

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie

Direktor: Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum

**Vergleich unterschiedlicher Diagnosekriterien
zur Erfassung einer latenten zentralen Hypothyreose –
Bedeutung von Referenzbereichen für Thyroxin, Thyronin
und Thyreotropin im Thyreoliberin-Test**

D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Maren A. Sell

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Willenberg

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Hänggi

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	6
1.1	Physiologie der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse	6
1.2	Thyroxin-bindendes Globulin	7
1.3	Funktion der Schilddrüsenhormone	8
1.4	Altersabhängige Veränderungen	8
1.5	Ursachen einer hypothyreoten Stoffwechsellaage	9
1.6	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	9
1.7	Diagnostik der thyreotropen Insuffizienz	10
1.8	Fragestellung	12
II.	Material und Methoden	14
2.1	Studiendesign	14
2.2	Patientenkollektiv	14
2.2.1	Referenzwerte	14
2.2.2	Zentrale Hypothyreose	16
2.3	Definition von Funktionsstörungen	20
2.4	TRH-Test	21
2.5	Methodik	21
2.6	Statistik	22
III.	Ergebnisse	23
3.1	Referenzbereich	23
3.1.1	Altersabhängige Unterschiede	25
3.1.2	Geschlechtsabhängige Unterschiede	26
3.2	Formel	26
3.3	Zentrale Hypothyreose	27
3.4	TRH-Test	27

IV.	Diskussion	30
4.1	Referenzbereich	30
4.1.1	Altersabhängige Unterschiede	31
4.1.2	Geschlechtsabhängige Unterschiede	31
4.2	Formel zum TSH-Anstieg	32
4.3	Definition der zentralen Hypothyreose	32
4.4	Störgrößen bei Durchführung des TRH-Tests	34
4.5	Studiendesign	35
4.6	Schlussfolgerung	37
V.	Zusammenfassung	38
VI.	Danksagung	39
VII.	Literaturverzeichnis	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Thyroxin-bindendes-Globulin_____	7
Abbildung 2:	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz_____	10
Abbildung 3:	Einschlusskriterien Referenzgruppe_____	15
Abbildung 4:	Einschlusskriterien „Zentrale Hypothyreose“_____	17
Abbildung 5:	Verteilung von fT4, fT3, bTSH und stTSH in Referenzgruppe_____	23
Abbildung 6:	Referenzbereiche Vergleich mit Universitätsklinikum_____	24
Abbildung 7:	Altersabhängige Verteilung von fT4, fT3, bTSh und stTSH_____	25
Abbildung 8:	Thyroliberin-Test in Abhängigkeit von basalem TSH-Wert_____	29

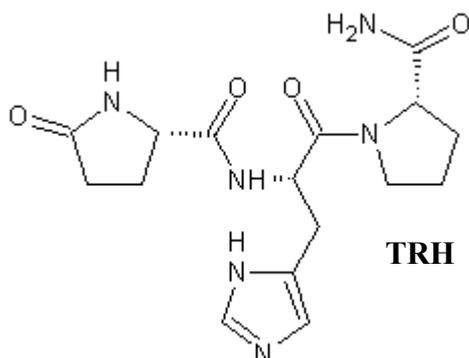
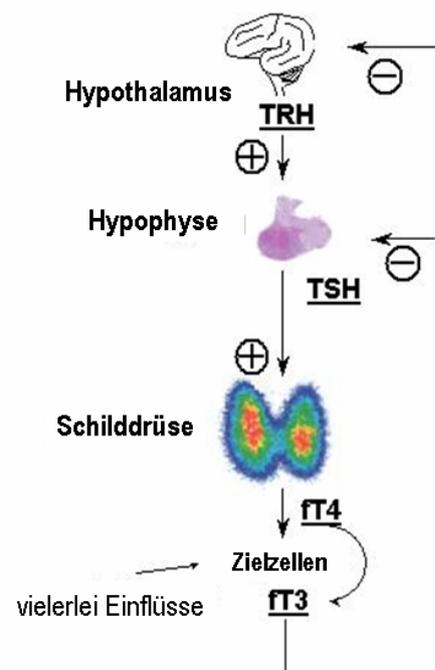
Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Latente vs. Manifeste primäre Hypothyreose_____	11
Tabelle 2:	Ausschlusskriterien Referenzgruppe_____	16
Tabelle 3:	Hypophysen- und Hypothalamuserkrankungen „Zentrale Hypothyreose“_____	18
Tabelle 4:	Unterschiede Gruppe A – C / Referenzgruppe_____	19
Tabelle 5:	Geschlechtsabhängigkeit in Referenzgruppe_____	26
Tabelle 6:	Funktion der thyreoidalen Achse Gruppe A – C _____	27
Tabelle 7:	Thyroliberin-Test Gruppe A – C_____	28

I. Einleitung

1.1. Physiologie der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

Der Hypothalamus liegt an der Basis des Diencephalons. Zusammen mit der Hypophyse koordiniert der Hypothalamus als übergeordnetes neuroendokrines Zentrum viele lebensnotwendige körperliche und psychische Vorgänge, er ist das wohl wichtigste Steuerzentrum des vegetativen Nervensystems. Der Hypothalamus unterliegt Einflüssen von Neurotransmittern des limbischen Systems, der Großhirnrinde und der Formatio reticularis. Im Hypothalamus werden Releasing- und Inhibiting-Hormone zur Regulation der Hypophysenvorderlappen-Funktion gebildet. Eines der im Hypothalamus gebildeten Releasing-Hormone ist das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH). Die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin wird über einen komplexen Regelkreis gesteuert, in dem der Hypothalamus, die Hypophyse und die Schilddrüse eingebunden sind. Das im Hypothalamus gebildete TRH stimuliert Zellen im Hypophysenvorderlappen (HVL) zur Ausschüttung des Thyreotropins (Thyreoida-Stimulating, Hormone, TSH). TSH fördert die Synthese der Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin in der Schilddrüse. Diese gelangen auf dem Blutweg unter anderem auch zum Hypothalamus und zur Hypophyse zurück und vermindern dort über ein negatives Feedback die Freisetzung des Releasing-Hormons TRH und des glandotropen Hormons TSH¹. Das negative Feedback scheint vor allem die Hypophyse zu betreffen, sowohl Trijodthyronin als auch Thyroxin sind dazu befähigt^{2,4}.



Da eine TRH-Konzentrationszunahme im Blut innerhalb weniger Minuten die Thyreotropinfreisetzung aus der Hypophyse bewirkt, kann chemisch synthetisiertes TRH zur Untersuchung der hypothalamisch-hypophysären Schilddrüsenachse verwendet werden^{5,6}.

1.2. Thyroxin-bindendes Globulin

Auf Grund ihrer schlechten Wasserlöslichkeit werden die Schilddrüsenhormone im Blut überwiegend an Proteine gebunden transportiert, wie vor allem an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), aber auch bei Vorliegen sehr hoher Hormonspiegel an Transthyretin oder Albumin. Die Trägerproteine dienen als Pufferreservoir, welches eine kontinuierliche Hormonzufuhr an die Gewebe bei Fluktuationen der Hormonsekretion erlaubt.

Der TBG-Spiegel steigt bei erhöhten Östrogenspiegeln auf Grund der Biosynthesesteigerung in den Hepatozyten an und fällt bei Behandlung mit Androgenen oder anabolen Steroiden, bei Leberzirrhose oder beim nephrotischen Syndrom auf Grund des renalen Proteinverlustes ab (siehe Abbildung 1). Sinkt die TBG-Konzentration im Plasma, so kommt es kompensatorisch zu einem Anstieg des Transthyretins. Zu 99% sind T4 und T3 im Blut an TBG gebunden und damit biologisch unwirksam. Nur 0,03% des T4 und 0,3% des T3 liegen im Plasma in freier Form vor. Daher ist es für die weitaus überwiegende Anzahl an Fragestellungen sinnvoll, die freien Hormonkonzentrationen zu bestimmen.

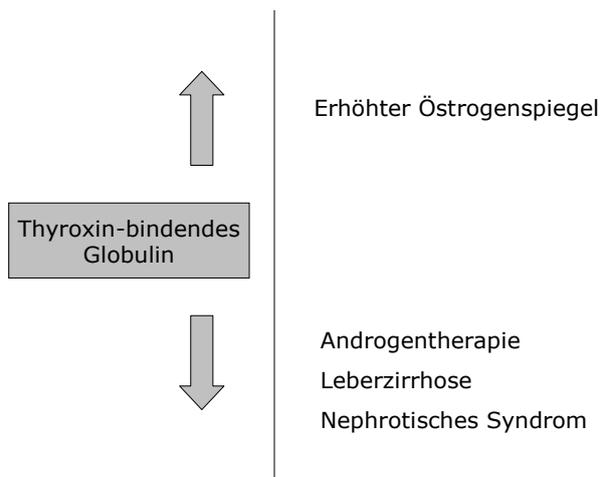


Abbildung 1

Diese Abbildung zeigt die TBG-Konzentration verändernde Faktoren. TBG = Thyroxin-bindendes Globulin.

Da bei normalen Serumspiegeln ft_3 etwa fünffach wirksamer als ft_4 ist, wird ft_3 als das biologisch wirksame Hormon bezeichnet; das in der Peripherie aus T4 gebildete reverse T3 (rT_3) ist unwirksam. Nur 10-20% des im Blut vorhandenen Trijodthyronins entstammen direkt der Schilddrüse, 80-90% entstehen in peripheren Geweben durch die intrazelluläre Veränderung von Thyroxin^{7, 8}; und werden dann wieder in die Zirkulation abgegeben. Etwa 30% des T4 werden in T3 und 40% in rT_3 umgewandelt. Bei Störungen der peripheren T4-Dejodierung kann es auch zu einem isolierten Abfall des Plasma-T3-Spiegels kommen.

1.3. Funktion der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone steigern dosisabhängig den Energieumsatz. Durch ihre glykogenolytische und glukoneogenetische Wirkung sind sie milde Insulin-Antagonisten. Außerdem wirken sie lipolytisch, bei erhöhten Hormonkonzentrationen katabol, bei physiologischen Konzentrationen auch anabol. Im Gewebe steigern sie die Ansprechbarkeit auf Katecholamine, welche wiederum den Effekt der Schilddrüsenhormone verstärken.

1.4. Altersabhängige Veränderungen

Mit zunehmendem Alter nehmen sowohl der radioaktive Jod-Uptake^{9, 10}, als auch die Produktionsrate von Thyroxin¹¹ ab. Auch der Trijodthyronin-Spiegel sinkt mit zunehmendem Alter; bei Männern um 20%, bei Frauen um 10%^{12, 13}. Das ist allerdings nicht auf eine Abnahme der Produktion von T3 in der Schilddrüse zurückzuführen, sondern liegt an einer Abnahme der peripheren Konversion von T4 zu T3⁷. Zusätzlich beobachteten sowohl andere Arbeitsgruppen als auch wir, dass sowohl basale TSH-Spiegel als auch die TSH-Antwort auf TRH im TRH-Test ebenfalls altersabhängig abnehmen¹²⁻¹⁶. Da in jeder Säugetierzelle Rezeptoren für Schilddrüsenhormone exprimiert werden, vermutet man, dass eine herabgesetzte Schilddrüsenfunktion den Alterungsprozess vermitteln oder sogar ein ausschlaggebender Grund für Altersprozesse sein kann. Mariotti et al. zeigte verschiedene Mechanismen auf, die zum Verlust der Schilddrüsenfunktion während des Alterungsprozesses führen können: verminderte TSH-Konzentrationen, eine Störung der peripheren 5'-Deiodinase oder ein rT3-Anstieg aufgrund einer nicht-thyreoidalen-Erkrankung¹⁷. Auch ernährungsbedingte Einflüsse werden diskutiert, eine verminderte Kalorienzufuhr zum Beispiel reduziert die T3-Konzentration im Blut bei Tieren, und Danforth et al. zeigten, dass auch bei Menschen Unterernährung zum Low-T3-Syndrom führen kann¹⁸⁻²¹.

1.5. Ursachen einer hypothyreoten Stoffwechsellaage

Bei hypothyreoter Stoffwechsellaage werden die primäre, sekundäre und tertiäre Hypothyreose unterschieden.

Von einer primären Hypothyreose wird gesprochen, wenn die zur hypothyreoten Stoffwechsellaage führende Funktionsstörungen in der Schilddrüse selbst liegt. Dies kann beispielsweise im Rahmen einer Autoimmunthyreoiditis der Fall sein.

Ursächlich für eine sekundäre Hypothyreose wäre typischerweise eine Hypophysenerkrankung, die zu einer verminderten Ausschüttung von TSH führt ²². Aber auch eine reduzierte Bioaktivität des in der Hypophyse produzierten TSHs kann zu einer verminderten Stimulation der normalen Schilddrüse führen und dadurch eine hypothyreote Stoffwechsellaage bedingen ^{23,24}.

Bei der tertiären Hypothyreose kommt es aufgrund einer Störung der Hypothalamusfunktion zu verminderter Ausschüttung von TRH, was über oben beschriebenen Regelkreis auch zu einer verminderten Ausschüttung der peripheren Schilddrüsenhormone und somit hypothyreoten Stoffwechsellaage führen kann.

1.6. Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Die Funktion des Hypophysenvorderlappens kann durch Störungen auf hypophysärer (primäre Hypophysenvorderlappeninsuffizienz) oder hypothalamischer Ebene (sekundäre Hypophysenvorderlappeninsuffizienz) verändert werden. Die Prävalenz der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bei Erwachsenen liegt bei ungefähr 45/100000 mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 4/100000 pro Jahr ²⁵. Ursächlich für eine primäre Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sind in 30-70% der Fälle Traumata durch Operationen oder Unfälle ²⁶, eine sehr häufige Ursache sowohl für die primäre als auch sekundäre Hypophyseninsuffizienz stellen raumfordernde Prozesse der Hypophysen-Hypothalamus-Region dar. Unter den Hypophysentumoren finden sich hormonaktive oder -inaktive Hypophysenadenome und Kraniopharyngeome als häufige Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz. Seltenerer Auslöser sind Germinome, Meningeome oder Metastasen. Auch vaskuläre Prozesse sowie entzündlich-infiltrative Erkrankungen, wie beispielsweise Tuberkulose, Sarkoidose oder die Autoimmunhypophysitis können eine primäre Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bedingen (siehe Abbildung 2).

