

Autoradiographie, eine ideale Methode zur Bestimmung des thyreoidalen Jodumsatzes *

H. Kohler **, A. Häberli, H. Engler und H. Studer
Medizinische Klinik Inselspital, Bern

Summary

Autoradiography of rat thyroid glands labeled in vivo with ^{125}I is an ideal method for the evaluation of thyroidal iodine turnover. Intra- and interfollicular heterogeneity is demonstrated shortly after injection of the tracer. Due to the fact that different follicles equilibrate at different rates, homogeneous distribution of the label is only obtained after feeding the rats for a long period with ^{125}I . Omitting the tracer from the diet has resulted in a ^{125}I thyroidal release curve which could best be explained with a three compartment model. The radioactivity remaining in the gland after a prolonged wash-out was found predominantly over the follicular cells and in "dense bodies" within the follicular lumen, suggesting that in addition to heterogeneous equilibration of different follicles a slow turnover iodoprotein could be responsible for the sluggish equilibration and release rate.

Neue Methoden öffnen den Weg zu neuen Ergebnissen in der wissenschaftlichen Forschung. Im Jahre 1934 wurde erstmals radioaktives Jod im Cyclotron hergestellt. Diese Tracer-Substanz hat heute in der Schilddrüsenforschung und in der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen einen zentralen Platz. Jod, ein natürlicher Bestandteil der Schilddrüsenhormone, kommt in der Erdkruste nur in sehr geringen Mengen vor (etwa $6,7 \times 10^{-4}\%$). Um die in den peripheren Geweben umgesetzte Menge Schilddrüsenhormone zu ersetzen, muss der Mensch täglich ungefähr 100 μg Jod mit der Nahrung aufnehmen. Im Nüchternplasma finden sich normalerweise etwa 0,1 μg Jodid pro 100 ml, das von der Schilddrüse durch einen aktiven Prozess aufgenommen und mit den Hormonen wieder an die Peripherie abgegeben wird. In diesem Artikel möchten wir auf einige Arbeiten verweisen, die sich mit diesem Jodstoffwechsel befassen.

Schon ein ganz einfaches Experiment zeigt, dass man aus dem Verhalten einer Tracer-Dosis von ^{125}I nicht unbedingt Rückschlüsse auf den gesamten Jodhaushalt der Schilddrüse ziehen darf [1].

Abb. 1 zeigt eine Autoradiographie einer Rattenschilddrüse 4 Std. nach Verabreichung von ^{125}I . Die heterogene Verteilung des Isotops ist ein Hinweis auf die unterschiedliche Geschwindigkeit, mit der ein Jod-Tracer sich mit dem in der Schilddrüse vorhandenen Jod-Pool vermischt.

In der Bestrebung, eine für das gesamte Schilddrüsenjod gültige Kinetik zu berechnen, haben wir eine Anzahl Ratten während 90 Tagen mit ^{125}I im Trinkwasser radioaktiv äquilibriert. Abb. 2 zeigt eine homogene Schwärzung, was auf eine gleichmässige Verteilung des radioaktiven Jods hinweist. Nach Absetzen der Markierung wurde in Abständen von 10 Tagen über eine

Zeitspanne von 120 Tagen die Abnahme der Radioaktivität über der Schilddrüse gemessen. Die Resultate konnten mit einem SAAM-Computer-Programm simuliert werden, das am besten einem 3-Kompartiment-Model entsprach. Während die tägliche Sekretion des Jods in Form der Schilddrüsenhormone durch einen relativ kleinen Pool reguliert wird, ist die Hauptmenge des intrathyreoidalen Jods in einem Pool, der sich bedeutend langsamer umsetzt und gewissermassen stabilisierend wirkt. Ein kleiner, aber nicht unbedeutender Teil des Jods befindet sich schliesslich in einem Pool mit einer Halbwertszeit von über 100 Tagen [2].

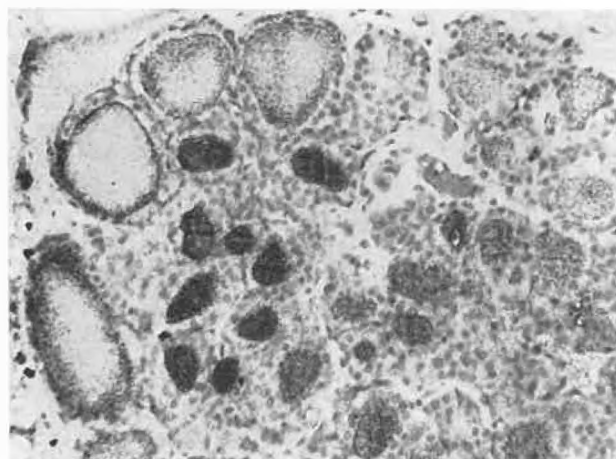


Abb. 1: Autoradiographie einer normalen, mit ^{125}I markierten Rattenschilddrüse. Die Abbildung zeigt die verschiedenen Aspekte inhomogener Radiojodverteilung

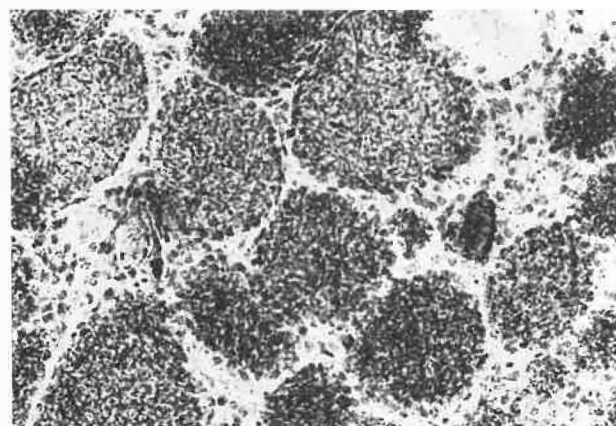


Abb. 2: Autoradiographie einer mit ^{125}I homogen markierten Rattenschilddrüse im Äquilibrium

