

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.  
Vol. 25, 1987, pp. 393–400

© 1987 Walter de Gruyter & Co.  
Berlin · New York

## Nebenwirkungen und Verhalten von Noradrenalin und Adrenalin im Plasma beim intravenösen Thyroliberin-Test bei Personen mit normaler und gestörter Schilddrüsenfunktion<sup>1)</sup>

Von D. Ratge, U. Barthels, H. Wisser

Abteilung für Klinische Chemie/Labormedizin, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, FRG und

J. Chr. Bode

Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie am Zentrum für Innere Medizin, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, FRG

(Eingegangen am 10. September 1986/24. März 1987)

**Zusammenfassung:** An 14 gesunden Probanden, 23 Patienten mit euthyreoter Struma, 9 Hypothyreose- und 17 Hyperthyreose-Patienten wurde der intravenöse Thyroliberin-Test (TRH-Test) mit 400 µg Protirelin (Antepan®) durchgeführt. Bei 54 der 63 untersuchten Personen (86%) wurden Nebenwirkungen wie Hitze- und Wärmegefühl, Übelkeit, Harndrang, Schwindel und Kopfschmerzen beobachtet, wobei Häufigkeit und Stärke der Beschwerden eine abnehmende Tendenz in der genannten Reihenfolge zeigten. Die 4 untersuchten Gruppen verhielten sich hinsichtlich der Nebenwirkungen identisch. Kurz nach Injektion von Thyroliberin waren mittlere Anstiege des Blutdruckes von  $26 \pm 13$  mm Hg systolisch und  $14 \pm 6$  mm Hg diastolisch sowie der Herzfrequenz von  $7,2 \pm 6,6$  min<sup>-1</sup> zu verzeichnen. Im Vergleich zu den Kontrollpersonen waren die basalen Katecholaminkonzentrationen im Plasma bei den Patienten mit euthyreoter Struma und Hyperthyreose erniedrigt und bei den Patienten mit Hypothyreose erhöht. Der Thyroliberin-Test führte zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Konzentrationsanstiegen von Adrenalin und Noradrenalin, die proportional zu den jeweiligen Basalwerten waren. Zur Auslösung der Blutdruck- und Pulserhöhung waren die Konzentrationsänderungen jedoch zu gering. Maximale Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen, im Mittel 28% beziehungsweise 21% höher als die Ausgangswerte, wurden in der 2. bis 4. Minute nach Thyroliberinjektion beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt waren sowohl Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz als auch Häufigkeit und Intensität der subjektiven Symptome bereits wieder abgeklungen. Wegen des sofortigen Auftretens dieser Nebenwirkungen kann angenommen werden, daß Thyroliberin diese Effekte teilweise zentral oder durch direkte Stimulation am Gefäßsystem auszulösen vermag. Da bei einzelnen Patienten systolisch Blutdruckanstiege bis zu 64 mm Hg auftraten, sollte die Indikation zum intravenösen Thyroliberin-Test bei schlecht eingestellten Hypertonikern zurückhaltend gestellt werden.

*Side effects and changes in plasma norepinephrine and epinephrine levels after intravenous injection of thyroliberin in subjects with normal and abnormal thyroid function*

**Summary:** 14 normal volunteers, 23 patients with euthyroid goiter, 9 patients with hypothyroidism and 17 patients with hyperthyroidism were injected with 400 µg thyroliberin (thyrotropin releasing hormone, TRH). The documented side effects were the same in all the 4 groups studied. Subjective symptoms such as flushing, nausea, urinary urgency, dizziness and headache in decreasing sequence were mentioned by 86% of subjects.

<sup>1)</sup> Diese Arbeit wurde unterstützt aus Mitteln der Robert-Bosch-Stiftung, Stuttgart.

Shortly after thyroliberin injection, a mean increase of  $26 \pm 13$  mm Hg for systolic and  $14 \pm 6$  mm Hg for diastolic blood pressure as well as an increased heart rate by  $7.2 \pm 6.6$   $\text{min}^{-1}$  was demonstrated. Plasma catecholamines were lowered in patients with euthyroid goiter and hyperthyroidism and raised in patients with hypothyroidism, compared with the controls. Thyroliberin administration was associated with an activation of the sympathoadrenal system. The increments in plasma epinephrine and norepinephrine concentrations were proportional to initial values, but were insufficient to affect blood pressure. The mean increase of 28% for plasma epinephrine and 21% for norepinephrine were maximal in the second to the fourth minute, where subjective symptoms, blood pressure and heart rate were already decreasing. In view of the rapid onset of the subjective symptoms as well as the chronotropic and the pressor response, thyroliberin may partly exert these effects centrally or directly on the vascular system, independently of catecholamines. Since individual systolic blood pressure increased by as much as 64 mm Hg, caution is advised in selecting patients with risk factors for testing.

