

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 20, 1982, pp. 313–318

Vergleich kommerziell erhältlicher Radioimmunoassays zur Bestimmung von Gallensäuren im Serum

Von H. J. Wildgrube, W. Schiller, M. Winkler, J. Weber, H. Campana und G. Mauritz

Technische Mitarbeit: H. Stockhausen

Abteilung für Gastroenterologie (Leiter: Prof. Dr. M. Classen) Zentrum der Inneren Medizin
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main

(Eingegangen am 7. September/7. Dezember 1981)

Zusammenfassung: Drei kommerziell erhältliche Radioimmunoassays zur Bestimmung von Gallensäuren im Serum werden hinsichtlich ihrer Spezifität und Präzision bewertet. Der SLCG-Radioimmunoassay (Fa. Abbott) erfasst das am engsten definierte Gallensäurespektrum (sulfatierte Glykolithocholsäure), der CG-Radioimmunoassay (Fa. Abbott) vornehmlich Cholsäurekonjugate und der CBA-Radioimmunoassay (Fa. Becton-Dickinson) alle konjugierten Gallensäuren, wobei Taurinmetaboliten überrepräsentiert sind. In Bezug auf die Kreuzreaktionen bestehen bedeutsame Unterschiede zu den Angaben des Herstellers für den CG-Radioimmunoassay, der zu 32% Taurocholsäure erfasst, sowie für den CBA-Radioimmunoassay, der Taurochenodesoxycholsäure nur zu 118% ermittelt. Die Wiederfindungsrate definierter Cholansäuren liegt bei physiologischen Albumin-Globulin-Konzentrationen zwischen 85 und 101%. Gute Reproduzierbarkeit wird für den CG-Radioimmunoassay im Bereich von 0,5 bis 10,0 $\mu\text{mol/l}$, für den CBA-Radioimmunoassay im Bereich von 1,0 bis 25,0 $\mu\text{mol/l}$ und für den SLCG-Radioimmunoassay im Bereich von 0,5 bis 3,0 $\mu\text{mol/l}$ gefunden. Für die Inter- und Intraassay-Präzision bestehen zwischen den drei Radioimmunoassays keine nennenswerten Unterschiede.

Comparison of commercially available radioimmunoassays for the determination of bile acids in serum

Summary: Three commercially available radioimmunoassays for the determination of bile acids in serum were evaluated with respect to specificity and precision. The SLCG-radioimmunoassay (Abbott) measures only sulphated glycolithocholic acid, the CG-radioimmunoassay (Abbott) measures chiefly cholic acid conjugates, and the CBA-radioimmunoassay (Becton-Dickinson) measures all conjugated bile acids, with an over-response to taurine metabolites. With respect to cross reactions, the performances of the CG-and the CBA-radioimmunoassays differed significantly from those stated by the manufacturers, the former showing a 32% response to taurocholic acid, the latter responding only 118% to taurochenodeoxycholic acid. At physiological concentrations of albumin + globulin, the recovery of defined cholanic acids was 85–101%. Good reproducibility was shown by the CG-radioimmunoassay in the range 0.5–10.0 $\mu\text{mol/l}$, by the CBA-radioimmunoassay in the range 1.0–25.0 $\mu\text{mol/l}$, and by the SLCG-radioimmunoassay in the range 0.5–3.0 $\mu\text{mol/l}$. There were no important differences in the inter- and intra-assay precision of the three methods.

Einführung

Die Bestimmung der im Serum zirkulierenden Gallensäuren hat zunehmendes Interesse gefunden, nachdem radioimmunologische Verfahren praktikable Analysen ermöglichen. Seit 1973, mit der ersten Beschreibung eines Gallensäuren-Radioimmunoassays durch Simmonds et al. (1), sind verschiedene Modifikationen erprobt und inzwischen auch kommerziell angeboten worden. Die vorliegende Untersuchung hat zum Ziel, drei dieser

standardisierten Radioimmunoassays zu charakterisieren und miteinander zu vergleichen.

Material und Methodik

Die von uns geprüften Radioimmunoassays sind
1. der CG-Radioimmunoassay (Radioimmunoassay for the determination of cholyglycine in serum), Fa. Abbott Laboratories, Diagnostic Division, North Chicago;

0340-076X/82/0020-0313\$02.00

© by Walter de Gruyter & Co. · Berlin · New York

- der Conjugated bile acids solid phase radioimmunoassay kit (CBA-Radioimmunoassay), Fa. Becton-Dickinson and Co., Orangeburg, New York;
- der SLCG-Radioimmunoassay (Sulfolithocholyglycine radioimmunoassay), Fa. Abbott Laboratories, Diagnostics Division, North Chicago.

