

30 Schilddrüsenfunktion

Lothar Thomas

30.1	Physiologische Schilddrüsenfunktion	1718	30.6	Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)	1740
30.2	Schilddrüsen-Erkrankungen	1719	30.7	Schilddrüsen-Autoantikörper	1741
30.3	Diagnostik von Schilddrüsen- erkrankungen	1728	30.7.1	Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-Ak)	1742
30.4	Thyreoida-stimulierendes Hormon	1731	30.7.2	Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO-Ak)	1743
30.5	Schilddrüsenhormone	1735	30.7.3	TSH-Rezeptor-Antikörper (TR-Ak)	1745
30.5.1	Gesamt-T4 (T4), freies T4 (FT4)	1735	30.7.4	T4- und T3-Antikörper	1746
30.5.2	Gesamt-T3 (T3), freies T3 (FT3)	1738	30.8	Pathophysiologie	1746
30.5.3	Reverse T3 (rT3)	1740			

30.1 Physiologische Schilddrüsenfunktion

Schilddrüsenhormone sind trophisch für viele Gewebe. Insbesondere beeinflussen sie das Wachstum, die Differenzierung und den Unterhalt des Zentralnervensystems, des Skeletts, des kardiovaskulären und des gastrointestinalen Systems. Die basale metabolische Rate des Zellstoffwechsels wird direkt vom Schilddrüsenhormon reguliert. Auch intermediäre metabolische Vorgänge werden reguliert wie die Aktivität von Hormonen oder die Metabolisierung von Medikamenten. Über die Einstellung des basalen Stoffwechsels sind Schilddrüsenhormone auch die Hauptregulatoren der obligatorischen Wärmeproduktion der homöothermen Vertebraten und beeinflussen die Atmung ^{1/}.

Hypothalamisch-hypophysäre thyreoidale Achse ^{2-4/}

Die hypothalamisch-hypophysäre thyreoidale Achse umfasst (Abb. 30-1):

- Das Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH) auf hypothalamischer Ebene.
- Das Thyreoida-stimulierende Hormon (TSH) auf hypophysärer Ebene.
- Die Hormone Tetrajodthyronin (Thyroxin; T4), Trijodthyronin (T3) und reverse T3 (rT3) auf der peripheren Ebene.

Sekretorische Pulsationen von TRH, überlagert von nicht-pulsatiler Sekretion, setzen aus der Hypophyse TSH frei, das die Schilddrüse zur Abgabe des Prohormons T4 in die Zirkulation stimuliert. Durch die periphere Konversion von T4 zu T3 und rT3 entstehen metabolisch aktive Hormone, von denen man annimmt, dass rT3 metabolisch inaktiv ist. T4 und T3 üben über eine negative Rückkopplung auf den Hypothalamus und die Hypophyse eine Kontrolle auf die Hormonsekretion der Schilddrüse aus.

Während alles im Blut messbare T4 direkt von der Schilddrüse stammt, werden nur 20 % von im Blut vorhandenen T3 von der Schilddrüse sezerniert, 80 % entstehen in der Peripherie durch Monodejodierung von T4 zu T3. Die überwiegenden Anteile von T4 und T3 im Blut sind an Plasmaproteine gebunden, und zwar an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), das Thyroxin-bindende Präalbumin (Transthyretin) und an Albumin. Nur 0,03 % des T4 liegen als freies Hormon (FT4) vor und 0,3 % des T3 sind ungebunden (FT3). Nur freies Hormon ist metabolisch aktiv.

Die Schilddrüsenhormone vermögen ihre Serumkonzentration in einem engen Bereich konstant zu halten. Das geschieht über einen negativen Rückkopplungsmechanismus mittels des hypothalamischen TRH und dem hypophysären TSH. Der Hypothalamus registriert peripheres Schilddrüsenhormon über die Zellen des paraventriculären Nukleus; T4 wird dort durch Monodejodierung in T3 umgewandelt. Fällt das intrazelluläre T3 ab, wird TRH in das hypothalamisch-hypophysäre Portalsystem abgegeben und TRH aktiviert die thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens zur Abgabe von TSH. Es resultiert ein systemischer Anstieg von TSH, der in der Schilddrüse die Freisetzung von T4 und T3 bewirkt. Über einen Rückkopplungsmechanismus hemmt ein Anstieg von Schilddrüsenhormonen die Sekretion von TRH und TSH.

Der Rückkopplungsmechanismus ist von der Präsenz normaler Schilddrüsenhormon-Rezeptoren abhängig,

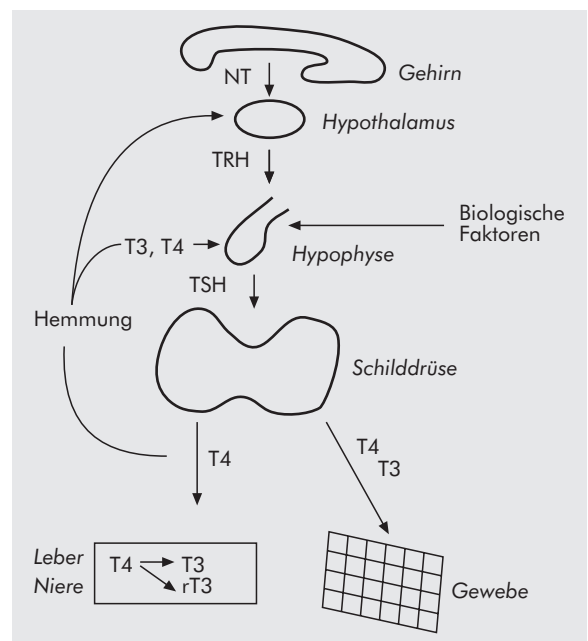


Abbildung 30-1 Hypothalamisch-hypophysäre thyreoidale Achse. Das im paraventriculären Nukleus des Hypothalamus gebildete TRH stimuliert die Hypophyse zur Bildung und Sekretion von TSH. Die TSH-Ausschüttung wird durch biologische Faktoren wie Dopamin, Dopaminantagonisten, α -adrenerge Substanzen, Glukokortikoide, Östrogene, Wachstumshormon, Neurotensin beeinflusst. Zirkulierendes Schilddrüsenhormon übt eine Rückkopplungshemmung aus. NT, Neurotransmitter.

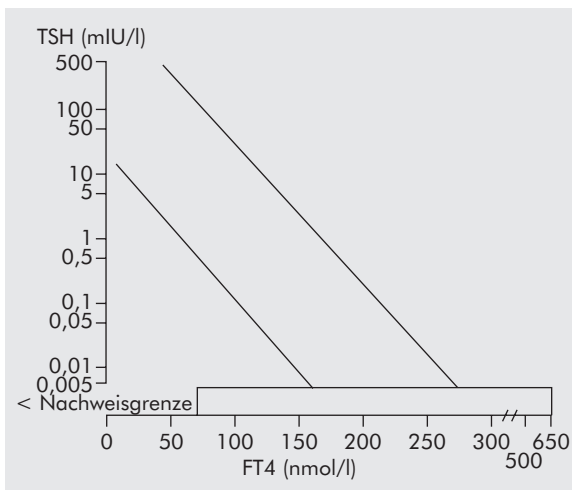


Abbildung 30-2 Inverse log-lineare Beziehung zwischen FT4 und TSH. Die 2,5- und 97,5-Perzentilen sind aufgezeigt. Die TSH-Werte bei einer Konzentration $< 0,005$ mIU/l sind im waagerechten Balken enthalten. Modifiziert nach Lit. ^{5/}.

die an die Promotoren von Untereinheiten der *TRH*- und *TSH*-Gene binden und deren Expression regeln. In Gegenwart ihres Liganden T3 vermitteln die Rezeptoren eine Repression der Transkription dieser Gene. Demgegenüber erfolgt in Abwesenheit von T3 nicht nur eine Rückkehr der Transkription zum Basalwert, sondern Liganden-unabhängig resultiert eine Überexpression. Die Folge ist ein überproportionaler Anstieg von TSH mit einer logarithmisch-linearen Beziehung zwischen der Konzentration von TSH und T3 oder z.B. FT4 (Abb. 30-2). In einem solchen System führen kleine lineare Abfälle der Schilddrüsenhormon-Konzentration zu einem exponentiellen Anstieg von TSH und kleine Anstiege von Schilddrüsenhormon zu einem starken TSH-Abfall. Auf Grund dieses Verhaltens ist die Bestimmung des TSH weitaus sensitiver als die Messung der Schilddrüsenhormone zur Diagnostik von Störungen der Schilddrüsenfunktion. Durch eine frühzeitige Messung des TSH werden schon leichte Konzentrationsänderungen von T4 und T3 erkannt, die durch eine klinische Symptomatik noch nicht wahrnehmbar sind. So wird der Zustand mit normalem T4 und T3

- bei erhöhtem TSH als subklinische oder latente Hypothyreose bezeichnet,
- und bei erniedrigtem TSH als subklinische oder latente Hyperthyreose.

Die hypothalamisch-hypophysäre-thyreoidale Achse hat eine relativ langsame Antwortzeit. So dauert es 4–6 Wochen, bis ein hypothyreoter Patient, der eine L-Thyroxin-Therapie erhält, normale TSH-Werte erreicht. Auch dauert es mehrere Monate, bis die TSH-Konzentration eines Hyperthyreose-behandelten Patienten wieder im Referenzbereich ist. In diesen Situationen, aber auch extrathyreoidal bedingt (kritisch Kranke), bei Einnahme von Medikamenten, bei abnormer Proteinbindung von T4 und T3 oder einer Dysproteinämie, kann eine Diskordanz zwischen dem TSH-Wert und der T3- und T4-Konzentration bestehen.

30.2 Schilddrüsen-Erkrankungen

Erkrankungen der Schilddrüse sind weltweit die häu-

figsten endokrinologischen Probleme nach dem Diabetes mellitus. So entwickeln 2% der Frauen eine Hyperthyreose und 1% eine Hypothyreose. Die Prävalenz ist bei Männern 5–10 mal niedriger.

Die Ursachen von Hyper- und Hypothyreosen sind:

- Primär, auf Grund einer Erkrankung der Schilddrüse. Auch kann ihre Funktion durch Autoantikörper beeinträchtigt werden.
- Sekundär, durch eine Fehlfunktion der Hypophyse, oder einer Mitreaktion der Schilddrüse bei systemischen Erkrankungen.
- Tertiär, durch eine Fehlfunktion des Hypothalamus.

Schilddrüsenvergrößerung und Schilddrüsenknoten sind mit 20–36% häufige Befunde in der Allgemeinbevölkerung. Ihnen liegt in nahezu allen Fällen ein nutritiver und konsekutiv auch intrathyreoidaler Jodmangel zu Grunde. Bedingt durch eine kompensatorisch vermehrte Synthese para- und autokriner Wachstumsfaktoren, auf die TSH modulierend wirkt, resultiert eine Hypertrophie der Schilddrüse. In Deutschland weisen 10–20% der Strumen eine funktionelle Autonomie auf und die Hälfte aller Hyperthyreosen entsteht auf diesem Boden ^{6/}. Intrathyreoidale Knoten auf Grund klonaler Aberration sind eine weitere Gruppe von Schilddrüsenenerkrankungen. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu und bei über 60-Jährigen sind sie mit Ultraschall in etwa 50% der Fälle nachweisbar. Die meisten sind benigne. Bei Knoten über 1 cm Durchmesser müssen eine funktionelle Autonomie und ein medulläres Schilddrüsenarzinom ausgeschlossen werden. Das geschieht durch die Bestimmung von TSH, Calcitonin und die Feinnadel-Aspirationsbiopsie.

Eine mütterliche Hypothyreose durch Jodmangel oder die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigende Substanzen können beim Neugeborenen, ohne rechtzeitige Behandlung, zum Kretinismus führen. Das Neugeborenen-Screening auf neonatale Hypothyreose durch Messung von TSH ist in vielen Ländern obligatorisch.

Thyreoidale Funktionsstörungen können auf adaptiven Veränderungen bei physiologischen Zuständen, einer primären Schilddrüsenenerkrankung, einer extrathyreoidalen systemischen Erkrankung oder einer Störung von Hypophyse oder Hypothalamus beruhen.

- Physiologisch sind Adaptationen der Schilddrüse in Kindheit, Alter und Schwangerschaft (Tab. 30-1).
- Reaktive Funktionsänderungen der Schilddrüse bei systemischen Erkrankungen beruhen häufig auf einer Störung der hypothalamisch-hypophysären-thyreoidalen Achse (Tab. 30-2).
- Primäre klinische Schilddrüsenenerkrankungen (Hyper- und Hypothyreose) sind weltweit häufig. Ihre Inzidenz ist von einer Anzahl an Faktoren abhängig, von denen die Jodversorgung der Wichtigste ist. In Gebieten mit hoher Jodaufnahme ist die Hypothyreose häufiger als die Hyperthyreose, während die Hyperthyreose in Gegenden mit milden bis moderaten Jodmangel dominiert. Die primären Hyper- und Hypothyreosen werden in nosologische Subtypen mit unterschiedlicher Ätiologie, klinischer Präsentation, Prognose und abhängig vom Therapieerfolg differenziert (Tab. 30-3).

Tabelle 30-1 Schilddrüsenfunktion bei physiologischen Zuständen

Zustand	Schilddrüsenfunktion
Neugeborene	<p>Beim Feten sind TSH, T4 und T3 ab der 12. SSW nachweisbar. Mit dem Gestationsalter nimmt die Konzentration von T4 und T3 kontinuierlich zu und somit auch FT4 und FT3. Eine dem Erwachsenen vergleichbare Antwort auf exogenes TSH ist in der SSW 26–28 vorhanden. Auf Grund einer sehr niedrigen Aktivität der T4-Dejodase ist die Konversion von T4 zu T3 gering und die T3-Konzentration ist im Nabelschnurblut extrem niedrig. Ab der 30. Fetalwoche bis zum ersten Lebensmonat steigt die Aktivität der Dejodase um den Faktor 10 an ^{/7/}.</p> <p>Bei reif Geborenen kommt es innerhalb von 24 h nach der Geburt zu einem abrupten Anstieg des TSH bis > 40 mIU/l und dann zu einem kontinuierlichen Abfall. Am 3. Tag haben nur noch 10% der Neugeborenen Werte > 5 mIU/l. Die Inzidenz von TSH-Werten > 40 mIU/l am 3. Tag beträgt bei reif Geborenen 0,027%, bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht 0,10% und 0,38% bei denjenigen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g ^{/7/}. Für eine gute Jodversorgung des Neugeborenen spricht nach der WHO ein TSH-Wert < 5 mIU/l und eine Jodausscheidung im Urin $\geq 100 \mu\text{g/l}$ ^{/8/}.</p> <p>Nicht reif geborene Kinder erreichen erst den Schilddrüsenhormonstatus reif geborener nach 4–8 Wochen. Bei ihnen tritt eine transiente T4-Erniedrigung in bis zu 85% der Fälle auf. Die transiente Hypothyroxinämie ($\leq 10\%$-Perzentile des T4-Nabelschnurblutwerts gleichaltriger Neugeborener) ist die häufigste Schilddrüsenfunktionsstörung von Frühgeburten und durch TSH-Werte über 8 aber unter 20 mIU/l charakterisiert ^{/9/}. Unterhalb der 30. SSW ist die Hypothyreose mit neuronalen Entwicklungsstörungen, einem späteren niedrigen Intelligenzquotienten und der erhöhten Inzidenz von Krämpfen assoziiert. Häufig tritt die Hypothyroxinämie bei Bakteriämie, endotrachealem Bakterienwachstum, persistierendem Ductus arteriosus, mangelnder Sauerstoffversorgung und Anwendung von Aminophyllin, Dexamethason, Coffein, Diamorphin und Dopamin auf ^{/10/}. Die T4-Konzentration reifer Neugeborener ist etwa doppelt so hoch wie die Erwachsener. Sie ist abhängig vom Geburtsgewicht und beim Frühgeburten nahezu halb so hoch wie beim reif Geborenen ^{/7/}.</p>
Kinder	<p>Der Umsatz von T4 ist in der frühen Kindheit mit 5–6 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht ist wesentlich höher als in der späten. Bei Erwachsenen beträgt der T4-Umsatz 1,5 $\mu\text{g/kg}$. Die Thyreoglobulin-Konzentration im Serum erreicht im 6. Lebensmonat Erwachsenenwerte. Das Schilddrüsengewicht nimmt jährlich um 1 g zu und hat mit 15 J. das Erwachsenengewicht von 15–20 g erreicht. Die FT3-Konzentration nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab, von im Mittel 6,3 ng/l (8,3 pmol/l) bei Geburt auf 5,3 ng/l (6,3 pmol/l) im Alter von 20 J., also um etwa 0,1 pmol/l jährlich ^{/11/}.</p>
Sportler	<p>Die Konzentration von TSH, FT4 und FT3 kann sich bei Sport ändern, insbesondere bei längeren und Kräfte raubenden Sportarten. Das Verhalten der Schilddrüsenwerte ist im Wesentlichen abhängig von einer zunehmenden metabolischen Anforderung. So führen sportliche Anstrengungen wie länger dauerndes Schlittschuhlaufen zu einem Anstieg des TSH-Werts um etwa 60% sowie von FT4 und FT3 um 10–20% gegenüber dem Basalwert ^{/12/}.</p>
Ältere Menschen	<p>Personen > 65 J. haben häufiger Schilddrüsenfunktionsstörungen als die Jüngeren ^{/13/}. In den USA haben 11% dieser Personen eine Hypothyreose und 2,5% eine Hyperthyreose. Auf dem europäischen Festland sind die Hyperthyreosen bei alten Menschen häufiger als die Hypothyreosen. Ursache ist die Jodversorgung; so kommen in Jodmangelgebieten mehr Hyperthyreosen mit erniedrigtem TSH vor, während bei guter Jodversorgung die Hypothyreosen und erhöhtes TSH häufiger sind. Ursachen der Schilddrüsenfunktionsstörungen im Alter sollen sein ^{/14/}:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Eine veränderte Neuroregulation, die zu einer verminderten Freisetzung von TRH führt. – Somit sind die TSH-Werte oft niedrig-normal, auch die Bioaktivität von TSH soll vermindert sein. – Der negative Rückkopplungsmechanismus reagiert empfindlicher auf zirkulierendes T4 und T3. Insgesamt resultiert folgende Kombination: Niedrig-normales bis niedriges TSH und FT3, normales FT4 und erhöhtes rT3.
Schwangerschaft (SS) ^{/15/}	<p>Während der SS führt die erhöhte Östrogenkonzentration zu einem Anstieg des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) um 60–80% bis zur 20. SSW. Die TBG-Erhöhung bewirkt den Anstieg von T4, weniger von T3 und einen Abfall von FT4. Der FT4-Abfall führt aber nicht zu einem Anstieg des TSH, sondern wird paradoxerweise von einem Abfall begleitet. Ursache ist der Anstieg von hCG, einem Glykoprotein-hormon, das wie das TSH die gleiche α-Kette hat und sich nur in der β-Kette vom TSH unterscheidet. hCG und/oder eines seiner Bruchstücke haben eine Schilddrüsen-stimulierende Wirkung. Der Gipfel der hCG- und der Nadir der TSH-Konzentration sind etwa in der 10. SSW. Eine transiente Hyperthyreose im ersten Drittel der SS, bedingt durch eine unangemessen hohe hCG-Sekretion, ist die häufigste Ursache der Hyperthyreose in der SS. Im Trimenon 2 und 3 nehmen die Konzentrationen von FT4 und FT3 kontinuierlich ab, bei FT3 um etwa 20% von SSW 4–40 und bei FT4 um 40%. Die Werte sind, wenn auch oft grenzwertig, meist noch im Referenzbereich.</p> <p>Die Kontrolle der Schilddrüsenfunktion in der SS sollte durch eine Interpretation des TSH gemeinsam mit dem FT4 erfolgen. Da der TSH-Wert im Mittel um 1–1,5 mIU/l abfällt, ist FT4 oft hilfreich, wenn eine mangelnde Hypophysenfunktion vermutet wird.</p> <p>Die Jodid-Clearance der Schwangeren nimmt durch Erhöhung der GFR zu und der renale Jodidverlust und die mangelnde Versorgung des Feten führen zu einer Vergrößerung der Schilddrüse mit leichtem Abfall von FT4 und FT3 und einer TSH-Zunahme in Jodmangelgebieten.</p>

Tabelle 30-1 Schilddrüsenfunktion bei physiologischen Zuständen (Fortsetzung)

Zustand	Schilddrüsenfunktion
	<ul style="list-style-type: none"> – Zigarettenrauchen in der Schwangerschaft führt zu folgenden Veränderungen ^{/16/}: Anstieg der medianen TSH-Werte im ersten Trimenon von 1,02 auf 1,17 mIU/l und im dritten Trimenon von 1,72 auf 1,90 mIU/l, Abfall des FT3 von im ersten Trimenon 5,1 auf 4,9 pmol/l und im dritten Trimenon von 4,4 auf 4,1 pmol/l. Bei FT4 treten keine signifikanten Veränderungen auf. – Bei Frauen mit subklinischer Hypothyreose oder mit Schilddrüsen-Autoantikörpern kommt es vermehrt zu Frühgeburten ^{/17/}. – Die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone und von TSH aus einer Schweizer Studie ^{/18/} und einer U.S.-Studie ^{/19/} sind in Tab. 30-4 angegeben. <p>Die Diagnostik und Bewertung von Schilddrüsenstörungen in der Schwangerschaft und postpartal sind ausführlich in den American Thyroid Association Guidelines ^{/20/} abgehandelt.</p>

Tabelle 30-2 Adaptive Schilddrüsenfunktion bei extrathyreoidalen Erkrankungen

Erkrankung	Schilddrüsenfunktion
Non-thyroidal illness (NTI), Low-T3 syndrome ^{/21-23/}	<p>Hungern, insbesondere der Entzug von Kohlenhydraten, scheint rasch die Dejodierung von T4 zu T3 zu inhibieren durch Hemmung der hepato-genen Typ-I-Dejodase. Somit wird vermindert T3 gebildet und die Serumkonzentration fällt ab bei simultanem Anstieg von reverse T3 (rT3). Patienten, die nur den T3-Abfall haben, zeigen klinisch die mildeste Form der NTI und nicht die Symptome einer Hypothyreose. Nimmt die Schwere der Erkrankung zu und oft die damit verbundene reduzierte Nahrungsaufnahme, kommt es zu einer komplexeren Störung, bei der häufig auch FT4 erniedrigt ist. Das TSH ist generell niedrig oder normal trotz niedriger Werte von FT3.</p> <p>Die NTI tritt mit hoher Prävalenz bei älteren Patienten mit Trauma oder postoperativ auf oder ist mit einer sympathetischen Reaktion verknüpft. Auch ist das der Fall bei psychiatrischen Patienten.</p> <p>T3 und FT3: Generell sind bei der NTI das T3 und FT3 erniedrigt, beide verhalten sich synchron, während rT3 normal oder erhöht ist.</p> <p>T4 und FT4: Das Serum-T4 ist in Abhängigkeit von der Schwere und Dauer der Krankheit erniedrigt. Bei einem akuten kurzzeitigen Trauma wie Hernienoperation oder kardialer Bypassoperation tritt keine Erniedrigung auf. Mit zunehmender Schwere des Traumas oder einer Infektion fällt T4 ab. So ist bei kritisch Kranken ein Absinken von T4 auf Konzentrationen < 40 µg/l (51 nmol/l) mit einem Mortalitätsrisiko bis zu 50 % behaftet und bei Werten < 20 µg/l (26 nmol/l) ist die Prognose sehr schlecht. Die Beurteilung von FT4 bei der NTI ist uneinheitlich und die schlechte Korrelation der Werte mit dem T4 bei kritisch Kranken scheinbar vom Verfahren der Bestimmung abhängig.</p> <p>TSH: Typischerweise ist die TSH-Konzentration vermindert, in der Regel aber nicht < 0,05 mIU/l. Trotzdem ist der Wert inadäquat niedrig in Relation zum T3 und T4. Mit einem Drittgenerationsassay ist die Abgrenzung zur Hyperthyreose möglich, die mit Werten < 0,01 mIU/l einhergeht. Ist TSH erhöht oder hochnormal, befindet sich der Patient wahrscheinlich in der Rekonvaleszenz der NTI.</p>
Lebererkrankungen ^{/24/}	<p>Akute Hepatitis: Die Konzentrationen von T4, FT4 und TBG sind erhöht. Zu Beginn der Erkrankung sind T3 und FT3 erniedrigt, rT3 ist erhöht.</p> <p>Leberzirrhose: Bei kompensierter Leberzirrhose ist TBG erhöht und fällt bei Dekompensation ab. Mit zunehmender Dekompensation nimmt die TBG-Synthese weiter ab und T4 und T3 sind erniedrigt. Das FT4 ist gewöhnlich normal, FT3 aber erniedrigt.</p>
Niereninsuffizienz ^{/25/}	<p>Hypothyreose vermindert die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), reduziert die Ausscheidung von freiem Wasser und verursacht einen Abfall der Na-Konzentration im Serum. Die erhöhte Konzentration von Schilddrüsenhormon steigert den renalen Plasmafluss und die GFR.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Akute Niereninsuffizienz: Die Befunde der Schilddrüsenhormone sind vergleichbar denen bei NTI, aber das rT3 steigt nicht mit dem Abfall des T3 an. – Chronische Niereninsuffizienz: Die Patienten haben im Vergleich zu Gesunden ein größeres Schilddrüsenvolumen und häufiger eine Struma. TSH ist normal oder leicht erhöht, aber die TSH-Antwort auf TRH ist abgeschwächt. Die Verminderung von FT3 ist die häufigste Störung und beruht auf einer peripheren Verminderung der Konversion von T4 zu T3, möglicherweise bedingt durch eine chronische metabolische Azidose. Bei Patienten mit Hämodialyse kann FT4 erhöht sein, resultierend aus einer Heparin-bedingten Hemmung der Bindung von T4 an sein Bindungsprotein. Nicht selten haben die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine subklinische Hypothyreose. So betrug bei Patienten mit einer GFR über 90 [$\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times (1,73 \text{ m}^2)^{-1}$] die Prävalenz einer Hypothyreose 7%, bei denjenigen mit einer GFR unter 60 [$\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times (1,73 \text{ m}^2)^{-1}$] aber 17,9% ^{/26/}. Die Prävalenz der Hypothyreose ist bei Frauen höher als bei Männern und insbesondere bei denjenigen mit einem erhöhten Titer an Schilddrüsenantikörpern. Die Prävalenz der Hyperthyreose bei chronischer Niereninsuffizienz entspricht derjenigen der Normalbevölkerung.
Progressive systemische Sklerose	Die Prävalenz der Hypothyreose ist bei diesen Patienten erhöht ^{/27/} . Die Ursache ist unklar und beruht nicht allein auf einer Fibrosierung der Schilddrüse.

