

## Labordiagnostischer Leitfaden zur Abklärung von Funktionsstörungen und Erkrankungen der Schilddrüse

Christian Bieglmayer<sup>1</sup>, Wolfgang Buchinger<sup>3</sup>, Manuela Födinger<sup>1</sup>, Mathias M. Müller<sup>1</sup>, Pranav Sinha<sup>1</sup>, Marietta Vogl<sup>1</sup>, Michael Weissel<sup>2</sup> und Wolfgang Zechmann<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie, Wien, Österreich

<sup>2</sup>Österreichische Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel, Wien, Österreich

<sup>3</sup>Österreichische Gesellschaft für Nuklearmedizin, Wien, Österreich

### Definitionen und Abkürzungen

CCH	C-Zell Hyperplasie
CE	Zertifiziertes Europäisches Produkt
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
HCG	Humanes Choriongonadotropin
IMA	Immunometrischer Assay
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
OG	Obergrenze des Referenzbereichs
RIA	Radioimmunoassay
SD	Schilddrüse
TG	Thyreoglobulin
TG-AK	Thyreoglobulin Antikörper
TPO-AK	Thyreoperoxidase Antikörper (früher „mikrosomales Antigen“)
TSH	Thyreoidale stimulierende Hormone
TSH-R	TSH-Rezeptor
TR-AK	TSH-Rezeptor Antikörper
UG	Untergrenze des Referenzbereichs

#### *Latente Funktionsstörung*

= subklinische Funktionsstörung: periphere Hormonwerte im Referenzbereich, TSH erhöht oder erniedrigt.

#### *Funktionale Sensitivität*

Niedrigste gemessene Konzentration, bei der das Testsystem reproduzierbare Resultate liefert (der Variationskoeffizient bei Testansätzen an verschiedenen Tagen muss <20% sein).

#### *„High dose hook“ Effekt*

Falsch niedrige Resultate eines Immunoassays verursacht durch extrem hohe Analytkonzentrationen (Antigenüberschuss).

### 1. Ziel des Leitfadens

#### *Ziel*

Ziel dieses interdisziplinären Leitfadens ist der Nachweis bzw. der Ausschluss von Funktionsstörungen und

Erkrankungen der Schilddrüse mittels rationeller Labordiagnostik.

#### *Zielgruppe*

Der Leitfaden soll alle Ärzte vor allem der Fachrichtungen Labordiagnostik, Innere Medizin, Endokrinologie, Nuklearmedizin und Allgemeinmedizin sowie Entscheidungsträger der Sozial- und Privatversicherungen ansprechen.

### 2. Einleitung – Überblick

Schilddrüsenerkrankungen sind durch Veränderungen der Morphologie und/oder der Organfunktion gekennzeichnet. Aus diesem Grunde muss eine rationale Diagnostik zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Funktionsstörungen unterscheiden.

*Eine normale Schilddrüsenfunktion schließt eine Schilddrüsenerkrankung nicht aus.*

Da Schilddrüsenerkrankungen/Dysfunktionen das häufigste endokrinologische Problem darstellen, ist eine für den klinischen Alltag einfach anwendbare, effektive, kostenorientierte Strategie für die Entdeckung, die diagnostische Abklärung und das therapeutische Monitoring, unerlässlich.

#### *Klinische Zustandsbilder und Pathophysiologie*

Siehe Tabellen 1 und 2.

#### *Epidemiologie*

Die Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der allgemeinen Bevölkerung der USA und Englands wird auf ca. 0,5–2,3% geschätzt. Bei über 60-Jährigen steigt die Prävalenz auf 12–15%. Bei über 60-jährigen hospitalisierten Patienten liegt die Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei 15–18% [2, 3].

Die Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Regionen mit ausreichender Jodversorgung unterscheidet sich von Jodmangelregionen. Ein Vergleich der unterschiedlichen Studien ist schwer durchführbar, da sich die Methoden im Laufe der Zeit geändert haben und Selektionen

**Tabelle 1.** Einteilung der Schilddrüsenerkrankungen (nach Sektion Schilddrüse der DGN 2003) [1]

Struma	Schilddrüsenentzündungen
A. Befunddeskription	1. akute Thyreoiditis
a. entop (im Halsbereich)	eitrig
α. diffus	nicht eitrig (z.B. radiogen)
β. einknotig	2. akut-subakute Thyreoiditis de Quervain
γ. mehrknotig	3. chronische Thyreoiditis
b. dystop	Immunthyreoiditis
α. intrathorakal	Struma lymphomatosa Hashimoto
β. Zungengrundstruma	atrophische Thyreoiditis
	Morbus Basedow
	invasive-sklerosierend (Riedel-Struma)
	spezifische Entzündung (z.B. Tbc, Sarkoidose)
	4. andere Schilddrüsenentzündungen (sg. „silent“ od. „postpartale“ Thyreoiditis)
B. Pathogenese	I. epitheliale Tumore
1. Jodmangel	A. benigne
2. strumigene Substanzen	1. follikuläres Adenom
3. Autonomie	2. andere
4. Zystenbildung durch Blutung nach Trauma	B. maligne
5. Immunthyreopathien	1. follikuläres Karzinom
6. andere Entzündungen	2. papilläres Karzinom
7. Schilddrüsentumore	3. medulläres Karzinom
8. neoplastische Produktion von TSH oder TSH-ähnlichen Aktivitäten	4. undifferenzierte Karzinome
9. Akromegalie	5. andere
10. Jodfehlverwertung	II. nicht epitheliale Tumore
11. Hormonresistenz	A. benigne
12. Befall der Schilddrüse durch extra-thyreoidale bzw. systemische Erkrankungen	B. maligne
13. andere Ursachen	III. maligne Lymphome
	IV. andere
	V. unklassifizierte Tumore
	VI. „tumor-like lesions“

**Tabelle 2.** Einteilung der Schilddrüsenfunktionsstörungen (nach Sektion Schilddrüse der DGN 2003) [1]

Hypothyreose	Hyperthyreose
1. Neugeborenen-Hypothyreose	1. bei Immunthyreopathie
1.1. angeboren (irreversibel)	1.1. bei Morbus Basedow
1.1.1. bei Schilddrüsenaplasie	1.2. bei anderen Immunkrankheiten
1.1.2. bei Schilddrüsendysplasie	(zB. Hashimoto-Thyroiditis)
1.1.2.1. entop	2. bei anderen Entzündungen
1.1.2.2. ektop	3. bei funktioneller Autonomie
1.1.3. bei Jodfehlverwertung	3.1. disseminiert
1.1.4. bei peripherer Hormonresistenz	3.2. unifokal (so genanntes autonomes Adenom)
1.1.5. bei TSH-Mangel	3.3. multifokal
1.2. intrauterin erworben	4. bei Neoplasien
(zB. durch Iodmangel, Iodexzess, immunogen)	4.1. Adenome
2. postnatal erworben	4.2. Karzinome
2.1. primär (mit und ohne Struma)	5. durch TSH oder TSH-ähnliche Aktivitäten
2.1.1. entzündlich	5.1. hypophysär
2.1.2. postoperativ	5.2. paraneoplastisch
2.1.3. nach Strahlenbehandlung	6. bei Iodexzess
2.1.4. durch strumigene Substanzen	7. durch exogene Hormonzufuhr – (Thyreotoxicosis factitia)
2.1.5. bei extremem Iodmangel	
2.1.6. anderer Art	
2.2. sekundär (hypophysär bzw. hypothalamisch)	
3. periphere Hormonresistenz	

tionskriterien und Definitionen wie Prävalenz oder Inzidenz nicht durchgehend von allen Autoren verwendet wurden.

**Jodsupplementierung:** Bis 1963 zählte Österreich zu den Jodmangelgebieten. Infolgedessen wurde mit der Supplementierung des Kochsalzes mit 10 mg Kaliumjodid/kg Salz begonnen. Zwanzig Jahre nach der Einführung dieser Maßnahme zeigten Schulkinder noch immer einen Jodmangel Grad I bis II und eine Jodmangelstruma in über 10% des untersuchten Kollektivs: Eine Supplementierung mit mindestens 15 – höchstens 20 mg Kaliumjodid / oder Kaliumjodat/kg Vollsatz wurde 1990 und 1999 per Gesetz geregelt [4, 5].

**Struma:** Bei Erwachsenen ist die Struma diffusa am häufigsten bei jungen Frauen (16%), möglicherweise auf Grund eines relativen Jodmangels vor allem in der Schwangerschaft. Die Prävalenz sinkt mit dem Alter (<10%). Jene der nodulären Struma steigt von 5% bei jungen Frauen auf 9% bei älteren Frauen. Strumen treten bei Männern seltener auf [6].

