

NUCLEAR-MEDIZIN · NUCLEAR MEDICINE · MÉDECINE NUCLÉAIRE
 Isotope in Medizin und Biologie · Isotopes in Medicine and Biology · Isotopes en Médecine et Biologie

INHALT — CONTENTS — SOMMAIRE

Originalarbeiten — Original Articles — Travaux Originaux

Heinze, H. G., M. Rettig, K. J. Pfeifer, K. Horn, R. Rothe, P. C. Scriba: TSH-Stimulation der Schilddrüse — Anstieg des Hormonspiegels und der Radiojodaufnahme	1
Anoussakis, Ch., D. Liakakos, D. Ikkos, P. Vlachos, S. Gontikas, P. Matsioulas: Radioiodine Uptake Values in Euthyroid, Non-Goi-trous, Prepubertal Children in Greece	14
Pedroso de Lima, J. J., Vasco Bairos, N. Rego Canha, D. Santos Garcia: Die renale Szintigraphie mit ¹³¹ J-TrasyloI	26
Das, B. K., S. Lange: Funktionsuntersuchungen des Magens mit Technetium- ^{99m} -Pertechnetat und der Szintillationskamera	35
Rebut-Bonneton, C., J. C. Roucayrol, F. Delbarre: Essai d'éva-luation quantitative de l'inflammation synoviale après injection intraveineuse d'albumine marquée au Tc 99 ^m	45
Konietzko, N., H. Schlehe, K. H. Rühle, H. Matthys: Hämodyna-mik und Gasaustausch nach Injektion von ¹³¹ Jod-Makroalbuminpartikeln	56
Riccabona, G., M. Falkensammer, H. Bauer: Funktionsszintigraphie der Leber mit ¹³¹ J-Bromsulfalcin	64
Robson, J., J. Ellis, E. Gellert: The Potential of Labelled Iodoamino-quinolines in the Diagnosis and Treatment of Melanoma	77
Kleine Mitteilungen — Annotations — Informations	90

TSH-Stimulation der Schilddrüse Anstieg des Hormonspiegels und der Radiojodaufnahme

*Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie (Direktor: Prof. Dr. med. J. Lissner),
der II. Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchhorn) der Universität München*

H. G. Heinze, M. Rettig, K. J. Pfeifer, K. Horn,
R. Rothe, P. C. Scriba

(Eingegangen: 7. Dezember 1972)

Der Stimulationstest mit Thyreotropin (TSH-Test) gilt als Routinemethode zur Diagnostik des autonomen Adenoms und zur Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Hypothyreosen. Seltener wird der TSH-Test zur Prüfung der Schilddrüsenreserve bei uns eingesetzt. In den 50er Jahren wurde die TSH-Wirkung auf die Schilddrüse mittels Radiojodtest am Anstieg der Speicherungswerte bestimmt (15, 17, 18, 19, 20). Über Methodik und klinische Bedeutung des Testes wurde zusammenfassend berichtet und bereits darauf hingewiesen, daß als Maß des TSH-Effektes auch der Anstieg des $PB^{127}I$ zu werten ist (1, 6, 7, 19, 20, 21). Williams et al. (22) berichten als erste über den Anstieg des Thyroxin-Spiegels nach einmaliger Injektion von 10 IE TSH.

Fragestellung

Da über Untersuchungen autonomer Adenome mit dem TSH-Test bisher keine Ergebnisse vorliegen, soll hier u. a. zu folgenden Stellung genommen werden:

1. Anstieg des Serumhormon-Spiegels und der Radiojodspeicherung unter TSH.
2. Abhängigkeit der TSH-Antwort von unterschiedlich großen TSH-Dosen.
3. Diagnostische Folgerungen.
4. Mögliche Risiken des TSH-Testes.

Methodik

Folgende Untersuchungsmethoden wurden vor und nach TSH-Injektion angewandt:

1. ^{131}J -Zweiphasentest mit Messungen nach 6, 24 und 48 Std. (10).
2. Colorszintigraphie der Schilddrüse und Bestimmung der Impulsraten über verschieden stark speichernden Schilddrüsenarealen.
3. PB^{127}J (Normalbereich: 3,1—6,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) (14).
4. Gesamt-Thyroxin im Serum (CPB-Analyse) ($\text{T}_4\text{-J}$: 3,1—6,6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) (12).
5. T_3 -in-vitro-Test (Dextrangelfiltration) ($\%T_3$, Normalbereich: 32—42%) (12, 13).
6. Index des freien Schilddrüsenhormons (Index = $\%T_3 \times \text{T}_4\text{-J}$, Normalbereich: 1,33—2,50 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) (12, 13).

Es wurden 3 zufallsbedingte Gruppen gebildet, die A (N = 20) 2×5 IE, B (N = 28) 3×5 IE, C (N = 24) 3×10 IE TSH* i.m. in 24-Std.-Intervallen erhielten.

In Gruppe A 24 Std. nach letzter TSH-Injektion, in Gruppe B und C unmittelbar p.i. wurde ^{131}J oral verabreicht und nach 6, 24, 48 Std. die Speicherung registriert (evtl. vorhandene Restaktivität wurde subtrahiert), Szintigramme angefertigt und Blut für die oben genannten Hormonbestimmungen entnommen.

