

# Erfahrungen mit dem nasalen TRH-Test

## Experience with a Nasal TRH-test

K. JOSEPH\*), D. JÜNGST\*\*), H. SCHATZ\*\*\*), F. J. SEIF\*\*\*\*), M. von der OHE\*\*\*\*\*)

Der TRH-Test hat sich als empfindlichste Methode in der Schilddrüsendiagnostik erwiesen [10], da er nicht wie die üblichen Bestimmungen – auch der freien Hormonkonzentrationen – nur die momentane Resultierende von Hormonproduktion und peripherem Verbrauch widerspiegelt, ohne eine Aussage über die absoluten Größen beider zu machen, sondern einen direkten Einblick in die Stoffwechselsituation, wenn auch nur der Hypophyse, ermöglicht. Solange hochsensible Methoden [8] zur Bestimmung des basalen TSH nicht überall zur Verfügung stehen, wird der TRH-Test weiterhin im Zentrum des diagnostischen Methodenspektrums stehen, auch wenn die Deutung der Testergebnisse unter dem Einfluß von zahlreichen Pharmaka und bei unterschiedlichen pathophysiologischen Gegebenheiten erschwert sein kann [11].

Seit Einführung des synthetisch hergestellten TRH in die Schilddrüsendiagnostik [2, 6] ist die intravenöse Applikation am weitesten verbreitet, ungeachtet der zahlreichen, für den Patienten meist nur unangenehmen, selten jedoch auch bedrohlichen [1] Nebenwirkungen. Die orale Testversion [9] wird in der poliklinischen Praxis seltener durchgeführt und dient gelegentlich als Kontrolle einer vorausgegangenen Untersuchung.

Die Suche nach einer Form der Applikation des TRH, die eine Verringerung der Nebenwirkungen ermöglicht unter Belbehaltung des vom intravenösen Test gewohnten Entnahmezeitpunktes, führte zur nasalen Applikation des gelösten TRH. Erste Untersuchungen zur Ermittlung der Dosis im Vergleich zu anderen Applikationsformen [4, 5, 7] hatten gezeigt, daß das Einsprühen von 2 mg TRH in die Nase zu einem TSH-Anstieg führte, der in der Höhe dem nach 0,2 oder 0,4 mg intravenös injizierten TRH entsprach. Im Vergleich zum Verhalten des TSH-Spiegels nach intravenöser Injektion erreichte er nach nasaler Applikation zwar das Maximum ebenfalls nach etwa 30 Minuten [5], doch erfolgt der anschließende Abfall protrahierter über Stunden. Danach schien sich abzuzeichnen, daß sowohl hinsichtlich der Höhe des TSH-Anstieges als auch hinsichtlich des Zeitpunktes des Erreichens der maximalen TSH-Konzentration beide Testformen äquivalent sind. Zu prüfen war, ob diese nasale Testvariante unter den Bedingungen poliklinischer Diagnostik an verschiedenen Zentren gleiche Ergebnisse liefere wie der gewohnte intravenöse TRH-Test und ob sich die Hoffnung auf eine geringere Rate von Nebenwirkungen erfülle.

## Material und Methoden

In den Schilddrüsenambulanzen der beteiligten Zentren erhielten insgesamt 495 Patienten, bei denen ein TRH-Test zum Untersuchungsprogramm gehörte, 2 Sprühstöße von je 1 mg TRH (Relefact® TRH, Fa. Hoechst) als 1%ige wäßrige Lösung intranasal (je 1 Sprühstoß je Nasenöffnung) aus einer Dosierzerstäuberpumpe mit definiertem und reproduzierbarem Sprühvolumen. Unmittel-

bar vorher und 30 Minuten später wurde Blut entnommen zur radioimmunologischen TSH-Bestimmung, die mit kommerziellen Be- stecken erfolgte. Außerdem wurden das Gesamtthyroxin ( $T_4$ ), der Trijodthyronin-Bindungs-Index (TBI) bzw. das  $FT_4$  und das Gesamt-Trijodthyronin ( $T_3$ ) ebenfalls mit handelsüblichen Methoden bestimmt. In Marburg wurde zusätzlich auch die  $^{99m}Tc$ -Pertechnetat- aufnahme 20 Min. nach intravenöser Injektion (TcTU) gemessen [3]. Für die Bestimmung des Normbereiches wurden die Daten nur der Patienten herangezogen, die sowohl nach dem klinischen Befund als auch nach den Ergebnissen der üblichen Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen euthyreot waren und keine Schilddrüsenbe- handlung erhalten hatten. In dieser Studie, die vom Dezember 1981 bis Juni 1982 dauerte, wurde nicht unterschieden zwischen euthyreoten Patienten ohne und mit Strumen.

Den Patienten wurde mitgeteilt, daß ein TRH-Test durchgeführt werden müsse, um ihre Schilddrüsenfunktion abzuklären. Sie wurden gefragt, ob dieser in der bisher üblichen Weise nach intravenöser Injektion der Substanz durchgeführt werden solle oder ob sie einverstanden seien mit der Erprobung einer neuen Anwendungs- form – der nasalen Applikation – derselben Substanz.