### Einführung

Beim intravenösen Thyroliberin-Test werden von den Patienten häufig leichte und schnell reversible Störungen des Allgemeinbefindens angegeben. Neben Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg (1, 2) wird über Kopfdruck, Schwindel, Hitzegefühl, Herzklopfen, Harndrang und Übelkeit (3, 4) berichtet. Das Ausmaß dieser Nebenwirkungen ist trotz häufiger Anwendung dieses Testes kaum dokumentiert (5, 6) und der Pathomechanismus dieser Effekte ist weithin unbekannt. Die beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich den Symptomen bei Zuständen mit erhöhter Katecholaminsekretion wie bei physischen und psychischen Stresssituationen (7), bei Herzerkrankungen (8) oder auch beim Phäochromocytom (9). Tatsächlich konnten nach intracisternaler Thyroliberin-Applikation bei Ratten eine erhöhte Katecholaminsynthese im Hirn (10) und auch ein verstärktes Ansprechen auf Noradrenalin bei Thyroliberin-Anwesenheit im isolierten Vas-deferens-System (11) nachgewiesen werden. Bei gesunden Personen konnte kurz nach intravenöser Thyroliberin-Gabe ein Anstieg von Noradrenalin im Plasma beobachtet werden (12).

In dieser Arbeit soll die Häufigkeit subjektiv empfundener Nebenwirkungen, Änderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Katecholamine im Plasma doku-

mentiert und geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Nebenwirkungen beim Thyroliberin-Test und dem Anstieg der Katecholaminkonzentration im Plasma besteht. Da Patienten mit Hypothyreose erhöhte und solche mit Hyperthyreose erniedrigte Katecholaminkonzentrationen aufweisen (13), wurden mögliche Unterschiede in der Beschwerdesymptomatik und dem Katecholaminverhalten bei Patienten mit euthyreoter Struma, bei Hypo- und Hyperthyreose im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht.

### Patienten und Methodik

An insgesamt 63 Personen wurde der intravenöse Thyroliberin-Test mit  $400 \mu\text{g}$  Thyroliberin (Protirelin, Antépan®) jeweils zwischen 11 und 13 Uhr durchgeführt. Die 49 Patienten wurden teils aus der Schilddrüsenambulanz, teils aus dem stationären Bereich des Krankenhauses ausgewählt. Die Einordnung in die verschiedenen Gruppen erfolgte aufgrund der klinischen Untersuchung sowie der Ergebnisse der Schilddrüsenhormonbestimmung (Tab. 1). Es wurden nur solche Patienten ausgewählt, die keine weiteren wesentlichen Erkrankungen aufwiesen und mit Medikamenten nicht oder weitgehend nur wegen der Schilddrüsenkrankung behandelt wurden. Vierzehn Probanden mit ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung wie die Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Diese Personen nahmen keine Medikamente ein und zeigten bei der vorausgegangenen ärztlichen Untersuchung einen guten Gesundheitszustand. Als zusätzliche Vergleichsgruppe wurden zur Aufdeckung zufälliger bzw. durch die Injektion verursachter Hormon-, Blutdruck-

Tab. 1. Anzahl, Alter, basale Schilddrüsenhormonkonzentrationen sowie Anstieg des Thyrotropins 30 Minuten nach intravenöser Gabe von  $400 \mu\text{g}$  Thyroliberin.

Untersuchungsgruppe	N	Alter (Jahre)	Trijodthyronin (nmol/l)	Thyroxin (nmol/l)	Basales Thyrotropin (mU/l)	$\Delta$ Thyrotropin (mU/l)
Kontrollgruppe	14	$58 \pm 11$	$2,0 \pm 0,6$	$102 \pm 32$	$1,7 \pm 0,9$	$10 \pm 7$
Euthyreote Struma	23	$44 \pm 12$	$2,3 \pm 0,7$	$97 \pm 33$	$1,3 \pm 0,5$	$7,6 \pm 6,2$
Hypothyreose	9	$63 \pm 18$	$1,2 \pm 0,6$	$44 \pm 19$	$31 \pm 20$	$> 50$
Hyperthyreose	17	$64 \pm 14$	$6,0 \pm 1,2$	$202 \pm 31$	$0,9 \pm 0,3$	$< 0,1$

und Pulsschwankungen 6 weitere gesunde Personen im Alter von 23–39 Jahren ausgewählt (14). Nach Aufklärung über Zweck, Ablauf und Nebenwirkungen gaben alle Personen ihr Einverständnis für diese Studie.

Den fortan liegenden Personen wurde eine Butterfly-Kanüle in eine Kubitalvene gelegt, welche durch Spülen mit physiologischer NaCl-Lösung offengehalten wurde. Nach einer 20minütigen Ruhepause wurden 2 Blutproben im Abstand von 3 Minuten zur Bestimmung der basalen Schilddrüsenhormonkonzentrationen und der mittleren basalen Katecholaminkonzentration entnommen. Sodann erfolgte die rasche Thyroliberin-Injektion, wobei den untersuchten Personen der Zeitpunkt der Thyroliberin-Infusion nicht mitgeteilt wurde. Weitere Blutentnahmen erfolgten 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30 und 45 Minuten nach Thyroliberin-Injektion. Parallel zu den Blutentnahmen erfolgten am anderen Arm Blutdruckmessungen nach *Riva-Rocci* und Pulsmessungen durch Auszählung des Radialispulses über 20 Sekunden. Gleichzeitig wurden die angegebenen Beschwerden dokumentiert. Zu den Zeitpunkten 3 Minuten vor und 30 Minuten nach Thyroliberin-Injektion wurden weitere Blutproben zur Bestimmung der Schilddrüsenhormone entnommen (Tab. 1). Nach identischem Versuchsschema wurden der Vergleichsgruppe anstelle von Thyroliberin 10 ml 0,15 mol/l Natriumchloridlösung zügig injiziert.

