

Klinische Erfahrungen mit einem neuen TSH-Assay

P. Reuland

Radiologische Klinik der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Nuklearmedizinische Abteilung (Ärztl. Dir.: Prof. Dr. med. U. Feine)

Zusammenfassung:

Die Bestimmung des Thyreoidea Stimulierenden Hormons (TSH) nimmt bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen eine zentrale Stellung ein. Dabei ist es üblich, die Diagnose einer Über- oder Unterfunktion durch die Überprüfung der Änderung des TSH-Spiegels im Blut nach Gabe des Thyreotropin Releasing Hormons zu erhärten.

Neuere TSH-Assays, die nach einem 1-Schritt-Sandwich-System mit monoklonalen Mausantikörpern gegen humanes TSH arbeiten, bieten laut Hersteller die Möglichkeit, die Schilddrüsenstoffwechsellage schon mit Hilfe der Bestimmung des basalen TSH-Wertes festzulegen.

An 227 Patienten wurde überprüft, in welchen klinischen Fällen es möglich ist, auf die Bestimmung des stimulierten TSH-Wertes zu verzichten, bzw. welche Aussagekraft basale und stimulierte TSH-Werte bei den verschiedenen Krankheitsbildern der Schilddrüse haben.

Es zeigt sich, daß viele Patienten mit autonomen Adenomen oder Patienten unter Hormonsubstitution trotz basal als euthyreot einzustufendem Wert, bei Würdigung aller Befunde, einschließlich des stimulierten TSH-Wertes, als hyperthyreot klassifiziert werden müssen. Bei Patienten nach partieller Strumektomie und Patienten unter thyreostatischer Therapie hingegen deuten die stimulierten Werte häufig auf eine leichte Unterfunktion hin, obwohl der basale Wert noch eindeutig im Normbereich liegt. Strumaträger sind zum Teil, trotz hyperthyreoter basaler Werte, nach Stimulation als grenzwertig euthyreot einzustufen. Stimulierte Werte im oberen Normbereich sind bei Patienten unter Hormonkarenz als leicht hypothyreot zu werten, was oft schon durch den basalen TSH-Wert angezeigt wird.

Schlüsselwörter:

Schilddrüsendiagnostik – TSH-Assay – Monoklonale Antikörper – TRH-Test

Summary:

The determination of the Thyroidea Stimulating Hormone (TSH) is a central point for the diagnostic procedure of diseases of the thyroid. Commonly the alteration of the TSH level after application of Thyreotropin Releasing Hormone is taken as a sign for hyper- or hypothyroidism. Newer TSH-assays work with a 1-step-sandwich-system with monoclonal mouse antibodies against human TSH. According to the producer with this assays it is possible to define the metabolic status of the thyroid simply by determining the basal TSH-value.

With 227 patients we tested whether it is possible to drop the TRH-test or what the meaning of basal and stimulated TSH-values is in the different thyroid disorders. Many patients with autonomous adenomas or patients under hormone substitution, though showing normal basal values, are to be classified as hyperthyrotic, when taking into account all aspects including the stimulated TSH-value. On the other hand, stimulated values from patients after partial strumectomy or under thyrostatic treatment hint at a light underfunction, with the basal value in the normal range. Struma bearing patients partly show hyperthyrotic basal values, with the stimulated values being borderline normal. Stimulated values in the upper normal range from patients which have stopped their hormone substitution for diagnostic reasons are to be interpreted as hypothyrotic, which often is shown already by the basal value.

Keywords:

Diagnostic of thyroid disorders – TSH-assay – monoclonal antibodies – TRH-test

Einleitung

Seit einiger Zeit stehen Tests zur Bestimmung des Thyreoidea Stimulierenden Hormons (TSH) auf der Basis des Einschnitt-Sandwich-Prinzips zur Verfügung, die monoklonale Mausantikörper gegen menschliches TSH verwenden. Sie analysieren in niedrigen Meßbereichen und sind weniger störanfällig als frühere Tests (1). Bisher erfolgte die Zuordnung zur Schilddrüsenstoffwechsellage aufgrund der Differenz der TSH-Werte, die gewonnen wurden durch Bestimmung sowohl des basalen TSH-

Wertes als auch des Wertes nach Stimulation mit dem Thyreotropin Releasing Hormon (TRH). Die neuen Tests sollen eine zuverlässigere Festlegung der Schilddrüsenstoffwechsellage, in einer großen Zahl der Fälle sogar unter Verzicht auf Bestimmung der stimulierten TSH-Werte, ermöglichen (5).