**Hyperthyreose:** In Ländern mit ausreichender Jodversorgung sind hauptsächlich Autoimmunprozesse für das Auftreten von Strumen verantwortlich. In der Literatur wird die Prävalenz für eine klinisch manifeste Hyperthyreose in Gegenden mit ausreichender Jodversorgung mit 2% und für eine latente Hyperthyreose mit 6% angegeben [7]. Bei einem Wechsel von einer Jodmangelgegend zu einer Gegend mit ausreichender Versorgung durch Salzsupplementierung findet man ein Ansteigen der Inzidenz der Hyperthyreose bis zu 4 Jahre nach Beginn der erhöhten Jodierung von Kochsalz [8]. Dieser Effekt ist bei autonomen toxischen Schilddrüsenadenomen vorübergehend. Seit 1995 liegen in Österreich keine neueren Daten vor.

**Hypothyreose:** Die Prävalenz und Inzidenz variieren, je nachdem, ob nur klinisch manifeste oder auch latente Formen eingeschlossen sind und ob nur neu oder auch früher diagnostizierte Erkrankungen berücksichtigt werden. Die Werte für eine Hypothyreose (erhöhtes TSH) werden in den USA mit 5% bzw. 15% angegeben, wobei die höchste Inzidenz bei Frauen älter als 60 Jahre berichtet werden [7, 9].

**Autoimmunthyreoiditis:** Schilddrüsen-Autoantikörper und eine histopathologisch dokumentierte lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse sind viel häufiger in Gegenden mit ausreichender Jodversorgung (4,6% bei Frauen, 1,1% bei Männern) als in Jodmangelregionen [7, 10, 11].

**Schilddrüsenkarzinome:** Die meisten Studien konnten zeigen, dass sich in Jodmangelregionen die Histologie der Schilddrüsenkarzinome anders verhält als in Regionen mit ausreichender Jodversorgung, in denen es eine Tendenz zu prognostisch günstigeren Formen gibt. Das Verhältnis von papillären zu follikulären Schilddrüsenkarzinomen reicht von 6,5:1 bis 3,4:1 in Gegenden mit guter Jodversorgung und reduziert sich auf 3,7:1 bis 1,6:1 in Regionen mit mittelmäßiger Jodversorgung. In

Jodmangelregionen wird ein Verhältnis von 1,7:1 bis 0,19:1 [5, 12, 13] beschrieben. Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms betrug in Österreich im Jahre 2002 1,65% der Krebserkrankungen. Insgesamt wurden 576 Fälle von Schilddrüsenkarzinomen registriert; der Anteil pro 100.000 Erkrankter betrug bei den Frauen 9,9 und bei den Männern 4,1 [14].

### 3. Laboruntersuchungen zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

#### 3.1 Zusammenfassung

- Wer soll untersucht werden?
  - Neugeborene (Screening)
  - Asymptomatische Erwachsene\*
    - älter als 50 Jahre
    - familiäre Schilddrüsenanamnese
    - hospitalisierte Patienten
    - vor Jod-Exposition
  - Symptomatische Erwachsene
    - Hypothyreoseverdacht
    - Hyperthyreoseverdacht
    - Autoimmunerkrankung
    - Unerfüllter Kinderwunsch bei Frauen
    - Ovarialzyste, Hyperprolaktinämie, Hyperandrogenämie
    - Post Partum
    - Depression
    - Demenz
    - Abnorme Lipide
    - Unklare Beschwerden (Leistungsminderung, Herzrhythmusstörung)
- Eingangsdiagnostik
  - TSH
    - Konsequenz
      - TSH im Referenzbereich, keine weitere in vitro Funktionsdiagnostik
      - TSH > 3,0 mU/L → Kontrolle und Abklärung Hypothyreose
      - TSH < 0,3 mU/L → Kontrolle und Abklärung Hyperthyreose

#### 3.2 Diagnosebaum

Siehe Abb. 1

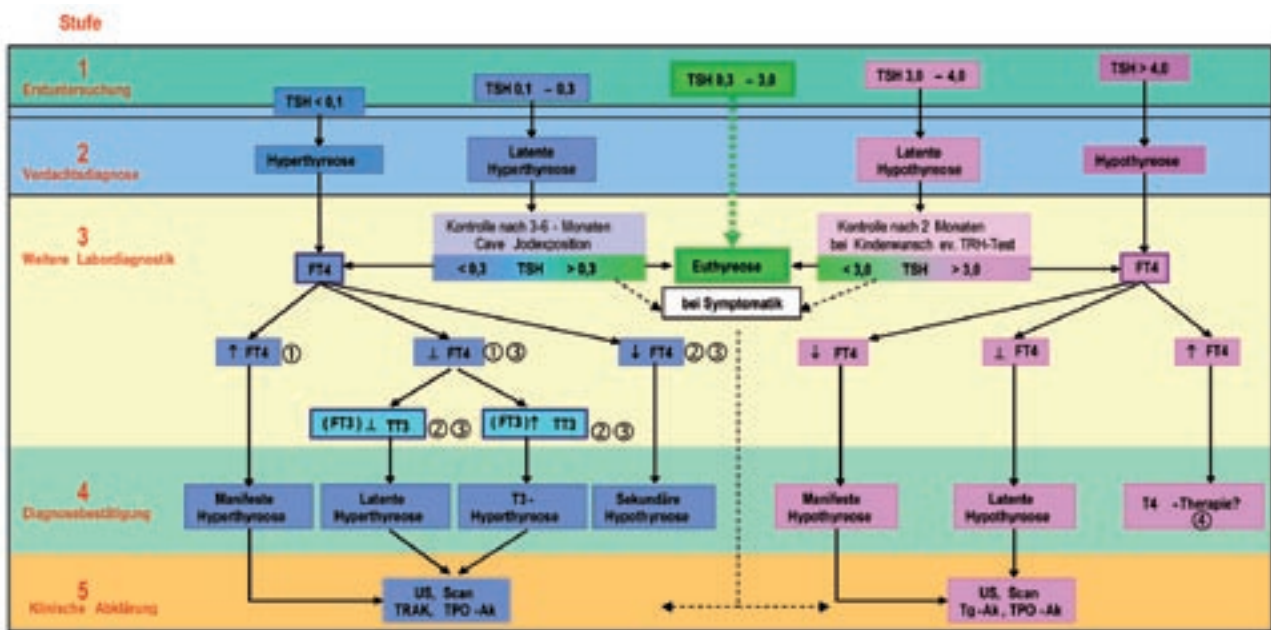
### 4. Beschreibung der Analyte

#### 4.1 Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH)

##### Eigenschaften und Analyse

Das Hypophysenhormon TSH ist ein heterodimeres Glykoprotein, das aus zwei nicht kovalenten Proteinketten aufgebaut ist. Die  $\beta$ -Ketten von TSH, der Gonadotropine und des HCG haben idente Strukturen, während ihre un-

\* Ein Screening asymptomatischer Erwachsener wird in der Literatur kontroversiell bewertet: Als nicht gerechtfertigt sehen es Vanderpump et al. [15] an. Ein Screening ab 35 bzw. 50 Jahren und besonders bei Frauen befürworten Ladenson et al, Helfand et al. und Cooper [16–18].



**Abb. 1.** Stufendiagnostik bei Verdacht auf Schilddrüsenerkrankungen. 1 T4-Medikation? 2 T3/T4-Kombinationstherapie? T3-Therapie? 3 Anfangsphase einer Thyreostatika Therapie? 4 sehr selten: sek.Hyperthyreose, periphere Hormonresistenz?

verschiedlichen  $\beta$ -Ketten die verschiedenen Funktionen und immunologischen Eigenschaften dieser Hormone begründen. Verschiedene Glykosylierungsmuster der Proteinketten führen zu zahlreichen Isoformen.

Heute wird TSH mit automatisierten Immunoassays unter Verwendung monoklonaler bzw. affinitätsgereinigter polyklonaler Antikörper mit Luminiszenz- oder Fluoreszenz-Markierung analysiert. Nur neue Generationen von Assays – „third generation assays“ – weisen auch im sehr niedrigen Konzentrationsbereich eine akzeptable Präzision auf.

Die funktionale Sensitivität der TSH Labormethode soll  $\leq 0,02$  mU/L betragen und das primäre Kriterium zur Wahl eines Tests darstellen.

Die Richtigkeit muss täglich mit mindestens zwei Kontrollproben im niedrigen ( $< 0,1$  mU/L) und im höheren Konzentrationsbereich (3,0–4,0 mU/L) überprüft werden.

**Referenzbereiche für Erwachsene**

Für die klinische Praxis können Geschlechts- und ethnische Unterschiede ignoriert werden.

Zur Überprüfung/Erstellung von Referenzbereichen sollen mehr als 20/120 Probanden mit normalen TPO- und TG-AK-Spiegeln, ohne SD-Dysfunktion (negative (Familien-) Anamnese), ohne sichtbare oder palpable Struma, mit echonormaler Schilddrüsenstruktur und ohne Medikation ausgewählt werden [19]. Als Referenzbereiche sind die 2,5 und die 97,5 Perzentile anzugeben [20].

