Wolfgang: Atlas of cerebrospinal fluid cells 560
 Krížek, Vladimír, und Pavel Štěpánek: Stoffwechselerkrankungen 229
 Kügler, Siegfried: Praktische Proktologie 287
 Kunert, Werner: Wirbelsäule und Innere Medizin 230
 Lang, Erich: Geriatrie. Grundlagen für die Praxis 616
 Laubenberger, Theodor: Leitfaden der medizinischen Röntgentechnik 116
 Leistungsmedizin – Sportmedizin für Klinik und Praxis 288
 Leitfaden der praktischen Geriatrie 231
 Lemmerz, A.H.: Basiswissen EKG-Registrierung 52
 Leybold, Karl, und Egon Grabener: Praxis-Laboratorium. Grundlagen der Laboratoriumsdiagnostik 506
 Loew, H., P. Mellin und H. Olbing: Nephrologie-Urologie 560
 Lüth, Paul: Das Medikamentenbuch für den kritischen Verbraucher 344
 Luisada, Aldo A.: Phonokardiographie des kranken Herzens 53
 Marx, Heribert: Differentialdiagnostische Leitprogramme in der Inneren Medizin. Procedere 408
 Mathies, H.: Rheuma 177

- Medical and surgical aspects of renovascular hypertension 559
 Mehnert, Hellmut, und Eberhard Standt: Ärztlicher Rat für Diabetiker. Diät – Tabletten – Insulin – Ärztliche Betreuung – Harnzuckerselbstkontrolle – Komplikationen – Sport und Beruf – Familienplanung – Urlaubsprobleme 230
 Meijler, Frits L., Etienne O. Robles de Medina and Ariaen, N.E. Zimmerman: Electrocardiography for intensive-care units 52
 Meurer, K.A.: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 55
 Michel, D., W. Zimmermann und G. Alber: Koronarangiographie 342
 Mörl, Hubert: Der „stumme“ Myokardinfarkt 54
 Moeschlin, Sven: Therapie-Fibel der inneren Medizin für Klinik und Praxis 505
 Müller, Mathias M.: Das Lesch-Nyhan Syndrom. Die juvenile Gicht 464
 Mykosen. Systematik, Klinik, Therapie 284
 Neue kontinuierliche Methoden zur Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion 615
 Der Notfall: Akuter Bauchschmerz 463
 Notfallmedizin. Workshop April 1975 288
 Organisatorische und praktische Erfahrungen des Notarztdienstes 288
 Otto, Hellmut, und Lothar Niklas: Die Betreuung des Diabetikers in der Praxis 504
 Otto, Peter: Die Ultraschalldiagnostik bei Erkrankungen des Abdominal- und Retroperitonealraumes 179
 Otto, Peter, und Klaus Ewe: Atlas der Rectoskopie und Koloskopie 287
 Pabst, H.W., G. Hör und H. Kriegel: Einführung in die Nuklearmedizin 283
 Pentazocin – ein neuer Weg 178
 Peters, Uwe Henrik, und Kurt Pollak: Vom Kopfschmerz kann man sich befreien 676
 Poliklinik der Nieren- und Hochdruckkrankheiten 559
 Popp, F.A.: Biophotonen. Ein neuer Weg zur Lösung des Krebsproblems 676
 Praktische Psychosomatik 507
 Prellwitz, W.: Klinisch-chemische Diagnostik 344
 Primäre Kardiomyopathien 53
 Radionuclides in nephrology 116
 Rationelle Diätetik 504
 Rationelle Diagnostik in der inneren Medizin 464
 Regelsberger, H.S.: Die Oxyvenierungstherapie in Wissenschaft und Praxis 288
 Renal insufficiency 560
 Rick, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Eine Einführung 505
 Romen, Werner: Zur Pathogenese der Glomerulosklerose. Ultrastrukturelle und autoradiographische Untersuchungen an der Rattenniere 559
 Rosa, Karl Robert, und Lotte Rosa-Wolff: Psychosomatische Selbstregulation. Grundlagen und Technik der Funktionellen Entspannung 285
 Schäcke, Gustav: Herzschlagfrequenz und Elektrokardiogramm in der Arbeitsmedizin 342
 Schenck, E.G.: Ergebnisse einer Befragung und Untersuchung ehemaliger Kriegsgefangener 464
 Schmidt, Klaus L.: Hyperthermie und Fieber 284
 Schmitz-Feuerhake, Inge, Hellmut Fröhlich und Hans Huchzermeyer: Atraumatische Durchblutungsmessungen mit radioaktiven Edelgasen. Physikalische Grundlagen und Anwendung der Inhalationsmethode bei Gehirn, Leber, Milz und Nieren 407
 Sigg, Karl: Varizen. Ulcus cruris und Thrombose 286
 Smidt, Udo: Chronische Bronchitis und Lungenemphysem 230
 Spaar, Friedrich-Wilhelm: Die menschliche Herpes-simplex-Encephalitis und -Meningitis. Eine klinisch-neuropathologische Untersuchung 285
 Spezielle Pathologie 229
 Spiess, Heinz: Impfkompodium 288
 Struktur und Funktion des Fibrinogens 615
 Studie über die Sterblichkeit ehemaliger Kriegsgefangener in Nürnberg. „Nürnberg-Studie“ II 463
 Teichmann, Werner: Untersuchungen von Harn und Konkrementen 116
 Therapie sexueller Störungen 231
 Thrombosis, platelets, anticoagulation, and acetylsalicylic acid 287
 Toxoplasmose. Ratgeber für Ärzte und Tierärzte 230
 Ulmer, W.T., G. Reichel und D. Nolte: Die Lungenfunktion. Physiologie und Pathophysiologie, Methodik 407
 Der Untertan nach Maß. Können und dürfen wir Erbgut manipulieren? 179
 Valentin, H., und K.P. Holzhauser: Funktionsprüfungen von Herz und Kreislauf 615
 Vorsorge, Früherkennung, Frühbehandlung 177
 Was ist Krankheit? Erscheinung, Erklärung, Sinngebung 231
 Weiterbildung 3: Praktische Unterweisung. Punktion, Injektion, Infusion, Transfusion, Gefäßkatheter 505
 Wendt, Lothar: Die essentielle Hypertonie der Überernährten – Die Mikroangiopathie der Risikofaktoren – Kausale Therapie 504
 Wenz, W., und D. Beduhn: Extremitätenarteriographie 287
 Werning, C.: Kurzes Lehrbuch der Hochdruckkrankheiten 55
 Winkel, Karl zum: Nuklearmedizin 283
 Wirtzfeld, Alexander, und Wolfgang Dieter Baedeker: Rhythmusstörungen des Herzens. Elektrokardiographie – klinische Bedeutung – Therapie 342