Dies wäre ein großer Fortschritt, da der Arbeitsaufwand verringert werden könnte. Wir haben deshalb überprüft ob die Festlegung der Schilddrüsenstoffwechsellage allein auf der Grundlage des basalen TSH-Wertes durch den stimulierten TSH-Wert bestätigt wird (1).

Untersuchtes Patientenkollektiv

Die Untersuchung umfaßt ein Patientenkollektiv der hiesigen Schilddrüsenambulanz aus einem Zeitraum von 3 Monaten. Die Bestimmung der basalen und stimulierten TSH-Werte kam zur Anwendung, wenn nach Würdigung des klinischen, sonografischen und szintigrafischen Befundes, der Verdacht auf eine pathologische Stoffwechsellaage bestand, und bei Patienten aus der Schilddrüsenkrebsnachsorge, bei denen die ausreichende Substitution mit Schilddrüsenhormon überprüft wurde. Zur weiteren Diagnosesicherung wurden fallweise weitere Schilddrüsenhormonparameter bestimmt (TBG, TT3, TT4, FT4 und verschiedene Antikörper). Insgesamt wurden 227 Patienten auf diese Weise untersucht. Es ist anzumerken, daß wir als Universitätsklinikum im süddeutschen Raum einen erhöhten Anteil an Patienten mit Schilddrüsenstruma und mit autonomen Adenomen der Schilddrüse betreuen.

Testprinzip und Qualitätskontrolle

Der von uns benutzte Testkit (RIA gnost hTSH® der Behringwerke Marburg) zur Bestimmung des humanen Thyreotropins im menschlichen Serum arbeitet nach dem Prinzip des 1-Schritt-Sandwich-Assays. Wandgebundene hTSH-Antikörper (monoklonale Mausantikörper) binden das in der Probe befindliche hTSH, welches wiederum mit 125-Jod markierte hTSH-Antikörper anlagert. Nach Ablauf der Reaktion wird der freie Traceranteil entfernt und der gebundene Traceranteil im Gamma-Counter gemessen.

Zur Qualitätskontrolle wurde bei jeder Meßserie neben den Patientenseren ein vom Hersteller mitgeliefertes Testserum mitbestimmt. Zusätzlich wurde eine interne Qualitätskontrolle mit Testseren in drei verschiedenen Levels durchgeführt. Dabei ergab sich bei niedrigen Konzentrationen ein Variationskoeffizient von 12% ($x_M = 1,18$ mE/l; $S_D = 0,143$), bei mittleren Konzentrationen von 7% ($x_M = 9,63$ mE/l; $S_D = 0,642$) und bei hohen Konzentrationen von 9% ($x_M = 29,05$ mE/l; $S_D = 2,62$) (2).

Eine externe Qualitätskontrolle erfolgte als Ringversuch, wobei die von uns ermittelten Werte gute Ergebnisse zeigten. Speziellere technisch-analytische Überprüfungen waren nicht Gegenstand dieser Arbeit (3). Andere Arbeitsgruppen (1, 4) berichten, daß Kreuzreaktionen mit den Hormonen STH, Prolaktin, LH, FSH und HCG mit Werten unter 0,1% vernachlässigbar gering sind, so daß vor allem auch in der Gravidität Kontrollen der Schilddrüsenstoffwechsellaage über die TSH-Bestimmung möglich sind (5).

Ergebnisse

Die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Schilddrüsenfunktionszuständen erfolgte anhand der Tab. 1, die der Gebrauchsinformation des Herstellers ent-

nommen wurde. Laut Hersteller sind damit die meisten Patienten eindeutig klassifiziert. Bei den seltenen Fällen von nicht erfaßten Wertebereichen (z. B. TSH [Stim.] zwischen 0,5 und 2 mE/l) sollen zur Zuordnung weitere, insbesondere medikamentenbezogene Informationen herangezogen werden.

Die Bestimmung der basalen TSH-Werte ergab mit der Klassifikation nach Tab. 1 die in Tab. 2 gezeigte Verteilung.

Tab. 2: Klassifikation entsprechend basaler TSH-Werte

	Hyperthyreose	Euthyreose	Hypothyreose
n	58	141 + (1)*	25 + (2)*

* Werte, die den Bereichen nahe kamen

Die entsprechende Verteilung bezüglich der stimulierten TSH-Werte gibt Tab. 3 an.

