

Labordiagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen

Dr. med. Bernd Maire, Medizinische Laboratorien Dr. Staber und Partner, Heilbronn

Hintergrund

Schilddrüsenerkrankungen sind neben dem Diabetes mellitus die häufigsten Erkrankungen des endokrinen Systems. Sie lassen sich vereinfacht in 4 Symptomgruppen einteilen:

- Gewebsveränderungen wie Struma (Kropf) und Knoten
- Entzündungen
- Tumoren
- Funktionsstörungen mit Über- oder Unterfunktion (Hyper- oder Hypothyreose)

Mehrere dieser Leitsymptome können, müssen aber nicht gemeinsam vorkommen. Die Struma beispielsweise kann, muss aber nicht mit einer Funktionsstörung einhergehen. Etwa 1 bis 2 % der Deutschen leiden jeweils an einer Über- oder Unterfunktion. In Bezug auf die Schilddrüse sind Frauen das „schwache Geschlecht“, sie leiden 4- bis 5-mal häufiger als Männer an den meisten Schilddrüsenerkrankungen (Tabelle 1).

Im Rahmen von Diagnostik und Verlaufskontrolle von Schilddrüsenerkrankungen spielt die Labordiagnostik eine herausragende Rolle – daher gehören die Schilddrüsenparameter zu den häufigsten Untersuchungen im endokrinologischen Labor.

Eine gezielte Stufendiagnostik liefert Antworten auf die Fragen des Ausschlusses oder Nachweises einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Im nächsten Schritt wird nach den Ursachen einer nachgewiesenen Störung gesucht, insbesondere beim Nachweis einer immunogenen Schilddrüsenerkrankung (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow) mithilfe der Schilddrüsen-Autoantikörper.

Tabelle 1: Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsen-erkrankung	Häufigkeit	Erkrankungsalter
Blande Struma	Ca. 10–20 % der Bevölkerung	Endokrine Umstellungszeiten
Hyperthyreose	Ca 1–2 % der Bevölkerung	Endokrine Umstellungszeiten
Hypothyreose <ul style="list-style-type: none"> ■ angeboren ■ erworben 	1 auf etwa 4000 Geburten 1–2 % der Bevölkerung	Angeboren > 50 Jahre
Thyreoiditis	1–2 % der Bevölkerung	Jedes Alter
Tumoren	10–30 Erkrankungen pro 1 Mio. Einwohner/Jahr	Etwa 30.–60. Lebensjahr

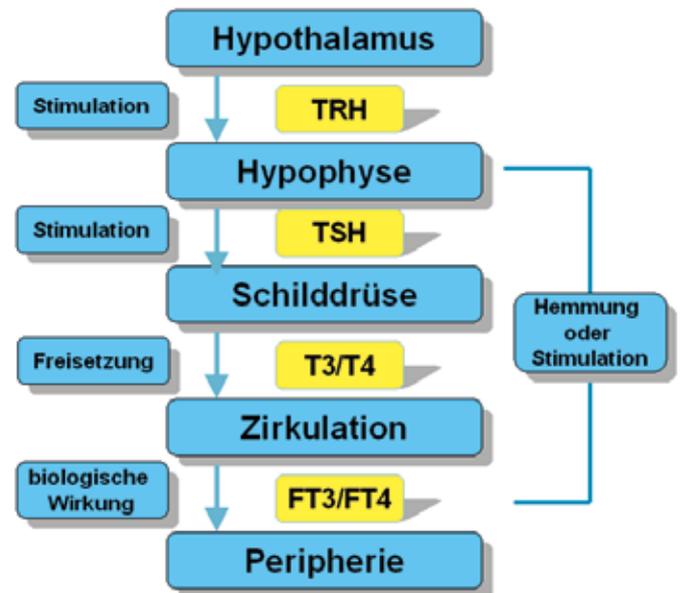


Abb. 1: Schilddrüsenregelkreis

Der klinische Stellenwert der Schilddrüsenlabordiagnostik ergibt sich aus der Tatsache, dass fast alle Körperfunktionen durch Fehlfunktionen der Schilddrüse ungünstig beeinflusst werden. Die biologische Wirkung der Schilddrüsenhormone betrifft u. a.:

- Herzkreislauf
- Fettstoffwechsel
- Eiweißstoffwechsel
- Mineralstoffwechsel
- das zentrale Nervensystem
- neuronale Funktionen

Die Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung sind entsprechend unspezifisch und vieldeutig. So kommt der Schilddrüsenlabordiagnostik bei der Untersuchung unklarer Allgemeinbefunde eine große Bedeutung zu. In dieser Übersicht soll zudem auf die Bedeutung der Tumormarker in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Schilddrüsenkarzinome eingegangen werden.

