

Fallstricke der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Wechselwirkungen mit Medikamenten nicht schilddrüsenbedingter Erkrankungen und mit anderen Störfaktoren.

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

Wegen der hohen Prävalenz an Schilddrüsenerkrankungen und ihrer oft unklaren Symptomatik werden die entsprechenden Laborparameter sehr häufig angefordert. Die Bewertung der Ergebnisse kann im klinischen Alltag unter bestimmten Umständen aber erschwert oder gar irreführend sein, was zu Fehldiagnosen und falschen oder gefährlichen Schlussfolgerungen führen kann. Ursache ist meist, dass eine Medikation oder eine Begleiterkrankung des Patienten bei der Interpretation der Schilddrüsenlaborwerte nicht angemessen berücksichtigt wird. Medikamente können aber auf vielfältige Weise die Laborwerte beeinflussen und so zu Fehleinschätzungen führen. Aber auch Begleiterkrankungen, die zunächst nichts mit der Schilddrüse zu tun haben, können zu pathologischen

Schilddrüsenlaborwerten führen, ohne dass die Schilddrüsenfunktion tatsächlich gestört ist. Da das Labor in aller Regel den klinischen Hintergrund einer Patientenprobe nicht kennt, ist es am behandelnden Arzt, die Trias „Laborwert, Erkrankung, Medikation“ im Gesamtkontext zu bewerten. Die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone im Serum werden nicht nur durch den endokrinologischen Regelkreislauf gesteuert und durch die Sekretionsleistung der Schilddrüse selbst, sondern auch durch:

- Einfluss nicht schilddrüsenbedingter Erkrankungen
- Wechselwirkungen mit Medikamenten
- assayspezifische Störfaktoren

Im Folgenden soll dies anhand einiger Beispiele gezeigt und das Bewusstsein für mögliche Fehlerquellen bei der Interpretation von Laborwerten geschärft werden – dies vor allem dann, wenn die Schilddrüsenfunktion bei Menschen untersucht werden soll, die eine Begleiterkrankung haben und/oder Pharmaka einnehmen.

Tabelle 1: Schilddrüsenparameter bei NTI

Krankheitsbild	Veränderung des Laborparameters
Schwere Allgemeinerkrankung	Low-T3-Syndrom <ul style="list-style-type: none"> ■ T3 erniedrigt durch gestörte Konversion aus T4 und vermindertem T4-Transport in T3-produzierendes Gewebe (Leber) ■ Anstieg des rT3 (biologisch inaktiv) ■ Anstieg von alternativen Metaboliten (Triac, Tetrac und T3-Sulfat) ■ TSH meist unverändert ■ T4 eher erhöht ■ FT4 meist unverändert
Schwere Allgemeinerkrankung	Low-T3-Low-T4-Syndrom <ul style="list-style-type: none"> ■ weitere Erniedrigung von T3 ■ FT4 leicht erniedrigt bis normal ■ T4 erniedrigt ■ besonders schlechte Prognose
Akute psychiatrische Erkrankungen	High-T4-Syndrom <ul style="list-style-type: none"> ■ T4 deutlich erhöht ■ TSH eher erhöht
Lebererkrankungen	High-T4-Syndrom <ul style="list-style-type: none"> ■ T4 deutlich erhöht ■ TSH eher im Normalbereich ■ FT4 eher im Normalbereich
Extremes Fasten	Kann Low-T3-Syndrom auslösen
Große Operationen	Low-T3-Syndrom möglich
Niereninsuffizienz	Keine bedeutsamen Veränderungen
Aids-Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ■ T3 und T4 normal, rT3 erniedrigt, TBG erhöht ■ bei Fortschreiten der Erkrankung ähnlich wie Low-T3-Low-T4-Syndrom
Die Veränderungen der Laborwerte bei NTI können mit Medikamentenwechselwirkungen überlagert werden. Sie dürfen nicht isoliert betrachtet werden.	