## Ergebnisse

Eine Übersicht über die Ergebnisse des nasalen TRH-Testes bei al- len Patienten vermittelt die Abb. 1. Bei 98% der 226 euthyreoten Patienten, deren Untersuchungsergebnisse die Tab. 1 aufschlüs- selt, lag das basale TSH unter  $4 \mu E/ml$ . Dieses Ergebnis entspricht dem vom intravenösen TRH-Test gewohnten. Auch der TSH- Anstieg war mit Werten zwischen 2 und  $25 \mu E/ml$  der gleiche. Bei 6 der als euthyreot klassifizierten Patienten blieb ein Anstieg des TSH aus bisher nicht sicher geklärtem Grund aus.

Das basale TSH aller 51 hyperthyreoten Patienten lag unter  $2,0 \mu E/ml$ , bei 88% sogar unter  $1,0 \mu E/ml$ . Ein TSH-Anstieg konnte bei 47 Patienten nicht gemessen werden, während er bei den übrigen 4 Patienten im gerade meßbaren Bereich zwischen 0,6 und  $1,1 \mu E/ml$  festgestellt wurde (Tab. 2).

Die basale TSH-Konzentration war bei allen hypothyreoten Patien- ten mit Werten zwischen minimal  $4,2$  und maximal  $18,2 \mu E/ml$  deut-

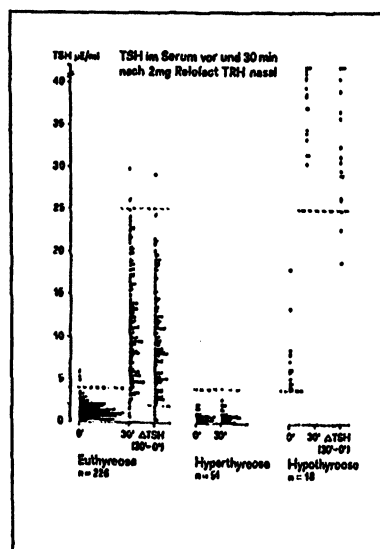


Abb. 1: Ergebnisse des nasalen TRH-Testes bei normaler und bei von der Norm abweichender Schilddrüsenfunktion

Fig. 1: Results of nasal TRH-tests in normal and abnormal thyroidal status

\*) Abteilung für Klinische Nuklearmedizin, Radiologiezentrum, Philipps-Universität Marburg

\*\*) II. Med. Klinik, Klinikum Großhadern, München

\*\*\*) III. Med. Klinik und Poliklinik, Universität Gießen

\*\*\*\*) Medizinische Poliklinik, Universität Tübingen

\*\*\*\*\*) Hoechst AG, Pharma Inland

### Verwendete Testbestecke:

Marburg:  $TT_4$ ,  $FT_4$ ,  $TT_3$ : RIA, Fa. Clinical Assays/Travenol

München:  $TT_4$ , EIA, Fa. Syva Corp.;  $RT_3U$ : EIA, Fa. Boehringer;  $TT_3$ : RIA, Fa. Amersham-Buchler

Gießen:  $TT_4$ : RIA, Fa. Corning;  $RT_3U$ : Fa. Abbott;  $TT_3$ : RIA, Fa. Höchster

Tübingen:  $TT_4$ , TBG,  $TT_3$ : RIA, Fa. Henning

TSH: alle Untersucher: RIA, Fa. Henning

Tab. 1: Zusammenstellung der untersuchten Parameter bei Euthyreose

Tab. 1: Collected data of measured parameters in euthyroid subjects

Euthyreote Patienten/euthyroid subjects

165 Frauen und 61 Männer/165 females and 61 males

Altersverteilung/age distribution

(m = male; f = female)

Jahre/years [a]	14-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Median [a]
f	13	30	40	32	18	20	11	39
m	6	17	8	11	11	2	6	37
Total	19	47	48	43	29	22	17	39

Körpergewicht/body weight

f 64,6 ± 14,9 kg

m 72,1 ± 11,4 kg

Total 68,6 ± 14,4 kg

Körpergröße/length

f 164,6 ± 5,95 cm

m 174,9 ± 6,58 cm

Total 167,4 ± 7,65 cm

Schilddrüsenfunktionsparameter/parameters of thyroid function

	T <sub>3</sub> [ng/ml]			T <sub>4</sub> [µg/ml]		
	n	$\bar{x}$	s <sub>x</sub>	n	$\bar{x}$	s <sub>x</sub>
f	164	1,38	± 0,35	165	8,40	± 1,84
m	61	1,29	± 0,37	61	7,31	± 1,66
Total	225	1,35	± 0,36	226	8,11	± 1,86

FT<sub>4</sub> [ng/dl]

f 34 1,31 ± 0,31

m 12 1,20 ± 0,23

Total 46 1,28 ± 0,29

TBI [%]

f 35 25,2 ± 7,07

m 14 22,3 ± 3,55

Total 49 24,3 ± 6,37

<sup>99m</sup>Tc-Uptake [% d. Dosis]

f 51 3,57 ± 2,57

m 23 2,59 ± 1,86

Total 74 3,27 ± 2,40

TRH-Test

TSH vor Applikation/before application

[µE/ml]	<0,78	0,8-1,0	1,1-1,5	1,6-2,0	2,1-2,5	2,6-3,0	3,1-4,0	4,1-5,0	5,1-8,0
f	44	24	38	27	16	10	3	1	1
m	11	6	20	10	8	3	2	-	1
Total	55	30	58	37	24	13	5	1	2

Extrembereich

f <0,78-6,0

m <0,78-5,4

Total <0,78-6,0

Interdezißbereich

f <0,78-2,4

m <0,78-2,4

Total <0,78-2,4

Median

f 1,2

m 1,4

Total 1,2

TSH-Anstieg 30 min nach Applikation/TSH increase 30 min p. appl.

