

Thyreotropin- Releasing-Hormon

Symposion im Hotel Hilton, Mainz
am 23. April 1971

Vorsitz: **Prof. Dr. F. A. Horster**, Düsseldorf

unter Mitarbeit von

Dr. W. Wildmeister, Düsseldorf

Dr. F. E. Pausch, Frankfurt/Main

Mit 58 Abbildungen und 17 Tabellen



F. K. SCHATTAUER VERLAG · STUTTGART – NEW YORK

Inhaltsverzeichnis

1. Die Chemie des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) · F. ENZMANN	1
Diskussion	
Synthetisches und natürliches TRH	11
Definition und Nomenklatur	11
Pro-Hormon	12
TRH-Halbwertszeit	12
Radioimmunoassay	13
Inaktivierung von TRH	13
TRH-Fraktionen	13
2. Das Verhalten von TSH bei verschiedenen Funktionszuständen der Schilddrüse nach der intravenösen Applikation von TRF · G. ROTHENBUCHNER, J. BIRK, U. LOOS, S. RAPTIS, E. F. PFEIFFER	15
Diskussion	
TRH bei Hypothyreose	23
Stimulationstest	23
3. Effekte von synthetischem TRF bei den verschiedenen Funktionszuständen der Schilddrüse · A. VON ZUR MÜHLEN, J. KÖBBERLING, R. D. HESCH	25
4. Einfluß von synthetischem Thyreotropin-Releasing-Hormon auf den Serum-TSH-Spiegel des Menschen · H. WAGNER, M. HRUBESCH, K. BÖCKEL, H. VOSBERG, G. JUNGE-HÜLSING, W. H. HAUSS	33
5. Die dosisabhängige Zunahme von TSH-Aktivitäten unter (pyro)-Glu-His-Pro-(NH ₂) im McKenzie-Assay, ihre Abhängigkeit von der Blockade mit Thyroxin sowie die potenzierende Wirkung von Vasopressin · L. WEISBECKER, K. SCHEMEL, V. MOKMOL, H. LAHRTZ	45
Diskussion	
Dosis-Wirkungsbeziehungen	49
Stress und TSH	49
TSH-Normalwerte	50
6. Einfluß von synthetischem TRH auf die Sekretion der mit der elektrofocisierenden Elektrophorese auftrennbaren TSH-Fraktionen · H. SCHLEUSENER, F. ADLKOEFER, A. VON ZUR MÜHLEN, L. UHER	51
Diskussion	
TRH bei Kontamination	57
7. Morphokinetische Wirkung von TRH auf die TSH-Zelle der Rattenhypophyse · U. HACHMEISTER	59

Diskussion	
TRH und TSH-produzierende Zellen	65
8. TRF bei der Diagnostik von hypothalamisch-hypophysären Tumoren · C. R. PICKARDT, W. GEIGER, K. HORN, O. A. MÜLLER, A. SOUVATZOGLOU, P. C. SCRIBA	67
Diskussion	
Hypophysenoperationen	79
9. Untersuchungen über den Effekt von TRH auf die Schilddrüsenfunktion · H. BAUER, K. SCHOLZ, G. RICCABONA	81
Diskussion	
TRH-Test	89
TRH-Herstellung und -Resorption	89
Short-feedback-Mechanismus	90
10. Einfluß von synthetischem Thyreotropin-Releasing-Faktor auf den Serum-Thyroxin-Spiegel des Menschen · H. VOSBERG, H. WAGNER, M. HRUBESCH, K. BÖCKEL, G. JUNGE-HÜLSING, W. H. HAUSS	91
Diskussion	
Autonomes Adenom	99
Thyroxin	99
Hydrierungseffekte	99
Nebenwirkung von TRH	100
11. Das Verhalten von peripheren Schilddrüsenparametern nach der i.v. Applikation von TRF bei verschiedenen Funktionszuständen der Schilddrüse · U. LOOS, B. SCHREIBER, J. BIRK, G. ROTHENBUCHNER, E. F. PFEIFFER	101
Diskussion	
TRH-Test: Parameter	107
TRH und TSH	108
Hypophysäre Hypothyreosen	108
12. Experimentelle und klinische Befunde bei der Anwendung von synthetischem Thyreotropin-Releasing-Hormon beim Menschen · K. RETIENE, F. SCHULZ, U. RÖTHIG, V. KIMBEL, S. BANGEL, P. ALTHOFF, K. M. BARTELT, K. SCHÖFFLING	111
Diskussion	
TRH und TSH-pool	119
TRH und Shift-Mechanismus	119
Dauer der TSH-Synthese	119
Verhalten von STH und Cortisol im Plasma nach TRH-Gabe	120
13. Das Verhalten von Radiojod- und Technetium-Aufnahme der Schilddrüse nach der Gabe von synthetischem TRH · J. BIRK, G. ROTHENBUCHNER, W. BÖHM, R. CONRADS, U. LOOS, W. E. ADAM, E. F. PFEIFFER	121