Die Blutproben von je 2 ml zur Katecholaminbestimmung wurden in eisgekühlte Gefäße überführt, die 40 µl einer Lösung aus reduziertem Glutathion (8,8 µmol) und Ethylenglykol-bis-(2-aminoethylether)-N,N'-tetraessigsäure (EGTA, 16 µmol) enthielten. Die Proben wurden innerhalb von 30 Minuten bei 4 °C zentrifugiert und das Plasma bei -25 °C bis zur Analyse gelagert.

Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin im Plasma wurden mit einer radioenzymatischen Methode von *Peuler & Johnson* (15) modifiziert nach *Ratge et al.* (16) ermittelt. Diese Methode erlaubt den Nachweis von 0,18, 0,08 und 0,20 nmol/l Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin aus 50 µl Plasma. Die Interassayvariationskoeffizienten bei 12-maliger Bestimmung von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin aus einer Kontrollplasmaprobe betragen 6,6%, 6,9% und 9,2%.

Die Bestimmung der Schilddrüsenhormone erfolgte radioimmunologisch mit Reagenzien der Firmen Becton & Dickinson (Heidelberg) für das Trijodthyronin (Gesamt-T<sub>3</sub>) und Thyroxin (Gesamt-T<sub>4</sub>) und der Firma Henning (Berlin) für das Thyrotropin (TSH).

Die Ergebnisse werden als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test für verbundene bzw. unabhängige Stichproben sowie durch Regressionsanalyse. Mittels der Varianzanalyse wurde auf Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen geprüft.

**Ergebnisse**

**Beschwerden unter dem Thyroliberin-Test**

Von den 63 untersuchten Personen gaben 54 (86%) Beschwerden während des Tests an. In der ersten Minute nach Injektion von Thyroliberin waren die Beschwerden am stärksten, wobei die untersuchten Personen in 57% ein allgemeines Wärmegefühl, in 43% Harndrang, in 40% Übelkeit, in 17% Kopfschmerzen, in 14% Schwindel und in 3% Herzklopfen angaben. Die Verteilung der Beschwerden innerhalb der auf jeweils 100 Personen normierten Untersuchungsgruppen ist in Abbildung 1 angegeben. Für

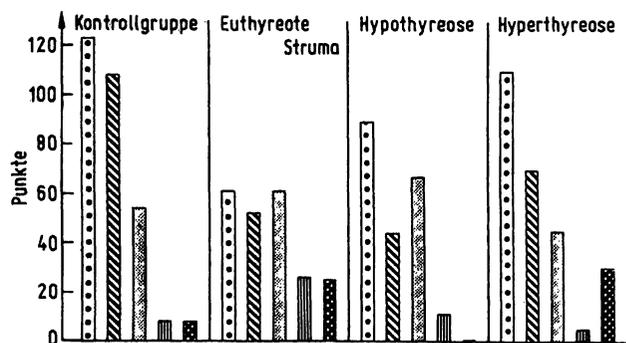


Abb. 1. Beschwerden innerhalb der auf jeweils 100 Personen normierten Untersuchungsgruppen in der 1. Minute nach Thyroliberin-Injektion entsprechend einem Punktesystem, bei dem Häufigkeit und Stärke der Beschwerden berücksichtigt wurden.

□ Wärmegefühl, ▨ Harndrang, ▩ Übelkeit, ▧ Schwindel, ■ Kopfschmerzen.

jede Gruppe wurde die Zahl der Patienten mit dem jeweiligen Symptom und die subjektiv empfundene Stärke in einem Punktesystem berücksichtigt. Leichte Beschwerden wurden mit dem Faktor 1, mittelstarke Beschwerden mit dem Faktor 2 und starke Beschwerden mit dem Faktor 3 multipliziert. Die Häufigkeit und das Ausmaß der Symptome nahmen schnell wieder ab, wie dies exemplarisch für das Symptom „Wärmegefühl“ in Abbildung 2 dargestellt ist. In der 10. Minute nach Thyroliberin-Injektion wurden lediglich noch Kopfschmerzen von 3% und Übelkeit von 2%

