Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 21 (1965)

Artikel: Die Verwendung von Radioisotopen in der Diagnostik der proteinverlierenden Enteropathie

Autor: Barandun, S. / Koblet, H. / Diggelmann, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307610

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 17.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D.K.: 616.34.07:612.398.11:621.039.85

Schweizerische Zentrale für klinische Tumorforschung und Institut für klinische Eiweißforschung der Universität Bern

Die Verwendung von Radioisotopen in der Diagnostik der proteinverlierenden Enteropathie

Von S. Barandun, H. Koblet und H. Diggelmann, Bern

Für das Verständnis von Verteilung und Dynamik der Serumproteine im gesunden und kranken Organismus haben sich Stoffwechselanalysen mit Hilfe von *Radioisotopen* als besonders fruchtbar erwiesen. Für die Abklärung bestimmter Eiweißstoffwechselstörungen, so auch der sogenannten *proteinverlierenden Enteropathie*, sind sie heute absolut unerläßlich geworden.

Turnover-Studien mit radiomarkierten Eiweißen (in der Regel handelt es sich um Albumin-I^{131}) ergeben bei der proteinverlierenden Enteropathie ein charakteristisches Bild:

Die «Abbaugeschwindigkeit» des markierten Proteins ist gegenüber der Norm mehr oder weniger gesteigert («Hyperkatabolismus»). Die meßbare Zunahme der Schwundrate des Tracers aus dem Blut spiegelt dabei – unter bestimmten Voraussetzungen («steady state», Fehlen eines gleichzeitigen «endogenen» Hyperkatabolismus) – einen abnormen, über den physiologischen Abbau hinausgehenden *Verlust* des betreffenden Eiweißes wider.

Die beschleunigte Schwundrate an sich ist indessen für proteinverlierende Enteropathie nicht beweisend. Wir finden sie auch bei anderen Krankheiten, die mit einem gesteigerten exogenen oder endogenen Proteinverlust einhergehen, so bei der Nephrose, bei exsudativen Hautveränderungen oder auch in gewissen Streßsituationen.

Für die *Diagnose* eines enteralen Eiweißverlustes ist somit, neben dem Tatbestand des Eiweißhyperkatabolismus, der direkte Nachweis des gesteigerten Eiweißabbaues *im Darm* unerläßlich.

Da es in einem gegebenen Falle nicht schwerfallen dürfte, eine Proteinurie oder einen Eiweißverlust durch die Haut auszuschließen, kann die Diagnose einer proteinverlierenden Enteropathie – im Verband mit

anderen Symptomen, insbesondere mit einer Hypoproteinämie mit Ödemen – meist schon *per exclusionem* gestellt werden.

Der *direkte* Nachweis des Eiweißverlustes in den Darm stellt allerdings ein besonderes Problem dar. Die in das Darmlumen ausgeschiedenen Eiweiße können nicht – wie z. B. bei der Nephrose – *direkt* in den Excreta nachgewiesen werden. Durch die proteolytischen Darmfermente werden sie sogleich verdaut und als Aminosäuren rückresorbiert, so daß in den Faeces bestenfalls Spuren von Eiweißen oder Aminosäuren nachzuweisen sind. Dasselbe gilt – mit gewissen Einschränkungen – ebenfalls für das zu Markierungszwecken an Albumin oder an andere Proteine fixierte Isotop I^{131}, das vom Darm sehr gut resorbiert wird.

Im Verlaufe von Stoffwechseluntersuchungen mit *Albumin-I^{131}* konnten *Jarnum* und *Schwartz* [2,3] allerdings die Feststellung machen, daß innerhalb der ersten 5 Tage nach intravenöser Applikation der radioaktiven Substanz beim Normalen 0 bis 0,4% des injizierten Tracers (I^{131}) in den Faeces erscheinen. Bei proteinverlierender Enteropathie, besonders bei distalem Sitz der Darmläsionen (Ileitis, Colitis ulcerosa), kann die ausgeschiedene I^{131}-Menge ein Vielfaches dieser Norm betragen. Zwischen der im Stuhl gemessenen I^{131}-Ausscheidung und dem Albuminkatabolismus, berechnet auf Grund der Schwundrate des Tracers im Blut, besteht allerdings *keine* Relation. Es ist somit auch nicht möglich, allein schon auf Grund der kumulierten I^{131}-Aktivität im Stuhl den effektiven enteralen Albuminverlust abzuschätzen.