[µE/ml]	0,3-1,9	2,0-3,9	4,0-5,9	6,0-7,9	8,0-9,9	10,0-11,9	12,0-13,9	14,0-15,9	16,0-17,9	18,0-19,9	20,0-25,0	>25,0
f	3	21	25	18	29	18	15	7	6	14	7	1
m	3	10	10	6	9	7	5	5	2	4	-	-
Total	6	31	35	24	38	25	20	12	8	18	7	1

Extrembereich

f 0,3-29,2

m 0,6-19,2

Total 0,3-29,2

Interdezißbereich

f 3,2-18,6

m 2,8-15,8

Total 3,1-18,1

Median

f 8,6

m 8,1

Total 8,4

Tab. 2: Zusammenstellung der untersuchten Parameter bei Hyperthyreose

Tab. 2: Collected data of measured parameters in hyperthyroid subjects

Hyperthyreote Patienten/hyperthyroid subjects

39 Frauen und 12 Männer/39 females and 12 males

Altersverteilung/age distribution

(m = male; f = female)

Jahre/years [a]	14-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	Median [a]
f	2	5	3	7	7	9	6	57
m	-	2	3	1	2	-	4	50
Total	2	7	6	8	9	9	10	53

Körpergewicht/body weight

f 63,4 ± 12,3 kg

m 74,7 ± 13,4 kg

Total 68,1 ± 13,3 kg

Körpergröße/length

f 164,2 ± 7,27 cm

m 175,6 ± 6,00 cm

Total 166,9 ± 8,49 cm

Schilddrüsenfunktionsparameter/parameters of thyroid function

	T <sub>3</sub> [ng/ml]			T <sub>4</sub> [µg/ml]		
	n	$\bar{x}$	s <sub>x</sub>	n	$\bar{x}$	s <sub>x</sub>
f	39	2,92	± 1,38	39	15,80	± 9,62
m	12	2,99	± 1,18	12	15,04	± 3,61
Total	51	2,94	± 1,33	51	15,62	± 8,66

FT<sub>4</sub> [ng/dl]

f 9 2,91 ± 2,10

m - - -

Total 9 2,91 ± 2,10

TBI [%]

f 12 19,6 ± 10,3

m - - -

Total 12 19,6 ± 10,3

<sup>99m</sup>Tc-Uptake [% d. Dosis]

f 14 9,59 ± 5,42

m 10 7,52 ± 5,24

Total 24 8,73 ± 5,33

TRH-Test

TSH vor Applikation/before application

[µE/ml]	unter 0,78 (Nachweisgrenze)	bis 1,0	1,1-2,0
f	22	14	3
m	8	1	3
Total	30	15	6

TSH-Anstieg 30 min nach Applikation/TSH increase 30 min p. appl.

[µE/ml]	<0,5	0,6-1,1
f	38	1
m	9	3
Total	47	4

Ih erhöht. Auch der TSH-Anstieg erfolgte mit Ausnahme zweier Patienten überproportional mit einem Delta zwischen 25 und über 50 µE/ml. Beide Patienten mit einem Delta-TSH von 18,9 bzw. 24,9 µE/ml konnten aufgrund des erhöhten basalen TSH-Spiegels von 8,8 bzw. 18,2 µE/ml richtig klassifiziert werden (Tab. 3).

### Nebenwirkungen

Die in die Nase eingesprühete, 1%ige wäßrige TRH-Lösung führte bei keinem Patienten zur Schleimhautreizung und wurde lokal ausnahmslos gut vertragen. Allgemeine Nebenwirkungen, wie sie nach intravenöser Applikation bei 40 bis 60% der Patienten auftreten, wurden nach nasaler Instillation des TRH seltener und auch in

Tab. 3: Zusammenstellung der untersuchten Parameter bei Hypothyreose

Tab. 3: Collected data of measured parameters in hypothyroid subjects

Hypothyreote Patienten/hypothyroid subjects  
14 Frauen und 4 Männer/14 females and 4 males  
(m = male; f = female)

Altersverteilung/age distribution  
f 17 – 73 Jahre, Median 39 Jahre/years  
m 50 – 75 Jahre, Median 64 Jahre/years  
Total 17 – 75 Jahre, Median 44 Jahre/years

Körpergewicht/body weight      Körpergröße/length  
f 67,3 ± 12,4 kg      f 163,1 ± 6,3 cm  
m 77,3 ± 4,9 kg      m 170,0 ± 1,6 cm  
Total 69,1 ± 12,0 kg      Total 164,7 ± 6,3 cm