IV. Fachnachrichten

180, 232, 464, 508

Sach- und Autorenregister befinden sich auf den Seiten 677–684 am Schluß des Jahrganges

Vorteile der direkten Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

C.R. Pickardt, M. Bauer, K. Horn, Th. Kubiczek und P.C. Scriba

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) sind im Serum zum weitaus größten Teil an drei Transportproteine gebunden. Das quantitativ wichtigste dieser Proteine ist das Thyroxin-bindende Globulin (TBG). Das Thyroxin-bindende Albumin (TBA) und Thyroxin-bindende Präalbumin (TBPA) spielen normalerweise eine untergeordnete Rolle. Die gebundenen Fraktionen der beiden Schilddrüsenhormone sind wohl metabolisch inert. Nur die geringe freie Schilddrüsenhormonfraktion von weniger als 1% kann zu den Rezeptoren der peripheren Zellen gelangen und im Sinne der spezifischen Schilddrüsenhormoneffekte an den Erfolgsorganen wirksam werden. Wegen der hohen Eiweißbindung ist es verständlich, daß die im Serum bestimmten aktuellen Gesamtschilddrüsenhormonspiegel nicht nur von dem Funktionszustand der Schilddrüse, sondern wesentlich auch von den Konzentrationen der Transportproteine abhängig sind.

Die Serumkonzentrationen dieser Transportproteine, die in der Leber gebildet werden, sind individuell nicht konstant, denn sie werden von endogenen metabolischen und hormonellen, sowie von exogenen Faktoren beeinflußt. Daher ist die Beurteilung der Gesamtschilddrüsenhormonspiegel im Serum nur unter Berücksichtigung der aktuellen Proteinbindung der Schilddrüsenhormone diagnostisch informativ.

Die gebräuchlichsten Methoden zur Erfassung der peripheren Schilddrüsenfunktion

Die Verfahren, die heute zur Bestimmung von Thyroxin und Trijodthyronin im Serum verwendet werden, erfassen spezifisch den Gehalt der freien und gebundenen Anteile im Serum. In der Routinediagnostik werden also die *Gesamtschilddrüsenhormonspiegel* (T_4 und T_3) bestimmt [10, 11]. In Anbetracht der hohen Proteinbindung dieser Schilddrüsenhormone lassen Veränderungen der Gesamthormonspiegel nur, wenn sie in Beziehung zur Bindung an die Transportproteine beurteilt werden, die sichere Diagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung zu.

Da die Konzentrationen der metabolisch aktiven *freien Schilddrüsenhormone* mit direkten quantitativen Bestimmungsmethoden oder indirekt durch Gleichgewichtsdialyse (dialysierbares T_4 und T_3) methodisch nur sehr aufwendig erfaßt werden können [6], stehen diese Methoden für die klinische Funktionsdiagnostik allgemein nicht zur Verfügung. Aus diesem Grunde wurden eine Reihe von Methoden erarbeitet, die der *indirekten* Abschätzung der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone dienen (Tabelle 1). Unter diesen Tests ist der *T_3 -in vitro-Test* (T_3 -uptake, T_3U) die gebräuchlichste Methode [10, 11]. Im Prinzip mißt dieser Test die Verteilung von in vitro zugesetztem radioaktivem T_3 - 125 Jod (oder auch T_4 - 125 Jod) zwischen den Serumproteinen und einem Adsorbens (z.B. Aktivkohle, Austauschharz, Dextrangel). Dieser T_3 -Bindungstest darf also keinesfalls mit der radioimmunologischen Trijodthyronin-Bestimmung (T_3 -RIA) verwechselt werden, auch nicht mit der neuerdings möglichen radioimmunologischen Bestimmung des stoffwechsellinaktiven Schilddrüsenhormonmetaboliten „reverses T_3 “ (r T_3 , 3,3',5'-Trijodthyronin). Der T_3 -in vitro-Test mißt aber nicht isoliert die Bindungskapazität des Serums, er wird vielmehr auch durch den Serumgehalt an Schilddrüsenhormonen, vornehmlich Thyroxin (T_4) wesentlich beeinflußt. Bei

Tabelle 1. Methoden zur peripheren Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Gesamtschilddrüsenhormonspiegel