Tabelle 30-2 Adaptive Schilddrüsenfunktion bei extrathyreoidalen Erkrankungen (Fortsetzung)

Erkrankung	Schilddrüsenfunktion
Zentrale Hypothyreose /28/	<p>Die zentrale Hypothyreose wird durch Traumen, Tumoren, zentrale Irritationen und infiltrative Prozesse der Hypophyse bei Sarkoidose, Amyloidose und Hypophysitis verursacht. Sie stören die Hypophysenfunktion. Über 50% der Fälle sind Tumor-bedingt. Eine seltene Ursache ist das Sheehan-Syndrom (postpartale Hypophysennekrose). Außerdem kommen als Ursachen in Betracht:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Eine inaktivierende Mutation im <i>TRH-Rezeptorgen</i> oder eine Mutation im Gen, das TSH kodiert. – Die Hemmung der TSH-Sekretion durch Medikamente wie Bexaroten bei der Lymphomtherapie. <p><i>Labordiagnostik:</i> Eine zentrale Hypothyreose wird vermutet, wenn das FT4 im Serum erniedrigt und das TSH niedrig, normal oder erhöht ist; erhöht aber inadäquat bezugnehmend der Erniedrigung von FT4. In einer Studie /27/ waren 35% der TSH-Werte erniedrigt, 41% normal und 25% erhöht. Eine Erklärung für die normalen oder erhöhten Werte ist die Sekretion von TSH mit verminderter biologischer Aktivität auf Grund einer veränderten Glykosylierung. Im Immunoassay zeigt das verändert glykosylierte TSH eine normale Immunreaktivität. Patienten mit zentraler Hypothyreose zeigen keinen diurnalen TSH-Rhythmus, und eine leichte zentrale Hypothyreose kann nur an einem Fehlen des nächtlichen TSH-Abfalls erkannt werden. Die Unterscheidung der zentralen Hypothyreose von der primären, letztere ist meist autoimmun bedingt (siehe Tab. 30-3), ist durch Bestimmung von Antikörpern gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO-Ak) möglich, die bei autoimmuner Hypothyreose positiv sind, sowie durch den TRH-Test, bei dem es zu keiner ausreichenden TSH-Ausschüttung beim Hypopituitarismus kommt.</p>
Zentrale Hyperthyreose /29/	<p>Pathophysiologisch sind zwei Ursachen für die zentrale Hyperthyreose verantwortlich, TSH-produzierende Adenome der Hypophyse und die Schilddrüsenhormonresistenz.</p>
– TSH-produzierende Adenome	<p>Von diesen produzieren 72% TSH allein, 16% zusätzlich hGH und 11% zusätzlich Prolactin. Etwa 90% sind Makroprolaktinome und 71% haben eine supraselläre Ausdehnung oder Penetration in das umgebende Gewebe /29/. Patienten mit vorangegangener Radiojodtherapie oder Thyreidektomie haben eine erhöhte Prävalenz für Makroadenome und eine Tumordinvasion.</p> <p><i>Klinik:</i> Diese hängt vom sekretorischen Profil, der sekretorischen Potenz und der Größe des Adenoms ab. Wird nur TSH überschüssig sezerniert, steht die Hyperthyreose im Vordergrund und die Patienten haben eine diffuse Struma. Wird zusätzlich hGH gebildet, dominiert eher die Akromegalie und bei zusätzlicher Sekretion von Prolactin sind bei Frauen die Amenorrhoe und bei Männern sexuelles Unvermögen die wesentlichen Beschwerden. Für die Entwicklung der Struma soll die Bildung von TSH-Molekülen mit erhöhter biologischer Wirksamkeit verantwortlich sein.</p> <p><i>Labordiagnostik:</i> FT4 und FT3 sind erhöht bei nicht supprimiertem oder gar erhöhtem TSH. Im TRH-Test kein entsprechender Anstieg der TSH-Konzentration. Ausgeschlossen werden müssen T4-Autoantikörper, die abhängig vom verwendeten Immunoassay eine Erhöhung von T4 vortäuschen können, sowie heterophile Antikörper und Anti-Maus-Antikörper, die ebenfalls in Abhängigkeit vom verwendeten Immunoassay die TSH-Bestimmung stören können.</p>
– Schilddrüsenhormon-Resistenz (RTH) /30/	<p>Die Resistance to thyroid hormone (RTH) ist ein seltenes autosomal dominant ererbtes Syndrom der verminderten Endorganantwort auf TSH. Die Inzidenz beträgt etwa 1 auf 40.000 Lebendgeburten. Ursache ist eine von 122 bekannten Mutationen im thyreoidalen Hormonrezeptor-β-Gen <i>TRHβ</i>. Die Mutationen sind in der funktionell relevanten Domäne der T3-Bindungsstelle lokalisiert. Auf Grund der Resistenz bleibt der suppressive Effekt von T3 auf die TSH-Sekretion und die metabolische Wirkung auf die peripheren Gewebe aus. Etwa 45 Mutationen kommen in mehr als einer Familie vor. Unterschieden wird die generalisierte RTH (GRTH) von der partiellen Resistenz (PRTH), wobei die PRTH keine eigene Entität ist. Bei der GRTH sind alle Thyreoidea-abhängigen Gewebe betroffen, bei der PRTH liegt vorwiegend eine Resistenz der Hypophyse und eine partielle Resistenz peripherer Gewebe für T3 vor. Die klinische Symptomatik umfasst das Nervensystem (Hyperaktivität, mangelnde Aufmerksamkeit), eine Struma, Tachykardie und verzögerte Knochenreife.</p> <p><i>Labordiagnostik:</i> FT4 und FT3 sind erhöht bei normalem oder leicht erhöhtem TSH (gewöhnlich unter 10 mIU/l), im TRH-Test starker TSH-Anstieg. Abgegrenzt werden müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – TSH-sezernierende Hypophysentumoren: TSH > 10 mIU/l, im TRH-Test kein Anstieg. – Familiäre dysalbuminämische Hyperthyroxinämie: FT4 ist erhöht, aber FT3 erniedrigt. – NTI, Medikamenteneinfluss (Amiodaron, Amphetamine): FT4 erhöht, FT3 normal/erniedrigt.
Heparintherapie	<p>T4 wird unter Heparintherapie von Bindeproteinen abgelöst. Deshalb kann FT4 bei Patienten mit schweren nichtthyreoidalen Erkrankungen und unter Heparintherapie erhöht sein und spiegelt somit die Stoffwechsellage nicht richtig wider. In diesem Falle sollten unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik weitere Untersuchungen erfolgen, wie T4, TSH, TRH-Test oder die TBG-Bestimmung. Zwischen letzter Heparin-gabe und der Blutentnahme zur Bestimmung der Schilddrüsenhormone sollte ein Intervall von 24 h liegen.</p>

Tabelle 30-3 Primäre Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose, Hypothyreose oder Euthyreose

Erkrankung	Klinik und Labordiagnostik
Primäre Hyperthyreose / ^{31/}	<p>Die Hyperthyreose kann nosologisch in 12 Subtypen mit unterschiedlicher Ätiologie, klinischer Präsentation, Prognose und therapeutischem Erfolg eingeteilt werden. Nach einer Dänischen Studie beträgt die Inzidenz 81,6 auf 100.000 Personen und Jahr. Bei den nachfolgend aufgeführten Hyperthyreosen ist der prozentuale Anteil des Subtyps an allen Hyperthyreosen in der Dänischen Bevölkerung angegeben /^{32/}.</p> <p>Die Hyperthyreose ist ein hypermetaboler Zustand, der auf einer Vermehrung von Schilddrüsenhormon resultiert. Die Hyperthyreose kann resultieren aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Einer Aktivierung der Synthese von T4 und T3 durch das Organ mit autonomer Freisetzung. – Die Abgabe exzessiver Mengen von T4 und T3 aus den Speichern, beruhend auf einer autoimmun, infektiösen, mechanischen oder chemischen Schädigung des Organs. – Der extrathyreoidalen Bildung von T4 und T3 (Struma ovarii, metastasiertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom) oder durch Beibringung von Schilddrüsenhormon (Factitious thyrotoxicosis). <p>Die wichtigsten Hyperthyreosen sind die Immunhyperthyreose (M. Basedow, Graves disease), die toxische multinoduläre Struma und die subklinische Hyperthyreose. Insgesamt ist die Prävalenz der Hyperthyreose häufiger in Jodmangelgebieten als in Regionen mit genügendem Jodangebot.</p> <p>Das Spektrum variiert von asymptomatisch über die subklinische bis zur klinischen Hyperthyreose:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Subklinische Hyperthyreose: Die Patienten sind asymptomatisch, TSH ist erniedrigt, FT4 und FT3 sind im Referenzbereich. – Klinische Hyperthyreose: Die Patienten zeigen die typische hyperthyreote Symptomatik, TSH ist erniedrigt, FT4 oder FT3 oder beide sind erhöht. – Thyreotoxische Krise: Ausgeprägte hyperthyreote Symptomatik, TSH ist erniedrigt, FT4 oder FT3 oder beide sind deutlich bis stark erhöht. <p><i>Labordiagnostik:</i> TSH ist der empfindlichste Test, in Abwesenheit eines Hypophysenadenoms spricht ein im Referenzbereich liegender TSH-Wert gegen eine Hyperthyreose. Bei einer klinischen Hyperthyreose sind in der Regel FT4 und FT3 erhöht und TSH unter 0,01 mIU/l oder nicht messbar. Bei milder Hyperthyreose ist TSH unter 0,01 mIU/l, FT4 normal und nur FT3 erhöht.</p>
– Immunhyperthyreose (M. Basedow, Graves disease)	<p>Es handelt sich um eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion unklarer Genese mit der Bildung von Autoantikörpern, die sich gegen den TSH-Rezeptor (TR) richten. Es werden den TSH-Rezeptor stimulierende Antikörper gebildet. Die Folge ist eine ungebremste Stimulation der Thyreozyten mit vermehrter Sekretion von Schilddrüsenhormon und eine Vergrößerung des Organs. Genetische Faktoren sollen zu 79 % und Umweltfaktoren zu 21 % für die Prädisposition einer autoimmunen Hyperthyreose verantwortlich sein. Häufige HLA-Haplotypen sind A1, B8 und DR3 /^{33/}. Daneben spielen Geschlecht, Alter, Zigarettenrauchen, die Jodaufnahme und Medikamente eine Rolle. Eine Immunhyperthyreose, bei der zusätzlich eine endokrine Orbitopathie vorliegt, wird als M. Basedow (engl. Sprachgebrauch Grave's disease) bezeichnet (siehe weiterführend 30.7.3).</p> <p>Die Inzidenz der Immunhyperthyreose beträgt, abhängig von der Region, 15–100 pro 100.000 Einwohner und ist beim weiblichen Geschlecht 5–10-mal häufiger als beim männlichen /^{31/}. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu, ist bei Kindern niedrig und zeigt einen Gipfel in der Adoleszenz. Bei Erwachsenen tritt der M. Basedow gehäuft im Alter von 20–50 Jahren auf. Der Anteil der Immunhyperthyreose an allen Hyperthyreosen beträgt 37,6 %.</p> <p><i>Klinik:</i> Die Schwere der klinischen Symptomatik wird vom Hormonüberschuss und dem damit verbundenen metabolischen Status bestimmt. Zwei weitere, die klinische Symptomatik bestimmende Faktoren, sind das Alter des Patienten und die Gruppe gleichzeitig eingesetzter Medikamente. Beim alten Menschen wirkt sich der hypermetabole Status bei weitem nicht so gravierend aus wie beim jungen. α-adrenerge Medikamente und Tranquilizer können die hypermetabole Symptomatik überdecken. Typische Symptome sind Tachykardie, Schweißneigung, Nervosität, Diarrhoe, diffuse Vergrößerung der Schilddrüse, Gewichtsverlust, Oligomenorrhoe und Anovulation, Myopathie, Ophthalmopathie und episodische Angstphasen.</p> <p><i>Labordiagnostik:</i> TSH unter 0,01 mIU/l, FT4 und/oder FT3 erhöht, TR-Ak zu > 95 % oberhalb des Referenzbereichs, Anti-Tg und Anti-TPO bei der Mehrzahl der Patienten erhöht.</p>
– Multinoduläre toxische Struma (MNTS) / ^{34/}	<p>Die MNTS ist die häufigste Ursache der Hyperthyreose. Sie beruht auf einer diffusen Freisetzung von Schilddrüsenhormon aus multiplen autonom funktionierenden thyreogenen Knoten. Die Prävalenz der MNTS ist häufiger in Jodmangelgebieten und in der älteren Bevölkerung. Sie entwickelt sich über Jahre und hat typischerweise eine mildere Symptomatik als die Immunhyperthyreose. Der Anteil der MNTS an allen Hyperthyreosen beträgt 44,1 %.</p> <p><i>Entwicklung MNTS:</i> Ursache der MNTS ist zu > 90 % der Jodmangel. Über 15 % der Weltbevölkerung leben in Jodmangelgebieten und 4–5 % haben eine Jodmangel-bedingte Struma /^{35/}. Der Schweregrad der Strumaendemie wird auf Grund der Jodausscheidung in drei Grade eingeteilt (Tab. 30-5). Unter Jodmangel und dem Einfluss strumigener Substanzen kommt es zu einer Sollwertverstellung mit Stimulation des Wachstums der Schilddrüse. Die Zunahme des Organs beruht</p>

Tabelle 30-3 Primäre Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose, Hypothyreose oder Euthyreose (Forts.)

Erkrankung	Klinik und Labordiagnostik
	vorwiegend auf einer Vergrößerung der Schilddrüsenzellen, weniger auf deren Vermehrung. Die MNTS stellt das Endstadium in der Entwicklung der Struma dar. Im angelsächsischen Sprachgebrauch wird diese Erkrankung auch als Plummer's disease bezeichnet. Toxische Knoten beruhen auf monoklonaler Vermehrung von Thyreozyten. Die Thyreozyten der Knoten haben eine vermehrte Kapazität der Jodidaufnahme und der Hormonbildung, unabhängig vom TSH. Die autonome Hormonproduktion wird von somatisch aktivierten, die follikulären Zellaktivitäten regulierenden Genmutationen, verursacht. Verantwortlich ist z. B. eine Mutation der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. So lässt z. B. die Mutation im Gen des Gs alpha-Proteins dieses chronisch in der An-Position (siehe Abb. 6.2-4), woraus eine kontinuierliche Aktivierung des cAMP-Wegs und ein TSH-unabhängiges Follikelwachstum mit Überfunktion resultieren. Die Schilddrüsenhormonbildung kann sich progredient über viele Jahre von der subklinischen bis zur klinischen Hyperthyreose entwickeln.
– Mixed-type hyperthyreosis	Die gemischte Hyperthyreose ist eine Kombination aus szintigraphisch festgestellter MNTS und erhöhter Konzentration von TSH-Rezeptor Antikörpern (TR-Ab). Der Anteil des gemischten Typs an allen Hyperthyreosen beträgt 5,4%.
– Solitäres toxisches Adenom (STA)	Es handelt sich um einen toxische Knoten, der vermehrt TcO_4^- anreichert, in Kombination mit der verminderten oder fehlenden Anreicherung der Umgebung. Etwa 5% der solitären Knoten zeigen szintigraphisch eine Überfunktion und werden dann als autonomes toxisches Adenom bezeichnet. Von diesen Patienten sind 25% hyperthyreot, wobei junge Patienten und solche mit einem Knoten unter 2,5 cm Durchmesser nahezu immer euthyreot sind. Der Knoten bildet Schilddrüsenhormon in der Abwesenheit von TSH und TR-Ab. Aktivierende Mutationen in den Genen die den TRH-Rezeptor, die α -Untereinheit des stimulierenden G-Proteins ($G_s\alpha$) oder beide kodieren bewirken eine unkontrollierte Signalgebung über den cyclischen AMP-Weg. Das führt zu einer Proliferation und einem Wachstumsvorteil der stimulierten Zellen und zur vermehrten Bildung von Schilddrüsenhormon. Der Anteil des STA an allen Hyperthyreosen beträgt 5,7%.
– Subakute Thyreoiditis (SAT)	Die SAT, auch als Thyreoiditis de Quervain bezeichnet, ist die häufigste Ursache einer schmerzhaften Schilddrüse. Sie tritt gehäuft im Alter von 40–50 J. auf und ist bei Frauen viermal häufiger als bei Männern. Es besteht eine weiche Struma, etwa die Hälfte der Patienten hat eine transiente Hyperthyreose, durch vermehrten Austritt von Schilddrüsenhormon aus geschädigten Follikeln. Anamnestisch besteht kein Hinweis der exzessiven Jodaufnahme (Amiodaron, Kontrastmittel) oder einer Medikation (Amiodaron, Lithium, Zytokine). Es handelt sich um einen viralen oder postviralen Prozess, vielfach verursacht durch <i>Coxsackieviren</i> . Oft ist der Erkrankung ein viraler Infekt des oberen Respirationstrakts vorausgegangen. Die Patienten haben Schmerzen, die in einer Region der Schilddrüse beginnen und sich dann in den nächsten Tagen auf das gesamte Organ ausdehnen. Histologisch liegt eine Infiltration mit vielkernigen Riesenzellen, Granulozyten und auch Lymphozyten vor. Die Symptome der Hyperthyreose sind nur transient. Mindestens zwei der drei SAT-Kriterien müssen erfüllt sein: Geringe oder keine TcO_4^- -Aufnahme, keine Schilddrüsenknoten, erhöhte Blutsenkungsreaktion (BSR) oder Nackenschmerz. Der Anteil der SAT an allen Hyperthyreosen beträgt 2,3% <i>Labordiagnostik:</i> Erhöhung der BSR über 50, oft sogar über 100 mm/h, leichte Leukozytose und Anämie, Assoziation mit HLA-B35, FT4 nicht höher als das Doppelte des oberen Referenzbereichswerts, TSH vermindert. Leicht erhöhte Konzentration von TPO-Ak und Tg-Ak möglich.
– Postpartale Hyperthyreose	Klinisch vorliegende Hyperthyreose innerhalb eines Jahres nach der Entbindung. Sind die TR-Ab negativ oder wurden nicht gemessen, handelt es sich per definitionem um eine postpartale Hyperthyreose. Sind die TR-Ab positiv oder waren es vor der Schwangerschaft, so liegt eine Immunhyperthyreose vor. Der Anteil der postpartalen Hyperthyreosen an allen Hyperthyreosen beträgt 2,2%. Siehe auch die Abschnitte Hyperthyreose in der Schwangerschaft und postpartale Thyreoiditis.
– Amiodaron-assoziierte Hyperthyreose	Die Amiodaron-assoziierte Hyperthyreose tritt innerhalb eines Jahres nach Beginn der Therapie auf. Der Anteil dieser Hyperthyreosen an allen Hyperthyreosen beträgt 0,8%.
– Radiojod-assoziierte Hyperthyreose	Transiente Hyperthyreose, die sich innerhalb eines Monats nach Radiojodtherapie einer euthyreoten Struma ausbildet. Der Anteil dieser Hyperthyreosen an allen Hyperthyreosen beträgt 0,7%.
– Lithium-assoziierte Hyperthyreose	Klinische Hyperthyreose die sich kürzlich oder innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn der Hyperthyreose entwickelt. Der Anteil an allen Hyperthyreosen beträgt 0,7%.
– Manipulations-Thyreoiditis	Transiente Hyperthyreose, die kurz nach Manipulation (Operation an Schilddrüse oder Nebenschilddrüsen) vorkommt. Der Anteil an allen Hyperthyreosen beträgt 0,7%.
Hyperthyreose in der Schwangerschaft	Die Hyperthyreose in der Schwangerschaft kommt bei hyperthyreoten Frauen vor die schwanger werden, oder die Schwangerschaft tritt während einer in medikamentöser Behandlung befindlichen Hyperthyreose auf. Seltener kommt die Immunhyperthyreose erstmalig bei einer Schwangerschaft vor. Am häufigsten tritt das Rezidiv einer Hyperthyreose post partum auf. Der M. Basedow ist die häufigste Schwangerschafts-Hyperthyreose, seltener ist die noduläre Struma. In Betracht gezogen

Tabelle 30-3 Primäre Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose, Hypothyreose oder Euthyreose (Forts.)

Erkrankung	Klinik und Labordiagnostik
	werden müssen die hCG-produzierende Mole und das Chorionkarzinom, bzw. die biochemische Hyperthyreose.
– Immunhyperthyreose in der Schwangerschaft / ^{31,36/}	Besteht eine Immunhyperthyreose in der Schwangerschaft, ist das Risiko für Präeklampsie, Fehlgeburt, Plazentainsuffizienz und Frühgeburt erhöht. Auch ist die Hyperthyreose progressiv. Egal, ob es sich um eine neu aufgetretene Hyperthyreose oder eine operativ, medikamentös oder Strahlentherapeutisch behandelte Immunhyperthyreose handelt, liegen bei der Schwangeren immer TR-Ak vor. Diese passieren die Plazenta und der Fetus läuft die Gefahr eine transiente Hyperthyreose zu erleiden, die noch in die ersten 6 Lebensmonate reichen kann, bis die mütterlichen Antikörper eliminiert sind. Erst wenn ab der SSW 10–12 die fetale Schilddrüse beginnt Hormon zu bilden haben die TR-Ak eine Bedeutung. Die Schilddrüse beginnt durch die Stimulation graduell zu wachsen und der Fetus wird ab einem bestimmten Zeitpunkt hyperthyreot. Hat die Schwangere im letzten Trimenon eine hohe Konzentration an TR-Ak ist das der Hinweis auf eine neonatale Hyperthyreose. Beim Neugeborenen ist die TSH-Sekretion supprimiert und mit zunehmender Elimination der TR-Ak kann die neonatale Hyperthyreose in eine sekundäre Hypothyreose übergehen, bis eine reguläre TSH-Sekretion wieder hergestellt ist. <i>Labordiagnostik:</i> Bestimmung von TSH, FT4 und FT3 unter Anwendung der Trimenon-spezifischen Referenzwerte (Tab. 30-4). Die TSH-Werte können im ersten Trimenon niedriger sein als bei Nichtschwangeren, bedingt durch hohe Konzentrationen von hCG.
– Biochemische Hyperthyreose / ^{31/}	Diese Form der Hyperthyreose ist generell asymptomatisch und hat keinen Nachteil auf den Ausgang der Schwangerschaft. Messbar ist eine transiente Suppression von TSH im ersten Trimenon die wahrscheinlich durch hohe hCG-Werte in der Frühschwangerschaft bedingt ist.
Thyreotoxische Krise / ^{37/}	Von der schweren Hyperthyreose zur thyreotoxischen Krise ist der Übergang fließend. Sie entwickelt sich aus einer Immunhyperthyreose, einer MNTS oder einem toxischen Adenom. In etwa einem Drittel der Fälle besteht eine nachweisbare Jodkontamination. Klinische Symptome sind Tachykardie, Hyperthermie und Wärmeintoleranz, Unruhe, Tremor und Gewichtsabnahme. <i>Labordiagnostik:</i> TSH unter 0,01 mIU/l, ein normales TSH schließt die thyreotoxische Krise aus, nicht aber ein normales FT4 oder FT3. Weiterhin bestehen: Leichte Leukozytose, CRP-Erhöhung, leichte Hyperglykämie; die Aminotransferasen, CK und AP sind in über 50% der Fälle erhöht.
Subklinische Hyperthyreose (SH) / ^{31,36/}	Die SH ist ein Zustand mit isolierter Erniedrigung der TSH-Konzentration bei im Referenzbereich liegenden Konzentrationen von FT4 und FT3. Ätiologisch, in Kombination mit anderen Ursachen, kommen solitäre autonome Knoten, leichte Formen der Immunhyperthyreose, eine Thyreoiditis in Frage. Es ist wichtig zu dokumentieren, dass es sich um ein persistierendes Problem handelt, deshalb ist die Bestimmung des TSH nach 3–6 Monaten zu wiederholen. Denn insbesondere die Patienten mit subnormalen TSH-Werten (über 0,05 mIU/l) neigen zur spontanen Remission. Das ist besonders der Fall bei Patienten mit M. Basedow, weniger bei denjenigen mit autonomen Knoten. Da es sich bei der SH um eine milde Form der Hyperthyreose handelt, sind schädliche Wirkungen auf das kardiovaskuläre System (2,8-fach höhere Häufigkeit des Vorhofflimmerns bei über 60 jährigen) und das Skelettsystem zu erwarten. Es wird deshalb empfohlen / ^{31/} Personen ≥ 65 J. mit TSH-Werten unterhalb des Referenzbereichs so zu behandeln wie jüngere SH-Patienten mit Risikofaktoren (kardiovaskuläre Morbidität, Osteoporose) und/oder hyperthyreoten Symptomen.
Manifeste Hypothyreose	Etwa 99% der Hypothyreosen sind primär bedingt und kommen mit und ohne Struma vor. Hypothyreosen haben vorwiegend eine autoimmune oder iatrogene Genese, sind kongenital bedingt oder beruhen auf einem Jodmangel. Eine Verminderung des aktiven Schilddrüsengewebes kann entzündlicher Natur sein oder aus einer operativen Behandlung, Strahlentherapie oder Behandlung mit strumigenen Substanzen resultieren. Weltweit ist der Jodmangel und in Nicht-Jodmangelgebieten die autoimmune Thyreoiditis die Ursache der Hypothyreose. Die Hypothyreose tritt gehäuft im Alter auf, so haben etwa 1% der Personen über 60 J. in Deutschland eine Hypothyreose.
Neonatale Hypothyreose / ^{39/}	Die neonatale Hypothyreose hat eine Inzidenz von 1 auf 4.000 Neugeborene. Das Verhältnis weiblich/männlich ist 2 : 1. Die unbehandelte neonatale Hypothyreose führt zur mentalen Retardierung und zu retardiertem Wachstum. Da eine sofortige Behandlung des Neugeborenen mit Schilddrüsenhormon erforderlich ist, erfolgt die Diagnosestellung in den ersten Lebenstagen. Ursache ist zu 85% eine Dysgenese der Schilddrüse und zu 15% ist diese zentral bedingt (hypophysär-hypothalamisch). Bei den Dysgenesefällen ist zu 45–60% die Schilddrüse ektop gelagert und zu 15–35% besteht eine Athyreose. Für das neonatale Hypothyreose-Screening werden weltweit zwei Prinzipien verfolgt: – In Europa und Japan wird in den ersten Lebenstagen die TSH-Bestimmung als primärer Test durchgeführt und FT4 (T4) als Bestätigungstest, wenn der TSH-Wert zweifelhaft ist. – In den USA und Kanada wird primär T4 (FT4) bestimmt, der Grenzwert liegt an der 10. Perzentile Gesunder und bei niedrigerer Konzentration erfolgt als Bestätigungstest die TSH-Bestimmung.

Tabelle 30-3 Primäre Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose, Hypothyreose oder Euthyreose (Forts.)