Welche Laborparameter sind notwendig?

Die Forschung der letzten Jahre brachte keine neuen Laborparameter hervor, sondern erstreckte sich auf die Weiterentwicklung und Verbesserung der vorhandenen Testsysteme. Am Anfang der Untersuchung auf eine Schilddrüsenerkrankung wird zunächst die Schilddrüsenfunktion evaluiert.

Dazu reichen zur Beantwortung der relevanten Fragestellungen in aller Regel die folgenden Parameter aus:

Funktionsparameter:

- TSH (Thyreostimulierendes Hormon)
- FT3 (freies Trijodthyronin)
- FT4 (freies Thyroxin)

Die TSH-Sekretion der Hypophyse ist der zentrale Regulationsmechanismus für die Sekretion der Schilddrüsenhormone (Abbildung 1). Die Serum-TSH-Konzentration spiegelt damit indirekt die aktuelle Hormonsekretion und somit die Versorgung peripherer Organe mit Schilddrüsenhormonen wider. TSH ist der sensitivste Screeningparameter für eine Schilddrüsenfunktionsstörung. Bei ambulanten Patienten und Klinikpatienten ohne schwere Allgemeinerkrankungen schließt daher ein normales TSH eine Über- oder Unterfunktion sicher aus, es ist keine weitere Hormondiagnostik notwendig. Der TRH-Test (Bestimmung des TSH vor und nach Stimulierung durch TRH und Beurteilung des Anstiegsverhaltens) hat durch die modernen hochsensitiven TSH-Assays an Bedeutung verloren. Sein Einsatz beschränkt sich auf unklare Konstellationen (bei schweren nichtthyreoidalen Erkrankungen und grenzwertigen TSH-Werten) zum sicheren Ausschluss einer subklinischen Hypothyreose oder bei Hinweisen auf die seltenen hypophysär oder hypothalamisch bedingten Funktionsstörungen. Nur der freie Hormonanteil der Schilddrüsenhormone ist biologisch aktiv, er korreliert am besten mit der Schilddrüsenfunktion. Die Gesamthormone T3 und T4 sollten in der Routine nicht mehr bestimmt werden, allenfalls im Ausnahmefall bei unplausiblen Werten der freien Hormone. Konsequenterweise ist daher in Deutschland die

Bestimmung der Gesamthormone im kassenärztlichen Versorgungsbereich nicht mehr abrechenbar. Ist eine Schilddrüsenfunktionsstörung diagnostiziert, wird nach der Ursache gesucht. Dabei werden Parameter aus dem Bereich der Autoimmundiagnostik eingesetzt bzw. je nach Verdachtshypothese auch Tumormarker.

Parameter der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen:

- Antikörper gegen Thyreoperoxidase (Anti-TPO, früher MAK)
- Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK)
- Antikörper gegen Thyreoglobulin (Anti-TG, früher TAK)

Tumormarker:

- Thyreoglobulin (TG) für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom
- Calcitonin und CEA für das medulläre Schilddrüsenkarzinom (C-Zell-Karzinom)

Eine Übersicht über die Indikationen für die Schilddrüsenlabordiagnostik gibt die Tabelle 2.

Struma

Bei drei von vier Schilddrüsenerkrankungen handelt es sich um eine Schilddrüsenvergrößerung. Bei einer Untersuchung der Schilddrüseninitiative Papillon 2004 an 100.000 vermeintlich gesunden Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren wiesen fast 20 % eine Struma (Kropf) auf, weitere 14 % Schilddrüsenknoten ohne Nachweis