PB^{127}J und $\%T_3$ wurden sofort bestimmt, die Seren zur $\text{T}_4\text{-J}$ -Bestimmung wurden bei -30° eingefroren und nach Abschluß der Serie in einem Arbeitsgang analysiert.

Untersucht wurden 72 Patienten, die wegen des Verdachtes auf ein autonomes Adenom (N = 65) bzw. zur Differentialdiagnose von primärer und sekundärer Hypothyreose (N = 7) zum TSH-Test überwiesen wurden. Somit wurden nur Patienten untersucht, bei denen der TSH-Test klinisch indiziert war. Nach klinischen Kriterien waren 54 Patienten euthyreot, 6 verdächtig auf Hyperthyreose, 7 hyperthyreot und 5 hypothyreot. Die endgültigen Diagnosen basieren auf den Ergebnissen der angeführten Laboruntersuchungen. Zur Diagnostik wurden ferner, falls erforderlich, Suppressionsteste (11) durchgeführt.

Ergebnisse

1. *Stimulationseffekt in Abhängigkeit von den gewählten TSH-Dosen* (Tab. I—V)

Die injizierten TSH-Dosen verhielten sich wie 1 : 1,5 : 3. Die Mittelwerte der geprüften Parameter stiegen signifikant gegenüber den Ausgangswerten an (Tab. I—IV) mit Ausnahme des $\%T_3$ (Tab. V). Die mittleren Anstiege der 6-St.-Speicherung konnten durch höhere Dosen als 2×5 IE nicht weiter stimuliert werden (Tab. I).

Auch die Anstiege des PB^{127}J und des Index der freien Schilddrüsenhormone (Tab. II und IV) wiesen bei den verwendeten TSH-Dosen keine eindeutigen Unterschiede auf. Jedoch stieg Thyroxin bzw. $\text{T}_4\text{-J}$ stärker nach 3×10 IE TSH als bei niedriger Dosierung an (Tab. III). Hingegen lagen die Werte des $\%T_3$ nach niedrigen TSH-Dosen eher höher, was jedoch zufallsbedingt sein dürfte (Tab. V).

* Thyreostimulin® Organon. 100 Meerschweincheneinheiten entsprechen 10 Internationalen Einheiten (IE).

Tab. I: Anstieg der 6-Std.-¹³¹J-Speicherung der Schilddrüse in Prozent des Ausgangswertes ($\bar{x} \pm s$) 6 bzw. 30 Std. nach i.m.-Injektion unterschiedlicher TSH-Dosen.

N	Std.		6/o*	30/o*
	TSH-Dosen			
17	2 × 5 IE			185 ± 68
25	3 × 5 IE		186 ± 85	
19	3 × 10 IE		209 ± 157	

* Signifikanter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert, keine signifikante Dosisabhängigkeit.

Tab. II: Anstieg des PB¹²⁷J in Prozent des Ausgangswertes ($\bar{x} \pm s$) 6, 24, 48 bzw. 72 Std. nach i.m. Injektion unterschiedlicher TSH-Dosen.

N	Std.				
	TSH-Dosen				
		6/o*	24/o*	48/o**	72/o**
20	2 × 5 IE		140 ± 35 ⁺	135 ± 31	131 ± 34
24	3 × 5 IE	144 ± 33	136 ± 31 [↑]	127 ± 29	
18	3 × 10 IE	158 ± 50	158 ± 47	144 ± 46	

+ 30 Std. nach TSH-Injektion

* signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert

** bis zu 48 Std. bzw. 72 Std. kein signifikanter Abfall

↑ 0,05 > p > 0,025

Mit 2 × 5 IE TSH in 24stündigem Abstand war somit eine maximale Stimulation der Radiojodaufnahme und ein signifikanter Anstieg des Schilddrüsenhormonspiegels zu erzielen. Eine weitere Erhöhung der injizierten TSH-Dosen erbrachte in der Regel keinen weiteren diagnostischen Vorteil. Die Gruppen unterschiedlicher TSH-Dosierung werden daher im folgenden zusammengefaßt besprochen.

2. Stimulationseffekt in den verschiedenen Diagnosegruppen (Abb. 1 und 2)

2.1. Zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen (kompensierte autonome Adenome (N = 27), dekompensierte autonome Adenome (N = 22) und Strumen mit szintigraphisch unterschiedlich speichernden Knoten bzw. Arealen) ließen sich bei großer Streuung der Einzelwerte *keine* signifikanten Unterschiede im Verhalten der Anstieg des Hormonspiegels (PB¹²⁷J, T₄-J, %T₃, Index) und der 6-Std.-Speicherungswerte nachweisen (Abb. 1 und 2).