Thyroxin: T_4 (D) als kompetitive Proteinbindungsanalyse oder T_4 -RIA als Radioimmunoassay
 Trijodthyronin: T_3 -RIA als Radioimmunoassay

Methoden zur indirekten Erfassung der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone

T_3 -in vitro-Test = „ T_3 -Bindungstest“ (T_3U) dialysierbares T_4 oder T_3 (f T_4 (d) oder f T_3 (d))

Index des freien Schilddrüsenhormons (f T_4 -Index)

Produkt aus Gesamt- T_4 und Bindungstest z.B. $T_4(D) \times T_3U$
 „effective thyroxine ratio“ (ETR)

hoher endogener Schilddrüsenhormonkonzentration wird bei normalen Transportproteinen wenig markiertes T_3 gebunden, bei niedrigem Schilddrüsenhormongehalt ist die relative Bindung des zugesetzten Tracers dagegen hoch.

Das Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests gibt den relativen Anteil des radioaktiven T_3 -Tracers, der vom Serum nicht gebunden wird, als Prozent sog. freies T_3 - ^{125}J an [10]. Dieser ungebundene Traceranteil ist bei der Hyperthyreose erhöht und bei der Hypothyreose erniedrigt.

Die Beziehung zwischen Gesamtthyroxin und dem Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests wird als Produkt beider Werte berechnet. Dies gibt eine fiktive Größe (Index) für das freie Schilddrüsenhormon an. Dieser sog. *Index des freien Schilddrüsenhormons* (fT_4 -Index) ist bei hohen T_4 -Spiegeln im Serum erhöht und bei niedrigen T_4 -Spiegeln im Serum erniedrigt, vorausgesetzt, die Konzentrationen an bindenden Proteinen im Serum sind normal [10, 11, 12]. Normalerweise ist die T_4 -Konzentration im Serum 60fach höher als die T_3 -Konzentration [11]. Bei Krankheitsbildern mit einer relativen T_3 -Mehrssekretion (blande Struma, T_3 -Hyperthyreose [20]), also einer Verschiebung im Verhältnis von T_3 und T_4 zugunsten von T_3 , wird mit der Abnahme der Gesamt- T_4 -Spiegel die freie Bindungskapazität im Serum ansteigen. Bei der T_3 -Hyperthyreose mit extrem erhöhtem Gesamt- T_3 bei normalem oder sogar erniedrigtem T_4 wird daher mehr freie Bindungskapazität für den radioaktiven T_3 -Tracer zur Verfügung stehen und das Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests normal (oder erniedrigt) ausfallen. Dadurch läßt sich bei diesen Krankheitsbildern die Schilddrüsenfunktion nicht mit Hilfe des Index des freien Schilddrüsenhormons beurteilen.

Bei normaler Schilddrüsenfunktion und gleichzeitig erhöhter Bindungskapazität des Serums steigen die T_4 -Spiegel proportional zur Bindungskapazität an [12]; auch im T_3 -in vitro-Test kann das Serum mehr von dem zugesetzten T_3 -Tracer binden, das Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests ist folglich erniedrigt. Bei einer Verminderung der Bindungskapazität des Serums ist der T_4 -Spiegel niedrig und die prozentuale Bindung des T_3 -Tracers ebenfalls erniedrigt, das sog. freie T_3 - ^{125}J (T_3U) folglich erhöht. In beiden Fällen sollten daher die Indices des freien Schilddrüsenhormons (fT_4 -Index) einen normalen Wert angeben (s.u.). Mit Hilfe dieser errechneten Größen läßt sich unterscheiden, ob ein erhöhter T_4 -Spiegel auf eine Hyperthyreose oder eine Erhöhung der Bindungskapazität, umgekehrt ein erniedrigter T_4 -Spiegel auf eine Hypothyreose oder eine Verminderung der Bindungskapazität des Serums zurückgeführt werden muß [12].

Verwirrenderweise ist auch eine andere Auswertung des T_3 -in vitro-Tests gebräuchlich. Hier wird ein Quotient aus dem gebundenen Anteil des Patientenserums und dem gebundenen Anteil eines normalen Referenzserums gebildet. Dieser Quotient ist bei der Hypothyreose z.B. über 1,1 erhöht und bei der

Hyperthyreose unter 0,9 erniedrigt. Auch an diese Auswertung kann die Berechnung eines „freien Thyroxin-Index“ angeschlossen werden.

Die gleiche Aussage wie der Index des freien Schilddrüsenhormons ergibt die Bestimmung der „effective thyroxine-ratio“ (ETR) [4, 7]. Sie stelle methodisch gesehen eine Kombination von T_4 -Test und T_3 -in vitro-Test dar, ohne daß die Einzelergebnisse von T_4 oder dem T_3 -Bindungstest ermittelt werden, d.h. es wird weder zum Gesamthormonspiegel eine quantitative Aussage gemacht, noch kann die Konzentration der Transportproteine abgeschätzt werden. Der ETR-Test ist also eine indirekte Methode zur Erfassung von Schilddrüsenfunktionsstörungen, die primär die Änderungen des Thyroxin-bindenden Globulins verdeckt. Nur bei gleichzeitiger Bestimmung des Gesamt- T_4 -Spiegels kann man auf eine Veränderung des TBG-Spiegels schließen.