Ist eine intraselläre Raumforderung Grund für die Hypophyseninsuffizienz, werden in der Regel zunächst die somatotrope und gonadotrope Funktion gestört. Erst bei einer ausgeprägten Schädigung der Hypophyse werden auch die thyreotrope und kortikotrope Funktion gestört.

Die sekundäre Hypophysenvorderlappeninsuffizienz wird bei hypothalamischen Störungen oder suprasellären Raumforderungen durch eine Störung der Sekretion so genannter Releasing-Hormone ausgelöst bzw. die Kommunikation zwischen Hypothalamus und Hypophyse behindert.

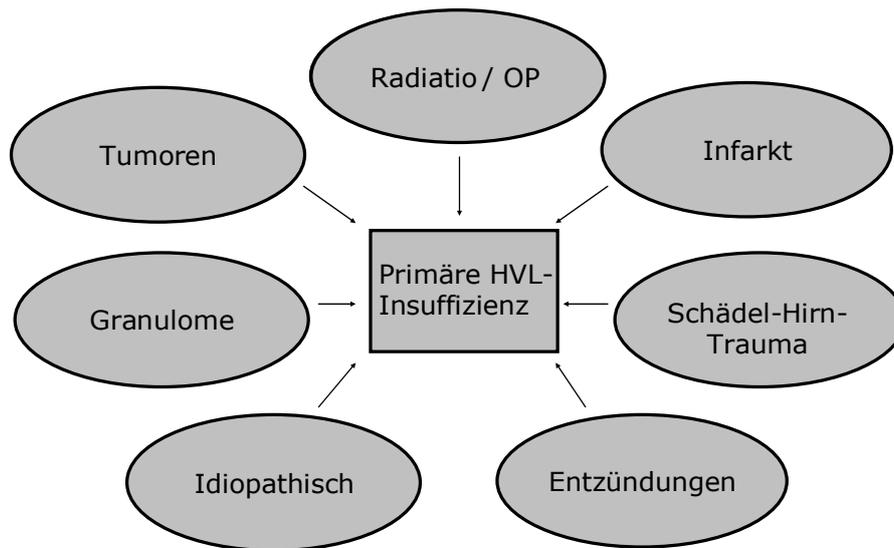


Abbildung 2

Diese Abbildung zeigt die vielfältigen Ursachen der primären Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. HVL = Hypophysenvorderlappen.

1.7. Diagnostik der thyreotropen Insuffizienz

Die Diagnose einer thyreotropen Insuffizienz beruht im Wesentlichen auf der Bestimmung des basalen TSH-Spiegels und der peripheren Konzentration von freiem Thyroxin (fT4) ^{26, 27}. Zusätzlich können aber auch die freie Trijodthyronin-Konzentration und die Stimulierbarkeit von TSH durch das Releasing-Hormon TRH mit Hilfe des TRH-Tests untersucht werden.

Freie Schilddrüsenhormone

Die Bestimmung der freien, also nicht an das Thyroxin-bindende Globulin oder andere Proteine gebundene, Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin kann in entsprechender Kombination mit dem basalen TSH-Wert zu der Diagnosestellung einer manifesten Hypo- oder Hyperthyreose führen.

Bisher wurde eine sekundäre Hypothyreose diagnostiziert, wenn die fT4-Konzentration im Blut in zwei unabhängigen Messungen niedrig-normal ist, was allerdings auch zu einer Hypothyreose bei Patienten mit primärer Schilddrüsenerkrankung passen kann^{1, 22, 23, 28-36}. Laut Auernhammer et al. präsentiert sich die manifeste sekundäre Hypothyreose immer mit erniedrigten freien T4-Werten und in 75% der Fälle ebenfalls mit erniedrigten fT3-Werten. Der basale TSH-Wert ist – gemessen an den fT4-Werten – ungewöhnlich niedrig³⁷. Für die latente zentrale Hypothyreose sind Diagnosekriterien bisher leider nur unzureichend definiert.

Basales TSH

Der basale, das heißt nicht durch Stimulationsverfahren angeregte TSH-Wert ist, gemessen mit Assays der dritten und vierten Generation, ein empfindlicher Schilddrüsenfunktionsmarker. Der basale TSH-Wert kann bei intakter Hypophysenfunktion bereits eine Funktionseinschränkung der Schilddrüse anzeigen, wenn die freien Schilddrüsenhormone noch im Normbereich liegen (siehe Tabelle 1). Doch der TSH-Spiegel wird nicht nur durch Rückkopplungsmechanismen der Schilddrüsenhormone verändert, sondern auch von Hypophysen- oder Hypothalamusfunktionsstörungen beeinflusst.

Latente primäre Hypothyreose

- freies T4, freies T3: normal
- basales TSH: erhöht

Manifeste primäre Hypothyreose

- freies T4, freies T3: erniedrigt
- basales TSH: erhöht

Tabelle 1

Diese Tabelle zeigt den Unterschied in den basalen TSH-, fT4- und fT3-Spiegel zwischen der latenten und der manifesten primären Hypothyreose.

TRH-Test

Vor Entwicklung der ultrasensitiven Dritt- und Viertgenerations-TSH-Assays reichte die alleinige Bestimmung der basalen TSH-Konzentration im Serum meist nicht aus, um eine zuverlässige Aussage über die Schilddrüsenfunktionslage zu erhalten. Die Empfindlichkeit der Assays war damals zu gering, um im unteren Normbereich liegende TSH-Werte von bereits erniedrigten TSH-Werten zu differenzieren. Der TRH-Test erwies sich in dieser Zeit als sehr nützlich, da er eine Überführung der niedrigen, nicht messbaren TSH-Werte in einen messbaren Bereich nach Stimulation im Rahmen des TRH-Tests möglich machte. Der TRH-Test wurde erstmals 1969 nach der Einführung des synthetischen TRHs eingesetzt^{5, 6}. Er gehörte zum Standardrepertoire der Schilddrüsendiagnostik und wurde als diagnostisches Mittel vor allem bei Patienten mit sekundärer Hypothyreose und primärer Hyperthyreose

eingesetzt, auch wurde er häufig in der Diagnostik latenter Schilddrüsenfunktionsstörungen genutzt^{6, 23, 29, 38 39}. In der Diagnostik der primären Hyperthyreose wurde er nach Entwicklung der ultrasensitiven TSH-Assays, welche die erwünschte, bis auf das Hundertfache gesteigerte Empfindlichkeit im untersten Bereich leisten, durch die Bestimmung des basalen TSH-Werts ersetzt^{35, 40-42}. Bei einem im „Graubereich“ liegenden basalen TSH-Wert, aber auch in der Diagnostik der sekundären Hypothyreose, bei der der basale TSH-Wert sowohl niedrig (8-19%), normal (70-84%) oder sogar erhöht (8-11%) sein kann, wird der TRH-Test auch heute noch eingesetzt, um die Stimulierbarkeit der Hypophyse zu testen^{34-36, 43-46}. In der Standarddiagnostik wird mittlerweile auf den TRH-Test verzichtet; nur wenn die Bestimmung des basalen TSH-Werts keine Klärung erlaubt und eine sekundäre oder tertiäre Schilddrüsenfunktionsstörung vermutet wird, wird noch auf den TRH-Test als diagnostisches Mittel zurückgegriffen.

Interpretation des TRH-Tests

Ein pathologisch positiver TRH-Test gibt einen Hinweis auf eine latente bzw. manifeste Schilddrüsenunterfunktion. So sind bei der primären Hypothyreose die basalen TSH-Werte erhöht, die fT4-Werte erniedrigt und der TSH-Anstieg als Reaktion auf die TRH-Gabe übermäßig (20-24 mU/l).

Ein negativer TRH-Test, also ein fehlender Anstieg des TSH nach TRH-Gabe, ist allein genommen vieldeutig und bedarf einer weiteren Abklärung. Sind die fT4-Werte gleichzeitig erhöht, kann dies auf eine primäre Hyperthyreose hinweisen. Auch bei normalen fT4-Werten im Blut kann der TRH-Test negativ ausfallen – so zum Beispiel bei einer mäßiggradigen Autonomie mit noch euthyreoter Stoffwechsellage. Wenn fT4 hingegen erniedrigt ist und der TRH-Test negativ, kann dies für eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (sekundäre Hypothyreose) sprechen, wird jedoch nur in 35-55% der Patienten mit sekundärer Hypothyreose beobachtet^{23, 27, 47, 48}.

1.8. Fragestellung

In der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erfolgte bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen eine standardisierte Untersuchung der Hypophysenvorderlappenfunktion. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse dieser standardisierten Funktionsdiagnostik im Hinblick auf die thyreotrope Achse in einer retrospektiven Analyse ausgewertet.

Außerdem wurden in Zusammenarbeit mit der endokrinologischen Gemeinschaftspraxis von Professor Dr. Tharandt, Dr. Cissewski und PD Dr. Quadbeck in Düsseldorf mit denselben Assays Daten

gesammelt, um die allgemein gültigen Normbereiche der Schilddrüsenhormone kritisch zu beurteilen und gegebenenfalls zu korrigieren, sowie die altersabhängige Entwicklung der Schilddrüsenfunktion zu untersuchen.

Dabei stand die Beantwortung folgender Fragen im Mittelpunkt:

- Sind die freien Schilddrüsenhormone, das basale TSH und die hypophysäre TSH-Reserve abhängig vom Alter?
- Gibt es eine mathematische Funktion, mit der man einen normalen TSH-Anstieg nach TRH-Gabe vorhersagen kann?
- Welche Aussagekraft besitzt das basale TSH in der Beurteilung der thyreotropen Funktion?
- Ist die Durchführung des TRH-Tests zur Beurteilung der thyreotropen Funktion notwendig oder reicht die Bestimmung des TSH-Basalwertes aus?
- Welche Diagnosekriterien sind für eine sekundäre Hypothyreose am besten geeignet?

II. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Erhebung von Daten aus Archivakten einer endokrinologischen Praxis und des Universitätsklinikums Düsseldorf. Ein Ziel war es eine Formel zu finden, die den TSH-Anstieg 30 Minuten nach TRH-Gabe in Abhängigkeit von den freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei normalen Individuen vorhersagen kann und diesen Test mit anderen Möglichkeiten der Diagnostik einer zentralen Hypothyreose zu vergleichen. In einer Kohorte von Gesunden wurden Referenzbereiche für freies Thyroxin, freies Trijodthyronin, basales und stimuliertes TSH ermittelt. Ferner wurden die alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede in den Hormonkonzentrationen untersucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Diagnostik einer zentralen Hypothyreose wurden ermittelt und diese Kriterien wurden bei Patienten angewendet, bei denen Schilddrüsenerkrankungen ausgeschlossen werden konnten.

2.2. Patientenkollektiv

2.2.1. Referenzwerte

Für die Analysen konnten insgesamt 1820 TRH-Tests gesammelt werden. 445 dieser Tests wurden im Universitätsklinikum Düsseldorf bei Patienten mit bekannter Hypophysen- oder Hypothalamuserkrankung durchgeführt, bei den übrigen 1375 der 1820 Patienten waren keine akuten oder chronischen Erkrankungen bekannt, die Labordiagnostik erfolgte in einer endokrinologischen Praxis in Düsseldorf.

Bei allen Patienten wurden eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung durchgeführt und im Blut die freien T4- und T3-Spiegel, die basale TSH (bTSH) Konzentration und die TSH Konzentration 30 Minuten nach TRH-Gabe (stTSH) bestimmt.

Eingeschlossen für die Auswertung zur Bestimmung von Referenzbereichen für fT4, fT3, bTSH und stTSH und Untersuchung altersabhängiger sowie geschlechtsabhängiger Veränderungen in den Hormonkonzentrationen wurden 385 der 1375 Patienten (77,6% weiblich, 22,4% männlich). Diese Patienten wiesen normale Schilddrüsenhormonwerte auf, labordiagnostisch waren keine Autoantikörper und schilddrüsenultraschallgraphisch keine Läsionen, mit Ausnahme singulärer Zysten von einer Größe

kleiner als 5 mm, nachweisbar; zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen keine Schilddrüsen- oder Hypophysenerkrankungen vor, es erfolgte keine Einnahme von Schilddrüsenhormon oder Thyreostatikum.

In diesem Kollektiv wurden auch die Analysen zur Berechnung der Formel durchgeführt, mit der man den TSH-Anstieg nach Verabreichung von TRH vorhersagen kann.