Das Antigen dieser Radioimmunoassays ist mit ^{125}I od markiert. Gemessen wird stets die gebundene Fraktion. Der CBA-Radioimmunoassay zeichnet sich durch Verwendung Antikörperbeschichteter Röhrchen aus (Tab. 1 und 2).

Die Untersuchungen zur Richtigkeit und Präzision sind mit Poolseren bekannter Gallensäurenkonzentrationen, gallensäurenfreiem Poolserum und Albumin-Globulin-Pufferlösungen vorgenommen worden. Die Poolseren enthalten Gesamtgallensäuren von 5,3, 14,8 und 26,4 $\mu\text{mol/l}$, enzymatisch-fluorimetrisch gemessen (Sterognost-3 RRA, Fa. Nyegaard und Co., Oslo). Gallensäurenfreies Serum ist aus Poolserum durch Zugabe von Aktivkohle hergestellt worden (1). Die Pufferlösungen bestehen aus 50 mmol Phosphat und 9 g NaCl je Liter unter Zugabe von Human-Albumin (200 g/l, Blutspende Frankfurt/Main) und γ -Globulin aus Rinderserum (Fa. Serva, Heidelberg). Dabei sind Albuminlösungen (20, 30 und 70 g/l) sowie Lösungen mit 20, 30 und 70 g/l Albumin, die auch 10, 20 und 30 g/l Globulin enthielten, geprüft worden.

Zur Bestimmung der Kreuzreaktionen sind folgende mittels Dünnschichtchromatographie oder HPLC überprüfte Testsubstanzen verwendet worden:

Glykocholsäure, Na-Salz,
 Glykochenodesoxycholsäure Na-Salz,
 Glykodesoxycholsäure Na-Salz,
 Taurocholsäure Na-Salz,
 Taurodesoxycholsäure Na-Salz,
 Chenodesoxycholsäure,
 Desoxycholsäure,
 Glykodesoxycholsäure Na-Salz,
 Ursodesoxycholsäure,
 Taurohyodesoxycholsäure,
 17-Ketosteroid-Mix (Fa. Supelco Inc., Bellefonte, Pennsylvania),
 Glykolithocholsäure Na-Salz,
 Glykoursodesoxycholsäure Na-Salz,
 Tauroursodesoxycholsäure Na-Salz (Calbiochem, La Jolla, California),
 Taurochenodesoxycholsäure Na-Salz,
 Tauroolithocholsäure,
 Lithocholsäure,
 Sulfoglykolithocholsäure,
 Sulfolithocholsäure,
 Sulfochenodesoxycholsäure,
 Sulfodesoxycholsäure (PL Biochemicals Inc., Milwaukee),
 Hyodesoxycholsäure,
 3,12-Diketocholsäure,
 7,12-Diketolithocholsäure,
 Coprostanol (Appl. Science Europe, Oud-Beijerland/Holland),
 Cholsäure,
 Cholesterin (Fa. Serva, Heidelberg),
 Dehydrocholsäure,
 3 α -Hydroxy-7,12-diketocholsäure,
 3,7-Dihydroxy-12-ketocholsäure (Fa. Casella, Frankfurt/Main).

Als Kontrollen finden Poolserum und Pufferlösungen nach Einwaage definierter Mengen an Glykocholsäure und sulfatierter Glykolithocholsäure Verwendung. Der Proteinanteil der Pufferlösungen besteht aus Albumin und γ -Globulin aus Rinderserum (Fa. Serva, Heidelberg).

Die Berechnung der Standardkurve erfolgt durch Log-Logit-Transformationen. Die minimal meßbaren Konzentrationen sind mittels der von Rodbard & Lewald (3) angegebenen Methode ermittelt worden.