Tab. III: Anstieg des T_4 -Jod in Prozent des Ausgangswertes ($\bar{x} \pm s$) 6, 24, 48 bzw. 72 Std. nach i.m. Injektion unterschiedlicher TSH-Dosen

N	TSH-Dosen	Std.			
		6/o*	24/o*	48/o**	72/o**
16	2 × 5 IE		174 ± 53 ⁺	156 ± 46	145 ± 48
25	3 × 5 IE	164 ± 53	148 ± 51	134 ± 47	
15	3 × 10 IE	191 ± 78	198 ± 92	181 ± 91	

+ 30 Std. nach TSH-Injektion

* signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert ($0,0025 > p > 0,0005$)

** schwach signifikanter Abfall in den Gruppen 2 × 5 und 3 × 5 IE TSH nach 48 bzw. 72 Std.

↑ $p < 0,025$

Tab. IV: Anstieg des Index freier Schilddrüsenhormone im Serum ($^0T_3 \times T_4$ -J) in Prozent des Ausgangswertes ($\bar{x} \pm s$) 6, 24, 48 bzw. 72 Std. nach i.m. Injektion unterschiedlicher TSH-Dosen.

N	TSH-Dosen	Std.			
		6/o*	24/o*	48/o**	72/o**
16	2 × 5 IE		209 ± 75 ⁺	191 ± 79	168 ± 68
25	3 × 5 IE	188 ± 79	173 ± 73	149 ± 62	
15	3 × 10 IE	216 ± 91	236 ± 120	208 ± 109	

+ 30 Std. nach TSH-Injektion

* signifikanter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert ($0,0025 > p > 0,0005$)

** schwach signifikanter Abfall in den Gruppen 2 × 5 und 3 × 5 IE TSH nach 48 bzw. 72 Std.

↑↓ $p < 0,05$

2.2. Sekundäre Hypothyreosen zeigten ebenfalls eine ausgeprägte TSH-Antwort. Die prozentualen Anstiege betragen für den 6-Std.-Speicherungswert 200%, das $PB^{127}J$ 168% und das T_4 -J 173%. Hingegen ließ sich mit dem T_3 -in-vitro-Test keine Änderung nachweisen. Die TSH-Antwort entsprach somit in etwa den unter 2.1. angeführten Gruppen.

T a b. V: Anstieg des sog. freien T_3 - ^{125}J in Prozent des Ausgangswertes ($\bar{x} \pm s$) 6, 24, 48 bzw. 72 Std. nach i.m. Injektion unterschiedlicher TSH-Dosen.

N	TSH-Dosen	Std.			
		6/o*	24/o*	48/o**	72/o**
20	2 × 5 IE		117 ± 12 ⁺	116 ± 15	114 ± 13
27	3 × 5 IE	114 ± 15	115 ± 17	111 ± 16	
16	3 × 10 IE	110 ± 13	111 ± 14	106 ± 14	

+ 30 Std. nach TSH-Injektion

* nur schwach signifikanter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert nach 2 × 5 IE und 3 × 5 IE TSH ($0,05 > p > 0,0125$), keine signifikanter Anstieg nach 3 × 10 IE TSH

** bis zu 48 Std. bzw. 72 Std. kein signifikanter Abfall

↓ $0,05 > p > 0,005$

2.3. Bei primären Hypothyreosen dagegen trat erwartungsgemäß kein Anstieg der gemessenen Parameter nach TSH-Injektion auf.

3. Ausmaß des TSH-Effektes

Die maximalen prozentualen Anstiege nach TSH ($\bar{x} \pm s$) betragen bei autonomen Adenomen und Knotenkröpfen mit szintigraphisch unterschiedlich speichernden Bezirken für den 6-Std.-Speicherwert $228 \pm 70\%$, das $PB^{127}J$ $152 \pm 42\%$, das T_4 -J $176 \pm 65\%$, das $\%T_3$ $111 \pm 14\%$ und den Index $202 \pm 92\%$. Der mittlere prozentuale Anstieg des 6-Std.-Speicherungswertes ist am ausgeprägtesten und zeigt den TSH-Effekt am deutlichsten. Die Bestimmung des T_4 -J und des Index des freien Schilddrüsenhormons — der direkten Parameter des Hormonspiegels — erlaubt exaktere Aussagen über die TSH-Antwort als die gegenüber Störfaktoren empfindlichere Bestimmung des $PB^{127}J$. Der T_3 -in-vitro-Test, der die Bindungskapazität für Schilddrüsenhormone im Serum mißt, ist als alleinige Bestimmungsmethode zur Beurteilung des TSH-Effektes ungeeignet.

4. Zeitlicher Verlauf des TSH-Effektes

4.1. Die maximale TSH-Wirkung gemessen an der ^{131}J -Speicherung der Schilddrüse lag, mit Ausnahme von 5 Fällen, nach 6 Std. Das Verhalten der ^{131}J -Speicherungskurven vor und nach TSH-Gaben war nicht einheitlich. Neben einer Beschleunigung des Radiojodumsatzes durch TSH wurde auch eine Verlangsamung des zuvor beschleunigten Umsatzes beobachtet. Dies dürfte auf ein unterschied-

liches funktionelles Verhalten des autonomen Adenoms und besonders des umgebenden Schilddrüsengewebes vor und nach TSH zurückzuführen sein. So kann bei der globalen Messung ein beschleunigter ^{131}J -Umsatz im autonomen, meist dekompenzierten Adenom maskiert werden vom relativ langsamen Umsatz im soeben zur Speicherung angeregten „normalen Schilddrüsengewebe“. Zusätzlich kann ferner durch eine Reutilisation des aus dem autonomen Adenom ausgeschüttelten ^{131}J im stimulierten umgebenden Gewebe eine Verlangsamung der Umsatzraten nach TSH vorgetäuscht werden. In diesen Fällen ist aber das ^{131}J im Serum nach 48 Std. in der Regel erhöht. Auch kann eine Änderung des Impulsratenverhältnisses im Szintigramm zwischen autonomen Adenom und umgebenden Schilddrüsengewebe auf diesen Mechanismus hinweisen.