Schilddrüsenfunktionsparameter/parameters of thyroid function

	T <sub>3</sub> [ng/ml]			T <sub>4</sub> [µg/ml]		
	n	$\bar{x}$	s <sub>x</sub>	n	$\bar{x}$	s <sub>x</sub>
f	14	1,12	± 0,35	14	5,68	± 2,39
m	4	1,14	± 0,26	4	6,04	± 2,39
Total	18	1,12	± 0,33	18	5,76	± 2,33

	FT <sub>4</sub> [ng/dl]			TBI [%]			<sup>99m</sup> Tc-Uptake [% d. Dosis]		
	n	$\bar{x}$	s <sub>x</sub>	n	$\bar{x}$	s <sub>x</sub>	n	$\bar{x}$	s <sub>x</sub>
Total	3	0,93	± 0,27	4	20,6	± 5,2	6	0,68	± 0,65

TRH-Test

TSH vor Applikation/before application  
f 4,2 – 13,6 Median 5,8  
m 4,1 – 18,2 Median 6,9  
Total 4,1 – 18,2 Median 5,8

TSH-Anstieg 30 min nach Applikation/TSH increase 30 min p. appl.  
f 24,9 bis >50,0 Median 34,2 µE/ml  
m 18,9 bis 26,6 Median 24,5 µE/ml  
Total 18,9 bis >50,0 Median 31,1 µE/ml

Verteilung/distribution

[µE/ml]	19	20 – 25	26 – 30	31 – 35	36 – 40	41 – 45	>50
f	0	1	3	3	3	1	3
m	1	1	2	0	0	0	0
Total	1	2	5	3	3	1	3

Tab. 4: Ergebnisse des nasalen TRH-Testes bei 1842 Patienten aus Marburg

Tab. 4: Results of the nasal TRH-test in 1842 patients of Marburg (severe iodine deficiency)

Diagnose	n	TSH basal [mIU] $\bar{x} \pm s_x$	Δ-TSH [mIU] $\bar{x} \pm s_x$
euthyreot/euthyroid	383	1,2 ± 0,6	8,2 ± 2,4
blande Struma/euthyroid goitre	416	1,3 ± 0,7	7,8 ± 3,5
Jodavide Struma/avidly trapping goitre	288	2,1 ± 0,9	17,9 ± 5,3
unter suppressiver Therapie mit L-T <sub>4</sub> /on T <sub>4</sub> -therapy	195	0,8 ± 0,3	1,3 ± 0,7
autonomes Schilddrüsengewebe/autonomous thyroid tissue	152	neg. 70 pos. 82	0,4 ± 0,1 0,8 ± 0,6
hyperthyreo/hyperthyroid	222	0,4 ± 0,2	6,4 ± 2,2
hypothyreo/hypothyroid	40	36,2 ± 6,0	0 37,1 bis 67,2 stimuliertes TSH
Schilddrüsen-Ca unter L-T <sub>4</sub> /thyroid carcinoma on T <sub>4</sub> -therapy	146	neg. 126 pos. 20	0,4 ± 0,3 0,7 ± 0,5
Gesamtzahl/total	1842		

deutlich abgeschwächter Erscheinungsform im Mittel bei 19% der Patienten beobachtet. Allerdings war die Häufigkeit in den einzelnen Zentren unterschiedlich: In München traten bei 5 von 107 Patienten Hitzegefühl, Harndrang, Übelkeit und Herzklopfen, Kopfschmerzen sowie die Kombination von leichter Übelkeit, aufsteigender Hitze, Gesichtsrötung und Atembeklemmung auf. In Marburg wurde von 18 Patienten Wärmegefühl, von 16 leichte Übelkeit, von 6 Herzklopfen, von 3 Hitzegefühl und von 2 Harndrang angegeben aus einer Gesamtheit von 152 Patienten. Die geringste Nebenwirkungsrate wird aus Gießen berichtet: hier klagten 4 Patienten über Übelkeit, die bei einem nur leicht, bei 2 mäßig und bei einem stark ausgeprägt war. Im Vordergrund der Beschwerden, die insgesamt geringer waren als die bei der intravenösen Version des TRH-Testes und auch meist erst auf Befragen angegeben wurden, standen also Wärmegefühl und geringe Übelkeit, meist nur als Unwohlsein beschrieben. Ein Zusammenhang zwischen Frequenz der Nebenwirkungen und deren Schweregrad mit dem zeitlichen Abstand der Durchführung des TRH-Testes von der letzten Nahrungsaufnahme scheint sich anzudeuten: In dem Zentrum mit der größten Nebenwirkungsrate – in Tübingen – wurden über 80% der Patienten nach 12stündiger Nahrungskarenz untersucht, während die meisten Patienten der anderen beteiligten Untersuchungsstellen gefühstückt hatten.

