

## Normalisierung des $T_3/T_4$ -Quotienten im Serum bei Struma-Patienten unter Kaliumjodid: Ein Beispiel der Autoregulation der Schilddrüse\*

K. Horn, D. Koeppen, C. R. Pickardt und P. C. Scriba

II. Medizinische Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Eingegangen am 12. Juli 1974

*Thyroidal Autoregulation in Nontoxic Goiter Patients: Normalization of the  $T_3/T_4$  Ratio in Serum by Treatment with Potassium Iodide.*

**Summary.** In iodine deficiency areas, an increased  $T_3/T_4$  ratio in serum was reported earlier. In this study the influence of potassium iodide on the  $T_3/T_4$  ratio was investigated. Treatment with 200  $\mu\text{g}$  KI per day for only 4 weeks normalized the initially elevated  $T_3/T_4$  ratio in 16 nontoxic goiter patients ( $24.6 \pm 9.9 \times 10^{-3}$ , mean  $\pm$  S.D., before, respectively  $18.9 \pm 5.5 \times 10^{-3}$  after KI treatment,  $p < 0.0025$ ). The mean basal TSH levels ( $1.42 \pm 0.68$  before, respectively  $1.29 \pm 0.52$   $\mu\text{U/ml}$  after KI), and the TSH increase 30 min after 200  $\mu\text{g}$  TRH i.v. ( $5.54 \pm 4.22$  and  $6.50 \pm 5.09$   $\mu\text{U/ml}$ , respectively) did not change significantly. Since the normalization of the  $T_3/T_4$  ratio in nontoxic goiter patients was independent from changes in the TSH levels, this effect of KI obviously represents an example of thyroidal autoregulation.

**Key words:** Thyroidal autoregulation, endemic goiter,  $T_3/T_4$  ratio, KI treatment.

**Zusammenfassung.** Bei 16 Patienten mit blander Struma kam es bereits nach 4-wöchentlicher Behandlung mit täglich nur 200  $\mu\text{g}$  Kaliumjodid zu einer Normalisierung des zuvor erhöhten  $T_3/T_4$ -Quotienten. Die TSH-Spiegel zeigten unter dieser Kaliumjodidbehandlung dagegen keine meßbaren Veränderungen. Die Schilddrüse besitzt demnach offensichtlich auch beim Menschen die Fähigkeit, die Synthese und Sekretion der beiden Schilddrüsenhormone  $T_3$  und  $T_4$  unabhängig vom TSH der jeweiligen Jodzufuhr anzupassen (sog. Autoregulation der jeweiligen Jodzufuhr anzupassen (sog. Autoregulation der Schilddrüse).

**Schlüsselwörter:** Autoregulation der Schilddrüse, endemische Struma,  $T_3/T_4$ -Quotient, Kaliumjodidbehandlung.

Bei Patienten mit blander Struma liegen die Thyroxin-Spiegel gegenüber einem schilddrüsengesunden Kontrollkollektiv im Mittel signifikant niedriger. Dieser Befund sprach zunächst für einen peripheren Schilddrüsenhormonmangel. Die entsprechenden absoluten  $T_3$ -Spiegel liegen im Mittel jedoch signifikant höher, so daß durch diese kompensatorische  $T_3$ -Mehrsekretion bei Struma-Patienten im allgemeinen eine euthyreote Stoffwechsellaage aufrechterhalten werden kann [2, 5, 6, 9]. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Klärung der Frage, ob die Ursache dieser  $T_3$ -Mehrsekretion in einer vermehrten thyreotropen Stimulation der Schilddrüse oder allein im Jodmangel liegt. Die mittlere Jodausscheidung liegt in unserem oberbayerischen Struma-Endemiegebiet nämlich mit durchschnittlich 37  $\mu\text{g}$  täglich deutlich unter dem geforderten Minimum von 100 bis 150  $\mu\text{g}$  [11]. Wir haben deshalb jetzt bei Patienten mit blander Struma den Einfluß von Kaliumjodid auf das Verhalten der Serumspiegel von  $T_3$  und  $T_4$ , sowie der TSH-Spiegel vor und nach TRH-Belastung, untersucht.

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 51).

### Patienten und Methodik

Bei den 16 ausgewählten Patienten mit szintigraphisch homogen speichernder diffuser Struma lag nach Anamnese, klinischem Befund und konventioneller Schilddrüsen-Laboratoriumsdiagnostik jeweils eine euthyreote Stoffwechsellaage vor. Vor und nach 4-wöchentlicher Behandlung mit 2mal täglich 2 Tabletten Kaliumjodid à 50  $\mu\text{g}$  (Fa. Merck., Darmstadt) wurden jeweils Nüchternblutproben für die Bestimmung von  $T_3$  und  $T_4$ , sowie der TSH-Spiegel vor und 30 min nach 200  $\mu\text{g}$  TRH i.v. abgenommen. Das Serum wurde bei  $-30^\circ\text{C}$  tiefgefroren aufbewahrt. Alle Serumproben wurden schließlich in einem Arbeitsgang analysiert, um Interassay-Variationen ausschließen zu können.