Ergebnisse

Standardkurve

Die anhand von jeweils 28 Untersuchungen gewonnenen Standardkurven zeigen, daß die angestrebte Linearität nicht im gesamten, vom Hersteller angegebenen Konzentrationsbereich gewährleistet ist. Gleichwohl liegen die beim Gesunden zu erwartenden Werte im günstigen Meßbereich (Abbildung 1). Die Inkubationszeiten sollen für den CG-Radioimmunoassay und den CBA-Radioimmunoassay bei 37 °C mindestens eine Stunde betragen, der

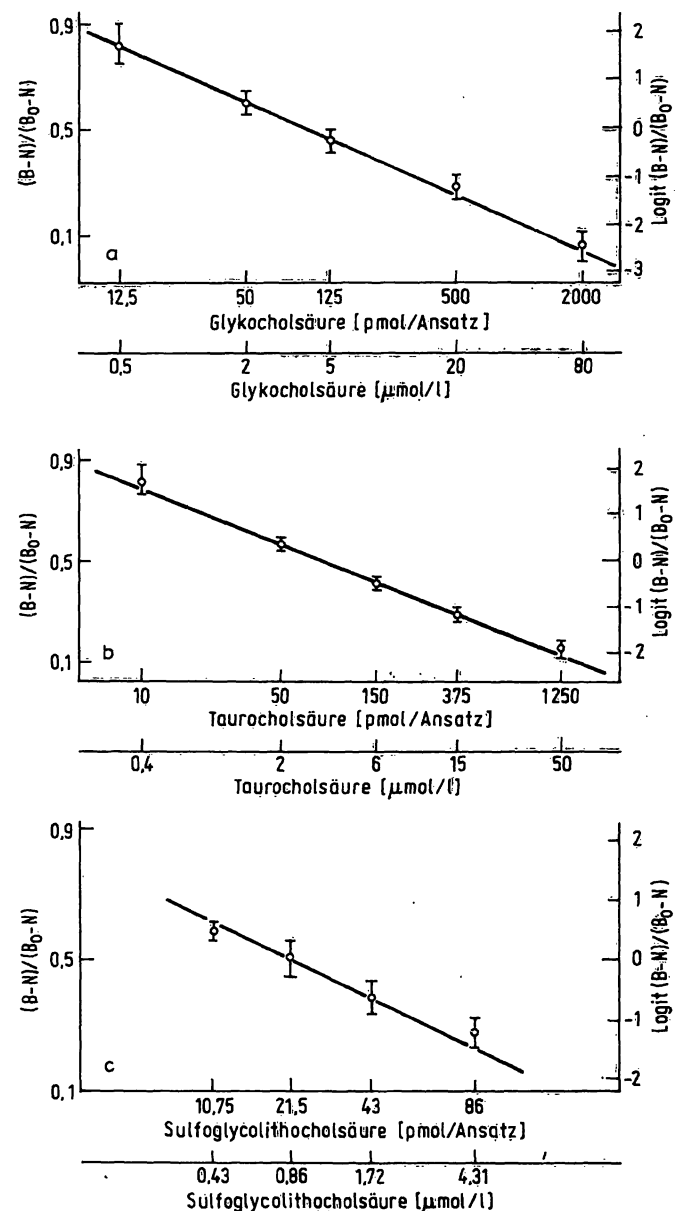


Abb. 1. Standardkurven.
 (Mittelwerte und Standardabweichungen aus jeweils 28 Tests).

- für Glykocholsäure im CG-Radioimmunoassay;
 - für Taurocholsäure im CBA-Radioimmunoassay;
 - für Sulfoglykolithocholsäure im SLCG-Radioimmunoassay.
- Standardlösungen gemäß Angaben der Hersteller,
 (B: Antikörpergebundene Fraktion,
 N: Unspezifisch gebundene Fraktion).

Tab. 1. Allgemeine Angaben zu den drei geprüften Radioimmunoassays für Gallensäuren im Serum.

	CG-Radioimmunoassay	CBA-Radioimmunoassay	SLCG-Radioimmunoassay
Packungsgröße	100/300	100	100/300
Radioaktivität kBq je Packung	380/1140	185	380/1140
Bereich der Standardkurve	0–4000 µg/100 ml = 0–80 µmol/l	0–50 µmol/l	0–250 µg/100 ml = 0–4,31 µmol/l
Zahl der Standards	6	6	6
Art des Standards	Glykocholsäure	Taurocholsäure	Sulfoglykolithocholsäure
Verdünnungslösung	0-Standard	0-Standard	0-Standard
Kontrollserum	nein	nein	nein

Tab. 2. Arbeitsschema der drei geprüften Radioimmunoassays.