Um die Rückresorption des einmal in den Darm übergetretenen Tracers I^{131} zu verhindern, machte *Jeejeebhoy* [4] vor vier Jahren den Vorschlag, vor und während der Turnover-Studie (mit Albumin-I^{131}) dem Patienten per os einen nicht-resorbierbaren *Ionenaustauscher* (Amberlite) zu verabreichen. Er ging dabei von der Annahme aus, daß das durch Digestion im Darm freigesetzte Jod an Amberlite gebunden wird, so daß es quantitativ im Stuhl erfaßt werden kann. Obwohl die Methode – zumindest theoretisch – vielversprechend erscheint, hat sie doch ihre großen Nachteile: Einmal wird das im Darm freigesetzte Jod keineswegs quantitativ gebunden. Zudem stellt die nicht unbeträchtliche Ausscheidung von anorganischem Jod verschiedener Provenienz durch den Schweiß, durch die Speicheldrüsen und die Schleimhautdrüsen des Magendarmtraktes eine weitere Fehlerquelle dar [3]. Außerdem besteht auch hier keine Korrelation zwischen der enteral ausgeschiedenen Jodmenge und dem Ausmaß des Albuminkatabolismus. Da die Methode überdies mit gewichtigen Nachteilen für den Patienten selbst belastet ist, dürfte sie für Routineuntersuchungen in der Klinik kaum in Frage kommen.

Schon vor diesen Untersuchungen *Jeejeebhoys* war es *Gordon* [1] im Jahre 1958, dank einem genialen Kunstgriff, gelungen, den Übertritt von Makromolekülen aus dem Plasma in den Magendarmtrakt direkt zu erfassen. Als Testsubstanz verwendete *Gordon* nicht Albumin-I^{131}, sondern Polyvinylpyrrolidon (PVP), einen polymeren Kunststoff, mit einem mittleren Molekulargewicht von 40 000–50 000. Um die umständliche Bestimmung von PVP zu umgehen, wird die Substanz mit I^{131} markiert. Der wesentliche Vorteil von PVP gegenüber Albumin liegt darin, daß die Substanz Darmfermenten gegenüber völlig inert und *nicht* resorbierbar ist: verabreicht man z. B. einem normalen Probanden PVP *per os*, so wird im Verlaufe von 4–5 Tagen fast die gesamte eingenommene Menge durch den Stuhl ausgeschieden. Wird PVP-I^{131} dagegen intravenös injiziert, so erscheint der Großteil der Aktivität im Urin. Ein kleiner Anteil dagegen – und das ist der entscheidende Faktor des PVP-Tests – tritt in den Darm über und erscheint in den Faeces. Beim Normalen beträgt die in den ersten 4–5 Versuchstagen im Stuhle ausgeschiedene PVP-I^{131}-Menge rund 1 % der injizierten Gesamtaktivität. Unter pathologischen Bedingungen, d. h. bei proteinverlierender Enteropathie, finden sich dagegen Werte bis 20 und 30 %.

Als relativ einfach durchführbare Screening-Methode zur Erfassung eines enteralen Eiweißverlustes leistet der PVP-Test auch heute noch gute Dienste. Die Nachteile der Methode sind indessen leicht ersichtlich: PVP ist eine unphysiologische Substanz, die sich im Organismus keineswegs wie ein Plasmaprotein verhält. Ihre biologische Halbwertzeit beträgt nur 10–20 Std., wobei sie sehr rasch durch die Niere ausgeschieden und teilweise auch im RES gespeichert wird. Im alkalischen Milieu – so auch in gewissen Darmabschnitten – ist die markierte Verbindung nicht stabil. Auch bei Verwendung relativ homogener Präparate zeigt sich zwischen der PVP-I^{131}-Ausscheidung im Stuhl und dem effektiven Albuminkatabolismus keine gesetzmäßige Beziehung, so daß der Test für eine *quantitative* Erfassung eines enteralen Eiweißverlustes nicht in Frage kommen kann.