Referenzbereiche sind generell methodenabhängig [21].

Die Referenzbereiche von 7 gängigen Routinemethoden liegen nach Angaben der Hersteller zwischen 0,27 und 5,1 mU/ml (Tabelle 3) Erwähnenswert ist, dass die Kollektive in denen diese Referenzbereiche erhoben wurden, die oben angegebenen strengen Kriterien [19] meist nicht erfüllen. Es liegen derzeit 3 Studien vor, in denen Referenzbereiche in entsprechend exakt definierten Popu-

lationen erhoben wurden [11, 22, 23]. Weil Patienten mit TSH im oberen Referenzbereich häufiger TPO Antikörper und eine höhere Prävalenz für Hypothyreose aufweisen (vergleiche Abb. 4), wurde eine TSH Obergrenze von 2,5 mU/ml befürwortet [24, 25] Auf Grund gegenteiliger Meinungen über die Notwendigkeit einer Behandlung von subklinischer Hypothyreose [17, 18] plädieren andere Experten für die Beibehaltung einer Obergrenze von 4–5 mU/ml [26, 27].

Wir empfehlen für TSH einen Referenzbereich für Erwachsene von 0,3–3,0 mU/L, Expertenmeinung in Übereinstimmung mit der American Association of Clinical Endocrinologists [28].

Besonders die Untergrenzen weisen erhebliche Unterschiede auf. Die verschiedenen Referenzbereiche von TT4 weichen am geringsten voneinander ab.

**Referenzbereiche für Kinder**

Neugeborene und Kinder (Tabelle 4) weisen deutlich höhere Referenzbereiche auf. Erst nach der Pubertät werden die Spiegel der Erwachsenen erreicht.

**Präanalytische Faktoren**

Bei der Blutabnahme ist auf die zirkadiane Rhythmik des TSH zu achten. Spitzenwerte werden nachts erreicht. Blut für Verlaufskontrollen soll zur gleichen Tageszeit abgenommen werden.

TSH besitzt eine gute Stabilität. Über Tage bzw. Monate sollen die vom Blutkuchen abgetrennten Proben nach Zentrifugation gekühlt bei 4°C (bis zu 1 Woche) bzw. eingefroren gelagert werden.

**Störfaktoren**

Hinsichtlich testspezifischer Interferenzen (Hämolyse, Lipidämie, Hyperbilirubinämie, EDTA, Heparin, Ci-

**Tabelle 3.** Referenzbereichsangaben von SD-Hormonen verschiedener Test-Hersteller (Stand 2008)

Erwachsene	Elecsys 2010/ Modular 170 (Roche)		Advia Centaur (Siemens)		Immunité 2000 (Siemens)		Dimension VISTA (Siemens)		Architect (Abbott)		AxSYM (Abbott)		IMX (Abbott)		Mittelwert		Standard- abweichung		Variations- koeffizient	
	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis
TSH mIU/L	0,27	4,20	0,35	5,50	0,40	4,00	0,36	3,74	0,35	4,94	0,49	4,67	0,47	5,01	0,38	4,58	0,08	0,63	19%	8%
T3 nmol/L	1,27	3,07	0,92	2,79	1,26	2,76	1,10	2,90	0,89	2,45	1,22	2,29	1,17	2,18	1,12	2,63	0,16	0,33	20%	10%
T4 nmol/L	59	154	58	140	67	161	60	171	63	151	58	154	58	154	60	155	3,4	9,5	6%	5%
FT3 pmol/L	3,95	6,80	3,50	6,50	2,77	6,47	3,30	6,10	2,63	5,71	2,23	5,36	2,59	5,45	3,00	6,06	0,60	0,56	21%	10%
FT4 pmol/L	12,0	22,0	11,5	22,7	10,3	24,5	9,8	18,8	9,0	19,0	9,1	23,8	9,1	23,8	10,1	22,1	1,2	2,3	14%	16%

trat, Biotin, etc.) müssen die Empfehlungen der Hersteller beachtet werden. Bei Verdacht auf Interferenzen können eine Überprüfung der Verdünnungslinearität und/oder Vergleiche mit Tests anderer Hersteller hilfreich sein.

Obwohl die Immunoassays meist Entstörreagenzien enthalten, können in seltenen Fällen heterophile Antikörper oder HAMA falsch hohe Ergebnisse verursachen [20]. Bei seltenen Erkrankungen wie zentraler Hypothyreose oder Thyreotropinome werden atypisch glykosylierte und biologisch inaktive Isoformen gebildet. Extrem selten sind auch endogene Antikörper gegen TSH [30] In diesen Fällen wird die TSH Konzentration meist überschätzt.

4.1.1 TRH-Test

Eigenschaften des TRH

Das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) wird im paraventriculärem Nucleus des Hypothalamus synthetisiert und bewirkt die Freisetzung von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen. Das zirkulierende TSH stimuliert die SD zur Bildung und Sekretion von SD-Hormonen, die ihrerseits eine Rückkoppelungshemmung auf die Hypophyse und den Hypothalamus ausüben. Dieser hypothalamisch-hypophysäre-thyreoidale Regelkreis kann mittels TRH Test überprüft werden.

Testdurchführung:

Nach einer Blutabnahme zur Messung des basalen TSH-Wertes folgt die intravenöse Gabe von TRH (200 bis 400 µg bei Erwachsenen; 7 µg/kg Körpergewicht bei Kindern). Nach 20 (höchstens 30) Minuten wird Blut zur Bestimmung der stimulierten TSH Konzentration abgenommen. Besteht der Verdacht auf eine sekundäre oder tertiäre Störung muss noch 45 und 60 Minuten nach TRH Gabe Blut abgenommen werden. Der Anstieg der TSH-Konzentration von basal auf stimuliert sowie der Zeitpunkt des Maximums wird bewertet.

Bewertung

Wegen der großen physiologischen Variabilität kann nur ein maximaler Stimulationswert von 25 mU/L und darüber als Zeichen einer behandlungsbedürftigen Hypothyreose angegeben werden. Zentrale Störungen sind durch ein verspätetes Maximum (später als 30 Minuten)

**Tabelle 4.** Richtwerte für Referenzintervalle für Kinder [29]

Alter	TSH mU/L	FT4 pmol/L
Frühgeborene 2.–4. Tag	0,8–6,9	5,2–36
Neugeborene 3. Tag	1,3–16	25,7–51,5
Kinder 1–12 Monate	0,9–7,7	11,6–33,5
Kinder präpubertär	0,6–5,5	10,3–28,3
Kinder pubertär	0,5–4,8	10,3–29,6

erkennbar. Ein normaler basaler TSH Wert schließt eine Hyperthyreose und eine primäre Hypothyreose aus.

Es besteht ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen basalem TSH und dem Ausmaß der Stimulation der TRH Gabe (Abb. 2). Daher kann mit hoch empfindlichen TSH Methoden (Tests der 3. Generation) der Umfang der absoluten Stimulation vorhergesagt werden. Dies macht TRH Tests weitgehend unnötig. Das Einsatzgebiet des TRH Tests liegt heute in der Aufklärung von klinisch noch nicht manifesten Störungen des Regelkreises (z.B. bei unerfülltem Kinderwunsch) mit inkomplett supprimierten (sekundäre Hypothyreose) oder fraglich erhöhten TSH Werten und diskordanten SD-Hormon-Werten (sek. Hyperthyreose).

Cave: Bei älteren Menschen ist mit einer vermindernten Stimulierbarkeit im TRH-Test zu rechnen.

#### 4.2 TT4 (3,5-3',5'-Tetraiodthyronin, Gesamt Thyroxin) und TT3 (3-3',5'-Triiodthyronin, Gesamt Triiodthyronin)

##### Eigenschaften und Analyse

TT4 und TT3 sind jodierte Derivate der Aminosäure Tyrosin. Das zirkulierende TT4 stammt ausschließlich aus der SD, während nur 20% der TT3 Spiegel thyroidalen Ursprungs sind. TT4 ist das pro-Hormon des biologisch aktiveren TT3, welches in nicht-thyroidalen Geweben durch Dejodasen gebildet wird. Die bei der Dejodierung in geringem Ausmaße gebildete TT3-Isoform (3,5,3'-Triiodthyronin (reverses-T<sub>3</sub>)) ist biologisch inaktiv und für die klinische Routine bedeutungslos.

Die SD-Hormone sind in der Zirkulation an Bindungsproteine gebunden. Nur Prozentbruchteile der Ge-

samtkonzentrationen liegen in freier Form vor. Allgemein wird angenommen, daß nur die freien SD-Hormone für die biologischen Effekte verantwortlich sind. Bindungsproteinverschiebungen bzw. -anomalien (z.B. durch Östrogene induziert) stören den direkten Zusammenhang zwischen Gesamt-Hormonspiegel und freien Hormonkonzentrationen. Die klinische Wertigkeit von TT4 und TT3 ist daher eingeschränkt.