	CG-Radioimmunoassay	CBA-Radioimmunoassay	SLCG-Radioimmunoassay
Serumprobe	25 µl	25 µl	25 µl
Antigen	200 µl	1000 µl	200 µl
Antikörper	200 µl	nicht erforderlich	200 µl
Inkubationstemperatur	37 °C	37 °C	25 °C
Inkubationszeit	60 Minuten	60 Minuten	60 Minuten
Trennung von gebundenem und freiem Antigen	a) 2000 µl Polyethylenglykol (180 ml/l) b) 10 min mit 1000 g zentrifugieren c) Überstand dekantieren	a) Überstand dekantieren b) 1000 µl H ₂ O und erneut dekantieren	a) 2000 µl Polyethylenglykol (180 ml/l) b) 10 min mit 1000 g zentrifugieren c) Überstand dekantieren
Meßzeit/Röhrchen	1 Minute	1 Minute	1 Minute

SLCG-Radioimmunoassay kann bei Raumtemperatur angesetzt werden. Die Verlängerung der Inkubationszeit bis zu 8 Stunden hat keinen Einfluß auf die Meßergebnisse. Nach Inkubation bei + 4 °C erreichen CG- und SLCG-Radioimmunoassay ihr Reaktionsgleichgewicht nach 20 Stunden, während der CBA-Radioimmunoassay zu dieser Zeit noch nicht stabilisiert ist.

Änderungen der Proteinkonzentrationen im Serum, wie sie beim kranken Menschen zu beobachten sind, nämlich niedrige Albuminkonzentrationen und hohe γ -Globulinanteile, haben keinen Einfluß auf die Reaktionskinetik. In 20, 30 und 70 g/l Albuminlösung mit Zusatz von jeweils 10 bis 30 g/l γ -Globulin werden die Standards bei allen Radioimmunoassays in der eingewogenen Menge erfaßt. Im Gegensatz hierzu haben die Untersuchungen mit reinen Albuminlösungen erkennen lassen, daß bei Konzentrationen unter 35 g/l falsch niedrige Gallensäurewerte bestimmt werden.

Richtigkeit und Präzision

Zur Ermittlung der Wiederfindungsrate sind Glykocholsäure und sulfatierte Glykolithocholsäure in fünf Konzentrationen zwischen 0,1 und 400 µmol/l Pufferlösung mit 40 g/l Albumin und 10 g/l γ -Globulin den drei Poolseren mit bekanntem Gallensäuregehalt und gallensäurefreiem Serum zugesetzt worden. Glykocholsäure wird zu durchschnittlich 97,8% im CG-Radioimmunoassay und zu 85% im CBA-Radioimmunoassay

wiedergefunden. Für sulfatierte Glykolithocholsäure beträgt die Wiederfindung im SLCG-Radioimmunoassay 101%.

Für die Inter- sowie Intraassay-Präzision (Tab. 3) werden nur graduelle Unterschiede zwischen den geprüften Radioimmunoassays erkennbar. Die minimal meßbaren Konzentrationen können mit $0,22 \pm 0,07$ µmol/l für den CG-Radioimmunoassay, $0,19 \pm 0,05$ µmol/l für den CBA-Radioimmunoassay und $0,11 \pm 0,04$ µmol/l für den SLCG-Radioimmunoassay ermittelt werden. Die unspezifische Bindung beträgt in allen drei Tests weniger als 0,05 (B/T). Die Konzentration im Bereich des 50% Interzepts ($B/B_0 = 0,5$) kann mit $3,7 \pm 0,29$ µmol/l im CG-Radioimmunoassay, $3,0 \pm 0,52$ µmol/l im CBA-Radioimmunoassay und $0,86 \pm 0,07$ µmol/l im SLCG-Radioimmunoassay berechnet werden.

Kreuzreaktionen

Die Kreuzreaktionen sind in Pufferlösungen, die 40 g/l Humanalbumin und 10 g/l Rinder- γ -Globulin enthielten, in Konzentrationen von 0,1 bis 400 µmol/l gemessen und gemäß den Angaben von Abraham et al. (4) berechnet worden (Tab. 4). Die Analysen beruhen auf den Mittelwerten von jeweils 6 Ansätzen für jeden Radioimmunoassay. Zusätzlich zu den in dieser Tabelle aufgeführten Gallensäuren sind in den gleichen Konzentrationen chemisch verwandte Metaboliten geprüft worden, nämlich Glykodeshydrocholsäure, Dehydrocholsäure,

Tab. 3. Präzision der Radioimmunoassays gemessen mit verschiedenen Poolseren
(\bar{x} : Mittelwert, s: Standardabweichung, VK: Variationskoeffizient, n: Anzahl der Untersuchungen).