Unter den insgesamt 49 autonomen Adenomen wurden im Serien-Szintigramm (6, 24 u. 48 Std. nach ^{131}J -Gabe) sechsmal Leerlaufphänomene beobachtet, wobei das frühzeitige Szintigramm nach 6 Std. wesentlich zur Erkennung beitrug.

4.2. Die individuellen *Schilddrüsenhormonspiegel* verhielten sich im zeitlichen Verlauf uneinheitlich. Zwischen der 24. und 48. bzw. 72. Stunde nach letzter TSH-Injektion stiegen die Werte sowohl an, waren unverändert oder fielen ab. Daher kann bei großer Streuung der Einzelwerte statistisch ein Absinken des Hormonspiegels nicht ausreichend gesichert werden. Mit Meßzeiten zwischen der 6. u. 24. Stunde nach letzter TSH-Injektion wird die TSH-Antwort am sichersten erfaßt. Spätere Messungen sind durchaus noch verwertbar.

5. *Stimulation von T_4 -J und ^{131}J -Aufnahme*

Wir prüften die Korrelation des Anstieges des Thyroxinspiegels und der 6-Std.- ^{131}J -Speicherung und fanden keinen Zusammenhang. Besonders bei sekundären Hypothyreosen war der *Anstieg der ^{131}J -Speicherung* viel *ausgeprägter* als der des T_4 -J. Dies ist verständlich, da im atrophischen Schilddrüsengewebe kein größerer Hormonvorrat zur Verfügung steht, der durch TSH ausgeschüttet werden könnte. Der ausgeprägte Anstieg der ^{131}J -Speicherung weist hingegen darauf hin, daß das Schilddrüsengewebe zur Funktion (Hormon-Synthese) angeregt wird.

6. *Ausbleiben des TSH-Effektes*

Bei 6 von 22 dekompenzierten autonomen Adenomen war nach TSH bis zur 48. Stunde kein sicherer Anstieg der Serumhormonwerte und kein Anstieg der initial hohen ^{131}J -Aufnahme zu verzeichnen. Ähnlich verhielten sich auch 2 kompensierte autonome Adenome. Die Diagnose konnte jedoch in allen Fällen durch eine vermehrte Radiojodspeicherung im zuvor supprimierten extranodulären Schilddrüsengewebe gestellt werden. Eine hyperthyrote Struma nodosa mit unterschiedlich speichernden Arealen ließ sich ebenfalls nicht stimulieren. In allen ge-

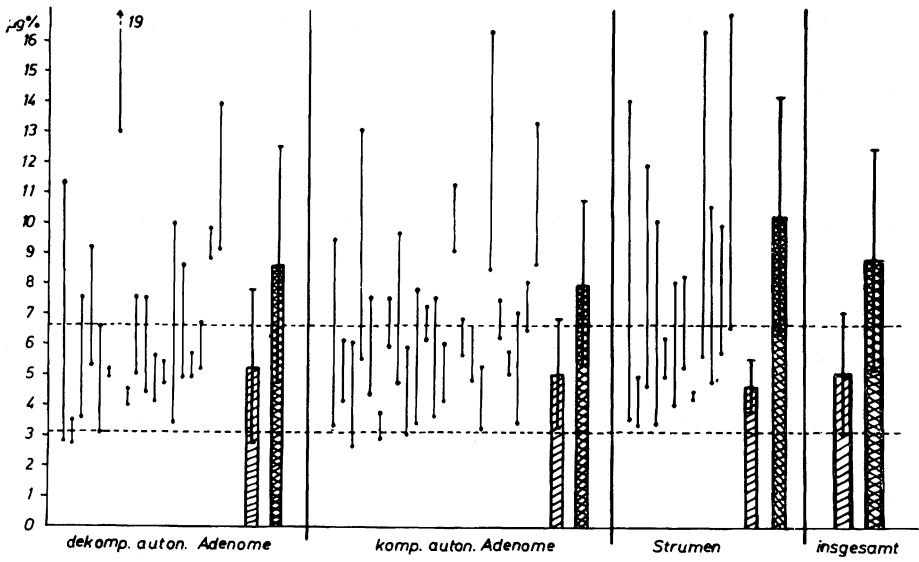


Abb. 1: Ausgangswerte und maximale Anstiege für Thyroxin-Jod nach TSH. Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) für verschiedene Diagnosegruppen sowie Normalbereich.