Um den Eiweißverlust in den Darm auf direktem Wege *quantitativ* zu erfassen, hat *Waldmann* [10] im Jahre 1961 die Verwendung von *radiochrommarkiertem Albumin* vorgeschlagen. Gegenüber I^{131} hat Cr^{51} den wesentlichen Vorteil, daß es vom Darm kaum resorbiert und mit den Faeces ausgeschieden wird. Da nicht PVP, sondern ein Plasmaprotein (in der Regel Albumin) als Testsubstanz dient, wäre eigentlich zu erwarten, daß gleichzeitig mit der Bestimmung der Cr-Ausscheidung im Stuhl eine Albuminumsatzstudie durchgeführt werden könnte. Leider aber ist bis dahin die Chromierung von Albumin ohne weitgehende *Denaturierung*

nicht gelungen. Auch die besten Präparate werden deshalb abnorm schnell aus dem Kreislauf eliminiert (biologische Halbwertszeit kürzer als 12 Tage), so daß aus ihrer Schwundrate nicht auf den effektiven enteralen Eiweißverlust geschlossen werden kann. Auch diesem Test kommt somit nur qualitative Bedeutung zu.

Da Cr-Albumin im Organismus aber dennoch eine wesentlich längere Verweildauer als PVP besitzt, ist es dem letzteren vorzuziehen. Die Methode mit Cr-Albumin ergibt im Durchschnitt in der Tat *höhere* Ausscheidungswerte als mit PVP-I^{131}, das infolge der kurzen Verweildauer im Organismus lediglich eine Momentaufnahme des Eiweißverlustes in den Darm vermittelt. Beim Normalen beträgt die Cr-Ausscheidung in den ersten 4 Versuchstagen weniger als 1% der injizierten Gesamtdosis, bei proteinverlierender Enteropathie kann sie dagegen bis auf 40% und darüber ansteigen.

Kürzlich haben *Sternlieb* u. Mitarb. [9] als neue weitere Testsubstanz mit *Kupfer markiertes Coeruloplasmin* (Molekulargewicht 151 000) in die Diagnostik der proteinverlierenden Enteropathie eingeführt. Die Kupferatome des Eiweißmoleküls lassen sich *in vitro* relativ leicht gegen Cu^{64} (physikalische Halbwertszeit: 12,8 Std.) oder Cu^{67} (physikalische Halbwertszeit: 61,8 Std.) austauschen, wogegen ein solcher Austausch *in vivo* nicht stattfinden soll. Die markierte Verbindung ist stabil, nicht denaturiert und verhält sich demzufolge im Organismus – stoffwechselmäßig – wie natives Coeruloplasmin (biologische Halbwertszeit zwischen 4 und 5 Tagen). Die Cu-Resorption durch den Darm kann vernachlässigt werden, insbesondere, wenn der intestinale Isotopenpool durch peroral verabreichte Kupfersalze stark «verdünnt» wird. Nach den bisherigen Untersuchungen an Hunden zu schließen, scheint radiokupfermarkiertes Coeruloplasmin in der Tat die Voraussetzungen für eine *ideale* Testsubstanz zu erfüllen. Ein Nachteil der Methode scheint allerdings darin zu bestehen, daß Coeruloplasmin für «Massenproteine» (Albumin, γ-Globulin) nicht repräsentativ ist.