Erkrankung	Klinik und Labordiagnostik
	Eine normale Entwicklung zeigen 90% der Kinder, die im neonatalen Screening als auffällig diagnostiziert werden. Es besteht kein Entwicklungsunterschied zwischen moderaten und schweren Fällen, wenn die Behandlung innerhalb der ersten beiden Lebenswochen durch Substitution mit einer L-Thyroxindosis von 19–15 µg/kg/Tag begonnen wird. Ursachen für eine negative Entwicklung trotz Behandlung sind ein zu später Therapiebeginn, eine unzureichende Anfangsdosierung, eine schlechte therapeutische Compliance und ein ungünstiges sozioökonomisches Milieu.
Subklinische Hypothyreose (SKH) / ^{36/}	Die SKH ist ein Zustand mit milder bis moderater Verminderung der Schilddrüsenfunktion und durch normale Konzentrationen von FT4 und FT3 bei erhöhtem TSH charakterisiert. Unterschieden werden milde Formen mit TSH-Werten von 4,5–10 mIU/l von moderaten mit TSH-Werten von über 10 mIU/l. Die Patienten sind asymptomatisch, die Prävalenz der SKH beträgt 4–10%. Die Ätiologie der SKH ist die gleiche wie bei der manifesten Hypothyreose und häufig liegt eine chronisch lymphozytäre Thyreoiditis vor. Die klinische Signifikanz der SKH umfasst drei Risiken: Die Progression zur manifesten Hypothyreose, kardiale Wirkungen und psychiatrische und kognitive Anomalien. Die wesentlichste kardiale Störung bei SKH ist eine verminderte linksventrikuläre Funktion, bedingt durch eine verlangsamte kardiale Relaxation und reduzierte ventrikuläre Füllung. <i>Labordiagnostik:</i> Bis zu 75% der Patienten mit subklinischer Hypothyreose haben TSH-Werte von 5–10 mIU/l, der Rest darüber. TPO-Ak haben 50–80% in Abhängigkeit von der Höhe des TSH-Werts, dem Alter und dem Geschlecht. Bei TSH-Werten über 10 mIU/l werden zu 80% TPO-Ak nachgewiesen / ^{40/} . Nach dem United Kingdom Consensus Statement wird eine Behandlung mit Schilddrüsenhormon empfohlen, wenn der TSH-Wert über 10 mIU/l beträgt oder eine erhöhte TPO-Ak-Konzentration vorliegt.
Thyreoiditis / ^{41/}	Die Thyreoiditis ist eine Inflammation der Schilddrüse unterschiedlicher Ätiologie. Sie kann mit einer normalen, verminderten oder erhöhten Schilddrüsenfunktion einhergehen. Die Differenzierung erfolgt anhand des klinischen Bildes, der Geschwindigkeit des Auftretens klinischer Symptome, der Familienanamnese und den Prodromi. Die klinische Einteilung der Thyreoiditis basiert auf dem Beginn und der Dauer der Erkrankung. Unterschieden werden die akute, subakute, chronische und die post partum-Thyreoiditis.
– Suppurative Thyreoiditis	Eine akute, meist bakteriell bedingte seltene Thyreoiditis, die bei jungen Menschen vom Sinus piriformis, einem Überrest der vierten Schlundtasche, die den Oropharynx mit der Schilddrüse verbindet, ausgeht. Die Erreger sind häufig Staphylokokken, Streptokokken oder Pneumokokken. Auch kann die Infektion aus der Umgebung über den Blutweg oder die Lymphwege kommen. Betroffen sind bevorzugt Patienten mit präexistenter Schilddrüsenerkrankung und immunkompromittierte Patienten. Meist präsentieren sich die Patienten mit akutem unilateralem vorderem Nackenschmerz, mit Fieber, Dysphagie und Dysphonie. <i>Labordiagnostik:</i> Erhöhte Blutsenkungsreaktion, Leukozytose mit Linksverschiebung. Die Entzündungsreaktion kann eine Hyperthyreose verursachen durch Freisetzung von gespeichertem Schilddrüsenhormon in die Zirkulation.
– Subakute lymphozytäre Thyreoiditis	Diese Thyreoiditisform gehört zum Spektrum der autoimmunen Thyreoiditiden und hat einen Anteil von 1–25% an den Hyperthyreosen. Die lymphozytäre Thyreoiditis ähnelt in ihrer Pathologie der Hashimoto-Thyreoiditis, hat aber im Vergleich zu dieser viel weniger lymphozytäre Keimzentren und keine oder nur eine geringe Fibrose. Zu 50–60% haben die Patienten eine leichte Struma und ein Teil eine milde Hyperthyreose, die oft nur mehrere Monate dauert. <i>Labordiagnostik:</i> Leichte Erhöhung von FT4 oder FT3, 60% der Patienten haben TPO-Ak und Tg-Ak in niedriger Konzentration, Assoziation mit HLA-DR3 und HLA-DR5.
Autoimmune Thyreoiditis (AIT) / ^{42/}	Die AIT vom Hashimoto-Typ ist die häufigste Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Unterschieden werden die strumöse Hashimoto Thyreoiditis und die atrophische Thyreoiditis. Der strumöse Typ ist die hypertrophe Form und wird häufig bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert. Wesentliche Charakteristika sind Struma, lymphozytäre Infiltration des Organs, Unterfunktion und die Präsenz von zirkulierenden Antikörpern gegen Schilddrüsenantigene. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung mit einer zellulären und humoralen Immunreaktion gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO). Der strumöse Typ ist nicht nur durch die lymphozytäre Infiltration geprägt, sondern auch das Neuwachstum der T-Zell-zytotoxisch zerstörten Schilddrüsenfollikel. Nicht selten geht die hypertrophe AIT in die atrophische Verlaufsform über. Dabei kommt es zum bindegewebigen Umbau der Schilddrüse mit gummiharter Struma und hohen Konzentrationen von TPO-Ak und Tg-Ak. Jedoch gibt es abweichend von diesem Prototyp viele Variationen mit Subtypen, bei denen die Antikörper an den TSH-Rezeptor binden und dessen Funktion hemmen. Es kommt zu keiner Gewebsdestruktion, aber zu einer deutlichen Hypothyreose. Bei anderen Subtypen bleibt die Funktion erhalten, aber es liegt eine deutliche Struma vor.

Tabelle 30-3 Primäre Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose, Hypothyreose oder Euthyreose (Forts.)

Erkrankung	Klinik und Labordiagnostik
	<p>Gewöhnlich beginnt die Erkrankung in der frühen Phase mit einer leichten lymphozytären Infiltration der Schilddrüse, die häufig nicht erkannt wird. Die Patienten sind euthyreot. Es folgt dann, häufig bei Frauen ab dem Alter von 40 J., eine dichte lymphoide Infiltration mit zunehmender destruktiver Thyreoiditis. Danach folgt als letzte Phase die Fibrosierung und plasmazelluläre Infiltration. Klinisch bestimmt die Hypothyreose im fortgeschrittenen Stadium das Bild.</p> <p><i>Labordiagnostik:</i> TSH, FT4- und FT3-Konzentration sind vom Stadium abhängig. Bei klinischen Symptomen ist TSH meist erhöht, FT4 und FT3 am unteren Referenzbereichswert oder leicht erniedrigt, TPO-Ak und Tg-Ak haben eine hohe Konzentration (siehe auch Tab. 30-18), es besteht eine Assoziation mit HLA-DR3.</p>
– Postpartale Thyreoiditis / ^{39/}	<p>Die postpartale Thyreoiditis ist eine häufige endokrinologische Erkrankung, da sie bei 5–10% aller Schwangerschaften vorkommt. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, worauf eine Assoziation zu HLA DR 3,4,5, eine Zugehörigkeit der auftretenden Antikörper zur IgG₁-Subklasse, eine Komplementaktivierung und T-Zellveränderungen hinweisen /^{43/}. Folgende Kriterien müssen zur Diagnose einer postpartalen Thyreoiditis erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anamnese über veränderte Schilddrüsenhormonwerte vor oder während der Schwangerschaft. – Ein dokumentierter abnormaler TSH-Wert (erhöht oder erniedrigt) im 1. Jahr nach Entbindung. – Es dürfen TSH-Rezeptorantikörper nicht positiv sein (Ausschluss einer Immunhyperthyreose) und keine toxisch noduläre Hyperthyreose vorliegen. <p>Die klassische Form der postpartalen Thyreoiditis, die nur bei 26% der Fälle gefunden wird, beginnt mit einer transienten Hyperthyreose 1–6 Monate post partum. Danach folgt eine hypothyreote Phase, die bis zu 1 Jahr dauern kann, ab Monat 9–12 Rückkehr zur Euthyreose (Abb. 30-3). Bei 371 Fällen in 13 Studien hatten 43% eine Hypothyreose ohne vorangehende Hyperthyreose und 32% eine Hyperthyreose ohne nachfolgende Hypothyreose. Bei Typ-1-Diabetikerinnen beträgt die Inzidenz der postpartalen Thyreoiditis 25%. Eine hohe Inzidenz haben auch Frauen, die nach einer vorangegangenen Schwangerschaft eine postpartale Thyreoiditis hatten. In der hyperthyreoten Phase entwickeln die Frauen der primären Hyperthyreose vergleichbare Symptome wie Wärmetoleranz, Nervosität, Palpitationen. Etwa 10% haben postpartale Depressionen. Ein geringer Teil der Frauen bleibt hypothyreot.</p> <p><i>Labordiagnostik:</i> Bei symptomatischen Frauen, bei Diabetes Typ 1 und bei anamnestischer postpartaler Thyreoiditis wird ein Screening empfohlen. Gemessen wird TSH. Bei Schwangeren die im ersten Trimenon eine erhöhte Konzentration von Antikörpern gegen Thyreoperoxidase (TPO)-Ak haben, ist das Risiko einer postpartum Thyreoiditis 27-fach höher als bei Antikörper negativen Schwangeren /^{31/}.</p>
Schilddrüsenkarzinom	<p>Das Schilddrüsenkarzinom hat einen Anteil von 1,6% an den neu diagnostizierten Karzinomen und bei Personen unter 20 J. von 3,6%. Das Verhältnis Frauen zu Männer ist 3:1. Die Einteilung erfolgt nach dem zellulären Ursprung des Krebses in:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Differenzierte Karzinome wie das papilläre und follikuläre Karzinom. Maligne und benigne follikuläre Zellen produzieren Thyreoglobulin (Tg), das im Blut gemessen werden kann /^{44/}. Da keine anderen Gewebe Tg bilden, sind Tg-Konzentrationen ab einer Konzentration von 75 µg/l ein spezifischer Marker für das follikuläre und papilläre Karzinom (siehe auch Beitrag 28.19). – Nichtdifferenzierte Karzinome wie das medulläre und das anaplastische Karzinom /^{45/}. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (Medullary thyroid carcinoma, MTC) auch C-Zellkarzinom genannt, macht 3–10% aller malignen Schilddrüsentumoren aus. Es tritt zu 75% sporadisch und zu 25% familiär im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ A (MEN 2A; MTC, Hyperparathyreoidismus, Phäochromozytom), einer MEN 2B (MTC, Phäochromozytom, Schleimhautneurinome, Ganglioneuromatose, marfanoider Habitus) und als familiäres MTC ohne Beteiligung weiterer Organe auf. Die C-Zellen des MTC produzieren Calcitonin, und der Übergang der C-Zellhyperplasie in ein Mikrokarzinom kann durch einen Anstieg des Serumcalcitonins im Pentagastrin-Test in einem Teil der Fälle erkannt werden (siehe auch Beitrag 28.8).

Tabelle 30-4 Referenzbereiche von TSH (mIU/l) und Schilddrüsenhormonen in der Schwangerschaft nach einer Schweizer-Studie /^{18/} und einer U.S.-Studie /^{19/}. Angabe von FT4 und FT3 in ng/l (pmol/l).

Parameter	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
TSH (mIU/l) / ^{18/}	0,088–2,83	0,200–2,79	0,307–2,90
FT4 / ^{18/}	8,18–14,20 (10,53–14,20)	7,40–12,18 (9,53–15,68)	6,70–10,57 (8,63–13,61)
FT3 / ^{18/}	2,29–4,04 (3,52–6,22)	2,21–3,75 (3,41–5,78)	2,16–3,63 (3,33–5,59)
TSH (mIU/l) / ^{19/}	0,13–4,15	0,36–3,77	
FT4 / ^{19/}	7,9–13,8 (10,16–17,76)	7,1–12,6 (9,13–16,21)	

Angabe der Perzentilen 2,5 und 97,5 bei Lit. /^{18/} und der Perzentilen 5 und 98 bei Lit. /^{19/}.

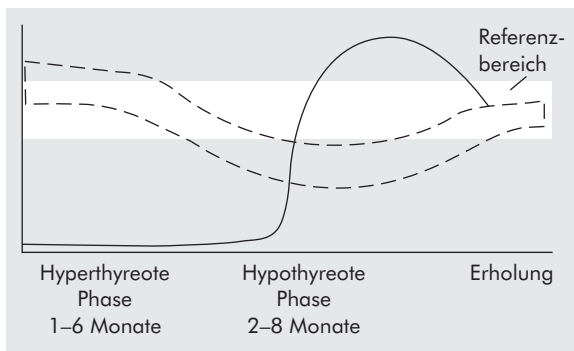


Abbildung 30-3 Typischer Verlauf von T4 und T3 (unterbrochene Linien) und TSH (solide Linie) bei postpartaler Thyreoiditis. Mit freundlicher Genehmigung nach Lit. /49/; modifiziert.

Prinzipiell können Störungen der Schilddrüsenfunktion in Erscheinung treten in Form:

- Der thyreogenen Überproduktion von T4 oder vermehrten Konversion von T4 zu T3 in den Geweben; im Serum ist FT4 und/oder FT3 erhöht (Hyperthyreose).
- Der verminderten thyreogenen Bildung von T4. Die Konzentration von FT3 und/oder FT4 im Serum ist erniedrigt (Hypothyreose).
- Einer ungenügenden Konversion von T4 zu T3 in den Geweben (low T3-Syndrom) bei extrathyreoidalen schweren Allgemeinerkrankungen. Im Serum ist FT4 normal und FT3 vermindert oder niedrig-normal.

Ausnahmen, die beachtet werden müssen sind:

- Bei Patienten, die neben einer Hyperthyreose auch noch eine systemische Erkrankung haben, kommt es trotz deutlicher FT4-Erhöhung durch ein low T3-Syndrom zu keinem adäquaten FT3-Anstieg.
- Bei normaler oder verminderter thyreogener T4-Synthese kann die Konversion von T4 zu T3 gesteigert sein; im Serum ist FT4 erniedrigt oder niedrig-normal und FT3 normal oder an der oberen Referenzbereichsgrenze. Diese Situation kann temporär der Fall nach Hyperthyreose sein. Auf Grund einer persistierenden Aktivierung der T4-Dejodinase bleibt die zuvor vorhandene verstärkte Konversion von T4 zu T3 bestehen (Hyperkonversions-Hyperthyreose).

30.3 Diagnostik von Schilddrüsenenerkrankungen

Die Auswahl adäquater Untersuchungen zum Nachweis einer Schilddrüsenenerkrankung bei symptomatischen Patienten oder zur Beurteilung der Stoffwechselfunktion der Schilddrüsenhormone bei extrathyreoidaler Erkrankung erlaubt bei der Mehrzahl der Patienten

Tabelle 30-5 Schweregrade der Strumaendemie /50/

Grad	Endemische Strumapopulation
I	Jodausscheidung > 44,6 nmol/mmol Creatinin/24 h; normale psychische und mentale Entwicklung
II	Jodausscheidung 44,6–22,3 nmol/mmol Creatinin/24 h; Hypothyreoserisiko, aber kein Kretinismus-Risiko
III	Jodausscheidung < 22,3 nmol/mmol Creatinin/24 h; erhebliches endemisches Kretinismus-Risiko

Tabelle 30-6 Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf Schilddrüsenenerkrankungen – obligate Erstuntersuchungen; nach Lit. /48/

Erkrankung	Empfehlung
Struma mit euthyreoter Stoffwechsellage	– Schilddrüsensonographie. – Bestätigung einer euthyreoten Stoffwechsellage durch die Bestimmung von TSH, eventuell ergänzt durch FT4 und T3 (FT3).
Schilddrüsenautonomie	– Bestimmung von TSH, eventuell ergänzt durch FT4 und T3 (FT3) zur Prüfung der Schilddrüsenstoffwechsellage. – Bei TSH-Konzentrationen $\leq 0,4$ mIU/l ist in jedem Fall die Bestimmung von FT4 und T3 (FT3) erforderlich, um eine manifeste Hyperthyreose nachzuweisen oder auszuschließen. – Schilddrüsensonographie, Schilddrüsenszintigraphie mit TcO_4^- .
Immun-Hyperthyreose	– Bestimmung von FT4 und T3 (FT3) zur Bestätigung einer hyperthyreoten Stoffwechsellage. – Schilddrüsensonographie. Die GGT und ALT sowie ein Blutbild sollten vor Beginn einer antithyreoidalen Therapie bestimmt werden.
Hypothyreose und Autoimmunthyreoiditis	– Bestimmung von TSH, evtl. ergänzt durch FT4. – Bei einer TSH-Konzentration > 4 mIU/l muss FT4 bestimmt werden, damit eine manifeste Hypothyreose nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann. – Schilddrüsensonographie.

eine Diagnosestellung. Die Auswahl ist von der klinischen Untersuchung und der Fragestellung abhängig. Unterschieden werden Untersuchungen zur Beurteilung des Schilddrüsenstatus, der hypothalamisch-hypophysären-thyreoidalen Achse und zur Abklärung der Schilddrüsenenerkrankung.

Tests zur Beurteilung des Schilddrüsenstatus:

- Thyroxin (T4); wird meist als freies T4 (FT4) bestimmt.
- Trijodthyronin (T3); wird als totales oder meist als freies T3 (FT3) bestimmt.

Untersuchungen zur Beurteilung der hypothalamisch-hypophysären-thyreoidalen Achse:

- Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH).
- TSH-releasing hormone test (TRH-Test).

Empfehlungen zum diagnostische Vorgehen bei den verschiedenen klinischen Fragestellungen sind in den Abbildungen 30-4 bis 30-7 dargestellt. Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie sind in Tab. 30-6 aufgeführt.

Ursachenabklärung der Schilddrüsen-Erkrankung

- Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-Ak), Thyroid Peroxidase Antikörper (TPO-Ak), TSH-Rezeptor-Antikörper (TR-Ak).
- Thyreoglobulin-Bestimmung (siehe Beitrag 28.19).

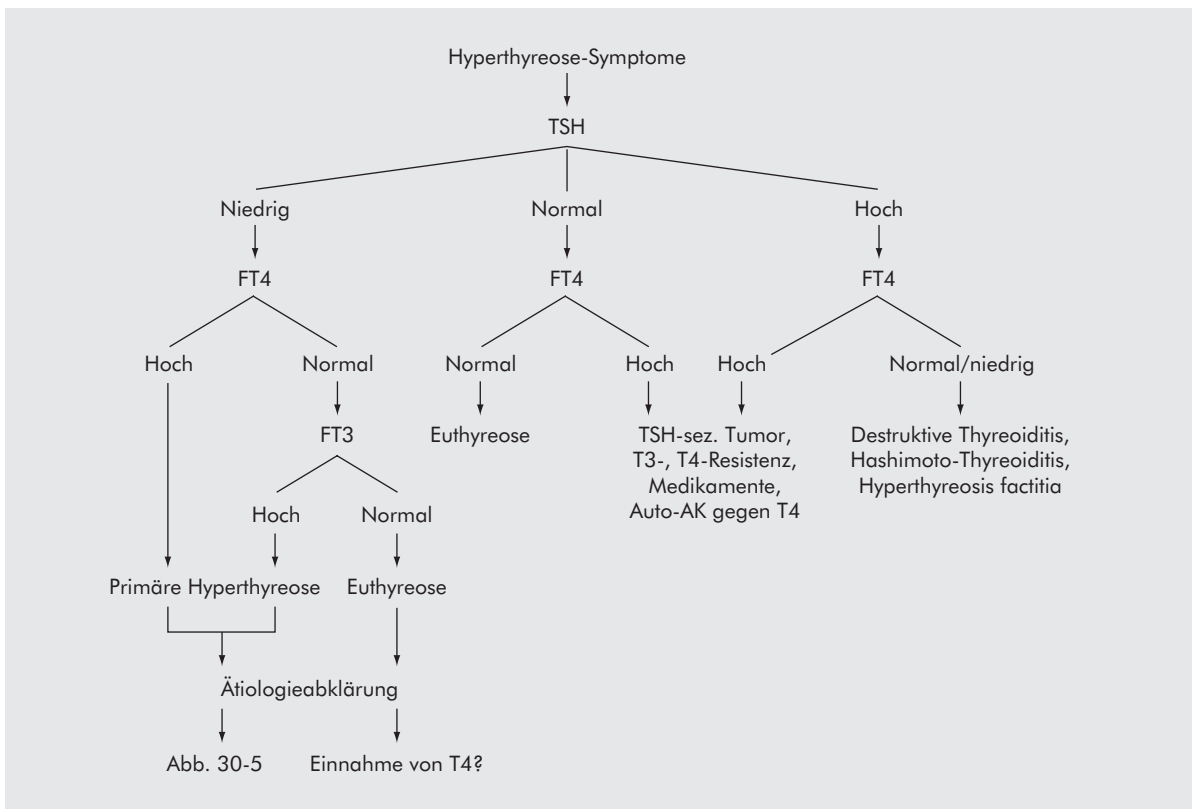


Abbildung 30-4 Teststrategie bei Verdacht auf Hyperthyreose. Mit freundlicher Genehmigung nach Lit. /47/.

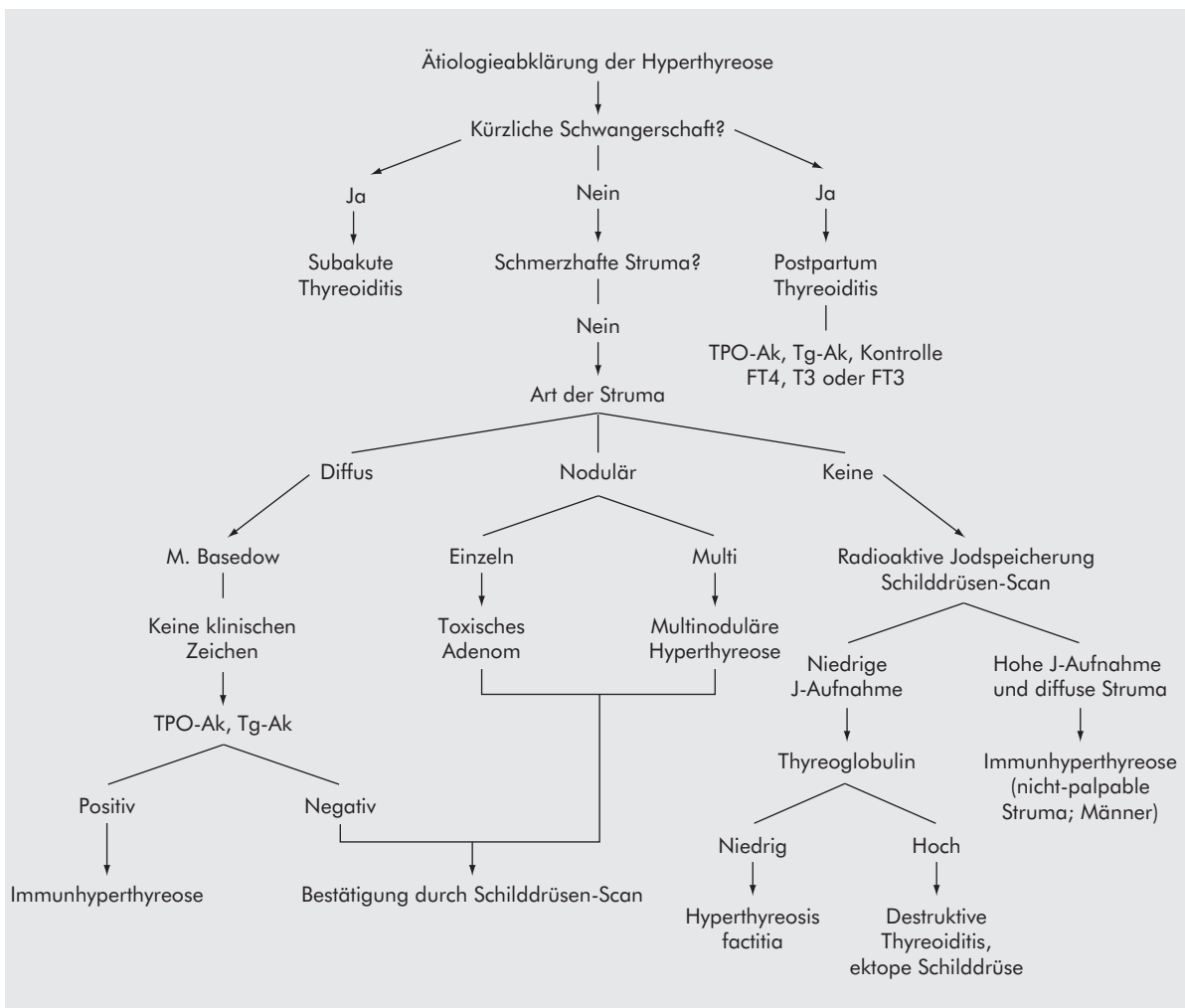


Abbildung 30-5 Ätiologieabklärung bei primärer Hyperthyreose. Mit freundlicher Genehmigung nach Lit. /47/.

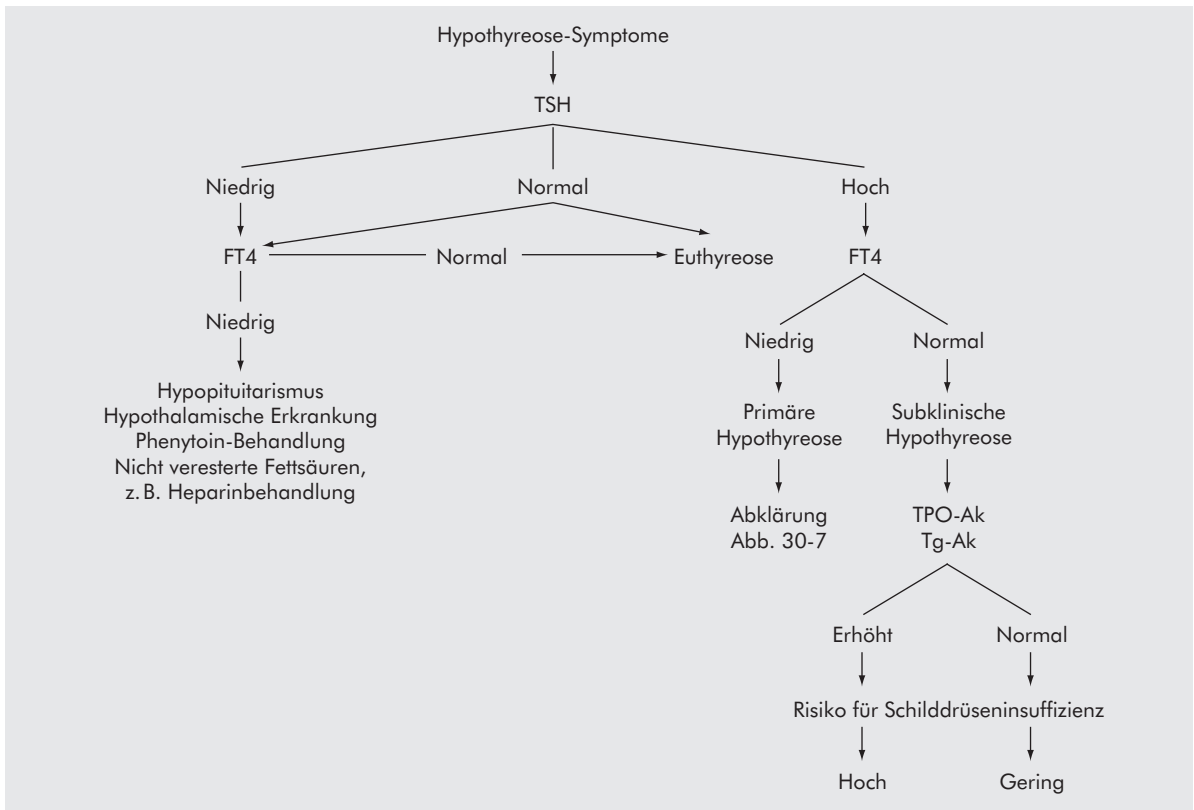


Abbildung 30-6 Teststrategie bei Verdacht auf Hypothyreose. Mit freundlicher Genehmigung nach Lit. /47/.

