

Über die thyreotrope Wirkung des Plasmas bei Basedowscher Krankheit in der Pubertät

Von

J. FÖLDES, L. BARTA, B. BÜKI, Gy. TAMÁS und Erzsébet GESZTESI

I. Medizinische Klinik und I. Kinderklinik der Medizinischen Universität,
Budapest

(Eingegangen am 15. Dezember 1968)

Die thyreotrope Wirkung des Plasmas wurde bei strumösen und bei an Basedowscher Krankheit leidenden Kindern im Pubertätsalter untersucht: Während bei der Mehrzahl der zur ersten Gruppe gehörenden Kinder die Steigerung des TSH nachzuweisen war, ließ sich in einem Teil der Basedow-Fälle im Plasma »Long-Acting Thyroid Stimulator« vorfinden. Die ermittelten Ergebnisse wurden durch mit Antithyreotrophormon-Serum und mit Gelfiltration durchgeführte Experimente unterstützt.

Die Basedowsche Krankheit kommt im Kindesalter selten vor: Laut MCKENZIE [13] melden sich nur etwa 1—3% sämtlicher Basedow-Fälle im Kindesalter, unter denen nahezu 70% auf die Altersgruppe 11—16 Jahren fallen [8].

Bei der Mehrzahl der an Basedowscher Krankheit leidenden Erwachsenen kann im Plasma eine vom Thyreotrophormon abweichende Substanz — Long-Acting Thyroid Stimulator — nachgewiesen werden. Die Anwesenheit dieser Substanz lässt sich auch bei der seltenen, kongenitalen Basedowschen Krankheit feststellen; hierbei handelt es sich wahrscheinlich um das transplazentare Durchdringen des Long-Acting Thyroid Stimulators [9]. Es erhebt sich die Frage, welche Verhältnisse in dieser Beziehung in der Pubertät vorliegen. In diesem Lebensalter scheidet die Hypophyse bekanntlich größere Trophormon-Men-

gen aus, woraus zu folgern ist, daß die Hyperfunktion der Schilddrüse durch die gesteigerte Long-Acting Thyroid Stimulator-Produktion herbeigeführt wird. Diese Hypothese unterstützt auch die Beobachtung, laut der die Hyperthyreose in der Pubertät zahlreiche Charakteristika des Hyperpituitarismus aufweist. Um der Frage näher zu kommen, haben wir bei an Basedowscher Krankheit leidenden, sich im Pubertätsalter befindlichen Kindern die thyreotrope Wirkung des Plasmas untersucht; die ermittelten Ergebnisse wurden mit den bezüglichen Angaben von euthyreotischen gesunden bzw. euthyreotischen strumösen Kindern verglichen.

METHODIK

Der Long-Acting Thyroid Stimulator-Gehalt des Plasmas wurde anhand der McKenzieschen Methode [10] — mit unserem vorangehend veröffentlichten Ver-

fahren [5] — bei mit ^{131}J vorbehandelten Mäusen bestimmt. Die Versuchstiere wurden in je 5 Mäuse enthaltende Gruppen eingeteilt. Die Blutentnahme fand vor bzw. 2 und 8 Stunden nach der intravenösen Verabfolgung der untersuchten Substanz (0,5 ml) statt. Die Radioaktivitätsbestimmung erfolgte mit Hilfe eines Bohrlochkristalls und einem NK-108 selektiven Energiezähler, bei der Photospitze des ^{131}J . Die Durchschnittswerte der Blut-Radioaktivität der mit dem Plasma der Patienten behandelten Tiere wurde mit den Durchschnittswerten der Blut- ^{131}J -Aktivität der mit 5%iger Albuminlösung behandelten Mäuse (Kontrolle = 100%) verglichen; die ^{131}J -Aktivität der mit Patientenplasma behandelten Tiere wurde in der auf diese Weise ermittelten Prozentzahl ausgedrückt: Der Long-Acting Thyroid Stimulator % = Blut cpm 8^h des behandelten Tiers \times 100/Blut cpm 8^h des Kontrolltiers. Bei der Berechnung der Thyreotrophormon-Wirkung kamen die entsprechenden 2stündigen Werte zur Anwendung.