Tabelle 2: Indikationen für Schilddrüsen-Labordiagnostik

Indikation	Parameter	Bemerkungen
Untersuchungen bei vermuteter oder bekannter Schilddrüsenerkrankung:		
Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung	TSH	Bei unspezifischen Symptomen: z. B. Gewichtsveränderung, Herzrhythmusstörungen, Müdigkeit, psychiatrischen Symptomen
Nachweis der klinischen Verdachtsdiagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung	TSH, FT4, FT3	Bei typischen Hyper- oder Hypothyreose-symptomen und pathologischem TSH-Wert
Therapiekontrolle bei Jod- bzw. L-Thyroxintherapie	TSH, ggf. FT4 und FT3	TSH-Zielwert: unterer Normbereich
Nachsorge und Verlaufskontrolle bei Schilddrüsenkarzinomen	Thyreoglobulin bzw. CEA und Calcitonin	CEA und Calcitonin: medulläres Karzinom, TG: differenziertes Karzinom
Screening bei Risikogruppen zum Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung:		
Kongenitale Hypothyreose bei Neugeborenen	TSH	Innerhalb der ersten Lebensstage (Filterpapierblut)
Hypercholesterinämie, vor/bei Gabe von Amiodaron, Lithium und jodhaltigen Kontrastmitteln, vor Operationen	TSH	Bei Amiodaron auch FT3, FT4 und Schilddrüsen-Autoantikörper
Patienten mit Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ I, Morbus Addison, Perniziöse Anämie etc.)	TSH, Schilddrüsen-Autoantikörper	Deutlich erhöhtes Risiko für immunogene Thyreoiditiden
Familiäre Belastung mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen	TSH, Schilddrüsen-Autoantikörper	Deutlich erhöhtes Risiko für immunogene Thyreoiditiden
Familiäre Belastung mit medullärem Schilddrüsenkarzinom	Calcitonin, RET-Protoonkogen	Ca. 25 % der Fälle genetisch bedingt
Alle Patienten über 60 Jahre (bei Frauen über 50 Jahre?) wegen deutlich steigender Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen	TSH	Bei über 60-Jährigen Prävalenz der Hypothyreose bei ca. 2 %, Hyperthyreose bei ca. 1 %

einer Organvergrößerung. Zu mehr als 90 % liegt trotz verbesserter Jodversorgung immer noch eine alimentäre Jodmangelstruma (endemische Struma) vor. Der intrathyreoidale Jodmangel bewirkt eine vermehrte Ausschüttung von TSH und Wachstumsfaktoren, die einen starken proliferativen Effekt auf das Schilddrüsengewebe ausüben. Weitere seltenere Ursachen für eine Struma sind ein pathologischer Wachstumsreiz (Morbus Basedow, TSH-produzierender Hypophysentumor u. a.), entzündliche Infiltrationen (Thyreoiditis Hashimoto, de Quervain), Neoplasien (Adenom, Karzinom, Metastasen) und strumigene Medikamente (z. B. Lithium, Thyreostatika).

Labordiagnostisches Vorgehen:

Die Basisdiagnostik besteht bei einer Struma aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Schilddrüsenultraschall und der TSH-Bestimmung. Bei einem unauffälligem TSH liegt eine Struma mit euthyreoter Stoffwechsellaage vor. Bei Verdacht auf eine immunogene Schilddrüsenerkrankung sind die Autoantikörper wegweisend (s. u.). Die Jodausscheidung im Urin (Jodurie) wird in epidemiologischen Studien als Marker der Jodversorgung bestimmt, spielt aber für die Routinediagnostik keinerlei Rolle.

Therapiekontrolle der euthyreoten Struma:

Wurde die Indikation für eine medikamentöse Therapie gestellt, kommt in Jodmangelgebieten die Monotherapie mit Jodid oder Thyroxin (Levothyroxin) beziehungsweise ihre Kombination infrage. Dabei lässt sich eine Volumenreduktion der Schilddrüse von 30 bis 40 % erreichen. 4 bis 6 Wochen nach Beginn einer Hormontherapie sollte das TSH im unteren Referenzbereich liegen (0,3 bis 0,8 mU/l). Niedrigere TSH-Werte sprechen für eine Überdosierung und sollten vermieden werden, da als Folge eine Zunahme der unerwünschten Wirkungen wie Osteoporose und Herzrhythmusstörungen zu erwarten ist. Bei Verdacht auf Überdosierung der Hormontherapie ist ergänzend die Bestimmung von FT3 und FT4 angezeigt, wobei die Blutentnahme mindestens 12, besser 24 Stunden nach der letzten Medikation erfolgen sollte. Die Werte sollten sich im Referenzbereich bewegen.

Funktionsstörungen der Schilddrüse

Hyperthyreose

Die Hyperthyreose ist definiert durch eine erhöhte Konzentration freier Schilddrüsenhormone und nachfolgender Stoffwechselsteigerung (Hypermetabolismus) mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Organsysteme. Frauen sind 4- bis 5-mal häufiger betroffen, die häufigsten Ursachen sind die immunogene Hyperthyreose (Morbus Basedow) und die funktionelle Schilddrüsenautonomie. Andere Ursachen wie die Strahlen- und die De-Quervain-Thyreoiditis, Karzinome, TSH produzierende Hypophysenadenome, paraneoplastische TSH-Bildung, Hyperthyreosis factitia oder die Schwangerschafts-Hyperthyreose sind selten (zusammen etwa 5 %).