	\bar{x} ($\mu\text{mol/l}$)	s ($\mu\text{mol/l}$)	VK (%)	n	\bar{x} ($\mu\text{mol/l}$)	s ($\mu\text{mol/l}$)	VK (%)	n
CG-Ria	1,36	0,16	12	28	1,25	0,05	4	42
	2,89	0,26	9	26	2,79	0,14	5	32
CBA-Ria	3,21	0,51	16	24	3,07	0,27	9	28
	8,93	1,19	13	19	8,57	0,44	5	18
	14,71	2,20	15	15	15,62	1,09	7	22
SLCG-Ria	1,20	0,15	12	30	1,17	0,04	3	40
	3,04	0,21	7	24	3,19	0,22	7	28

Tab. 4. Kreuzreaktionen der geprüften Radioimmunoassays

(A: Angaben des Herstellers, B: eigene Werte, berechnet aus den Mittelwerten von jeweils 6 Ansätzen in Konzentrationen von 0,1, 1,0, 10,0, 100,0 und 400,0 $\mu\text{mol/l}$, n.a.: nicht angegeben).

Substanz	CG-Ria		CBA-Ria		SLCG-Ria	
	A	B	A	B	A	B
Glykocholsäure	100	100	85	78	0	0
Glykochenodesoxycholsäure	14,5	12,9	62	49	0,05	1
Glykodesoxycholsäure	2,8	2,9	3,3	3,8	0,02	1
Glykolithocholsäure	0,4	1	n.a.	1	0,40	1
Glykoursodesoxycholsäure	n.a.	1	n.a.	2,3	n.a.	0,12
Taurocholsäure	16,5	31,9	100	100	0	0
Taurochenodesoxycholsäure	3,2	4,9	210	118	0,01	1
Taurodesoxycholsäure	1,7	1,1	4,0	5,0	0,01	1
Tauroolithocholsäure	0,3	1	n.a.	1	0,1	0,4
Tauroursodesoxycholsäure	n.a.	1	n.a.	3,7	n.a.	0,2
Cholsäure	7,8	6,7	3,1	1	0	0
Chenodesoxycholsäure	3,3	1,3	8,1	3,6	0,05	1
Desoxycholsäure	1,0	1	0,2	1	0	0
Lithocholsäure	0,1	1	0,7	1	0,05	0
Ursodesoxycholsäure	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0
Sulfoglykolithocholsäure	0	0	n.a.	0	71	100
Sulfolithocholsäure	0	0	n.a.	0	13,9	28,4
Sulfochenodesoxycholsäure	0	0	n.a.	1	4,3	6,4
Sulfodesoxycholsäure	0	0	n.a.	0	n.a.	1

Hyodesoxycholsäure, Taurohyodesoxycholsäure, 3,12-Diketocholansäure, Coprostanol, Cholesterin und 17-Ketosteroide. Keiner dieser Metaboliten konkurriert in quantitativ bedeutsamen Mengen um die spezifischen Antiseren der getesteten Radioimmunoassays.

Gleichwohl bestehen zwischen den unterschiedlich ausführlichen Angaben der Hersteller und den hier ermittelten Daten Unterschiede.

Der CG-Radioimmunoassay weist eine doppelt so hohe Kreuzreaktion für Taurocholsäure auf wie angegeben. Im CBA-Radioimmunoassay hingegen ist die Überrepräsentierung der Taurochenodesoxycholsäure weniger ausgeprägt. Die Abweichungen für den SLCG-Radioimmunoassay unterscheiden sich möglicherweise nur durch die unterschiedliche Berechnung des SLCG-Standards. Im Verlauf einer mehr als zweijährigen Beobachtungsperiode ist keine Veränderung der Kreuzreaktionen nachweisbar gewesen.

Serum oder Plasma?