Als «dernier cri» ist kurz eine weitere, von *Matthews* vorgeschlagene und soeben von *Jeejeebhoy* [5] ausgearbeitete Tracermethode zu erwähnen. Es handelt sich um mit *Nb^{95} markiertes Albumin*. Der Tracer wird (wie Cr^{51}) kaum aus dem Darm resorbiert. Andererseits wird freies Niob aber nur sehr langsam aus dem Organismus ausgeschieden, so daß bei gleichzeitigen Turnover-Untersuchungen das proteingebundene Niob nur im Eiweißpräzipitat annähernd exakt bestimmt werden kann. Obwohl die Halbwertszeit des Präparats annähernd derjenigen von I-Albumin entsprechen soll, bestehen doch Hinweise dafür, daß Albumin durch die Markierung mit Niob nicht unwesentlich denaturiert wird.

Die Abklärung des Eiweißstoffwechsels bei proteinverlierender Enteropathie hat in der letzten Zeit durch die Einführung der *Doppelisotopentechnik* eine interessante Erweiterung erfahren [6]. Die Methode gestattet es, beim gleichen Patienten mit Hilfe von I^{131} und I^{125} *simultan* den Albumin- und γ-Globulin-Stoffwechsel zu untersuchen. Dabei zeigte es sich, daß diese beiden Proteine sich keineswegs gleichsinnig zu verhalten brauchen, indem z. B. die kompensatorische Steigerung der γ-Globulin-Synthese diejenige der Albuminsynthese weit übertreffen kann. Es kann deshalb der Fall eintreten, daß trotz einem Verlust sämtlicher Plasmaproteine in den Darm im Serum keine Verminderung der γ-Globuline, wohl aber eine Hypalbuminämie gefunden wird. Die Divergenz der beiden Proteine dürfte damit in Zusammenhang stehen, daß sich das lymphoreticuläre Gewebe stark ausdehnen kann, während das bei der Leber in demselben Ausmaß nicht möglich erscheint.

Der stichhaltige Beweis für das Vorliegen eines enteralen Eiweißverlustes stellt nach wie vor der direkte *immunologische Nachweis* von Serumproteinen im Darmsaft dar [7] oder aber die direkte Sichtbarmachung einer chylusverlierenden Lymphfistel in situ [8].

Zusammenfassung

Es werden die heute üblichen Methoden zur direkten oder indirekten Erfassung eines enteralen Eiweißverlustes kurz erwähnt: 1. Turnover-Untersuchungen mit I^{131}-markierten Plasmaproteinen. 2. Albumin-I^{131} und Amberlite per os. 3. PVP-I^{131}. 4. Albumin-Cr^{51}. 5. Coeruloplasmin-Cu^{64} bzw. Cu^{67}. 6. Albumin-Nb^{95}. 7. Doppelisotopentechnik (Albumin I^{131} und γ-Globulin I^{125}). 8. Immunologischer Nachweis von Plasmaproteinen im Darmsaft. 9. Nachweis einer chylusverlierenden Lymphfistel sub operatione.

Résumé

Description des différentes méthodes en usage aujourd'hui pour la détermination directe ou indirecte des pertes de protéines par voie intestinale:

1. étude du métabolisme par les protéines plasmatiques marquées au I^{131},
2. albumine-I^{131} et amberlite per os,
3. PVP-I^{131},
4. albumine-Cr^{51},
5. coeruloplasmine-Cu^{64}, resp.-Cu^{67},
6. albumine-Nb^{95},

7. technique des isotopes doubles (Albumine-I^{131} et gammaglobuline-I^{125}),
8. détermination immunologique de protéines plasmatiques dans le suc intestinal,
9. mise en évidence d'une fistule lymphatique avec perte de chyle par voie opératoire.

Riassunto

Vengono discussi i diversi metodi in uso tuttora per determinare direttamente o indirettamente le perdite di albumina per via intestinale:
1. Studio del metabolismo mediante plasmaproteine marcate con I^{131}.
2. Albumina-I^{131} ed amberlite per via boccale.
3. PVP-I^{131}
4. Albumina-Cr^{51}
5. Ceruloplasmina-Cu^{64}, risp.-Cu^{67}
6. Albumina-Nb^{95}
7. Tecnica degli isotopi doppi (albumina I^{131} e gammaglobulina I^{125})
8. Determinazione immunologica delle plasmaproteine nel contenuto intestinale.
9. Dimostrazione per via operativa di una fistola linfatica eliminante chilo.