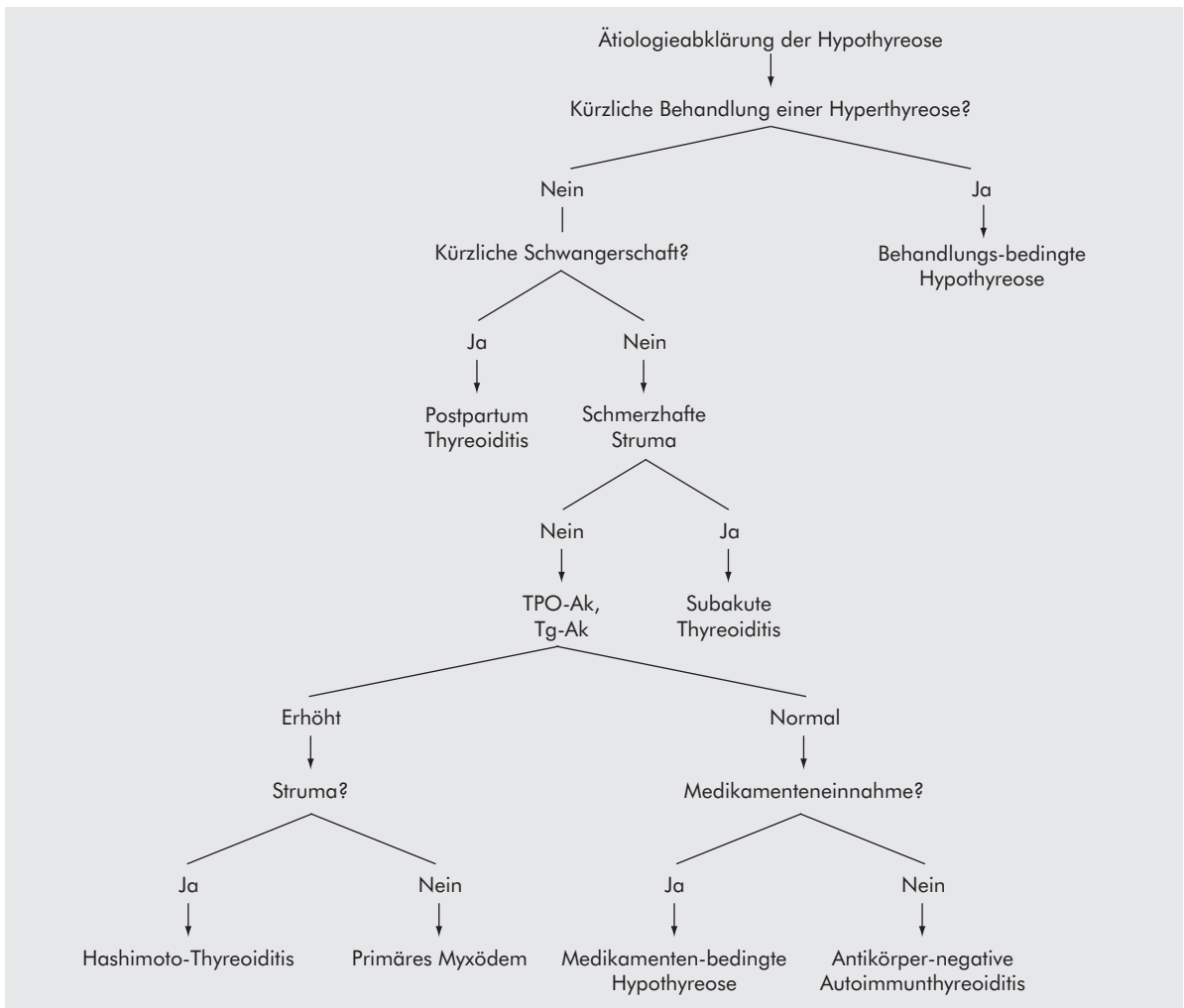


Abbildung 30-7 Ätiologieabklärung bei primärer Hypothyreose. Mit freundlicher Genehmigung nach Lit. /47/.

- Schilddrüsenultraschall.
- Schilddrüsen-Scintigraphie und Radiojodaufnahme.
- Feinnadelbiopsie oder chirurgische Exploration.

Die Begriffe Eu-, Hyper- und Hypothyreose beschreiben das Ausmaß der biologischen Wirkung der Schilddrüsenhormone in den peripheren Geweben, nicht immer aber den Funktionszustand der Schilddrüse.

Zur Diagnostik von Erkrankungen und Funktionsstörungen haben nationale und internationale Fachgesellschaften und Organisationen Empfehlungen ausgearbeitet, die beachtet werden müssen.

Diagnostisches Vorgehen

Im Mittelpunkt der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen aller Empfehlungen steht die Bestimmung der TSH-Konzentration. Sie ist ein Indikator der biochemischen Effekte der Schilddrüsenhormone in den Geweben.

Bei ambulanten Patienten und Klinikpatienten ohne schwere Allgemeinerkrankung wird bei Verdacht auf Schilddrüsenerkrankung primär nur TSH angefordert und abhängig vom Resultat der weitere diagnostische Ablauf bestimmt.

Bei Abweichung des TSH vom Referenzbereich ist FT4 differentialdiagnostisch wegweisend. In den meisten Fällen zeigen TSH und FT4 ein inverses Verhalten und die Befundinterpretation lautet ^{/3, 4, 46/}:

- Eine Erniedrigung von FT4 bei erhöhtem TSH weist auf eine Hypothyreose durch eine Störung der Schilddrüsenfunktion hin.
- Die Erhöhung von FT4 bei einer Suppression des TSH auf $<0,1$ mIU/l bestätigt die Diagnose einer Hyperthyreose.

Diskordante Werte: Eine auf TSH allein konzentrierte labordiagnostische Strategie kann bei Krankenhauspatienten irreführend sein, bedingt durch Non-thyroidal illness und durch Medikamente, die sowohl den Stoffwechsel von T4 und T3 als auch die Sekretion von TSH beeinflussen können. Es liegt dann oft eine Diskordanz zwischen TSH und FT4 vor.

Diskordanzen zwischen TSH und den Schilddrüsenhormonen können bestehen:

- Bei den subklinischen Schilddrüsenerkrankungen, bei denen ein abnormales TSH, aber ein normales T4, FT4, T3 oder FT3 gemessen wird.
- Wenn die Proteinbindung von Schilddrüsenhormon verändert ist. Es ist dann TSH normal, T4 fast immer und T3 weniger häufig außerhalb des Referenzbereichs, FT4 und FT3 sind methodenabhängig meist normal.
- Bei hypothyreoten Patienten unter L-Thyroxin-Therapie in der Anfangsphase oder wenn die Dosierung geändert wird. Die Änderung von FT4 geht derjenigen von TSH um Wochen voraus, da die hypothalamisch-hypophysäre-thyreoidale Achse 8 Wochen benötigt, um in ein neues Gleichgewicht zu kommen.
- Nach Behandlung einer Hyperthyreose; FT4 normalisiert sehr viel schneller als TSH.
- Bei Patienten mit instabiler Schilddrüsenerkrankung. Die Änderung der FT4-Konzentration erfolgt rasch, die von TSH langsam.

- Bei alten Menschen; sie haben im Vergleich zu den jungen häufiger erhöhte oder erniedrigte TSH-Werte bei normalem FT4 und T3 bzw. FT3.
- Durch Störung der Konversion von T4 zu T3 auf Grund von Pharmaka wie Amiodaron, Propylthiouracil, Dexamethason, Jod-haltigen Röntgenkontrastmitteln und im geringen Ausmaß durch Propranolol.
- Durch Heparinisierung eines Patienten. Es erfolgt die vermehrte Freisetzung unveresterter freier Fettsäuren, die eine Erhöhung der freien Hormone bewirken.

30.4 Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

Unter der Voraussetzung der normalen Funktion von Hypothalamus und Adenohypophyse ist die TSH-Konzentration im Plasma ein Indikator der biochemischen Effekte der Schilddrüsenhormone in den Geweben. Die TSH-Konzentration korreliert invers und exponentiell mit der von FT4 und FT3. Kleine Konzentrationsänderungen dieser Hormone bewirken eine starke Änderung der TSH-Sekretion (Abb. 30-2). TSH zirkuliert in verschiedenen Isoformen, die different vom hypothalamischen TSH sind.

30.4.1 Indikation

- Abgrenzung der Euthyreose von allen Formen der Hyperthyreose unter der Voraussetzung, dass die Bestimmung mit einem hochsensitiven Immunoassay (praktische Empfindlichkeit von $<0,01$ mIU/l) erfolgt ^{/51/}.
- Screening auf neonatale Hypothyreose.
- Kontrolle der Hyperthyreosetherapie, wenn eine Hypothyreose induziert wurde; in den ersten Monaten aber immer gemeinsam mit FT4.
- Gemeinsam mit FT4 zur Erkennung einer subklinischen Hyper- oder Hypothyreose.
- Gemeinsam mit FT4 zur Erkennung einer Schilddrüsenhormonresistenz.
- Gemeinsam mit FT4 zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion bei Non-thyroidal illness.

TRH-Test

- Problemfälle im stationären Bereich, bei schweren nicht-thyreoidalen Erkrankungen und gleichzeitigem Verdacht auf Schilddrüsenkrankheit.
- In Einzelfällen bei Verdacht auf eine subklinische Hypo- oder Hyperthyreose.
- Hypothalamische oder hypophysäre Erkrankungen.

30.4.2 Bestimmungsmethode

TSH-Bestimmung ^{/52/}

Two-site (Sandwich) immunoassays als Enzym-, Fluoreszenz- oder Lumineszenz-Assay oder immunometrisches Verfahren. Die Kalibratoren des verwendeten Assays sollten an der WHO second IRP 80/558 abgeglichen sein. Auf Grund der Nachweisempfindlichkeit werden vier Generationen von TSH-Assays unterschieden (Tab. 30-7). In den meisten Laboratorien sind Drittgenerations-Assays im Einsatz.

Tabelle 30-8 Diagnostische Aussage des TRH-Tests

TSH-Antwort	Diagnostische Aussage
Anstieg < 2 mIU/l	Fehlende TSH-Antwort mit: – Normalen FT4- und FT3-Werten kann bei klinischer Euthyreose mit peripher ausgeglichener Stoffwechsellage ein Hinweis auf verschiedene Schilddrüsenkrankheiten sein, z. B. eine Störung des Regelkreises Hypophyse-Schilddrüse bei beginnender thyreoidaler Autonomie, Frühform einer Immunhyperthyreose, Therapie mit L-Thyroxin. – Erhöhten FT4- und FT3-Werten kann auf eine klinisch manifeste Hyperthyreose oder eine ausreichende Behandlung mit L-Thyroxin hinweisen. – Erniedrigten FT4- und FT3-Werten kann Hinweis auf eine sekundäre Hypothyreose sein.
Anstieg 2–25 mIU/l (nach TRH oral bis 30)	Regelrechter TSH-Anstieg. Bei im Referenzbereich liegenden FT4- und FT3-Werten ist eine Funktionsstörung des Regelkreises Hypophyse-Schilddrüse ausgeschlossen.
Anstieg über 25 mIU/l (nach TRH oral über 30)	Überschießende TSH-Antwort mit: – Normalen FT4- und FT3-Werten ist hinweisend auf eine latente Hypothyreose, Jodfehlverwertungsstörung, extremen alimentären Jodmangel, Frühstadium einer chronischen Thyreoiditis. – Erniedrigten Werten für FT4 (und FT3) zeigt eine manifeste Hypothyreose an.

TSH-Screening bei Neugeborenen

Am postnatalen Tag 1–2 wird kapilläres Fersenblut gewonnen und auf eine Filterpapierkarte getropft. Nach einstündiger Eintrocknung wird die Karte an das Labor weitergegeben. Dort erfolgt die Bestimmung des TSH nach Elution aus 3–8 mm großen, ausgestanzten Papierscheibchen. Auch wenn kongenitale Hypothyresen in der Regel ein TSH > 15–20 mIU/l aufweisen, sollte die Nachweisempfindlichkeit der Methode < 5 mIU/l sein.

TRH-Test

Intravenös: Verabreichung von 200 µg (400 µg) TRH bei Erwachsenen und 7 µg/kg Körpergewicht bei Kindern. Blutentnahme nach 30 min zur Bestimmung der stimulierten Konzentration.

Nasal: Nasale Applikation von 2 mg TRH. Auf Grund einer Plateaubildung des TSH ist die Blutentnahme bis zu 2 h nach TRH-Applikation möglich.

Oral: Einnahme von 40 mg TRH. Die Blutentnahme nach Stimulation erfolgt 3–4 h später.

Bei allen TRH-Tests muss vor Verabreichung des TRH eine Blutentnahme zur Bestimmung der basalen TSH-Konzentration erfolgen. Die diagnostische Aussage des TRH-Tests ist in Tab. 30-8 dargestellt

30.4.3 Untersuchungsmaterial

Serum 1 ml
 1 Blutropfen (TSH-Screening bei Neugeborenen)

30.4.4 Referenzbereich

Siehe Tabelle 30-9.

Tabelle 30-7 Generationsnomenklatur der TSH-Assays (Angaben in mIU/l)

Generation	Funktionelle Sensitivität
I	< 0,5
II	< 0,1
III	< 0,01
IV	< 0,001

30.4.5 Bewertung

Erniedrigtes TSH

Die TSH-Bestimmung ist eine empfindliche Untersuchung zur Beurteilung der biologischen Effekte von T4 und T3. Empfehlungen besagen, dass die Laboratorien einen Test mit einer funktionellen Sensitivität von unter 0,01 mIU/l verwenden sollen. Messwerte oberhalb dieser Konzentration haben eine gute Richtigkeit und sind bedeutsam zur sicheren Beurteilung des TSH-Grenzwertes von 0,10 mIU/l, der für den Kliniker hinweisend ist, weiterführend nach einer Hyperthyreose zu fahnden.

Bei im Referenzbereich liegender TSH-Konzentration kann bei ambulanten Patienten auf eine weitere Untersuchung verzichtet werden, wenn keine Zeichen einer Hyper- oder Hypothyreose vorliegen.

Werte im Bereich 0,01–0,39 mIU/l können der Ausdruck vielfältiger Funktionsstörungen sein. In allen Fällen ist grundsätzlich weiterführend die Bestimmung von FT4 und FT3 erforderlich.

Das Verhalten von TSH bei thyreoidalen und nicht-thyreoidalen Erkrankungen ist in Tab. 30-9 aufgeführt. Die Beziehung zwischen TSH und T4 zeigt Abb. 30-8.

Drittgenerationsassays mit einer funktionellen Sensitivität von unter 0,01 mIU/l sind erforderlich ¹⁷⁴:

– Zur Abgrenzung der subklinischen Hyperthyreose (TSH ≥ 0,01 mIU/l) von der manifesten Hyperthyreose (TSH unter 0,01 mIU/l).

Tabelle 30-8 Referenzbereiche für TSH

Feten			
– SSW 19–27	4,1 ± 1,4	mIU/l	
– SSW 28–38	6,9 ± 2,4	mIU/l	
– SSW 36–42	4,2 ± 1,5	mIU/l	
Angabe von Mittelwert ± 1 s			
Kinder ¹⁵³ /			
– 1– 3 Tage	5,2–14,6	– 2– 6 Jahre	0,5–4,5
– 1– 4 Wochen	0,4–16,1	– 7–11 Jahre	0,7–4,1
– 2–12 Monate	0,6– 8,1	– 12–19 Jahre	0,5–3,6
Angaben in mIU/l und der Perzentilen 2,5 und 97,5.			
Erwachsene			
–	0,40–4,2	mIU/l ¹⁵⁴ /	
–	0,30–3,6	mIU/l ¹⁵⁵ /	
Angabe der Perzentilen 2,5 und 97,5.			

Tabelle 30-10 Verhalten des TSH bei thyreoidalen und nicht-thyreoidalen Erkrankungen

Erkrankung/Zustand	Klinik und Labordiagnostik
Hyperthyreose	TSH-Konzentrationen unter 0,01 mIU/l sind der Indikator einer Hyperthyreose, bedingt durch eine Immunerhyperthyreose, MNTS, toxisches Adenom oder postpartale Thyreoiditis.
Noduläre Schilddrüsenerkrankung	Eine wesentliche Ursache der TSH-Suppression bei normalem FT4 und FT3 sind noduläre Veränderungen der Schilddrüse. Diese nehmen mit dem Alter zu und betragen in Abhängigkeit von der Region 10–50%, wenn mit Ultraschall untersucht wird. Etwa 10% der Patienten haben heiße und etwa 10% warme Knoten, die also beide hyperfunktionell sind. Nach einer Studie ^{/56/} haben die meisten Patienten mit noch messbarem TSH (> 0,01 bis 0,39 mIU/l) und normalen FT4- und FT3-Werten eine noduläre Schilddrüsenerkrankung mit heißen Knoten. Die TSH-Konzentration ist ein Prädiktor der Malignität bei Patienten mit Schilddrüsenknoten. So ist das Risiko eines Schilddrüsenkarzinoms bei TSH-Werten unter 0,4 mIU/l gering, nimmt ab 0,9 mIU/l zu und ist am höchsten bei Konzentrationen über 5,5 mIU/l ^{/57/} . Die Wahrscheinlichkeit für Malignität betrug 16% bei TSH-Werten unter 0,06 mIU/l, 25% für den Bereich 0,40–1,39 mIU/l, 35% für Konzentrationen im Bereich 1,40–4,99 mIU/l und 52% bei denjenigen mit Werten $\geq 5,0$ mIU/l ^{/58/} .
Hypothyreose	TSH-Konzentrationen über 20 mIU/l weisen sicher auf eine Hypothyreose hin, auch wenn dafür klinisch keine Anzeichen vorliegen. Der nächste Schritt bei unklarer TSH-Erhöhung ist die FT4-Bestimmung. Ist der Wert grenzwertig oder leicht erniedrigt, ist die Bestimmung von TPO-Ak und Tg-Ak und der Lipide wichtig, da sie häufig bei autoimmuner Hypothyreose erhöht sind (Tab. 30-19). Diskordante Ergebnisse zwischen TSH-Konzentration und der Schilddrüsenhormon-Konzentration siehe Tab. 30-13.
– Subklinische Hypothyreose ^{/59/}	Der wesentliche Befund der primären Hypothyreose ist eine erhöhte Konzentration von TSH. Schwieriger ist die Situation bei einer Erhöhung von TSH bei FT4 und FT3 im Referenzbereich, der sogenannten subklinischen Hypothyreose, die oft eine biochemische Diagnose ist, da die untersuchten Personen asymptomatisch sind oder klinische Symptome haben, die nicht auf eine Schilddrüsenerkrankung hinweisen. Der obere Referenzbereichswert ist in dieser Hinsicht kein Kriterium, da er Patienten mit einer subklinischen Hypothyreose einschließt. Die National Academy of Clinical Biochemistry ^{/60/} schlägt daher einen Grenzwert ab 2,5 mIU/l vor und eine in Deutschland durchgeführte Untersuchung ^{/61/} einen Grenzwert von 2,12 mIU/l, ab dem eine subklinische Hypothyreose in Jodmangelgebieten in Erwägung gezogen werden sollte. Andere Untersuchungen weisen auf einen Grenzwert im Bereich von 2,5–3,0 mIU/l hin. Die Beziehung zwischen TSH und FT4 im Serum bei Gesunden und bei Patienten mit klinischer und subklinischer Hyperthyreose, zentraler Hyperthyreose und Non-thyreoidal illness zeigt Abb. 30-8.
– Kongenitale Hypothyreose	In Europa und Japan ist die TSH-Bestimmung die primäre und die Bestimmung von FT4 die Folgeuntersuchung bei Neugeborenen. Nach einer Studie ^{/62/} sind alle Neugeborenen Hypothyreoseverdächtig und werden weiterführend untersucht, wenn: Die TSH-Konzentration über 50 mIU/l beträgt. Die TSH-Konzentration 20–50 mIU/l und die T4-Konzentration unter 50 µg/l (64 nmol/l) ist. Diese Situation trifft auf 0,2% der Neugeborenen zu. Von diesen haben: – 14,5% eine sporadische, kongenitale Hypothyreose. – 4% eine transiente Hypothyreose (erhöhtes TSH, erniedrigtes T4 zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung, aber Verschwinden dieses Zustands innerhalb weniger Wochen mit oder ohne Therapie). – 4,3% nur eine transiente TSH-Erhöhung im Blut. – 77,2% eine völlig normale Kontrolluntersuchung (falsch-positives Ergebnis). Die diagnostische Spezifität beträgt bei: – TSH-Konzentrationen von 20–50 mIU/l 0%. – TSH-Werten über 50 mIU/l 100%. – TSH-Konzentrationen über 100 mIU/l 97%, da 3% der kongenitalen Hypothyreosen TSH-Werte im Bereich von 50–100 mIU/l haben.
Hypophysenadenom	TSH sezernierende Adenome haben einen Anteil von 1,1% an den Hypophysenadenomen. Hohe oder normale TSH-Konzentrationen mit erhöhten Werten von FT4 und FT3 sind wichtige diagnostische Kriterien, die aber relativ spät auftreten. Wenn diese Befunde evident werden liegt meist schon ein Makroadenom vor ^{/63/} .
Fehlgeburt, neonataler Tod	Der Kindsverlust während der Schwangerschaft oder in der Neonatalperiode scheint mit dem TSH-Wert assoziiert zu sein. So hatten Schwangere mit Kindsverlust mittlere TSH-Werte von 1,48 mIU/l und FT4-Werte von 9,82 pmol/l, diejenigen ohne Kindsverlust von 1,11 mIU/l und 9,58 pmol/l ^{/64/} .
Krankhafte Adipositas	In den Industrienationen nimmt die Fettsucht epidemische Ausmaße an. So hatten in 2005 in den USA 23,9% der Bevölkerung einen BMI ≥ 30 kg/m ² und von diesen 5% eine krankhafte Fettsucht (BMI ≥ 40 kg/m ²). Ein erheblicher Anteil der Personen mit krankhafter Fettsucht hat eine subklinische Hypothyreose. Im Vergleich zu normgewichtigen Kontrollen mit TSH-Werten von $1,2 \pm 0,46$ mIU/l und FT3-Werten von $3,41 \pm 0,54$ ng/l hatten krankhaft Fettsüchtige TSH-Werte von $1,8 \pm 0,83$ mIU/l und FT3-Werte von $3,08 \pm 0,47$ ng/l ^{/65/} .

Tabelle 30-10 Verhalten des TSH bei thyreoidalen und nicht-thyreoidalen Erkrankungen (Fortsetzung)

Erkrankung/Zustand	Klinik und Labordiagnostik
TSH unter therapeutischen Bedingungen	<p>Die Normalisierung der TSH-Konzentration unter Radiojodtherapie nach 6 Monaten ist das Zeichen einer erfolgreichen Therapie ^{/66/}. Nach Operation einer benignen Schilddrüsenkrankheit (ohne euthyreote Struma endemica) sollten unter L-Thyroxin-Therapie, wenn uni- und multifokale Autonomien vorlagen, TSH-Werte von 0,5–2,0 mIU/l angestrebt werden, beim M. Basedow und nach Thyreoiditis Werte im Referenzbereich ^{/67/}.</p> <p>Unter L-Thyroxin-Therapie der Hypothyreose wird eine TSH-Konzentration von 0,5–2,0 mIU/l als das optimale therapeutische Ziel von der National Academy of Clinical Biochemistry angesehen ^{/68/}. Unter der Einnahme von Östrogenen unter L-Thyroxin-Therapie hypothyreoter Frauen steigt die TSH-Konzentration von im Mittel $0,9 \pm 1,1$ auf $3,2 \pm 3,1$ mIU/l an, auf Grund einer Zunahme von Thyroxin-bindendem Globulin, wodurch die Konzentration von FT4 abfällt ^{/69/}.</p> <p>Schwangere mit manifester oder subklinischer Hypothyreose sollten eine solche Dosierung von L-Thyroxin erhalten, dass der TSH-Wert im Bereich von 0,5–2,5 mIU/l liegt.</p> <p>Lithiumtherapie übt einen thyreostatischen Einfluss aus. Das führt zu einem TSH-Anstieg und einer Strumaprävalenz von 40–50% bei diesen Patienten ^{/70/}.</p>
Über- und Unterdosierung der Schilddrüsenhormonsubstitution	<p>Die Prävalenz der Unter- oder Überdosierung von Schilddrüsenhormon ist beachtlich bei Patienten ≥ 65 J. Wird ein TSH-Wert unter 0,45 mIU/l als Überdosierung bewertet und eine Konzentration über 4,5 mIU/l als Unterdosierung so waren von 339 Patienten 43% im euthyreoten Bereich, 41% hatten ein zu niedriges TSH und 16% ein zu hohes ^{/71/}. Wesentliche Ursache der Überdosierung war ein zu niedriges Körpergewicht. Mit jeder Gewichtsminderung um 10 kg nahm die Odds-Ratio einer Überdosierung um den Faktor 1,65 zu. Patienten mit Niereninsuffizienz hatten weniger häufig niedrige TSH-Werte. Die Präsenz von Diabetes mellitus war unabhängig mit zu niedrigen oder zu hohen TSH-Konzentrationen assoziiert.</p> <p>In einer Untersuchung bei Schwangeren im ersten Trimenon mit subklinischer oder manifester Hypothyreose und Bewertung einer Überdosierung bei TSH-Werten unter 0,40 mIU/l und einer Unterdosierung bei Werten über 4,0 mIU/l lagen 51% im euthyreoten Bereich, 30% hatten ein zu niedriges und 19% ein zu hohes TSH ^{/72/}.</p>
Statintherapie	<p>Statine werden zur Senkung des LDL-Cholesterins eingesetzt können aber auch den TSH-Wert bei Personen mit normaler Schilddrüsenfunktion und -morphologie senken. Die Odds-Ratio einer Pseudohypothyreose bei Patienten die Statine einnehmen beträgt 3,6 ^{/73/}.</p>

- Zur empfindlichen Detektion TSH-sezernierender Hypophysentumoren (TSH über 0,01 mIU/l).
- Für das Monitoring einer Suppressionstherapie (TSH unter 0,01 mIU/l).
- Zur Abgrenzung der Non-thyreoidal illness (TSH $\geq 0,01$ bis 0,39 mIU/l) von der manifester Hyperthyreose (TSH unter 0,01 mIU/l).
- Bei Therapie mit Glukokortikoiden, Amiodaron oder Dopaminagonisten (TSH über 0,01 mIU/l).

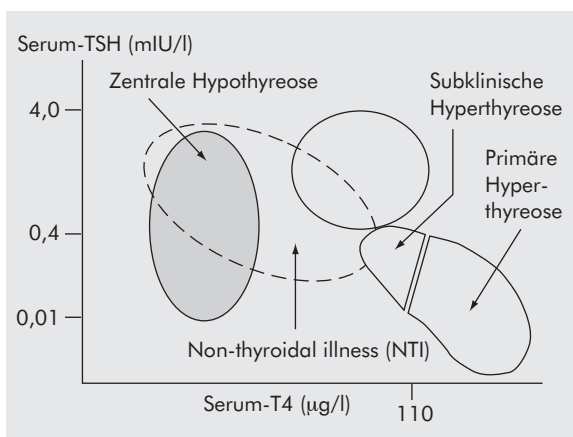


Abbildung 30-8 Beziehung zwischen T4 und TSH bei Gesunden (Kreis), Patienten mit klinischer und subklinischer Hyperthyreose, zentraler Hyperthyreose und Non-thyreoidal illness (NTI). Auf Grund der Überlappungen ist weder mit T4 noch mit TSH allein oder einer Kombination eine klare Differenzierung möglich. Nur die primäre Hyperthyreose ist gut abgrenzbar. Mit freundlicher Genehmigung und modifiziert nach Lit. ^{/77/}.