Bei insgesamt 16 Probanden ist Blut sowohl in Glasröhrchen, Plastikröhrchen und in mit EDTA-Kaliumbeschichtete Röhrchen sowie unter Zugabe von Heparin (0,2 ml Liquemin auf 10 ml) und Natriumcitratlösung (38 g/l; 1 ml auf 10 ml) entnommen worden. Die gewonnenen Meßwerte haben keine außerhalb der üblichen Schwankungsbreite liegenden Konzentrationsunterschiede erbracht.

Diskussion

Im Serum des Menschen werden vornehmlich 4 Cholan-säuren gefunden, nämlich Cholsäure, Chenodesoxycholsäure, Desoxycholsäure und Lithocholsäure (5). Cholsäure und Chenodesoxycholsäure stellen zusammen den größten Anteil mit etwa 80% aller Gallensäuren. Diese Cholan-säuren, die sich durch die Zahl der Hydroxylgruppen am Sterangerüst unterscheiden, sind größtenteils säureamidartig an Glycin oder Taurin gebunden.

Normalerweise überwiegen die Glycinkonjugate. Beim gesunden Erwachsenen variiert der Glycin-Taurin-Quotient zwischen 2:1 und 4:1 (6). Relativ neu ist die Erkenntnis, daß analog zu den Steroiden neben Konjugaten auch nennenswerte Mengen an sulfatveresterten Metaboliten entstehen (7). Hierbei handelt es sich um relativ hydrophile Moleküle, die renal ausgeschieden werden können.

Für die Analyse der Gallensäuren im Serum haben sich bisher gaschromatographische und enzymatische Meßtechniken durchgesetzt. Gaschromatographisch werden überwiegend die einzelnen Cholansäuren, enzymatisch die C₃-hydroxylierten Gallensäuren, also freie und konjugierte Cholansäuren bestimmt. Sulfatierte Metaboliten können nur nach aufwendigen Präparationen dargestellt werden (8). Aus diesen methodischen Gründen sollten Radioimmunoassays diesen Bestimmungsverfahren überlegen sein. Die enge strukturelle Verwandtschaft der verschiedenen Gallensäuren limitiert jedoch die Spezifität des beim Kaninchen erzeugten Antikörpers. Erhebliche Kreuzreaktionen zwischen Glycin- und Taurinkonjugaten derselben Cholansäure und selbst zwischen verschiedenen Gallensäuren sind deshalb nicht zu vermeiden. Dies wiederum bedeutet: die radioimmunologisch ermittelten Daten sind nicht ohne weiteres auf gaschromatographisch oder enzymatisch gefundene Werte übertragbar.

Von den hier geprüften kommerziell erhältlichen Radioimmunoassays ist der SLCG-Radioimmunoassay relativ spezifisch, da er nahezu ausschließlich sulfatierte Metaboliten erfaßt. Die beiden übrigen Radioimmunoassays messen ein voneinander abweichendes Gallensäurenspektrum. Im Hinblick auf die Kreuzreaktion muß der vom Hersteller als Glykocholat-Radioimmunoassay angebotene Kit (Fa. Abbott) als ein Test charakterisiert werden, der auf beide im Serum vorkommenden Cholansäurekonjugate anspricht. Für experimentelle Untersuchungen bleibt zu berücksichtigen, daß beispielsweise beim Hund, der nur wenig oder keine Glykocholsäure synthetisiert, mit zunehmender enzymatisch oder gaschromatographisch ermittelter Gesamt-Gallensäurenkonzentration auch der „CG-Radioimmunoassay“ steigende Werte bestätigt. Der Antikörper des CBA-Radioimmunoassays reagiert hingegen auf alle Konjugate von Cholsäure und Chenodesoxycholsäure, wobei die Taurinmetaboliten überrepräsentiert werden. Diese Unterschiede in der Spezifität der Antikörper führen zu Konzentrationsangaben, die nicht ohne weiteres miteinander gleichgesetzt oder gar zur Gesamt-Gallensäuremenge addiert werden können.