Einfluss von nicht schilddrüsenbedingten Erkrankungen (Non-Thyroidal Illness, NTI)

Die Untersuchung der Schilddrüsenfunktion bei Krankenhauspatienten kann problematisch sein. Es ist vielfach beschrieben worden und in der Praxis auch regelmäßig zu beobachten, dass Allgemeinerkrankungen – abhängig von Schwere und Dauer – einen Einfluss auf die Schilddrüsenparameter haben. Meist ist die Achse Hypothalamus – Hypophyse – Schilddrüse gestört. Es hat sich ein neues Gleichgewicht im hormonellen Regelkreis eingestellt, das aber nicht Ergebnis einer tatsächlichen Schilddrüsenerkrankung ist. Diese Situation wird mit dem Begriff Non-Thyroidal Illness (NTI) beschrieben. Dem Schweregrad und der Ausprägung nach kann man unterscheiden:

- Low-T3-Syndrom
- Low-T3-Low-T4-Syndrom
- High-T4-Syndrom

Beim Low-T3- und beim Low-T3-Low-T4-Syndrom sind die Werte von FT4 und TSH eher unauffällig und sprechen dann gegen eine signifikante Hyper- oder Hypothyreose bei diesen Patienten, wobei fallende Werte mit einer schlechten Prognose assoziiert werden. Das High-T4-Syndrom geht mit erhöhten T4-Werten und meist normalen TSH- und FT4-Werten einher. Die Veränderungen der Laborparameter für einige Krankheitsbilder sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Die Veränderungen der Hormone T3 und T4 lassen sich in aller Regel durch

Konversionsstörungen und Veränderungen im Bindungsverhalten an die Transportproteine erklären. Gesamt-T4/T3- und Werte für freies T4/T3 können sich dabei in unterschiedlicher Weise verändern. Ein wichtiger Aspekt ist die Verminderung der peripheren Typ-I-Dejodase, wodurch vermindert T4 in T3 umgewandelt wird. Was die Veränderungen der TSH-Werte bei NTI verursacht, ist noch nicht abschließend geklärt. Man diskutiert Veränderungen in der pulsatilen Freisetzung oder im Tag-Nacht-Rhythmus. Auch eine verminderte Bioaktivität des TSH bei NTI wird in Betracht gezogen. Der Einfluss alternativer Metaboliten ist ebenso zu berücksichtigen. Die erniedrigten T3- bzw. T4-Konzentrationen können als biologisch sinnvolle Reaktion des Organismus aufgefasst werden, den Stoffwechsel in Stresssituationen zu reduzieren. Unter Behandlung und Besserung der Grundkrankheit normalisieren sich die Schilddrüsenlaborparameter wieder. Eine Therapie der labordiagnostisch angezeigten Schilddrüsenfunktionsstörung ist nicht notwendig. Schwierig wird die Diagnosestellung mit Laborparametern jedoch, wenn ein begründeter Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung vorliegt. Bei kritisch Kranken ist die TSH-Bestimmung der aussagekräftigste Parameter, ein normaler Wert schließt eine relevante Über- oder Unterfunktion aus. In Zweifelsfällen ist eine valide Funktionsdiagnostik erst nach Besserung der klinischen Symptomatik möglich, gegebenenfalls müssen andere diagnostische Verfahren herangezogen werden.

Wechselwirkungen mit Medikamenten

Tabelle 2 gibt einen Überblick über grundsätzlich mögliche Wechselwirkungen von Medikamenten mit den Schilddrüsenlaborparametern. Dabei ist zu beachten, dass der Einfluss abhängig ist von der Höhe der Dosierung und der

Dauer der Applikationen. Medikamentös bedingte Veränderungen der Laborwerte können auch kurzfristig erfolgen, was bei einem ansonsten trägen Schilddrüsenregelkreis irritieren kann. In Zweifelsfällen und wenn dies klinisch möglich ist, sollten die entsprechenden Präparate abgesetzt werden, um eine Beurteilung des tatsächlichen Schilddrüsenmetabolismus zu ermöglichen, auch ein TRH-Test kann hilfreich sein. Die Fachinformationen der entsprechenden Pharmaka geben oft – aber nicht immer – Hinweise auf beobachtete Interferenzen. In vielen Fällen von Wechselwirkungen mit Medikamenten wird eine Schilddrüsenfehlfunktion nur vorgetäuscht. Einige Medikamente können aber zu echten Funktionsstörungen führen.