Funktionelle Schilddrüsenautonomie

In Jodmangelgebieten mit hohem Strumavorkommen wie Deutschland weisen 10 bis 20 % aller Strumae eine

funktionelle Autonomie auf, bei älteren Patienten mit großer Knotenstruma steigt der Anteil auf über 50 %. Die Autonomie ist die häufigste Ursache einer Hyperthyreose im höheren Lebensalter. Mit zunehmender Krankheitsdauer bilden sich im Schilddrüsengewebe Zellareale mit unkontrollierter autonomer Hormonsekretion. Diese autonomen Adenome unterliegen nicht mehr der TSH-Kontrolle, sodass es zu einer überschießenden Hormonproduktion kommen kann, vor allem bei Jodbelastung (z. B. Röntgenkontrastmittel!). Die Diagnose kann nur durch nuklearmedizinische In-vivo-Verfahren (SD-Szintigraphie) gesichert werden.

Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow

Der Morbus Basedow (Graves Disease) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der die charakteristischen Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) ähnlich dem TSH an den Rezeptor des Thyreozyten binden und zu dessen Überstimulation mit resultierender hyperthyreoter Stoffwechsellaage führen. Während die funktionelle Autonomie eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, kommt der Morbus Basedow in jedem Lebensalter vor, etwa ein Drittel der Betroffenen erkrankt vor dem 35. Lebensjahr. In 80 % der Fälle findet sich eine diffuse Struma. Die extrathyreoidalen Manifestationen – am bedeutendsten bei 50 bis 70 % der Patienten die endokrine Orbitopathie – können einer Hyperthyreose vorausgehen, parallel verlaufen oder folgen.

Labordiagnostisches Vorgehen:

Der Nachweis einer Hyperthyreose erfolgt mit der Bestimmung von TSH, FT4 und FT3. Da es isolierte T3- oder T4-Hyperthyreosen gibt, ist die Analyse von FT3 und FT4 notwendig. Bei der manifesten Hyperthyreose findet man definitionsgemäß ein supprimiertes TSH (z. B. < 0,03 mU/l) und erhöhte Werte für FT4 und/oder FT3. Liegen die peripheren Schilddrüsenhormone im Referenzbereich bei einem erniedrigtem TSH (supprimiert oder im „Graubereich“ zwischen 0,03 und 0,3 mU/l), so spricht man von einer subklinischen oder latenten Hyperthyreose. Sie wird nicht selten bei einer funktionellen Autonomie gesehen und geht meist ohne klinische Beschwerden einher, kann aber in eine manifeste Überfunktion münden. Nach Normalisierung der freien Schilddrüsenhormone unter thyreostatischer Therapie ist zur Verlaufskontrolle die Bestimmung des basalen TSH ausreichend, Therapieziel ist ein TSH im unteren Referenzbereich. Allerdings ist zu beachten, dass eine Normalisierung des pathologischen TSH-Wertes Wochen bis Monate dauern kann (Abb. 2). Pathognomonisch für den Morbus Basedow ist der Nachweis der TRAK, der mit den modernen Testsystemen im floriden Krankheitsstadium zu über 95 % nachweisbar ist (Tabelle 3). Auf die relativ unspezifischen Anti-TPO- und Anti-TG-Antikörper kann zur Diagnosesicherung verzichtet werden. Nur wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten ist die Unterscheidung von stimulierenden und den seltenen blockierenden TRAK mittels aufwendiger Bioassays. Die Wertigkeit der TRAK in der Prognoseabschätzung und Beurteilung des Krankheitsverlaufs des Morbus Basedow ist immer noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

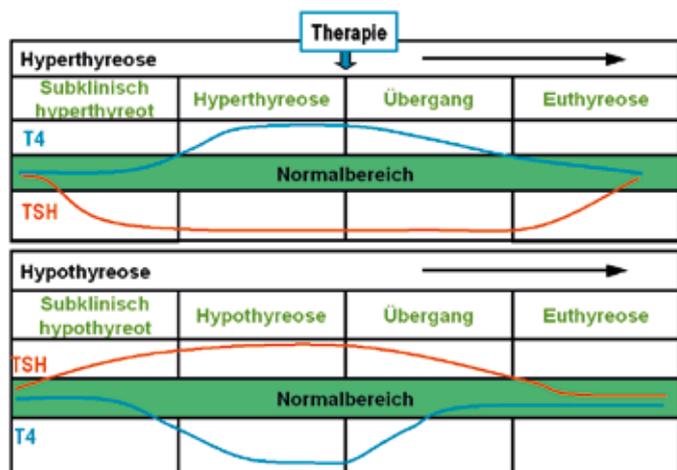


Abb. 2: Verlauf von TSH und FT4 während der Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung und während der Therapie. Rückkehr des TSH-Wertes in den Referenzbereich unter Therapie: bei Hypothyreose nach vier bis sechs Wochen, bei Hyperthyreose nach mehreren Monaten.