Thyroxin und Trijodthyronin werden äquimolar an Thyroxin-bindendes Globulin gebunden, d.h. ein Molekül TBG bindet ein Molekül T_4 oder ein Molekül T_3 . Die Bindungskapazität des TBG liegt in der Größenordnung von 20 μg Schilddrüsenhormon pro 100 ml Serum. Diese Kapazität ist normalerweise nie abgesättigt. Es gibt ältere, direkte Verfahren, die TBG-Bindungskapazität für T_4 zu bestimmen (Sättigungsanalyse, Elektrophorese [18, 23]). Das Problem dieser Methoden liegt in der vorher notwendigen quantitativen Extraktion der endogenen Schilddrüsenhormone, so daß wegen des großen methodischen Aufwands die Anwendung in der Routinediagnostik nicht praktikabel ist.

Das wichtigste neuere Verfahren zur Bestimmung der TBG-Bindungskapazität ist der Radioliganden-Assay nach Chopra [3, 21]. Im Prinzip konkurrieren bei dieser Methode ein in vitro zugegebener T_3 -Antikörper mit den endogenen Transportproteinen im Serum um den in vitro zugesetzten radioaktiven T_3 -Tracer. Voraussetzung für eine exakte Abschätzung der TBG-Konzentrationen im Serum ist auch hier die quantitative Extraktion der endogenen Schilddrüsenhormone aus der Serumprobe, da sonst vor allem Reste von endogenen T_4 -Bindungsstellen des TBG besetzt halten, die für den T_3 -Tracer dann nicht mehr zur Verfügung stehen. Diese T_4 -Restmengen können z.B. die bei Hyperthyreose beschriebenen erniedrigten TBG-Spiegel [3, 21] erklären.

Direkte radioimmunologische TBG-Bestimmung

Die radioimmunologische Methode zur Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins wurde entwickelt, um dieses Serumprotein unabhängig vom Schilddrüsenhormongehalt im Serum messen zu können. An der Isolierung und der näheren Charakterisierung des Thyroxin-bindenden Globulins haben zuerst vor allem Marshall und Pensky [16, 17, 19], später auch andere Gruppen [2, 12, 14] gearbeitet. Das Thyroxin-

bindende Globulin ist ein inter-alpha- Glykoprotein mit einem Molekulargewicht um 60000 und einem Zuckergehalt von ca. 15%. Es bildet Thyroxin und Trijodthyronin äquimolar. Aus elektrophoretischen Untersuchungen ist bekannt, daß dieses TBG normalerweise das Gesamtschilddrüsenhormon in einer Größenordnung von 80% mit hoher Affinität bindet, während das Thyroxin-bindende Präalbumin ca. 15% und das Thyroxin-bindende Albumin nur 5% jeweils mit deutlich niedrigerer Affinität binden [18, 23]. Aus diesen Befunden ist bereits ersichtlich, daß das Thyroxin-bindende Globulin das quantitativ bei weitem wichtigste der drei Transportproteine ist.

Die Voraussetzung für eine direkte spezifische radioimmunologische TBG-Bestimmungsmethode [1, 2, 5, 12, 15] war die Herstellung reiner TBG-Präparationen zur Verwendung als Eichstandards, zur radioaktiven Markierung und zur Erzeugung spezifischer Antisera. Über die diagnostische Bedeutung [8, 12] dieser neuen TBG-Bestimmung und der Berechnung des T_4 /TBG-Quotienten im Vergleich zu den indirekten Verfahren zur Bestimmung der T_4 -Bindungskapazität soll im Folgenden eine Übersicht gegeben werden. Auf die Darstellung methodischer Details und Diskrepanzen hinsichtlich der absoluten Höhe der TBG-Spiegel [1, 5, 8, 12, 15] darf hier verzichtet werden.

Die Bedeutung der TBG-Bestimmung zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion

Die Bestimmung der TBG-Spiegel bei Kontrollpersonen zeigte eine zweigipflige Altersabhängigkeit (Abb. 1) mit dem ersten Gipfel in der perinatalen Lebensphase. Danach folgt ein kontinuierlicher Abfall der TBG-Konzentration bis etwa zum 15. Lebensjahr und ein signifikanter Wiederanstieg nach dem 50. Lebensjahr [8, 12]. Die T_4 -Gesamtspiegel folgen diesem altersabhängigen Verlauf der TBG-Spiegel ohne Geschlechtsunterschiede. Die Altersabhängigkeit der TBG-Spiegel wird im T_3 -in vitro-Test und bei der Berechnung des Index der freien Schilddrüsenhormone ebenfalls erkennbar (Tabelle 2). Dieser Befund bedeutet in bisher vernachlässigter Weise, daß zur Beurteilung der Gesamtthyroxinspiegel altersabhängige Normalbereiche erstellt werden müßten [12]. Dieser diagnostischen Schwierigkeit kann man entgegen, wenn man die Beziehung zwischen den T_4 - und TBG-Spiegeln als T_4 /TBG-Quotient ausdrückt. Die-