Heute werden TT4 und TT3 meist mit automatisierten kompetitiven Immunoassays unter Verwendung von Enzym-, Luminiszenz- oder Fluoreszenz-Markierungen und polyklonalen Antikörpern gemessen. Zur Freisetzung der SD-Hormone aus ihren Bindungsproteinkomplexen werden Verdrängungsreagenzien (8-Anilino-1-naphtalin-sulfonsäure oder Salicylate) im Testansatz verwendet. Die TT3 Tests sind analytisch heikler und auch weniger präzise. TT3 Befunde haben bei Hypothyreose wenig Bedeutung.

##### Referenzbereiche für Erwachsene

Die Referenzbereiche sind, wie bereits erwähnt, methodenabhängig (siehe Tabelle 3).

- TT <sub>4</sub> :	UG 58–67 nmol/L	45–52 µg/L
	OG 140–171 nmol/L	109–133 µg/L
- TT <sub>3</sub> :	UG 0,9–1,3 nmol/L	0,6–0,8 µg/L
	OG 2,2–3,1 nmol/L	1,4–2,0 µg/L

##### Referenzbereiche für Kinder

TT4- und TT3-Werte sind bei Kindern höher und erreichen erst nach der Pubertät die Konzentrationen Erwachsener. Bezüglich der Referenzbereiche wird auf die Literatur verwiesen [31–33]. Da aus ethischen Gründen die eingeforderte exakte Definition für Normalkollektive nicht bei einer ausreichend großen Pobandenanzahl zu erfüllen ist, sind alle angegebenen Bereiche nur eingeschränkt aussagekräftig und werden daher absichtlich nicht in diesem Leitfaden angegeben.

##### Präanalytische Faktoren

TT4 und TT3 weisen eine gute Stabilität auf. Lagerungen nach Zentrifugation sind bei 4 °C über eine Woche möglich. Über Monate sollen die Proben eingefroren gelagert werden.

##### Störfaktoren

Hinsichtlich testspezifischer Interferenzen müssen die Empfehlungen der Hersteller beachtet werden.

Abnorme TT4 und TT3 Spiegel sind häufiger durch Bindungsprotein-Anomalien als durch SD-Funktionsstörungen erklärbar. Beim seltenen Vorliegen von Autoantikörpern gegen T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> (z.B. Hashimoto Thyreoiditis) liefern TT4 und TT3 Tests unbrauchbare Ergebnisse. Ohne Vorliegen einer SD-Funktionsstörung können TT3-Werte bei schweren Nicht-Schilddrüsen-Erkrankungen unterhalb des Referenzintervalls liegen („low T<sub>3</sub>-syndrome“) (Abb. 3). Ähnliche Konstellationen kann man bei einer Reihe von Medikamenten (z.B. Amiodaron, Glukokortikoide) beobachten.

#### TRH-stimuliertes TSH (absolute Differenz)

nach Spencer JCEM76, 494

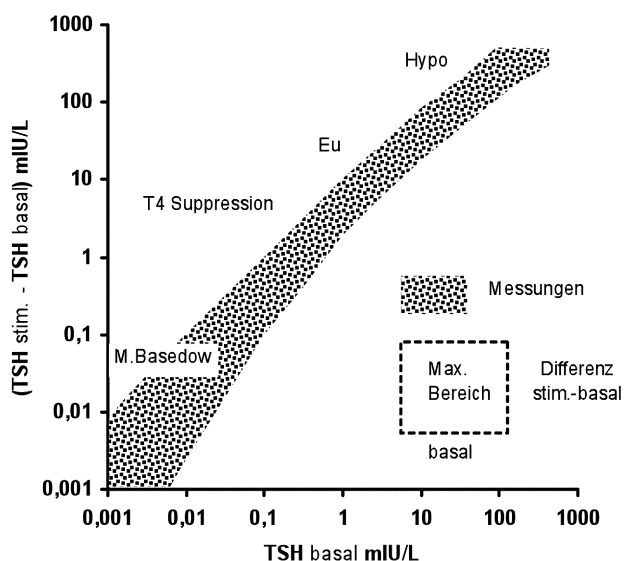


Abb. 2. TRH Test: Relation zwischen basaler und absoluter TSH Antwort (Delta = absolute Differenz) modifiziert nach Spencer C [31]

### 4.3 FT<sub>4</sub> (freies Thyroxin) und FT<sub>3</sub> (freies Trijodthyronin)

#### Eigenschaften und Analyse

In der Zirkulation sind in etwa 99,98% des Gesamt-T<sub>4</sub> an spezifische Plasmaproteine gebunden und zwar an Thyroxinbindendes Globulin (TBG) (60–75%), an Präalbumin/Transthyretin (15–30%) und an Albumin (10%). Die Bindungsproteine weisen eine 10-fach höhere Affinität für T<sub>4</sub> als für T<sub>3</sub> auf. Die SD-Hormon-Bindungsprotein-Komplexe werden von den Zellen nicht aufgenommen und daher als biologisch inerte Speicherformen der zirkulierenden SD-Hormone betrachtet. Lediglich die freie, ungebundene Hormonfraktion wird über die Zellmembran transportiert und wirkt im Zellinneren als Ligand für lösliche DNS-bindende Rezeptoren.

Methoden zur physischen Abtrennung der äußerst geringen freien SD-Hormonkonzentrationen von der Gesamtkonzentration (0,02% FT<sub>4</sub>, 0,2% FT<sub>3</sub>) ohne Beeinflussung der Gleichgewichtseinstellung werden als „Gold-Standard“ bzw. Referenzmethoden betrachtet. Sie benötigen aber meist radioaktive Tracer, müssen manuell durchgeführt werden, sind technisch aufwendig, zeitintensiv und relativ teuer (z.B. Gleichgewichtsdialyse, Ultrafiltration, Sephadex LH-20 Filtration). Diese Methoden sind typischerweise auf Referenzlabors beschränkt.

Klinisch sind FT<sub>3</sub> und TT<sub>3</sub> Untersuchungen als gleichwertig einzustufen. Wie TT<sub>3</sub> hat auch FT<sub>3</sub> bei Hypothyreose wenig Aussagekraft. Analytisch weisen FT<sub>3</sub> Tests mitunter höhere Streubreiten auf als die TT<sub>3</sub> Bestimmungen.

*Mit den freien SD-Hormontests der Routinelabors werden die freien Konzentrationen lediglich geschätzt. Entgegen den Behauptungen der Hersteller sind alle FT<sub>4</sub> und FT<sub>3</sub> Schätzverfahren mehr oder weniger von Bindungsproteinen und anderen Faktoren abhängig, was zu Missinterpretationen führen kann. Allgemein führen hohe Bindungs-Proteinkonzentrationen zu höheren Schätzwerten, niedere Eiweißkonzentrationen zu Verringerung der Schätzwerte von freien SD-Hormonen [19].*

Da SD-Patienten häufig eine abnormale Zusammensetzung an zirkulierenden Bindungsproteinen aufweisen, besteht der Vorteil der Schätzung der biologisch aktiven FT<sub>4</sub> und FT<sub>3</sub> Konzentrationen gegenüber der Messung von TT<sub>4</sub> und TT<sub>3</sub> in ihrer verbesserten Treffsicherheit für Funktionsstörungen. Auch bei den modernen Testverfahren für FT<sub>4</sub> und FT<sub>3</sub> können jedoch bestimmte klinische Konditionen interferieren. Daher haben TSH oder besser noch TSH/FT<sub>4</sub> Messungen einen höheren diagnostischen Stellenwert als die alleinige Analyse von FT<sub>4</sub>/FT<sub>3</sub>. Diskordante Ergebnisse freier SD-Hormonbestimmungen können durch Messung von TT<sub>4</sub> und TT<sub>3</sub> evaluiert werden.

#### Referenzbereiche für Erwachsene

Die Referenzbereiche sind ebenfalls methodenabhängig (Tabelle 3).

– FT <sub>4</sub> :	UG 9–12,0 pmol/L	7,0–9,3 ng/L
	OG 18,8–24,5 pmol/L	14,6–19,0 ng/L
– FT <sub>3</sub> :	UG 2,2–4,0 pmol/L	1,5–2,6 ng/L
	OG 5,4–6,8 pmol/L	3,5–4,4 ng/L

#### Referenzbereiche für Kinder

Kinder weisen bis zur Pubertät etwas höhere Referenzbereiche als Erwachsene auf [29, 32–34].

#### Präanalytik

FT<sub>4</sub> und FT<sub>3</sub> haben eine vergleichsweise geringere Stabilität. Die Proben können aber rund eine Woche bei 4 °C nach Zentrifugation aufbewahrt werden. Bei tiefgefrorenen (–20 °C) Proben kann nach einigen Monaten Lagerung ein Anstieg der Werte beobachtet werden. Wegen der Veränderung der Gleichgewichtseinstellung gebunden/frei dürfen Proben für FT<sub>4</sub> und FT<sub>3</sub> nicht verdünnt werden.