Tab. 3: Klassifikation entsprechend stimulierter TSH-Werte

	Hyperthyreose	Euthyreose	Hypothyreose
n	72 + (7)*	103 + (10)*	35

* Werte, die den Bereichen nahe kamen

Die Zuordnung der stimulierten TSH-Werte zu den basalen TSH-Werten bei den einzelnen Patienten ist in Abb. 1 gezeigt.

Die Änderung der Klassifikation nach Stimulation mit TRH wird in den Abb. 2–4 deutlich.

Legt man zugrunde, daß eine von außen bewirkte Stimulation der körpereigenen TSH-Ausschüttung mit TRH eine empfindlichere Meßgröße darstellt, als die Messung des basalen TSH-Wertes, so kann man die diagnostische Sensitivität und Spezifität der Festlegung der Stoffwechsellaage aufgrund der basalen Werte in bezug auf die stimulierten Werte ermitteln. Bei der Festlegung der Stoffwechsellaage wurde für die Angaben in der folgenden Tabelle bewußt auf eine Würdigung des klinischen Befundes verzichtet.

Tab. 4: Diagnostische Sensitivität und Spezifität der basalen TSH-Werte in bezug auf die stimulierten TSH-Werte

	diagnostische Sensitivität (%)	diagnostische Spezifität (%)
Hyperthyreose	71	94
Hypothyreose	63	94
Summe path. Funktionslagen	67	94

Diskussion

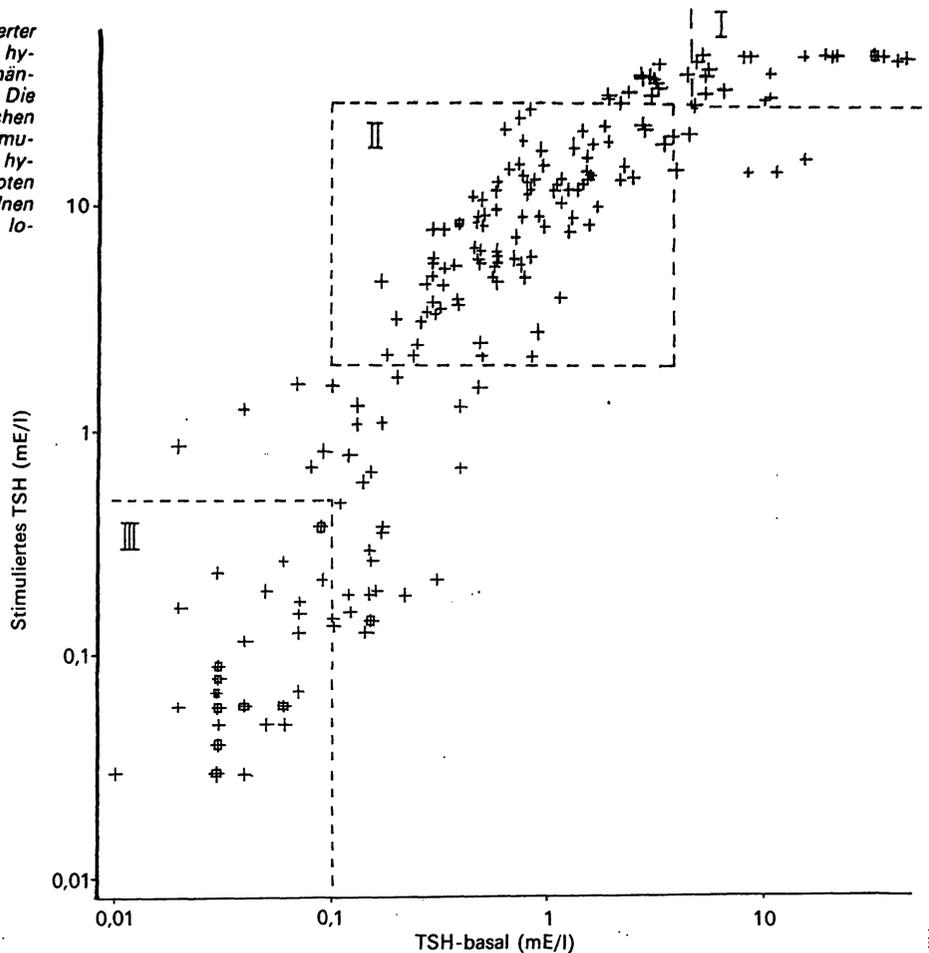
Legt man die in der Gebrauchsinformation angegebenen TSH-Werte zu Grunde, erhalten wir in 45 aller Fälle (19%) unterschiedliche Einteilungen zur Stoffwechsellaage, je nachdem ob man die basalen Werte zur Grundlage nimmt oder die mit TRH stimulierten. Den größten Anteil (27 bzw. 61%) daran haben Patienten mit Struma oder bei