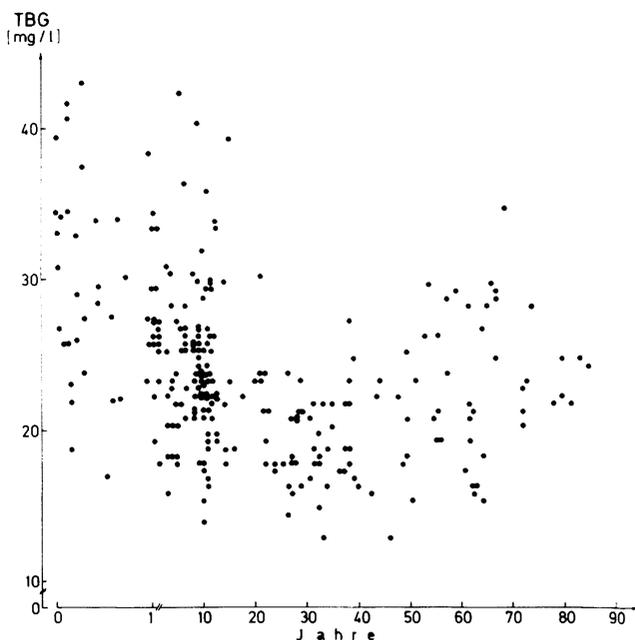


Abb. 1. Altersabhängigkeit der TBG-Spiegel bei gesunden Kontrollpersonen ($n = 233$)

ser Quotient ist dann altersunabhängig konstant, jedenfalls jenseits der perinatalen Lebensphase (Tabelle 2).

T_4 /TBG-Quotient bei altersunabhängigen Änderungen der TBG-Spiegel

Abgesehen von der Altersabhängigkeit der TBG-Spiegel muß man eine Reihe von Faktoren in Rechnung stellen, die unter physiologischen und pathologischen Bedingungen die TBG-Konzentrationen beeinflussen können (Tabelle 3). Die häufigste Ursache für erhöhte TBG-Spiegel ist ein erhöhter Östrogeneinfluß auf die Leber, der auch bei Männern beobachtet werden kann. Auch in diesen Fällen bleibt der T_4 /TBG-Quotient als Indikator für eine normale Versorgung des Körpers mit Thyroxin normal (Tabelle 4). Das gleiche gilt für genetisch bedingte TBG-Exzesse und für manche Stadien der Leberzirrhose. Innerhalb des Normalbereiches liegt der mittlere T_4 /TBG-Quotient bei Individuen mit erhöhtem TBG niedriger als bei Kontrollpersonen. Dieser Befund wirft die Frage nach dem Sättigungsgrad des TBG mit T_4 auf. Niedrige TBG-Spiegel werden im Verlauf von schweren Allgemeiner-

Tabelle 2. Altersabhängigkeit der TBG-Spiegel im Serum und der konventionellen Schilddrüsenlabordiagnostik

	N	TBG (mg/l)	T_4 D (µg/l)	T_3 U (%)	Index fT_4	T_4 /TBG-Quotient
Neugeborene bis 4 Wochen	13	34.3 ± 4.1	147.7 ± 23.5	26.8 ± 4.7	44.7 ± 12.8	4.94 ± 1.45
Säuglinge bis 1 Jahr	19	29.4 ± 6.9	92.4 ± 15.5	29.5 ± 4.6	28.5 ± 5.9	3.39 ± 0.69
Kinder 1–15 Jahre	105	25.5 ± 5.4	75.4 ± 16.2	31.7 ± 5.6	23.8 ± 6.7	3.04 ± 0.75
Erwachsene 16–49 Jahre	50	20.1 ± 4.4	60.2 ± 13.0	36.3 ± 6.0	22.5 ± 7.2	3.17 ± 0.88
Erwachsene älter als 49 Jahre	30	22.9 ± 6.0	80.4 ± 16.6	35.7 ± 7.3	27.9 ± 8.3	3.55 ± 0.95

Tabelle 3. Ursachen für veränderte TBG-Spiegel im Serum

<i>Ursachen für einen Anstieg der TBG-Spiegel:</i>	
– Oestrogene bei Frauen z.B.	Gravidität hormonelle Kontrazeption Oestrogensubstitution
bei Männern z.B.	Kontrasexuelle (Oestrogen)-Therapie des Prostatakarzinoms
– kompensierte Leberzirrhose	
– genetisch bedingter TBG-Überschuß	
<i>Ursachen für einen Abfall der TBG-Spiegel:</i>	
– katabole Stoffwechselveränderungen, z.B.	schwere Allgemeinerkrankungen Nulldiät
– Eiweiß-verlierende Erkrankungen, z.B.	Enteropathie Nephropathie
– dekompensierte Leberzirrhose	
– Medikamente (anti-oestrogene Substanzen?)	
– genetisch bedingter TBG-Mangel	

krankungen und bei anhaltenden katabolen Stoffwechselzuständen, auch bei Nulldiät [22], sowie bei dekompensierter Leberzirrhose beobachtet. Der Abfall der TBG-Spiegel weist offenbar auf einen Abfall der Lebersyntheseleistung für dieses spezielle Protein hin. Auch bei Eiweiß-verlierenden Erkrankungen der Nieren und des Intestinums kann es – nicht obligat – zu einem Abfall der TBG-Konzentrationen kommen. Begleitend fällt das Gesamtthyroxin ab, der T₄/TBG-Quotient bleibt jedoch normal (Tabelle 4). Auch bei genetisch bedingtem TBG-Mangel belegt der normale T₄/TBG-Quotient die Euthyreose der Patienten. Der mittlere T₄/TBG-Quotient ist bei TBG-Mangel etwas höher als bei Kontrollpersonen. Dieser Befund kann z.B. durch eine Umverteilung des Thyroxins auf das Thyroxin-bindende Präalbumin erklärt werden.

Die Bedeutung der T₄/TBG-Quotienten bei Schilddrüsenerkrankungen

Bei unkomplizierter Hyperthyreose und Hypothyreose sind die radioimmunologisch meßbaren TBG-

Spiegel normal, so daß die Veränderungen des T₄/TBG-Quotienten (Tabelle 4) aus der Veränderung der Schilddrüsenfunktion resultieren.