Hypothyreose

Unter einer Hypothyreose versteht man eine mangelnde Versorgung des Körpers mit Schilddrüsenhormonen, meist ist eine verminderte Hormonproduktion verantwortlich. Die früheste Form ist die kongenitale Hypothyreose des Neugeborenen. Die Häufigkeit beträgt etwa 1 : 4000, sie kommt bei weiblichen Säuglingen doppelt so häufig vor wie bei männlichen. Als Ursachen kommen Agenesie oder Dysgenese der Schilddrüse sowie Defekte in der Schilddrüsenhormonsynthese in Frage. Die Diagnose erfolgt im Rahmen des Neugeborenen-Screenings in den ersten Lebenstagen anhand der TSH-Bestimmung im Filterpapierblutropfen. Nach Diagnosestellung muss umgehend die lebenslange Thyroxintherapie eingeleitet werden, um insbesondere neurologische Entwicklungsstörungen zu verhindern.

Hashimoto-Thyreoiditis

Die erworbene Hypothyreose im Erwachsenenalter wird aufgrund des schleichenden Verlaufs und der zunächst nur gering ausgeprägten Symptomatik oft erst spät erkannt. Die häufigste Ursache ist die chronische lymphozytäre Autoimmunthyreoiditis Hashimoto (AIT). Etwa 0,7 % der erwachsenen Bevölkerung sind betroffen, Frauen 5- bis 7-mal häufiger als Männer, bevorzugt ab dem mittleren Lebensalter und gehäuft mit anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus Typ 1). Als prädisponierend für die Erkrankung werden genetische und Umweltursachen (erhöhte Jodexposition, Rauchen) vermutet. Die Hashimoto-Thyreoiditis ist eine Autoimmunerkrankung mit einer zellulären und humoralen Immunreaktion insbesondere gegen die Thyreoperoxidase (TPO) und wahrscheinlich als sekundäres Immunphänomen gegen das Thyreoglobulin (TG). Der klinische Verlauf des chronischen Entzündungsprozesses ist variabel, es werden hypertrophe und atrophische Verläufe mit und ohne Struma gesehen, nicht selten geht eine hypertrophe in eine atrophische Verlaufsform mit fortschreitender

Destruktion des Schilddrüsengewebes über. In der Frühphase besteht eine euthyreote Stoffwechsellage, im fortgeschrittenen Stadium wird das klinische Bild durch die Hypothyreose geprägt. Andere Ursachen für die primäre thyreogene Hypothyreose können iatrogen bedingt sein, zu erwähnen sind Strumektomie, Strahlentherapie im Halsbereich und Radiojodtherapie oder Medikamente wie Thyreostatika und Lithium. Selten liegt eine zentrale Hypothyreose vor – bei Erkrankungen des Hypothalamus oder der Hypophyse mit konsekutivem TSH-Mangel und unzureichender Stimulation der Schilddrüse.

Labordiagnostisches Vorgehen:

Bei einem erhöhtem TSH bestätigen niedrige FT4-Werte die Verdachtsdiagnose einer Unterfunktion. Liegt das FT4 noch im Referenzbereich, so spricht man bei asymptomatischen Patienten von einer subklinischen oder latenten Hypothyreose. Auf die Bestimmung des FT3 kann verzichtet werden, da die Konzentrationen erniedrigt, normal oder durch vermehrte Konversion aus FT4 sogar erhöht sein können. Ein Verdacht auf eine zentrale Hypothyreose ergibt sich bei niedrigem bis normalem TSH und erniedrigten FT3- und FT4-Werten.

Bei einer Hashimoto-Thyreoiditis lassen sich je nach Literatur in 80 bis 100 % Anti-TPO- und in 60 bis 80 % Anti-TG-Antikörper in hoher Konzentration nachweisen. Da eine alleinige Erhöhung der Anti-TG-Antikörper nur bei wenigen Patienten vorliegt, haben diese zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung einer AIT eine untergeordnete Bedeutung. Zu beachten ist, dass die Anti-TPO- und Anti-TG-Antikörper relativ unspezifisch sind und bei anderen thyreoidalen und extrathyreoidalen Erkrankungen und auch Gesunden nachweisbar sein können (Tabelle 3). Zu Beginn einer Hashimoto-Thyreoiditis können selten auch hyperthyreote Schübe im Sinne einer Destruktionshyperthyreose mit verstärkter Freisetzung präformierten Schilddrüsenhormons gesehen werden. Soll in dieser Situation ein Morbus Basedow ausgeschlossen werden, so spricht ein fehlender Nachweis der für den Morbus Basedow hochspezifischen TRAK gegen diese Differen-

Tabelle 3: Prävalenz der Schilddrüsen-Autoantikörper (Angaben in Prozent)