Die Long-Acting Thyroid Stimulator-Wirkung wurde in dem Fall als positiv betrachtet, falls die Radioaktivität des Mäusebluts 8 Stunden nach intravenöser Zufuhr von 0,5 ml Plasma die 2stündigen Werte übertraf und der Durchschnitt der Blutradioaktivität der behandelten Tiergruppe nach 8 Stunden die Kontrollwerte um mehr als 150% übertraf und sich dieser Unterschied anhand des Studentschen *t*-Tests als signifikant erwies ($p < 0,05$).

Eine Reaktion von thyreotrophormonartigem Wirkungstyp wurde dagegen in dem Fall festgestellt, wenn die Radioaktivität des Mäusebluts 2 Stunden nach der intravenösen Zufuhr von 0,5 ml Plasma die 8stündigen Werte übertraf und der Durchschnitt der Blutradioaktivität der mit Plasma behandelten Tiere nach 2 Stunden die Kontrollwerte (Blutradioaktivitätswerte der mit 5%iger Human-Serumalbuminlösung behandelten Tiere) um mehr als 150% übertraf und sich dieser Unterschied als signifikant erwies.

Die zu den Thyreotrophormon-Neutralisationsversuchen nötigen Rinder-Thyreotrophormon-Antikörper wurden bei 3—4 kg schweren Kaninchen gewonnen. Die Tiere erhielten fallweise 5 NE, in Hernádischem Adjuvant gelöste, 1,8 mg abgetötete, getrocknete Mykobakterien enthaltende Thyreotrophormonlösung (lyophilisiertes Ambinon, Organon) subkutan in den Intraskapularraum. Die ersten drei Injektionen wurden 5 täglich verabreicht, demnach wurden die Tiere 3—5 Wochen hindurch wöchentlich einmal geimpft. In den späteren Perioden erhielten die Tiere zwecks Steigerung der Antikörperproduktion nötigenfalls eine booster-Impfung.

In den Neutralisationsversuchen wurde das Anti-Thyreotrophormon enthaltende Kaninchenserum mit dem Plasma der Probanden vermischt und 1 Stunde lang bei 37 °C inkubiert. Die Konzentration des antikörperhaltigen Kaninchenserums betrug in sämtlichen Fällen 20%. Im Laufe der gleichzeitig durchgeführten Kontrollversuche wurde menschliches Plasma mit unbehandeltem Kaninchenserum inkubiert. Die Thyreotrophormon- bzw. Long-Acting Thyroid Stimulator-Aktivität wurde demnach bei Mäusen bestimmt.

Zur Absonderung des Thyreotrophormon- und Long-Acting Thyroid Stimulator-Gehalts des Plasmas diente das McKenziesche Gelfiltrationsverfahren [11]. 0,6 ml Plasma wurden auf eine Sephadex G-200 Säule aufgetragen. Die Eluierung wurde nach FLODIN und KILLANDER [4] mit einer 0,1 M Tris — 0,2 M NaCl (pH 8,0) Lösung durchgeführt. Die Höhe der Säule betrug 83 cm, der Durchmesser 2,2 cm. Unter die Säule wurde in einer Ausbreitung von 2,5 \times 2,2 cm Sephadex G 25 versetzt. Die Tropfgeschwindigkeit betrug 10—25 ml/Stunde. Das Eluat wurde in Fraktionen von 2,6 ml aufgefangen. Die Eiweißkonzentration wurde spektrophotometrisch (Wellenlänge 280 μm) bestimmt. Die zu den Spitzen A (19S-Protein), B (7S-Globulin) und C (4S-Protein) gehörenden Eluatmengen wurden abgesondert lyophilisiert und diese vor der Durchführung der Long-

Acting Thyroid Stimulator- bzw. Thyreotrophormonbestimmungen in entsprechenden Mengen von physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst.

Die Untersuchungen wurden bei 11–16-jährigen, anhand der klinischen Diagnose in drei Gruppen gehörenden Kindern – 1. Euthyreose, 2. Euthyreose + Struma, 3. Basedowsche Krankheit – durchgeführt. Bei der Diagnostizierung wurden außer dem klinischen Bild auch die Resultate folgender Untersuchungen berücksichtigt: ^{131}I -Trijodthyroninaufnahme der Erythrozyten, eiweißgebundener Jodgehalt des Serums und Index des freien Thyroxins. Fallweise wurde auch die Radiojodaufnahme der Schilddrüse registriert; bei diesen Untersuchungen kam $1,0 \mu\text{Ci}^{131}\text{I}$ zur Anwendung.