Wertung

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung haben gezeigt, daß die nasale Zubereitungsform von TRH (Relefact® TRH, Fa. Hoechst) mit derselben Zuverlässigkeit im Rahmen des TRH-Testes verwendet werden kann wie intravenös zu injizierendes TRH. Das für die Diagnosegruppen Euthyreose, Hyperthyreose und Hypothyreose typische Verhalten der TSH-Serumkonzentrationen nach Applikation von 2 mg TRH ist identisch mit dem nach intravenöser Injektion von 0,2 oder 0,4 mg TRH. Da der maximale TSH-Anstieg etwa zur gleichen Zeit erreicht wird wie nach intravenöser TRH-Injektion, kann die zweite Blutentnahme wie gewohnt nach 30 Min. erfolgen. Deutlich geringer als bei der intravenösen Version des TRH-Testes ist die Nebenwirkungsrate. Somit stellt die nasale Version eine praktikable Form des TRH-Testes dar, die bei geringerer Nebenwirkungsrate dieselbe Präzision der diagnostischen Aussage ermöglicht wie der bisher gebrauchte TRH-Test nach intravenöser Gabe.

Erfahrungen mit dem nasalen TRH-Test als Routineuntersuchung

Die Erfahrungen der klinischen Prüfung haben die beteiligten Zentren bewogen, die nasale Version des TRH-Testes routinemäßig einzusetzen, wobei in Marburg bisher 2561 Patienten untersucht wurden, über die hier im Detail berichtet werden soll (Tab. 4).

Ergebnisse in Marburg

Zunächst hat sich die geringere Rate an Nebenwirkungen bestätigt: nur 17% der Patienten klagten – meist erst nach Befragen – über Nebenwirkungen, die außerdem geringer ausgeprägt waren als nach intravenöser Injektion des TRH (Tab. 5). An 31 klinisch und nach den übrigen Parametern der Schilddrüsenfunktion euthyreoten Patienten mit Strumen wurden im Abstand von einer Woche sowohl die intravenöse Version nach 0,4 mg TRH als auch die nasale Testvariante durchgeführt, wobei die Reihenfolge der Tests zufällig war. Die Tab. 6 zeigt, daß die Ergebnisse beider Testversionen sowohl in der Gruppe der euthyreoten Patienten mit Strumen als auch bei den Patienten mit „Jodaviden“ Strumen, bei denen aufgrund eines mit über 7% der applizierten Dosis erhöhten TcT<sub>u</sub> eine erhöhte Jodidclearance angenommen werden kann, identisch sind. Sie zeigt aber auch, daß das Ausmaß des TSH-Anstieges sich in beiden Patientengruppen deutlich voneinander unterscheidet: Das Δ-TSH ist bei den Patienten mit einem erhöhten Jodidclear-

Tab. 5: Nebenwirkungen des nasalen TRH-Testes

Tab. 5: Side effects of nasal TRH-tests

Nebenwirkungen/side effects	Auftreten bei % der Patienten/occurring in % of patients
leichte Übelkeit/indisposition	8
Wärmegefühl/feeling of warmth	4
Miktionsdrang/desire to urinate	1
bitterer Geschmack/bitter taste	2
Übelkeit + Wärmegefühl/indisposition + feeling of warmth	2
Gesamt/total	17

anceäquivalent mehr als doppelt so hoch wie bei den Strumaträgern, deren TcTU normal ist. Der TSH-Anstieg letzterer Gruppe ist genauso groß wie der der euthyreoten Patienten ohne Struma (vgl. Tab. 4). Daher erscheint es uns in Marburg gerechtfertigt, einen engeren Normbereich mit einem  $\Delta$ -TSH von 2–15  $\mu$ E/ml anzunehmen, der für euthyreote Patienten mit und ohne Strumen gleichermaßen gilt. Liegt das  $\Delta$ -TSH zwischen 15 und 25  $\mu$ E/ml bei sonst euthyreoten Patienten, so ist dieser Befund außer bei Zustand nach definitiven therapeutischen Eingriffen an der Schilddrüse mit einer erhöhten Jodidclearance vergesellschaftet. Die Beziehungen zwischen dem  $\Delta$ -TSH und dem TcTU illustriert die Abb. 2. Es besteht – die normale Regulation der Schilddrüse vorausgesetzt – eine direkte Korrelation zwischen beiden Größen. Gehorcht aber das Erfolgsorgan ganz oder teilweise nicht mehr der Regulation, so weist sich die Autonomie bzw. die nicht durch TSH bedingte thyreoidale Stimulation durch die Disproportion von nicht meßbarem oder gar fehlendem TSH-Anstieg im TRH-Test und normalem bis erhöhten TcTU aus. Ist die thyreoidale Reserve durch eine definitive Behandlung oder durch Verminderung funktionstüchtigen Schilddrüsengewebes aus anderer Ursache – z. B. Entzündung oder Tumor – reduziert, so bleibt das Äquivalent der Jodidclearance niedrig trotz z. T. exzessiv gesteigerter TSH-Stimulation. Die Tab. 7 zeigt, wie nach operativen Eingriffen an der Schilddrüse die Höhe des  $\Delta$ -TSH sowohl vom Ausmaß der Resektion als auch vom Zeitpunkt nach Operation und vom Jodangebot abhängt.