	Anti-TPO	TRAK	Anti-TG
Hashimoto-Thyreoiditis	90–100	<10	60–85
M. Basedow (floride)	10–70	90–98	20–90
M. Basedow (im Verlauf)	70–75	50–70	30
Nicht immunogene SD-Erkrankungen	20	<10	20
Postpartum-Thyreoiditis	60	selten	30
Typ 1 Diabetes	40	selten	40
Gesunde	5–15	selten	4–8

Anmerkung: Bei Morbus Basedow und der Hashimoto-Thyreoiditis sind die Schilddrüsen-Autoantikörper meist hochtitrig nachweisbar, bei anderen Krankheiten oder Gesunden meist nur grenzwertig oder niedrigtitrig.

zialdiagnose. Mehrfachbestimmungen der Anti-TPO-Antikörper zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs der Hashimoto-Thyreoiditis sind von fraglicher Relevanz und werden nicht empfohlen.

Die Therapie der Hypothyreose besteht aus einer Dauer-Substitution mit L-Thyroxin. Für die Therapiekontrolle gelten die bei der Struma gemachten Aussagen, der TSH-Zielwert bewegt sich im unteren Normbereich (0,3 bis 2,0 mU/l).

Postpartum-Thyreoiditis

Unter einer postpartalen Thyreoiditis leiden 5 bis 10 % aller Schwangeren, bei Typ-1-Diabetikerinnen ist die Häufigkeit dreimal höher. Man zählt sie zu den Autoimmun-Thyreoiditiden, wobei die Ätiologie lange unklar war. Neuere Studien weisen auf eine maternale Infiltration der Schilddrüse durch fetale Zellen hin. Der klassische Verlauf, der allerdings nur bei einem Viertel der Patientinnen beobachtet wird, beginnt mit einer passageren Hyperthyreose sechs Wochen bis sechs Monate nach der Entbindung, gefolgt von einer Hypothyreose, die bis zu einem Jahr dauern kann. In aller Regel ist keine Thyroxin- oder Thyreostatikatherapie notwendig, allerdings bleiben etwa 5 % der Patientinnen hypothyreat.

Labordiagnostisches Vorgehen:

Ein TSH-Screening ist sinnvoll bei allen Frauen vier bis acht Wochen nach der Entbindung, insbesondere wenn Anzeichen einer Über- oder Unterfunktion vorliegen oder nach postpartaler Thyreoiditis bei einer vorausgegangenen Schwangerschaft.

Anti-TPO-Antikörper sind zu etwa 60 % nachweisbar; sind TRAK nachweisbar, spricht dies differenzialdiagnostisch für einen Morbus Basedow. Grundsätzlich sollten bei allen Schwangeren mit Diabetes mellitus oder mit der familiären Anamnese einer Schilddrüsenerkrankung Anti-TPO bestimmt werden: bei unauffälligen Werten liegt das Risiko für eine postpartale Thyreoiditis bei 2 %, bei erhöhten Werten bei 50 %.

Entzündung

Im Gegensatz zu den besprochenen chronischen immunogenen Thyreoiditiden sind die akuten und subakuten Formen selten.

Die akute infektiöse Thyreoiditis resultiert meist aus einer hämatogenen oder lymphogenen Streuung bakterieller Erreger, selten sind Pilze oder Parasiten die Ursache. Klinisch imponiert die Erkrankung durch Fieber, lokalen Schmerz und Lymphknotenschwellung, die Stoffwechsellage bleibt euthyreat.

Die subakute granulomatöse Thyreoiditis de Quervain stellt einen transienten, meist spontan ausheilenden Entzündungsprozess der Schilddrüse dar, Frauen in der dritten bis fünften Lebensdekade sind häufiger betroffen. Als Ursache wird eine Triggerung des thyreoidalen Entzündungsprozesses durch virale Infekte der oberen Atemwege bei genetisch Prädisponierten angenommen. Das klinische Spektrum ist variabel und kann von asymptomatischen Verläufen bis hin zu ausgeprägten Lokal-

schmerzen, Struma, schwerem allgemeinem Krankheitsgefühl, hohem Fieber, Myalgien und Arthralgien über Wochen bis Monate reichen. Initial sieht man durch die entzündungsbedingte Freisetzung präformierter Schilddrüsenhormone häufig eine transiente Hyperthyreose, gefolgt eventuell je nach Schwere der entzündungsbedingten Zerstörung von Schilddrüsengewebe eine passagere, meist asymptotische Hypothyreose. In der Regel heilt die Krankheit folgenlos aus, nur 2 bis 5 % der Patienten bedürfen dauerhaft einer L-Thyroxin-Substitution.