#### Störfaktoren

Hinsichtlich Test-spezifischer Interferenzen müssen die Empfehlungen der Hersteller beachtet werden. Ferner können folgende klinischen Bedingungen, und Medikamente die FT<sub>4</sub> und/oder FT<sub>3</sub> Spiegel beeinflussen [16]:

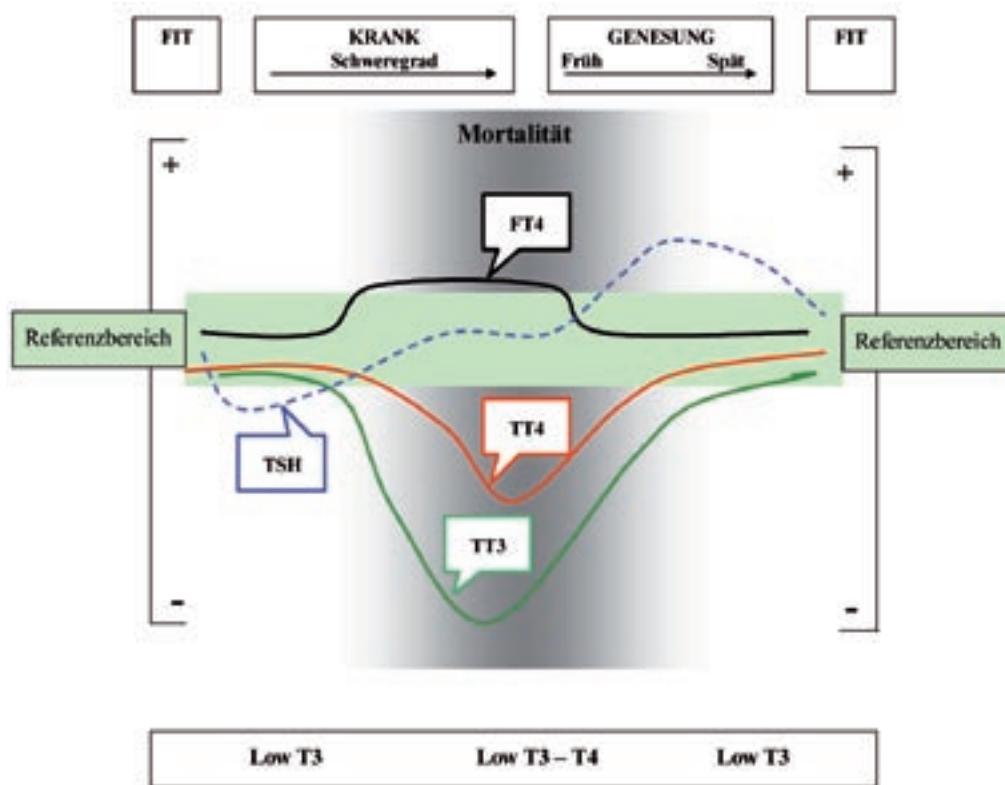
- *Schwangerschaft*: der Anstieg von TBG und der Abfall von Albumin führen zu methodenabhängigen Änderungen der FT<sub>4</sub> Resultate.
- *Frühgeburten* (<28. SSW): erniedrigtes FT<sub>4</sub> ohne erhöhtes TSH
- *Hereditäre Bindungsprotein-Anomalien*:
  - TBG Anomalien
  - familiäre dysalbuminämische Hyperthyroxinämie, etc.
- *Autoantikörper gegen SD-Hormone*
- *Medikamente*: Konkurrenz mit SD-Hormonen um Bindungsstellen an Serumproteinen (z.B. Amiodaron, Phenytoin, Carbamazepin, Furosemid)  
*Heparin*: induziert eine Lipase-Aktivität, wodurch die Konzentration von freien Fettsäuren ansteigt und T<sub>4</sub> von TBG verdrängt wird (dadurch FT<sub>4</sub> Anstieg). Der Effekt wird verstärkt durch die Lagerung von Heparin-Plasmen, hohen Triglyzerid-Konzentrationen und niedrigerem Serum-Albumin.
- *Schwere Allgemeinerkrankungen* („non thyroidal illness“).

Zu Beginn einer schweren nicht-thyreoidalen Erkrankung kommt es zu einem raschen Abfall der TSH Konzentrationen. Die gesamten SD-Hormone bleiben zunächst im unteren Referenzbereich. Bei weiterer Verschlechterung der Erkrankung kommt es im moribunden Zustand bzw. bei Intensivpatienten (komplexe Medikation, jodhaltige Röntgenkontrastmittel) zum „low T<sub>3</sub>“ und „low T<sub>4</sub>“ Syndrom. Die TSH Spiegel normalisieren sich und FT<sub>4</sub> ist als Ausdruck verminderter Bindungsproteinkonzentrationen häufig erhöht. Im Zuge der Genesung steigt TSH vorübergehend in den hypothyreoten Bereich. FT<sub>4</sub> normalisiert sich rasch, TT<sub>3</sub> und TT<sub>4</sub> dagegen nur langsam (Abb. 3).

### 4.4 Thyreoglobulin (TG)

#### Eigenschaften und Analyse

Die Synthese von SD-Hormonen erfolgt an dem Präkursor-Protein TG, das von den follikulären SD-Zellen gebildet wird. TG ist ein hochmolekulares, homodimeres



**Abb. 3.** Veränderungen der SD-Hormone im Verlauf schwerer Erkrankungen nach Demers und Spencer [19] (Reproduktion der modifizierten Abbildung mit Genehmigung der National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis of Thyroid Disease, 2002)

Glykoprotein mit 10% Kohlenhydratanteil. Jede Kette enthält 115 Tyrosinreste, die teilweise für die Jodierungsreaktionen zur Verfügung stehen.

Zirkulierende TG-Spiegel hängen von 3 Faktoren ab [15]:

1. Masse des vorhandenen differenzierten SD-Gewebes.
2. Entzündungen/Verletzungen/Manipulation der SD, die zur Freisetzung von TG führen.
3. Ausmaß der TSH-Rezeptor Stimulation durch TSH, HCG oder TR-AK.

SD-Dysfunktionen können zu erhöhten TG-Konzentrationen führen. TG dient vor allem als Tumormarker zur Verlaufskontrolle differenzierter SD-Karzinome nach kompletter Entfernung der SD. Außerdem dient die fehlende Nachweisbarkeit von TG zum Beweis einer Thyreotoxicosis factitia.

Manuelle und automatisierte Immunoassays haben die kompetitiven RIAs verdrängt. Diese Assays werden durch TG-AK gestört (Unterschätzung der TG-Konzentration). Weitere Probleme sind die Standardisierung/Spezifität, die Matrix des Proben-Diluents, geringe Nachweispemflichkeit, ein atypisches TG und Fehlmessungen durch „high dose hook“ Effekte. Trotz der empfohlenen Verwendung des BCR-457 Standards [35] können kommerzielle Methoden bis zu 4-fach unterschiedliche Ergebnisse liefern, weshalb ein Testwechsel/Laborwechsel bei Langzeitkontrollen von Karzinom-Patienten erschwert wird.

Kriterium zur Auswahl eines TG Testsystems soll die Qualität und nicht der Preis oder die Praktikabilität sein. Die funktionale Empfindlichkeit sollte <1 ng/mL betragen. Die behandelnden Ärzte müssen von einem Methodenwechsel informiert werden und sollen über einen längeren Zeitraum die Ergebnisse beider Tests erhalten, um die TG-Spiegel kritischer Patienten neu festlegen zu können. Bei TG-AK positiven Patienten ist eine Interpretation des TG-Spiegels nicht sinnvoll.

Sinnvoll erscheint klinisch der Einsatz von TG Bestimmungen nur in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsen-Karzinom nach totaler Schilddrüsen-Exstirpation und nachfolgender Ablation des Restgewebes durch radioaktives Jod. Jedes nachweisbare TG bei diesen Patienten bedeutet das Vorhandensein von Schilddrüsenewebe (Zellen).

#### Referenzbereich

Nach totaler Thyreoidektomie und Ablation: TG nicht nachweisbar.

TG sollte sowohl unter Suppressionsbedingungen (TSH <0,1 mU/L) als auch unter Stimulationsbedingungen (TSH >30 mU/L) nicht nachweisbar sein.

#### Präanalytik

Die Lagerung für einige Tage bei 4°C, sowie für Monate tiefgefroren bei -20°C ist möglich. Wiederholtes Einfrieren/Auftauen sollte vermieden werden. Ein Wie-



derfindungstest und/oder die Messung von TG-AK sind für die Beurteilung der Resultate notwendig.