14. Verhalten von absolutem freiem Thyroxin (AFT₄) nach einmaliger Applikation von synthetischem TRH bei Gesunden, Adipösen und Hypophysenstörungen · F. A. HORSTER, W. WILDMEISTER 129

Diskussion

Relation zwischen Körpergewicht und TRH-Dosis 133

15. Der Einfluß von synthetischem Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) auf den Plasmaspiegel von somatotropem Hormon, Cortisol, freien Fettsäuren und Blutzucker · W. WILDMEISTER, H. BETHGE, F. A. GRIES, J. HESSING, F. A. HORSTER, H. G. SOLBACH, W. WIEGELMANN 135

16. Einfluß von synthetischem Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) auf HGH, LH und Insulin im Serum sowie auf den Blutzucker des Menschen · H. WAGNER, M. HRUBESCH, K. BÖCKEL, H. VOSBERG, G. JUNGE-HÜLSING, W. H. HAUSS . . 141

Autorenverzeichnis 147

Sachverzeichnis 149

8. TRF bei der Diagnostik von hypothalamisch-hypophysären Tumoren*

C. R. PICKARDT, W. GEIGER, K. HORN, O. A. MÜLLER, A. SOUVATZOGLOU
und P. C. SCRIBA

Summary

1. *TRF was administered to 8 healthy subjects and to 38 patients with tumors of the anterior lobe of the pituitary gland and/or the hypothalamus, and the TSH levels were determined.*
2. *There was usually no increase in the TSH levels after administration of TRF in patients who were operated because of a hormonally inactive adenoma of the anterior lobe of the pituitary and who had secondary hypothyroidism. In one such case a definite stimulation of TSH by TRF was seen. Hence, reaction to TRF does not absolutely exclude a pituitary-induced secondary hypothyroidism.*
3. *Three patients with tumor or malfunction of the hypothalamus or with craniopharyngioma and secondary hypothyroidism showed a definite increase in the TSH levels after administration of TRF. This is in agreement with the anatomical location of the lesions.*
4. *The preliminary results indicate that TRF might be able to increase stimulation of TSH secretion in patients with untreated but active acromegaly.*

Einleitung

Aufgabe der vorliegenden Untersuchungsserie war es, die Stimulierung der TSH-Sekretion durch den neuerdings verfügbaren Thyreotropin-Releasing Factor (TRF) bei Patienten mit Hypophysenvorderlappen- und hypothalamischen Tumoren zu prüfen. Zugleich sollte die Kinetik von TSH, LH, FSH, PB^{127}I , T_3 - ^{125}J - und ^3H -Cortisol-Eiweißkörperbindung, Cortisol sowie T_3 - und T_4 -Gesamtspiegel im Serum nach einer TRF-Injektion analysiert werden. Diese Mitteilung enthält vorläufige Resultate der Bestimmung von TSH und LH 5 min vor und 30 min nach TRF und die Werte des PB^{127}I und des T_3 -In-

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 51).

vitro-Tests 5 min vor und 24 Std. nach TRF. Untersucht wurden bislang 8 Normalpersonen und 38 Patienten mit HVL- und/oder hypothalamischem Tumor.

Methodik

Stationäre Patienten erhielten unter Grundumsatzbedingungen nach zweimaliger Blutentnahme (–15 min und –5 min) um 9.00 Uhr 500 μg TRF (L-Pyroglutamyl-L-histidyl-L-prolinamid¹) als akute i.v. Injektion. Weitere Blutentnahmen erfolgten nach 5, 10, 20, 30, 60, 120 min und 24 Std. Das Serum wurde, fraktioniert für die einzelnen Bestimmungen, bei -37°C bis zur Messung aufbewahrt.

Die Durchführung der PB^{127}I -Bestimmung (1) und des T_3 -In-vitro-Tests – automatisierte Dextrangelfiltration (2) – wurde bereits beschrieben. – LH und TSH wurden mit der Doppelantikörpermethode (6) bestimmt, und zwar in einer Modifikation von FRANCHIMONT [persönliche Mitteilung, (7)]. Zur Markierung wurde LH von Dr. S. HARTREE, Cambridge, verwendet (Aktivität $5 \times \text{NIH}$ -Standard). Ein weitgehend für LH und HCG spezifischer Antikörper mit geringer Kreuzreaktion gegen TSH und FSH wurde von Kaninchen gewonnen (GEIGER, München). Als Standard diente die 2. IRP-HMG (Second International Reference Preparation. – Human Menopausal Gonadotropin). – Für TSH wurden das Antigen und der Antikörper des NIH, Bethesda, verwendet. Als Standard diente der HTSH-RSA (Human TSH-Research Standard A), NIMR, London.