## Diskussion

Nach nasaler Applikation von 2 mg TRH in einer 1%igen Lösung steigt das TSH im Serum langsamer an als nach intravenöser Injektion von 0,4 mg TRH, fällt anschließend aber auch langsamer wie-

Tab. 6: Identische Resultate des nasalen TRH-Testes mit denen der intravenösen Testvariante im intraindividuellen Vergleich. Hinweis auf höhere TSH-Anstiege bei Patienten mit erhöhtem Jodidclearanceäquivalent

Tab. 6: Identical results of the nasal TRH-tests and the intravenous TRH-tests as shown by the intraindividual comparison. Subjects with increased  $^{99m}$ Tc-uptake show also increased TSH-increases

	TRH-Test (0,4 mg i.v.)			TRH-Test (2 mg nasal)		
	TSH basal mE/l $\bar{x} \pm s_x$	TSH 30' mE/l	$\Delta$ -TSH mE/l	TSH basal mE/l	TSH 30' mE/l	$\Delta$ -TSH mE/l
Euthyreote blande Struma/euthyroid goitre (TcTU < 7%) n = 14	1,3 $\pm$ 0,7	7,7 $\pm$ 3,8	6,8 $\pm$ 4,1	1,2 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 3,8	6,6 $\pm$ 2,5
Jodavide Struma/avidly trapping goitre (TcTU > 7%)	2,1 $\pm$ 0,8	17,9 $\pm$ 4,2	16,2 $\pm$ 3,9	2,2 $\pm$ 0,7	18,5 $\pm$ 5,3	16,9 $\pm$ 4,2

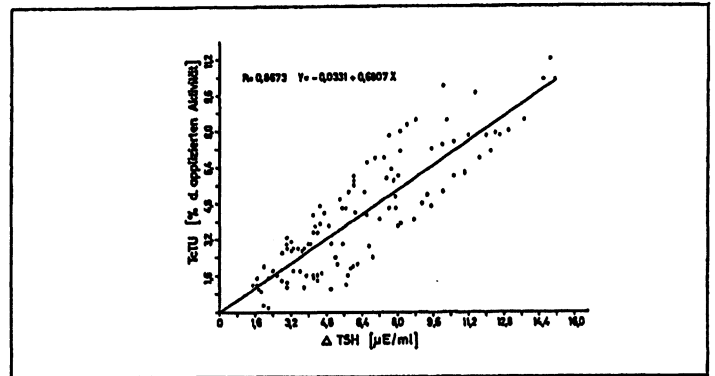


Abb. 2:  $\Delta$ -TSH und TcTU korrelieren linear bei erhaltener Regulation der Schilddrüse

Fig. 2:  $\Delta$ -TSH and  $^{99m}$ TcTU correlate linearly when thyroidal regulation is intact

der ab. Das Maximum der TSH-Konzentration wird annähernd zur gleichen Zeit erreicht wie nach intravenöser TRH-Gabe, und das Ausmaß der Stimulation ist zumindest gleich [4, 5, 7]. Daraus ist auf eine gute Resorption des TRH über die Schleimhaut zu schließen, die durch den Sprühstoß nicht nennenswert irritiert wird. Eine Behinderung der Resorption etwa durch eine Rhinitis haben wir nicht erkennen können, sorgten jedoch stets dafür, daß die erkrankten Patienten sich vor dem Einsprühen des TRH schneuzten.

Die einfachere Anwendung der nasalen TRH-Applikation hat den praktischen Vorteil, daß sie durch medizinisches Hilfspersonal durchgeführt werden könnte [7]. Einwände gegen dieses Vorgehen lassen sich leichter entkräften mit dem Hinweis auf die geringere Rate von zudem im Ausmaß geringeren Nebenwirkungen als bei der intravenösen TRH-Injektion [4, 5, 7], die sich in unseren Untersuchungen bestätigte. Diese geringere Nebenwirkungsrate dürfte durch den langsameren Anstieg der TRH-Konzentration nach nasaler Resorption gegenüber dem sehr schnellen Konzentrationsanstieg nach intravenöser Injektion erklärt sein. Es empfiehlt sich,

Tab. 7:  $\Delta$ -TSH im Verlauf bis zu 1 Jahr nach Operation. Das  $\Delta$ -TSH liegt erwartungsgemäß bei in beidseits resezierten Patienten höher als bei denen, bei denen der Eingriff auf eine Seite beschränkt blieb

Tab. 7: Follow-up of  $\Delta$ -TSH up to one year after operation during 0.2 mg/die iodine supplementation.  $\Delta$ -TSH is in bilaterally resected patients more increased compared to those who where resected unilaterally