Tab. 1: Beurteilung des Schilddrüsenfunktionszustandes nach Angaben des TSH-Kit-Herstellers

	Hyperthyreose mE/l	Euthyreose mE/l	Hypothyreose mE/l
TSH (basal)	< 0,1	0,1–4	≥ 5
TSH (Stim.)	< 0,5	2–30	> 30

Abb. 1: Verteilung stimulierter TSH-Werte hypo-, eu- und hyperthyreoter Patienten in Abhängigkeit basaler TSH-Werte. Die Bereiche I, II bzw. III entsprechen Werten, die basal und nach Stimulation übereinstimmend einer hypo-, eu- bzw. hyperthyreoten Stoffwechsellaage zuzuordnen sind. Die Koordinaten haben logarithmischen Maßstab

⊕ - mehrfach besetzte Werte



Zustand nach Strumektomie. Im folgenden werden die Zuordnungen aufgrund der basalen TSH-Werte und ihr Verhalten nach Stimulation diskutiert.

Die Patientengruppe mit basalen TSH-Werten, die als euthyreot einzustufen sind, zeigen nach Stimulation prozentual am häufigsten eine Änderung in der Bewertung der Stoffwechsellaage. 36 Patienten (25%) zeigen nach Stimulation Werte, die als hyperthyreot (23 bzw. 16%) oder hypothyreot (13 bzw. 9%) zu bewerten sind. Dabei erscheint eine weitergehende Unterteilung der basalen TSH-Werte in die Bereiche 0,1 – 0,5, > 0,5 – 2 und > 2 – 4 mE/l als sinnvoll. Alle ungenügend stimulierbaren Fälle liegen nämlich im ersten Bereich von 0,1 bis 0,5 mE/l. 23 unserer Patienten, die basal diese Werte hatten, waren nach Stimulation als hyperthyreot einzustufen. Das sind 69% aller Patienten mit basalen Werten in diesem Bereich. Aber auch die übrigen Patienten waren, wenn sie basale

TSH-Werte von 0,1 bis 0,5 mE/l hatten, nicht voll stimulierbar. Ihre stimulierten Werte lagen im Graubereich zwischen 0,5 und 2 mE/l. Bei der Patientengruppe mit basalen TSH-Werten in diesem unteren Normbereich von 0,1

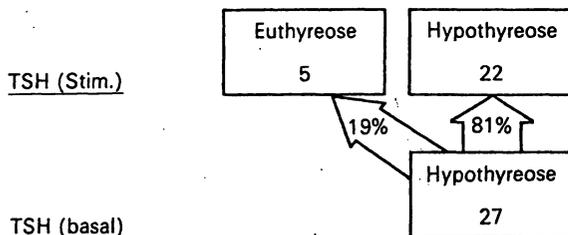


Abb. 2: Nur bei 81% der Patienten mit Unterfunktion gemäß der basalen Werte, bestätigte sich diese nach Stimulation mit TRH. Die übrigen wurden nach Stimulation als normal eingestuft

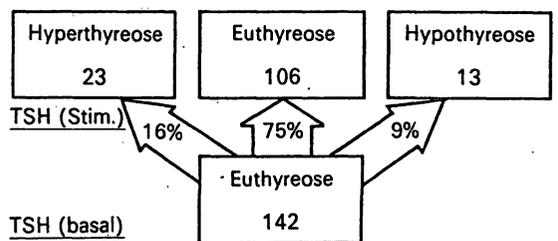


Abb. 3: 75% der Patienten, die nach basalen Werten als euthyreot einzustufen waren, behielten diese Klassifikation nach Stimulation bei. Abweichungen gab es sowohl in Richtung Über- als auch in Richtung Unterfunktion