Will man die Frage nach der diagnostischen Trennschärfe dieses T₄/TBG-Quotienten bei Schilddrüsenfunktionsstörungen beurteilen, so bietet sich die nähere Untersuchung von Patienten mit grenzwertig veränderten Gesamtschilddrüsenhormonspiegeln an (Tabelle 5). Teilt man Patienten mit grenzwertig erhöhtem Gesamtthyroxinspiegel mit Hilfe des TRH-Stimulationstests in zwei Gruppen, nämlich die mit einer Grenzhyperthyreose und die mit einer normalen Schilddrüsenhormonversorgung, so zeigt sich, daß bei der Grenzhyperthyreose der T₄/TBG-Quotient im Mittel erhöht ist, während bei euthyreoten Patienten mit einem grenzwertigen T₄-Gesamtspiegel der T₄/TBG-Quotient normal ist. Die Erklärung für den grenzwertigen Gesamt-T₄-Spiegel fand sich also bei den Patienten mit erhöhtem T₄/TBG-Quotienten in einer Grenzhyperthyreose, während die Patienten mit einem normalen T₄/TBG-Quotienten als Erklärung für die Erhöhung der Gesamt-T₄-Spiegel eine relativ hohe TBG-Konzentration aufwiesen, für die im Einzelfalle eine Ursache, wie ein vermehrter Östrogeneinfluß, nicht bekannt war.

Bei Patienten mit grenzwertig niedrigen Gesamt-T₄-Spiegeln kann mit Hilfe des TRH-Stimulationstests entschieden werden, ob eine Grenzhyperthyreose oder eine noch normale Schilddrüsenhormonversorgung des Körpers vorliegt [20]. Bei der Grenzhyperthyreose war der T₄/TBG-Quotient bei normalem mittlerem TBG-Spiegel, dem TRH-Test entsprechend, erniedrigt. Die Patienten, bei denen jedoch die TSH-Spiegel normal, aber die Gesamt-T₄-Spiegel erniedrigt waren, hatten einen normalen T₄/TBG-Quotienten (Tabelle 5). Diese Gruppe umfaßt Personen, bei denen ohne erkennbaren Grund die TBG-Spiegel im Mittel niedriger waren als bei Kontrollpersonen.

An diesen Patienten wird die Notwendigkeit, die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone zu berücksichtigen, besonders deutlich. Vergleicht man hier die diagnostische Trennschärfe des fT₄-Index mit der des T₄/TBG-Quotienten, so zeigt sich, daß die diagnostische Diskriminierung des fT₄-Index besonders bei der Frage nach einer Grenzhyperthyreose unzureichend

Tabelle 4. Ergebnisse der TBG-Bestimmung und der konventionellen Schilddrüsenlabordiagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen, bei Oestrogeneinfluß und bei quantitativen endogenen TBG-Varianten

	N	TBG (mg/l)	T ₄ D (µg/l)	T ₃ U (%)	Index fT ₄	T ₄ /TBG-Quotient
Gravidität	31	40.4 ± 12.0	93.3 ± 33.3	20.8 ± 5.0	19.0 ± 7.2	2.42 ± 0.87
Antiovalantien	80	31.4 ± 5.2	89.4 ± 27.2	26.3 ± 4.1	23.4 ± 7.6	2.92 ± 1.04
Hypothyreose	20	21.6 ± 7.0	25.1 ± 9.3	29.8 ± 7.1	7.3 ± 3.9	1.18 ± 0.63
Struma	64	21.1 ± 4.6	58.5 ± 16.2	34.2 ± 5.3	19.9 ± 6.4	2.86 ± 0.90
Hyperthyreose	42	20.0 ± 3.5	160.2 ± 57.0	62.5 ± 15.5	10.20 ± 59.0	7.85 ± 2.85
TBG-Mangel	30	9.0 ± 4.3	28.5 ± 11.1	54.4 ± 11.3	14.9 ± 5.3	3.61 ± 1.20
TBG-Überschuß	6	42.2 ± 1.7	104.0 ± 35.1	23.1 ± 4.5	25.3 ± 12.2	2.49 ± 0.86

Tabelle 5. Diagnostische Bedeutung des T_4 /TBG-Quotienten zur Diskriminierung zwischen Schilddrüsenerkrankungen und quantitativen TBG-Varianten in Grenzbereichen

	N	TBG (mg/l)	T_4 (D) (μ g/l)	T_3 U (%)	fT_4 index	T_4 /TBG-Quotient
<i>Hyperthyreose</i>	42	20,0 \pm 3,5	160,2 \pm 57,0	62,5 \pm 15,5	102,0 \pm 59,0	7,9 \pm 2,9
Grenzwertig hohes Gesamt- T_4	37	27,3 \pm 8,5	108,8 \pm 15,1	31,5 \pm 10,2	34,5 \pm 10,9	4,3 \pm 1,3
– „Grenzhyperthyreose“ (TSH suppr.)	14	19,6 \pm 5,9	104,0 \pm 15,7	41,9 \pm 7,5	42,7 \pm 6,0	5,5 \pm 1,0
– Euthyreose (TSH normal)	23	32,0 \pm 6,2	111,9 \pm 14,6	25,2 \pm 5,0	28,2 \pm 6,8	3,6 \pm 0,8
<i>Hypothyreose</i>	20	21,1 \pm 7,0	25,1 \pm 9,3	29,8 \pm 7,1	7,3 \pm 3,9	1,2 \pm 0,6
Grenzwertig niedriges Gesamt- T_4	32	18,6 \pm 10,1	41,4 \pm 4,4	37,5 \pm 9,8	15,6 \pm 4,7	2,6 \pm 1,0
– „Grenzhypothyreose“ (TSH erhöht)	7	29,9 \pm 15,8	39,1 \pm 4,1	26,6 \pm 9,2	10,3 \pm 3,4	1,6 \pm 0,7
– Euthyreose (TSH normal)	25	15,5 \pm 4,8	42,1 \pm 4,4	40,6 \pm 7,7	17,1 \pm 4,0	2,9 \pm 0,8
<i>Kontrollpersonen</i>	50	20,1 \pm 4,4	60,2 \pm 13,0	36,3 \pm 6,0	22,5 \pm 7,2	3,2 \pm 0,9