Summary

The usual methods for direct and indirect demonstration of an enteral loss of proteins are briefly mentioned:
1. examination of the turnover with I^{131}-labelled plasma proteins;
2. albumin-I^{131} and Amberlite per os;
3. PVP-I^{131}
4. albumin-Cr^{51}
5. coeruloplasmin-Cu^{64} and -Cu^{67}
6. albumin-Nb^{95}
7. double isotope technique (albumin-I^{131} and gammaglobulin-I^{125});
8. immunological identification of plasma proteins in intestinal juice;
9. detection of a chylus-losing lymph fistula sub operationem.

1. *Gordon R. S. jr., Barter F. C.* und *Waldmann Th. A.:* Ann. int. Med. *51*, 553 (1959). – 2. *Jarnum S.* und *Schwartz M.*, in: *M. Schwartz* und *P. Vesin* (Hbg.): Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease, p. 54. Munksgaard, Copenhagen 1962. – 3. *Jarnum S.:* Protein losing gastroenteropathy. Blackwell scientific publications, Oxford 1963. – 4. *Jeejeebhoy K. N.* und *Coghill N. F.:* Gut *2*, 123 (1961). – 5. *Jeejeebhoy K. N., Singh, B., Mani, R. S.* und *Sanjana, S. M.*, in: *H. Koblet, P. Vesin, H. Diggelmann* und *S. Barandun* (Hgb.): Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism, p. 61. Hans Huber, Bern 1965. – 6. *Liljedahl S. O., Ahlinder S., Birke G.* und *Plantin L. O.*, in: *H. Koblet, P. Vesin, H. Diggelmann* und *S. Barandun*

(Hgb.): Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism, p. 53. Hans Huber, Bern 1965. 7. *Nusslé D.*, *Witschi H.-P.*, *Padlina G.* und *Barandun S.*, in: *M. Schwartz* und *P. Vesin* (Hgb.): Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease, p. 69. Munksgaard, Copenhagen 1962. – 8. *Riva G.*, *Barandun S.*, *Koblet H.*, *Nusslé D.* und *Witschi H.-P.*, in: *H. Peeters* (Hgb.): Protein of the biological fluids, p. 168. Elsevier Publishing Company, Amsterdam/London/New York 1964. – 9. *Sternlieb I.*, *Morell A. G.*, *Wochner R. D.*, *Aisen P.* und *Waldmann Th. A.*, in: *H. Koblet*, *P. Vesin*, *H. Diggelmann* und *S. Barandun* (Hgb.): Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism, p. 34. Hans Huber, Bern 1965. – 10. *Waldmann Th. A.*: Lancet 1961/II, 121.

Diskussion:

B. Delaloye (Lausanne): J'ai été très intéressé par la communication du Dr Barandun et j'aimerais lui demander, s'il ne pense pas qu'il serait préférable pour procéder à une étude semi-quantitative ou quantitative de la déperdition intestinale des albumines d'utiliser une sérumalbumine humaine marquée au Cr^{51}, comme nous l'utilisons couramment à Lausanne.

Deux raisons principales nous ont fait préférer cette solution, en effet, le chrome ne passe pas la barrière intestinale intacte, alors que l'iode la franchit et par ailleurs la liaison chrome-albumine est nettement plus stable que la liaison cuivre-albumine. Avec l'albumine marquée au chrome, préparée par *Sorin*, on peut aisément procéder à une étude quantitative de la déperdition intestinale des albumines, ce qui est impossible avec la $PVPI^{131}$; et cela d'autant plus que la demi-vie de l'albumine marquée au Cr^{51}, que nous testons actuellement, présente une valeur tout à fait acceptable, qui est de l'ordre de 2 à 4 jours pour la première composante et de 8 à 14 jours pour la deuxième composante.