Die kompetitive Proteinbindungsanalyse für  $T_4$ , sowie die radioimmunologische  $T_3$ - und TSH-Bestimmung wurde nach den von uns früher publizierten mechanisierten Verfahren durchgeführt [3, 7].

Die Signifikanzberechnung erfolgte mit dem *t*-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben.

### Ergebnisse

Wie die Abbildung 1 zeigt, fielen die bei 9 Patienten erhöhten und bei 2 Patienten hoch-normalen  $T_3/T_4$ -Quotienten nach 4-wöchentlicher Kaliumjodidbehandlung deutlich ab, während sich bei den 5 Patienten mit schon anfänglich normalem  $T_3/T_4$ -Quotienten jeweils keine wesentliche Änderung zeigte. Nach Kaliumjodid fand sich bei den 16 Patienten im Mittel ein signifikanter Anstieg der  $T_4$ -Spiegel um durchschnittlich 15,3% von  $7,04 \pm 1,37$  ( $\bar{x} \pm s$ ) auf  $7,98 \pm 1,30$   $\mu\text{g}/100$  ml ( $p < 0,025$ ). Gleichzeitig fielen die  $T_3$ -Spiegel von  $164,2 \pm 32,1$  auf  $147,4 \pm 23,7$   $\mu\text{g}/100$  ml um 9,0% signifikant ab ( $p < 0,0025$ ). Hieraus resultierte ein signifikantes Absinken des  $T_3/T_4$ -Quotienten von  $24,6 \pm 9,9$  auf  $18,9 \pm 5,5 \times 10^{-3}$  um durchschnittlich 17,9% ( $p < 0,0025$ ). Die basalen TSH-Spiegel zeigten mit  $1,42 \pm 0,68$  ( $\bar{x} \pm s$ ) vor und  $1,29 \pm 0,52$   $\mu\text{E/ml}$  nach Kaliumjodid keine signifikanten Veränderungen, ebensowenig der TRH-induzierte TSH-Anstieg um  $5,54 \pm 4,22$  vor und  $6,50 \pm 5,09$   $\mu\text{E/ml}$  nach KJ.

### Diskussion

Aus mehreren Struma-Endemiegebieten wurde in den letzten Jahren über eine relative  $T_3$ -Mehrsekretion bei Patienten mit endemischer Struma als Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung einer euthyreoten Stoffwechsellaage berichtet [2, 5, 6, 9]. Kürzlich konnte für Struma-Patienten, allerdings unter höher dosierter KJ-Therapie über 6 Monate, ein Anstieg der  $T_4$ -Serumspiegel und der  $T_4$ -Verschwinderaten bei gleichzeitigem Abfall der  $T_3$ -Serumspiegel und  $T_3$ -Verschwinderaten gezeigt werden [12]. Mit dieser Untersuchung konnten wir ebenfalls zeigen, daß diese kompensatorische  $T_3$ -Mehrsekretion nach Behebung des Substratmangels durch Kaliumjodidbehandlung reversibel ist, und zwar ohne meßbare Änderung der TSH-Sekretion.

Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit tierexperimentellen Befunden, bei denen qualitative Veränderungen der Jodthyronine in der Schilddrüse in Abhängigkeit von der Jodzufuhr nachgewiesen werden konnten [4, 8]. Unsere