30.4.6 Hinweise und Störungen

Für die TSH-Assays sind Qualitätskriterien gefordert, die Wesentlichen sind in Tab. 30-11 aufgeführt.

Bestimmungsmethode

Bei den Two-site (Sandwich) immunoassays führen heterophile Antikörper, die mit Anti-Maus-Antikörpern reagieren, zu einer Störung durch Brückenbildung zwischen dem Capture-Antikörper und dem markierten Antikörper. Es resultiert eine falsch-hohe TSH-Konzentration. Die Störung durch heterophile Antikörper wird gewöhnlich eliminiert durch die Zugabe von Serum einer anderen Tierspezies. Stammen

Tabelle 30-11 Qualitätskriterien für TSH-Assays, modifiziert nach Lit. ^{/48, 76/}

- Funktionelle Sensitivität (kleinste Konzentration, die mit einem Variationskoeffizienten von $\leq 20\%$ gemessen wird) von $\leq 0,01$ mIU/l.
- Kreuzreaktivität von $< 0,01\%$ möglichst $< 0,001\%$ mit Glykoproteinen wie hCG, FSH, LH.
- Parallelität der Verdünnungskurven von Patientenserum zur Standardkurve ($\pm 10\%$).
- Präzise Messung von Standardmaterial, das zum Patientenserum hinzugegeben wurde ($\pm 10\%$).
- Messung von WHO- oder MRC-Standards mit $\pm 5\%$ des erwarteten Wertes.
- Kein High dose hook effect bis zu einer Konzentration von 300 mIU/l.
- Keine Interferenz durch heterophile Antikörper.

die Antikörper die Antikörper von der Maus, wird Serum vom Ochsen hinzugegeben, dessen Antikörper die heterophilen Antikörper binden und sie blockieren.

Eine andere Methode ist die Herstellung von chimären Antikörpern. Es handelt sich um einen humanen Antikörper, bei dem die variable Region (Fab) von der Maus stammt und das Fc-Stück humanen Ursprungs ist. Anti-Maus-Antikörper, die gegen das Fc-Stück gerichtet sind, können somit nicht binden. Diese Tests führen zu weniger falschen TSH-Resultaten.

In einer Vergleichsuntersuchung von 16 kommerziellen Immunoassays lagen 13 innerhalb von 10 % des Mittelwertes aller Tests. Der Test-spezifische Bias konnte deutlich reduziert werden durch Kalibration auf den Mittelwert aller Tests. Bei einem TSH-Wert von 0,016 mIU/l gaben 6 Hersteller kein Ergebnis an oder hatten einen VK über 20 % ^{/75/}.

Referenzreagenz

Unter Leitung der WHO wurde das rekombinante humane TSH-Referenzreagenz rTSH 94/674 hergestellt. Es enthält 6,70 mIU rTSH/Ampulle und ist zur Kalibration der TSH-Immunoassays geeignet.

Einflussgrößen

TSH hat Maximalwerte im Zeitraum von 2–4 Uhr und einen Nadir im Zeitraum von 16–20 Uhr ^{/78/}.

Stabilität

Im Serum bei 4 °C oder bei 18–22 °C 4 Tage, längerfristig tiefgefroren ^{/79/}.

30.5 Schilddrüsenhormone

Zur Diagnostik von Störungen der Schilddrüsenfunktion ist die Bestimmung von TSH die primäre Untersuchung. Während der TSH-Wert im Serum ein Indikator des biologischen Effekts von Trijodthyronin (T3) in den Geweben ist, sind die Konzentrationen von Thyroxin (T4) und T3 Marker der sekretorischen Schilddrüsenfunktion. Wird zu viel T4 und T3 sezerniert, liegt eine Hyperthyreose vor, bei der Hypothyreose besteht demgegenüber ein Mangel. Bei der subklinischen Hyper- oder Hypothyreose ist die TSH-Konzentration schon erniedrigt oder erhöht, während T4 und T3 sich noch innerhalb des Referenzbereichs bewegen.

Im Plasma zirkulieren T4 und T3 in freier (ungebundener) und Protein-gebundener Form. Die drei Bindungsproteine sind das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), das Transthyretin (TT), auch als Thyroxin-bindendes Präalbumin bezeichnet, und Albumin. Die Protein-gebundenen und freien Formen werden als totales Hormon (T4, T3) bezeichnet, die ungebundenen als freies Hormon (FT4 und FT3). Die freie Form ist biologisch aktiv und korreliert am besten mit der Schilddrüsenfunktion.

Die Kinetik des T3-Metabolismus unterscheidet sich von der des T4 auf Grund einer 10–15-fach niedrigeren Affinität von T3 zum TBG. So liegen 0,02–0,03 % des T4 in freier Form vor und von T3 0,2–0,3 %. Etwa 75 % des T4 sind an TBG und jeweils 10–20 % an TT

und Albumin gebunden. Beim T3 sind die Bindungsverhältnisse ähnlich, jedoch ist ein kleinerer Teil an TT gebunden. Ein Anteil von unter 5 % beider Hormone bindet an Lipoproteine. Ändert sich die Konzentration von TBG, verschiebt sich auch kurzfristig das Verhältnis von gebundenem zu freiem Hormon. Jedoch wird über die hypophysäre-hypothalamische-thyreoidale Achse, da ein fester Stellpunkt besteht, die Konzentration an freiem Hormon rasch wieder hergestellt. Bei Metabolisierung von freiem Hormon dissoziiert gebundenes sofort vom Protein, denn die Hormonbindung ist nicht kovalent. Eine Dissoziation erfolgt auch, wenn das Serum in vitro verdünnt wird, die Folge ist eine Konzentrationsabnahme des freien Hormons ^{/21/}.

T4 kann als ein Prohormon von T3 angesehen werden, denn die Wirksamkeit der Schilddrüsenhormone auf molekularer Ebene im Hypothalamus und den peripheren Geweben wird allein über T3-Rezeptoren des Zellkerns vermittelt. Während alles T4 von der Schilddrüse sezerniert wird, kommen nur 15–20 % des T3 von dort. Der Rest entsteht in der Leber, den Nieren und anderen peripheren Organen aus T4.

Die tägliche Produktionsrate von T3 ist etwa die Hälfte derjenigen von T4 und die freie Konzentration von T3 (FT3) ist 3–4-fach niedriger als die von FT4 (5 im Vergleich zu 20 fmol/l). Katalysiert wird die Konversion von T4 zu T3 durch die Typ 1-Dejodase in den peripheren Geweben und die Typ 2-Dejodase im hypothalamisch-hypophysären System. Da die Michaeliskonstante der Typ 2-Dejodase um den Faktor 1.000 niedriger ist als die der Typ 1-Dejodase, ist anzunehmen, dass in der Hypophyse pro Zelle mehr T4 zu T3 konvertiert wird als in den peripheren Geweben. Die Halbwertszeit des zirkulierenden T4 ist 6,7 Tage, von T3 aber nur 0,75 Tage. Es besteht deshalb für T4 kein zirkadianer Rhythmus, wohl aber für T3 ^{/78/}.

Auf Grund der Kenntnis, dass die freie Hormonfraktion die biologisch aktive ist, wird vorwiegend die Bestimmung von FT4 und FT3 zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion herangezogen.

30.5.1 Freies T4 (FT4), Total T4 (T4)

100 % des T4 werden von der Schilddrüse sezerniert.

30.5.1.1 Indikation

FT4

- Weiterführende Untersuchung, wenn die TSH-Konzentration bei ambulanten Patienten außerhalb des Referenzbereichs liegt.
- Bei kritisch Kranken gemeinsam mit TSH, wenn eine funktionelle Schilddrüsenstörung vermutet wird.
- Verdacht auf subklinische Hypo- oder Hyperthyreose wenn TSH erhöht oder vermindert ist.
- Zustände, bei denen primär eine gestörte Regulation der hypothalamisch-hypophysären-thyreoidalen Achse vermutet wird.
- Kontrolle der Hyperthyreose-Therapie, da TSH in den ersten Monaten noch supprimiert sein kann.
- Prüfung der Einstellung einer L-Thyroxin-Therapie.

T4

– Diskordanter Befund von TSH und FT4.

30.5.1.2 Bestimmungsmethode

T4: Immunoassays, z.B. als Enzym-, Fluoreszenz-, Lumineszenz-Assay.

FT4

Verfahren sind: Gleichgewichtsdialyse oder Ultrafiltration und nachfolgende Bestimmung des FT4 mit einem Immunoassay oder die direkte Bestimmung nur mit dem Immunoassay. Kein Verfahren misst die aktuelle ungebundene T4-Fraktion im Serum, unabhängig davon, ob die Trennung durch eine Dialysemembran, einen unspezifischen Binder oder einen Antikörper erfolgt, denn freies Hormon wird immer bei einem Überschuss an gebundenem bestimmt. Das spielt aber keine wesentliche Rolle, so lange die Menge des FT4 sehr klein ist im Verhältnis zum T4. Für euthyreote Personen mit einer normalen Konzentration von Bindeproteinen ist das der Fall (Verhältnis T4/FT4 1: 5.000 bis 1: 10.000) ^{/80/}.

Gleichgewichtsdialyse, Ultrafiltration: Mit diesen Verfahren wird FT4 vom Protein-gebundenen T4 abgetrennt und dann im Filtrat bzw. Dialysat mit einem Immunoassay bestimmt.

Direkter FT4-Immunoassay

Unterschieden werden kompetitive und nicht-kompetitive Verfahren.

30.5.1.3 Untersuchungsmaterial

Serum 1 ml

30.5.1.4 Referenzbereich

Erwachsene ^{/55/}

- T4 56–123 µg/l (72–158 nmol/l)
- FT4 9,9–16,2 ng/l (12,7–20,8 pmol/l)

* Angaben für Perzentilenbereich 2,5–97,5%

Kinder

Alter	T4* ^{/81/}		FT4** ^{/53/}	
	(µg/l)	(nmol/l)	(ng/l)	(pmol/l)
Nabelschnurblut	60–131	77–167	6,6–27	8,5–35
1 + 2 Tg.	107–258	138–332	8,3–31	10,7–40
3–30 Tg.	78–197	100–254	4,8–23	6,2–30
2–12 Mon.	54–138	69–178	8,5–18	10,9–23
2– 6 J.	53–123	68–158	9–17	11,6–22
7–11 J.	60–111	77–143	9–17	11,6–22
12–19 J.	49–107	63–138	9–16	11,6–21

* Perzentilenbereich 5–95%; ** Perzentilenbereich 2,5–97,5. Umrechnung in Stoffmengenkonzentration: ng/l × 1,287 = pmol/l
µg/l × 1,287 = nmol/l

30.5.1.5 Bewertung

FT4 ist der Basisparameter zur Beurteilung der Schilddrüsenhormonsekretion. FT4 reflektiert direkter die thyreoidale Hormonproduktion als FT3.

Da FT4 nicht von der inter- und intraindividuell variablen Konzentration der Bindungsproteine abhängig

Tabelle 30-12 Beurteilung von FT4 und T4

FT4 bzw. T4	Diagnostische Aussage
Referenzbereich	<ul style="list-style-type: none"> – Gesunde Schilddrüse. – Endemische Jodmangelstruma bei peripherer Euthyreose. – Unter thyreosuppressiver Behandlung (oberer Referenzbereich). – Unter thyreosubstitutiver Behandlung. – Subklinische Hyperthyreose, z.B. das Frühstadium fokaler oder disseminierter Autonomien, gelegentlich Immunhyperthyreose. – Isolierte T3-Hyperthyreose, z.B. Frühform einer thyreoidalen Autonomie bei Immunhyperthyreose. – Subklinische Hypothyreose.
Erhöht	<p><i>Hyperthyreose</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Autonomes Adenom, multinoduläre toxische Struma. – Immunhyperthyreose. – Evtl. Frühstadium einer subakuten Thyreoiditis oder einer Hashimoto-Thyreoiditis. – Hyperthyreosis factitia. – Unter thyreosuppressiver Therapie (letzte Einnahme von Thyroxin weniger als 24 h vor der Blutentnahme). – Evtl. Jodprämedikation, z.B. mit jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln oder jodhaltigen Medikamenten. – Als Rarität bei einem Hypophysentumor.
Erniedrigt	<p><i>Hypothyreose</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Primäre (thyreogene) Hypothyreose, z.B. bei chronischer Thyreoiditis, iatrogen nach Strumaresektion oder nach Radiojodtherapie. – Unter thyreostatischer Behandlung. – Angeborene Formen. – Extremer Jodmangel. – Sekundäre (zentrale) Hypothyreose.

ist, hat es eine höhere Aussagekraft als T4. Der FT4-Wert stellt die stoffwechselaktive Fraktion des T4 im Serum dar und repräsentiert aktuell die Hormonproduktion (thyreoidale Sekretion, extrathyreoidale Konversion von T4 zu T3) und die Elimination (extravasaler Transport, Metabolismus, renale Elimination).

In den Grenzzonen des Referenzbereichs hat das FT4 eine bessere Trennschärfe als das T4, deshalb kann T4 nur noch bei bestimmten Patienten, z.B. bei der Abgrenzung thyreoidaler von nicht-thyreoidalen Erhöhungen erforderlich sein.

Die Diagnose einer primären Hyperthyreose darf bei erhöhten FT4- und/oder FT3-Werten nur gestellt werden, wenn TSH supprimiert ist (<0,01 mIU/l).

Die Diagnose einer Hypothyreose bei erniedrigtem FT4-Wert sollte nur erhoben werden, wenn TSH eindeutig erhöht ist, oder eine überschießende TSH-Antwort im TRH-Test vorliegt.

Besteht eine Diskordanz zwischen FT4 und TSH und handelt es sich um einen Patienten mit Non-thyroidal illness (NTI) sollte zur Abklärung einer Schilddrü-

Tabelle 30-13 Zustände und Erkrankungen mit veränderter Konzentration von FT4 und/oder T4

Zustand/Erkrankung	Klinik und Labordiagnostik
Einnahme oraler Kontrazeptiva ^{/82/}	Frauen mit normaler Morphologie der Schilddrüse haben im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Kontrazeptiva höhere Konzentrationen von T4 und T3, bei normalen Konzentrationen von FT4 und TSH, aber niedrigere FT3-Werte. Als Ursache wird eine gesteigerte hepato-gene Synthese von TBG angenommen.
Östrogen-Therapie in der Postmenopause ^{/69/}	Bei Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion stieg innerhalb von 12 Wochen nach Beginn einer Östrogentherapie die T4-Konzentration von $80 \pm 9 \mu\text{g/l}$ ($103 \pm 12 \text{ nmol/l}$) auf $104 \pm 15 \mu\text{g/l}$ ($134 \pm 19 \text{ nmol/l}$) an. Die Tg-Konzentration nahm in dieser Zeit von $20,3 \pm 3,5 \text{ mg/l}$ auf $31,3 \pm 3,2 \text{ mg/l}$ zu. Frauen mit Hypothyreose unter Östrogentherapie zeigten ähnliche Anstiege von T4 und Tg, was zeigt, dass sie einen höheren Bedarf an Thyroxin haben und somit unter Östrogentherapie einer höheren L-Thyroxindosierung bedürfen wenn sie hypothyreot sind.
Schwangerschaft ^{/83/}	Die Konzentration von FT4 nimmt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer ab. Bei Bestimmung mit Isotopenverdünnung LC/MS/MS waren $\bar{x} \pm s$ bei Nichtschwangeren $9,3 \pm 2,5 \text{ ng/l}$, im ersten Trimenon $11,3 \pm 2,3 \text{ ng/l}$, im zweiten Trimenon $9,2 \pm 3,0 \text{ ng/l}$ und im dritten Trimenon $8,6 \pm 2,1 \text{ ng/l}$. Mit einem Immunoassay betrug die Werte in den selben Proben im ersten Trimenon $10,5 \pm 2,2 \text{ ng/l}$, im zweiten Trimenon $8,8 \pm 1,7 \text{ ng/l}$ und im dritten Trimenon $8,9 \pm 1,7 \text{ ng/l}$.
Transiente Hypothyroxinämie Frühgeborener ^{/84/}	Eine transiente Hypothyroxinämie ist häufig bei den Frühgeborenen. Die Inzidenz einer T4-Konzentration unter $65 \mu\text{g/l}$ (84 nmol/l) beträgt nahezu 50% bei allen vor der 30. SSW Geborenen und 25% bei allen anderen Frühgeborenen. Es liegen ebenfalls erniedrigte FT4-Konzentrationen vor. Diese sind aber nicht so stark erniedrigt wie diejenigen von T4. Die FT4-Werte sind etwa denjenigen gesunder Erwachsener vergleichbar und deutlich höher als bei kongenitaler Hypothyreose. Trotzdem ist aber die FT4-Konzentration Frühgeborener im Mittel nur halb so hoch wie diejenige von termingerech geborenen Kindern. Die Hypothyroxinämie korrigiert sich spontan nach 4–8 Wochen.
Transiente Hypothyreose Frühgeborener ^{/84/}	Es handelt sich um einen temporären Jodmangel Frühgeborener, der durch ein niedriges FT4 und ein erhöhtes TSH charakterisiert ist. Während die Inzidenz in Belgien etwa 20% bei den Frühgeborenen ist, beträgt sie in den USA und Japan etwa 1 auf 50.000. Die Nabelschnurwerte waren bei diesen Kindern normal. Die Hypothyreose entwickelt sich in den ersten beiden Lebenswochen, die TSH-Konzentration ist hoch. Die Jodausscheidung im Harn ist vermindert, ebenso die Jodspeicherung der Schilddrüse. Die Hypothyreose kann durch Jodgabe korrigiert werden und normalisiert gewöhnlich nach 2–3 Monaten. In Jodmangelgebieten kann es auch bei reif geborenen Kindern zu einer transienten Hypothyreose kommen, wenn massiv Jod verabreicht wird.
Kontrolle bei L-Thyroxin-Substitution	Unter L-Thyroxin-Therapie ist die FT4-Konzentration im Serum höher als nach dem TSH-Wert zu erwarten wäre. Eine mangelnde T3-Sekretion der Schilddrüse soll verantwortlich sein. Der Zeitraum zwischen Tabletteneinnahme und Blutentnahme ist wesentlich für die T4- und FT4-Konzentration. Bei athyreoten Patienten, die 150–200 mg L-Thyroxin täglich einnehmen, kommt es zu einem Anstieg der T4- und FT4-Konzentration um 20% nach 1–4 h, nach 9 h wird wieder der Ausgangswert erreicht. TSH und FT3 zeigen keine Veränderungen der Serumkonzentration ^{/15/} . Die Blutentnahmen sollten 12 h, besser 24 h nach der letzten Medikation erfolgen. Patienten mit multinodulärer Struma unter Substitutionstherapie hatten FT4-Werte von etwa 15 ng/l ($19,3 \text{ pmol/l}$). Patienten, die zusätzlich eine <i>Helicobacter pylori</i> Gastritis hatten, benötigten zur Erzielung der gleichen FT4-Konzentration eine 20–30% höhere tägliche Dosierung ^{/85/} .
Akute Hepatitis	Es kann ein FT4-Anstieg resultieren auf Grund einer verminderten Konversion von T4 zu T3.
Medikamenteneinfluss	Heparin, Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin führen zu einem Anstieg von FT4 durch Verdrängung des T4 von den Bindungsproteinen.
Ketoazidose	Bei diabetischer Ketoazidose und Hungerzuständen ist FT4 erhöht, da Ketonkörper T4 aus seiner Bindung verdrängen.
Amiodaron	Amiodaron ist ein antiarrhythmisches Medikament, das 370 g Jod pro kg enthält. Zu Therapiebeginn resultiert ein Abfall von FT4 mit einem transienten TSH-Anstieg. Es handelt sich um die Folge der inhibierenden Jodwirkung auf die Schilddrüse. Im Verlauf der Behandlung ist FT4 erhöht, FT3 erniedrigt, reverse T3 erhöht und ebenfalls TSH auf bis zu 20 mIU/l. Ursache ist die hemmende Wirkung von Amiodaron auf die Deiodaseaktivität und den TSH-Rezeptor der Schilddrüse. Unter Langzeittherapie normalisiert TSH oder ist leicht supprimiert. Häufige Laborbefunde sind dann: TSH normal oder leicht supprimiert, FT4 20–30% oberhalb des oberen Referenzbereichswerts, FT3 leicht erniedrigt oder im unteren Teil des Referenzbereichs ^{/86/} .
FT4-Erhöhung bei fehlender TSH-Suppression	Diese Konstellation kann vorkommen: Bei kritisch Kranken, TSH-sezernierenden Tumoren, Schilddrüsenhormonresistenz und Störung des Immunoassays, wenn Antikörpern gegen T4 vorliegen.
Familiäre dysalbuminämische Hyperthyroxinämie (FDH)	Es handelt sich um eine autosomal dominante Erkrankung auf Grund einer erhöhten T4-Affinität von Albumin. Albumin ist ein niedrigaffiner hochkapazitiver Träger für T4. Bei der FDH sind 30–40% des T4 an Albumin gebunden. Erhöht sind T4 und FT4, wenn mit einem Einschnitt-Immunoassay gemessen wird, bei den Zweischritt-Immunoassays ist FT4 normal, auch FT3 ^{/87/} .

senerkrankung zusätzlich T4 bestimmt werden. Verhalten sich FT4 und T4 gleichsinnig, ist eine Schilddrüsenerkrankung eher wahrscheinlich. Zeigen FT4 und T4 diskordante Resultate, so ist die Diskordanz höchstwahrscheinlich durch eine NTI bedingt ^{/15/}. In Tab. 30-12 sind diagnostische Aussagen zur Interpretation von FT4- und T4 aufgeführt und in Tab. 30-13 Zustände und Erkrankungen mit veränderter Konzentration von FT4 und T4.

30.5.1.6 Hinweise und Störungen

Bestimmungsmethode

Das Verfahren der Gleichgewichtsdialyse-Isotopenverdünnung-Massenspektroskopie (ED-ID-MS) ist die Candidate international conventional reference measurement procedure zur Bestimmung von FT4 und FT3. Bei der Untersuchung von 9 kommerziellen Tests war im Vergleich zur ED-ID-MS die Abweichung des Bias innerhalb 10 % nur bei 2 von 9 Tests, beim Rest aber bis zu 42 %. Wurden die Tests auf einen mit ED-ID-MS bestimmtes Material kalibriert, so zeigte die Mehrzahl der Tests eine gute Vergleichbarkeit ^{/88/}.

Die Verdünnung der Serumprobe führt bei den meisten Immunoassays zu einer Verminderung der FT4-Konzentration im Vergleich zur Gleichgewichtsdialyse. Bei einem Verdünnungsfaktor von 10 wurden um 20–80 % zu niedrige Werte gemessen ^{/89/}.

Individuelle Variation

Die Konzentration des FT4 kann während eines Jahres um $\pm 25\%$ schwanken, die von TSH um $\pm 50\%$. Ursache ist eine jahreszeitliche Veränderung des hypophysären Stellpunkts der TRH-Ausschüttung ^{/90/}.

Autoantikörper gegen T4

Schilddrüsenhormon-Autoantikörper richten sich gegen T4 und T3 und stören die Bestimmung von FT4 und FT3 in einer Häufigkeit von 1,2 % ^{/91/}. Sie stören die Bestimmung von kompetitiven Festphasenimmunoassays, denn bei diesen besteht eine inverse Beziehung zwischen der FT4-Konzentration der Probe und markiertem T4.

Sind T4-spezifische Antikörper an eine feste Phase gebunden, konkurrieren T4 der Probe und markiertes T4 des Testreagenzes um die begrenzte Anzahl an Festphase-gebundenen Antikörpern. Bei Präsenz von Autoantikörpern gegen T4 in der Probe binden diese einen Teil von T4 und markiertem T4 und weniger werden an die Festphase gebunden. Es resultiert ein zu niedriges Messsignal, das eine erhöhte T4-Konzentration der Probe signalisiert.

Stabilität

Im Serum und Plasma bei Raumtemperatur (22 °C) 24–48 h, tiefgefroren über 1 Jahr.

30.5.2 Total-T3 (T3), freies T3 (FT3)

Etwa 80 % des zirkulierenden T3 werden von den Geweben durch Konversion aus T4 gewonnen, 20 % wer-

den von der Schilddrüse direkt sezerniert. Im Plasma ist T3 primär an TBG gebunden, weniger an Transthyretin. FT3 hat eine fünfmal so hohe Stoffwechsellaktivität wie FT4, aber rT3 weniger als 5 % von FT4.

30.5.2.1 Indikation

- Diagnostik von Patienten mit T3-Hyperthyreose, die ein normales FT4 bei supprimiertem TSH haben.
- Abklärung einer Hyperthyreose bei Patienten mit supprimiertem TSH, z.B. bei Non-thyroidal illness oder unter hoher Glukokortikoid-Dosierung.
- Beurteilung der Substitutionstherapie mit T3.
- Prognostische Beurteilung der Immunhyperthyreose-Behandlung. Eine prätherapeutisch hohe T3-Konzentration weist auf eine hohe Rückfallrate hin.

30.5.2.2 Bestimmungsmethode

Siehe T4/FT4

30.5.2.3 Untersuchungsmaterial

Serum 1 ml

30.5.2.4 Referenzbereich

Siehe Tab. 30-14.

30.5.2.5 Bewertung

Im Serum liegen 0,2–0,3 % des T3 in freier, stoffwechsellaktiver Form (FT3) vor, 99,8 % in gebundener Form. Auf Grund der 10-fach geringeren Proteinbindung von T3 gegenüber T4 ist diagnostisch die Bestimmung von T3 derjenigen von FT3 in etwa gleichwertig ^{/92/}.

Gegenüber dem T4 wird das T3 bedingt durch die 10-fach schwächere Proteinbindung jedoch wesentlich geringer durch Veränderungen der Proteinbindungskapazität beeinflusst. Demzufolge kommt dem FT3 gegenüber dem T3 nicht die Bedeutung zu wie dem FT4 gegenüber dem T4.

Die Bestimmung von FT3 bietet gegenüber derjenigen von T3 nur geringe Vorteile, und die Sekretion

Tabelle 30-14 Referenzbereiche von T3 und FT3

Erwachsene ^{/55/}

- T3 0,78–1,82 µg/l (1,2–2,8 nmol/l)*
- FT3 2,5–4,4 ng/l (3,9–6,7 pmol/l)*

* Angaben für den Perzentilenbereich 2,5–97,5, die Werte wurden mit dem Testkit eines Herstellers ermittelt.