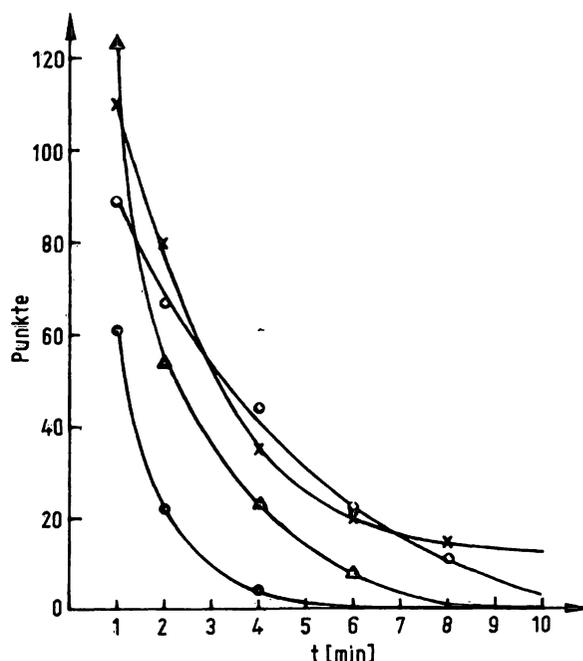


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf des Symptoms „Wärmegefühl“ nach Thyroliberin-Injektion bei den auf jeweils 100 Personen normierten Untersuchungsgruppen entsprechend einem Punktesystem.

● euthyreote Struma, x Hyperthyreose, ○ Hypothyreose, ▲ Kontrollgruppe.

der untersuchten Personen angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der subjektiven Symptome konnten mit dem  $\chi^2$ -Test zu den Zeitpunkten 1, 2, 4 und 6 Minuten nach Thyroliberin-Injektion nicht festgestellt werden.

#### Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen während des Thyroliberin-Tests

In der ersten Minute nach Thyroliberin-Injektion zeigen die Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks ebenso wie die Herzfrequenz einen maximalen Anstieg. Signifikante Erhöhungen gegenüber den Ausgangswerten können auch 2 und 4 Minuten nach Thyroliberin-Injektion nachgewiesen werden, wobei die Ruhewerte bereits wieder ab der 6. bis 8. Minute erreicht werden (Tab. 2). Bei teils zur Kontrollgruppe signifikant verschiedenen Ruhewerten des Blutdrucks und der Herzfrequenz (Tab. 2) konnte mittels Varianzanalyse im Blutdruck- und Pulsverhalten kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden. Werden die Gruppen zusammengefaßt, so beträgt der maximale Anstieg des systolischen Blutdrucks  $26 \pm 13$  mm Hg (entsprechend einem relativen Anstieg von 19%), des diastolischen Blutdrucks  $14 \pm 6$  mmHg (20%) und der Herzfrequenz  $7,2 \pm 6,6$  min<sup>-1</sup> (9%). Der Bereich der Blutdruck- und Herzfrequenzänderung in der ersten Minute nach Thyroliberin-Injektion war hoch

und betrug 5–64 mm Hg bzw. 0–34 mm Hg für den systolischen und diastolischen Blutdruckanstieg beziehungsweise 0–16 min<sup>-1</sup> für den Herzfrequenzanstieg. Während signifikante Blutdruckanstiege bis zu 4 Minuten nach Thyroliberin-Injektion nachweisbar waren, konnten signifikante Herzfrequenzänderungen schon in der 2. Minute nicht mehr beobachtet werden.

#### Basale Katecholaminkonzentrationen im Plasma und Veränderungen nach Thyroliberin-Injektion

Gegenüber der Kontrollgruppe zeigen Patienten mit euthyreoter Struma und Patienten mit Hyperthyreose signifikant erniedrigte basale Noradrenalin- und Adrenalin-konzentrationen (Tab. 3). Bei Patienten mit Hypothyreose werden erhöhte Noradrenalin- und Adrenalin-konzentrationen ermittelt, die jedoch gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden sind. Für alle Untersuchungsgruppen wurden nahezu identische basale Dopaminkonzentrationen in einem Bereich von  $217 \pm 112$  pmol/l für die Patienten mit Hypothyreose bis  $260 \pm 61$  pmol/l für die Patienten mit Hyperthyreose ermittelt.

Thyroliberin verursacht ein rasches Ansteigen der Noradrenalin- und der Adrenalin-konzentration (Tab. 3), ohne die Dopaminkonzentration zu beeinflussen. Für alle Untersuchungsgruppen werden die statistisch

Tab. 2. Verhalten des systolischen, des diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz in den vier Untersuchungsgruppen beim intravenösen Thyroliberin-Test.

Kenngröße/ Untersuchungsgruppe	Zeit nach Thyroliberin-Injektion in Minuten						
	0	1	2	4	8	15	30
<b>Systolischer Blutdruck (mm Hg)</b>							
Kontrollgruppe	128 ± 10	163 ± 17**	160 ± 17**	149 ± 16*	135 ± 14	134 ± 13	133 ± 14
euthyreote Struma	134 ± 29	158 ± 33**	150 ± 33*	146 ± 31*	136 ± 28	134 ± 29	134 ± 28
Hypothyreose	134 ± 31	155 ± 37**	152 ± 42*	146 ± 39*	141 ± 36	140 ± 37	139 ± 32
Hyperthyreose	141 ± 26	164 ± 32**	157 ± 29*	150 ± 28	145 ± 25	145 ± 28	145 ± 28
<b>Diastolischer Blutdruck (mm Hg)</b>							
Kontrollgruppe	75 ± 6	94 ± 9**	89 ± 8**	83 ± 6	79 ± 7	80 ± 7	79 ± 6
euthyreote Struma	79 ± 16	91 ± 15**	88 ± 15**	84 ± 15*	81 ± 15	79 ± 15	79 ± 15
Hypothyreose	76 ± 11	89 ± 17**	85 ± 16**	82 ± 16	81 ± 15	79 ± 15	77 ± 13
Hyperthyreose	64 ± 14 <sup>a</sup>	76 ± 15**	71 ± 13*	67 ± 12	66 ± 13	66 ± 12	66 ± 12
<b>Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>)</b>							
Kontrollgruppe	71 ± 11	82 ± 9**	75 ± 13	71 ± 11	68 ± 11	66 ± 10	66 ± 10
euthyreote Struma	72 ± 15	81 ± 17**	75 ± 16	73 ± 15	71 ± 14	68 ± 12	68 ± 12
Hypothyreose	76 ± 13	83 ± 17*	78 ± 18	74 ± 16	74 ± 15	74 ± 14	73 ± 15
Hyperthyreose	92 ± 13 <sup>b</sup>	97 ± 14*	96 ± 14	95 ± 14	93 ± 14	92 ± 14	91 ± 12