Abbildung 3 illustriert, wie das Kollektiv der 385 Patienten zustande kam. Die zum Ausschluss aus diesem Kollektiv führenden Erkrankungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

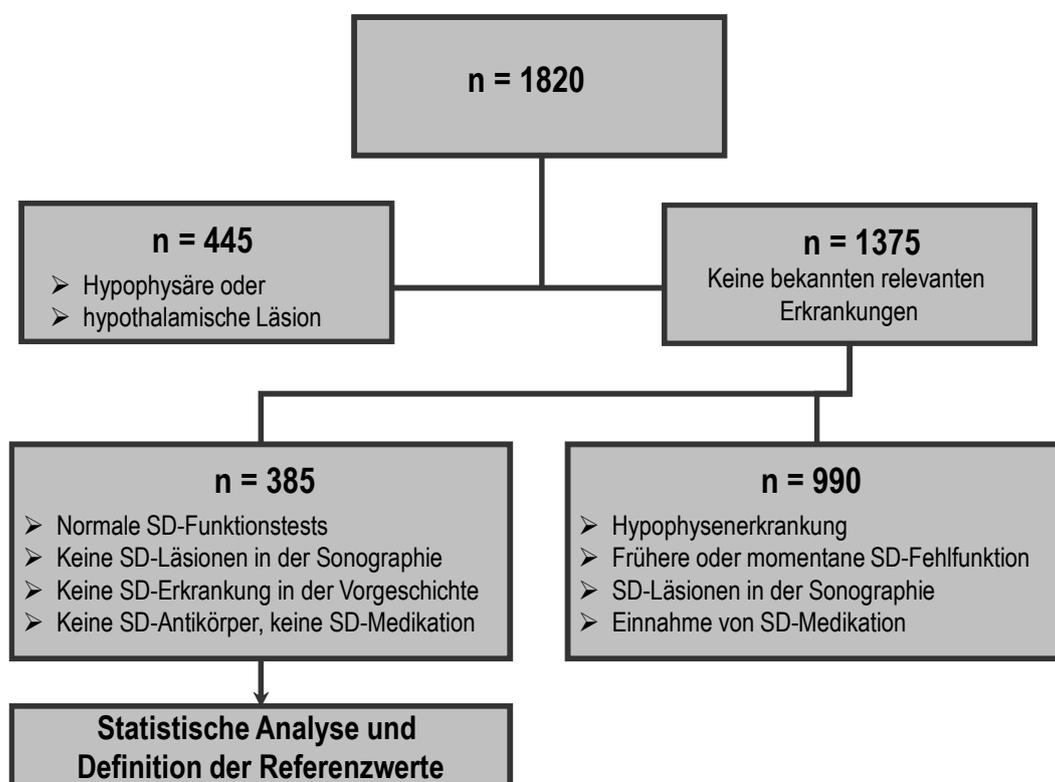


Abbildung 3

Diese Abbildung zeigt die Charakteristika bzw. Einschlusskriterien für die Kohorte von 385 Patienten, für die in weiteren Analysen neuer Referenzbereiche bestimmt und alters- sowie geschlechtsabhängige Unterschiede untersucht wurden. SD = Schilddrüse

Ausschlusskriterium	n
Aktuelle primäre Schilddrüsenerkrankung	826
Struma	440
Thyreoiditis	225
Morbus Basedow	101
Schilddrüsenautonomie	60
Abgelaufene primäre Schilddrüsenerkrankung	94
Schilddrüsenoperation	48
Thyreoiditis in der Anamnese	23
Radiojodtherapie	19
Echoarme Veränderung	4
Hypophysenerkrankung	8
Akromegalie	2
Hypophysenadenom	2
Prolaktinom	2
Sicca-Syndrom	1
Morbus Cushing	1
Sonstige	62
Therapie mit Schilddrüsenhormon	23
andere	39

Tabelle 2

*Diese Tabelle zeigt die Kriterien, aufgrund derer 990 Patienten von der Bestimmung der Referenzbereiche ausgeschlossen werden mussten.
n = Anzahl.*

2.2.2. Zentrale Hypothyreose

Zwischen 2000 und 2005 wurden 445 Patienten im Universitätsklinikum Düsseldorf bei teilweise nachgewiesenen hypophysären oder hypothalamischen Läsionen unter anderem auf thyreotrope Funktionsstörungen untersucht.

Für die weiteren Analysen zur Definition latenter und manifester zentraler Hypothyreosen wurden 207 der 445 Patienten aufgrund von die Schilddrüsenwerte beeinflussenden Faktoren wie Schilddrüsenmedikation, primären Schilddrüsenerkrankungen, Morbus Cushing, TSHom oder Akromegalie ausgeschlossen. Andere Ausschlusskriterien waren sonografische Auffälligkeiten oder der Nachweis positiver Schilddrüsen-Autoantikörper im Blut. Die verbliebenen Patienten (n = 238) wurden

gemäß der unten dargestellten Kriterien auf drei Gruppen aufgeteilt, dabei ist zu beachten, dass sich das Patientenkollektiv der Gruppen A und B aufgrund der der Aufteilung zugrunde liegenden Kriterien überschneidet (Abbildung 4). Eine Übersicht über die Hypophysen- und Hypothalamuserkrankungen der 238 Patienten gibt Tabelle 4.

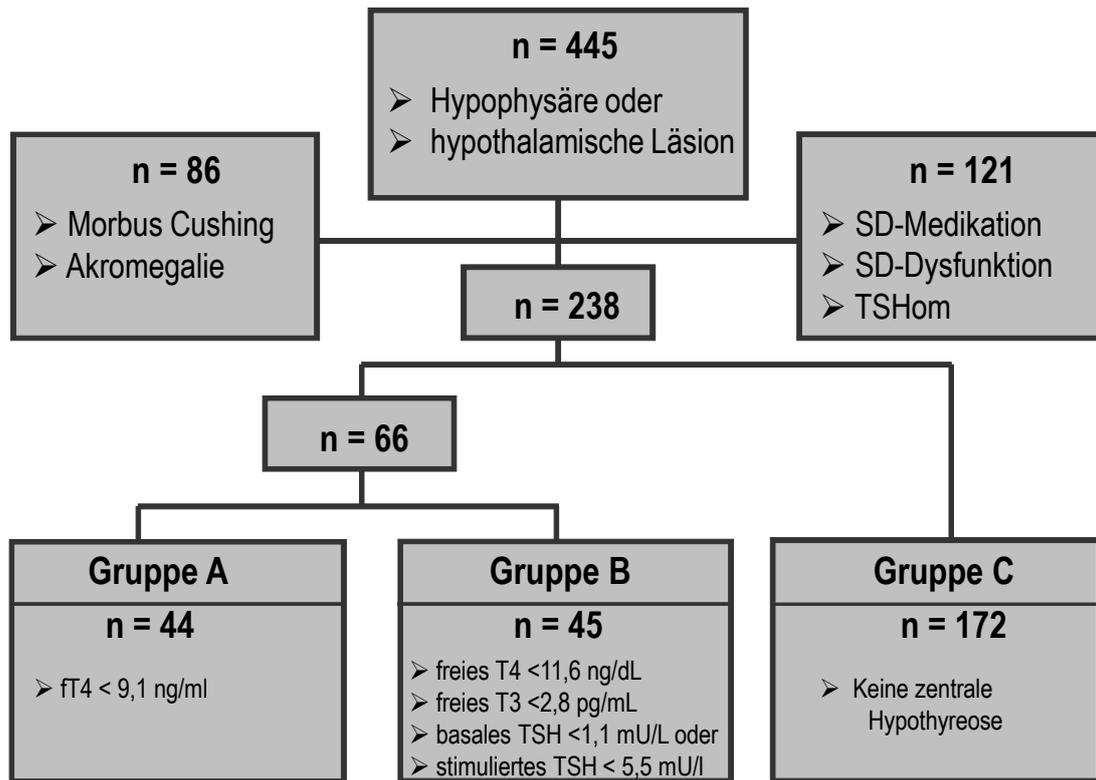


Abbildung 4

Diese Abbildung zeigt die Einschlusskriterien für die Kohorte von 238 Patienten, die wir zur Evaluation verschiedener Diagnosekriterien der zentralen Hypothyreose in drei Gruppen einteilten. Hierbei sei zu beachten, dass sich das Patientenkollektiv in Gruppe A und Gruppe B aufgrund der Einschlusskriterien überschneidet. SD = Schilddrüse.

Vorerkrankungen	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
<u>Hypophysen-Tumoren (n)</u>	29 (65,9%)	34 (75,5%)	88 (51,2%)
Hormoninaktives Hypophysenadenom (n)	22	25	59
Prolaktinom (n)	7	9	29
<u>Andere Erkrankungen (n)</u>	15 (34,1%)	11 (24,4%)	84 (48,8%)
Idiopathischer Hypopituitarismus (n)	7	4	47
Meningeom (n)	1	0	9
Idiopathischer Diabetes Insipidus (n)	2	2	3
Pseudotumor cerebri (n)	0	1	5
Andere (n)	5	4	20

Tabelle 3

*Diese Tabelle zeigt die vorbekannten Erkrankungen der Patienten in den Gruppen A-C.
n = Anzahl*

Alle Patienten in der Gruppe A erfüllten das Einschlusskriterium von freien T4-Spiegeln unter 9,1 pg/ml. Dieser Referenzwert wurde bislang von der Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Rheumatologie der Universitätsklinik Düsseldorf zur Diagnosestellung einer zentralen Hypothyreose verwendet. In Gruppe A befanden sich 16 Frauen (durchschnittliches Alter 53,4 Jahren) und 28 Männer (durchschnittliches Alter 48,8 Jahren); das Alter reichte von 24 bis 78 Jahre.

Die Patienten in der Gruppe B erfüllten folgende Kriterien:

- Freie T4 Blutspiegel unter dem Mittelwert (fT4 < 11,6 pg/ml) und
- Freie T3 Blutspiegel unter dem Mittelwert (fT3 < 2,8 pg/ml) und
- Basale TSH-Spiegel unter dem Mittelwert (bTSH < 1,1 mU/l) oder negativer TRH-Test (stTSH < 5,5 mU/l)

Diese Kriterien leiteten sich aus folgenden Überlegungen ab: In einer Population ohne Hypophysen- oder Hypothalamuserkrankungen müssten signifikant erniedrigte freie Schilddrüsenhormonwerte zu einem über dem statistischen Mittelwert liegenden TSH-Wert führen, daher wählten wir den mittleren basalen TSH-Wert von 1,1 mU/l als oberen Grenzwert. Dieses Kriterium wurde für die Ausnahmesituation eines darüber liegenden basalen TSH-Werts mit jedoch negativem TRH-Testergebnis (stTSH < 5,5 mU/l) entsprechend ergänzt. So sollte die diagnostische Relevanz des TRH-

Tests gestärkt und die Aussagekraft des basalen TSH-Werts reduziert werden. Die mittleren fT4- und fT3-Werte wurden als obere Grenzwerte bestimmt unter der Annahme, dass bei einer latenten zentralen Hypothyreose nicht zwangsläufig eine Erniedrigung der peripheren Schilddrüsenhormonwerte vorliegen muss.

In Gruppe B befanden sich 22 Frauen (durchschnittliches Alter 55,7 Jahre) und 23 Männer (durchschnittliches Alter 53,4 Jahre), das Alter reichte von 17 bis 78 Jahre.

172 von den 238 Patienten erfüllten weder die alten Kriterien der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (fT4 < 9,1 pg/ml) noch die Kriterien aus Gruppe B für die zentrale Hypothyreose und wurden daher als nicht-zentral-hypothyreot klassifiziert und in Gruppe C eingeteilt. In dieser Gruppe befanden sich 94 Frauen (durchschnittliches Alter 42,2 Jahre) und 78 Männer (durchschnittliches Alter 47,3 Jahre); das Alter reichte von 15 bis 85 Jahre.

Die Charakteristika der drei Gruppen im Vergleich mit dem Kollektiv der Patienten zur Bestimmung von Referenzwerten zeigt Tabelle 4.

Allgemeine Daten und Labordaten	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe der „Gesunden“
Patienten, n	44	45	172	385
Mittleres Alter in Jahren (Bereich)	50,5 (24 - 78)	54,5 (17 - 78)	44,5 (15 - 85)	40,2 (13 - 100)
Geschlecht, weiblich : männlich	0,6 : 1	0,96 : 1	1,2 : 1	3,5 : 1
freies T4, pg/ml, Mittelwert (Bereich)	6,99 (1,28 - 9,0)	8,6 (4,0 - 11,5)	13,37 (9,6 - 28,0)	11,6 (7 - 20,3)
freies T3, pg/ml, Mittelwert (Bereich)	2,08 (0,3 - 4,0)	2,05 (0,3 - 2,7)	2,92 (1,3 - 4,4)	2,8 (1,6 - 5,2)
basales TSH, mU/l, Mittelwert (Bereich)	1,45 (0,01 - 11,3)	0,62 (0,01 - 1,7)	1,47 (0,004 - 7,4)	1,1 (0,1 - 4,1)
TSH nach TRH, mU/l, Mittelwert (Bereich)	10,29 (0,04 - 59,0)	5,02 (0,04 - 27,5)	12,34 (0,05 - 51,0)	11,8 (0,4 - 33,9)
TSH nach TRH, stTSH/bTSH	-	-	-	11,8 (0,4 - 36,7)

Tabelle 4

Diese Tabelle zeigt Unterschiede in den allgemeinen Daten sowie Labordaten zwischen den Gruppen A-C und dem Kollektiv zur Bestimmung von Referenzwerten auf.

n = Anzahl, T4 = Thyroxin, T3 = Trijodthyronin, TSH = Thyreoidea-Stimulierendes-Hormon, TRH = Thyreotropin-Releasing-Hormon

2.3. Definition von Funktionsstörungen

Den Analysen der Daten wurden folgende Definitionen zugrunde gelegt:

Negatives TRH-Testergebnis:	TSH steigt nicht suffizient an
- Fehlender TSH-Anstieg	- stTSH < 1,0 mU/l
- Beeinträchtigter TSH-Anstieg	- stTSH 1,0 - 5,5 mU/l
Positives TRH-Testergebnis:	Regelrechter TSH-Anstieg
	stTSH 5,5 – 18,1 mU/l <u>oder</u> Δ TSH ~ 11,8fache
Pathologisch positiver TRH-Test:	TSH steigt übermäßig an
	stTSH > 18,1 mU/l
Primäre Hyperthyreose:	Erhöhte fT4-Werte, erniedrigte bTSH-Werte
	Negativer TRH-Test
Primäre Hypothyreose:	Niedrige fT4-Werte, erhöhte bTSH-Werte
	Pathologisch positiver TRH-Test
Manifeste sekundäre Hypothyreose:	Niedrige fT4-Werte, niedrig-normale bTSH-Werte
	Negativer TRH-Test
Latente sekundäre Hypothyreose:	Niedrig-normale fT4- und bTSH-Werte
	Negativer TRH-Test
Manifeste tertiäre Hypothyreose:	Niedrige fT4-Werte, niedrige bTSH-Werte
	Positiver bis pathologisch positiver TRH-Test
Latente tertiäre Hypothyreose:	Niedrig-normale fT4- und bTSH-Werte
	Positiver bis pathologisch positiver TRH-Test

In unklaren Fällen (zum Beispiel bei Patienten mit normalen fT4-Werten, erniedrigten bTSH-Werten und einem positiven TRH-Test) wurden für die Klassifizierung die Informationen über andere Hypophysenvorderlappen-Insuffizienzen genutzt, die in den Patientenakten nach Durchführung endokrinologischer Tests vermerkt waren.