Zeit nach Operation/ time after operation	6 Wochen weeks	1/2 Jahr/ year	1 Jahr/ year	Zahl der Patienten/ patients
	$\Delta$ TSH (mE/l) $\bar{x} \pm s_x$			
euthyreote Knotenstruma/ euthyroid nodular goitre				
beidseits reseziert/ bilaterally resected	28,9 $\pm$ 8,4	17,7 $\pm$ 8,0	15,8 $\pm$ 8,6	81
einseitig reseziert/ unilaterally resected	18,4 $\pm$ 9,1	10,5 $\pm$ 6,7	10,2 $\pm$ 6,9	93
autonomes Schilddrüsengewebe/autonomous thyroid tissue				
disseminiert/disseminated				
autonomy				
beidseits reseziert/ bilateral resection	22,2 $\pm$ 11,0	13,4 $\pm$ 9,4	14,8 $\pm$ 9,8	74
umschrieben/circumscribed				
autonomy				
einseitig reseziert/ unilateral resection	19,0 $\pm$ 8,6	8,6 $\pm$ 5,9	8,5 $\pm$ 6,2	73

unter Behandlung mit  
0,2 mg Jodid/die  
during 0.2 mg iodine  
per day

den TRH-Test nicht bei nüchternen Patienten durchzuführen, da die Zentren, bei denen die Patienten nach Einnahme des Frühstückstücks untersucht wurden, über die geringste Zahl von Nebenwirkungen berichten.

Das Ausmaß des TSH-Anstieges bei euthyreoten Patienten erreicht mit Werten zwischen 2,5 und 25  $\mu\text{E/ml}$  exakt die von der intravenösen Testversion mit 0,2 oder 0,4 mg TRH her gewohnten. Somit gelten dieselben diagnostischen Kriterien, und der Übergang von dem bisher geübten intravenösen Test auf den nasalen erfordert keine neu zu erarbeitenden Normbereiche.

Während der routinemäßigen Durchführung dieser Testvariante fiel in Marburg auf, daß sich euthyreote Patienten mit Strumen sowohl nach der Höhe des TSH-Anstieges als auch nach der Höhe des TcTU als Parameter für die Jodidclearance in zwei Kollektive trennen lassen: In eines, bei dem das  $\Delta$ -TSH zwischen 2,5 und 15  $\mu\text{E/ml}$  und bei dem der TcTU unter 7% liegt, während dem anderen jene zugeordnet werden können, deren TSH-Anstieg zwischen 15 und 25  $\mu\text{E/ml}$  beträgt und deren Jodidclearanceäquivalent mit Werten über 7% TcTU erhöht ist. Das erste Kollektiv unterscheidet sich in den genannten Parametern nicht von der Gesamtheit euthyreoter Patienten ohne Struma. Daraus ließe sich ableiten, daß bei den Strumaträgern mit einem  $\Delta$ -TSH im engeren Normbereich zwischen 2,5 und 15  $\mu\text{E/ml}$  und ausweislich des normalen TcTU ohne Anhalt für Jodmangel zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Wachstumstendenz weniger wahrscheinlich ist als bei jenen Patienten, deren TSH-Anstieg zwischen 15 und 25  $\mu\text{E/ml}$  liegt und die eine erhöhte Jodidclearance aufweisen. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob diese Beobachtung eine die Wahl der Therapie beeinflussende Relevanz hat und ob ihr im Hinblick auf das Therapieergebnis eine prognostische Aussagekraft zukommt.

Nach operativen Eingriffen an der Schilddrüse kann man beobachten, daß der TSH-Anstieg zwar generell erhöht ist, doch besteht eine Beziehung zwischen Ausmaß der Resektion bzw. der Menge und Funktionstüchtigkeit des verbliebenen Schilddrüsengewebes und der Höhe des stimulierten TSH: nach typischer beidseitiger Resektion liegt das  $\Delta$ -TSH wesentlich höher als nach Exstirpation von Knoten oder nur einseitiger Resektion. Die Rezidivprophylaxe mit 0,2 mg Jodid pro Tag läßt das  $\Delta$ -TSH nach Ablauf eines Jahres bei 58% der Patienten mit beidseits resezierten euthyreoten Knotenstrumen und bei 61% der in gleicher Weise behandelten Patienten, deren Strumen disseminierte autonome Gewebsanteile enthielten, in den Bereich absinken, der bei euthyreoten Patienten ohne Struma beobachtet wird. Nach einseitiger Resektion oder nach Exstirpation autonomer Adenome liegt das stimulierte TSH bei 78 bzw. bei 87% im Bereich zwischen 2,5 und 15  $\mu\text{E/ml}$ . Daraus kann abgeleitet werden, daß sich die Indikation zur suppressiven Therapie mit Levothyroxin zur sicheren Rezidivprophylaxe bei annähernd 40% der beidseits resezierten Patienten stellt, während nur 22 bzw. 13% nach funktionskritischen Eingriffen der Thyroxinbehandlung bedürfen.

## Zusammenfassung

Die klinische Prüfung der nasalen Version des TRH-Testes bei 226 euthyreoten, 51 hyperthyreoten und 18 hypothyreoten Patienten hat gezeigt, daß sie der bisher gebräuchlichen nach intravenöser Injektion von TRH gleichwertig ist. Der Zeitpunkt der Blutentnahme bleibt mit 30 Minuten nach Gabe des TRH gleich, und der für den euthyreoten Bereich gewohnte Anstieg des TSH um minimal 2 und maximal 25  $\mu\text{E/ml}$  ist identisch mit dem vom intravenösen TRH-Test her gewohnten.