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 bezogen auf den jeweiligen Ruhewert

<sup>a</sup> p < 0,05, <sup>b</sup> p < 0,01 bezogen auf die entsprechenden Ruhewerte der Kontrollgruppe

Tab. 3. Verhalten der Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentration im Plasma während des intravenösen Thyroliberin-Testes bei vier Untersuchungsgruppen.

Kenngröße/ Untersuchungs- gruppe	Zeit nach Thyroliberin-Injektion in Minuten							
	0	1	2	4	8	15	30	
<b>Noradrenalin</b> (pmol/l)								
Kontrollgruppe	2190 ± 810	2590 ± 870	2680 ± 720	2740 ± 810*	2590 ± 710	2690 ± 930	2420 ± 870	
euthyreote Struma	1370 ± 550 <sup>a</sup>	1500 ± 660	1610 ± 670**	1640 ± 720**	1480 ± 640	1380 ± 590	1330 ± 640	
Hypothyreose	3620 ± 1730	3690 ± 1800	4080 ± 2180	4190 ± 2000*	4090 ± 2200	4220 ± 1810*	3970 ± 2350	
Hyperthyreose	1136 ± 740 <sup>b</sup>	1210 ± 810	1260 ± 800	1390 ± 720*	1210 ± 720	1240 ± 770	1190 ± 760	
<b>Adrenalin</b> (pmol/l)								
Kontrollgruppe	426 ± 89	535 ± 190*	514 ± 117**	472 ± 139	469 ± 127	466 ± 147	425 ± 155	
euthyreote Struma	335 ± 122 <sup>a</sup>	399 ± 255	432 ± 223**	419 ± 254	350 ± 150	322 ± 150	293 ± 120	
Hypothyreose	647 ± 232	699 ± 274	735 ± 305	828 ± 448	834 ± 503	726 ± 291	675 ± 254	
Hyperthyreose	278 ± 114 <sup>b</sup>	359 ± 180**	348 ± 169**	322 ± 153	310 ± 109	294 ± 114	278 ± 104	

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  bezogen auf den jeweiligen Ruhewert

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ , <sup>b</sup>  $p < 0,01$  bezogen auf die entsprechenden Ruhewerte der Kontrollgruppe

gesicherten Maxima für das Noradrenalin in der 4. Minute, für das Adrenalin mit Ausnahme der Hypothyreosegruppe in der 1. bis 2. Minute nach Thyroliberin-Injektion erreicht. Annähernd Ausgangswerte werden wieder ab der 10. bis 15. Minute gemessen. Der absolute Konzentrationsanstieg des Noradrenalins und Adrenalins verhält sich annähernd proportional den jeweiligen Basalkonzentrationen. Das Ausmaß der Konzentrationsveränderungen nach Thyroliberin-Injektion ist für das Adrenalin höher als für das Noradrenalin. Im einzelnen betragen die maximalen Anstiege bezogen auf die jeweiligen Basalwerte für das Noradrenalin und Adrenalin 24 und 26% für die Kontrollgruppe, 20 und 29% für die Patienten mit euthyreoter Struma, 16 und 28% bzw. 22 und 29% für die Patienten mit Hypo- und Hyperthyreose. Bei den 6 Probanden der Vergleichsgruppe hingegen wurden in den ersten 10 Minuten nach NaCl-Infusion maximale Noradrenalin- und Adrenalinanstiege im Mittel von 14% und 5% bezogen auf die Ruhewerte ermittelt, wobei die Veränderungen statistisch nicht signifikant sind (14).