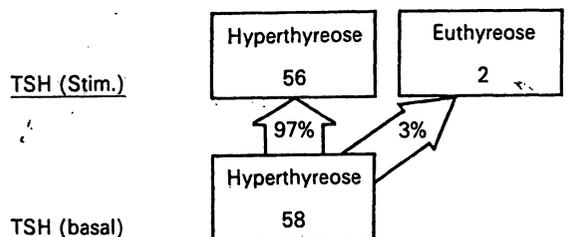


Abb. 4: Nach Stimulation ändert sich in 3% der Fälle eine basale Wertung als Überfunktion in eine Beurteilung als Normalfunktion

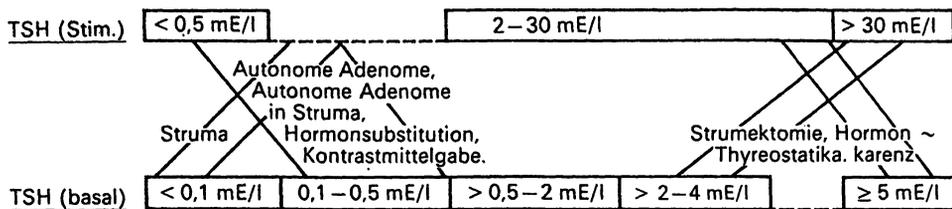


Abb. 5: Häufigste Ursachen für eine abweichende Beurteilung der Schilddrüsenfunktionslage gemäß basaler und stimulierter TSH-Werte. Die sich entsprechenden Wertebereiche sind durch Straßen verbunden dargestellt

bis 0,5 mE/l kommen szintigraphisch häufig warme Knoten zur Darstellung (6). Dagegen liegen die Hormonwerte bei diesen Patienten meistens im Normbereich und klinische Beschwerden werden selten geäußert. Auffällig häufig sind unter den Patienten auch Strumaträger bzw. Patienten unter Hormonsubstitution bei Zustand nach Strumektomie. Bei einem Fall konnte eine exzessive Jodzufuhr wegen Kontrastmittelgabe eruiert werden. Es zeigt sich weiterhin, daß in 27 Fällen (80%) die Patienten älter als 50 Jahre sind. Dies deutet auf eine geringere Stimulierbarkeit der Hypophyse bei älteren Patienten hin. Aus stimulierten TSH-Werten im Graubereich zwischen 0,5 und 2 mE/l kann daher bei älteren Patienten nicht ohne weiteres eine Überfunktion abgeleitet werden. Insgesamt gesehen, scheint der stimulierte Wert in dieser Patientengruppe also die Stoffwechselstörung empfindlicher anzuzeigen, als der grenzwertige basale Wert.

In der zweiten Gruppe, bei Patienten mit basalem TSH-Wert zwischen $> 0,5$ und 2 mE/l und klinisch unspezifischen Zeichen, wie verstärkter Transpirationsneigung oder innerlicher Unruhe, bestätigt der stimulierte Wert ausnahmslos die Zuordnung zur euthyreoten Stoffwechsellaage. Bei Vorliegen von basalen Werten in diesem Bereich könnte demnach auf eine Stimulation mit TRH verzichtet werden.

In unserem Patientengut resultieren bei basal im oberen Normbereich von > 2 bis 4 mE/l liegenden TSH-Werten nach Stimulation häufig Werte, die als hypothyreot zu bewerten sind. Davon sind 9 Patienten (69%) strumektomiert worden und hatten ihre Schilddrüsenhormonsubstitution vor der Untersuchung abgesetzt. 3 weitere Patienten besaßen nach Teilresektion ihrer Struma noch genügend Schilddrüsenewebe, so daß eine Substitution nicht erforderlich war. Ein Patient schließlich stand unter thyreostatischer Therapie bei Morbus Basedow. Insgesamt sind 11 der Patienten mit überschießender TRH-Stimulierbarkeit (81%) jünger als 50 Jahre. Die große Anzahl der Abweichungen in der Zuordnung zur Stoffwechsellaage aufgrund des basalen bzw. stimulierten TSH-Wertes in dieser Gruppe ist hauptsächlich auf die große Zahl an strumektomierten Patienten zurückzuführen. Bei diesen zeigt der stimulierte Wert eine latente Unterfunktion (bzw. Untersubstitution) an.