Im Hinblick auf die praktische Durchführung bleibt bemerkenswert, daß keine ethanolische Extraktion

der Gallensäuren erforderlich ist. Damit sind die hier beschriebenen Radioimmunoassays den von der Fa. Nordclab ausgebotenen Tests überlegen (2). CG- und SLCG-Radioimmunoassay unterscheiden sich durch die Inkubationstemperatur. Der CBA-Radioimmunoassay ist weniger zeitaufwendig, da ein Pipettierschritt und die Sedimentierung des Präzipitats fortfallen. Für jeden Radioimmunoassay gilt aber die Forderung, den durch die Standardkurven angegebenen Konzentrationsbereiche nicht voll auszuschöpfen. Konzentrationen unter 0,5 µmol/l im CG- und SLCG-Radioimmunoassay und unter 1,0 µmol/l im CBA-Radioimmunoassay sind weniger exakt reproduzierbar. Werte über 3 µmol/l für den SCLG-Radioimmunoassay, 10 µmol/l für den CG-Radioimmunoassay und 25 µmol/l für den CBA-Radioimmunoassay sollten nach entsprechender Probenverdünnung wiederholt werden.

Soweit uns bekannt, wird bisher kein brauchbares Kontrollserum mit einer definierten Konzentration an Glykocholsäure oder sulfatierten Gallensäuren angeboten. Für Qualitätskontrollen muß der Untersucher deshalb ein Poolserum mitführen.

Neue diagnostische Methoden implizieren die Frage nach ihrer klinischen Relevanz. Mannigfache Studien über den Gallensäurenstoffwechsel haben inzwischen hinreichend bewiesen, daß die nur in der Leberzelle synthetisierten Metaboliten vielfältige Funktionen wahrnehmen und demzufolge auch Störungen unterliegen (Übersicht bei *Nair & Kritchevsky* (9)). Diese zu erkennen ist Zweck von Gallensäureanalysen im Serum. Der bisher erforderliche methodische, d.h. apparative und personelle Aufwand bei der gaschromatographischen und enzymatischen Analyse hat systematische Untersuchungen an größeren Kollektiven unmöglich gemacht. Selbst die von wenigen Gruppen publizierten unterschiedlichen radioimmunologischen Verfahren sind nur an kleinen Patientengruppen erprobt worden. Insofern ist die klinische Relevanz der radioimmunologischen Gallensäureanalysen im Vergleich zu den herkömmlichen diagnostischen Methoden noch keineswegs eindeutig charakterisierbar. Verschiedene Studien lassen vermuten, daß mit dem SLCG-Radioimmunoassay gemessene Erhöhungen sehr empfindlich fortgeschrittene chronische Lebererkrankungen oder eine Cholestase anzeigen (10, 11). Die Aussagen der CG- bzw. CBA-Radioimmunoassays entsprechen den bisher bekannten Diskussionen erhöhter Gallensäurenkonzentrationen im Serum. Dabei bleibt unentschieden, ob der spezifischere CG-Radioimmunoassay dem CBA-Radioimmunoassay, der vornehmlich Taurinkonjugate erfaßt, überlegen oder gleichwertig ist. Der Nachweis erhöhter Gallensäurenkonzentrationen im Serum ist in jedem Fall Hinweis auf eine manifeste Lebererkrankung.

Literatur

1. Simmonds, W. J., Korman, M. G., Go, V. L. W. & Hofman, A. F. (1973) *Gastroenterology* 65, 705–711.

2. Källberg, M. & Tobiasson, P. (1980) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 18, 491–495.

3. Rodbard, S. D. & Lewald, J. E. (1970) *Acta Endocrinol. Suppl.* 147, 79–103.
4. Abraham, G. E., Odell, W. D., Edwards, R. & Purdy, J. M. (1970) *Acta Endocrinol. Suppl.* 147, 332–346.
5. Sandberg, D. H., Sjövall, J. & Turner, D. A. (1965) *J. Lipid Res.* 6, 182–192.
6. Encrantsz, J. C. & Sjövall, J. (1959) *Clin. Chim. Acta* 4, 793–799.
7. Palmer, R. H. (1967) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 58, 1047–1050.
8. Iwata, T. & Yamasaki, K. (1964) *J. Biochem.* 56, 424–431.
9. Nair, P. P. & Kritchevsky (1971) *The Bile Acids*, Vol. 1–3, Plenum Press, New York, London.
10. Wildgrube, H. J., Müller, K. H. & Winkler, M. (1980) *Hepato-Gastroenterology* 27, Suppl. 302.
11. Demers, L. M. & Hepner, G. H. (1976) *Am. J. Clin. Pathol.* 66, 831–839.

Priv.-Doz. Dr. H. J. Wildgrube
Zentrum der Inneren Medizin
Theodor-Stern-Kai 7
D-6000 Frankfurt/Main 70