#### Korrelation zwischen subjektiven Beschwerden und objektiven Veränderungen

Während Blutdruck- und Herzfrequenzmaxima in allen Gruppen eindeutig in der 1. Minute nach Thyroliberin-Injektion auftreten, sind die Maxima der Noradrenalin-Konzentration um etwa 3 Minuten und die Maxima der Adrenalin-Konzentration um 0 bis 1 Minute hierzu verzögert nachweisbar. Werden die maximalen systolischen und diastolischen Blutdruck- bzw. Herzfrequenzdifferenzen mit den maximalen Nor-

adrenalin- und Adrenalinindifferenzen korreliert, so ergibt sich mittels linearer Regressionsanalyse für die einzelnen Gruppen als auch unter Einbeziehung aller untersuchten Personen kein signifikanter Zusammenhang. — Zum Zeitpunkt der höchsten Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentration wird bereits wieder eine deutliche Abnahme der subjektiven Beschwerden registriert. Von 18 der 63 untersuchten Personen ohne bzw. mit geringen Beschwerden zeigten 9 einen Katecholaminanstieg (Noradrenalin- und/oder Adrenalin) von  $< 10\%$  und 9 einen Anstieg von  $> 10\%$ . Bei 45 Personen mit deutlichen Beschwerden wurden bei 12 ein Katecholaminanstieg von  $< 10\%$  und bei 33 ein Anstieg von  $> 10\%$  ermittelt. Wird die Intensität der Beschwerden sodann in Beziehung zum Katecholaminanstieg gesetzt, so kann varianzanalytisch nach dem *Mc-Nemar*-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Eine analoge Berechnung zwischen der Intensität der Beschwerden bei den Personen und dem systolischen Blutdruckanstieg in der ersten Minute nach Thyroliberin-Injektion von größer bzw. kleiner 13% bezogen zum Ruhewert zeigt gleichfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis.

#### Diskussion

Die vorliegende Untersuchung weist nach, daß kurz nach intravenöser Applikation von 400 µg Thyroliberin bei zahlreichen Personen eine Reihe von subjektiven Beschwerden auftritt, deren Intensität innerhalb von 10 Minuten exponentiell abnimmt. Der

systolische und diastolische Blutdruck als auch die Herzfrequenz zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Anstiege im Mittel mäßig ausgeprägt sind, im Einzelfall für herzkrankte Individuen aber gefährlich sein können. Hierzu um 1–3 Minuten zeitverzögert konnten signifikante Anstiege von Noradrenalin und Adrenalin im Plasma nachgewiesen werden. Alle beobachteten Veränderungen nach Thyroliberin-Injektion waren von der Schilddrüsenfunktionslage unabhängig.

Art und zeitlicher Verlauf der subjektiven Beschwerden bei den hier untersuchten Patienten stimmen mit den Angaben von *Andersen et al.* (5) und *Hershman* (3) gut überein. Die Art der häufigsten Beschwerden wie Wärmegefühl und Übelkeit läßt eine zentrale Auslösung dieser Nebenwirkungen vermuten. Ernsthaftige Komplikationen wie Bewußtlosigkeit, Krämpfe und Blutdruckabfall, wie sie von *Grufendorf et al.* (6) und *Dolva et al.* (17) häufig bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen beschrieben wurden, konnten wir nicht beobachten.

Die bei Patienten mit Hyperthyreose erniedrigten und bei Hypothyreose erhöhten basalen Katecholaminkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Personen stimmen mit Literaturangaben überein und dienen vermutlich der Kompensation der durch Schilddrüsenhormone veränderten Sensibilität gegenüber den Katecholaminen (13, 18). Angaben zu Katecholaminkonzentrationen im Plasma bei Patienten mit euthyreoter Struma sind uns nicht bekannt. Die Ursache der im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verminderten Noradrenalin- und Adrenalinkonzentration kann nicht mit dem niedrigeren Alter der Patienten mit euthyreoter Struma und der Altersabhängigkeit der Katecholaminkonzentration begründet werden (8). Möglicherweise sind die Unterschiede nur in dieser ausgewählten Stichprobe signifikant, da in einer größeren Kontrollgruppe von uns um 25% tiefere Noradrenalinkonzentrationen gefunden wurden (16).

Die psychogenen Einflüsse auf die Katecholaminkonzentration im Plasma als Folge der Versuchsanordnung, ermittelt durch Infusion von physiologischer NaCl-Lösung, sind insbesondere für das Adrenalin weit geringer als die Effekte nach Thyroliberin-Injektion. Bei intravenöser Injektion von 500 µg Thyroliberin konnte *Morley et al.* (4) einen signifikanten Anstieg des Noradrenalins im Plasma bei Probanden nachweisen, während wir zusätzlich einen signifikanten Anstieg des Adrenalins bei 3 von 4 untersuchten Gruppen fanden. Die Konzentrationsanstiege sind bei unterschiedlichster Stimulation des sympathico-adrenalen Systems (19) einschließlich des von uns

nach Thyroliberin-Injektion ermittelten Anstiegs proportional den basalen Katecholaminkonzentrationen.

Das Ausmaß des ermittelten maximalen Blutdruckanstiegs stimmt mit den Angaben von *Abplanalp* (1) und *Borowski* (2) gut überein und ist etwa doppelt so hoch wie der von *Morley et al.* (12) mit 9 mm Hg angegebene mittlere arterielle Blutdruckanstieg. Der maximale mittlere Anstieg der Pulsfrequenz um  $7,2 \pm 6,6 \text{ min}^{-1}$  war weniger eindrucksvoll und von kürzerer Dauer als der Blutdruckanstieg.