Bei der Patientengruppe mit basalen TSH-Werten unter $0,1$ mE/l, die damit dem hyperthyreoten Bereich zuzuordnen sind, bestätigen die TSH-Werte nach Stimulation mit Werten bis $0,5$ mE/l fast ausnahmslos die basalen Werte. Lediglich 2 Patienten (3%) zeigen leicht erhöhte Stimulationswerte, die in den Graubereich ($0,5$ – 2 mE/l) zwischen hyperthyreoter und euthyreoter Klassifikation fallen. Bei den Patienten dieser Gruppe sind die Hormonwerte über die Norm erhöht, und es wird häufig übermäßige Gewichtsabnahme angegeben. Basale Werte im hyperthyreoten Bereich benötigen im Normalfall also keine Bestätigung durch einen Stimulationstest (7). Sie reichen häufig zur Festlegung der Stoffwechsellaage aus.

Basale TSH-Werte über 5 mE/l zeigen bei 5 Patienten (19%), in der Norm liegende stimulierte TSH-Werte. Diese liegen jedoch alle zwischen 20 und 30 mE/l und es handelt sich sämtlich um Patienten unter Schilddrüsenhormonsubstitution, die zur Durchführung einer Kontrolluntersuchung ihre Hormoneinnahme abgesetzt haben. Die Schilddrüsenhormonwerte liegen deshalb regelmäßig im unteren Normbereich.

Im hypothyreoten Bereich zeigen also schon die basalen Werte mit hoher Empfindlichkeit die Unterfunktion an, und die stimulierten Werte zwischen 20 und 30 mE/l sollten, abweichend von der Empfehlung des Herstellers, bei erhöhten basalen Werten, als Ausdruck einer beginnenden Schilddrüsenunterfunktion gewertet werden.

Es zeigt sich also, daß bei Patienten mit lediglich unspezifischen klinischen Beschwerden, wie innerlicher Unruhe oder vermehrter Transpirationsneigung, die sonografisch oder szintigrafisch keine Auffälligkeiten der Schilddrüse aufweisen, auf die zusätzliche Aussage des stimulierten TSH-Wertes verzichtet werden kann. Basale TSH-Werte, die deutlich im hyper- oder hypothyreoten Bereich liegen, werden durch die Werte nach Stimulation fast immer bestätigt.

Unkomplizierte autonome Adenome können oft schon anhand des basalen TSH-Wertes in ihrer Wirksamkeit verifiziert werden. Jedoch erweist sich in diesen Fällen der stimulierte Wert als der empfindlichere Parameter und sollte in Zweifelsfällen zur Sicherung der Beurteilung herangezogen werden.

Insbesondere bei Patienten mit Strumen und Patienten unter thyreostatischer oder Substitutionstherapie sollte auf die zusätzliche Information des sensitiv bestimmten TSH-Wertes nicht verzichtet werden.

Schrifttum:

- MEVISSEN, B., HEHRMANN, R.: Kann ein hochsensitiver Radioimmunoassay für TSH den TRH-Test ersetzen? *Akt. Endokr. Stoffw.* 6, 1–6 (1985).
- MAHLSTEDT, J., HOTZE, A.: Erste Erfahrungen mit einem ultrasensitiven immunradiometrischen TSH-Assay. *Nuc. Compact* 16, 72–76 (1985).
- WOOD, W. G., WALLER, D., HANTKE, U.: An Evaluation of Six Solid-Phase Thyrotropin (TSH) Kits. *J. Clin. Chem. Biochem.* 23, 461–471 (1985).
- JOSEPH, K.: Schilddrüsen-Erstdiagnostik: TSH immunradiometrisch. *Diagnose & Labor* 35, 133–149 (1985).
- BERNUTZ, C., HORN, K., KÖNIG, A., PICKARDT, C. R.: Advantages of Sensitive Assays for Thyrotropin in the Diagnosis of Thyroid Disorders. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 23, 851–856 (1985).
- IZEMBART, M., HESHMATI, H. M., CHEVALIER, A., NASSER, H., BOUTTEVILLE, C., VALLEE, G.: Sensitive Immunoradiometric Assay for Thyrotropin in Functioning Thyroid Nodules. *Nuc. Compact* 16, 441–443 (1985).
- KLINGLER, W., BALL, P.: Die Bestimmung des TSH im Serum mit einer sensitiven immunradiometrischen Methode. *Arztl. Lab.* 31, 219–223 (1985).

Anschrift des Verfassers:

Dipl.-Phys. Dr. Peter Reuland
Strahleninstitut der
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Nuklearmedizinische Abteilung
Moltkestraße 14
7400 Tübingen