Labordiagnostisches Vorgehen:

Bei den akuten und subakuten Thyreoiditiden findet man eine Erhöhung der unspezifischen Entzündungsmarker (CRP, Blutsenkung, gelegentlich Leukozytose). Bei der subakuten Thyreoiditis de Quervain können je nach Krankheitsverlaufs die Schilddrüsenfunktionsmarker im Sinne einer Über- oder Unterfunktion verändert sein, im aktiven Krankheitsstadium lassen sich auch in 10 bis 20 % der Fälle schilddrüsen-spezifische Antikörper nachweisen, allerdings ohne differenzialdiagnostische oder prognostische Relevanz.

Schilddrüsenkarzinome

Mit 2000 bis 4000 Neuerkrankungen pro Jahr sind die Schilddrüsenkarzinome eher selten, sie haben einen Anteil von etwa 1 % aller Krebserkrankungen in Deutschland. Für die Diagnostik haben die Tumormarker nur einen begrenzten Stellenwert, sie werden bevorzugt zur Verlaufskontrolle eingesetzt.

Labordiagnostisches Vorgehen:

Beim differenzierten SD-Karzinom – mit einem Anteil von 70 bis 90 % die häufigste bösartige Neubildung der Schilddrüse – wird das Thyreoglobulin im Rahmen der Nachsorge nach totaler Schilddrüsenresektion bestimmt. Bei noch vorhandener Schilddrüse ist die TG-Bestimmung für die Tumordiagnostik wertlos, da erhöhte Werte bei sehr vielen Schilddrüsenerkrankungen gefunden werden.

Bei erfolgreich behandelten Patienten sollte das Thyreoglobulin unter der Nachweisgrenze liegen und die Substitutionstherapie mit L-Thyroxin so hoch sein, dass das TSH ebenfalls supprimiert ist und die freien SD-Hormone im Referenzbereich liegen. Wichtig ist, dass bei der Beurteilung der Thyreoglobulinwerte störende Anti-TG-Antikörper ausgeschlossen werden, da diese je nach Testsystem zu falsch-hohen oder falsch-niedrigen Ergebnissen führen können. Da Anti-TG-Antikörper bei 15 bis 30 % der Karzinompatienten gefunden werden, sollte bei jeder Thyreoglobulinmessung ein Wiederfindungsversuch angeschlossen oder besser das Serum direkt auf Anti-TG-Antikörper untersucht werden. Für das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom (etwa 5 bis 10 % aller Schilddrüsenkarzinome) existiert kein Tumormarker. Beim medullären oder C-Zell-Karzinom (5 bis 10 % der Schilddrüsenkarzinome) wird das Calcitonin nicht nur zur Verlaufskontrolle herangezogen, sondern hat auch einen Stellenwert in der Diagnostik. CEA ist beim medullären Schilddrüsenkarzinom oft erhöht, allerdings ist die Calcitoninbestimmung nach Pentagastrinstimulation empfind-

licher und spezifischer. Da etwa 25 % der C-Zell-Karzinome einen genetischen Hintergrund (MEN-2-Syndrom) haben, wurde ein Familienscreening bei Angehörigen von Betroffenen mittels Calcitoninbestimmung (am sensitivsten nach Pentagastrinstimulation) empfohlen, ebenso bei Patienten mit Phäochromozytom. Allerdings besteht mittlerweile die Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik der MEN 2 durch den Nachweis von Punktmutationen im RET-Protoonkogen, sodass die Calcitoninbestimmung im Rahmen des Familienscreenings an Bedeutung verloren hat.

Soll der Referenzbereich für TSH geändert werden?

Die obere Referenzbereichsgrenze für TSH wird von den meisten Testherstellern bzw. Laboratorien im Bereich von 3,5 bis 5,0 mU/l angegeben. Definitionsgemäß spricht man ab einem TSH-Wert von >10 mU/l von einer manifesten Hypothyreose, dazwischen liegt der diagnostische „Graubereich“. Kontrovers diskutiert wird die Frage, ob der obere TSH-Wert nicht auf beispielsweise 2,5 mU/l abgesenkt werden und man bereits oberhalb dieses Wertes von einer subklinischen Hypothyreose sprechen sollte. Die Befürworter des niedrigeren Referenzwertes argumentieren, dass so Patienten mit einer subklinischen Hypothyreose früher erkannt würden und eventuell von einer Thyroxintherapie profitieren könnten. Tatsächlich finden sich Hinweise, dass schon oberhalb eines TSH-Basalspiegels von 2,5 mU/l ein erhöhtes Risiko (ca. 5 % pro Jahr) für eine manifeste Hypothyreose besteht, meist aufgrund einer (noch nicht diagnostizierten) Hashimoto-Thyreoiditis. In diesem Wertebereich liegt die Prävalenz von Anti-TPO-Antikörpern bei mehr als 25 % (Abb. 3).