Unsere Untersuchungen geben keine definitive Antwort auf die auslösenden Mechanismen der subjektiven Beschwerden und des Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegs nach Thyroliberin-Injektion, aber die Ergebnisse sind zusammen mit tierexperimentell gewonnenen Beobachtungen hierzu hilfreich. Die Auslösung eines Blutdruckanstiegs nach intracisternaler Thyroliberin-Injektion in einer meist geringeren Dosis als dies bei systemischer Applikation notwendig ist (20) bzw. das Ausbleiben des Blutdruckeffekts nach Durchtrennung des Rückenmarks über  $\text{Th}_1$  (4) sprechen für eine zentrale Wirkung des Thyroliberin. Andererseits bewirkt die intracisternale Thyroliberin-Applikation bei der Ratte eine erhöhte Noradrenalinfreisetzung und Syntheserate im Hirn (10) und führt zu erhöhten Katecholaminkonzentrationen im Plasma (21). Wegen der effektiven Blut-Hirn-Schranke für Katecholamine ist der Übertritt vermehrt gebildeter Katecholamine in den Blutkreislauf ohne Bedeutung (22). Stattdessen macht die Verminderung des Blutdruckeffektes nach intracisternaler Applikation von 10 µg Thyroliberin bei mit Phenoxybenzamin vorbehandelten Tieren die Beteiligung des sympathico-adrenalen Systems am Blutdruck- und Plasmakatecholaminanstieg wahrscheinlich (20).

Allerdings ist der ermittelte mittlere Adrenalinanstieg um 28% ohne jeglichen Einfluß auf den Blutdruck und die Herzfrequenz (23). Das ist auch vom beobachteten Noradrenalinanstieg von im Mittel 21% anzunehmen, obgleich der im Plasma meßbare Neurotransmitter nur einen Bruchteil des in den synaptischen Spalt sezernierten Noradrenalins darstellt. Wegen der benötigten Zeit für die Diffusion des nicht reabsorbierten Noradrenalins vom synaptischen Spalt in die Zirkulation und die Zeit bis zum Erreichen der Blutentnahmestelle folgen die Anstiege von Noradrenalin und entsprechend weniger ausgeprägt der des Adrenalins dem Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg zeitverzögert nach (23). Wegen der zur Erklärung des Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegs nicht ausreichenden Höhe des Katecholaminanstiegs im Plasma ist eine zusätzliche direkte Wirkung von Thyroliberin auf blutdruckregulierende Zentren im

Gehirn anzunehmen. Tatsächlich konnte Thyroliberin mittels immunologischer Methoden in wichtigen kreislaufregulierenden Hirnarealen wie im vorderen Hypothalamus, im Kern des Tractus solitarius und im Kern des Tractus ambiguus nachgewiesen werden (24).

Andererseits erhöht Thyroliberin die Noradrenalinwirkung am isolierten Vas-deferens-System (11) und erhöht möglicherweise die Empfindlichkeit des gesamten Gefäßsystems für geringfügige Konzentrationsänderungen der Katecholamine. Wegen der mäßigen Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke für Thyroliberin (4) und der sofortigen chronotropen und drucksteigernden Effekte nach Thyroliberin-Injektion ist alternativ auch eine direkte katecholaminunabhängige Wirkung von Thyroliberin auf die glatte Muskulatur der Widerstandgefäße des großen Kreislaufs denkbar. Welche der möglichen Mechanismen zur Auslösung der beobachteten Nebenwirkungen wichtig sind, kann momentan nicht angegeben werden. Wegen der mangelnden Korrelation zwischen Katecholamin- und Blutdruckanstieg bzw. der subjektiven Beschwerden scheint die Aktivierung des sympathoadrenalen Systems hierbei von geringerer Bedeutung zu sein. Eine Abhängigkeit der beobachteten Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen von der Thyrotropin-Sekretion ist unwahrscheinlich. Der Thyrotropin-Anstieg beginnt erst 2–5 Minuten nach Thyroliberin-Injektion, zu einem Zeitpunkt also, bei dem die von uns beobachteten Veränderungen bereits wieder abklingen.

Die beobachtbaren Effekte scheinen von der Dosis und der Applikationsweise von Thyroliberin abhängig zu sein. Die Blutdruck-, Herzfrequenz- und Katechol-

aminanstiege einschließlich der subjektiven Nebenwirkungen sind möglicherweise durch eine hohe lokale Thyroliberin-Konzentration bedingt, wie sie nach rascher Bolusinjektion von 400 µg Thyroliberin auftreten. Wegen der schnellen Verteilung und der kurzen Halbwertszeit von Thyroliberin (25) von 4–8 Minuten sind nur flüchtige Effekte beobachtbar. Bereits nach i.v.-Gabe von 200 µg Thyroliberin bei gesunden Personen konnten keine Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege mehr nachgewiesen werden (26). Nebenwirkungen sind beim oralen und nasalen Thyroliberin-Test nicht beobachtet worden (27). Dies könnte auf die langsamere Resorption von Thyroliberin bei dieser Applikationsweise zurückgeführt werden.