Kinder ^{/53/}

Alter	T3		FT3	
	(µg/l)	(nmol/l)	(ng/l)	(pmol/l)
0– 3 Tg.	1,0–2,9	1,5–4,5	1,9–7,9	3,0–12,1
4–30 Tg.	0,6–2,4	0,9–3,7	1,9–5,3	3,0– 8,1
2–12 Mon.	0,8–2,8	1,2–4,3	1,6–6,4	2,4– 9,8
2– 6 J.	0,8–2,5	1,3–3,9	1,9–5,9	3,0– 9,1
7–11 J.	0,9–2,2	1,4–3,4	2,7–5,1	4,1– 7,9
12–19 J.	0,8–2,1	1,3–3,3	2,3–5,6	3,5– 5,0

* Perzentilenbereich 2,5–97,5, die Werte wurden mit dem Testkit eines Herstellers ermittelt. Umrechnung in Stoffmengenkonzentration: ng/l \times 1,54 = pmol/l; µg/l \times 1,54 = nmol/l

Tabelle 30-15 Beurteilung von T3 und FT3 /^{95/}

T3 bzw. FT3	Diagnostische Aussage
Im Referenzbereich	<ul style="list-style-type: none"> – Euthyreose. – Subklinische Hyperthyreose. – Hypothyreose, da kompensatorisch intra- und extrathyreoidal mehr T4 in T3 umgewandelt wird. – Bei guter Compliance unter L-T3-Suppressionstherapie. – Bei Jodmangel ist FT4 am unteren Referenzbereich oder erniedrigt und FT3 bzw. T3 am oberen Referenzbereich oder erhöht.
Erhöht	<ul style="list-style-type: none"> – Hyperthyreose (häufig) überproportionaler Anstieg von FT3 bzw. T3 in Relation zum T4. – Bei 5–10% der Hyperthyreosen ist ausschließlich das T3 und FT3 erhöht. – Gestörte Hormonbindungskapazität (nur T3 erhöht, FT3 normal). – Gabe von T3-haltigen Hormonpräparaten. – Ein erhöhtes oder ansteigendes FT3 oder T3 können das frühe Zeichen eines Hyperthyreoserezidivs sein. – Die Abnahme der FT3-Konzentration bzw. T3-Konzentration ist ein frühes Zeichen der Behandlung einer Hyperthyreose. – Bei Verdacht auf Non-thyroidal illness weist ein erhöhtes FT3 bzw. T3 bei supprimiertem TSH eher auf eine Hyperthyreose hin. – Unter Amiodarontherapie weist ein erhöhtes oder inadäquat hohes FT3 bzw. T3 auf eine induzierte Hyperthyreose hin. – Bei kongenitaler Struma kann ein erhöhtes FT3 bzw. T3 vorliegen, bedingt durch eine defekte Thyreoglobulinsynthese. – Ein erhöhtes FT3 bzw. T3 wird häufiger bei TSH-sezernierenden Hypophysentumoren gemessen. – Bei lange bestehender multinodulärer Struma und Jod-induzierter Hyperthyreose geht dieser nicht selten eine FT3 bzw. T3-Erhöhung voraus. – Bei der Schilddrüsenhormonresistenz ohne klinische Hyperthyreosezeichen wird öfters eine FT3 bzw. T3-Erhöhung gesehen. – Während einer Schilddrüsen-Suppressionstherapie kann T4 erniedrigt sein, aber trotzdem ein T3-Überschuss bestehen.
Erniedrigt	<ul style="list-style-type: none"> – Ausgeprägte Hypothyreose. Bei latenter Hypothyreose kompensatorischer FT3- bzw. T3-Anstieg. – Bei Langzeittherapie mit Thyreostatika. – Chronisch Schwerkranke und ältere Menschen mit verminderter Konversion von T4 zu T3, sogenanntes Low-T3-Syndrom oder Non-thyroidal illness. Dabei meist Anstieg des reverse-T3.

onsleistung der Schilddrüse wird sowohl durch T3 als auch durch FT3 zuverlässig angezeigt.

Die T3- und FT3-Konzentrationen reflektieren die Konversion von T4 zu T3 in den Geweben, weniger die thyreoidale Sekretion von T3, die beim Euthyreoten nur einen Anteil von 20% hat. Das ist anders bei der Immunhyperthyreose. So werden beim M. Basedow, unabhängig davon, ob es sich um eine T3- oder T4- und T3-Hyperthyreose handelt, $33 \pm 6\%$ des T3 von der Schilddrüse sezerniert /^{93/}.

Die Konversionsrate kann vermindert und somit die T3- und FT3-Konzentration erniedrigt sein:

- Bei schweren Allgemeinerkrankungen und Non-thyroidal illness sowie dem Low T3-Syndrom durch Hemmung der Dejodase.
- Medikamenten-bedingt durch Glukokortikoide, Propranolol und Amiodaron.
- Bei alten Menschen. Es kann deshalb eine milde Hyperthyreose übersehen werden.

Im Jodmangel kann die Konzentration von T3 und FT3 kompensatorisch erhöht sein. Auch zur Diagnostik der Hypothyreose tragen T3 und FT3 wenig bei, da beide durch verstärkte Sekretion von T4 und Konversion zu T3 lange im unteren Referenzbereich gehalten werden.

Die Bestimmung von T3 oder FT3 ist von klinischer Relevanz:

- Zur Erkennung der isolierten T3-Mehrausschüttung (T3-Hyperthyreose), die bis zu 10% aller Hyperthyreosefälle ausmacht.

- Im Frühstadium einer Schilddrüsenüberfunktion, insbesondere bei Autonomien.

- Zur Diagnostik eines Hyperthyreoserecidivs, da die T3-Erhöhung ein Frühsymptom sein kann.

- Um eine Hyperthyreosis factitia unter Therapie mit L-Thyroxin auszuschließen.

Die progressive zentrale Fettakkumulation bei Personen mit einem BMI über 25 kg/m² ist mit einem Anstieg von FT3 assoziiert. Auch zeigte die FT4/FT3-Ratio eine positive Korrelation mit dem Hüftumfang, dem Blutdruck, der Nüchternblutglucose dem Gesamt- und dem HDL-Cholesterin /^{94/}.

Die Bewertung von T3 und FT3 zeigt Tab. 30-15.

Tabelle 30-16 Prävalenz des Low T3-Syndroms in Abhängigkeit von der Nierenfunktion /^{96/}

eGFR [ml × min ⁻¹ × (1,73 m ²) ⁻¹]	Prävalenz (%)
≥ 90	8,2
≥ 60 aber unter 90	10,9
Unter 60 aber ≥ 30	20,8
Unter 30 aber ≥ 15	60,6
Unter 15	78,6

Low T3-Syndrom

Dieses Syndrom ist durch eine erniedrigte Konzentration von T3 oder FT3 bei erhöhter Konzentration des inaktiven Stereoisomers reverse T3 charakterisiert. Es wird beobachtet bei Anorexia nervosa, Niereninsuffizienz, bei dekompensierter Leberzirrhose, fortgeschrittenen Tumorleiden und kritisch Kranken, z.B. mit schwerer Sepsis, kardialem Schock oder pulmonaler Insuffizienz. Mit fortschreitender Verschlechterung des Krankheitsbilds folgt dem Low T3-Syndrom ein Low T4-Syndrom. Die Prävalenz des Low T3-Syndroms ist bei chronischer Niereninsuffizienz von der eGFR abhängig ^{/96/} (Tab. 30-16).

T3 bzw. FT3 zur Therapiekontrolle

Unter Thyroxintherapie im Rahmen der Strumatherapie und der Nachbehandlung nach Operationen kann die TSH-Bestimmung bei Verdacht auf eine Überdosierung durch die FT3-Bestimmung ergänzt werden.

Bei Therapie der Hypothyreose mit Thyroxin ist während der Einstellung die FT3-Konzentration im Vergleich zu FT4 im Mittel niedriger. Dem FT3 kommt eine Bedeutung zu, wenn unter Steigerung der Dosierung, zwecks Vermeidung einer Überdosierung, der TSH-Wert an die untere Nachweisbarkeitsgrenze abfällt. Der FT3-Wert soll im Referenzbereich bleiben.

Zu Beginn der thyreostatischen Therapie der Hyperthyreose ist die FT3-Konzentration in Folge kompensatorischer Mehrproduktion des gegenüber T4 jodärmeren T3 erhöht. Die Blutentnahme sollte frühestens 12 h, besser 24 h nach der letzten Medikation erfolgen.

30.5.2.6 Hinweise und Störungen

Referenzbereich

Ältere Menschen haben in Abhängigkeit der durchgeführten Studie FT3- und T3-Werte, die 10–50 % niedriger liegen als bei jüngeren. Die niedrigeren Werte, die auf einer verminderten Konversion von T4 zu T3 beruhen sollen, werden bei Männern ab dem 60. Lj. gefunden, bei Frauen kommt es ab dem 70. Lj. zu einer kontinuierlichen Abnahme.

Bestimmungsmethode

Siehe T4 und FT4 sowie Lit. ^{/88/}.

Zirkadianer Rhythmus

FT3 hat vergleichbar dem TSH einen zirkadianen Rhythmus. Die Gipfelwerte und der Nadir treten jedoch 0,5–2,5 h später auf als beim TSH ^{/78/}.

30.5.3 Reverse T3 (rT3)

Durch eine bedarfsgerechte Regulation der Biotransformation von T4 zu T3 ist der Organismus in der Lage, bei geringerem Bedarf an aktivem Schilddrüsenhormon die Monodejodierung von T4 zum inaktiven 3,3',5'-Trijodthyronin (rT3) zu lenken (Abb. 30-15). Die Konzentration von rT3 im Plasma reflektiert indirekt die Konversion von T4 zu T3 in den Geweben. Sie

ist außerdem eine indirekte Größe des Metabolismus der Schilddrüsenhormone zu Dijodthyronin.

30.5.3.1 Indikation

Feststellung der Ursache einer nicht erklärbaren niedrigen FT4-, T3- oder FT3-Konzentration.

30.5.3.2 Bestimmungsmethode

Radioimmunoassay

30.5.3.3 Untersuchungsmaterial

Serum 1 ml

30.5.3.4 Referenzbereich

0,10–0,30 µg/l
0,15–0,50 nmol/l

Umrechnung in Stoffmengenkonzentration: µg/l × 1,54 = nmol/l

30.5.3.5 Bewertung

Bei schwerer Non-thyroidal illness nimmt die FT3-Konzentration ab und die von rT3 steigt fast spiegelbildlich an. Das Low T3-Syndrom tritt in der Neugeborenenphase, im Erwachsenenalter bei Schwerkranken (Tab. 30-2), während Fasten mit Kohlenhydratentzug, bei Lebererkrankungen und unter dem Einfluss verschiedener Medikamente, wie Kortikosteroide, Antiarrhythmika, Beta-Rezeptoren-Blocker, auf. Erst bei schwersten extrathyreoidalen Erkrankungen kann auch das T4 absinken, wobei wiederum das FT4 noch lange normal oder sogar erhöht ist. Das rT3 wird daher als Regulator für die T4-Dejodierung angesehen ^{/97/}.

Der Quotient T3/rT3 kann ein wertvoller Indikator zur Feststellung der Verschlechterung des Krankheitszustands bei schweren extrathyreoidalen Allgemeinerkrankungen sein und um den Krankheitsverlauf unter Therapiemaßnahmen hinsichtlich der Prognose zu verfolgen. In der allgemeinen Schilddrüsen-Routinediagnostik hat die Messung der rT3-Konzentration keine Bedeutung gewonnen.

30.6 Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)

TBG ist das wichtigste Transportprotein für Schilddrüsenhormone im Plasma. Es handelt sich um ein 54 kD-Glykoprotein mit 395 Aminosäuren und vier Asparagin-gebundenen Oligosaccharidketten. Der Kohlenhydratanteil soll aber keinen Einfluss auf die Immunogenität und die T4-Bindung haben. Das TBG-Gen ist auf dem langen Arm des X-Chromosoms gelegen und besitzt fünf Exons.

Ausgenommen seiner Funktion, extrathyreoidal als Speicher und Transportprotein für T4 und T3 zu dienen und auch deren renale Elimination zu verhindern, ist wenig über die physiologische Bedeutung des TBG bekannt ^{/98/}.

30.6.1 Indikation

– Nicht erklärbare diskordante Verhalten von TSH mit T4 und/oder FT4.

- Nicht erklärbares diskordantes Verhalten zwischen T4 und FT4.
- Stark erhöhtes oder erniedrigtes T4.
- Verdacht auf kongenitalen TBG-Mangel.

30.6.2 Bestimmungsmethode

Immunoassays, z. B. Radio- oder Enzymimmunoassay.

30.6.3 Untersuchungsmaterial

Serum 1 ml

30.6.4 Referenzbereich

13– 30 mg/l
220–510 nmol/l

Umrechnung in Stoffmengenkonzentration: mg/l \times 17 = nmol/l

30.6.5 Bewertung

Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion kann bei diskordanten Werten zwischen TSH und T4 bzw. FT4 die Bestimmung des TBG erforderlich sein. Beurteilungskriterium ist dann der Quotient T4/TBG (Tab. 30-17). TBG wird in der Schwangerschaft und bei Einnahme Östrogen-haltiger oraler Kontrazeptiva vermehrt von der Leber synthetisiert.

Angeborene TBG-Störungen können als partialer oder kompletter Mangel oder als TBG-Vermehrung auftreten. Der komplette Mangel wurde bei mehreren japanischen Familien beschrieben. Es handelt sich um eine Nukleotiddeletion am Codon 352. Es wird ein verstümmeltes Molekül gebildet, das im endoplasmatischen Retikulum verbleibt. Die Genfrequenz des TBG-Mangels wird für Japan mit 0,09 % angegeben ¹⁹⁹.

30.7 Schilddrüsen-Autoantikörper

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse ¹⁰⁰

Autoimmune endokrine Erkrankungen sind spezifische Autoimmunerkrankungen, bei denen endokrine Drüsen wie die Schilddrüse, die Nebennierenrinde, die Inselzellen des Pankreas und die Ovarien das Zielorgan sind. Die häufigsten endokrinen Autoimmunerkrankungen sind der Diabetes Typ 1 (T1D) und die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (Autoimmune thyroid diseases, AITD). Beide sind durch eine T-Zellinfiltration ihrer Organe und die Bildung von Autoantikörpern charakterisiert. Diese führen zur Dysfunktion und Zerstörung des Organs. Häufig treten mehrere autoimmune Organerkrankungen bei einer Person auf, in diesem Fall liegt ein polyglanduläres Syndrom vor. Die häufigsten Assoziationen bestehen zwischen T1D und den AITD. So haben bis zu 20 % der T1D-Patienten Autoantikörper gegen Schilddrü-

Tabelle 30-17 Diagnostische Bewertung der Schilddrüsenfunktion anhand des T4/TBG-Quotienten ¹⁷⁷

T4/TBG-Quotient	Funktionslage
4,3 \pm 1,2	Euthyreose
1,1 \pm 0,9	Hypothyreose
11,2 \pm 3,6	Hyperthyreose

Angabe von $\bar{x} \pm 1 s$

sengewebe und die Hälfte von diesen entwickelt eine Progression zur AITD. Umgekehrt haben Kinder mit AITD in 2,3 % der Fälle Inselzell-Autoantikörper. T1D und AITD sind mit der HLA-Klasse-II-Region assoziiert und diese ist ein Locus für das gemeinsame Auftreten beider Autoimmunerkrankungen.

Endokrine Erkrankungen der Schilddrüse resultieren entweder in einer Über- oder Unterfunktion und sind die Folge von erblichen Faktoren, der inadäquaten Jodaufnahme, Schwangerschaft, Radiotherapie, Virusinfektionen, von operativen Eingriffen, invasiven Erkrankungen und von Autoimmunität. Unter der AITD werden die autoimmune Hyperthyreose (M. Basedow, Graves disease) und die autoimmune Hypothyreose (Hashimoto-Thyreoiditis) verstanden.

Die Inzidenzen der AITD pro 100.000 Personen und Jahr betragen nach einem systematischen Review ¹⁰¹:

- Für die Hypothyreose bei Männern 2,2 und bei Frauen 498,4.

- Für die Hyperthyreose bei schwarzen Männern 0,7 und 99 bei kaukasischen Frauen.

Die Prävalenzen der AITD, bezogen auf 1.000 Personen betragen nach einem systematischen Review ¹⁰¹:

- Für die Hypothyreose bei Männern 0–7,8 und bei Frauen 0–20,5.
- Für die Hyperthyreose bei Frauen 2–19,4.

Im Wesentlichen sind drei thyreoidale Antigene in die Autoimmunreaktionen involviert:

- Thyreoglobulin (Tg), gegen das die Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-Ak) gebildet werden.
- Die Thyroid-Peroxidase (TPO) und die korrespondierenden Thyroid-Peroxidase-Antikörper (TPO-Ak).
- Der TSH-Rezeptor (TR) gegen den TSH-Rezeptor-Antikörper (TR-Ak) gebildet werden.

Die Angaben zur Prävalenz der Autoantikörper in der gesunden Bevölkerung und bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen variieren in geographisch unterschiedlichen Populationen erheblich. Ein Teil dieser Schwankungen beruht auf einer unterschiedlichen Nachweisempfindlichkeit und Grenzwertsetzung (30–100 kIU/l) der Methoden für Tg-Ak und TPO-Ak. So beträgt nach einer klinischen Studie ¹⁰² die Prävalenz der AITD bei Männern 0,2 % und bei Frauen 2 % aber die Prävalenz der subklinischen AITD beurteilt anhand von Tg-Ak und TPO-Ak ist 10-fach höher.

Andere Untersucher zeigen, dass zwar 98 % der Tg-Ak positiven Seren auch TPO-Ak-positiv sind, aber nur 65 % der TPO-Ak-positiven Seren auch eine erhöhte Tg-Ak-Konzentration enthalten ¹⁰³. Deshalb wird empfohlen, die Untersuchung auf Tg-Ak nur dann durchzuführen, wenn Tg bestimmt wird.

Auch bei Gesunden werden in geringer Konzentration Tg-Ak und TPO-Ak gemessen. Bei Gesunden gehören diese Autoantikörper aber zur Gruppe der natürlichen Antikörper, die sich mit niedriger Affinität gegen ein breites Spektrum von Antigenen richten.

Einen Algorithmus zur Diagnostik der Autoimmunität Typ Hashimoto zeigt Abb. 30-9 und zur Diagnostik der Immunhyperthyreose (M. Basedow) die Abb. 30-10.

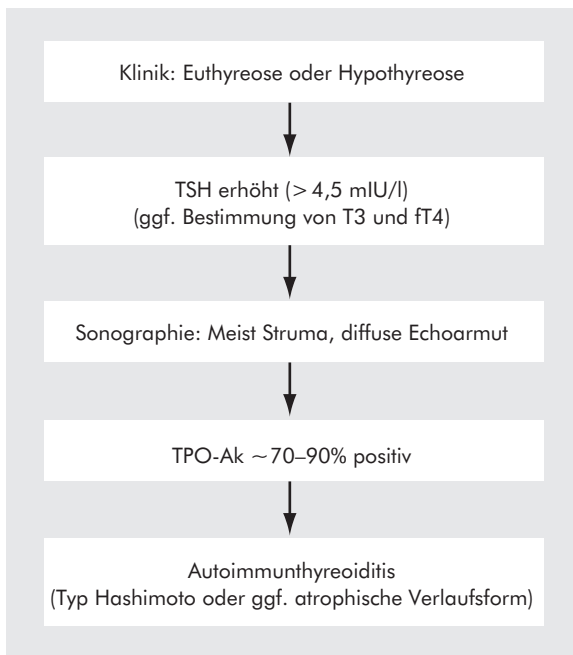


Abbildung 30-9 Diagnostik der Autoimmunthyreoiditis, mit freundl. Genehmigung nach Lit. /102/. Der obere Referenzbereichswert des TSH kann, abhängig vom Labor, zwischen 3,6 und 4,5 mIU/l schwanken.

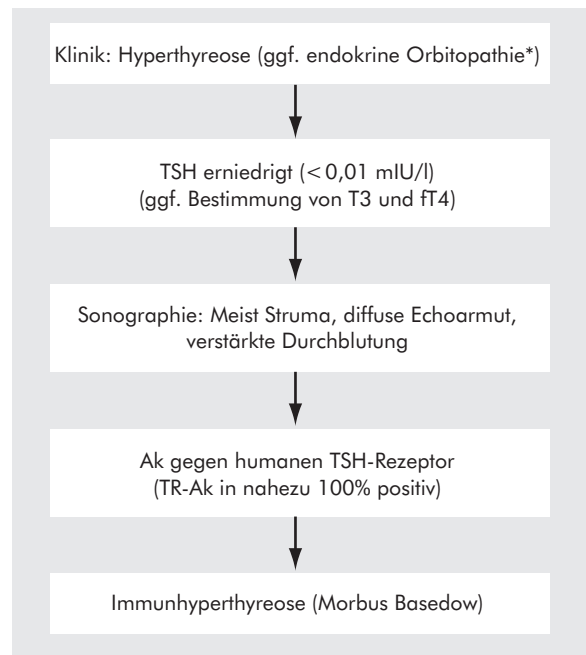


Abbildung 30-10 Diagnostik der Immunhyperthyreose (M. Basedow), mit freundl. Genehmigung nach Lit. /103/. * Hinweis auf eine Immunhyperthyreose.

30.7.1 Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-Ak)

Thyreoglobulin (Tg) ist ein wasserlösliches Glykoprotein, bestehend aus zwei Unterheiten mit einem MG von 300 kD (siehe Beitrag 28.19). Es handelt sich um den wesentlichen Vorläufer in der Biosynthese von Schilddrüsenhormon. Von den 134 Tyrosinresten im Tg-Molekül werden weniger als ein Fünftel jodiert. Nach seiner Synthese wird Tg in den Follikeln der Schilddrüse gespeichert. TSH stimuliert die Abgabe von Tg in den Blutkreislauf. Mit einer Halbwertszeit von 3–65 h wird Tg dann eliminiert /102/.

Jede Untereinheit hat nur zwei autoantigene Epitope. Die gebildeten Antikörper sind vorwiegend der Klasse IgG zugehörig. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis ist der vorherrschende Autoantikörper vom Typ IgG₂, beim M. Basedow, dem Schilddrüsenkarzinom und der nicht-hyperthyreoten Struma ist er vom Typ IgG₄.

30.7.1.1 Indikation

- In Seren von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, bei denen eine Bestimmung des Tg erfolgt.
- Bei negativen TPO-Ak und Verdacht auf Autoimmunthyreoiditis.

30.7.1.2 Bestimmungsmethode

Immunoassays: Enzyme linked Immunoassay (EIA), Immunochemilumineszenz-Assay (ICMA), immunometrischer Assays (IMA). Kalibration gegen die MRC (Medical Research Council)-Referenzpräparation 65/93 mit 1.000 MRC Units pro Ampulle.

30.7.1.3 Untersuchungsmaterial

Serum 1 ml

30.7.1.4 Referenzbereich

Bis 60 kIU/l /103/ bzw. 100 kIU/l /104/, abhängig vom Hersteller.

30.7.1.5 Bewertung

Die Prävalenz der Tg-Ak beträgt nach einer Studie in der dänischen Bevölkerung /103/ bei einem Grenzwert von 60 kIU/l bei Männern im Alter von 60–65 J. 7,7 % und nimmt bei Frauen von 9,1 % im Alter von 18–22 J. auf 20 % im Alter von 60–65 Jahren zu. In Regionen mit ausreichender Jodversorgung haben Personen mit normalen TPO-Ak-, aber erhöhten Tg-Ak-Werten selten eine Störung der Schilddrüsenfunktion, es sei denn, es liegt ein Schilddrüsenkarzinom vor.

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom /103/

Die Verlaufsbeurteilung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erfolgt durch das Monitoring der Tg-Konzentration. Bei diesen Patienten werden jedoch in 15–30 % der Fälle erhöhte Tg-Ak gemessen. Die Tg-Ak stören das Monitoring, da sie zur Messung falscher Tg-Konzentrationen führen können wenn Tg mit einem immunometrischen Test bestimmt wird (siehe auch Beitrag 28.19).

Ein erhöhter Tg-Ak-Wert ist bei diesen Patienten aber auch das Zeichen einer residualen metastatischen Erkrankung und ein Hinweis auf noch funktionierendes oder metastatisches Tg-bildendes Gewebe.

Autoimmune Schilddrüsenenerkrankungen

Erhöhte Tg-Ak werden bei 12–30 % der Patienten mit Immunhyperthyreose und zu 60–80 % bei den Autoimmunthyreoididen gemessen (Tab. 30-18) /105/. Auf Grund der niedrigen Inzidenz im Vergleich zu den TPO-Ak besitzen die Tg-Ak für die Diagnose und

Tabelle 30-18 Prävalenz von Thyreoglobulin-Antikörpern bei verschiedenen Erkrankungen und Zuständen*, nach Lit. /¹⁰⁵/.

Erkrankung	Prozent
Hashimoto-Thyreoiditis	60–80
Immunhyperthyreose	30
Subakute Thyreoiditis	10–20
Endemische Struma	7–14
Differenziertes Schilddrüsenkarzinom	2–45
Idiopathischer M. Addison	87
Diabetes mellitus Typ 1 (Kaukasier)	50
Pulmonale Sarkoidose	27
Vitiligo	1,5
Frauen mit wiederholten Aborten	23
Ältere Frauen	32

* Bestimmung erfolgte mit RIA bzw. ELISA

Verlaufsbeurteilung der Autoimmunthyreoiditis nur eine untergeordnete Bedeutung. Da die Prävalenz der isolierten Tg-Ak-Positivität bei den Autoimmunthyreoiditen etwa 6 % betragen soll, empfehlen manche Untersucher, nicht auf die Bestimmung von Tg-Ak zu verzichten /¹⁰⁶/.

30.7.1.6 Hinweise und Störungen

Bei allen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und dem Nachweis von Tg-Ak sollte ein Monitoring der Tg-Ak erfolgen und die Tg-Ak in jeder Probe gemessen werden, bei der Tg angefordert sind. Weder die Tg-Ak-Konzentration, noch das Antigenmuster der Tg-Ak scheint wesentlich für die Störung der Tg-Immunoassays zu sein /¹⁰⁴/.

30.7.2 Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO-Ak)

Die Thyroid-Peroxidase (TPO) ist ein membran gebundenes Hämoprotein mit einem MG von etwa 100 kD, das die Synthese von Schilddrüsenhormon an der apikalen Membran follikulärer Zellen katalysiert. Dort ist die TPO in Form eines durch Disulfidbrücken verbundenen Dimers lokalisiert. Bei der Biosynthese der Schilddrüsenhormone ist die TPO in die Jodination der Tyrosinreste und die oxidative Kopplung von zwei Tyrosinresten am Thyreoglobulin involviert. TPO benötigt Jodid und H₂O₂ um mit der Hormonsynthese zu starten. Die Funktion von TPO ist detailliert in Lit. /¹⁰⁷/ beschrieben. TPO kann nach Trypsinbehandlung von Schilddrüsenmikrosomen gereinigt werden. Für den Nachweis von TPO-Ak wurden früher Mikrosomen als Antigen verwendet, deshalb auch die Bezeichnung mikrosomale Antikörper in der älteren Literatur.

TPO-Ak bei AITD reagieren vorwiegend mit den zwei immundominanten Regionen A und B (IDR-A und -B) des TPO. Es gibt aber auch Ak, die an antigene Determinanten außerhalb dieser Regionen binden. Etwa die Hälfte der TPO-Ak bindet an IDR-B, während der andere Teil mit der IDR-A oder Antigenen außerhalb der IDR reagiert. Bei Gesunden ist die Verteilung nicht bekannt. Es wird angenommen, dass es sich bei IDR-A und IDR-B um Forbiden de-

trimental reactivities handelt, während die Nicht-A/ Nicht-B-Regionen Teil des natürlichen Antigenreservoirs sind.