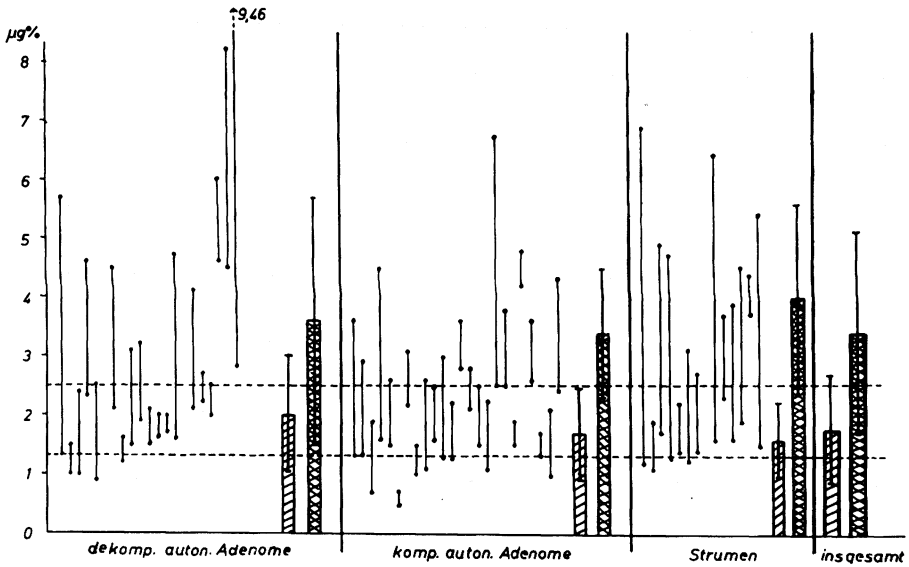


Abb. 2: Ausgangswerte und maximale Anstiege für den Index des freien Schilddrüsenhormons ($T_4\text{-J} \times \%T_3$) nach TSH. Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) für verschiedene Diagnosegruppen sowie Normalbereich.

nannten Fällen waren die radioimmunologisch bestimmten, basalen Serum-TSH-Spiegel erniedrigt oder subnormal (4).

Eine knotige Rezidivstruma mit latenter Hypothyreose wies hingegen erhöhte basale TSH-Werte auf (9,4 $\mu\text{U/ml}$). Die Radiojodaufnahme war hier durch exogenes TSH nur um 40%, die Schilddrüsenhormonwerte nicht zu steigern.

7. Risiken des TSH-Testes

Von der Höhe der basalen Schilddrüsenhormon-Spiegel kann nicht auf das Ausmaß der unter TSH einsetzenden Hormonfreisetzung geschlossen werden. So stiegen z. B. bei einem, zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht toxischen autonomen Adenom und einer blanden Struma nodosa die T_4 -J-Werte auf das Vierfache von 2,8 auf 11,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bzw. von 3,5 auf 14,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, also aus einem niedrig normalen in den eindeutig hyperthyreoten Bereich an (Abb. 1 u. 2).

Der höchste unter TSH gemessene T_4 -J-Wert betrug 19 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei einem toxischen autonomen Adenom und bei einer blanden Struma 16,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (Ausgangswert: 6,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$). Der höchste nach TSH gemessene *Index-Wert* betrug 9,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (Ausgangswert: 2,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) bei einem toxischen dekompensierten autonomen Adenom nach vorangegangener Jodzufuhr (Gallenblasen-Darstellung) (T_4 -J-Anstieg: 5,8 auf 15,6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

In 51% der Fälle mit euthyreoter Ausgangslage stieg der Index in den hyperthyreoten Bereich, in 25% überstieg er sogar einen Wert von 4,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (Abb. 2).

Somit können beim TSH-Test erhebliche Schilddrüsenhormonanstiege ausgelöst werden, die besonders dann zu kritischen und lebensbedrohlichen Situationen führen (thyreotoxische Krise), wenn zuvor bereits eine Hyperthyreose-Symptomatik bestand. Solche Fälle konnten wir leider in den vergangenen Jahren mehrfach beobachten.

Diskussion

Mit der Bestimmung der Anstiege des Schilddrüsenhormonspiegels und der Radiojodaufnahme der Schilddrüse werden zwei verschiedene Komponenten der Wirkung des TSH erfaßt.

1. Die *Ausschüttung* von gespeichertem Schilddrüsenhormon ist der erste meßbare TSH-Effekt (6). Bereits 90—143 Min. nach einmaliger i.m. Injektion von TSH ließ sich ein Anstieg der Schilddrüsenhormone im Serum feststellen (2, 22).
2. Der Anstieg der Radiojodaufnahme als Ausdruck der einsetzenden Schilddrüsenhormonsynthese hingegen weist eine Latenz von 8—10 Std. nach einmaliger TSH-Injektion auf und erreicht ein Maximum zwischen 18 u. 24 Std. Nach wiederholter TSH-Injektion wurde der maximale Effekt jedoch bereits nach 15—18 Std. beobachtet (3). Eine 8—18 Tage lang andauernde Rebound-

phase mit erniedrigten Werten schließt sich an (2, 17). Die erste Phase entspricht einer gesteigerten Syntheseleistung der Schilddrüse (6), die Reboundphase (17) kann als Suppressionseffekt, hervorgerufen durch erhöhte Schilddrüsenhormonspiegel und konsekutives Absinken der endogenen TSH-Sekretion, gedeutet werden (2).