Die subjektiven Beschwerden beim intravenösen Thyroliberin-Test mit 400 µg Thyroliberin in dieser Studie bei immerhin 86% der untersuchten Personen und der Blutdruckanstieg von im Mittel 26 mm Hg systolisch und 14 mm Hg diastolisch können insgesamt dennoch als unerheblich bezeichnet werden. In Einzelfällen wurden jedoch systolisch Blutdruckanstiege über 50 mm Hg registriert. Eine Gefährdung herzinsuffizienter Patienten ist hieraus ableitbar, ebenso wie eine Gefährdung von Patienten mit suboptimal eingestellter Hypertonie durch Auslösung cerebraler Gefäßkomplikationen. Es wird daher empfohlen, bei herzkranken Patienten, bei schlecht eingestellten Hypertonikern und bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen (17, 6) den nasalen oder oralen Thyroliberin-Test anzuwenden, wenn auf diesen Test trotz Einführung suprasensitiver Thyrotropin-Bestimmungsmethoden und der direkten oder indirekten Messung freier Schilddrüsenhormonkonzentrationen nicht verzichtet werden kann.

## Literaturverzeichnis

1. Abplanalp, H. A. (1976) *Arzneim. Forsch.* 26, 271–277.
2. Borowski, G. D., Garofano, C. D., Rose, L. J. & Levy, R. A. (1984) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58, 197–200.
3. Hershman, J. M. (1974) *N. Engl. J. Med.* 290, 886–890.
4. Morley, J. E. (1979) *Life Sci.* 25, 1539–1550.
5. Anderson, M. S., Bowers, C. Y., Kastin, A. J., Schalch, D. S., Schally, A. V., Snyder, P. J., Utiger, R. D., Wilber, J. F. & Wise, A. J. (1971) *N. Engl. J. Med.* 285, 1279–1283.
6. Grüßendorf, M., von Blittersdorff, R. & Hüfner, M. (1982) In: *Schilddrüse* (Scriba, P. C., Rudorff, K. H. & Weinheimer, B., eds) pp. 418–429, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
7. Dimsdale, J. E. & Moss, J. (1980) *J. Am. Med. Ass.* 243, 340–342.
8. Goldstein, D. S., Lake, C. R., Chernow, B., Ziegler, M. G., Coleman, M. D., Taylor, A. A., Mitchell, J. R., Kopin, I. J. & Keiser, H. R. (1983) *Hypertension* 5, 100–104.
9. Manger, W. M. & Gifford, R. W. Jr. (1977) *Pheochromocytoma* pp. 88–105, Springer, Berlin–Heidelberg–New York.
10. Agarwal, R. A., Rastogi, R. B. & Singhal, R. L. C. (1976) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 15, 743–752.
11. Cuenca, E., Serrano, M. J., Gilbert-Rahola, J. & Galiana, J. (1975) *J. Pharm. Pharmacol.* 27, 199–200.
12. Morley, J. E., Tuck, M. L., Mayes, D. M., Rosenblatt, S. & Hershman, J. (1981) *Hormone Res.* 14, 18–23.
13. Christensen, N. J. (1979) *Acta Med. Scand* 45, 9–18.
14. Reimann, I. W., Ratge, D., Wisser, H., Klotz, U. & Frölich, J. C. (1985) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 28, 273–277.
15. Peuler, J. D. & Johnson, G. A. (1977) *Life Sci.* 21, 625–636.
16. Ratge, D., Baumgardt, G., Knoll, E. & Wisser, H. (1983) *Clin. Chim. Acta* 132, 229–243.
17. Dolva, L. Ø., Riddervold, F. & Thorsen, R. K. (1983) *Brit. Med. J.* 287, 532–535.
18. Ratge, D., Hansel, S. & Wisser, H. (1984) *Fresenius Z. Anal. Chem.* 317, 712–713.
19. Cryer, P. E. (1980) *N. Engl. J. Med.* 303, 436–444.
20. Horika, A., Carino, M. A. & Weitzman, R. E. (1979) In: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers*, Vol. 2 (Uddin, E., Kopin, I. J. & Barchas, J., eds) pp. 897–902, Pergamon, New York.

21. Brown, M. R. (1981) *Life Sci.* 28, 1789–1795.
22. Ratge, D., Bauersfeld, W. & Wisser, H. (1985) *J. Neural Transmission* 62, 267–284.
23. Kopin, I. J. (1979), In: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers*. Vol. 1 (Usdin, E., Kopin, I. J. & Barches, J., eds.) pp. 897–902, Pergamon, New York.
24. Lux, E. W. Jr., Feuerstein, G. & Faden, A. J. (1983) *Nature* 302, 822–824.
25. Griffiths, E. C. & Kelly, J. A. (1979) *Mol. Cell. Endocrinol.* 14, 3–17.
26. Hall, R., Amos, J., Garry, R. & Buston, R. L. (1978) *Br. Med. J.* 2, 174–178.
27. Mühlen, A., v. z. (1984) *Akt. Endokr. u. Stoffw.* 5, 52–57.

Prof. Dr. Dr. H. Wisser  
Abteilung für Klinische Chemie/Labormedizin  
Robert-Bosch-Krankenhaus  
Auerbachstraße 110  
D-7000 Stuttgart 50