2.4. TRH-Test

Im Rahmen des TRH-Tests wurden 200 µg synthetisches Thyroliberin (Relefact TRH 200, Merck Darmstadt, Deutschland) als Bolus intravenös injiziert. Normalerweise steigt der TSH-Spiegel (radioimmunologisch bestimmt) nach Gabe von TRH schnell auf das Zwei- bis Dreifache an und erreicht innerhalb von 20 bis 30 Minuten das Maximum. Danach fällt die TSH-Konzentration im Serum innerhalb von 2 bis 3 Stunden wieder auf den Ausgangswert zurück^{14, 49}. Blutentnahmen zur Bestimmung des TSH-Werts erfolgten dementsprechend kurz vor der Injektion von Thyroliberin sowie dreißig Minuten nach dessen Gabe.

Die TSH-Antwort auf TRH wurde als absolute Antwort (stTSH minus bTSH) und als relative Antwort (stTSH geteilt durch bTSH) berechnet.

2.5. Methodik

Die Blutuntersuchungen beinhalteten die Bestimmung von freiem T3 (free T3 Advantage, Nichols Institute Diagnostics), freiem T4 (free T4 Advantage, Nichols Institute Diagnostics), TSH vor und 30 Minuten nach Gabe von 200µg TRH (Relefact TRH, Aventis, Germany) und Autoantikörpern gegen thyreoidale Peroxidase (NA TPOAb, Nichols Institute Diagnostics).

Ein ultrasensitiver Drittgenerations-TSH-Assay wurde für die Bestimmung von TSH verwendet (time-resolved chemiluminescence assay, DPC Biermann, Bad Nauheim, Germany).

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung wurde an einem Sonoline-Apparat (SIEMENS, Germany) mit einem 7,5 MHz Sonographiekopf durchgeführt. Das Volumen wurde in beiden Schilddrüsenlappen aus den Distanzen aller drei Dimensionen berechnet (Länge, L; Tiefe, T; Breite, B), unter Verwendung folgender Formel: „Schilddrüsenvolumen = $4/3 \pi (L/2 \times T/2 \times W/2)$ “. Das Volumen wurde als normal eingeschätzt, wenn es bei Frauen kleiner 18 ml und bei Männern kleiner 25 ml betrug. Strukturelle Abnormalitäten beinhalteten irreguläres Echomuster, mehr als 1 Zyste oder Zysten größer als 5 mm im Durchmesser und Knoten beliebiger Größe in einem Schilddrüsenlappen.

2.6. Statistik

Alle Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung aufgeführt. Die statistische Auswertung beinhaltet univariate Analyseverfahren zur Bestimmung der Anpassungsgüte (*goodness-of fit*), Normalverteilungsberechnungen mittels Kolmogorov-Smirnov, Cramer-von Mises und Anderson-Darling Tests, lineare Regression und Korrelationsanalyse. Für die statistische Analyse verwendeten wir die Programme Prism4, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA und SAS Software, SAS Campus Drive, Carv, NC, USA.

III. Ergebnisse

3.1. Referenzbereich

Von 1820 untersuchten Patienten erfüllten 385 unsere Kriterien zur Errechnung von Referenzbereichen mittels statistischer Analyse. Im Rahmen unserer Untersuchungen verwendeten wir diese Referenzbereiche für alle weiteren Analysen, unter anderem auch für die Einschlusskriterien der Gruppe B (siehe oben).

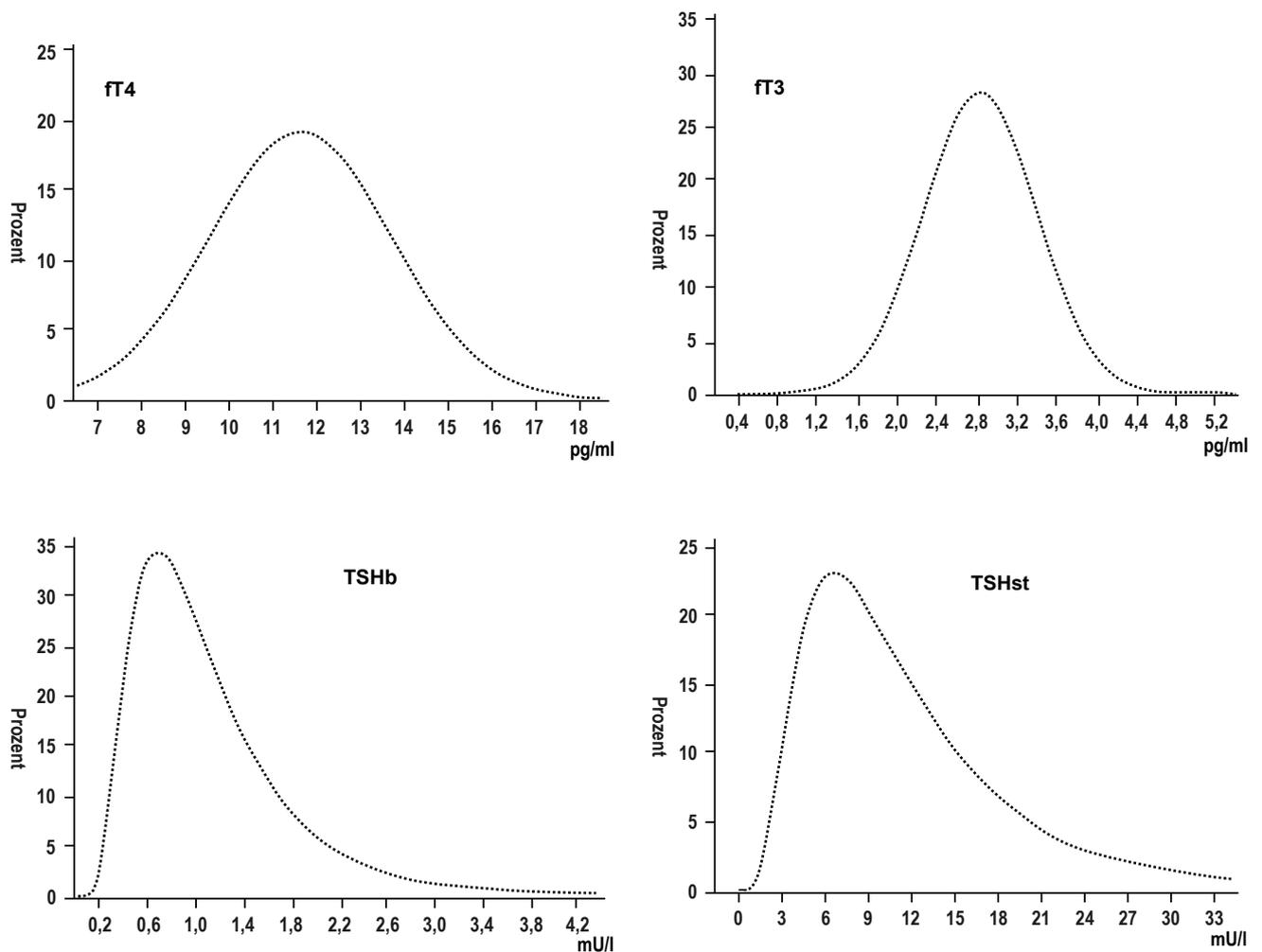


Abbildung 5

Diese Abbildung zeigt die Verteilung der *ft4*-, *ft3*-, *bTSH*- und *stTSH*-Werte in der Referenzgruppe. *ft4* = freies Thyroxin, *ft3* = freies Trijodthyronin, *bTSH* = basales TSH, *stTSH* = TSH 30 Minuten nach TRH-Gabe.

Die in diesem Kollektiv errechneten Referenzbereiche waren folgende:

Freies T4: 9,5 - 13,7 pg/ml (Mittelwert $11,6 \pm 2,08$ pg/ml)

Freies T3: 2,2 - 3,4 pg/ml (Mittelwert $2,8 \pm 0,57$ pg/ml)

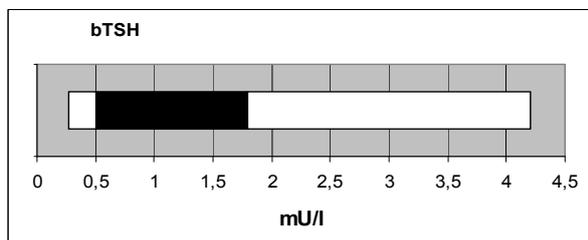
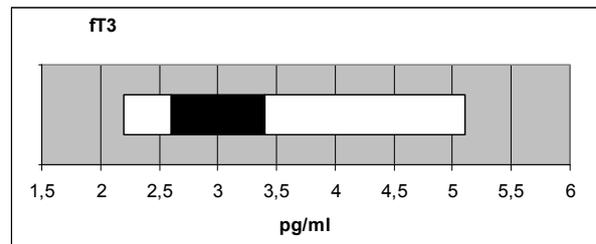
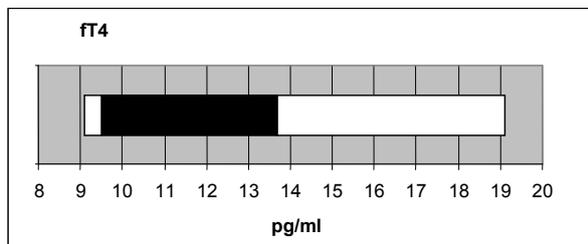
Basales TSH: 0,5 - 1,8 mU/l (Mittelwert $1,1 \pm 0,64$ mU/l)

Stimuliertes TSH (absolut): 5,5 - 18,1 mU/l (Mittelwert $11,8 \pm 6,29$ mU/l)

Stimuliertes TSH (relativ): Mittelwert $11,8 \pm 5,2$

Die bisher in der Universitätsklinik Düsseldorf verwendeten Referenzbereiche im Vergleich zu den von uns neu erarbeiteten Referenzwerte zeigt Abbildung 6.

Referenzbereich	fT4 pg/ml	fT3 pg/ml	bTSH mU/l	stTSH mU/l
Bisher (UKD)	9,1 - 19,1	2,6 - 5,1	0,27 - 4,2	Δ TSH > 3,5
Neu	9,5 - 13,7	2,2 - 3,4	0,5 - 1,8	5,5 - 18,1 ca. $11,8 \times$ bTSH



Weiß = alter Referenzbereich
Schwarz = neuer Referenzbereich

Abbildung 6

Diese Abbildung zeigt die bisher in der Universitätsklinik Düsseldorf verwendeten Referenzbereiche für fT4, fT3, bTSH und stTSH im Vergleich mit den neu erarbeiteten Referenzbereichen. Die Diagramme zeigen, dass sich die neu bestimmten Referenzbereiche in dem jeweils unteren Bereich der alten Referenzbereiche befinden. fT4 = freies Thyroxin, fT3 = freies Trijodthyronin, bTSH = basales TSH, stTSH = TSH 30 Minuten nach TRH-Gabe.

3.1.1. Altersabhängige Unterschiede

Die Analysen in beiden Geschlechtsgruppen zeigten eine altersabhängige Abnahme der Blutkonzentrationen bei allen gemessenen Hormonen, die signifikant war für ft3 und stTSH¹³. Die Abnahme des ft4 war nicht signifikant ($P=0,1399$). Für das basale TSH gab es einen Trend bezüglich einer altersabhängigen Abnahme, welche jedoch nicht statistisch signifikant war. Abbildung 7 zeigt die entsprechenden Hormonkonzentrationen im Bezug auf das jeweilige Alter.

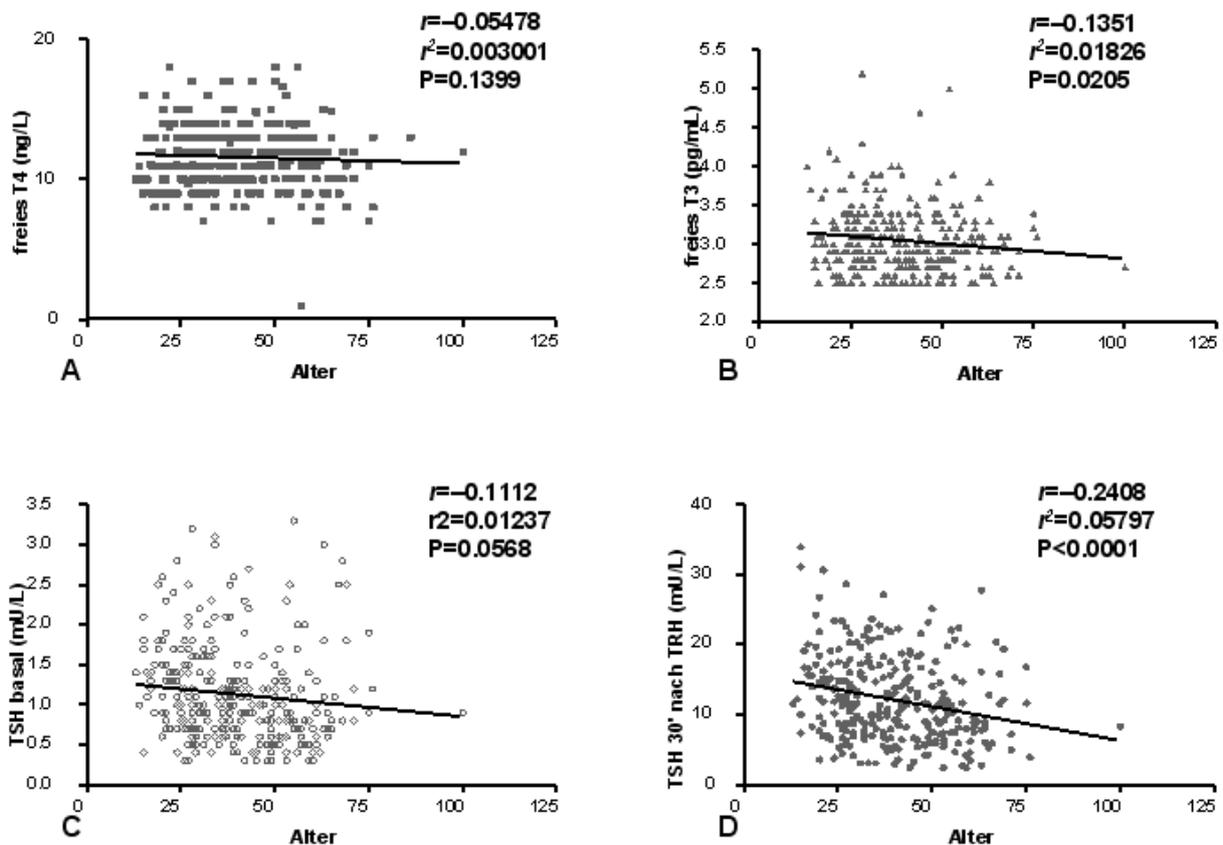


Abbildung 7

Diese Abbildung zeigt die Verteilung der ft4-, ft3-, bTSH- und stTSH-Werte im Verhältnis zum Alter in der Referenzgruppe¹³.