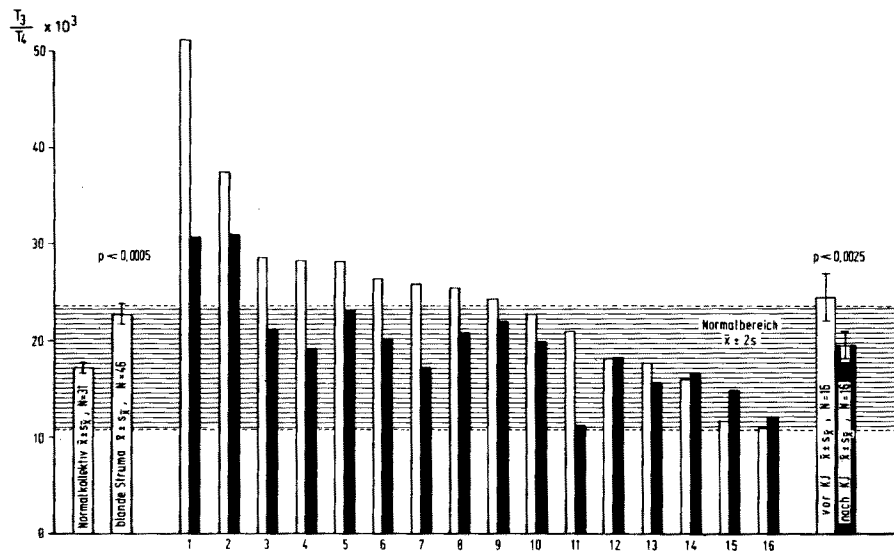


Abb. 1. Änderung des  $T_3/T_4$ -Quotienten bei Struma-Patienten unter Kaliumjodidbehandlung. Aufgezeigt sind die individuellen  $T_3/T_4$ -Quotienten, sowie der daraus berechnete Mittelwert der  $T_3$ - zu  $T_4$ -Spiegel von 16 Struma-Patienten, jeweils vor (□) und 4 Wochen nach 200  $\mu\text{g}$  KJ täglich (■). Zusätzlich sind mit den beiden linken Säulen noch einmal die mittleren  $T_3/T_4$ -Quotienten von Schilddrüsengesunden einem Struma-Kollektiv gegenübergestellt [7]

Ergebnisse zeigen jetzt, daß unabhängig vom TSH auch die menschliche Schilddrüse die Fähigkeit hat, die Schilddrüsenhormonsynthese und -sekretion dem jeweiligen Jodangebot anzupassen (sog. Autoregulation). Über die Kapazität dieses Adaptationsmechanismus der Schilddrüse an den Jodmangel können wir derzeit jedoch noch keine sicheren Aussagen machen, da die jeweiligen äquivalenten  $T_3$ -Spiegel, die zur Kompensation erniedrigter  $T_4$ -Spiegel erforderlich sind, noch nicht ausreichend gesichert sind. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß die Kapazität der Autoregulation beschränkt ist und es damit zu Phasen eines peripheren Schilddrüsenhormonmangels kommen kann. Die daraus resultierende vermehrte thyreotrope Stimulation, die in unserem Einzugsgebiet bei etwa 10–20% der Fälle zu fassen war [10], führt dann zum Strumawachstum. Für die Pathogenese der Struma muß jedoch auch weiter eine gesteigerte Empfindlichkeit der jodarmen Schilddrüse gegenüber der thyreotropen Stimulation diskutiert werden [1].

Der von den Pädiatern immer wieder beobachtete Erfolg bei einer Therapie der blanden Struma allein mit Jod kann an Hand unserer Ergebnisse nicht erklärt werden, da das therapeutische Ziel der Suppression der TSH-Spiegel, die zur Verkleinerung der Struma vermutlich erforderlich ist, hierdurch nicht erreicht wird.

#### Literatur

- Bray, G. A.: Increased sensitivity of thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J. clin. Invest.* **47**, 1640 (1968)
- Delange, F., Camus, M., Ermans, A. M.: Circulating thyroid hormones in endemic goiter. *J. clin. Endocr.* **34**, 891 (1972)
- Erhardt, F., Marschner, I., Pickardt, C. R., Scriba, P. C.: Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen TSH-Bestimmung. *Z. klin. Chem.* **11**, 381 (1973)
- Greer, M. A., Grimm, Y., Studer, H.: Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology* **83**, 1193 (1968)
- Hollander, C. S., Shenkman, L.: The physiological role of triiodothyronine. *Amer. J. med. Sci.* **264**, 5 (1972)
- Horn, K., Ruhl, T., Scriba, P. C.: Semiautomatic method for the separation and determination of total triiodothyronine and thyroxine in serum. *Z. klin. Chem.* **10**, 99 (1972)
- Horn, K., Henner, J., Scriba, P. C.: Mechanisierte Analytik von Schilddrüsenhormonen im Serum:  $T_4$  (CPBA),  $T_3$ -in vitro-Test und Gesamt- $T_3$  (RIA). *Ärztl. Lab.* **20**, 177 (1974)
- Ingbar, S. H.: Autoregulation of thyroid function. In: Werner, S. C., Ingbar, S. H. *The thyroid*, p. 112. Harper & Row, Publishers 1971
- Patel, Y. C., Pharoah, P. O. D., Hornabrook, R. W., Hetzel, B. S.: Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid-stimulating hormone in endemic goiter: A comparison of goitrous and nongoitrous subjects in New Guinea. *J. clin. Endocr.* **37**, 783 (1973)
- Pickardt, C. R., Erhardt, F., Grüner, J., Horn, K., Scriba, P. C.: Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei blander Struma: Diagnostische Bedeutung und pathophysiologische Folgerungen. *Klin. Wschr.* **50**, 1134 (1972)
- Scriba, P. C.: Struma-Prophylaxe. *Internist (Berl.)* **14**, 330 (1973)
- Stevenson, C., Silva, E., Pineda, G.: Thyroxine ( $T_4$ ) and Triiodothyronine ( $T_3$ ): Effects of iodine on the serum concentrations and disposal rates in subjects from an endemic goiter area. *J. clin. Endocr.* **38**, 390 (1974)

Dr. K. Horn  
Prof. Dr. P. C. Scriba  
II. Med. Univ.-Klinik  
D-8000 München 2  
Ziemssenstr. 1  
Bundesrepublik Deutschland