ERGEBNISSE

Wie aus Tabelle I ersichtlich, war bei der überwiegenden Mehrzahl der euthyreotischen Kinder im Plasma keine thyreotrope Wirkung nachzuweisen. In der Gruppe der euthyreotischen Kinder mit Struma ließ sich dagegen in 18 von 28 Fällen im Plasma eine gesteigerte Thyreotropmenge vorfinden. Unter den 30, an Basedow-

scher Krankheit leidenden Patienten befanden sich 11 Kinder, mit deren Plasma bei Mäusen eine Long-Acting Thyroid Stimulator-artige Wirkung zu erzielen war.

Tabelle II zeigt die Ergebnisse der mit Kaninchen-Antikörper durchgeführten Neutralisationsversuche, wobei die Auswirkung der erwähnten Antikörper auf Rinder-Thyreotrophormon analysiert wurde. Das untersuchte Plasma wurde mit Kontroll-Kaninchenserum bzw. Antikörper enthaltendem Kaninchenserum versetzt; die Konzentration der Sera betrug stets 20%, da sich dieses Gemisch, laut unserer vorangehenden Untersuchungen zur Neutralisierung der Wirkung von $1,0 \text{ mE}$ Rinder-Thyreotrophormon als ausreichend erwies. Nach unseren Angaben vermochte das Thyreotrophormon-Antikörper enthaltende Serum die Schilddrüsenfunktion-steigernde Wirkung des Plasmas der euthyreotischen strumösen Kinder in einem jeden der 4 Fälle abzuwehren (2stündige Werte). Der Long-Acting Thyroid Stimulator-Effekt des Plas-

TABELLE I

Thyreotrope Wirkung des Plasmas von Kindern mit Euthyreose und Struma bzw. Basedowscher Krankheit

Diagnose	Negativ	Thyreotrophormon: positiv	Long-Acting Thyroid Stimulator %			Insgesamt
			150–250	250–500	500	
Euthyreose	32	4	1	—	—	37
Euthyreotische Struma	10	18	—	—	—	28
Basedowsche Krankheit	17	2	3	5	3	30

TABELLE II

Wirkung des Anti-TSH-Serums auf den Plasma-TSH- oder LATS-Spiegel von Kindern mit Struma bzw. Basedowscher Krankheit

Name	Diagnose	Anti-TSH-Konzentration %	¹³¹ I-Aktivität des Mausblutes (Kontrollwert: 100%)		Wirkungstyp	Anti-TSH-Wirkung
			2 Stunden	8 Stunden		
E. Cz.	Struma	—	200± 8	105± 4	TSH	positiv
		20	103± 4	97± 3		
C. K.	Struma	—	525±26	214± 9	TSH	positiv
		20	106± 8	105± 8		
G. F.	Struma	—	284±18	85± 3	TSH	positiv
		20	97± 3	80± 2		
O. H.	Struma	—	268±11	166±17	TSH	positiv
		20	109± 7	105± 8		
E. F.	Basedowsche Krankheit	—	689±31	791±18	LATS	negativ
		20	643±22	734±34		
S. Sz.	Basedowsche Krankheit	—	103± 6	239±12	LATS	negativ
		20	119± 2	208±14		
G. F.	Basedowsche Krankheit	—	104± 9	260±10	LATS	negativ
		20	108± 6	260±10		
V. D.	Basedowsche Krankheit	—	158± 6	345±16	LATS	negativ
		—	173±11	326±14		
Gy. T.	Basedowsche Krankheit	—	196± 3	492±17	LATS	negativ
		—	178± 3	548±28		

mas der an Basedowscher Krankheit leidenden Kinder (8stündiger Wert) blieb jedoch in einem jeden Fall unverändert intensiv.