In den Tab. 1–6 sind Angaben zur Klinik der einzelnen Patienten angeführt. Ein sekundärer Hypogonadismus wurde nach den Werten der LH-Ausscheidung im 24-Std.-Urin (4), nach den hier mitgeteilten LH-Werten im Serum und nach dem klinischen Befund (Libido, Potenz, Periode) unter Berücksichtigung des Lebensalters diagnostiziert. Eine sekundäre NNR-Insuffizienz wurde nach den Ergebnissen der ACTH-Belastung (5), in einigen Fällen auch nach dem Ausfall des Cortisol-Tagesprofils oder der Insulin-Belastung diagnostiziert. Nebennierenrindeninsuffiziente Patienten wurden von ihrer Cortisol-Substitution abgesetzt und, falls erforderlich, mindestens 1–2 Tage vor der TRF-Belastung mit Dexamethason $2 \times 0,25$ mg substituiert. – Eine sekundäre Hypothyreose wurde nach PB^{127}I -, T_3 -¹²⁵J-Werten, sowie nach dem Index $\text{PB}^{127}\text{I} \times \text{T}_3$ -¹²⁵J (2) und der klinischen Symptomatik diagnostiziert. Eine eventuelle Substitution mit Schilddrüsenhormonen wurde mindestens 1 Woche vor der TRF-Belastung abgesetzt; nur die Patienten B. K., M. G. und A. H. (Tab. 2) erhielten Novothyral® bis 24 Std. vor dem Test.

¹) Wir danken den Farbwerken Hoechst AG für die Überlassung der Substanz Hoe 50011.

Tab. 1. »Normal«-personen.

	mIU LH 2. IRP-HMG pro ml		μ U TSH-RSA pro ml		PB ¹²⁷ I normal 3,1-6,8 μ g%		sog. fr. T ₃ - ¹²⁴ J normal 32-42%		PB ¹²⁷ I \times T ₃ - ¹²⁴ J normal 1,33-2,50 μ g%		Angaben zur Klinik
	Zeit				Zeit						
B. R., 31 J., ♀, 170 cm 84 kg	- 5' + 30'	13,7 14,1	4,2 13,3	- 5' + 24 h	4,8 5,2	38,4 35,4	1,84 1,84	keine NNR-Insuffizienz, sog. euthyreote Struma, kein Hypogonadismus.			
Sch. H., 39 J., ♂, 160 cm 64 kg	- 5' + 30'	24,5 19,8	6,2 8,9	- 5' + 24 h	5,4 5,8	34,1 28,5	1,84 1,65	keine endokrine Erkrankung, alkoholinduz. Fettleber, keine Struma.			
M. A., 30 J., ♂, 167 cm 72 kg	- 5' + 30'	20,0 28,0	6,6 16,0	- 5' + 24 h	vers. vers.	31,4 31,7	∅ ∅	normokalzämische Tetanie, alkoholinduz. Fettleber, diffuse Struma.			
W. J., 19 J., ♂, 178 cm 70 kg	- 5' + 30'	22,5 26,0	2,9 15,7	- 5' + 24 h	3,4 4,0	43,5 47,6	1,48 1,90	hyperkinetisches Herzsyndrom, geringe Struma.			
K. F., 35 J., ♂, 164 cm 69 kg	- 5' + 30'	14,2 19,7	2,2 9,6	- 5' + 24 h	4,5 4,6	33,9 34,8	1,53 1,60	leichte chronische Kolitis, keine Struma.			
H. E., 37 J., ♂, 171 cm 79 kg	- 5' + 30'	17,9 23,2	5,0 9,3	- 5' + 24 h	5,0 5,1	36,9 32,6	1,85 1,66	Zustand nach Mumpsmeningitis, keine Struma.			
Sch. G., 22 J., ♂, 173 cm 65 kg	- 5' + 30'	12,6 14,6	1,2 6,2	- 5' + 24 h	5,2 5,3	39,1 28,2	2,03 1,49	diffuse sog. euthyreote Struma.			
K. E., 36 J., ♂, 171 cm 77 kg	- 5' + 30'	16,8 26,0	4,4 46,5	- 5' + 24 h	4,0 3,8	32,1 30,6	1,28 1,16	kein krankhafter Befund.			

Tab. 2. Hormonell inaktive Hypophysenvorderlappen-Adenome postoperativ.