3.1.2. Geschlechtsabhängige Unterschiede

Die Konzentrationen der basalen Hormone, wie fT4, fT3 und TSH unterschieden sich nicht signifikant zwischen Frauen und Männern (Tabelle 5). Die Unterschiede zwischen den stimulierten TSH-Werten jedoch erreichten statistische Signifikanz zwischen Frauen und Männern, $12,67 \pm 6,13$ mU/l (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei Frauen vs. $8,09 \pm 4,68$ mU/l (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei Männern.

Parameter	Alter (Jahre)	freies T4 (pg/ml)	freies T3 (pg/ml)	basales TSH (mU/l)	stimuliertes TSH (mU/l)
weiblich, 78%	$39,0 \pm 14,0$	$11,83 \pm 6,78$	$2,78 \pm 0,54$	$1,11 \pm 0,63$	$12,67 \pm 6,13$
männlich, 22%	$43,6 \pm 15,4$	$11,73 \pm 2,36$	$2,93 \pm 0,60$	$1,05 \pm 0,63$	$8,09 \pm 4,68$
Unterschied	P = 0,1906	P = 0,4754	P = 0,2173	P = 0,4647	P = 0,0033

Tabelle 5

Diese Tabelle zeigt die geschlechtsspezifischen Mittelwerte \pm Standardabweichungen für Alter, fT4, fT3, bTSH und stTSH in der Referenzgruppe. P = Signifikanzniveau

3.2. Formel

Die oben definierte Referenzgruppe wurde außerdem hinsichtlich der Beschreibung einer mathematischen Funktion analysiert, die den normalen TSH-Anstieg nach Gabe von synthetischem TRH in Abhängigkeit der freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen sowie von Alter und Geschlecht vorhersagen kann. Im analysierten Kollektiv waren freies T4 und freies T3 fast normal verteilt, eine lineare logarithmische Dosisabhängigkeit für basale TSH-Werte wurde gefunden. Es konnte zwar berechnet werden, dass basale TSH-Spiegel nach TRH-Gabe bei Gesunden ungefähr um das 11,8-fache ansteigen ($SD \pm 6,29$ mU/l), aufgrund eines zu kleinen Patientenkollektivs war es jedoch nicht möglich, eine Funktion zu finden, die den TSH-Anstieg nach TRH-Gabe zuverlässig vorhersagt.

3.3. Zentrale Hypothyreose

Wir analysierten nun die Patienten der Gruppen A bis C unter Verwendung der oben genannten Referenzbereiche im Hinblick auf die Diagnose einer zentralen Hypothyreose. Tabelle 6 zeigt den Status der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse bei den hier untersuchten Patienten.

Funktion der thyreoidalen Achse	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
n	44	45	172
Primäre Hypothyreose, n	11	0	0
Latente sekundäre Hypothyreose, n	0	12	0
Manifeste sekundäre Hypothyreose, n	26	21	0
Latente tertiäre Hypothyreose, n	0	7	0
Manifeste tertiäre Hypothyreose, n	7	5	0
Primäre Hyperthyreose, n	0	0	14
Keine Fehlfunktion nachweisbar, n	0	0	158

Tabelle 6

*Diese Tabelle zeigt die Funktion der thyreoidalen Achse bei den Patienten in den Gruppen A – C.
n = Anzahl.*

Während in *Gruppe A* alle Patienten manifest hypothyreot sind, finden sich in *Gruppe B* auch Patienten mit latenten Stadien einer sekundären oder tertiären Hypothyreose. 23 Patienten der *Gruppe B* finden sich ebenfalls in *Gruppe A* wieder, davon 3 Patienten mit manifester tertiärer Hypothyreose und alle 20 Patienten mit manifester sekundärer Hypothyreose. In *Gruppe C* (n = 172) finden sich keine hypothyreoten Patienten, jedoch 14 Patienten mit einer primären Hyperthyreose.

3.4 TRH-Test

Um zu überprüfen, ob und inwiefern der TRH-Test in der Diagnostik einer zentralen Hypothyreose hilfreich ist, analysierten wir die TRH-Test-Ergebnisse in allen drei Gruppen.

Tabelle 7 zeigt den TSH-Anstieg 30 Minuten nach Applikation des TRH in allen drei Gruppen.

TSH-Antwort auf TRH	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
n	44	45	172
negativ (TSH < 5,5 mU/l)	20 (45,5%)	29 (64,4%)	42 (24,4%)
→ fehlend (TSH < 1,0 mU/l)	→ 6 (30%)	→ 7 (24,1%)	→ 9 (21,4%)
→ beeinträchtigt (TSH 1,0 - 5,5 mU/l)	→ 14 (70%)	→ 22 (75,9%)	→ 33 (78,6%)
positiv (TSH 5,5 - 18,1 mU/l)	18 (40,9%)	15 (33,3%)	95 (55,2%)
pathologisch positiv (TSH > 18,1 mU/l)	6 (13,6%)	1 (2,2%)	35 (20,3%)

Tabelle 7

Diese Tabelle zeigt die TSH-Antwort 30 Minuten nach TRH-Gabe in allen drei Gruppen. n = Anzahl.

Bei den Patienten der *Gruppe A* fiel der TRH-Test bei 20 von 44 (45,5%) Patienten negativ aus. Bei 11 Patienten mit basalen TSH-Werten unter 0,5 mU/l war es mit dem TRH-Test möglich, alle diese 11 Patienten (100%) durch eine negative TSH-Antwort im TRH-Test zu identifizieren. Unter den Patienten mit basalen TSH-Werten zwischen 0,5 und 1,1 mU/l (n = 14), konnte der TRH-Test nur 7 Patienten (50%) identifizieren.

In *Gruppe B* war der TRH-Test bei der Identifikation von 29 von 45 (64,4%) Patienten mit negativer TSH-Antwort auf TRH ausschlaggebend. Bei Patienten mit basalen TSH-Werten unter 0,5 mU/l (n = 16) konnte der TRH-Test 15 Patienten (93,8%) identifizieren, bei Patienten mit basalen TSH-Werten zwischen 0,5 und 1,1 mU/l (n = 27) allerdings nur 12 Patienten (44,4%).

In *Gruppe B* wurden auch Patienten mit basalen TSH-Werten über 1,1 mU/l eingeschlossen, sofern ihr TRH-Test negativ ausfiel (stTSH < 5,5 mU/l). Doch dieses Zusatzkriterium eines stTSH-Wertes unter 5,5 mU/l half lediglich zum Einschluss von 2 der 45 Patienten in *Gruppe B* (4,4%) – die anderen 43 Patienten hatten bereits einen basalen TSH-Wert unter 1,1 mU/l.

Von den Patienten in *Gruppe C* identifizierte der TRH-Test 42 von 172 (24,4%) mit negativem Testergebnis. Die peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei 12 von diesen 42 Patienten (28,6%) mit negativem TRH-Test wiesen auf eine primäre Hyperthyreose mit freien T4-Spiegeln > 13,7 pg/ml und basalen TSH-Werten < 0,5 mU/l hin. Bei Patienten mit basalen TSH-Werten unter 0,5 mU/l (n=26) identifizierte der TRH-Test 22 von 26 (84,6%) mit negativem Testergebnis, bei 14 Patienten waren die Blutkonzentrationen von fT4 und basalem TSH vereinbar mit einer primären Hyperthyreose. Bei den Patienten mit basalen TSH-Werten zwischen 0,5 und 1,1 mU/l (n = 41) konnte der TRH-Test nur 16 Patienten (39%) identifizieren.

Die Abbildungen 8 A bis C zeigen den Anteil der Patienten mit negativem TRH-Test pro Gruppe, aufgeteilt nach dem basalen TSH-Wert vor Durchführung des TRH-Tests.

Abb. 8 A

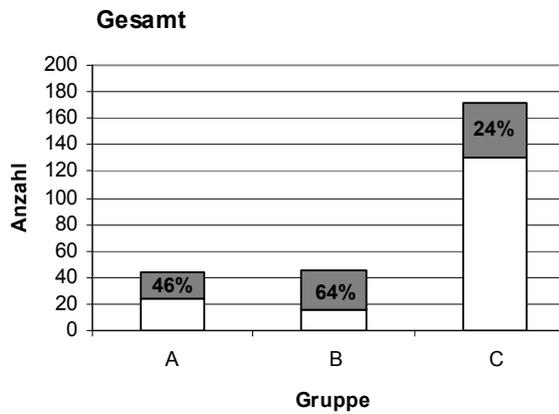


Abbildung 8

A zeigt die Anzahl negativer und positiver TRH-Tests bei allen Patienten der Gruppen A – C.

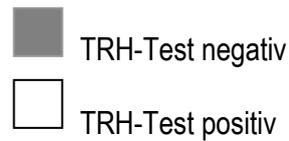
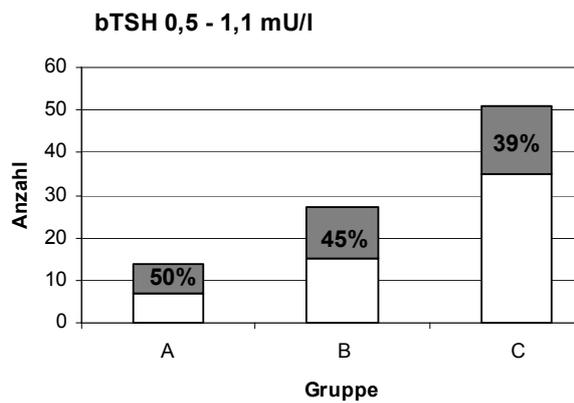
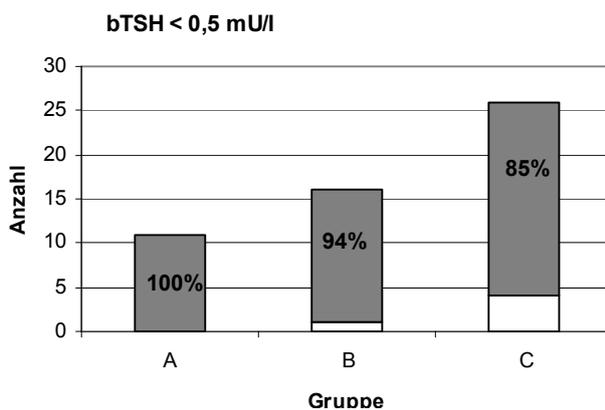


Abb. 8 B



B zeigt die Anzahl negativer und positiver TRH-Tests bei den Patienten der Gruppen A – C, die einen basalen TSH-Wert zwischen 0,5 und 1,1 mU/l aufwiesen.

Abb. 8 C



C zeigt die Anzahl negativer und positiver TRH-Tests bei den Patienten der Gruppen A – C, die einen basalen TSH-Wert unter 0,5 mU/l aufwiesen.

IV. Diskussion

4.1 Referenzbereich

In den letzten Jahren wurde häufig über den Referenzbereich des basalen TSH-Werts diskutiert, welcher in den meisten Laboratorien ca. 0,3 – 4,5 mU/l beträgt. Bei der Korrektur des unteren Grenzwerts auf ca. 0,4 mU/l ist man sich einig, aber die Höhe des oberen Grenzwerts ist umstritten. Klinisch relevant ist diese Diskussion, da die Diagnose einer latenten Hypothyreose häufig von der Definition des oberen Grenzwertes abhängig gemacht wird. Aktuellere Untersuchungen von großen Populationsstudien deuten auf einen deutlich niedrigeren oberen Grenzwert mit 2 - 2,5 mU/l hin^{50, 51}. Im Rahmen unserer Untersuchungen lag der TSH-Referenzbereich zwischen 0,5 – 1,8 mU/l, wobei die Assay-Abweichungen noch nicht berücksichtigt wurden.

2002 empfahl die National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) den TSH-Referenzbereich zu ändern, und zwar von 0,4 – 4 mU/l auf 0,4 – 2,5 mU/l. Basis dieses Vorschlags war eine umfangreiche, über mehrere Jahre dauernde Datenerhebung im Rahmen eines sog. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)⁵²⁻⁵⁴.

Nur eine von mehreren hierzu durchgeführten Studien in einer Population mit früherem Iod-Defizit mit einem TSH-Referenzbereich von 0,25 - 2,12 mU/l unterstützte dies^{55, 56}. Der frühere TSH-Normbereich hatte das Vorhanden- oder Nicht-Vorhandensein von Schilddrüsen-Antikörpern nicht berücksichtigt. Für den neuen Referenzbereich sind nur die Werte antikörperfreier Personen berücksichtigt worden.