ist, während sich die diagnostische Trennschärfe der peripheren Schilddrüsen-in vitro-Diagnostik durch Verwendung des T_4 /TBG-Quotienten deutlich verbessern läßt [13].

Kritische Zusammenfassung

Die Vielzahl der Laboratoriumsmethoden zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion deutet bereits darauf hin, daß keine dieser Methoden für sich allein eine ausreichende diagnostische Trennschärfe besitzt, um den Funktionszustand der Drüse zu beurteilen. Idealerweise böte sich die Bestimmung der wahren freien Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum an. Die dazu verfügbaren Methoden sind jedoch wegen des Aufwandes in der Diagnostik nicht praktikabel. Die indirekten Verfahren erlauben zum Teil nur eine unzureichende quantitative Aussage. Aus diesen Gründen erfolgt die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik auf der Basis der Bestimmung des Gesamt-Thyroxin und Trijodthyronin, die durch einen Test ergänzt werden muß, der den Gehalt an Transportproteinen im Serum und den prozentualen freien Anteil beurteilen läßt. Die indirekten Schilddrüsenhormonbindungstests sind prinzipiell wichtig und trotz der resultierenden fiktiven Werte auch brauchbar.

Die Kritik an diesen Methoden rührt in erster Linie daher, daß sie nicht unabhängig vom endogenen Schilddrüsenhormon Gehalt messen und keinen quantitativen Aufschluß über den Gehalt an Thyroxin-bindendem Globulin im Serum geben. Der Vorteil der radioimmunologischen Bestimmungsmethode für TBG in der routinemäßigen Diagnostik liegt darin, daß die Schilddrüsenfunktionslage mit zwei methodisch voneinander unabhängigen Parametern – den Thyroxin- und Trijodthyronin-Werten (spezifische Hormonbestimmung) und dem TBG-Spiegel (radioimmunologische Serumprotein-Bestimmung) – schärfer beurteilt werden kann. Diesem theoretischen Vorteil entspricht offenbar die Bewährung in der Praxis. Der Quotient aus diesen beiden Meßwerten eliminiert für diagnostische Zwecke die altersabhängigen

Veränderungen von TBG und T_4 , seine diagnostische Trennschärfe ist in Grenzbereichen der Schilddrüsenfunktion besser als die des Index der freien Schilddrüsenhormone.

Folgende Einschränkungen müssen jedoch gemacht werden: Das Thyroxin-bindende Globulin ist zwar quantitativ das wichtigste Transportprotein, jedoch zirkulieren als weitere bindende Proteine Thyroxin-bindendes Präalbumin und Thyroxin-bindendes Albumin im Serum. Diese werden bei der Bildung des T_4 /TBG-Quotienten ebenso wenig berücksichtigt wie die Gesamt-Trijodthyroninspiegel. Dieser Quotient berücksichtigt also nur die allerdings wichtigsten Teilaspekte der Schilddrüsenfunktion und der Proteinbindung. Seine diagnostischen Grenzen zeichnen sich daher deutlich ab:

1. Er gibt keine Information bei der Frage nach einer T_3 -Hyperthyreose [11].

2. Bei einem stark ausgeprägten TBG-Mangel steigt der T_4 /TBG-Quotient disproportioniert an, vermutlich weil das Thyroxin-bindende Präalbumin stärker mit Thyroxin gesättigt ist als bei normalem TBG (Umverteilung).

3. Bei einem ausgeprägten TBG-Anstieg, z.B. in der Gravidität, ist der T_4 /TBG-Quotient im Normalbereich disproportioniert niedrig, ohne daß ein T_4 -Mangel eine Schilddrüsenunterfunktion bedingt. Hier muß entweder mit einer kompensatorischen T_3 -Mehrssekretion oder einer Verminderung des Sättigungsgrades des TBG mit Schilddrüsenhormon gerechnet werden. Dieser Befund wäre allerdings auch eine Erklärung für die klinische Beobachtung des gehäuften Kropfwachstums in der Gravidität, bzw. unter Behandlung mit Ovulationshemmern.

4. Der T_4 /TBG-Quotient gibt keinen direkten Aufschluß über eine mögliche Verdrängung der Schilddrüsenhormone aus der Proteinbindung durch exogene medikamentöse (z.B. Salizylate, Diphenylhydantoin u.a.) oder metabolische (z.B. freie Fettsäuren? [9]) Faktoren, sondern ließe diesen Verdacht bestenfalls an einem implausibel niedrigen Wert aufkommen.