Aus Abb. 1 ist ersichtlich, daß bei der Gelfiltration die thyreotrope Wirkung des Plasmas der Basedow-Kranken in der Spitze B nachzuweisen ist; dies entspricht dem Umstand, daß der Long-Acting Thyroid Stimulator mit den 7S-Globulinen gemeinsam eluiert werden kann.

Laut Literaturangaben kann bei der Gefiltration das Thyreotrophormon mit den 4S-Proteinen eluiert werden (Spitze C), während der Long-Acting Thyroid Stimulator gemeinsam mit den 7S-Globulinen (Spitze B) nachzuweisen ist. Den erhöhten Plasma-Thyreotrophormongehalt der euthyreotisch strumösen Kinder (2stündiger Wert) haben wir mit den 4S-Proteinen und dem Long-Acting Thyroid Stimulator-Gehalt des Plasmas

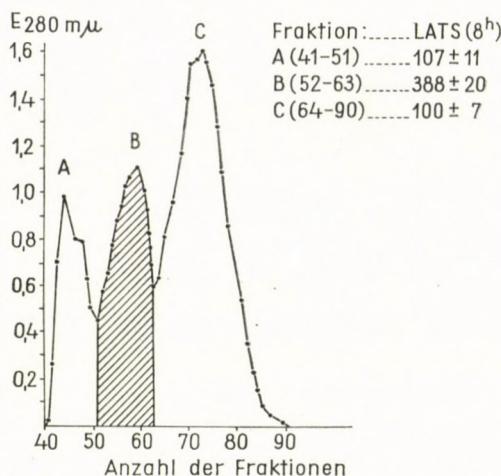


ABB. 1. Nachweis von Long-Acting Thyroid Stimulator mit dem Gelfiltrationsverfahren. Long-Acting Thyroid Stimulator kann gemeinsam mit den 7S-Globulinen eluiert werden

TABELLE III
Gelfiltrationsergebnisse

Nr.	Diagnose	Spitze			Wirkungstyp
		A	B	C	
1. TSH 0,2 mE		100 ± 7	95 ± 3	188 ± 9	TSH (2stündiger Wert)
2. E. Cz.	Struma	103 ± 2	134 ± 5	354 ± 18	TSH (2stündiger Wert)
3. J. K.	Basedowsche Krankheit	96 ± 4	200 ± 12	102 ± 4	LATS (8stündiger Wert)
4. S. M.	Basedowsche Krankheit	97 ± 5	380 ± 16	95 ± 3	LATS (8stündiger Wert)
5. E. F.	Basedowsche Krankheit	107 ± 11	388 ± 20	100 ± 7	LATS (8stündiger Wert)

TABELLE IV

Untersuchungsergebnisse des Patienten E. F.
(Basedowsche Krankheit in der Pubertät)

Zeit- punkt	Diagnose	Material	Anti-TSH- Konzentration %	¹³¹ I-Aktivität des Mausblutes (Kontrollwert: 100%)	
				2 Stunden	8 Stunden
9. 2. 1965	Hyper- thyreose	Plasma	—	689 ± 31	791 ± 18
		Plasma	20	643 ± 22	734 ± 34
5. 3. 1966	Hyper- thyreose	Plasma	—	590 ± 18	740 ± 21
22. 11. 1965				Subtotale Strumektomie	
19. 6. 1966	geringe Hypo- thyreose	Plasma	—	420 ± 21	310 ± 19
		Plasma	20	112 ± 4	335 ± 16
28. 1. 1967	Hyper- thyreose	Plasma	—	126 ± 6	294 ± 9
		Plasma	20	132 ± 5	273 ± 8
12. 2. 1968	Euthyreose	Plasma	—	102 ± 3	221 ± 8

der Basedow-Kranken mit den 7S-Globulinen gemeinsam eluiert.