	mIU LH 2. IRP-HMG pro ml		μ U TSH-RSA pro ml		PB ¹²⁷ I normal 3,1-6,8 μ g%		sog. fr. T ₃ - ¹²⁴ J normal 32-42%		PB ¹²⁷ I \times T ₃ - ¹²⁴ J normal 1,33-2,50 μ g%		Angaben zur Klinik
	Zeit				Zeit						
B. K., 55 J., ♂, 173 cm 80 kg	- 5' + 30'	7,5 11,8	3,9 4,0	- 5' + 24 h	1,4 1,2	30,8 30,0	0,43 0,36	sek. NNR- Insuffizienz, sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.			
M. G., 23 J., ♂, 166 cm 60 kg	- 5' + 30'	21,0 16,7	3,0 6,8	- 5' + 24 h	2,6 3,0	29,6 26,1	0,77 0,78	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.			
A. H., 63 J., ♂, 161 cm 66 kg	- 5' + 30'	5,6 1,0	2,9 3,5	- 5' + 24 h	2,8 2,8	28,9 27,6	0,81 0,77	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose-Myxödem, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.			
Sp. M., 59 J., ♀, 154 cm 68 kg	- 5' + 30'	6,4 21,3	4,6 5,0	- 5' + 24 h	3,2 3,0	31,6 33,0	1,01 0,99	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, hypogonadotrop. i. Menopause, transit. Diab. insipidus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.			
E. K., 51 J., ♀, 160 cm 66 kg	- 5' + 30'	23,0 31,0	3,2 14,3	- 5' + 24 h	4,4 4,5	34,1 35,2	1,50 1,58	sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, kein sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.			
W. E., 48 J., ♀, 154 cm 79 kg	- 5' + 30'	9,6 11,5	4,1 4,4	- 5' + 24 h	5,2 6,0	37,8 36,3	1,97 2,18	sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, hypogonadotrop. i. Menopause. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.			
K. F., 62 J., ♂, 172 cm 87 kg	- 5' + 30'	20,4 30,4	4,4 14,0	- 5' + 24 h	2,2 2,4	35,6 36,9	0,78 0,89	keine sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.			
R. F., 40 J., ♂, 182 cm 76 kg	- 5' + 30'	7,6 11,2	2,8 7,0	- 5' + 24 h	3,8 3,6	31,9 31,6	1,21 1,14	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.			
S. H., 54 J., ♂, 180 cm 70 kg	- 5' + 30'	12,8 11,3	1,0 5,5	- 5' + 24 h	4,3 4,3	34,2 35,7	1,47 1,54	sek. NNR-Insuffizienz, auton. Adenom der Schilddrüse, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.			

Tab. 3. Hormonell inaktive Hypophysenvorderlappen-Adenome präoperativ.

	mIU LH		μ U	PB ¹²⁷ I		sog. fr. T ₃ - ¹²⁵ J	PB ¹²⁷ I × T ₃ - ¹²⁵ J	Angaben zur Klinik
	Zeit	2. IRP-HMG pro ml	TSH-RSA pro ml	Zeit	normal 3,1-6,8 μ g%	normal 32-42%	normal 1,33-2,50 μ g%	
W. E., 48 J., ♀, 154 cm 67 kg	- 5' + 30'	13,1 18,1	4,2 10,0	- 5' + 24 h	4,4 4,4	33,9 36,4	1,49 1,60	keine sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.
S. H., 54 J., ♂, 180 cm 81 kg	- 5' + 30'	13,1 18,1	4,7 8,4	- 5' + 24 h	5,6 6,2	39,0 40,0	2,18 2,48	keine sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, auton. Adenom, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.
S. J., 51 J., ♂, 187 cm 75 kg	- 5' + 30'	29,2 51,0	2,5 10,3	- 5' + 24 h	3,2 3,5	32,6 31,5	1,04 1,10	geringe sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, kein sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.
M. K., 43 J., ♂, 172 cm 97 kg	- 5' + 30'	5,6 9,0	2,3 11,6	- 5' + 24 h	4,2 4,2	32,7 32,5	1,37 1,37	keine sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.
W. P., 21 J., ♂, 176 cm 68 kg	- 5' + 30'	22,9 22,0	4,4 7,2	- 5' + 24 h	3,9 3,5	30,4 29,2	1,19 1,02	keine sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.
F. G., 39 J., ♂, 164 cm 58 kg	- 5' + 30'	9,4 13,0	3,9 15,8	- 5' + 24 h	3,8 4,2	30,0 29,6	1,14 1,24	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.
K. R., 22 J., ♂	- 5' + 30'	6,5 5,2	7,0 5,3	- 5' + 24 h	3,4 3,2	33,9 32,0	1,15 1,02	Nelsontumor nach bilateraler Adrenalektomie, sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus.

Tab 4. a) Operierte Kranio-pharyngeome, b) Hypothalamische Prozesse.