Einige typische Beispiele für Medikamenteninteraktionen:

■ **Kompetition um die Bindungsstellen an den Transportproteinen**

Heparin, Furosemid und Salicylate führen zu einem Anstieg des FT4 bei leicht erniedrigtem oder normalem Gesamt-T4 und gleichbleibendem TSH. Bei Heparin scheint dies auch ein In-vitro-Effekt zu sein. Rheumamittel wie Fenclofenac oder Fenoprofen führen zu erniedrigten Gesamthormonwerten, das FT4 bleibt dennoch im unteren Normalbereich. Demgegenüber zeigt Diclofenac keine Veränderungen.

■ **Zunahme oder Abnahme der Menge an Transportprotein**

Östrogene (Schwangerschaft oder Kontrazeptiva) führen zu einem erhöhten Angebot an Transportprotein und somit zu erhöhten Gesamthormonwerten, Androgene zu einem erniedrigten Angebot und somit zu erniedrigten Gesamthormonwerten. Die freien Hormone sind kaum verändert.

■ **Konversionshemmung**

Eine Konversionshemmung von T4 zu T3 und erniedrigte T3-Spiegel bewirken Propanolol und Glucocorticoide. Durch Substratstau können die T4-Werte ansteigen. Jodhaltige

Tabelle 2: Grundsätzlich mögliche Wechselwirkungen mit Medikamenten

Wechselwirkung	Ursache	Einfluss
Veränderungen im Proteinhaushalt	Zunahme bzw. Abnahme der Bindungsproteine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Besonders starker Einfluss auf Gesamt-T4 ■ Wegen schwächerer Proteinbindung wird Gesamt-T3 weniger stark beeinflusst ■ Geringer Einfluss auf die freien Hormone
	Kompetition um die Bindungsstellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Freisetzung von T3 und T4 aus den Bindungsstellen durch Pharmaka ■ Im Allgemeinen erniedrigte Gesamthormonwerte ■ Erhöhung der Werte für die freien Hormone
Enzyminduktion	Einfluss auf den Jod-Thyronin-Stoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erniedrigung von Gesamt-T4 und freiem T4 ■ Einfluss auf T3 weniger stark
	Reduzierte T3-Bildung aus T4	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gegenläufiger Effekt ■ Erhöhung von T4 ■ Erniedrigung von T3
Direkte Hemmung der Schilddrüsenfunktion	Hemmung der Jodination und damit Störung der Hormonsynthese	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypothyreose möglich
Einfluss auf die TSH-Freisetzung	Stimulation und Hemmung der TSH-Freisetzung möglich	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stimulation durch Dopamin-Antagonisten ■ Hemmung durch Dopamin-Agonisten
	Thyroxin-Analoga	<ul style="list-style-type: none"> ■ TSH-Erniedrigung
	Einfluss von alternativen Metaboliten	<ul style="list-style-type: none"> ■ T3-Sulfat ■ Triac (Trijodthyroessigsäure) ■ Tetrac (Tetraiodthyroessigsäure)
<p>Die Wechselwirkungen mit Medikamenten können von Einflüssen durch Begleiterkrankungen überlagert werden. Sie dürfen nicht isoliert betrachtet werden.</p>		

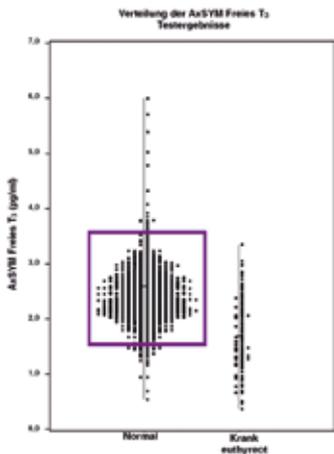


Abb. 1: Vergleich der FT3-Werte gesunder Personen mit denen von Krankenhauspatienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage

Kontrastmittel mit einer dem T4 ähnlichen Struktur verursachen eine besonders starke Konversionshemmung. Anstieg von T4 und Abfall von T3 sind besonders ausgeprägt. Jodhaltige Kontrastmittel können darüber hinaus bei schon bestehender latenter Schilddrüsenüberfunktion zu einer schweren hyperthyreoten Stoffwechsellaage führen.