Tabelle IV veranschaulicht die im Laufe von drei Jahren gewonnenen Untersuchungsergebnisse eines der an Basedowscher Krankheit leidenden Patienten (E. F.). Anlässlich der ersten beiden Untersuchungen zeigte das Plasma eine Long-Acting Thyroid Stimulator-artige Wirkung, die nicht einmal das Thyreotrophormon-Antiserum abzuwehren vermochte. 22. 11. 1965 wurde bei dem hyperthyreotischen Patienten eine subtotale Strumektomie durchgeführt. Kontrolluntersuchung nach einem halben Jahr: mäßige Hyperthyreose, Steigerung des Exophthalmus. Mit dem Plasma des Patienten konnte bei Mäusen eine Thyreotrophormon-artige Wirkung

nachgewiesen werden (maximale Radiojodaktivität 2 Stunden nach der i. v. Verabreichung). Nachdem das Plasma mit Thyreotrophormon-Antikörper-haltigem Kaninchenserum versetzt wurde, ließ sich bei Mäusen die Verminderung der 2stündigen Blut-Radioaktivität erkennen, während der 8stündige Wert unverändert blieb. Aufgrund dieser Erscheinung erhob sich die Möglichkeit, daß das Anti-thyreotrophormon-Serum die gesteigerte Thyreotrophormon-Aktivität des Plasmas ausschaltete, den Long-Acting Thyroid Stimulator-Effekt dagegen nicht zu beeinflussen vermochte (gleichfalls erhöhter Thyreotrophormon- und Long-Acting Thyroid Stimulator-Gehalt?!). Anlässlich der Kontrolluntersuchung 28. 1. 1967

konnte im Plasma des abermals *hyperthyreotischen* Patienten lediglich Long-Acting Thyroid Stimulator nachgewiesen werden. Dies unterstützten auch die mit Antithyreotrophormon durchgeführten Experimente. Dem Patienten wurde Antithyreoidea-Behandlung verordnet.

Nach einem Jahr war das Kind euthyreotisch, im Plasma konnte aber noch Long-Acting Thyroid Stimulator vorgefunden werden.

BESPRECHUNG

Die Beobachtung von KRAWCZIK und Mitarb. [7], laut der im Plasma der Mädchen in der Pubertät ein gesteigerter Thyreotrophormongehalt nachzuweisen ist, vermochten wir — vermutlich wegen der nicht ausreichenden Empfindlichkeit unserer Methodik — nicht zu bekräftigen. Bei einem bedeutenden Teil der euthyreotischen Kinder mit Struma fanden wir jedoch im Plasma einen erhöhten Thyreotrophormongehalt. Dies weist darauf hin, daß der Kropf durch die, wegen irgendeiner Ursache gesteigerten Thyreotrophormon-Ausscheidung herbeigeführt wird.

PINCHERA und Mitarb. [15] untersuchten in einigen Basedow-Fällen, in denen sich die Krankheit in der Pubertät meldete, die thyreotrope Wirkung des Plasmas: Long-Acting Thyroid Stimulator war nur selten, in niedrigem Titer nachzuweisen. Wir vermochten bei etwa 1/3 unserer hyperthyreotischen Kinder im Plasma einen Long-Acting Thyroid Stimulator-Effekt zu

beobachten. Dies spricht dafür, daß bei der in der Pubertät auftretenden Basedowschen Krankheit, wenn auch seltener als bei den an dieser Krankheit leidenden Erwachsenen, Long-Acting Thyroid Stimulator vorzufinden ist.

Unsere Beobachtungen unterstützen die mit, mit Rinder-Thyreotrophormon immunisiertem Kaninchen-serum durchgeführten Experimente. Obschon zwischen dem menschlichen und Rinder-Thyreotrophormon ein Unterschied besteht [14], wehrt der gegenüber dem Rinder-Thyreotrophormon hergestellte Antikörper bei Mäusen und Hühnern wenigstens teilweise die Wirkung des menschlichen Thyreotrophormons ab [16, 18]. Kreuzreaktionen zwischen den gegenüber menschlichen und Rinder-Thyreotrophormon hergestellten Antikörpern wurden bereits früher beschrieben, laut der neuesten Beobachtungen setzt dagegen der aus der Rinderhypophyse extrahierte, mit Thyreotrophormon immunisierte Antikörper in vivo die Schilddrüsenfunktion herab und inaktiviert das menschliche endogene Thyreotrophormon [6]. Nach unseren Ergebnissen schaltet das Antithyreotrophormon-haltige Kaninchen-serum (in der angegebenen Konzentration) die gesteigerte Thyreotrophormon-Wirkung des Plasmas der euthyreotischen strumösen Kinder aus, die Long-Acting Thyroid-Stimulator-Aktivität des Plasmas der Basedow-Kranken wird aber durch die genannte Substanz nicht beeinflußt. Diese letzterwähnte Beobachtung entspricht somit den anlässlich der Unter-

suchung des Plasmas der an Basedowscher Krankheit leidenden Erwachsenen gewonnenen experimentellen Ergebnissen [1, 3, 12].