	Zeit	mIU LH 2 IRP-HMG pro ml	μ U TSH-RSA pro ml	Zeit	PB ¹²⁷ I normal 3,1-6,8 μ g%	sog. fr. T ₃ - ¹²⁵ J normal 32-42%	PB ¹²⁷ I \times T ₃ - ¹²⁵ J normal 1,33-2,50 μ g%	Angaben zur Klinik
Teil a):								
K. R., 16 J., ♀, 150 cm 40 kg	- 5' + 30'	9,2 9,4	5,6 5,6	- 5' + 24 h	3,6 3,8	37,6 36,7	1,36 1,39	sek. NNR-Insuffizienz, Verdacht auf sek. Hypothyreose, prim. Amenorrhoe, Chiasmasyndrom
M. J., 17 J., ♀, 140 cm 44 kg	- 5' + 30'	5,8 9,8	4,2 51,0	- 5' + 24 h	3,1 3,6	35,8 36,8	1,11 1,32	keine sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, prim. Amenorrhoe, kein HGH nachweisbar. Sella nicht vergrößert, Chiasmasyndrom.
F. U., 18 J., ♀, 126 cm 28 kg	- 5' + 30'	5,6 7,2	3,0 5,8	- 5' + 24 h	2,2 2,2	32,1 31,6	0,71 0,70	keine sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, prim. Amenorrhoe, kein HGH nachweisbar. Sella nicht vergrößert, Chiasmasyndrom.
E. K., 37 J., ♂, 170 cm 69 kg	- 5' + 30'	5,6 2,4	2,8 3,2	- 5' + 24 h	2,4 2,4	37,6 34,6	0,90 0,83	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypo- thyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert.
St. K., 22 J., ♂, 174 cm 113 kg	- 5' + 30'	5,1 4,5	1,3 2,3	- 5' + 24 h	1,6 1,6	30,9 26,1	0,49 0,42	sek. NNR-Insuffizienz (ein- geschränkte Streßfähigkeit), sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadis- mus, Diab. insipidus. Sella obere Normgrenze, Chiasmasyndrom.
St. L., 30 J., ♂, 172 cm 83 kg	- 5' + 30'	5,9 10,4	2,4 2,1	- 5' + 24 h	1,8 1,5	30,4 28,1	0,55 0,42	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypo- thyreose, sek. Hypogonadismus, part. Diab. insipidus. Sella ver- größert, Chiasmasyndrom.
Teil b):								
v. M. A., 17 J., ♂, 160 cm 51 kg	- 5' + 30'	7,2 6,1	2,1 18,4	- 5' + 24 h	3,8 9,0	29,5 38,5	1,12 3,47	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypo- thyreose, sek. Hypogonadismus, part. Diab. insipidus, zerebrale Hypernatriämie (Adipsie).
	- 5' + 30'	6,1 10,5	1,2 9,8	- 5' + 24 h	4,2 4,4	28,9 26,7	1,21 1,17	Cortisol-Substitution, Tegretal®- Behandlung
G. J., 27 J., ♂, 178 cm 83 kg	- 5' + 30'	12,2 12,8	6,7 35,0	- 5' + 24 h	3,7 3,2	32,6 33,1	1,21 1,22	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypo- thyreose, sek. Hypogonadismus, kein Diab. insipidus. Sella normal groß, kein Chiasmasyndrom.
H. G., 29 J., ♂, 160 cm 79 kg	- 5' + 30'	6,1 7,3	3,8 4,5	- 5' + 24 h	3,5 3,6	33,9 29,3	1,19 1,05	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypo- thyreose, sek. Hypogonadismus, Diab. insipidus. Sella normal, Chias- masyndrom b. bestrahltem Glio- zytom.

Tab. 5. Aktive Akromegalien.

	Zeit	mIU LH 2. IRP-HMG pro ml	μ U TSH-RSA pro ml	Zeit	PB ¹²⁵ I normal 3,1-6,8 μ g%	sog. fr. T ₃ - ¹²⁵ J normal 32-42%	PB ¹²⁵ I \times T ₃ - ¹²⁵ J normal 1,33-2,50 μ g%	Angaben zur Klinik
G. A., 31 J., ♂, 182 cm 90 kg	— 5' +30'	9,5 13,2	4,9 13,8	— 5' +24 h	4,2 6,0	42,1 35,4	1,77 2,12	keine sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. HGH erhöht. Sella vergrößert, kein Chiasmasyndrom, keine Struma.
Sch. F., 38 J., ♂, 185 cm 103 kg	— 5' +30'	12,3 17,0	5,9 31,5	— 5' +24 h	7,0 7,1	33,5 33,8	2,35 2,40	keine sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. HGH erhöht. Sella vergrößert, kein Chiasmasyndrom, keine Struma.
W. T., 58 J., ♀, 168 cm 74 kg	— 5' +30'	47,5 42,0	3,8 5,2	— 5' +24 h	vers. vers.	35,4 36,1	∅ ∅	keine sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, kein sek. Hypogonadismus. HGH erhöht. Sella vergrößert, keine Struma.
P. T., 44 J., ♀, 160 cm 67 kg	— 5' +30'	23,0 25,8	15,1 185,0	— 5' +24 h	3,2 3,0	29,5 30,1	0,94 0,90	keine sek. NNR-Insuffizienz, Hypothyreose nach Strumaresektion, kein sek. Hypogonadismus. HGH erhöht. Sella vergrößert.
L. Ch., 39 J., ♀, 171 cm 119 kg	— 5' +30'	21,5 13,4	3,7 15,3	— 5' +24 h	4,8 5,0	27,4 28,5	1,32 1,43	keine sek. NNR-Insuffizienz, Verdacht auf sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. HGH erhöht. Sella vergrößert, kleine Struma.
R. G., 46 J., ♀, 177 cm 71 kg	— 5' +30'	19,5 10,5	5,9 39,5	— 5' +24 h	4,8 5,4	29,3 28,9	1,41 1,56	keine sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, Verdacht auf sek. Hypogonadismus. HGH erhöht. Sella vergrößert, Zustand nach Strumaresektion.
R. F., 48 J., ♂, 181 cm 109 kg	— 5' +30'	13,5 13,4	7,4 22,0	— 5' +24 h	2,6 2,6	26,1 25,6	0,68 0,67	keine sek. NNR-Insuffizienz, Hypothyreose nach Strumaresektion, sek. Hypogonadismus. HGH erhöht. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.