■ Enzyminduktion

Einige Medikamente (Phenobarbital, Carbamazepin, Rifampicin, Diphenylhydantoin) beeinflussen durch eine Induktion von Leberenzymen den Jod-Thyronin-Stoffwechsel mit dem Ergebnis erniedrigter Gesamt-T4- und FT4-Werte. T3 verändert sich nur wenig. Normale TSH-Werte weisen auf eine euthyreote Stoffwechsellaage hin.

■ Änderungen der TSH-Freisetzung

Die TSH-Bestimmung liefert im Allgemeinen die zuverlässigste Aussage, ist aber dennoch nicht gänzlich frei von Wechselwirkungen mit Medikamenten. Zentral wirkende Substanzen wie Metoprolol, Domperidon und Sulprid bewirken eine gesteigerte Freisetzung von TSH, Dopamin, L-Dopa und Glucocorticoide hemmen die TSH-Freisetzung. Andererseits führen manche Medikamente auch zu echten behandlungsbedürftigen Funktionsstörungen. Lithium übt einen thyreostatischen Effekt aus. Dies hat einen TSH-Anstieg zur Folge und eine Strumahäufigkeit von 40–50 % bei diesen Patienten.

■ Amiodaron

Das häufig verordnete Antiarrhythmikum Amiodaron zeigt besonders komplexe Auswirkungen auf die Laborparameter und auf die Schilddrüsenfunktion selbst:

- Jodüberlastung (Amiodaron besteht zu 39 % seines Gewichts aus Jod)
- Anstieg von T4, Abfall von T3, Anstieg von TSH (Hemmung der Konversion von T4 zu T3)
- Amiodaron wirkt toxisch auf das Schilddrüsengewebe.
- Mit zunehmender Einnahmedauer hemmt Amiodaron direkt die hypophysäre TSH-Freisetzung.

Die so verursachten Funktionsstörungen führen – je nach Ausgangslage des Patienten und der Jodversorgung – zu einer Amiodaron-induzierten Hyperthyreose (in bis zu 23 % der Fälle) oder zu einer Hypothyreose (in bis zu 32 % der Fälle). Zur obligatorischen Basisdiagnostik vor Beginn einer Amiodarontherapie gehören daher neben der Bestimmung von TSH, FT3, FT4 auch die Bestimmung von Anti-TPO und Anti-TG zur genauen Evaluation der Funktionslage. Die weitere Therapiekontrolle erfolgt mit TSH (und gegebenenfalls auch FT3 und FT4).

Andere Störfaktoren

Bei sehr hohen TSH-Konzentrationen kann gelegentlich der Hook-Effekt oder auch High-Dose-Hook-Effekt beobachtet werden. Er bezeichnet die falsch-niedrige Bestimmung von Analyten, die in sehr hoher Konzentration in Proben vorkommen. Sobald die Analytkonzentration zu hoch ist, können alle Antikörperbindungsstellen mit Analyt gesättigt sein, und die zusätzlichen Analytmoleküle werden nicht mehr im Rahmen der Bindungskurve ermittelt. Es kommt zu falsch-niedrigen Messwerten. In Verdünnungsreihen ermittelt man zunehmend höhere statt niedrigerer Ergebnisse, bis schließlich die Konzentration des Analyten im linearen Messbereich des Assays liegt. Die Verwendung von Zwei-Schritt-Assays kann den Hook-Effekt minimieren oder gar ausschließen. Dabei wird vor der Pipettierung des Signalantikörpers ein eigenständiger Waschschritt durchgeführt. Immunoassays können auch durch Bestandteile der Patientenprobe beeinflusst werden. Interferierende Antikörper oder andere Proteine aus der Patientenprobe können wie Störfaktoren wirken und zu unplausibel falsch-hohen oder falsch-niedrigen Messergebnissen führen.