Diese physiologischen Gegebenheiten erklären zwanglos die mögliche *Dissoziation* von Schilddrüsenhormonanstieg und Steigerung der Radiojodaufnahme. So kann nach langfristigem endogenen TSH-Mangel (z. B. bei zentral bedingten sekundären Hypothyreosen, bei langfristig dekompensierten autonomen Adenomen oder nach langfristig hochdosierter Schilddrüsenhormontherapie) das atrophische Schilddrüsen Gewebe nur wenig oder kein Hormon ausschütten. Ein TSH-Effekt läßt sich daher mittels Serumhormonbestimmung kaum oder nur unsicher erfassen, während die TSH-Wirkung am Anstieg der Radiojodaufnahme bereits erkennbar wird (1, 2, 7, 15, 21).

Diesen Mechanismus können wir auch für die dekompensierten autonomen Adenome dieser Serie ohne Hormon-, aber mit Radiojod-Antwort auf TSH annehmen. Den fehlenden oder unzureichenden Anstieg sowohl der Schilddrüsenhormon-Serumwerte als auch der Radiojodaufnahme bei autonomen Adenomen deuten wir als Folge einer hochgradigen Atrophie des extranodulären Gewebes, die nach 2—3tägiger TSH-Gabe noch nicht ausreichend funktionell behoben wurde, obwohl szintigraphisch bereits eine ^{131}J -Speicherung nachweisbar war.

Die geringen und dissoziierten Anstiege bei Knotenkröpfen und knotigen Rezidivstrumen sind als verminderte Funktionsreserve zu deuten (15). Hier waren im Gegensatz zu den obigen Fällen, die kein endogenes TSH im Serum aufwiesen, die basalen TSH-Serumspiegel erhöht. Gleichartige Befunde wurden kürzlich mitgeteilt (16).

Dosisabhängigkeit

Der TSH-Effekt ist dosisabhängig. Nach Einhorn et al. (2) nimmt die Radiojodaufnahme kontinuierlich mit steigenden TSH-Dosen von 0,003—0,025 IE pro kg Körpergewicht zu, darüber hinaus war keine weitere Steigerung zu erzielen. Das Dosiswirkungsplateau war somit nach einer einmaligen Dosis von 1,75 IE TSH i.m. für einen 70 kg schweren Menschen erreicht. Im Gegensatz dazu wurde das Maximum der Hormonausschüttung gemessen am PB^{127}J -Anstieg nach einmaliger Injektion von 0,3 IE/kg Körpergewicht noch nicht erreicht. Diese Ergebnisse wurden von Taunton et al. (21) bestätigt, die bei euthyreoten Patienten nach 1×5 IE TSH i.m. einen maximalen Effekt im Radiojodtest beobachteten. Erst nach 3×5 IE wurden die PB^{127}J -Werte um den Faktor 2 gesteigert und lagen im hyperthyreoten Bereich (21). Die von uns gemessenen Parameter wiesen 24 Std. nach 3×10 IE TSH höhere Anstiege ebenfalls in den hyperthyreoten Bereich auf.

Es ist auch ganz verständlich, daß die Schilddrüsenhormonspiegel durch wiederholte, hohe TSH-Dosen weiter erhöht werden. Auf jede weitere TSH-Injektion erfolgt eine erneute Hormonausschüttung und aufgrund der relativ langen biologischen Halbwertszeit von 6—8 Tagen für Thyroxin tritt eine Kumulation auf, die dann zu immer höheren Serumhormonwerten führt.

Es kann aber nicht Sinn und Ziel eines diagnostischen Testes sein, durch unphysiologische Dosen von TSH eine, wenn auch passagere Überflutung des Organismus mit Schilddrüsenhormon zu provozieren. Bereits Einhorn et al. (2) wiesen darauf hin, daß bedeutend kleinere TSH-Dosen als bisher gebräuchlich klinisch effektive Aussagen erlauben. Dies wurde auch von anderer Seite bestätigt (8, 15, 20). In diese Richtung weisen auch die Untersuchungen von Glanzmann et al. (9), die nach $3 \times 3,3$ IE TSH hohe Anstiege der Radiojodaufnahme und des T_4 bei klinisch gesunden Versuchspersonen erzielten.

Nach den vorliegenden Ergebnissen (1, 2, 6, 7, 15, 21) bedarf es zumindest einer erneuten Diskussion, ob höhere TSH-Dosen als 5 IE Verwendung finden sollten.

Kriterien zur Bestimmung des TSH-Effektes

Zur Erfassung der TSH-Wirkung kann sowohl die Bestimmung der Radiojodspeicherung als auch der Serumhormonspiegel herangezogen werden. Folgende Vorteile der Messung des Radioiodanstieges können angeführt werden: Günstige Dosiswirkungsbeziehung, gute diagnostische Treffsicherheit durch hohe Anstiege im Mittel um den Faktor 2 gegenüber den Ausgangswerten, relativ einfache Bestimmung. Zur Diagnostik des autonomen Adenoms kommt bisher ausschließlich die Diagnostik mit Radionukliden in Betracht. Die Inkorporation strahlender Substanzen muß aber andererseits auch als gravierender Nachteil angesehen werden. Die Vorteile der quantitativen Bestimmung der Schilddrüsenhormone im Serum liegen gerade in der Vermeidung einer Strahlenbelastung des Patienten, die insbesondere in der Pädiatrie bei der Differentialdiagnose der Hypothyreose wünschenswert ist. Weiterhin ist die Anwesenheit des Patienten in Spezial-Laboratorien nicht erforderlich. Blutproben können zur Analyse beliebig verschickt werden. Letztlich liefert der Test mit Bestimmung der Thyroxinspiegel und des Index der freien Schilddrüsenhormone auch dann noch zuverlässige Werte, wenn eine sog. Jodverseuchung vorliegt und damit der Radiojodtest und das $PB^{127}I$ als Parameter ihre Aussagekraft verlieren (22). Nachteilig wirken sich die relativ geringen Anstiege nach niedrigen TSH-Dosen, oder zu hohe Hormonausschüttung nach größeren TSH-Mengen aus. Diagnostische Vorteile lassen sich durch die Bestimmung des absoluten Trijodthyroningehalts im Serum erwarten.