Tab. 6. Behandelte (op.) Akromegalien.

	Zeit	mIU LH 2. IRP-HMG pro ml	μ U TSH-RSA pro ml	Zeit	PB ¹²⁷ I normal 3,1-6,8 μ g%	sog. fr. T ₃ - ¹²⁴ J normal 32-42%	PB ¹²⁷ I \times T ₃ - ¹²⁴ J normal 1,33-2,50 μ g%	Angaben zur Klinik
R. F., 48 J., ♂, 181 cm 109 kg	- 5' +30'	10,5 11,3	5,2 10,4	- 5' +24 h	4,4 4,2	31,2 32,7	1,37 1,37	keine sek. NNR-Insuffizienz, Hypothyreose nach Strumaresektion, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, Chiasmasyndrom.
O. S., 62 J., ♂, 181 cm 76 kg	- 5' +30'	3,4 3,7	3,3 3,7	- 5' +24 h	vers. vers.	31,0 30,8	∅ ∅	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypogonadismus nach ⁹⁰ Y-Implant. in die Sella. LATS-pos. Hyperthyreose mit Ophthalmopathie. Jetzt Zustand nach Strumaresektion (3).
L. G., 32 J., ♂, 181 cm 85 kg	- 5' +30'	11,9 14,2	49,0 70,0	- 5' +24 h	4,2 4,4	38,7 41,1	1,63 1,80	keine sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, kein sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, kein Chiasmasyndrom.
H. O., 54 J., ♀, 150 cm 78 kg	- 5' +30'	2,9 6,9	3,2 4,2	- 5' +24 h	4,0 3,8	23,8 24,8	0,05 0,94	sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, kein Chiasmasyndrom, kleine diffuse Struma.
R. H., 18 J., ♀, 175 cm 110 kg	- 5' +30'	4,4 6,8	4,0 8,0	- 5' +24 h	4,6 4,8	26,7 27,3	1,23 1,31	fragl. sek. NNR-Insuffizienz, sek. Hypothyreose, sek. Hypogonadismus.
G. A., 31 J., ♂, 182 cm 90 kg	- 5' +30'	11,2 13,2	2,2 7,0	- 5' +24 h	4,0 4,4	42,7 38,3	1,71 1,68	keine sek. NNR-Insuffizienz, keine sek. Hypothyreose, kein sek. Hypogonadismus. Sella vergrößert, kein Chiasmasyndrom, keine Struma.

Ergebnisse und Diskussion

Normalpersonen weisen nach TRF-Belastungen, wie Abb. 1 zeigt, mit einer Ausnahme einen Anstieg der TSH-Werte um mehr als $4 \mu\text{U}$ pro ml auf (Tab. 1). – In der Gruppe der wegen eines *hormonell inaktiven Hypophysenvorderlappenadenoms operierten Patienten* steigt die Mehrzahl der TSH-Werte vermindert oder nicht an (Abb. 1). Zwei dieser Patienten (K.F. und E. K., Tab. 2) zeigen aber einen deutlichen TSH-Anstieg, wobei der eine Patient (K. F.) sicher eine sekundäre Hypothyreose hatte. Man kann vermuten, daß hier noch