In anderen Publikationen sprach man sich gegen die Neudefinition des Referenzbereichs aus. Knudsen et al. beschrieben einen Referenzbereich bis 3,6 mU/l, Kratzsch et al. bis 3,77 mU/L und Jensen et al. sogar bis 4,5 mU/l⁵⁷⁻⁵⁹. Eine Reduktion des oberen Grenzwertes birgt die Gefahr, dass subklinische Hypothyreosen mit im oberen Normbereich liegendem TSH (2,5 – 4,5 mU/l) therapiert werden, dies erhöht das Risiko einer Thyroxin-Überdosierung mit subklinischem Hyperthyreoidismus^{60, 61}. In Deutschland jedoch gilt die Empfehlung einer Therapie erst ab einem basalen TSH-Wert von 10 mU/l, so dass die Gefahr einer verfrühten Thyroxin-Substitution durch Neudefinition des oberen Grenzwerts nicht besteht.

4.1.1 Altersabhängige Unterschiede

Durch die statistische Analyse unserer Referenzgruppe konnten wir eine signifikante Abnahme von fT₃ und stimuliertem TSH mit zunehmendem Alter nachweisen, wobei das im Rahmen des TRH-Tests stimulierte TSH die höchste Signifikanz und Korrelation mit dem Alter erreichte. Dies spricht als Ursache der im Alter zunehmenden hypothyreoten Stoffwechsellage für eine zentrale, regulatorische Störung im Bereich der Hypophyse oder sogar des Hypothalamus^{13, 19}. Erfurth et al. zeigten bereits vor mehr als 20 Jahren mittels alter Assay-Methoden, dass im Alter die Stimulierbarkeit von TSH durch TRH stark eingeschränkt oder sogar gänzlich verloren gegangen ist. Damals sollten zwar Faktoren eingeführt werden um die TSH-Werte älterer mit denen jüngerer Erwachsenen vergleichbar zu machen, der Grund dieses Phänomens wurde jedoch nicht diskutiert¹⁵.

Die Beobachtung einer altersabhängigen Abnahme der Schilddrüsenhormonwerte machten auch Levy und Mariotti, die als Ursache eine reduzierte Schilddrüsenfunktion im Alter annahmen^{7, 62}. Die der reduzierten Schilddrüsenfunktion zu Grunde liegenden denkbaren Mechanismen werden kontrovers diskutiert. Als mögliche Ursachen werden eine verminderte Schilddrüsenaktivität aufgrund erniedrigter TSH-Konzentrationen, aber auch eine Störung der peripheren 5'Deiodinase und eine Zunahme von rT₃ diskutiert^{17, 62}. Sogar Ernährungs-Einflüsse könnten erniedrigte freie Schilddrüsenhormonkonzentrationen erklären, obwohl die vorhandenen Daten diese Hypothese nicht unterstützen¹⁹. In einigen Studien wurde die Störung der peripheren 5'Deiodinase genauer untersucht. Während anfangs nur in experimenteller Umgebung gezeigt werden konnte, dass eine hypothyreote Stoffwechsellage die periphere Konversion von fT₄ und fT₃ verbessert^{63, 64}, weiß man mittlerweile, dass auch in vivo erniedrigte Thyroxin- und erhöhte TSH-Werte die periphere Konversion stimulieren⁶⁵. Bei der zentralen Hypothyreose mit erniedrigten TSH-Werten ist die Konversion von fT₄ zu fT₃ folglich gestört, was zu einer hypothyreoten Stoffwechsellage führt.

4.1.2 Geschlechtsabhängige Unterschiede

Der TSH-Anstieg nach Stimulation mit TRH war bei Männern signifikant geringer als bei Frauen. Dies wurde auch bereits in früheren Studien beobachtet^{15, 66-68}. Erfurth et al. beobachteten, dass auch der basale TSH-Wert bei Frauen höher als bei Männern liegt¹⁵, einen signifikanten Unterschied konnten wir in unserem Kollektiv hingegen nicht nachweisen.

Aus den Untersuchungen folgt, dass geschlechtsspezifische Einflüsse auf die TSH-Regulation vorhanden sind, Gründe für die geschlechtsabhängigen Unterschiede gehen aus unseren Daten jedoch

nicht hervor. Diskutiert werden unter anderem erhöhte Schilddrüsen-Antikörper-Titer bei älteren Frauen, auch relevant ist die Einnahme von Östrogenen zur Kontrazeption oder postmenopausal ⁶⁹.

4.2 Formel zum TSH-Anstieg

Erfurth et al. versuchten bereits 1984 bei Gesunden einen Referenzbereich für den TSH-Anstieg nach TRH-Gabe zu definieren. Sie fanden heraus, dass der TSH-Anstieg (Δ TSH) signifikant mit dem basalen TSH-Wert korreliert und dass bei Männern Δ TSH im Alter signifikant abnimmt. Sie erstellten eine Formel anwendbar für Frauen und Männer unter 40, die folgende Größen beinhaltete: Logarithmus vom basalen TSH, gesamt-T3, gesamt-T4, freier T4 Index und Alter als unabhängige Variablen und Δ TSH als abhängige Variable ¹⁵. Mit Hilfe der statistischen Analyse unserer Referenzgruppe konnten wir die Unterschiede in Alter und Geschlecht bestätigen, aber leider konnten wir aufgrund einer zu kleinen Kohorte keine Funktion finden, die den TSH-Anstieg als Antwort auf synthetisches TRH in Relation zu den freien T4- und T3-Spiegeln zuverlässig vorhersagen kann ¹³. Am Universitätsklinikum Düsseldorf galt bisher der TSH-Anstieg nach TRH-Gabe als suffizient, wenn der TSH-Wert absolut um mindestens 3,5 mU/l ansteigt. Moncayo et al. definierten einen TSH-Anstieg zwischen 2,5 mU/l und 20 mU/l als normal ⁷⁰. In unserer Studie konnten wir einen 11fachen Anstieg des TSHs nach TRH-Stimulation zeigen.

Es gibt jedoch auch Studien ohne Nachweis einer signifikanten Korrelation des basalen mit dem stimulierten 30-Minuten-TSH-Wert. Blunt et al. zeigten sogar, dass weder der TRH-Test noch der TSH-Wert mit fT4-Werten korrelieren ⁴⁰.

4.3 Definition der zentralen Hypothyreose

Unter Verwendung unserer neuen Referenzbereiche verglichen wir verschiedene theoretisch mögliche Diagnosekriterien für die latente zentrale Hypothyreose bei 238 Patienten mit bekannten Hypophysen- oder Hypothalamusläsionen und evaluierten den klinischen Nutzen des TRH-Tests in der Diagnostik der zentralen Hypothyreose.

Wir formten drei Gruppen mit unterschiedlichen Einschlusskriterien, die Gruppen A, B und C (Kriterien siehe oben). Unter der Annahme, dass in einer Population ohne Hypophysenerkrankungen signifikant erniedrigte freie Schilddrüsenhormonwerte zu einem über dem statistischen Mittelwert liegenden TSH-Wert führen müssten, wählten wir den mittleren basalen TSH-Wert von 1,1 mU/l als oberen Grenzwert

in Gruppe B. Die mittleren fT4- und fT3-Werte wurden als obere Grenzwerte bestimmt um Patienten mit einer latenten zentralen Hypothyreose miteinzuschließen – dies ist, betrachtet man die Ergebnisse der Gruppe B, gelungen. Die Einschlusskriterien für die Gruppe B waren fT4 < 11,6 ng/dl, fT3 < 2,8 pg/ml, bTSH < 1,1 mU/l oder stTSH < 5,5 mU/l. Diese Kriterien beinhalteten, dass Patienten mit einem basalen TSH-Wert über 1,1 mU/l in Kombination mit einem negativen TRH-Test (stTSH < 5,5 mU/l) eingeschlossen werden konnten. Diese Erweiterung der Kriterien betraf nur 2 der 45 (4,4%) Patienten, die übrigen 43 Patienten wiesen einen basalen TSH-Spiegel unter 1,1 mU/l auf. Ob der TRH-Test in Fällen mit einem TSH-Wert über dem Mittelwert von 1,1 mU/l als ausschlaggebend bezüglich der Diagnose einer zentralen Hypothyreose gewertet werden kann oder soll, bleibt in dieser Studie offen.

Bei Vergleich der drei Gruppen A bis C war zu beobachten, dass bei 25 von 44 Patienten in Gruppe A und bei 29 von 45 Patienten in Gruppe B die TSH-Werte im gleichen Bereich lagen wie in der Referenzgruppe und somit theoretisch suffizient sein müssten um eine normale Schilddrüsenhormonproduktion aufrecht zu erhalten.

Aus früheren Studien ist bekannt, dass TSH-Werte bei zentraler Hypothyreose wie zu erwarten erniedrigt, aber auch normal oder sogar erhöht sein können ^{1, 22, 23, 28-36}. Martino et al. berichteten, dass TSH-Spiegel bei Gesunden und Patienten mit zentraler Hypothyreose sogar absolut identisch sein können ³⁵.

Man geht davon aus, dass die Hypothyreose bei dem Großteil dieser Patienten nicht durch eine verminderte Sekretion von TSH bedingt ist. Auf der einen Seite kann gleichzeitig eine trotz der üblichen Diagnostik (Sonografie, Labordiagnostik) nicht erfasste primäre Schilddrüsenerkrankung bestehen und einen erhöhten TSH-Wert bedingen. Auf der anderen Seite ist es möglich, dass TSH mit verminderter Bioaktivität produziert wird, vor allem bei der Kombination aus erniedrigten T4-Werten, normalem TRH-Test und klinischen Zeichen einer Hypothyreose ^{34, 71-73}. Eine große Anzahl von Medikamenten und Vorerkrankungen kann ebenfalls ursächlich für normwertige TSH-Spiegel trotz hypothyreoter Stoffwechsellage sein (siehe unten).

Nach Zusammenschau der Ergebnisse kann und muss die biochemische Diagnose einer manifesten zentralen Hypothyreose bei nicht sicher verwertbarem TSH-Wert noch immer auf der Messung der freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen (besonders fT4) basieren ³⁶. Die Einschlusskriterien der Gruppe A ermöglichten die Identifizierung aller Patienten mit manifester zentraler Hypothyreose. In Gruppe A fanden sich 23 Patienten, die auch in Gruppe B waren, darunter 3 Patienten mit manifester tertiärer Hypothyreose und die restlichen 20 Patienten mit manifester sekundärer Hypothyreose. Dies zeigt, dass die Identifizierung der Patienten mit manifester zentraler Hypothyreose mit den Kriterien der Gruppe A genauso möglich ist wie mit den Kriterien der Gruppe B. Um aber Patienten mit latenter

zentraler Hypothyreose zu identifizieren, müssen die Kriterien entsprechend der Kriterien der Gruppe B erweitert werden.

Die Patienten in Gruppe C wiesen verschiedene Hypophysen- oder Hypothalamus-Störungen auf (siehe Tabelle 1) ohne laborchemischen Hinweis für eine thyreotrope Insuffizienz. Ihre basalen TSH-Werte waren fast normal verteilt (mittlerer bTSH 1,47 mU/l).

4.4 Störgrößen bei Durchführung des TRH-Tests

Das Ergebnis der TRH-Tests ist abhängig von den verschiedensten Faktoren, zu denen nicht nur die Dosis des verabreichten Thyroliberins und der basale TSH-Serumspiegel sowie die Tageszeit der Durchführung zählen. Der TRH-Test wird außerdem beeinflusst durch einige Medikamente, Störungen in weiteren Hormonachsen, andere Erkrankungen und letztlich auch durch Alter und Geschlecht.

Die TSH-Antwort auf TRH korreliert positiv mit der Dosis des TRH ^{14, 32, 74, 75} und der basalen TSH-Serum Konzentration ^{49, 76, 77}. In unserer Studie wurden zur Durchführung der TRH-Tests eine Dosis von 200 µg Thyroliberin injiziert. Karlberg und Almqvist fanden sehr hohe TSH-Werte bereits nach einer Dosis von 50 µg Thyroliberin ⁷⁸, Snyder et al. fanden eine lineare logarithmische Relation von TRH-Dosis zu TSH-Antwort in dem Bereich von 6,25 - 400 µg Thyroliberin ¹⁴. Sawin und Hershman zeigten, dass die TSH-Antwort auf 500 µg TRH nur geringfügig von der TSH-Antwort auf 30 µg abweicht ⁴⁹. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern wurde die Thyroliberindosis daher in unserer Studie nicht angepasst und 200 µg Thyroliberin verwendet ^{14, 15, 38}.

Das Maximum des TSH-Anstiegs nach Verabreichung von TRH ist normalerweise 20-30 Minuten nach der Injektion. Ein verspäteter Anstieg des TSH nach Gabe von TRH (60-Minuten-Wert > 20-Minuten-Wert) wird als hilfreich empfunden bei der Differentialdiagnose der zentralen Hypothyreose, charakteristisch eher für die hypothalamische als für hypophysäre Hypothyreose ^{79, 80}. In einigen aktuelleren Studien wurde vermutet, dass eine klare Unterscheidung zwischen sekundärer und tertiärer Form der zentralen Hypothyreose für die Klinik meist nur wenig nützlich ist, da bei den meisten Patienten sowohl hypophysäre als auch hypothalamische Funktion gestört sind. Ein verspäteter Anstieg des TSH nach TRH-Gabe kann sogar auch bei Patienten mit primärer Schilddrüsenerkrankung gesehen werden ⁴⁸. Aufgrund dieser uneinheitlichen Ergebnisse wurde in unserer Studie auf die TSH-Bestimmung 60 Minuten nach TRH-Gabe verzichtet, TSH wurde wie sonst auch üblich ca. 30 Minuten nach Gabe von Thyroliberin gemessen.

Es gibt Hinweise auf eine beträchtliche Variation der TSH-Werte im Tagesverlauf mit einem Maximum um Mitternacht; die Werte nehmen zwischen 8.00 Uhr und 9.30 Uhr bis zu 50% ab, bleiben dann relativ konstant bis zum Abend mit nur einem kleineren Nadir am späten Nachmittag.^{53, 81}

Die TSH-Antwort auf TRH wird außerdem durch Veränderungen in anderen Hormonachsen beeinflusst, insbesondere durch Wachstumshormon und Kortisol, was die Interpretation des Tests bei Patienten mit komplexen Hypophysenerkrankungen erschwert. Bei Patienten mit stark erhöhten Wachstumshormonspiegeln wie bei Akromegalie oder Glukokortikoidexzessen ist die TSH-Antwort auf TRH vermindert⁸²⁻⁸⁵, weswegen in dieser Studie all diese Patienten ausgeschlossen wurden. Daher können Patienten mit einer zentralen Hypothyreose und einem gleichzeitig bestehenden Hypokortisolismus ebenfalls normale bis erhöhte TSH-Werte aufweisen können.