#### Störfaktoren

Bei IMA-Tests (insbesondere Einschnitt-Verfahren) können „high dose hook“ Effekte auftreten (die Firmenangaben sind teilweise nicht zutreffend). Zur exakten Messung sollte eine Probenverdünnung oder ein Wiederfindungstest durchgeführt werden. Die Aussagekraft der Wiederfindungstests bei Interferenzen durch TG-AK (mitunter auch durch TPO-AK, selten durch T4/T3 AK oder atypische TG-Formen) wird unterschiedlich bewertet. Die direkte Messung von TG-AK wird heute bevorzugt, zumal bei automatisierten Methoden nur wenige Hersteller einen Wiederfindungstest anbieten.

*Prinzip des Wiederfindungstests:* Zugabe einer definierten Konzentration von exogenem TG ( $TG_{ex}$ ) zur Probe ( $TG_{probe}$ ) und Messung der Gesamtmenge TG ( $TG_{total}$ ):

$$\% \text{ Wiederfindung} = \frac{100 \times (TG_{total} - TG_{probe})}{TG_{ex}}$$

Beträgt die Wiederfindung 70–130% (Angaben des Herstellers sind zu beachten!) liegt vermutlich keine Interferenz vor. Proben mit „high dose hook“ Effekt zeigen eine schlechte Wiederfindung und müssen verdünnt wiederholt werden.

#### 4.5 SD-Autoantikörper (TPO-AK, TG-AK, TR-AK)

##### Eigenschaften und Analyse

Bei den Testsystemen für die Analyse von SD-Autoantikörpern werden Antigene eingesetzt, deren molekulare Struktur kritisch für die Erfassung der Autoantikörper sind. Da verschiedene Antigene (Epitope) eingesetzt

werden, zeigen die Tests große Variabilitäten hinsichtlich der gemessenen Autoantikörper-Konzentrationen. Obwohl Standardpräparationen zur Verfügung stehen (Standardpräparationen für Immunoassays sind: TG-AK: MRC 65/93, TPO-AK: MRC 66/378, TR-AK: MRC 90/672 [35]). führen diese meist nicht zur Harmonisierung und direkten Vergleichbarkeit der Messergebnisse wegen der Heterogenität der zirkulierenden Antikörper.

Eine Autoimmunthyreoiditis verursacht eine Zell-Lyse bzw. Zell-Schädigung und kann die SD-Funktion stören (Abb. 4). Die Hauptantigene sind TPO („mikrosomales Antigen“), TG und der TSH-Rezeptor. Klinisch eingesetzt werden TPO- und TG-AK vor allem bei Verdacht auf Hashimoto-Thyreoiditis; TR-AK können bei Verdacht und zur Definition des Morbus Basedow, sowie für Therapieentscheidungen im Verlauf analysiert werden. TG-AK werden, wie erwähnt, auch zur Absicherung der TG-Bestimmung empfohlen. TPO-AK können auch bei der Verdachtsdiagnose Morbus Basedow hilfreich sein.

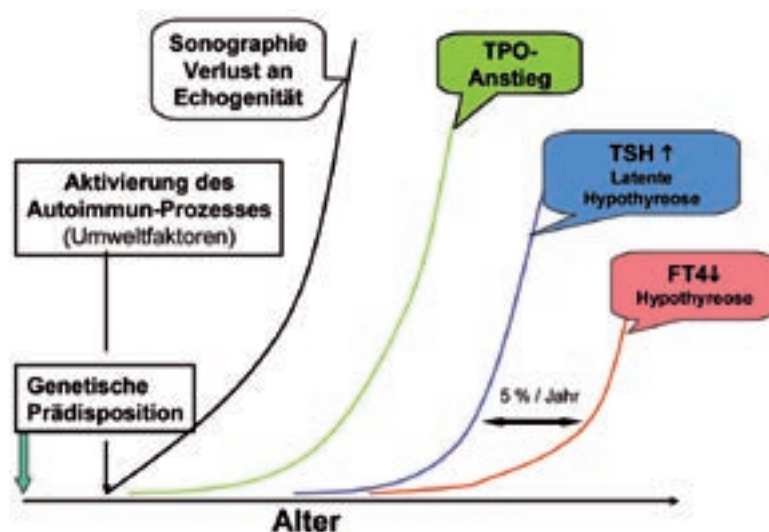
##### • TPO-AK

TPO-AK sind an der Gewebszerstörung bei Hashimoto's und atropher Thyreoiditis (hypertrophe und atrophe Variante) beteiligt. Meist sind sie bereits vor einer Funktionsstörung nachweisbar (Abb. 4).

In der allgemeinen Bevölkerung bei ausreichender Jodversorgung beträgt die Prävalenz 12%. Der Referenzbereich ist methodenabhängig. Die Tests weisen eine schlechte Sensitivität bei hoher Spezifität auf.

##### • TG-AK

Da das TG-Antigen extrem heterogen ist (Glykosylierung, Jodierung, Sulfatierung, Polymer und Fragmente) sind auch die Autoantikörper sehr heterogen. Die Prävalenz in der Bevölkerung bei entsprechender Jodversorgung beträgt 10%. Die Referenzbereiche sind methodenabhängig. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität der Tests sind schlecht, aber die Bestimmung ist im Einzelfall klinisch hilfreich.



**Abb. 4.** TPO-AK Veränderungen bei Autoimmunthyreoiditis und Entstehung der Schilddrüsenfunktionsstörung nach Demers und Spencer [19] (Reproduktion der modifizierten Abbildung mit Genehmigung der National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis of Thyroid Disease, 2002)

- **TR-AK**

Der TSH-Rezeptor (TSHR) gehört zur Familie der transmembranen G-Protein Rezeptoren. TSHR-stimulierende AK binden am N-terminalen Teil der extrazellulären Domäne und imitieren die TSH-Wirkung. TSHR-blockierende AK binden an die C-terminale Region. Sie verhindern die Bindung von TSH bzw. stimulierender AK und führen zur Hypothyreose. Stimulierende AK werden bei Morbus Basedow, blockierende AK bei der Neugeborenen-Hypothyreose bzw. der häufiger vorkommenden Hashimoto Toxikose gefunden. Die für die Analyse der TR-AK eingesetzten Testsysteme messen das Ausmaß der Verdrängung von TSH (bovin, human rekombinant) an den TSHR. Als Rezeptor werden Präparationen vom Schwein oder rekombinanter humaner TSHR verwendet. Zwischen stimulierenden und blockierenden AK wird nicht unterschieden. Es können zeitlich variable Mischungsverhältnisse von stimulierenden und blockierenden AK vorliegen. Ihre Konzentrationen und Affinitäten für den TSHR bestimmen letztlich das klinische Zustandsbild [15, 19].

Die biologische Wirkung von TR-AK kann derzeit nur durch Bioassays erfasst werden. Bioassays wären relevant bei Schwangerschaften von TR-AK positiven Müttern zur frühzeitigen Erfassung einer neonatalen Hyper-/Hypothyreose. Sie werden in Österreich aber nicht routinemäßig durchgeführt. TR-AK-Immunoassays weisen eine relativ gute Sensitivität bei hoher Spezifität auf.

#### Präanalytik

Nach der Entnahme soll das Blut für circa 30 Minuten bei Raumtemperatur gerinnen, gefolgt von einem Zentrifugationsschritt zur Gewinnung von Serum (bei einigen Methoden darf kein Plasma verwendet werden). Die Autoantikörper sind bei 4°C bis zu 7 Tagen stabil, bei Lagerung von mehr als 1 Woche sollten die Proben bei -20°C eingefroren werden. Ein wiederholtes Einfrieren/Auftauen ist zu vermeiden.

#### Störfaktoren

Hinsichtlich Test-spezifischer Interferenzen müssen die Empfehlungen der Hersteller beachtet werden. Vor allem Hämolyse, Lipidämie und Trübungen können die Testsysteme stören. Extrem hohe HCG Konzentrationen (Chorionepitheliom) können mit den Immunoassays interferieren.

#### 4.6 Calcitonin (CT)

##### Eigenschaften und Analyse

CT wird primär in der SD, aber auch ektop von neuroendokrinen Zellen gebildet. Das reife Hormon besteht aus 32 Aminosäuren und enthält eine Disulfidbrücke und ein C-terminales Prolinamid.

Das medulläre SD-Karzinom (MTC) entsteht durch maligne Transformation der parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse. Eine C-Zell-Hyperplasie (CCH) wird als prä-maligne Kondition betrachtet. Das MTC macht 5–8% aller SD-Karzinome aus. Rund 75% der MTC treten spo-

radisch, 25% hereditär auf (MEN 2A, MEN 2B und isoliert familiäres MTC). Genetische Ursachen sind Mutationen im RET-Protoonkogen.

Die Analyse erfolgt mit IMAs. Einstufen-Verfahren haben oft eine unzureichende Empfindlichkeit/Präzision. Alle CT Bestimmungsmethoden zeigen Kreuzreaktionen mit Procalcitonin und seinen Fragmenten [36].