Unsere Gelfiltrationsversuche sprechen ebenfalls dafür, daß die im Plasma der an Basedowscher Krankheit leidenden Kinder beobachtete Wirkung dem Long-Acting Thyroid Stimulator-Effekt entspricht. Während der Long-Acting Thyroid Stimulator mit den 7S-Globulinen gemeinsam eluiert werden kann, erscheint der gesteigerte Thyreotrophormongehalt im Plasma der euthyreotischen strumösen Kinder gemeinsam mit den 4S-Proteinen.

Im Plasma von 2, sich in der Pubertät befindlichen Kindern, die als Basedow-Kranke betrachtet waren, haben wir eine Thyreotrophormon-artige Wirkung beobachtet (zumindest was den Zeitfaktor anbelangt, entsprach diese Erscheinung dem Thyreotrophormon-Effekt). In diesem Zusammenhang können zwei Möglichkeiten in Frage kommen: a) Die Kinder litten nicht an einer Basedowschen Krankheit. Das klinische Bild und die durchgeführten Untersuchungen wiesen jedoch eindeutig auf diese Krankheit hin. b) Die Kinder litten tatsächlich an Basedowscher Krankheit, die in diesen beiden Fällen jedoch durch gesteigerte Thyreotrophormon-Ausscheidung verursacht wurde. Die Entscheidung der Frage beansprucht weitere Untersuchungen.

Von Interesse sind auch die bei einem unserer Patienten (E. F.) anhand langjähriger Beobachtung gewonnenen Erfahrungen. Im Plasma des an-

schwerer Basedowscher Krankheit leidenden Kindes vermochten wir den Long-Acting Thyroid Stimulator in der hyperthyreotischen Periode stets nachzuweisen. Ein halbes Jahr nach der subtotalen Strumektomie, als der Patient mäßig hyperthyreotisch war, erhöhte sich nebst dem Long-Acting Thyroid Stimulator Spiegel wahrscheinlich auch der Thyreotrophormongehalt des Plasmas; darauf kann nämlich aus den Ergebnissen der mit Antithyreotrophormon-haltigem Kaninchenserum durchgeführten Experimente geschlossen werden. Bei Mäusen kam es auf Wirkung des mit Antithyreotrophormon-Serum versetzten Plasmas im 2stündigen Zeitpunkt zur wesentlichen Verminderung der thyreotropen Wirkung, während sich der Effekt im 8stündigen Zeitpunkt als unverändert erwies.

Bei aktiver Basedowscher Krankheit vermindert sich im Plasma aufgrund des normal funktionierenden Rückmeldemechanismus der Thyreotrophormon-Spiegel [17]. Hypothetisch könnte es aber vorkommen, daß beim Patienten auf Wirkung der Behandlung Hyperthyreose auftritt und demzufolge die Thyreotrophormon-Ausscheidung der Hypophyse ansteigt, wegen der vorangehenden Basedowschen-Krankheit aber im Plasma noch Long-Acting Thyroid Stimulator nachzuweisen ist [2, 15]. Möglicherweise handelte es sich auch in unserem Fall um einen ähnlichen Prozeß. Später, als das Kind wieder hyperthyreotisch wurde, konnten wir im Plasma lediglich Long-Acting Thyroid Stimulator nachweisen.