Zeitpunkt der Bestimmung des TSH-Effektes

Als günstigster Zeitpunkt zur Erfassung der TSH-Wirkung aller geprüfter Parameter hat das Intervall zwischen 6. u. 24. Std. p.i. zu gelten (1, 2, 3, 7, 15, 21). Williams et al. (22) beschrieben eine mittlere Gipfelzeit für Thyroxin von 27 Std. nach einmaliger TSH-Injektion von 10 IE. Spätere Messungen, besonders bei sekundären Hypothyreosen, erlauben aber durchaus noch eine Aussage. Dies ist aufgrund einer Thyroxin-Halbwertszeit von 6—8 Tagen verständlich. Kürzere Meßintervalle werden erst dann erforderlich sein, wenn das Gesamttrijodthyronin im Serum routinemäßig bestimmt wird.

Risiken des TSH-Testes

Nebenwirkungen nach TSH-Injektion sind von 2 Seiten zu erwarten: Einmal als Effekt der Schilddrüsenstimulation mit möglicher Erzeugung einer Thyreotoxikose mit den klinischen Leitsymptomen Nervosität, motorische Unruhe, Tachykardie, Vorhofflimmern etc., zum anderen durch die Injektion von Fremdeiweiß mit den Zeichen von Übelkeit, Erbrechen, Urtikaria, Fieber, Schwellung der Parotis und der Submandibulardrüsen. Es wurden sogar Todesfälle beschrieben (7, 21). Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig (21). Auch die von uns gemessenen Anstiege der Serumhormonwerte in den hyperthyreoten Bereich und die klinische Beobachtung von thyreotoxischen Krisen stimmen mit diesen Angaben überein und mahnen zur Vorsicht bei der Anwendung hoher TSH-Dosen (siehe auch 5).

Zusammenfassung

Bei 72 Patienten wurden TSH-Teste mit unterschiedlichen TSH-Dosen durchgeführt und der TSH-Effekt am Anstieg der ^{131}J -Speicherung und des Schilddrüsenhormonspiegels (PB^{127}J , $^0\text{T}_3$, T_4 -J, Index des freien Schilddrüsenhormons) gemessen. Die ^{131}J -Speicherung stieg im Mittel um den Faktor 2 an und konnte durch höhere Dosen als 2×5 IE TSH nicht weiter gesteigert werden, während der Schilddrüsenhormonspiegel durch 3×10 IE TSH weiter erhöht werden konnte. In 50% stieg nach euthyreoter Ausgangslage der Index des freien Schilddrüsenhormons in den hyperthyreoten Bereich an, in 25% überstieg er $4,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, so daß der Test besonders bei autonomen Adenomen gefahrvoll sein kann (thyreotoxische Krisen).

Beide Verfahren sind geeignet, die TSH-Stimulation der Schilddrüse zu erfassen. Ursachen für das Ausbleiben eines erwarteten TSH-Effektes werden diskutiert.

TSH Stimulation of the Thyroid Increase of Hormone Levels and Radioiodine Uptake

TSH tests using different doses of TSH were done in 72 patients, and their effects measured by means of the increase of ^{131}I uptake and of thyroid hormone levels (PBI 131 , %T $_3$, T $_4$ -I, index of free thyroid hormone). ^{131}I uptake increased on the average by a factor of 2 but could not be increased further by doses higher than 2×5 IU of TSH, whereas the thyroid hormone levels could be increased further by 3×10 IU. In 50% of the cases the index of free thyroid hormone moved from a normal value into the hyperthyroid range, in 25% it exceeded $4.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ so that the test may be hazardous, particularly in patients with an autonomous adenoma (thyrotoxic storm).

Both types of measurement are useful for studying the stimulation of the thyroid by TSH. Possible reasons for failures to show the expected TSH effect are discussed.

La stimulation de la thyroïde par le TSH; l'augmentation du niveau hormonal et de la fixation de l'iode radioactif

Sur 72 malades on a effectué des tests de TSH, avec des doses différentes et l'effet a été étudié par mesurage de l'augmentation du niveau hormonal (PB ^{127}I , % T $_3$, T $_4$ -I, Index de l'hormone thyroïdienne libre). La fixation du ^{131}I a été augmenté en moyen par un facteur de 2 et ne pouvait pas être augmentée par des doses plus élevées que 2×5 U.I. TSH tandis que le niveau hormonal a été augmenté d'avantage par une dose de 3×10 U.I. TSH. En 50% des cas euthyroïdien l'index de l'hormone thyroïdienne avait atteint des valeurs hyperthyroïdiens, en 25% il surmontait $4,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Le test peut être dangereux surtout dans des adénomes autonomes (crises thyrotoxicques). Les deux méthodes se prêtent à la détermination de l'effet de stimulation de la thyroïde par le TSH. Les causes d'un manque de l'effet attendu du TSH sont discutées.