Für das „case finding“ bei Verdacht auf MTC und bei postoperativen Nachkontrollen sollen nur empfindliche IMA's für das monomere 32 Aminosäuren enthaltende CT verwendet werden.

#### Referenzbereich (methodenabhängig)

Meist < 10 pg/mL, (Frauen < 5 pg/ml, Männer < 8 pg/ml, Raucher bis 20 pg/ml) [37].

Prinzipiell hat sich heute die einmalige Bestimmung von CT bei jeder Knotenstruma durchgesetzt [38]. Bei CT-Werten über 8–10 pg/mL sollte ein Pentagastrin-Test (0,5 µg/kg Pentagastrin als Bolus i.v., Blutabnahme vor und 1, 3, 5, 10 Minuten danach) angeschlossen werden. Ein reproduzierbarer positiver Pentagastrin-Test (CT > 80–100 pg/mL) stellt eine Indikation zur Operation (Thyreoidektomie) dar. Erhöhte CT Werte finden sich auch bei CCH, selten bei Hashimoto Thyreoiditis und Morbus Basedow sowie beim Bronchuskarzinom, beim Karzinoid und beim Mammakarzinom. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sind häufig erhöhte CT Konzentrationen ohne Vorliegen eines MTC zu beobachten [39].

#### Präanalytik

Eine Nüchternabnahme ist vor allem beim Pentagastrin-Test wichtig. Für die Messung geeignet sind Serum oder Plasma. CT weist eine geringe Stabilität auf und muss bei Zwischenlagerung unbedingt eingefroren werden. Bei 4°C nimmt die immunologische Aktivität im Serum pro Tag um etwa 6% ab.

#### Störfaktoren

Hämolyse, Lipidämie, heterophile Antikörper [40, 41], „Erhöhte Basalwerte, die nach Verabreichung von Pentagastrin praktisch unverändert bleiben oder sogar abfallen, beweisen eine analytische Störung.“

### 5. Analyte unter Therapie

#### 5.1 SD-Hormone unter Therapie

Unter klinisch stabilen Verhältnissen ist das TSH der sensitivste Parameter zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. Dennoch ist bei Funktionsschwankungen vor allem während der ersten zwei bis drei Monate einer Thyreostatikatherapie bei Hyperthyreose oder bei einer Hypothyreosebehandlung mittels Schilddrüsenhormon-Substitution der FT4-Wert ein besserer Indikator zur Bestimmung der Schilddrüsenfunktion (Abb. 5).

Bei der Behandlung einer Hypothyreose ist ein neues Äquilibrium erst nach sechs bis acht Wochen konstant dosierter Thyroxin-Substitution hergestellt. Erst dann kann mittels des TSH-Werts eine Aussage über die richtige Thyroxin-Dosis getroffen werden. Bei Patienten mit unregelmäßiger Thyroxin-Einnahme können diskordante

TSH- und FT4-Werte (erhöhtes TSH, erhöhtes FT4) beobachtet werden. Auch bei Einnahme von Thyroxin am Tag vor der Blutabnahme kann das FT4 erhöht sein, obwohl das TSH normal ist. Hier muss man sich nach dem TSH richten (optimale Einstellung 0,5 bis 2,0 mU/L).

### 5.2 Schilddrüsenantikörper unter Therapie

Wiederholte Messungen der TPO-AK zur Therapiekontrolle einer Hashimoto Thyreoiditis sind nicht angezeigt. Die Therapie der Immunthyreopathie besteht in der Behandlung der Funktionsstörung und nicht in der Behandlung des Immungeschehens.

Regelmäßige Kontrollmessungen der TG-AK sind in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erforderlich. Einerseits können erhöhte TG-AK mit der TG-Messung interferieren. Andererseits sollten bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhöhte TG-AK-Spiegel aufweisen, diese bei Rezidivfreiheit über einen Zeitraum von ein bis vier Jahren negativ werden. Umgekehrt kann ein plötzlicher Anstieg der TG-AK ein erster Hinweis auf ein Rezidiv sein.

Ein Abfall der TR-AK unter Thyreostatikatherapie bei Patienten die an einer Hyperthyreose Typ Morbus Basedow erkrankt sind, zeigt mit einer 75% Wahrscheinlichkeit eine Remission an [42, 43].

Bei Graviden, die an einer Immunthyreopathie Typ Morbus Basedow erkrankt waren oder aktuell deswegen thyreostatisch behandelt werden, ist eine TR-AK-Bestimmung im dritten Trimenon erforderlich. Hohe Antikörperspiegel bei der Mutter erhöhen das Risiko einer Funktionsstörung beim Neugeborenen. Hier sind in weiterer

Folge Schilddrüsenfunktionsbestimmungen aus dem Nabelschnurblut und beim Neugeborenen zwischen dem vierten und siebenten postpartalen Tag angezeigt.

## 6. Leitfaden Entwicklung

### 6.1 Leitfaden Entwicklungsgruppe

Die Leitfaden Entwicklungsgruppe besteht aus Vertreterinnen und Vertretern aus den Fachgebieten Laboratoriumsdiagnostik, Endokrinologie, Nuklearmedizin und niedergelassenen Fachärzten. Die Gruppe wurde im Februar 2004 gegründet. Im März 2004 folgte ein „Workshop für Leitfadeneentwicklung“ in Graz. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe wurden anschließend rekrutiert und stehen in keinem Interessenskonflikt. Die fachlichen Arbeiten wurden aufgeteilt, die organisatorische Abwicklung definiert und der budgetäre Rahmen erstellt.

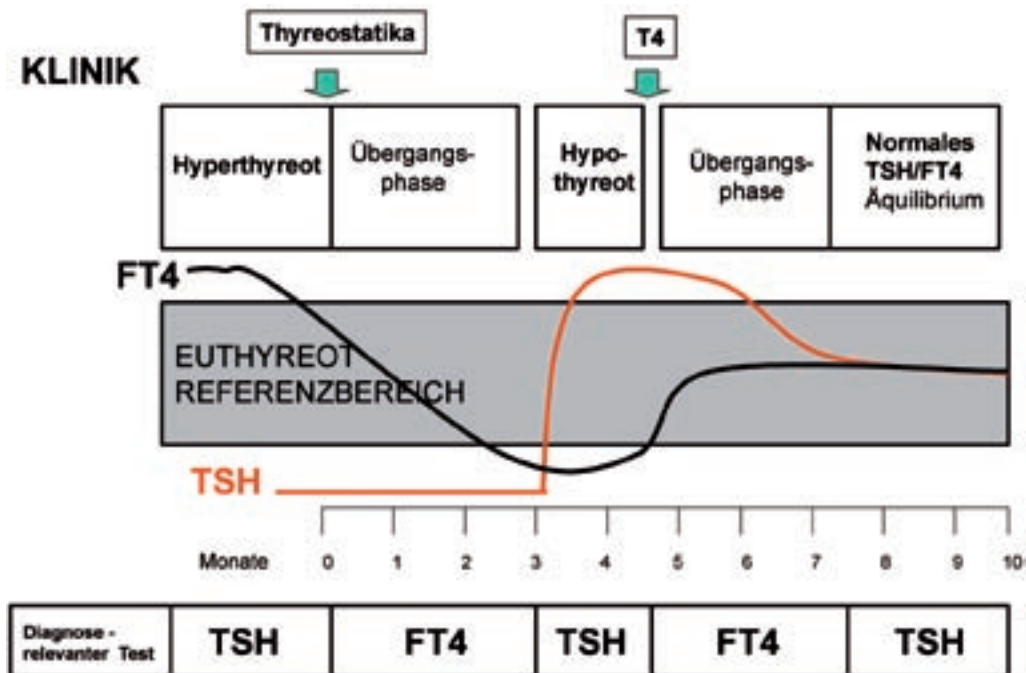
### 6.2 Sponsor

Österreichische Interessensgemeinschaft der Diagnostika Hersteller (ÖDGH) vertreten durch Roche Diagnostics GmbH.

### 6.3 Leitfaden Entwicklungsmethode

Grundlage für die Erstellung des Leitfadens bilden die Protokolle der Sitzungen der Leitfaden Entwicklungsgruppe. Die Vorgangsweise basiert auf dem Artikel: „Evidence-based Guidelines in Laboratory Medicine: Principles and Methods“ [44].

Die Mitglieder der Leitfadengruppe sind für den Inhalt verantwortlich. Der Leitfaden wurde im Konsens



**Abb. 5.** Veränderungen von TSH und FT4 während medikamentöser Therapie nach Demers und Spencer [19] (Reproduktion der modifizierten Abbildung mit Genehmigung der National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis of Thyroid Disease, 2002)

verabschiedet. Dieser Prozess wird durch die Moderation, die Protokollführung, die gezielte Literatursuche, die Formatierung des Leitfadens und den über mehrere Sitzungen geführten Diskussionsprozess innerhalb der Gruppe unterstützt. Unterschiedliche Meinungen wurden schriftlich erfasst, priorisiert und diskutiert.