30.7.2.1 Indikation /¹⁰³/

- TSH-Anstieg unbekannter Ursache.
- Struma, Hypothyreose unbekannter Ätiologie.
- Polyglanduläre Autoimmunerkrankung.
- Familiäre autoimmune Schilddrüsenenerkrankung.
- Risikobeurteilung der Entwicklung einer Hypothyreose unter Therapie mit Medikamenten, die auch die Schilddrüse beeinträchtigen können, z.B. Lithiumsalze, Amiodaron, Interferon- α und Interleukin-2.
- Risikobeurteilung der Entwicklung einer Hypothyreose bei Down-Syndrom.
- Risikobeurteilung der Entwicklung einer Störung der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft und einer postpartalen Thyreoiditis.
- Vor einer in-vitro-Fertilisation zur Untersuchung auf subklinische Hypothyreose.
- Vor Behandlung einer subklinischen Hypothyreose.

30.7.2.2 Bestimmungsmethode

Immunoassays: Enzyme linked Immunoassay (EIA), Immunochemilumineszenz-Assay (ICMA), immunometrischer Assay (IMA). Kalibration gegen die MRC (Medical Research Council)-Referenzpräparation 65/93 mit 1.000 MRC Units pro Ampulle.

30.7.2.3 Untersuchungsmaterial

Serum 1 ml

30.7.2.4 Referenzbereich

Bis 60 kIU/l /¹⁰³/, 100 kIU/l /¹⁰⁴/, Hersteller abhängig.

30.7.2.5 Bewertung

Die Prävalenz der TPO-Ak in der dänischen Bevölkerung beträgt bei einem Grenzwert von 60 kIU/l bei Männern im Alter von 60–65 J. 11,3 % und nimmt bei Frauen von 12,3 % im Alter von 18–22 J. auf 29,7 % im Alter von 60–65 J. zu /¹⁰³/.

Bei euthyreoten Blutspendern beträgt die Prävalenz 5,8 %, bei Autoimmunthyreoiditis über 98 % /¹⁰³/.

Die TPO ist ein wesentliches Antigen in der Initiierung eines Immungeschehens in der Schilddrüse. Patienten mit erhöhten TPO-Ak haben ein mehrfach erhöhtes Risiko der Ausbildung einer latenten oder manifesten Hypothyreose.

Hohe Konzentrationen von TPO-Ak (>2.000 kIU/l) werden bei HLA-DR3- und -DR5-positiven Patienten bestimmt, also denjenigen Haplotypen, die auch mit autoimmunen Schilddrüsenenerkrankungen assoziiert sind /¹⁰⁸/.

Tab. 30-19 zeigt das Verhalten von TPO-Ak bei verschiedenen thyreoidalen Erkrankungen.

30.7.2.6 Hinweise und Störungen

Bestimmungsmethode

Zwischen den verschiedenen kommerziellen Assays zur Bestimmung von TPO-Ak besteht eine gute Übereinstimmung. Beim Vergleich von acht Assays ver-

Tabelle 30-19 Verhalten von TPO-Ak bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen

Erkrankung	Klinik und Labordiagnostik
Immунhyperthyreose (M. Basedow, Graves disease)	In Abhängigkeit von der Literatur haben 45–80% der Patienten bei der Erstuntersuchung eine erhöhte TPO-Ak-Konzentration.
Subklinische Hypothyreose (SH) ^{/40/}	<p>Die Prävalenz der SH beträgt 4–10% in der erwachsenen Bevölkerung. Nach der NHANES-III-Studie betrug die SH 4,3% in der Bevölkerung der USA bei einem TSH-Referenzbereich von 0,39–4,9 mIU/l. In der Gesamtpopulation waren 18,5% der Frauen und 8,6% der Männer positiv für TPO-Ak. Die Häufigkeit der TPO-Erhöhung war signifikant mit der reduzierten Schilddrüsenfunktion assoziiert, nahm mit dem Alter zu, war bei Frauen höher als bei Männern und bei Weißen höher als bei Schwarzen. Die Prävalenz der TPO-Erhöhung ist größer als diejenige erhöhter TSH-Werte.</p> <p>Mit dem Alter kommt es in der Schilddrüse zu anatomischen Veränderungen. Das Gewicht nimmt ab, ebenso die Größe der Follikel und ihr Kolloidgehalt. Auch nimmt die Fibrose, begleitet von einer lymphozytären Infiltration zu. Diese Veränderungen führen nicht zu einer Verminderung der T4-Konzentration, aber dessen Halbwertszeit ist von 6,7 auf 9,3 Tage verlängert in der 7. Lebensdekade. Auch nimmt zwar die Prävalenz der TPO-Ak mit dem Alter zu, aber nur eine Minorität älterer Patienten mit TPO-Ak hat auch erhöhte TSH-Werte. Demgegenüber haben 40–70% der älteren Menschen mit TSH-Erhöhung eine erhöhte Konzentration der TPO-Ak. Die Zunahme der Prävalenz von TPO-Ak mit dem Alter soll eher Krankheits- als Alters-bedingt sein. Bei Menschen über 80 J. nimmt die Häufigkeit der TPO-Ak-Positivität wieder ab.</p> <p>Patienten mit Niereninsuffizienz haben häufiger eine subklinische Hypothyreose und eine Erhöhung der TPO-Ak als Nierengesunde. So betrug bei einer GFR unter 60 [ml × min⁻¹ × (1,73 m²)⁻¹] die Konzentration der TPO-Ak 510 ± 2.741 kIU/l bei einer GFR über 90 [ml × min⁻¹ × (1,73 m²)⁻¹] aber nur 96 ± 402 kIU/l ^{/110/}.</p>
Hypothyreose ^{/40/}	<p>Die Hypothyreose ist relativ häufig und hat bei Frauen über 18 J. eine Prävalenz von 3–10%. Risikofaktoren für die Ausbildung einer Hypothyreose sind weibliches Geschlecht, die Präsenz von TPO-Ak und eine chronische Hepatitis C-Infektion, denn die Prävalenz der Hypothyreose bei einer Interferon-α-Therapie beträgt 7–39%.</p> <p>Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) ist häufiger bei Frauen als bei Männern (9:1), tritt gewöhnlich in der 4–5. Lebensdekade auf und hat eine genetische Assoziation zu HLA-DR3, HLA-DR4 und HLA-DR5. TSH ist erhöht, FT4 und FT3 sind im Referenzbereich. TPO-Ak sind in über 70% der Fälle positiv und Tg-Ak zu 40–70%. Generell gilt für die autoimmune Thyreoiditis: Je höher die initiale TPO-Ak-Konzentration und je höher der TSH-Wert, um so schneller die Progression. Patienten mit autoimmuner hypothyreoter Thyreoiditis haben zu über 90% eine erhöhte TPO-Ak-Konzentration. Empfohlen wird folgendes Vorgehen bei Verdacht auf eine autoimmune Thyreoiditis ^{/105/}:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit euthyreoter Struma sollten auf TPO-Ak untersucht werden. Eine hohe Konzentration (≥ 2.000 kIU/l) spricht für eine chronische Autoimmunthyreoiditis. – Patienten mit subklinischer Thyreoiditis sollten auf TPO-Ak untersucht werden, um Personen zu erkennen, bei denen eine Progression zu einer Hypothyreose mit FT4-Erniedrigung zu erwarten ist. Ein Anstieg der TPO-Ak bei jährlicher Kontrolle weist darauf hin. – Liegt eine Erniedrigung von FT4 vor, sollte eine Ursachenabklärung der Struma erfolgen. Das kann zum einen der Jodmangel sein. Kommt der Patient aber nicht aus einer Jodmangelregion, ist eine primäre Hypothyreose in Erwägung zu ziehen oder inaktivierende TSH-Rezeptormutationen, die erst im Erwachsenenalter auftreten können. In diesen Fällen sind die TPO-Ak normal. <p>Bei Kindern und Jugendlichen ist die Hashimoto-Thyreoiditis die wesentliche Schilddrüsenerkrankung und oft mit einem polyglandulären Syndrom oder der Coeliakie assoziiert. So entwickelten in einer Studie 10,5% der Kinder mit Coeliakie in Sardinien ab einem Alter von 10 J. eine autoimmune Thyreoiditis. Bei Kindern, die bei Diagnose der Coeliakie schon eine autoimmune Thyreoiditis hatten, waren die TPO-Ak hoch. Trotz Gluten-freier Diät persistierten die TPO-Ak noch 2–9 Jahre ^{/111/}. TPO-Ak sinken bei den meisten Hashimoto-Patienten unter Therapie ab. So war bei Patienten mit einem Mittelwert von 4.779 ± 4.099 kIU/l vor Therapie nach 3 Monaten ein Abfall um 8% zu verzeichnen, nach einem Jahr um 45% und nach 5 Jahren um 70%. Aber nur 20% der Patienten hatten nach 5 Jahren Normalwerte (unter 100 kIU/l) ^{/112/}.</p>
Schwangerschaft ^{/40/}	Bei 12.000 Schwangeren in der 17. SSW im Staate Maine/USA wurde die Schilddrüsenfunktion untersucht. 2,3% hatten TSH-Werte über 6 mIU/l. 70% derjenigen mit erhöhten TSH-Werten hatten auch eine erhöhte Konzentration von TPO-Ak im Vergleich zu 11% der Kontrollen. In einem Review von 14 Beiträgen, in denen 14.148 Schwangere untersucht wurden, betrug die Prävalenz erhöhter TPO-Ak oder Tg-Ak 10,8%. Schwangere mit Diabetes Typ 1 hatten eine Prävalenz erhöhter TPO-Ak von 32% ^{/113/} . Zwischen TPO-Ak, Tg-Ak und der femininen und maskulinen Fertilität besteht eine komplexe Beziehung, die bisher noch ungeklärt ist.
– Subklinische Hypothyreose (SH) ^{/39/}	Die SH erhöht das Schwangerschaftsrisiko bei TPO-Ak positiven Schwangeren. So wird bei Schwangeren mit TPO-Ak und TSH-Konzentrationen von 2,5–5,0 mIU/l eine Fehlgeburtenrate

Tabelle 30-19 Verhalten von TPO-Ak bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen (Fortsetzung)

Erkrankung	Klinik und Labordiagnostik
	von 6,1% angegeben im Vergleich zu 3,6% bei Schwangeren mit TSH-Werten unter 2,5 mIU/l. Die Behandlung mit L-Thyroxin in der Frühschwangerschaft soll die Rate der Fehl- und Frühgeburten senken.
– Spontanabort und Schilddrüsen-Autoantikörper / ^{39/}	Der spontane Schwangerschaftsverlust oder Frühgeburten haben einen Anteil von 17–31% aller Schwangerschaften. Prospektive Studien haben gezeigt, dass bei Schwangeren die positiv für TPO-Ak oder Tg-Ak sind die Gefahr des Verlusts der Schwangerschaft 2-fach (17% vs. 8,4%) bzw. 4-fach (13,3% vs. 3,3%) erhöht ist.
– Frühgeburt und Schilddrüsen-Autoantikörper / ^{39/}	Prospektive Studien haben gezeigt, dass bei Schwangeren die positiv für TPO-Ak oder Tg-Ak sind die Gefahr einer Frühgeburt 2-fach (16% vs. 8%) bzw. 3-fach (26,8% vs. 8,0%) erhöht ist.
– Postpartale Thyreoiditis / ^{31,39/}	Die postpartale Thyreoiditis kommt etwa bei 10% der Schwangerschaften vor. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, die bei prädisponierten Frauen nach der Schwangerschaft offensichtlich wird. Zur Diagnostik und Kontrolle sollten TSH, FT4 und TPO-Ak bestimmt werden. Die Patientinnen sind TPO-Ak und Tg-Ak positiv, haben lymphozytäre Abnormalitäten, eine Komplementaktivierung, eine erhöhte IgG ₁ -Konzentration, eine erhöhte NK-Zellaktivität und spezielle HLA-Haplotypen. Schwangere die im ersten Trimenon TPO-Ak positiv sind haben eine 27-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine postpartale Thyreoiditis als TPO-negative Schwangere. Bei TPO positiven Schwangeren und postpartaler Thyreoiditis muss die Immunhyperthyreose abgegrenzt werden. Eine Struma, eine Ophthalmopathie und eine erhöhte Konzentration von TSH-Rezeptor-Ak sprechen eher für eine Immunhyperthyreose.
Amiodarontherapie	Amiodarontherapie kann in 14–18% der Fälle eine Hypo- oder Hyperthyreose bei Patienten mit scheinbar normaler Schilddrüsenfunktion oder mit präexistierender Schilddrüsenerkrankung verursachen. Generell weist eine erhöhte Konzentration von TPO-Ak vor Beginn der Behandlung auf eine mögliche Störung der Schilddrüsenfunktion unter Amiodaron hin / ^{68/} .

schiedener Hersteller lag die Übereinstimmung bei 88,3–98,8% /^{109/}.

30.7.3 TSH-Rezeptor-Antikörper (TR-Ak)

TR-Ak binden an den Schilddrüsenfollikel-Oberflächenrezeptor (TR) für TSH. Autoantikörper wie die TR-Ak verhalten sich wie Agonisten, sie aktivieren nach Bindung an den TR die Adenylatcyclase und imitieren so die Funktion des TSH. Sie überstimulieren die follikulären Zellen zur Bildung von T4 und T3 und bewirken somit eine Hyperthyreose und Vergrößerung der Schilddrüse. Die Autoantikörper gehören vorwiegend der IgG₁-Subklasse an.

30.7.3.1 Indikation

- Abgrenzung der Immunhyperthyreose (M. Basedow, Graves disease) von anderen Hyperthyreosen.
- Differenzierung von M. Basedow, multinodulärer Hyperthyreose (MNTS) und Mixed Hyperthyreose.
- Verlaufsbeurteilung der Immunhyperthyreose unter Therapie.
- Diagnose der Hyperthyreose-assoziierten Ophthalmopathie
- Management der Immunhyperthyreose in der Schwangerschaft und der postpartalen Thyreoiditis.

30.7.3.2 Bestimmungsmethode

Traditionell basieren die Verfahren auf dem Vermögen des TR-Ak die Bindung von markiertem Rinder-TSH an den TSH-Rezeptor (TSHR) zu hemmen. Rinder-TSH wird verwendet da es eine höhere Affinität zum TSHR hat als humanes TSH. Verschiedene kommerzielle Tests sind evaluiert /^{114–116/}. Die Kalibration basiert auf dem WHO-Standard MRC 90/672.

Das Prinzip eines automatisierten Tests ist wie folgt /^{117/}: Die Reagenzien sind: TSHR vom Schwein, ein monoklonaler Fänger-Antikörper von der Maus und ein Ruthenium-markierter monoklonaler Signalantikörper (M22) der gegen TSH gerichtet ist.

Im Bestimmungsansatz bindet der Fänger-Antikörper an das C-terminale Ende des TSHR. Nach Zugabe von Streptavidin überzogenen Mikropartikeln und Ruthenium markiertem M22 werden die TR-Ak der Patientenprobe detektiert anhand ihres Vermögens die Bindung von M22 zu hemmen. Der gesamte Komplex wird an die feste Phase des Mikropartikels durch die Interaktion von Biotin mit Streptavidin gebunden.

30.7.3.3 Untersuchungsmaterial

Serum 1 ml

30.7.3.4 Referenzbereich

Abhängig vom Test betragen die Grenzwerte:
1,50; 1,75; 1,80 und 2,0 IU/l.

30.7.3.5 Bewertung

Immunhyperthyreose

In der Differentialdiagnostik der primären Hyperthyreose (Immunhyperthyreose und MNTS) spielt der Nachweis von TR-Ak eine wichtige Rolle. So haben zur Diagnostik der unbehandelten Immunhyperthyreose und Anwendung der Hersteller-spezifischen Grenzwerte die TR-Ak eine diagnostische Sensitivität von etwa 90% bei einer Spezifität von 99%, einen positiven prädiktiven Wert von 98% und einem negativen von 94% /^{117/}.

Bei Patienten mit Immunhyperthyreose tendieren die TR-Ak unter medikamentöser antithyreoidaler Therapie über Monate bis Jahre abzufallen. Bei Patienten mit hoher Hyperthyreose-Aktivität und hoher

Rekurrenz ist eine ablative Therapie zu empfehlen. Es ist wichtig frühzeitig zu erkennen, bei welchen Patienten mit einer hohen Rezidivrate zu rechnen ist und wer in eine permanente Remission geht. Patienten mit TR-Ak-Werten über 10 IU/l haben eine große Tendenz zum Rückfall in die Immunhyperthyreose ^{/118/}.

Multinoduläre toxische Struma (MNTS)

Die klassische MNTS ist eine Komplikation der multinodulären Struma und die Hypersekretion von Schilddrüsenhormon resultiert aus vielen autonomen Knoten. In der Regel ist die MNTS TR-Ak negativ. In einem Teil der Fälle entwickeln diese Patienten zusätzlich eine Immunhyperthyreose (Mixed hyperthyreosis), die an dem Nachweis von TR-Ak erkennbar ist. In einer Studie ^{/115/} waren bei 17 % der MNTS-Patienten TR-Ak nachweisbar. Bei der autoimmunen Hypothyreose der nicht-toxischen Struma entsprachen die Werte den gesunden Kontrollen.

Schwangerschaft und Immunhyperthyreose ^{/39/}

Etwa 0,1 % der Schwangeren haben eine Immunhyperthyreose oder waren deswegen in Behandlung, und 2–10 % dieser Schwangeren haben TR-Ak, die bei diaplazentarem Übertritt eine fetale oder neonatale Hyperthyreose bewirken können. Sind TR-Ak bei Schwangeren nachweisbar, ist das auch der Fall bei den Feten und Neugeborenen.

Es wird empfohlen, bei Schwangeren, die kürzlich mit Radiojod oder chirurgisch wegen einer Immunhyperthyreose behandelt wurden, TR-Ak in der SSW 24–28 zu messen. Ein Wert über dem dreifachen des oberen Grenzwertes erfordert die engmaschige Kontrolle des Feten und eine optimale Zusammenarbeit mit dem Perinatologen. Zeichen einer potentiellen Hyperthyreose sind Tachykardien über 170/min für länger als 10 min, eine intrauterine Wachstumsretardierung, fetale Struma, beschleunigte Knochenreifung, Stauungsinsuffizienz des Herzens und fetaler Hydrops.

Immunhyperthyreose mit Orbitopathie (M. Basedow)

Die Immunhyperthyreose-bedingte Orbitopathie ist eine autoimmune, entzündliche Erkrankung des periorbitalen Gewebes und kann beim M. Basedow, aber auch ohne Hyperthyreose auftreten. Bei der TR-Ak-positiven Orbitopathie sind die Autoantikörper unabhängige Risikofaktoren der Schwere und helfen, den Verlauf vorauszusagen. So wurden in einer Studie ^{/119/} bei Patienten mit M. Basedow unter Behandlung über 12–24 Monate alle drei Monate die TR-Ak bestimmt. Betragen zu den konsekutiven Zeitpunkten die TR-Ak-Werte 5,7; 2,6; 1,5; 1,5; 1,5 und 1,5 IU/l hatten die Patienten die 2,6–15,6-fache Wahrscheinlichkeit eines milden Verlaufs. Bei konsekutiven Werten von 8,8; 5,1; 4,8; 2,8 und 2,8 IU/l hatten die Patienten die 8,7–31,1-fache Wahrscheinlichkeit eines schweren Verlaufs.

30.7.4 T4- und T3-Antikörper

An T4- oder T3-Autoantikörper sollte gedacht werden, wenn zwischen der TSH-Konzentration und der

Konzentration von FT4 und FT3 eine Diskordanz besteht und das klinische Bild nicht zu den Hormonkonzentrationen passt. Die Häufigkeit des Nachweises ist abhängig vom Immunoassay und beträgt 0,05 % der untersuchten Proben ^{/120/}.

30.8 Pathophysiologie

Synthese von Schilddrüsenhormon ^{/121/}

Die Schilddrüse bildet T4 und T3 und verwendet dazu Jodid, das aus der Nahrung oder dem Metabolismus von Schilddrüsenhormonen stammt. Mindestens 100 µg Jodid (J⁻) werden täglich benötigt. Dies wird im Blut in Form von Jodidionen zur Schilddrüse transportiert. Dort erfolgt die Synthese der Schilddrüsenhormone in folgenden Schritten (Abb. 30-11):

– Aktive Aufnahme von J⁻ in die Thyreozyten über den Natrium-Jodid-Symporter durch die basolaterale Zellmembran. Das J⁻ wird dadurch im Zytoplasma um den Faktor 30–40 konzentriert. J⁻ wird dann über einen in der apikalen Zellmembran liegenden Ionen-transporter in den Kolloidraum der Schilddrüsenfollikel abgegeben.

– Oxidation von J⁻ zu J₂ und Jodierung von Tyrosinresten des unreifen Thyreoglobulins, das 134 Tyrosinreste enthält (Jodisation). Das geschieht extrazellulär unter Beteiligung eines H₂O₂-generierenden Systems und Katalyse durch die TPO. Das J₂ unterläuft dann eine Folge biochemischer Reaktionen und es entstehen die Intermediärprodukte 3-Monojodtyrosin (MJT) und Dijodtyrosin (DJT).

– T4 wird im Thyreoglobulin durch Kopplung von zwei DJT-Molekülen gebildet. T3 entsteht durch Kopplung eines MJT- mit einem DJT-Molekül oder durch die 5'-Monodejodierung von T4, katalysiert von der 5'-Dejodase vom Typ 1. Das Enzym ist in der Schilddrüse, der Hypophyse, der Leber und in den Nieren lokalisiert. In der Schilddrüse gebildetes T4 und T3 verbleiben am reifen Thyreoglobulin. Die Thyreoglobulinmoleküle werden in Vesikel verpackt und in den kolloidalen Raum der Schilddrüsenfollikel transportiert. Dort wird Schilddrüsenhormon für mindestens 2 Wochen bevorratet. T3 und T4 werden im Follikel als sterisch links drehende, stoffwechselaktive Formen (LT3, LT4) gespeichert.

Die Abgabe von T4 und T3 in die Zirkulation, auch von etwas Thyreoglobulin, erfolgt durch reverse Endozytose in Kapillaren an der Basis des Thyreozyten. Etwa 10 µg T3 und 100 µg T4 werden täglich in das Blut abgegeben. Die biologische Halbwertszeit von T3 ist 19 h, von T4 190 h. Etwa 25 µg T3 entstehen täglich durch Konversion von T4 zu T3. Bei der Umwandlung des stoffwechselaktiven LT4 in LT3 in den peripheren Geweben entsteht auch Stoffwechsel-inaktives reverse T3 (rT3).

Im peripheren Blut sind 99,5 % der Schilddrüsenhormone an Transportproteine gebunden. Die Bindung von T3 und T4 hat folgende Vorteile:

- Nur geringer renaler Schilddrüsenhormon-Verlust.
- Präsenz eines großen Schilddrüsenhormon-Pools mit Aufrechterhaltung einer konstanten Hormonkonzentration.

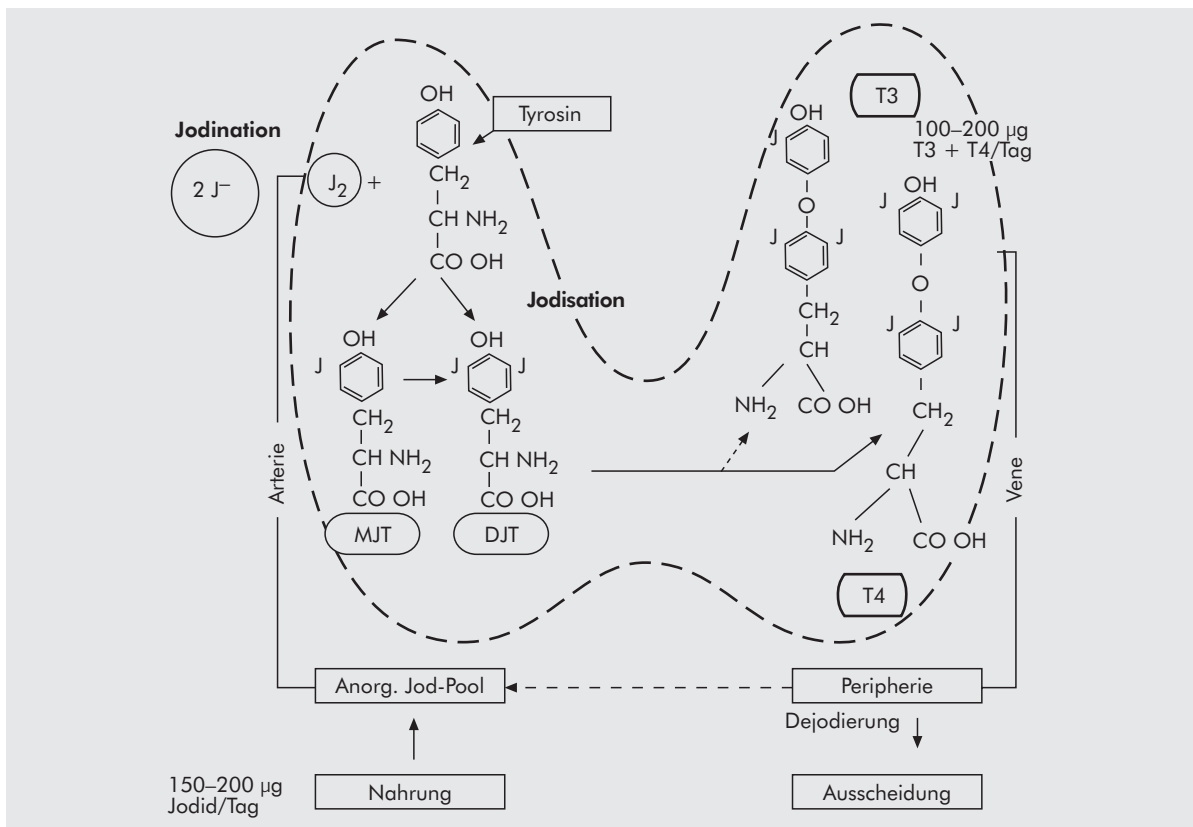


Abbildung 30-11 Intrathyreoidale Hormonjodsynthese. J^- wird zu J_2 oxydiert und an Tyrosin gebunden. Es entstehen 3-Moniodtyrosin (MJT) und 3,5-Diodtyrosin (DJT). Aus beiden Hormonvorläufern werden 3,5,3'-Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (3,5,3', 5'-Tetraiodthyronin; T4) gebildet.

– Gleichmäßige Versorgung aller Gewebe.

Medikamente und der Einfluss anderer Hormone verändern die Synthese und Bindungsaffinität für Schilddrüsenhormone. Es kann so zu Veränderungen der totalen Schilddrüsenhormon-Konzentration im Blut, insbesondere von T4 kommen, ohne dass eine Störung der Schilddrüsenfunktion vorliegt. Etwa 0,3 % des T3 liegen als FT3 vor, 0,03 % des T4 als FT4.

Schilddrüsenhormon-Funktion in den Geweben ^[122]

Der erste Schritt der Schilddrüsenhormonwirkung in den Geweben ist die Bindung an zelluläre Hormonrezeptoren. Diese sind auf der Plasmamembran, in den Mitochondrien und dem Nukleus gelegen und in Form von Bindeproteinen im Zytoplasma (ZBP) (Abb. 30-12). In der Leberzelle sind 15 % des T3 an die Plasmamembran gebunden, 10–15 % an die Mitochondrien und 50 % an ZBP. Es wird angenommen, dass die ZBP eine Rückhaltefunktion für T4 und T3 ausüben und deren Verfügbarkeit für den Nukleus und die Mitochondrien kontrollieren.