Unsere Untersuchungen sprechen dafür, daß bei vollentwickelter Basedowscher Krankheit in einem Teil der Fälle Long-Acting Thyroid Stimulator vorzufinden ist, und daß diese Krankheit nicht einfach auf gesteigerte Thyreotrophormon-Produktion zurückgeführt werden kann. Die in der Pubertät beobachtete Struma ist dagegen nicht als ein Übergangszustand zwischen Euthyreose und Hyperthyreose zu betrachten. Während der einfache Kropf durch gesteigerte Thyreotrophormon-Ausscheidung herbeigeführt wird, spielt bei der Basedow-

schen Krankheit der Long-Acting Thyroid Stimulator eine Rolle. Welches Verhältnis zwischen dem Long-Acting Thyroid Stimulator und der Basedowschen Krankheit besteht, genauer gesagt ob der Long-Acting Thyroid Stimulator die Basedowsche Krankheit herbeiführt, oder ob sich der Long-Acting Thyroid Stimulator im Laufe der Krankheit sekundär bildet, ist eine unentschiedene Frage, die lediglich mit Hilfe weiterer Forschungen geklärt werden kann.

LITERATUR

1. ADAMS, D. D., KENNEDY, T. H., PURVES, H. D., SIRETT, N. E.: Failure of TSH antisera to neutralize Long-Acting Thyroid Stimulator. *Endocrinology* **70**, 801 (1962).
2. ADAMS, D. D., KENNEDY, T. H.: Evidence of a normally functioning pituitary TSH secretion mechanism in a patient with a high blood level of LATS. *J. clin. Endocr.* **25**, 571 (1965).
3. DORRINGTON, K. J., MUNRO, D. S.: Immunological studies on the Long-Acting Thyroid Stimulator. *Clin. Sci.* **28**, 165 (1965).
4. FLODIN, P., KILLANDER, J.: Fractionation of human serum proteins by gel-filtration. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **63**, 403 (1962).
5. FÖLDÉS, J., KRASZNAI, I., GYERTYÁNFY, G., PIROSKA, E.: Basedow-kóros beteg plasmájának pajzsmirigyműködést serkentő hatása. *Orv. Hetil.* **106**, 883 (1965).
6. HAYS, M. T., SOLOMON, D. H., BEALL, G. N.: Suppression of human thyroid function by antibodies to bovine thyrotropin. *J. clin. Endocr.* **27**, 1540 (1967).
7. KRAWCZIK, A., DZIERZANOWSKY, E., PROKOPCZUK, J.: Evaluation du taux de l'hormone thyreotrope dans le sang des jeunes filles en période pubertaire. *Ann. Endocr. (Paris)* **24**, 55 (1963).
8. MCCLINTOCK, J. C., FRAWLEY, TH. F., HOLDEN, J. H. P.: Hyperthyroidism in children. *J. clin. Endocr.* **16**, 62 (1956).
9. MCKENZIE, J. M.: Pathogenesis of Graves' disease. Role of the Long-Acting Thyroid Stimulator. *J. clin. Endocr.* **25**, 424 (1965).
10. MCKENZIE, J. M.: Delayed thyroid response to serum from thyrotoxic patients. *Endocrinology* **62**, 865 (1958).
11. MCKENZIE, J. M.: Fractionation of plasma containing the Long-Acting Thyroid Stimulator. *J. biol. Chem.* **237**, 3571 (1962).
12. MCKENZIE, J. M., FISHMAN, J.: Effect of antiserum in bioassay of thyrotropin and thyroid activator of hyperthyroidism. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **105**, 126 (1960).
13. OBERDISSE, K., KLEIN, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1964.
14. ODELL, W. D., WILBER, J. F., PAUL, W. E.: Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *J. clin. Endocr.* **25**, 1179 (1965).
15. PINCHERA, A., PINCHERA, M. G., STANBURY, J. B.: Thyrotropin and Long-Acting Thyroid Stimulator assays in thyroid disease. *J. clin. Endocr.* **25**, 189 (1965).

16. UTIGER, R. D., ODELL, W. D., CONDLIFFE, P. G.: Immunologic studies on purified human and bovine thyrotropin. *Endocrinology* **73**, 359 (1963).
17. UTIGER, R. D.: Immunoassay of human plasma TSH. In: *Current Topics in Thyroid Research*. Academic Press, New York 1965.
18. WERNER, S. C., SEEGAL, B. C., OSSERMAN, E. F.: Immunologic and biologic characterisation of antisera to beef thyrotropin preparations. *J. clin. Invest.* **40**, 92 (1961).

Dr. J. FÖLDÉS
Korányi S. u. 2/a
Budapest VIII., Ungarn