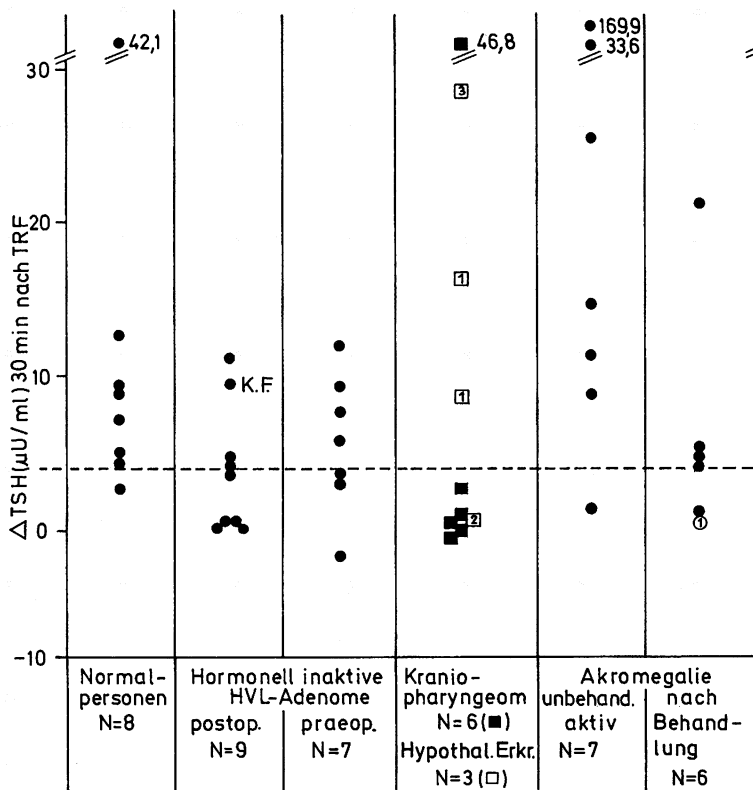


Abb. 1. Zunahme des TSH-Spiegels im Serum ($\Delta\text{TSH-RSA}$), 30 min nach Injektion von $500 \mu\text{g}$ TRF. Die wiedergegebenen Einzelwerte der Patienten wurden durch Subtraktion des -5-min -Wertes vom $+30\text{-min}$ -Wert errechnet. Klinische Einzelheiten der Patienten mit hypothalamischen Tumoren, v. M. A. = [1], H. G. = [2] und G. J. = [3], sind aus Tab. 4 und aus dem Text zu entnehmen, desgl. für den Patienten O. S. = ① (Tab. 6). Die gestrichelte Linie zeigt die vorläufige Grenze, über welche hinaus der TSH-Spiegel von Normalpersonen durch TRF zu stimulieren war.

TSH-produzierendes HVL-Gewebe vorlag, welches nicht durch endogenen, wohl aber durch exogenen TRF stimulierbar ist. Eine Patientin ohne manifeste Hypothyreose (W. E., Tab. 2) war nicht durch TRF stimulierbar.

Die noch *nicht operierten* Patienten mit *hormonell inaktivem HVL-Adenom* (Tab. 3, Abb. 1) lassen keine sichere Beziehung zwischen meist niedrigen aktuellen Schilddrüsenhormonspiegeln ($\text{PB}^{127}\text{I} \times \text{T}_3\text{-}^{125}\text{J}$) und Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRF erkennen. Auch hier darf also angenommen werden, daß in einigen Fällen nur der exogene, nicht aber der endogene TRF das TSH-produzierende HVL-Gewebe erreicht.

Sowohl bei Normalpersonen als auch bei Patienten mit HVL-Adenom ist ein Anstieg des TSH-Spiegels nach TRF (30 min) in der Regel nicht an einem Anstieg des PB^{127}I , des sog. freien $\text{T}_3\text{-}^{125}\text{J}$ oder des Index $\text{PB}^{127}\text{I} \times \text{T}_3\text{-}^{125}\text{J}$ (nach 24 Std.) abzulesen.

Besonders interessiert hat die Frage, ob bei Kraniopharyngeom und bei hypothalamischem Tumor mit sekundärer Hypothyreose durch TRF die TSH-Spiegel zu steigern sind. Bei den Patienten mit operiertem *Kraniopharyngeom* waren 5 Fälle nicht stimulierbar (Abb. 1, Tab. 4); von diesen wiesen allerdings 4 ein sowohl intraselläres als auch supraselläres Wachstum auf. Die eine Patientin (M. J., Tab. 4), deren TSH-Spiegel nach TRF deutlich anstieg, hatte dagegen eine normal große Sella.

Bei den *hypothalamischen Tumoren* oder ungeklärten hypothalamischen Erkrankungen mit symptomatischer HVL-Insuffizienz, z. T. mit Diabetes insipidus (Tab. 4, Abb. 1) ist ein Patient (H. G.) nicht stimulierbar. – Einen deutlichen Anstieg der TSH-Spiegel nach TRF zeigt dagegen der Patient v. M. A., der einen inkompletten Diabetes insipidus mit zerebraler Hyperosmolalität (Adipsie, Diabetes insipidus occultus hypersaliaemicus [8]) und zusätzlicher HVL-Insuffizienz hatte. Bei Wiederholung der TRF-Belastung unter Cortisol-Substitution und Tegretal®-Behandlung seines Diabetes insipidus war ein TSH-Anstieg nachweisbar, jedoch geringer als bei dem 1. Test. – Erheblich zu steigern waren auch die TSH-Spiegel eines Patienten mit HVL-Insuffizienz (Tab. 4) bei normal großer Sella und fehlendem Chiasmasyndrom (G. J.). Hier legt der Ausfall des Tests ebenfalls nahe, einen hypothalamischen Prozeß anzunehmen, der bisher neuroradiologisch noch nicht zu fassen ist.

Die *unbehandelten Akromegalen* (Tab. 5, Abb. 1) zeigen mit einer Ausnahme Anstiege der TSH-Spiegel nach TRF, die größer als diejenigen von Normalpersonen zu sein scheinen. Dieser Befund könnte eventuell im Hinblick auf die Struma (Visceromegalie, direkt durch STH oder durch TSH?) bei Akromegalie (9) interessant sein. Drei dieser Patienten waren allerdings bereits früher strumareseziert worden, so daß die erhöhte TSH-Sekretion auch auf eine primäre Hypothyreose bezogen werden könnte.