Bei gleicher diagnostischer Aussagekraft aber ist die Anwendung der nasalen TRH-Test-Version einfacher und die Nebenwirkungsrate geringer. Diese Aussage wird aufgrund der Erfahrung aus dem routinemäßigen Einsatz des nasalen TRH-Testes bekräftigt.

In Marburg hat es sich als zweckmäßig erwiesen, zwischen einem engeren Normbereich für das  $\Delta$ -TSH zwischen 2,0 und 15  $\mu\text{E/ml}$  und einem bis auf 25  $\mu\text{E/ml}$  erweiterten zu unterscheiden. Letzterer ist zwar noch mit einem euthyreoten Stoffwechselzustand vereinbar, doch kann er schon ausweislich eines erhöhten Jodidclearanceäquivalents Ausdruck einer erhöhten thyreoidalen Stimulation sein.

## Karteistichwörter:

TRH-Test, nasale Applikation,  $^{99\text{m}}\text{TcTU}$ , Rezidivprophylaxe

## Summary

A modification of the TRH-test by nasal application was performed in 226 euthyroid, 51 hyperthyroid and 18 hypothyroid patients. The investigation demonstrated the similarity between the hitherto used intravenous test. Blood for measurement of TRH-increased TSH is drawn 30 min after TRH and the TSH-increase in euthyroid subjects (2  $\mu\text{U/ml}$  as a minimum and 25  $\mu\text{U/ml}$  as a maximum) is identical to the intravenous TRH-test. Experience from routine work using the nasal TRH-test confirms identical diagnostic power with a more simple test combined with less frequent side effects.

In a region of marked iodine deficiency (Marburg, West Germany) it was useful to distinguish between a narrow normal range of  $\Delta$ -TSH between 2.0 and 15  $\mu\text{U/ml}$  and an enlarged range up to 25  $\mu\text{U/ml}$ . The latter range is compatible with an euthyroid status, however, already a sign of increased thyroidal stimulation as demonstrated by the increased  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  uptake-test (equivalent for iodine clearance).

## Key words:

Nasal TRH-test,  $^{99\text{m}}\text{TcTU}$ , goitre prophylaxis

## Literatur/References

- [1] GRUSSENDORF, M., R. v. BLITERSDORFF, M. HÖFNER: Schwere Nebenwirkungen des TRH-Testes; In: Schilddrüse 1981, Hrg. P. C. SCRIBA, K.-H. RUDORFF, B. WEINHEIMER; Thieme, Stuttgart (1982); p. 418 – 420
- [2] HAIGLER, E. D. Jr., J. A. PITTMAN Jr., J. M. HERSHMAN, Ch. M. BAUGH: Direct evaluation of pituitary reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. J. clin. Endocr. Metab. 33 (1971): 573 – 581
- [3] JOSEPH, K.: Statistische, dynamische und quantifizierte Schilddrüsenszintigraphie. Der Nuklearmediziner 2 (1979): 83 – 101
- [4] JÜNGST, D., C. SOMMERBURG, S. BRAUN; H. J. KARL: Stimulation von TSH durch TRH – ein Vergleich von intravenöser, oraler und intranasaler Applikation; In: Schilddrüse 1981, Herausg. P. C. SCRIBA, K.-H. RUDORFF, B. WEINHEIMER; Thieme, Stuttgart (1982); p. 410 – 417
- [5] PASSATH, A., G. LEB: Wirkungsvergleich von 2 mg TRH intranasal und 200  $\mu\text{g}$  TRH intravenös. NuoCompact 12 (1981): 257 – 259
- [6] ORMSTON, B. J., R. GARRY, R. J. CRYER, F. M. BESSER, R. HALL: Thyrotrophin-releasing hormone as a thyroid-function test. Lancet 2 (1971): 10 – 14
- [7] SCHÄFGEN, W., S. F. GREBE, H. SCHATZ: Pernasal versus intravenöse Administration of TRH: Effects on thyrotrophin, prolactin, triiodo-thyronine, thyroxine and thyroglobulin in healthy subjects. Horm. metabol. Res. 15 (1983): 52 – 53
- [8] SEIDEL, C., D. ZIEGELITZ, A. WEBER, Th. DITTMER, H. GERL, G. KNAPPE, H.-J. CORRENS: Zum klinischen Stellenwert eines empfindlichen TSH-RIA. Endokrin. (Berlin) 80 (1982): 193 – 199
- [9] STAUB, J. J.: Vorteile des oralen TRH-Testes für die Schilddrüsendiagnostik. Dtsch. Med. Wschr. 104 (1979): 1019
- [10] WENZEL, K.-W.: Der TRH-Test zur rationalen und rationalen Schilddrüsendiagnostik. Dtsch. Med. Wschr. 104 (1979): 229 – 234
- [11] WENZEL, K. W.: Einfluß von pharmakologischen Substanzen auf die in-vitro-Teste der Schilddrüsendiagnostik. Therapiew. 30 (1980): 43 – 53

## Für die Autoren/for contact:

Prof. Dr. K. Joseph  
Abt. für Klin. Nuklearmedizin  
Medizinisches Zentrum für Radiologie  
Bahnhofstraße 7  
D-3550 Marburg  
(West Germany)