Trotz dieser erkennbaren diagnostischen Grenzen des T_4 /TBG-Quotienten stellt die radioimmunologische TBG-Bestimmung einen zweifachen Gewinn dar, sie führt zu einer besseren Diskriminierung in der Diagnostik und ist methodisch besser standardisiert als die indirekten Bindungstests und als radioimmunologische Nachweismethode einer weitgehenden Automatisierung zugänglich.

Literatur

1. Castro, A., Ugarte, E.: Human thyroxine-binding globulin (TBG) solid phase radioimmunoassay. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **7**, 453 (1974)
2. Cavaliere, R.R., McMahon, F.A., Castle, J.N.: Preparation of ^{125}I -labeled human thyroxine-binding alpha globulin and its turnover in normal and hypothyroid subjects. *J. clin. Invest.* **56**, 79 (1975)
3. Chopra, I.J., Solomon, D.H., Ho, R.S.: Competitive ligand-binding-assay for measurement of thyronine-binding globulin (TBG). *J. clin. Endocr.* **35**, 565 (1972)
4. D'Haene, E.G.M., Crombag, F.J.L., Tertoolen, J.F.W.: Comparison between determination of free thyroxine index and effective thyroxine ratio in human serum. *Brit. med. J.* **1974 II**, 708
5. Gershengorn, M.C., Larsen, P.R., Robbins, J.: Radioimmunoassay for serum thyroxine-binding globulin: results in normal subjects and in patients with hepatocellular carcinoma. *J. clin. Endocr.* **42**, 907 (1976)
6. Herrmann, J., Krüskemper, H.L.: Bestimmung von freiem Thyroxin im Serum durch Gleichgewichtsdialyse. In: H. Breuer, D. Hamel, H.L. Krüskemper: *Methoden der Hormonbestimmung*, S. 112–118. Stuttgart: G. Thieme 1975
7. Herrmann, J.: Such- und Schnellteste bei Schilddrüsenerkrankungen. *Internist* **17**, 476 (1976)
8. Hesch, R.D., Gatz, J., Jüppner, H., Stuppe, P.: TBG-dependency of age related variations of thyroxine and triiodothyronine. *Horm. Metab. Res.* **9**, 141 (1977)
9. Hollander, C.S., Scott, R.L., Burgess, J.A., Rabinowitz, D., Merimee, T.J., Oppenheimer, J.H.: Free fatty acids: A possible regulator of free thyroid hormone levels in man. *J. clin. Endocr.* **27**, 1219 (1967)
10. Horn, K., Henner, J., Müller, O.A., Scriba, P.C.: Mechanisierte Hormon-Analytik mittels simultaner Säulenchromatographie. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* **13**, 173 (1975)
11. Horn, K.: Trijodthyronin (T_3): Zur Bestimmung und pathophysiologischen Bedeutung. München, Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg 1976
12. Horn, K., Kubiczek, Th., Pickardt, C.R., Scriba, P.C.: Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung. *Klin. Wschr.* **55** (1977) (im Druck)
13. Horn, K., Pickardt, C.R., Scriba, P.C.: Radioimmunoassay of thyroxine-binding globulin (TBG): Diagnostic significance of the T_4 /TBG ratio for the discrimination between thyroid disorders and variations of TBG levels. (in Vorbereitung)
14. Korcek, L., Tabachnick, M.: Further characterization of human thyroxine-binding globulin. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **371**, 323 (1974)
15. Levy, R.P., Marshall, J.S., Velayo, N.L.: Radioimmunoassay of human thyroxine-binding globulin (TBG). *J. clin. Endocr.* **32**, 372 (1971)
16. Marshall, J.S., Pensky, J.: Studies on human thyroxine-binding globulin (TBG). I. Purification of TBG and immunologic studies on the relationship between TBG "deficiency". *J. clin. Invest.* **48**, 508 (1969)
17. Marshall, J.S., Pensky, J., Williams, St.: Studies on human thyroxine binding globulin. VIII. Isoelectric focusing evidence for microheterogeneity of thyroxine-binding globulin. *Arch. Biochem.* **156**, 456 (1973)
18. Oppenheimer, J.H., Surks, M.I.: Nature, transport in plasma and metabolism of thyroid hormones. In: S.C. Werner, S.H. Ingbar: *The Thyroid*, S. 52–65. New York: Harper & Row 1971
19. Pensky, J., Marshall, J.S.: Studies on thyroxine-binding globulin (TBG). II. Separation from human serum by affinity chromatography. *Arch. Biochem.* **135**, 304 (1969)
20. Pickardt, C.R., Horn, K., Scriba, P.C.: Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Serum- T_3 -Spiegel und TRH-Stimulationstest mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung. *Internist* **13**, 133 (1972)
21. Rudorff, K.H., Herrmann, J., Kröll, H.J., Krüskemper, H.L.: Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) mit Hilfe des competitive ligand-binding assay (CLBA): Methodik und Ergebnisse. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* **14**, 31 (1976)
22. Scriba, P.C., Bauer, M., Emmert, D., Hofmann, G.G., Horn, K., Pickardt, C.R.: Thyroxine-binding globulin (TBG) levels in obese patients diminished by total fasting. XIth Acta endocrinol. Congr. Lausanne, Abstract (1977)
23. Woeber, K.A., Ingbar, S.H.: The interactions of the thyroid hormones with binding proteins. In: M.A. Greer, D.H. Solomon: *Thyroid, Handbook of Physiology*. Washington: American Physiological Society 1973

PD Dr. med. C.R. Pickardt
 Medizinische Klinik Innenstadt
 der Universität
 Ziemssenstraße 1
 D-8000 München 2