Die Fähigkeit von Thyroliberin, die Hypophyse zur Produktion und Ausschüttung von TSH zu stimulieren kann auch durch Medikamente beeinflusst werden, wie z.B. L-Thyroxin, Amiodaron oder Dopamin, welche die TSH-Antwort auf TRH reduzieren⁸⁶⁻⁸⁹. Spironolacton, Theophyllin, Metoclopramid, Chlorpromazin oder Haloperidol stimulieren hingegen die TSH-Antwort auf TRH⁹⁰. Gezeigt werden konnte, dass Nifedipin in klinisch effektiver Dosierung die TSH-Antwort nicht signifikant verändert, Verapamil als weiteres Medikament aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten jedoch führt zu einer signifikanten Abnahme der TSH-Antwort⁹¹⁻⁹⁴.

In der Schwangerschaft oder bei Östrogenzufuhr von außen erhöht sich die TBG-Konzentration im Serum, gleichzeitig steigen auch die Gesamt-T3 und -T4-Konzentrationen an, während die freien T3- und T4-Werte teilweise abnehmen oder gleich bleiben. Dies wiederum kann durch Rückkopplungsmechanismen eine Zunahme der basalen TSH-Werte bedingen. Dennoch bleiben die Patientinnen euthyreot, so dass zwar die Messwerte durch Östrogeneinnahme verändert werden, dies aber keine weiteren den Stoffwechsel betreffende Konsequenzen hat^{14, 95-98}. Wenzel et al. zeigten in ihrer Studie, dass die TSH-Antwort im Rahmen des TRH-Tests unabhängig von der Einnahme oraler Kontrazeptiva ist, allerdings beobachteten sie, dass die TSH-Antwort nach der Menopause abnimmt⁶⁷. Andere Umstände, wie z.B. Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz oder Hungern können die Stimulierbarkeit des TSH ebenfalls beeinflussen^{18, 40, 99}. Dazu zählen auch akutes Schlafdefizit, Stress und sportliche Betätigung⁶⁰.

4.5 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Erhebung von in einer endokrinologischen Praxis und der Universitätsklinik über Jahre gesammelten Daten. Der Vorteil dieses Studiendesigns

liegt unter anderem in der Kosteneffizienz, eine retrospektive Studie ist ethisch oft unbedenklich und relativ problemlos mit großer Patientenzahl durchzuführen. Allerdings können Kausalzusammenhänge nicht sicher geklärt werden. Störgrößen wie tageszeitliche Schwankungen der Serumhormonspiegel zum Beispiel können zwar gegebenenfalls (sofern sie in den Unterlagen Erwähnung finden) erkannt, aber nicht beeinflusst werden.

Von insgesamt 1820 erfassten Patienten erfüllten nur 385 Patienten die Einschlusskriterien für die Definition der Referenzbereiche. Diese 385 Patienten entstammten einem Kollektiv von ambulanten bei Endokrinologen vorstellig gewordenen Patienten. Da der TRH-Test vermutlich bei Patienten mit Symptomen, die mit einer hypo- oder hyperthyreoten Stoffwechsellaage prinzipiell vereinbar waren, durchgeführt wurde, ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch oben beschriebenes Kollektiv nicht sicher auszuschließen. Um diesen Bias möglichst gering zu halten, wurden Ultraschall und Schilddrüsenfunktionstests durchgeführt sowie die Schilddrüsen-Autoantikörper bestimmt und darauf geachtet, dass in diesem Kollektiv sowohl Schilddrüsen- als auch Hypophysenerkrankungen von Endokrinologen als unwahrscheinlich eingeschätzt wurden. Aufgrund der umfangreichen Charakterisierung und der thyreologisch unauffälligen Untersuchungsergebnisse hielt man diese Patienten zur Definition von Referenzbereichen in einem ambulanten Kollektiv geeignet.

Im Rahmen des TRH-Tests wurden laut den uns vorliegenden Akten Blutproben zur Bestimmung von TSH, fT3 und fT4 vor und 30 Minuten nach TRH-Gabe entnommen, genaue Zeitangaben mit der Uhrzeit der Blutentnahmen fanden sich jedoch nicht. Retrospektiv ist nicht nachzuvollziehen, wie genau die notwendigen Zeitabstände eingehalten wurden, auch ist den Akten nicht zu entnehmen, zu welcher Tageszeit die TRH-Tests durchgeführt wurden. Dies ist jedoch aufgrund der tageszeitlichen beträchtlichen Schwankungen der TSH-Werte durchaus relevant und kann eine weitere Verzerrung der Ergebnisse bedingen. Es bleibt zu hoffen, dass die Blutentnahmen organisatorisch bedingt am Vormittag erfolgten und somit eine Vergleichbarkeit der Werte erhalten bleibt. Auch ist bei dem sehr großen Patientenkollektiv von einer Mittelung der Werte auszugehen.

Retrospektiv ebenfalls nicht mehr zu standardisieren sind den TRH-Test bzw. die basalen TSH- und Schilddrüsenhormonwerte beeinflussende nicht-endokrinologische Erkrankungen, wie zum Beispiel die chronische Niereninsuffizienz oder Lebererkrankungen. Auch begleitende Medikation war nicht immer konsequent in den Akten vermerkt. Wenn bekannt wurden Patienten mit Thyroxineinnahme aus dem Kollektiv zur Ermittlung der Referenzbereiche ausgeschlossen, aber auch häufig applizierte Medikamente, wie zum Beispiel Verapamil oder Metoclopramid und möglicherweise sogar orale Kontrazeptiva, verändern die Stimulierbarkeit des TSH und fanden nur selten Erwähnung in den Akten. Den TRH-Test beeinflussen nicht zuletzt äußere Faktoren, wie sportliche Betätigung, Stress und Hunger oder auch Schlafdefizit. Auch diese Faktoren waren retrospektiv nicht mehr zu standardisieren.

Für ein prospektives Studiendesign zur Bestimmung von Referenzbereichen in einem ambulanten gesunden Kollektiv sollten sowohl eine standardisierte Anamnese als auch standardisierte Blutentnahmen erfolgen. Nach Ausschluss aller Patienten mit für die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse relevanter Medikation oder Vorerkrankungen sollten sich die übrigen Patienten an Verhaltensvorgaben vor Durchführung des TRH-Tests halten (wie zum Beispiel ausreichend Schlaf einzuhalten). Die Blutentnahmen sollten standardisiert zur gleichen Tageszeit, die Auswertungen in immer demselben Labor erfolgen. Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren wäre eine standardisierte Erhebung von Referenzbereichen gut möglich.

4.6 Schlussfolgerung

Mittels der retrospektiven Erhebung von Schilddrüsenfunktionstests betreffenden Daten in einem ambulanten Kollektiv wurden unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile des Studiendesigns Referenzbereiche ermittelt, welche die Empfehlung der NACB stützen, den oberen Grenzwert des basalen TSH-Referenzbereichs auf 2,5 mU/l zu reduzieren. Eine signifikante altersabhängige Abnahme der Werte für fT3 und stimuliertes TSH konnte nachgewiesen werden, die höchste Signifikanz und Korrelation mit dem Alter erreichten die Werte des durch Thyroliberin stimulierten TSH.

Unsere Studie zeigt, dass TSH ca. 30 Minuten nach Injektion von Thyroliberin bei Gesunden ungefähr um das 12fache ansteigt, bei Frauen mehr als bei Männern. Bei basalen TSH-Werten unter 0,5 mU/l ist die diagnostische Aussagekraft durch den TRH-Test gering, da in diesen Fällen die TSH-Antwort auf TRH fast immer gemindert ist. Gemäß unseren Daten und einer Analyse der Literatur scheint der TRH-Test für die Diagnostik einer manifesten zentralen Hypothyreose nicht nötig zu sein. Er mag bei der Diagnosestellung einer latenten zentralen Hypothyreose eine zusätzliche Information darstellen und helfen.

Unsere Daten zeigen auch, dass das Kriterium eines fT4-Wertes unter 9,1 ng/ml bei gleichzeitig inadäquat niedrigen basalen TSH-Werten hinreichend ist, um Patienten mit manifester zentraler Hypothyreose zu identifizieren, aber leider nicht ausreichend genug um die Diagnose einer latenten zentralen Hypothyreose zu stellen. Aus diesem Grund könnte es hilfreich sein, die Diagnosekriterien ähnlich der Kriterien der Gruppe B zu erweitern: freies T4 < 11,6 pg/ml, freies T3 < 2,8 pg/ml und bTSH < 1,1 mU/l sowie bei gleichzeitiger Störung anderer Hormonachsen stTSH < 5,5 mU/l.

V. Zusammenfassung

Die Diagnose der manifesten zentralen Hypothyreose basiert auf erniedrigten freien Thyroxin-Werten und inadäquat niedrigen TSH-Serumkonzentrationen. Mit dem Kriterium erniedrigter freier Thyroxinwerte wird eine manifeste Hypothyreose in Kauf genommen. Somit gibt es keinen guten objektiven Parameter um eine latente zentrale Hypothyreose zu diagnostizieren. Wir untersuchten hier verschiedene Diagnosekriterien für milde Formen der zentralen Hypothyreose bei 238 Patienten mit Hypophysen- oder Hypothalamuserkrankungen. Dabei verwendeten wir von uns bestimmte Referenzbereiche aus einem ambulanten Kollektiv mit 385 Patienten ohne Schilddrüsenerkrankungen. Diese waren folgende: Freies Thyroxin: 9,5-13,7 pg/ml, freies Trijodthyronin: 2,2-3,4 pg/ml, basales TSH: 0,5-1,8 mU/l, TSH nach 200 µg TRH: 5,5-18,1 mU/l. In diesem Kollektiv stiegen basale TSH-Werte nach Gabe von TRH um das ungefähr 11,8-fache an. Serumkonzentrationen des freien Trijodthyronins und TSHs nahmen in unserem ambulanten Kollektiv mit zunehmendem Alter ab, während die Serumkonzentrationen des freien Thyroxins fast unverändert blieben. Vor allem bei Männern nahm die Stimulierbarkeit des TSH durch TRH im Alter stark ab. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass erniedrigte Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Alter auf erniedrigte TSH-Konzentrationen und somit auf eine gestörte Hypophysenfunktion zurückgehen. Das Kriterium von freien Thyroxin-Werten unter 9,1 pg/ml bei gleichzeitig inadäquat niedrigen basalen TSH-Werten ist hinreichend, um Patienten mit manifester zentraler Hypothyreose zu identifizieren, aber für die Diagnosestellung einer latenten zentralen Hypothyreose leider nicht suffizient genug. In diesen Fällen ist es hilfreich die Kriterien für die zentrale Hypothyreose wie folgt zu erweitern: freies Thyroxin < 11,6 pg/ml, freies Trijodthyronin < 2,8 pg/ml, basales TSH < 1,1 mU/l und bei gleichzeitiger Störung anderer Hormonachsen stimuliertes TSH < 5,5 mU/l. Die diagnostische Ausbeute des TRH-Tests ist bei basalen TSH-Werten unter 0,5 mU/l gering, da in diesen Fällen die TSH-Antwort auf TRH ohnehin fast immer gemindert war. In einigen Fällen kann der TRH-Test jedoch bei der Diagnose einer latenten zentralen Hypothyreose hilfreich sein.

VI. Danksagung

Meine Danksagung gilt Herrn PD Dr. med. Holger S. Willenberg, Oberarzt der Endokrinologie und Hypertensiologe der Medizinischen Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, der mich mit außerordentlichem Bemühen und viel persönlichem Einsatz bei der Fertigstellung der Dissertation begleitet hat.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Lutz Tharandt, Dr. med. Klaus Cissewski und Frau PD Dr. med. Beate Quadbeck der Facharztpraxis für Innere Medizin – Endokrinologie in Düsseldorf für die Unterstützung bei der Erhebung der Daten meines ambulanten Patientenkollektivs sowie Herrn Dr. Reinhard Willers des Koordinierungszentrums für Klinische Studien der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ich möchte mich ganz herzlich bei Univ.-Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum, Direktor der Medizinischen Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Bereitstellung des Themas und für die positive und kritische Begleitung des wissenschaftlichen Projekts bedanken.

Ein sehr persönlicher und somit größter Dank gilt meiner Mutter,
die mich immer wieder zu motivieren wusste.

Durch meine gute Freundin Sarah und ihr Vorankommen in gleicher Mission angetrieben
konnten alle Hürden genommen werden.

Vielen Dank für die immer währende Unterstützung!