Andere Endokrinologen führen dagegen an, dass ein abgesenkter Referenzwert viele Gesunde auf einen Schlag zu Kranken macht (Verdreifachung „erhöhter“ TSH-Werte bei Personen über 50 Jahre) und nur 25 % der Patienten mit einer latenten Schilddrüsenfunktionsstörung über Symptome klagen. In Metaanalysen zeigte sich kein gesicherter günstiger Effekt einer Thyroxintherapie bei milden Unterfunktionszuständen und TSH-Konzentra-

tionen von 4 bis 10 mU/l oder gar von Werten zwischen 2,5 und 4 mU/l. Zudem ist bei einer großzügigen Indikation zur Therapie zu berücksichtigen, dass leider auch in Deutschland viele Substituierte unbefriedigend eingestellt sind. Nach den Daten der Papillon-3-Studie lagen die TSH-Werte bei etwa 20 % der Struma-Patienten unter L-Thyroxin-Gabe zu niedrig im Sinne einer subklinischen oder gar manifesten Überfunktion, statt wie angestrebt im unteren Normbereich.

Gegen eine Absenkung des Referenzbereichs sprechen neben methodischen Unsicherheiten bei der TSH-Bestimmung eine Vielzahl von Einflussgrößen, die akut den TSH-Spiegel beeinflussen können (z. B. zirkadiane Rhythmik, Schlafentzug, Fasten, diverse Medikamente und vieles andere), sodass TSH-Wiederholungsmessungen zumindest bei unplausiblen Werten empfehlenswert sind.

Konsens scheint zu sein, dass weniger die Festlegung einer neuen starren Obergrenze entscheidend ist, sondern jeder einzelne Patient individuell betrachtet werden sollte, d. h. erhöhte Aufmerksamkeit ab einem TSH von 2,5 mU/l ohne Handlungsautomatismus. Für eine Therapie bei latenter Hypothyreose – statt eines abwartenden Verhaltens mit regelmäßigen Laborkontrollen – sprechen ein typisches Beschwerdebild, der Nachweis von Anti-TPO-Antikörpern, eine bestehende Schwangerschaft und Stillzeit oder eventuell auch TSH-Anstiege noch innerhalb des Referenzbereichs.

Zusammenfassung

Da Schilddrüsenerkrankungen neben dem Diabetes mellitus die häufigsten Erkrankungen des endokrinen Systems sind, kommt der Schilddrüsenlabordiagnostik eine wichtige Rolle bei der Untersuchung der entsprechenden Funktionsstörungen bzw. Erkrankungen zu. Die Symptome sind häufig nicht eindeutig. Die Auswahl der richtigen Laborparameter und eine sinnvolle Stufendiagnostik haben somit eine große Bedeutung für eine zielgerichtete Labordiagnostik. Zur Untersuchung der Funktionslage der Schilddrüse sind die folgenden Parameter notwendig:

- TSH
- freies T3 und freies T4

Bei der Untersuchung der Schilddrüsenerkrankung sind je nach Verdachtshypothese sinnvoll:

- Thyreoglobulin
- Anti-TG
- Anti-TPO
- TRAK
- Calcitonin
- CEA

Der Autor

Dr. med. Bernd Maire
Medizinische Laboratorien Dr. Staber & Partner
Sülmer Straße 60
74072 Heilbronn
b.maire@staber-partner.de
www.staber-partner.de

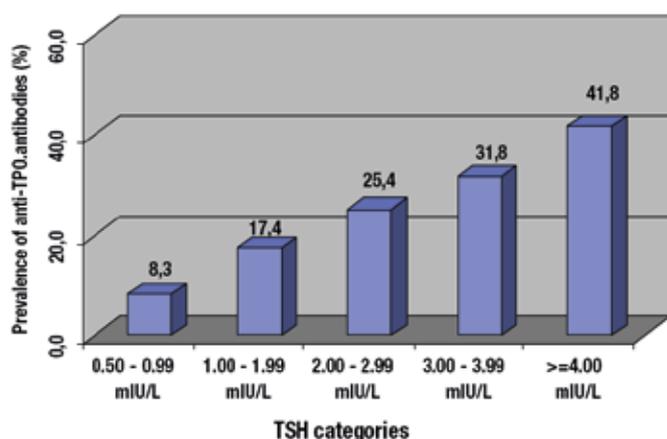


Abb. 3: Prävalenz von Anti-TPO-Antikörpern bei verschiedenen TSH-Werte-Bereichen