T4 muss in T3 umgewandelt werden, damit die Schilddrüsenhormone ihre biologische Funktion an den nukleären Rezeptoren ausüben können. Die Umwandlung von T4 in T3 erfolgt ^[123]:

– In den peripheren Geweben durch eine 5'-Dejodase vom Typ 1 (D1). Bei der Immunhyperthyreose wird durch die Stimulierung des TSH-Rezeptors oder durch Schilddrüsen-stimulierendes Immunglobulin der Anteil von T3 gegenüber T4 erhöht. Das beruht zum einen

auf einer Begünstigung der Jodtyrosin-Kopplungsreaktion für T3, zum anderen auf einer Aktivierung der D1 in der Schilddrüse, woraus eine verstärkte intrathyreoidale Konversion von T4 zu T3 erfolgt. Bei der Non-thyroidal illness ist die Aktivität der D1 vermindert, es resultiert eine niedrige T3-Konzentration (low T3 syndrome).

– Im Gehirn durch eine 5'-Dejodase vom Typ 2 (D2). Die Aufgabe der D2 ist es, die T3-Konzentration in speziellen Geweben wie dem Zentralnervensystem aufrecht zu erhalten, auch wenn ein Jodmangel oder eine Hypothyreose vorliegen.

– In der Haut und der Plazenta durch eine 5'-Dejodase vom Typ 3 (D3). Diese Dejodase transformiert T4 in das inaktive reverse T3 (rT3). In der Schwangerschaft ist der Schilddrüsenhormon-Metabolismus verändert durch eine verstärkte Degradation von T4 zu rT3.

Zur Vermittlung der Schilddrüsenhormonwirkung auf eine Zielzelle werden T4 und T3 in das Zytoplasma transportiert und T4 dort in T3, katalysiert durch die 5'-Dejodase, umgewandelt. T3 gelangt in den Zellkern und bindet an den Thyroid hormone receptor (TR) (Abb. 30-13). TR sind Proteine, die als Nuclear transcription factors (TF) funktionieren. Nach Bindung von T3 regulieren die TR die Gentranskription im Zellkern und vermitteln so die Wirkung von T3. Diese besteht z.B. in der Synthese mitochondrialer Enzyme, wie in Abb. 30-13 aufgezeigt ist.

Die TR besitzen eine zentrale DNA-Bindungsdomäne und eine Bindungsstelle für T3 und binden an Thyroid response elements (TRE) von Zielgenen ^[124].

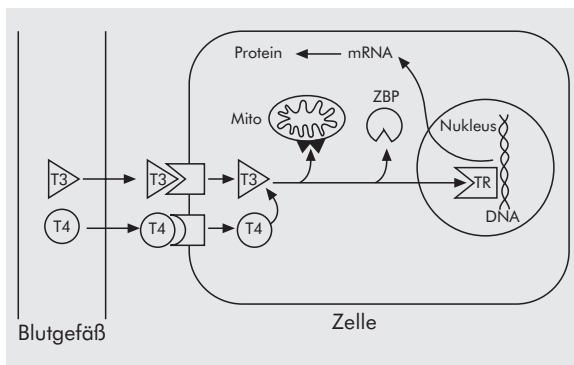


Abbildung 30-12 Zelluläre Bindungsstellen von T3 und T4 an der Plasmamembran, den Mitochondrien (Mito), auf zytosolatischem Bindeprotein (ZBP) und dem nukleären Rezeptor (TR); mit freundlicher Genehmigung und modifiziert nach Lit. /1/.

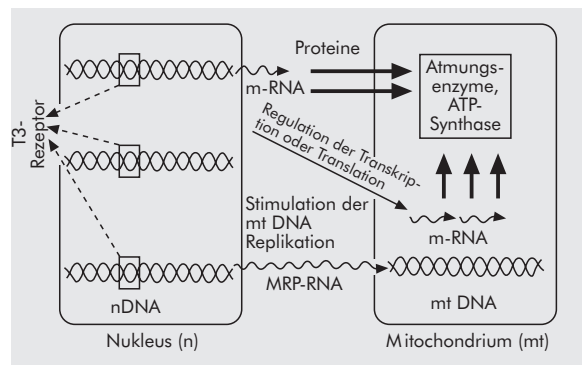


Abbildung 30-13 Regulation der mitochondrialen Enzyminduktion von T3 über den nukleären Rezeptor, modifiziert nach Lit. /1/. Die Bindung von T3 an den nukleären Rezeptor führt:

- Direkt über mRNA zur Synthese von Proteinen.
- Indirekt über eine Regulation von Transkription oder Translation zur Proteinsynthese.
- Zur Stimulation der mitochondrialen (mt) DNA durch die MRP-RNA, einer RNA mit bindungsspezifischer Endoribonuklease-Aktivität.

Die TRE sind Bestandteil der regulatorische Region und kontrollieren die Transkription von Genen, die von T3 reguliert werden. Ein klinischer Marker des T3-Effekts, der die transkriptionale Regulation reflektiert, ist der Anstieg der alkalischen Phosphatase bei der Immunhyperthyreose: Er ist das Ergebnis einer Wirkung von T3 auf die Leber und den Knochen. Die Wirkung von T3 auf die Gentranskription zeigt Abb. 30-14.

Der TR wird von zwei Genen, *TR-α* und *TR-β*, die auf den Chromosomen 3 und 17 gelegen sind, reguliert. Mehr als 30 Mutanten von *TR-β* sind bekannt. Bei der Schilddrüsenhormon-Resistenz liegt eine solche Mutation vor und das T3 wird vom TR nicht mehr effektiv gebunden. Es resultiert eine reduzierte Transkription von Genen, die physiologisch vom T3 aktiviert werden.

Schilddrüsenhormon-Metabolismus /123, 125/

T4 ist quantitativ das Hauptsyntheseprodukt der follikulären Zellen der Schilddrüse und T3 die stoffwechselaktive Form in den peripheren Geweben. Die wichtigsten Reaktionen, sowohl zur Stoffwechselaktivierung als auch zur Inaktivierung, sind Ringdejodierungen (Abb. 30-15). So entsteht das stoffwechselaktive T3 größtenteils durch Außenringdejodierung von T4 im peripheren Gewebe. Inaktiviert werden T3 und T4 durch Innenringdejodierungen.

Durch folgende Reaktionen wird Schilddrüsenhormon inaktiviert:

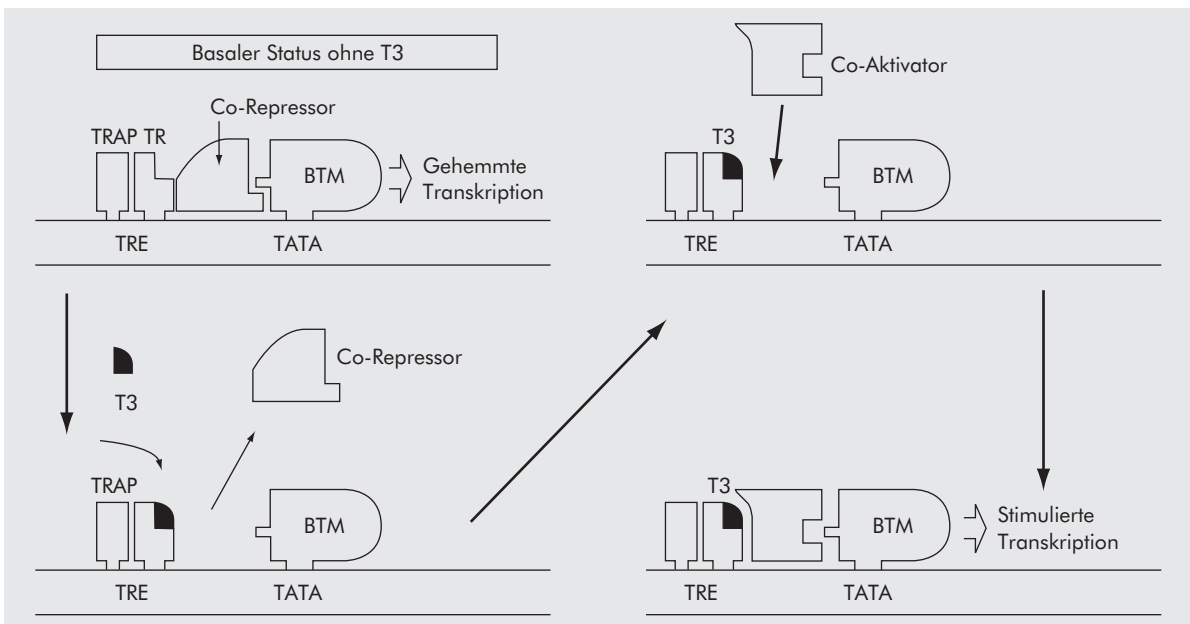


Abbildung 30-14 Wirkung von T3 auf die Gentranskription, mit freundlicher Genehmigung und modifiziert nach Lit. /126/. Schilddrüsenhormon-Rezeptoren (TR) bilden mit Hilfs (auxiliary)-Proteinen (TRAP) Heterodimere. Normalerweise ist das Heterodimer TR-TRAP in Abwesenheit von T3 an das Thyroid responsive element (TRE) gebunden. Dann ist auch die Gentranskription inaktiviert, da ein Co-Repressor an die TR-TRAP und die basale Transkriptionsmaschinerie (BTM) gebunden ist. Die BTM ist ebenfalls an die TATA-Box gebunden. Es handelt sich um denjenigen Ort, an den die RNA-Polymerase bindet und die Transkription beginnt (linkes oberes Bild). Nach Bindung von T3 an TRE verlässt der Co-Repressor das TR-TRAP-Heterodimer (linkes unteres Bild) und ein Co-Aktivatortritt an dessen Stelle (rechtes oberes Bild). Der Co-Aktivatort reagiert mit der BTM und aktiviert die Gentranskription.

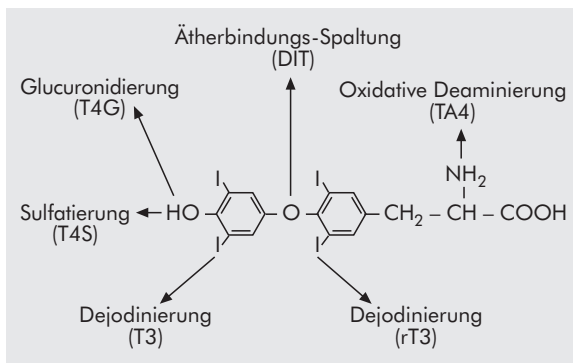


Abbildung 30-15 Wege der Schilddrüsenhormon-Metabolisierung; nach Lit. /123/. G, Glucuronid; S, Sulfat; TA4, Essigsäuremetabolit von T4; DIT, Dijodthyronin; rT3, reverse T3.

– Innenringdejodierung, z. B. von T3 zu 3,3'-Dijodthyronin vermittelt verschiedener Dejodasen. Es handelt sich um integrale Membranproteine, die Thiole als Kofaktoren benötigen. Die Dejodasen enthalten Selenocysteinreste.

– Esterifizierung der phenolischen OH-Gruppe mit Sulfat durch Sulfotransferasen.

– Ätherifizierung der phenolischen OH-Gruppe mit Glucuronsäure durch UDP-Glucuronyltransferasen.

Die Sulfatierung beschleunigt die Dejodierung verschiedener Jodthyronine durch Dejodasen und bewirkt eine irreversible Hormoninaktivierung. Glucuronide werden über die Galle in den Darm ausgeschieden, unterliegen als Zwischenprodukt dem enterohepatischen Kreislauf oder werden mit dem Stuhl ausgeschieden.

Hypothalamisch-hypophysäre thyreoidale Achse ^{/126/}

Der Hypothalamus und der Hypophysenvorderlappen (HVL) kontrollieren die Konzentration von FT4 und FT3 im Blutkreislauf. In den Nucleus paraventricularis gelangendes FT3 oder FT4, letzteres wird, katalysiert durch die 5'-Dejodase Typ 2 in FT3 umgewandelt, erhöhen die intrazelluläre T3-Konzentration, wodurch weniger TRH in das hypothalamisch-hypophysäre Portalsystem abgegeben wird. TRH ist ein Tripeptid, bestehend aus Glutamin, Histidin und Prolin.

Die Freisetzung von TSH aus den thyreotropen Zellen des HVL erfolgt nach Bindung von TRH an seine korrespondierenden Rezeptoren. Es kommt zu einem Ca^{2+} -Influx in die Zellen, wodurch die Calciumphosphatidyl-Kaskade aktiviert wird. Es resultiert die Synthese und Glykosylierung der α - und β -Untereinheiten des TSH und dessen Sekretion. Die Glykosylierung ist für die biologische Aktivität des TSH sehr wichtig.

In die Zirkulation freigesetztes TSH bindet an TSH-Rezeptoren der Schilddrüsenfollikel. Die Wirkung des TSH über seinen Rezeptor auf die Schilddrüsenfollikel wird durch eine TSH-Rezeptor (TSHR)-G-Protein gekoppelte Synthese von intrazellulärem cyclischen Adenosinmonophosphat vermittelt (siehe Abb. 6.2-4).

Nach Bindung von TSH an den Rezeptor werden in Gang gesetzt:

– Die cAMP-regulatorische Kaskade. Diese hat eine positive Wirkung auf das Wachstum der Thyreozyten und die Schilddrüsenhormon-Sekretion.

– Die Phospholipase C-Diacylglycerol-regulatorische Kaskade, sie erfordert eine 5–10-fach höhere TSH-Konzentration, um aktiviert zu werden. Dieser Weg, der die intrazellulären Signale Myoinositol-1,4,5 triphosphat (1,4,5 PIP3) und Diacylglycerol generiert, ist für die Iodination und die Hormonsynthese wichtig.

Der TSH-Rezeptor ist eine wichtige Schaltstelle für das Wachstum der Schilddrüse und die Regulation der Hormonsynthese. Mutationen im TSH-Rezeptorgen können die Aktivität des Rezeptors erhöhen oder vermindern. Eine Verminderung der Funktion tritt auf bei der P162A-Mutation und der I167N-Mutation, der Rezeptor bleibt ausgeschaltet. Eine erhöhte Funktion liegt demgegenüber vor, wenn durch Mutationen der Rezeptor angeschaltet bleibt. Das ist z. B. bei 80 % der Patienten mit toxisch nodulären Adenomen der Fall.

Literatur

1. Soboll S. Thyroid hormone action on mitochondrial energy transfer. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1144: 1–16.
2. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 1091–6.
3. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine Reviews* 2010; 31: 139–70.
4. Demers LM. Thyroid disease: pathophysiology and diagnosis. *Clin Lab Med* 2004; 24: 19–28.
5. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminescence thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 456.
6. Hillenrichs H, Emrich D. Euthyroid goitre with and without functional anatomy: a comparison. *Nuklearmedizin* 1998; 37: 95–100.
7. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996; 128: 548–54.
8. Williams F, Hume R. The measurement, definition, etiology and clinical consequences of neonatal transient hypothyroxinaemia. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 7–22.
9. Roth C, Meller J, Bobrzik S, Thal H, Kuhlenkampff D, Lakomak M, Zappel H. Iodine supply in newborns and infants – a comparative study of iodine intake and iodine excretion of children and their mothers. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: 321–5.
10. Williams FL, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in preterm infants: association with postnatal illness and drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5954–63.
11. Verhecke P. Free triiodothyronine concentration in serum of 1050 euthyroid children is inversely related to their age. *Clin Chem* 1997; 43: 963–7.
12. Banfi G, Pontillo M, Marinelli M, Dolci A, Roi, GS. Thyrotropin and free thyroid hormones in athletes during and after ultra-endurance sport performances. *J Clin Ligand Assay* 1998; 21: 331–4.
13. Mooradian AD, Wong NCW. Age-related changes in thyroid hormone action. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 451–61.
14. Weissel M. Disturbances of thyroid function in the elderly. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 16–20.
15. Glinoeer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinol & Metab* 2004; 18: 133–52.
16. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, et al. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 570–4.
17. Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 21–5.

18. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 509–14.
19. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (first- and second trimester evaluation of risk for aneuploidy) research consortium study. *Am J Obstet & Gynecology* 2008; 199: 62e1–62e6.
20. Haddow JE. The new Amercin thyroid association guidelines for thyroid disease during pregnancy and postpartum: a blueprint for improving prenatal care. *Thyroid* 2011; 21: 1047–1125.
21. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Best Practice & Research in Clinical Endocrinology* 2001; 15: 452–64.
22. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrin Metab Clin North Am* 2001; 30: 245–64.
23. De Groot L. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin* 2006; 22: 57–86.
24. Rudorff KH, Herrmann J, Strohmeier G, Krüskemper HL. Schilddrüsenfunktionsparameter bei Lebererkrankungen. *Med Welt* 1978; 48: 1889–92.
25. Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 503–15.
26. Choncol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1296–1300.
27. Kucharz EJ. Thyroid disorders in patients with progressive systemic sclerosis: a review. *Clinical Rheumatology* 1993; 12: 159–61.
28. Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, et al. Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biologic activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 989.
29. Beck-Peccoz P, Bruckner-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996; 17: 610.
30. Olateju TO, Vanderpump MPJ. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 431–40.
31. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and the American association of clinical endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593–641.
32. Cale A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Laurberg P. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 801–9.
33. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrin Metab Clin North Am* 1998; 27: 73–89.
34. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. *Endocrin Metab Clin North Am* 1998; 27: 151–68.
35. Lamberg BA. Iodine deficiency disorders and endemic goiter. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 1–8.
36. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 76–131.
37. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab North Am* 2006; 35: 663–86.
38. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1–8.
39. Stagnaro-Green, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–1121.
40. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260–5.
41. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1769–76.
42. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrin Metab Clin North Am* 2000; 29: 357–74.
43. Stagnaro-Green A. Recognizing, understanding, and treating postpartum thyroiditis. *Endocrin Metab Clin North Am* 2000; 29: 417–42.
44. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.
45. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American thyroid association. *Thyroid* 2009; 19: 565–612.
46. Burke MD. Selected endocrine test strategies. *Clin Lab Med* 2002; 22: 421–34.
47. Weetman AP. The laboratory diagnosis of thyroid disease. IFCC Information Service. IFCC Technical Secretariat.
48. Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten. Empfehlung zur Qualitätssicherung. *Internist* 1997; 38: 177–85.
49. Tews MC, Shah SM, Gossain VV. Hypothyroidism: mimicker of common complaints. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 649–67.
50. Dunn JT, Medeiros-Neto GA. Endemic goiter and cretinism: continuing threats to the world health. In: Pan American Health Organization. New York: WHO 1974: Scientific Publication 292.
51. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos T, Levi EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Int Med* 2000; 160: 1573–5.
52. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, MacKenzie F, Beckett GF, Wilkinson E. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clin Chem* 1995; 41: 367–74.
53. Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene. Elecsys Schilddrüsen-Tests. Edition Roche Diagnostics, 2004.
54. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–99.
55. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 51: 1480–6.
56. Chatterjee S, O'Malley BP, Price DE, Fielding AM, Aitken R. Low but detectable serum thyroid-stimulating hormone concentrations in ambulant subjects not receiving thyroxine. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 639–42.
57. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009; 16: 1065–72.
58. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel SJ, Jaume JC, et al. High serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 809–14.
59. Waise A, Price HC. The upper limit of reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 93–8.
60. Demers L, Spencer C. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and

- monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry, 2002. www.aacc.org/sitecollectiondocuments/NACB/LMPG/thyroid/
61. Volzke H, Alte D, Kohlmann T, et al. Reference intervals of thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2005; 15: 279–85.
 62. Delange F. Neonatal screening for hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48: 51–61.
 63. Marucci G, Faustini-Fustini M, Righi A, Pasquini E, Frank G, Agati R, Foschini MP. Thyrotropin-secreting pituitary tumours: significance of atypical adenomas in a series of 10 patients and association with Hashimoto thyroiditis as a cause of delay diagnosis. *J Clin Pathol* 2009; 62: 455–9.
 64. Benhadi M, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985–91.
 65. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 403–8.
 66. Heinze HG. Diskrepanz zwischen peripheren Schilddrüsenhormonwerten und TSH-Spiegel. *Dtsch Med Wschr* 1995; 120: 1639–40.
 67. Feldkamp J, Röher HD, Scherbaum WA. Rezidivprophylaxe und medikamentöse Therapiestrategien nach Operation an der Schilddrüse. *Dtsch Arztebl* 1998; 95: A-2324–8.
 68. National Academy of Clinical Biochemistry 2004. http://www.nacb.org/Impg/thyroid_Impg_pub.stm
 69. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1743–9.
 70. Bschor T, Bauer M. Schilddrüsenfunktion bei Lithiumbehandlung. *Nervenarzt* 1998; 69: 189–95.
 71. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1342–5.
 72. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009; 19: 391–4.
 73. Yandell SD, Harvey WC, Fernandes RJ, Barr PW, Feldman M. Radioiodine studies, low serum thyrotropin, and influence of statin drugs. *Thyroid* 2008; 18: 1039–42.
 74. Beckett G, MacKenzie F. Thyroid guidelines – are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 203–8.
 75. Thienpont LM, van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC working group for standardization of thyroid function tests; part I: thyroid stimulating hormone. *Clin Chem* 2010; 56: 902–11.
 76. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996; 42: 140–5.
 77. Marqusee E, Haden ST, Uttinger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrin Metab Clin North Am* 1998; 27: 37–49.
 78. Russell W, Harrison RF, Smith N, Darzy K, Shalet S, Weetman AP, Ross RJ. Free thyroxin has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2300–6.
 79. Koliakos G, Gaitatzi M, Grammaticos P. Stability of serum TSH concentration after non refrigerated storage. *Panminerva Medica* 1999; 41: 99–101.
 80. Midgley JEM. Direct and indirect free thyroxin assay methods: theory and practice. *Clin Chem* 2001; 47: 1353–63.
 81. Liappis N, Schlebusch H, von Perjés M, Berg I. Referenzwerte für die Konzentration des freien Thyroxins, des freien Trijodthyronins und des Thyroxin-bindenden Globulins im Blutserum euthyreoter Kinder. *Klin Pädiat* 1991; 203: 113–5.
 82. Grüning T, Zöphel K, Wunderlich G, Franke WG. Influence of female sex hormones on thyroid parameters determined in a thyroid screening. *Clin Lab* 2007; 53: 547–53.
 83. Kahric-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007; 17: 303–11.
 84. Fischer DA. Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) states in premature and sick neonates. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 1297–1312.
 85. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787–95.
 86. Kahaly GJ, Dietlein M, Gärtner R, Mann K, Dralle H. Amiodaron und Schilddrüsenfunktion. *Dt Arztebl* 2007; 104: A 3550–5.
 87. Uy HL, Reasner II CA. Elevated thyroxine levels, in an euthyroid patient. *Postgrad Med* 1994; 96: 195–202.
 88. Thienpont LM, van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC working group for standardization of thyroid function tests; part 2: free thyroxine and free triiodothyronine. *Clin Chem* 2010; 56: 912–20.
 89. Sapin R. Serum thyroxine binding capacity-dependent bias in five free thyroxine immunoassays: assessment with serum dilution experiments and impact on diagnostic performance. *Clin Biochem* 2001; 34: 367–71.
 90. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Lauberg P. Narrow individual variants in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068–72.
 91. Gledening P, Siriwardhana D, Hoad K, Musk A. Thyroxine autoantibody interference is an uncommon cause of inappropriate TSH secretion using the Immulite 2000 assay. *Clin Chim Acta* 2009; 403: 136–8.
 92. Klee GG. Clinical usage recommendations and analytic performance goals for total and free triiodothyronine measurements. *Clin Chem* 1996; 42: 155–9.
 93. Woeber KA. Triiodothyronine production in Grave's hyperthyroidism. *Thyroid* 2006; 16: 687–90.
 94. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Georgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 265–9.
 95. The National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. Edition der NACB.
 96. Song SH, Kwak IS, Lee DW, Kang YH, Seong EY, Park JS. The prevalence of low triiodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid-stimulating hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1534–8.
 97. Vogeser M, Jacob K. Measurement of free triiodothyronine in intensive care patients – comparison of two routine methods. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 873–5.
 98. Horn K, Kubiczek T, Pickardt CR, Scriba PC. Thyroxine-binding globulin (TBG): preparation, radioimmunoassay and clinical significance. *Klin Wschr* 1977; 55: 881–94.
 99. Noguchi T, Miki T, Takamatsu J, Nakajima T, Kumahara Y. Mass screening for complete deficiency of thyroxine-binding globulin in adult Japanese by comprehensive health examination. *Internal Medicine* 1996; 35: 266–9.
 100. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 697–725.
 101. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 687–96.

102. Schott M, Seißler J, Scherbaum WA. Diagnostik bei autoimmunem Schilddrüsenerkrankungen. *J Lab Med* 2006; 34: 254–7.
103. Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 36–42.
104. Okosieme OE, Evans C, Moss L, Parkes AB, Kuvera LD, Premawardhana E, et al. Thyroglobulin antibodies in serum of patients with differentiated thyroid cancer: relationship between epitope specificities and thyroglobulin recovery. *Clin Chem* 2005; 51: 729–34.
105. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrin Metab Clin North Am* 2001; 30: 315–37.
106. Tozzoli R, Villalta T, Kodermaz G, Bagnasco M, Tonutti E, Bizzaro N. Autoantibody profiling of patients with autoimmune thyroid disease using a new multiplexed immunosay. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 837–42.
107. Ohtaki S, Nakagawa H, Nakamura M, Kotani T. Thyroid peroxidase: experimental and clinical integration. *Endocrine J* 1996; 43: 1–14.
108. Feldt Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996; 42: 160–3.
109. Torrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement. *Endocrin Metab Clin North Am* 2001; 30: 429–67.
110. Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Salvagno G, Pichiri I, Franchini M, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 167–71.
111. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *Pediatrics* 2009; 155: 51–5.
112. Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C, Faust M, et al. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid* 2008; 18: 755–60.
113. Vestgaard M, Ringholm Nielsen L, Rasmussen AK, Damm P, Mathiesen ER. Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome. *Acta Obstet et Gynecol* 2008; 87: 1336–42.
114. Schott M, Feldkamp J, Bathan C, Fritzen R, Scherbaum WA, Seissler J. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation. *Horm Metab Res* 2000; 32: 429–35.
115. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two binding assays. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 381–90.
116. Hermsen D, Liu C, Domberg J, Graeber C, Feldkamp J, Duan Y, et al. Comparison of a solid phase human- versus porcine-thyrotropin receptor-based immunoassay for the measurement of thyrotropin receptor antibodies in patients with thyroid diseases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116 (Suppl. 1): 559–63.
117. Schott M, Hermsen D, Broeker-Preuss M, Casati M, Mas JC, Eckstein A, et al. Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves disease (GD): an international multicentre trial. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 566–73.
118. Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, Feldkamp J, Willenberg HS, Scherbaum WA, Seissler J. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves disease. *Horm Metab Res* 2004; 36: 92–6.
119. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Grave's ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3464–70.
120. Fielding AM. Prevalence of serum autoantibody binding of Amerlex thyroxine analog. *Clin Chem* 1984; 30: 501–2.
121. Larsen RP, Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW (eds). *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1992; 357–487.
122. McNabb FMA. Thyroid hormones, their activation, degradation and effects on metabolism. *J Nutr* 1995; 125: S1773–S1776.
123. Motomura K, Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *Endocrin Metab Clin North Am* 1998; 27: 1–23.
124. Graves PN, Davies TF. New insights into the thyroid-stimulating hormone receptor. *Endocrin Metab Clin North Am* 2000; 29: 267–286.
125. Visser JT. Pathways of thyroid hormone metabolism. *Acta Med Austriaca* 1996; 23: 10–16.31.
126. Winter WE, Signorio MR. Review: Molecular thyroidology. *Ann Clin Lab Sci* 2001; 31: 221–44.