VII. Literaturverzeichnis

1. Hershman JM, Pittman JA, Jr. Control of thyrotropin secretion in man. *N Engl J Med* 1971;285(18):997-1006.
2. Larsen PR, Frumess RD. Comparison of the biological effects of thyroxine and triiodothyronine in the rat. *Endocrinology* 1977;100(4):980-8.
3. Cacicedo L, Garcia MD, Escobar GM. Plasma and pituitary thyrotrophin (TSH) in severe and prolonged hypothyroidism, as studied in the rat. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;6(1):49-56.
4. Fukuda H, Yasuda N, Greer MA. Acute effects of thyroxine, triiodothyronine, and iodide on thyrotropin secretion. *Endocrinology* 1975;97(4):924-31.
5. Horster FA, Wildmeister W. [Clinical significance of synthetic TRH (thyrotropin releasing hormone)]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 1971;96(4):175-6.
6. Fleischer N, Burgus R, Vale W, Dunn T, Guillemin R. Preliminary observations on the effect of synthetic thyrotropin releasing factor on plasma thyrotropin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31(1):109-12.
7. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *The Medical clinics of North America* 1991;75(1):151-67.
8. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, Wu SY, Fisher DA, Nakamura Y. Pathways of metabolism of thyroid hormones. *Recent progress in hormone research* 1978;34:521-67.
9. Gaffney GW, Gregerman RI, Shock NW. Relationship of age to the thyroidal accumulation, renal excretion and distribution of radioiodide in euthyroid man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1962;22:784-94.
10. Hansen JM, Skovsted L, Siersbaek-Nielsen K. Age dependent changes in iodine metabolism and thyroid function. *Acta endocrinologica* 1975;79(1):60-5.
11. Herrmann J, Heinen E, Kroll HJ, Rudorff KH, Kruskemper HL. Thyroid function and thyroid hormone metabolism in elderly people. Low T3-syndrome in old age? *Klinische Wochenschrift* 1981;59(7):315-23.
12. Harman SM, Wehmann RE, Blackman MR. Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1984;58(2):320-6.
13. Sell MA, Schott M, Tharandt L, Cissewski K, Scherbaum WA, Willenberg HS. Functional central hypothyroidism in the elderly. *Aging clinical and experimental research* 2008;20(3):207-10.
14. Snyder PJ, Utiger RD. Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34(2):380-5.
15. Erfurth EM, Norden NE, Hedner P, Nilsson A, Ek L. Normal reference interval for thyrotropin response to thyroliberin: dependence on age, sex, free thyroxin index, and basal concentrations of thyrotropin. *Clinical chemistry* 1984;30(2):196-9.
16. van Coevorden A, Laurent E, Decoster C, et al. Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1989;69(1):177-85.
17. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1993;77(5):1130-4.
18. Danforth E, Jr., Burger AG. The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action. *Annual review of nutrition* 1989;9:201-27.
19. Magri F, Muzzoni B, Cravello L, et al. Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism: clinical and experimental* 2002;51(1):105-9.
20. Stokkan KA, Reiter RJ, Vaughan MK, Nonaka KO, Lerchl A. Endocrine and metabolic effects of life-long food restriction in rats. *Acta endocrinologica* 1991;125(1):93-100.

21. Herlihy JT, Stacy C, Bertrand HA. Long-term food restriction depresses serum thyroid hormone concentrations in the rat. *Mechanisms of ageing and development* 1990;53(1):9-16.
22. Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Martinez A, Heinrich JJ, Bergada C. Nocturnal TSH surge and TRH test response in the evaluation of thyroid axis in hypothalamic pituitary disorders in childhood. *Horm Res* 1998;50(5):252-7.
23. Hartoft-Nielsen ML, Lange M, Rasmussen AK, Scherer S, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Thyrotropin-releasing hormone stimulation test in patients with pituitary pathology. *Horm Res* 2004;61(2):53-7.
24. Beck-Peccoz P, Persani L. Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol* 1994;131(4):331-40.
25. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(6):735-40.
26. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006;9(4):335-42.
27. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2004;150(1):1-8.
28. Faglia G, Beck-Peccoz P, Ferrari C, et al. Plasma thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with pituitary and hypothalamic disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37(4):595-601.
29. Faglia G, Beck Peccoz P, Ambrosi B, Ferrari C, Neri V. Prolonged and exaggerated elevations in plasma thyrotropin (HTSH) after thyrotropin releasing factor (TRF) in patients with pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33(6):999-1002.
30. Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Ferrari C, Travaglini P. The effects of a synthetic thyrotrophin releasing hormone (TRH) in normal and endocrinopathic subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1972;71(2):209-25.
31. Faglia G, Beck-Peccoz P, Ferrari C, Ambrosi B, Spada A, Travaglini P. Enhanced plasma thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormone following oestradiol administration in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1973;2(3):207-10.
32. Anderson MS, Bowers CY, Kastin AJ, et al. Synthetic thyrotropin-releasing hormone. A potent stimulator of thyrotropin secretion in man. *The New England journal of medicine* 1971;285(23):1279-83.
33. Fleischer N, Lorente M, Kirkland J, Kirkland R, Clayton G, Calderon M. Synthetic thyrotropin releasing factor as a test of pituitary thyrotropin reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34(4):617-24.
34. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1985;312(17):1085-90.
35. Martino E, Bambini G, Bartalena L, et al. Human serum thyrotrophin measurement by ultrasensitive immunoradiometric assay as a first-line test in the evaluation of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24(2):141-8.
36. Butler J, Cundy T. Serum thyrotrophin in patients with destructive pituitary lesions assessed by a sensitive immunoradiometric assay. *Ann Clin Biochem* 1987;24 (Pt 6):620-4.
37. Auernhammer CJ, Vlotides G. Anterior pituitary hormone replacement therapy--a clinical review. *Pituitary* 2007;10(1):1-15.
38. Haigler ED, Jr., Pittman JA, Jr., Hershman JM, Baugh CM. Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33(4):573-81.
39. Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L. Grades of subclinical hypothyroidism in asymptomatic autoimmune thyroiditis revealed by the thyrotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51(1):163-6.

40. Blunt S, Woods CA, Joplin GF, Burrin JM. The role of a highly sensitive amplified enzyme immunoassay for thyrotrophin in the evaluation of thyrotroph function in hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29(4):387-93.
41. Seth J, Kellett HA, Caldwell G, et al. A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone: a replacement for the thyrotrophin releasing hormone test? *British medical journal (Clinical research ed)* 1984;289(6455):1334-6.
42. Caldwell G, Kellett HA, Gow SM, et al. A new strategy for thyroid function testing. *Lancet* 1985;1(8438):1117-9.
43. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363(9411):793-803.
44. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001;357(9261):1013-4.
45. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84(3):924-9.
46. Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, Olchovsky D. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in central hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(9):823-7.
47. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88(12):5696-703.
48. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85(10):3631-5.
49. Sawin CT, Hershman JM. The TSH response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in young adult men: intra-individual variation and relation to basal serum TSH and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42(5):809-16.
50. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87(2):489-99.
51. Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. *Thyroid* 2005;15(9):1035-9.
52. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(1):3-126.
53. Jensen E, Blaabjerg O, Petersen PH, Hegedus L. Sampling time is important but may be overlooked in establishment and use of thyroid-stimulating hormone reference intervals. *Clinical chemistry* 2007;53(2):355-6.
54. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(2):138-40.
55. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003;13(8):803-10.
56. Volzke H, Alte D, Kohlmann T, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2005;15(3):279-85.
57. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clinical chemistry* 2005;51(8):1480-6.
58. Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(7):824-32.
59. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different

- iodine status. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2000;143(4):485-91.
60. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2006;154(5):633-7.
 61. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90(9):5489-96.
 62. Mariotti S. Thyroid function and aging: do serum 3,5,3'-triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone concentrations give the Janus response? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90(12):6735-7.
 63. Silva JE, Larsen PR. Comparison of iodothyronine 5'-deiodinase and other thyroid-hormone-dependent enzyme activities in the cerebral cortex of hypothyroid neonatal rat. Evidence for adaptation to hypothyroidism. *J Clin Invest* 1982;70(5):1110-23.
 64. Visser TJ, Kaplan MM, Leonard JL, Larsen PR. Evidence for two pathways of iodothyronine 5'-deiodination in rat pituitary that differ in kinetics, propylthiouracil sensitivity, and response to hypothyroidism. *J Clin Invest* 1983;71(4):992-1002.
 65. Christoffolete MA, Ribeiro R, Singru P, et al. Atypical expression of type 2 iodothyronine deiodinase in thyrotrophs explains the thyroxine-mediated pituitary TSH feedback mechanism. *Endocrinology* 2006.
 66. Ormston BJ, Cryer RJ, Garry R, Besser GM, Hall R. Thyrotrophin-releasing hormone as a thyroid-function test. *Lancet* 1971;2(7714):10-4.
 67. Wenzel KW, Meinhold H, Herpich M, Adlkofer F, Schleusener H. [TRH stimulation test with age and sex specific TSH response in normal subjects (authors' transl)]. *Klinische Wochenschrift* 1974;52(15):722-7.
 68. Bowers CY, Schally AV, Kastin A, et al. Synthetic thyrotropin-releasing hormone. Activity in men and women, specificity of action, inhibition by triiodothyronine, and activity orally. *Journal of medicinal chemistry* 1971;14(6):477-81.
 69. Eskelinen S, Suominen P, Vahlberg T, et al. The effect of thyroid antibody positivity on reference intervals for thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) in an aged population. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(12):1380-5.
 70. Moncayo R, Moncayo H, Virgolini I. Reference values for thyrotropin. *Thyroid* 2005;15(10):1204-5.
 71. Illig R, Krawczynska H, Torresani T, Prader A. Elevated plasma TSH and hypothyroidism in children with hypothalamic hypopituitarism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1975;41(4):722-8.
 72. Patel YC, Burger HG. Serum thyrotropin (TSH) in pituitary and-or hypothalamic hypothyroidism: normal or elevated basal levels and paradoxical responses to thyrotropin-releasing hormone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1973;37(2):190-6.
 73. Petersen VB, McGregor AM, Belchetz PE, Elkeles RS, Hall R. The secretion of thyrotrophin with impaired biological activity in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978;8(5):397-402.
 74. Hershman JM, Pittman JA, Jr. Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1970;31(4):457-60.
 75. Otsuki M, Mori H, Baba S, Hiroshige N. Effect of synthetic thyrotrophin-releasing factor on pituitary TSH secretion in normal subjects and patients with hypothalamic-pituitary disorders. *Acta endocrinologica* 1973;73(2):233-49.
 76. Weeke J. Thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects. *European journal of clinical investigation* 1974;4(1):29-32.
 77. Weeke J. The influence of the circadian thyrotropin rhythm on the thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1974;33(1):17-20.

78. Karlberg B, Almqvist S. Effects of increasing doses of pyroglutamyl-histidyl-proline amide on serum thyrotrophin levels in normal subjects. *Acta endocrinologica* 1972;70(1):196-208.
79. Kolesnick RN, Gershengorn MC. Thyrotrophin-releasing hormone and the pituitary. New insights into the mechanism of stimulated secretion and clinical usage. *The American journal of medicine* 1985;79(6):729-39.
80. Snyder PJ, Jacobs LS, Rabello MM, et al. Diagnostic value of thyrotrophin-releasing hormone in pituitary and hypothalamic diseases. Assessment of thyrotrophin and prolactin secretion in 100 patients. *Annals of internal medicine* 1974;81(6):751-7.
81. Weeke J, Gundersen HJ. Circadian and 30 minutes variations in serum TSH and thyroid hormones in normal subjects. *Acta endocrinologica* 1978;89(4):659-72.
82. Cobb WE, Reichlin S, Jackson IM. Growth hormone secretory status is a determinant of the thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormone in euthyroid patients with hypothalamic-pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52(2):324-9.
83. Otsuki M, Dakota M, Baba S. Influence of glucocorticoids on TRF-induced TSH response in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1973;36(1):95-102.
84. Root AW, Snyder PJ, Rezvani I, DiGeorge AM, Utiger RD. Inhibition of thyrotrophin releasing hormone-mediated secretion of thyrotrophin by human growth hormone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1973;36(1):103-7.
85. Kuku SF, Child DF, Nader S, Fraser TR. Thyrotrophin and prolactin responsiveness to thyrotrophin releasing hormone in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975;4(4):437-42.
86. Valensi P, Perret G, Vassy R, Uzzan B, Nicolas P, Attali JR. Effect of nifedipine on thyrotrophin, prolactin, and thyroid hormone release in man: a placebo-controlled study. *Fundam Clin Pharmacol* 1989;3(1):59-66.
87. Yamada M, Mori M, Yamaguchi M, et al. Thyrotrophin-releasing hormone stimulation of thyrotrophin secretion is suppressed by calcium ion antagonists that block transmembrane influx and intracellular mobilization of calcium ion in human subjects. *J Endocrinol Invest* 1986;9(3):227-31.
88. Lambert M, Burger AG, De Nayer P, Beckers C. Decreased TSH response to TRH induced by amiodarone. *Acta endocrinologica* 1988;118(3):449-52.
89. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotrophin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976;58(2):255-9.
90. Smals AG, Kloppenborg PW, Hoefnagels WH, Drayer JI. Pituitary-thyroid function in spironolactone treated hypertensive women. *Acta endocrinologica* 1979;90(4):577-84.
91. Haitas B, Joffe BI, Edelstein D, Panz V, Lamprey JM, Seftel HC. Calcium antagonists (nifedipine and nimodipine) and pituitary responses to thyrotrophin releasing hormone stimulation. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1986;8(6):1284-6.
92. Barbarino A, De Marinis L. Calcium antagonists and hormone release. II. Effects of verapamil on basal, gonadotropin-releasing hormone- and thyrotrophin-releasing hormone-induced pituitary hormone release in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1980;51(4):749-53.
93. Teba L, Smailer S, Taylor HC. Effect of nifedipine on TRH stimulation of TSH and PRL release by the pituitary gland. *Metabolism: clinical and experimental* 1985;34(2):161-3.
94. Struthers AD, Millar JA, Beastall GH, McIntosh WB, Reid JL. Calcium antagonists and hormone release: effect of nifedipine on luteinizing hormone-releasing hormone and thyrotrophin-releasing hormone-induced pituitary hormone release. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1983;56(2):401-4.
95. Marqusee E, Braverman LE, Lawrence JE, Carroll JS, Seely EW. The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85(11):4407-10.

96. Rudorff KH, Herrmann J, Dieterich T, Kruskemper HL. [Effect of estrogen upon thyroid metabolism (author's transl)]. *Medizinische Klinik* 1978;73(31):1109-13.
97. Sorger D, Schenk S, Schneider G. [Effects of various contraceptives on laboratory parameters in diagnosis of thyroid gland function with special reference to the free hormones FT4 and FT3]. *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete* 1992;47(2):58-64.
98. Schatz DL, Palter HC, Russell CS. Effects of oral contraceptives and pregnancy on thyroid function. *Canadian Medical Association journal* 1968;99(18):882-6.
99. Jung RT, Rosenstock J, Wood SM, et al. Dopamine in the pituitary adaptation to starvation in man. *Postgraduate medical journal* 1985;61(717):571-4.