Die 120 Tage nach Absetzen des Markers in der Schilddrüse verbliebene Restaktivität konnte autoradiographisch nachgewiesen werden [3] (Abb. 3). Auffallend und eher unerwartet war die relativ hohe ^{125}I -Konzen-

* Eingegangen am 28. November 1975

** Dr. H. Kohler, Endokrinologische Abteilung, Medizinische Klinik Inselspital, CH-3010 Bern

tration über den Zellen. Das Material konnte mittels Sephadex-G-200-Fraktionierung und Sucrosegradienten-Zentrifugation isoliert und teilweise charakterisiert werden. Es handelt sich dabei um ein niedermolekulares jodiertes Glykopeptid ($MG \sim 10000$), das gegen die proteolytischen Enzyme Pankreatin und Pronase resistent ist und wegen seines Verbleibens am Auftragungsort (Origin) bei der Papierchromatographie als Origin-Material bezeichnet wurde [4]. Auffallend ist,

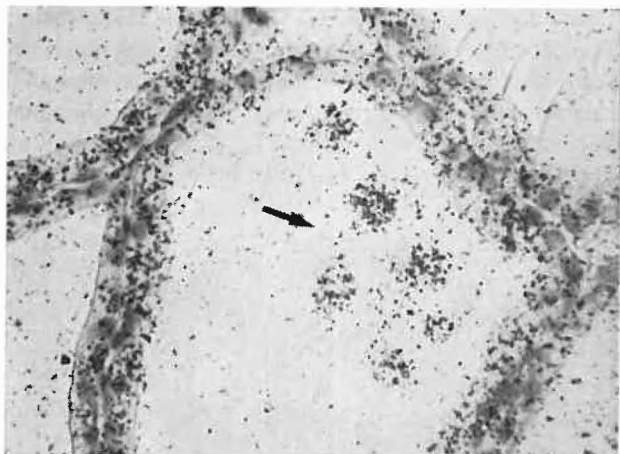


Abb. 3: Autoradiographie einer Rattenschilddrüse 120 Tage nach Absetzen des Markers. Die Restaktivität befindet sich vor allem über den Zellen und in den im Follikellumen sichtbaren "dense bodies" (→)

dass bei der enzymatischen In-vivo-Hydrolyse des wichtigsten Schilddrüsenproteins, Thyreoglobulin, neben freien Aminosäuren ein Material zurückbleibt, das sehr ähnliche Eigenschaften aufweist wie das Origin-Material. Diese Verwandtschaft führte zu der Vermutung, dass letztere Substanz ein metabolisches Abbauprodukt des Thyreoglobulins darstellt, das möglicherweise auf eine einstweilen noch unbekannte Weise als «eiserne» Jodreserve der Schilddrüse zur Verfügung steht.

Ebenso typisch und nicht weniger auffällig als die zelluläre Radioaktivität sind die im Follikellumen sichtbaren Agglomerate des Markers, die als «dense bodies» bezeichnet werden (Abb.3). Auf Grund der autoradiographischen Eigenschaften darf man annehmen, dass dabei eine jodierte Substanz mit langer Halbwertszeit und hoher Dichte dargestellt wird.

Wir haben deshalb versucht, durch differenzierte Zentrifugation, Dichtegradienten-Analyse und Sephadex-G-200-Fraktionierung die einzelnen jodhaltigen Substanzen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Absetzen der Markierung auf ihre spezifische Aktivität ($^{125}I/^{127}I$) zu überprüfen. Dabei stellte sich heraus, dass die ursprünglich gehegte Vermutung, es könnte sich um ein 27-S-Protein, das Dimere des Thyreoglobulins (19 S), handeln, wegen seiner relativ raschen Abnahme der spezifischen Aktivität als nicht sehr wahrscheinlich erschien. Eine ähnlich schnelle Abnahme der spezifischen Aktivität wie die 27-S-Fraktion zeigten auch die übrigen Jodproteine mit Ausnahme des schon beschriebenen Origin-Materials. Wie durch die fraktionierte Zentrifugation gezeigt werden konnte, ist dieses jodhaltige Glykopeptid mit einer Halbwertszeit von über 100 Tagen sowohl im $900 \times g$ -Sediment als auch im $100000 \times g$ -Überstand enthalten [5]. Im Augenblick spricht recht viel dafür, dass dieses Material auf irgendeine Art mit den «dense bodies» in Beziehung steht. Weitere Bestrebungen sind im Gang, eine Bestätigung oder allenfalls eine Ablehnung dieser Vermutung zu bekommen.

Literaturverzeichnis

- 1 H. Kohler, H. Studer, A. Jung und H. Bürgi: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 27 (1971) 335.
- 2 H. Kohler, H. Studer, A. Jung und H. Bürgi: in Further Advances in Thyroid Research, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Vol. 1 (1971) 225.
- 3 A. Häberli, H. Studer, H. Kohler, H. Bürgi und H. Engler: Endocrinology 97 (1975) 950.
- 4 H. Kohler, A. Häberli, Ch. Binswanger, C. von Grünigen und H. Studer: Acta Endocrinol. 67 (1971) 216.
- 5 H. Engler: Dissertation, in Vorbereitung.