Zur Formulierung des Leitfadens wurden bereits existierende Leitlinien herangezogen und nach neuerlichen Literatur-Recherchen teilweise übernommen. Zusätzlich wurden randomisierte kontrollierte Studien ausgewertet, deren Ergebnisse evidenzbasierte Empfehlungen zu diagnostischen Strategien brachten. Empfehlungen die nicht durch klinische Studien abgesichert sind, werden auf der Basis von Expertenmeinungen und der praktischen Erfahrung der Mitglieder der Leitfadengruppe formuliert.

Die angegebenen Referenzbereiche sind Expertenmeinungen, basierend auf den klinischen Erfahrungen und unter Berücksichtigung der Literatur, bzw. fassen die Angaben der Hersteller von häufig verwendeten, CE gekennzeichneten, automatisierten Routinemethoden zusammen.

### Literatur

- Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O (2003) Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik (Version 2). *Nuklearmedizin* 3: 109–115
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA (1977) The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7: 481–193
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43: 55–68
- Bundesgesetz über den Verkehr mit Speisesalz (Speisesalzgesetz) StF: BGBl. Nr. 112/1963; idF: 1990: BGBl. Nr. 288/1990; idF: BGBl. I Nr. 115/1999
- Weissel M (2003) Legal augmentation of iodine content in table salt from 10 to 20 mg KI/kg: documented effects a decade later. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111 (4): 187–190
- Heinisch M, Kumnig G, Asbock D, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O, Lind P (2002) Goiter prevalence and urinary iodide excretion in a formerly iodine-deficient region after introduction of statutory iodization of common salt. *Thyroid* 12: 809–114
- Belin RM, Ladenson PW, Robinson KA, Powe NR (2002) Development and use of evidence-based clinical practice guidelines for thyroid diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31: 795–817
- Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, Eber O, Atefie K, Dam K, Feichtinger H, Fritzsche H, Haydl H, Kohn H, König B, Koriska K, Kroiss A, Lind P, Markt B, Maschek W, Pesl H, Ramschak-Schwarzer S, Riccabona G, Stockhammer M, Zechmann W (1998) The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *Eur J Nucl Med* 25: 367–374
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC (2000) The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160: 526–534
- Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW (2004) Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 89: 6077–6086
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE (2002) 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* 87: 489–499
- Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R (1997) Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid* 7 (5): 733–741
- Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, Matschnig S, Stronegger WJ, Lind P (2004) Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984–2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 14 (4): 277–286
- Statistik Austria, Gesundheit, Krebsregister (2002) [www.statistik.at/fachbereich\\_03/krebsregister.shtml](http://www.statistik.at/fachbereich_03/krebsregister)
- Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN (1996) Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ* 313: 539–544
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD (2000) American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 160: 1573–1575
- Helfand M, Redfern CC (1998) Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. *American College of Physicians Ann Intern Med* 129: 144–158
- Cooper DS (1998) Subclinical thyroid disease: a Clinicians perspective (editorial) *Ann Intern Med* 129: 135–138
- Demers LM, Spencer CA (2003) Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *NACB Laboratory Medicine Practical Guidelines*. *Thyroid* 13: 1–126
- Sasse EA, Doumas BT, Miller WG, D’Orazio P, Eckfeldt JH, Evans SA, Graham GH, Meyers GL, Parson PJ, Stanton NV (2000) How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline, 2nd ed, CLSI C28–A2
- Beckett G, MacKenzie F (2007) Thyroid guidelines – are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? *Ann Clin Biochem* 44: 203–208
- Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W (2003) The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previous iodine-deficient area. *Thyroid* 13: 803–810
- Zöphel K, Wunderlich G, Grüning Th, Koch R, Döge H, Kotzerke J (2005) Where does subclinical hypothyroidism start? *Nuklearmedizin* 44: 56–61
- Dickey RA, Wartofsky L, Feld S (2005) Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. *Thyroid* 15: 1035–1039

25. Wartofsky L, Dickey RA (2005) The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5483–5488
26. Brabant G, Beck-Peccoz P, Larzab B, Laurberg J, Orgiazzi J, Sabolcs I, Weetmann AP, Wiersinga WM (2006) Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 154: 633–637
27. Surks MI, Goswami G, Daniels GH (2005) The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5489–5496
28. American Association of Clinical Endocrinologists [28] (2002) American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 8: 457–469
29. Pescovitz OH, Eugster EE (2004) *Paediatric endocrinology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
30. Ochi Y, Hamazu M, Kajita Y, Nagata A (2002) Demonstration of anti-TSH antibody in TSH binding inhibitory immunoglobulin-positive sera of patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol* 56: 405–412
31. Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, LoPresti JS, Nicoloff JT (1993) Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 494–498
32. Elminger MW, Kühnel W, Lambrecht H-G, Ranke MB (2001) Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med* 39: 973–979
33. Liappis N, Schlebusch H, Knapp M (1992) Referenzwerte für die Konzentration von freiem Trijodthyronin (FT3), Trijodthyronin (TT3), freiem Thyroxin (FT4), Thyroxin (TT4) und Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) im Nabelschnurblutserum. *Klin Pädiatr* 204: 34–36
34. Liappis N, Schlebusch H, Van Perejés M, Berg I (1991) Referenzwerte für die Konzentration des freien Thyroxins, des freien Trijodthyronins und des Thyroxin-bindenden Globulins im Blutserum euthyreoter Kinder. *Klin Pädiatr* 203: 113–115
35. Institute for Reference Materials and Measurement (IRMM): Reference Material Thyroglobulin BCR-457, Geel, Belgien. [www.irmm.jrc.be/html/reference\\_materials\\_catalogue/catalogue/index.htm](http://www.irmm.jrc.be/html/reference_materials_catalogue/catalogue/index.htm)
36. Snider RH, Nylen ES, Becker KL (1997) Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med*. 45: 552–560
37. d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Cao CD, Schlienger JL, Sapin R, Baldet L, Carnaille B, Wémeau JL; French Group GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) (2007) Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 157: 749–755
38. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B (1997) Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1589–1593
39. Borchhardt KA, Heinzl H, Gressl A, Hörl WH, Kaserer K, Sunder-Plassmann G (2006) Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease and medullary thyroid carcinoma or c-cell hyperplasia. *Kidney Internat* 70: 2014–2020
40. Bieglmayer C, Niederle B, Vierhapper H (2002) Interference causes false high calcitonin levels with a commercial assay. *J Endocrinol Invest* 25:197
41. Tommasi M, Brocchi A, Cappellini A, Raspati S, Mannelli M (2001) False serum calcitonin high levels using a non-competitive two-site IRMA. *J Endocrinol Invest* 24: 356–360
42. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P (1994) Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 98–102
43. Glinier D, de Nayer P, Bex M, and the Belgian Collaborative Study Group on Graves' Disease (2001) Effects of L-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 144: 475–483
44. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR (2004) Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods. *Clin Chem* 50: 806–818

### Datenbanken

1. Clinical practice guidelines, laboratory diagnosis and monitoring of hypothyroidism in adults. [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)
2. Clinical practice guidelines, laboratory diagnosis and monitoring of hyperthyroidism in adults. [www.sante.fr](http://www.sante.fr)
3. Guidelines for in vivo and in vitro procedures for thyroid disease – version 2. [www.schattauer.de/index](http://www.schattauer.de/index)
4. Laboratory medicine practice guidelines, laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. [www.nacb.org](http://www.nacb.org)
5. American association of clinical endocrinologists, medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. [www.aace.com/pub/guidelines/](http://www.aace.com/pub/guidelines/)
6. Medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. [www.aace.com/pub/guidelines/](http://www.aace.com/pub/guidelines/)
7. National guidelines clearinghouse, guidelines for detection of thyroid dysfunction. [www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=2362](http://www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=2362)
8. Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik. [www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/schild\\_diagn.php](http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/schild_diagn.php)
9. Protocol for the use of thyroid function tests in the diagnosis and monitoring of patients with thyroid disease. [www.hlth.gov.bc.ca/msp/protoguides/gps/thyroid.html](http://www.hlth.gov.bc.ca/msp/protoguides/gps/thyroid.html)
10. Laboratory testing guidelines for investigation of thyroid dysfunction (adults). [www.albertdoctors.org](http://www.albertdoctors.org)
11. Prodigy guidance – hyperthyroidism. [www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?)
12. Key recommendations and overview for the management of thyroid cancer (differentiated and medullary). [www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp\\_thyroidcancer\\_summarysummary.htm](http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp_thyroidcancer_summarysummary.htm)

Korrespondenz: Univ.-Prof. Dr. Mathias M. Müller, Österreichische Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA), Hörlgasse 18/5, 1090 Wien, Österreich, E-mail: [mathias.mueller@oequasta.at](mailto:mathias.mueller@oequasta.at)