Für sorgfältige technische Assistenz danken wir Frau N. Knapp, Frl. H. Krebs, Frl. H. Landeck und Fr. S. Trimborn.

Literatur

- (1) Burke, G.: The Thyrotropin Stimulation Test. *Ann. inter. Med.* 69: 1127 (1968).
- (2) Einhorn, J., L. G. Larsson: Studies on the effect of thyrotropin in human thyroid function. *J. clin. Endocr.* 19: 28 (1959).
- (3) Einhorn, J., G. Wikholm: Effect of repeated thyrotropin doses on the uptake of radioactive iodine by the human thyroid: time — response relations. *Acta endocr.* 37: 457 (1961).

- (4) Erhardt, F., J. Grüner, I. Marschner, C. R. Pickardt, P. C. Scriba: Optimierte radioimmunologische TSH-Bestimmung im Serum: Methode und Interpretation. In Vorbereitung.
- (5) Feine, U.: Autonomes Adenom der Schilddrüse. *Therapiewoche* 17: 735 (1968).
- (6) Field, J. B.: Studies on the mechanism of action of thyroid-stimulating hormone. *Metabolism* 17: 226 (1968).
- (7) Fore, W., J. Wynn: The thyrotropin stimulation test. *Amer. J. Med.* 40: 90 (1966).
- (8) Friis, Th., L. K. Christensen, M. S. Andersen: The value of the thyrotropin stimulation test in the diagnosis of myxoedema. *Acta med. scand.* 163: 507 (1959).
- (9) Glanzmann, Ch., K. P. Braun, W. Horst: Die Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion im Radiojod-Dreiphasen-Studium nach oraler Gabe von TRF. *Dtsch. med. Wschr.* 97: 132 (1972).
- (10) Heinze, H. G., K. W. Frey, J. Lehmann-Brockhaus: Radiojoduntersuchungen der Schilddrüse. Statistische Auswertung von 2021 Radiojod-Speicherungstests im Jodmangelgebiet Südbayern. *Munch. med. Wschr.* 110: 1139 (1968).
- (11) Heinze, H. G., H. W. Pabst, J. Klemm, G. Hör: l-Trijodthyronin-Suppressions-test der Schilddrüse. *Therap. Umschau* 24: 397 (1967).
- (12) Horn, K., J. Habermann, J. Henner, I. Zur Horst, P. C. Scriba: Automatisierte Schilddrüsenhormonanalytik im Serum: T_3 -in-vitro-Test und Gesamtthyroxin (CPB). *Z. Anal. Chem.* 259: 222 (1972).
- (13) Horn, K., J. Henner, P. C. Scriba: Klinisch-chem. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. II. Automatisierter T_3 -in-vitro-Test. *Dtsch. Ges. Klin.-Chem., Mitt.* 2, 1971: 29.
- (14) Horn, K., P. C. Scriba: Klinisch-chem. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. I. Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum ($PB^{127}I$). *Dtsch. Ges. Klin.-Chem., Mitt.* 5, 1970: 3.
- (15) Jefferies, W. Mck., R. P. Levy, J. P. Storaasli: Use of the TSH test in the diagnosis of thyroid disorders. *Radiology* 73: 341 (1959).
- (16) Nelson, J. C., D. E. Johnson, W. D. Odell: Serum TSH levels and the thyroïdal response to TSH stimulation in patients with thyroid disease. *Ann. intern. Med.* 76: 47 (1972).
- (17) Perlmutter, M., S. Weisenfeld, St. Slater, E. Z. Wallace: A study of the mechanism of the inhibition of the thyroid gland induced by ingestion of thyroid substance. *J. clin. Endocr.* 12: 208 (1952).
- (18) Perloff, W. H., L. M. Levy, A. Despopoulos: The use of thyrotropic hormone (TSH) in the diagnosis of myxoedema. *J. clin. Endocr.* 12: 1495 (1952).
- (19) Querido, A., and J. B. Stanbury: The response of the thyroid gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism. *J. clin. Endocr.* 10: 1192 (1950).
- (20) Schneeberg, N. G., W. H. Perloff, L. M. Levy: Diagnosis of equivocal hypothyroidism using thyrotropic hormone (TSH). *J. clin. Endocr.* 14: 223 (1954).
- (21) Taunton, O. D., H. G. McDaniel, J. A. Pittmann: Standardisation of TSH testing. *J. clin. Endocr.* 25: 266 (1965).
- (22) Williams, E. S., R. P. Ekins, S. M. Ellis: Thyroid stimulation test with serum thyroxine concentration as index of thyroid response. *Brit. Med. J.* 4: 336 (1969).

(Anschrift der Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. H. G. Heinze, Dr. med. M. Rettig, Dr. med. K. J. Pfeifer, Dr. med. R. Rothe, Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München, 8 München 2, Ziemssenstraße 1 — Prof. Dr. med. P. C. Scriba, Dr. med. K. Horn, II. Medizinische Klinik der Universität München, 8 München 2, Ziemssenstraße 1.)