Drei der operierten Akromegalen (Tab. 6, Abb. 1) sind normal stimulierbar, 2 dagegen nicht (davon H. O. mit Hypothyreose). Interessanterweise war der TSH-Spiegel des 6. Patienten dieser Gruppe, welcher eine ^{90}Y -Implantation wegen seiner Akromegalie erhalten hatte (O. S., Tab. 6), nicht zu steigern. Die Krankengeschichte dieses Patienten wurde von uns früher bereits publiziert, da er im Anschluß an die ^{90}Y -Implantation bei HVL-Insuffizienz einen LATS-positiven M. Basedow mit schwirrender Struma und beiderseitigem Exophthalmus entwickelte (3).

Einzelne Patienten zeigen nach TRF einen Anstieg der LH-Werte, welcher jedoch nicht den TSH-Anstiegen parallel geht. Methodische Fehler oder Spontanschwankungen in der z. T. beobachteten Höhe sind ausgeschlossen (7). Eine Erklärung dieser in einigen Fällen beobachteten LH-Anstiege nach TRF ist z. Z. nicht möglich.

Zusammenfassung

1. Die TSH-Spiegel nach TRF-Injektion von 8 Normalpersonen und 38 Patienten mit Hypophysenvorderlappen- und/oder hypothalamischem Tumor wurden untersucht.
2. Patienten, welche wegen eines hormonell inaktiven Hypophysenvorderlappadenoms operiert waren und eine sekundäre Hypothyreose aufwiesen, zeigen meist keinen Anstieg des TSH-Spiegels nach TRF. In einem solchen Fall fand sich allerdings eine eindeutige Stimulation der TSH-Spiegel durch TRF, so daß also das Ansprechen auf TRF eine hypophysäre Ursache einer sekundären Hypothyreose nicht sicher ausschließt.
3. Drei Patienten mit hypothalamischem Tumor oder Prozeß bzw. Kranio-pharyngeom und mit sekundärer Hypothyreose zeigten deutliche Anstiege der TSH-Spiegel nach TRF, welche mit der anatomischen Lokalisation der Läsion übereinstimmten.
4. Vorläufige Ergebnisse sprechen für eine erhöhte Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRF bei aktiver, nicht behandelter Akromegalie.

Literatur

- (1) HORN, K., P. C. SCRIBA: Klinisch-chemische Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. I. Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum (PB ^{127}I). Dtsch. Ges. Klin.-Chem. Mittel. No. 5: 3 (1970).
- (2) HORN, K., J. HENNER, P. C. SCRIBA: Klinisch-chemische Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. II. Automatisierter T_3 -in vitro-Test. Dtsch. Ges. Klin.-Chem. Mittel. No. 2: 29 (1971).
- (3) PICKARDT, C. R., P. C. SCRIBA: Schilddrüsenwachstum und Schilddrüsenüberfunktion bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Dtsch. med Wschr. 95: 2166 (1970).

- (4) SOUVATZOGLOU, A., P. BOTTERMANN, E. DIRR, C. R. PICKARDT, K. SCHWARZ: »Quantitative« immunochemische LH-Bestimmung im Urin bei Normalpersonen und bei Patienten mit Hypophysentumoren. *Klin. Wschr.* 49: 215 (1971).
- (5) KLUGE, F., A. C. GERB, N. BOSS, R. FAHLBUSCH, P. C. SCRIBA: Eine verbesserte fluorimetrische Cortisol-Bestimmung im Serum: Diagnostische Bedeutung und therapeutische Folgerungen bei NNR-Insuffizienz. *Klin. Wschr.* 48: 929 (1970).
- (6) FRANCHIMONT, P.: Radio-immunoassay of gonadotropic hormones. In: Protein and polypeptide hormones. M. MARGOULIES, ed. Excerpta medica Foundation, Intern. Congr. Ser. 161, Amsterdam (1968).
- (7) GEIGER, W., R. KAISER, P. FRANCHIMONT: Comparative radioimmunological determination of HCG, HPL, STH and TSH in fetal and maternal blood after delivery. *Acta endocr. (Kbh.)* (In print, 1971).
- (8) RICHNER, K.: Diabetes insipidus occultus. Ein Fall von Diabetes insipidus occultus hypersalaemicus nach Kraniopharyngeom-Operation mit akut-progredienter Hypernatriämie, hyperosmolarem Koma und hypokaliämischer Paralyse. *Schweiz. med. Wschr.* 100: 2100 (1970).
- (9) SCRIBA, P. C., K. SCHWARZ: Hypothalamus und Hypophyse. In: W. SIEGENTHALER: *Klinische Pathophysiologie*. S. 252. Thieme, Stuttgart 1970.