Für die Schilddrüsendiagnostik bedeutsam sind beispielsweise heterophile Antikörper. Es sind IgM-Antikörper, die sich gegen fremdes tierisches Gewebe richten und somit je nach Testsystem mit den dort eingesetzten tierischen Antikörpern interferieren können. Sie können häufig, aber nicht immer durch Zusatz von blockierenden Proteinen (Blocking-Reagenz) zu den Testreagenzien neutralisiert werden. Dabei kommen meist Mischungen zum Einsatz, um ein möglichst breites Spektrum an heterophilen Antikörpern erfassen zu können.

Mit zunehmender Tendenz werden in 1 bis 2 % aller Proben humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) gefunden. Ursache der Zunahme ist die Anwendung monoklonaler Maus-Antikörper in der bildgebenden Diagnostik und zu therapeutischen Zwecken, beispielsweise in der Onkologie oder Transplantationsmedizin. HAMA stören Tests, die Maus-Antikörper verwenden, durch die hohe Kreuzreaktivität. Es können aber auch Assays betroffen sein, in denen Antikörper anderer Spezies verwendet werden. HAMA lassen sich mit Immunoassays nachweisen. Die Interferenz kann mit dem Einsatz von Blocking-Reagenz, durch Verwendung chimärer bzw. humanisierter monoklonaler Antikörper und von Immunglobulinen nicht kreuzreagierender Spezies (z. B. Huhn) oder Verwendung von Fab-Fragmenten anstatt intaktem Immunglobulin vermieden werden. Sehr selten (in etwa 0,05 % der Proben) lassen sich im Patientenserum T4- oder T3-Autoantikörper nachweisen, bei unplausiblen Hormonwerten sollte daran gedacht werden.

Anwendbarkeit von Normalbereichen bei Erkrankten

Als Bezugsgröße für die Beurteilung eines Laborwerts werden sogenannte Normal- oder Referenzwerte verwendet, ermittelt an einem Kollektiv gesunder Personen. Bei vielen Parametern gibt es aber regionale Unterschiede in den Bereichen, abhängig von epidemiologischen Faktoren. Im konkreten Fall der Schilddrüsenlabordiagnostik spielt die Jodversorgung des untersuchten Kollektivs eine entscheidende Rolle. Somit können Referenzwerte aus

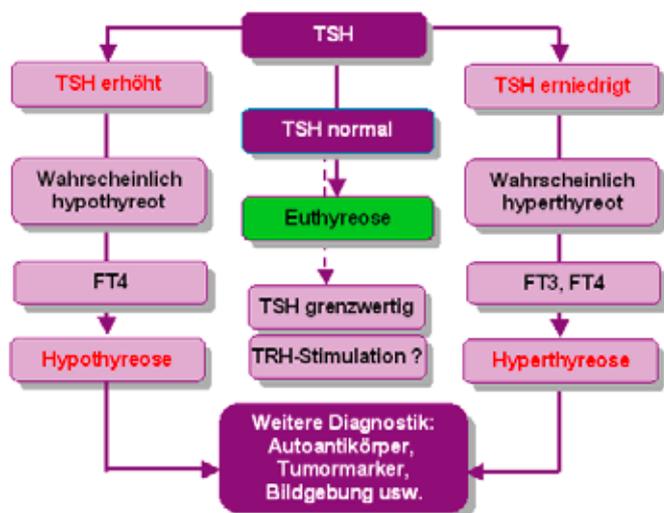


Abb. 2: Stufendiagnostik: ambulante Patienten

Regionen mit guter Jodversorgung (USA, Skandinavien) nicht ohne Weiteres auf Jodmangelgebiete übertragen werden. Bei der Beurteilung von Patientenwerten ist zudem zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse durch nicht schilddrüsenbedingte Erkrankungen beeinflusst werden können. Der „euthyreot Kranke“ weist dann andere Werte auf als der „euthyreot Gesunde“. Ein Beispiel zeigt die Abbildung 1, wo der Durchschnittswert von FT3 bei euthyreoten Krankenhauspatienten niedriger ist als bei Gesunden. Hinzu kommt, dass TSH – im Gegensatz zu T3 und T4 – eine deutliche Tagesrhythmik mit Höchstwerten gegen Mitternacht und Tiefstwerten am frühen Nachmittag aufweist. Dieser zirkadiane Rhythmus führt dazu, dass die TSH-Werte am späten Abend und nachts um 50 bis 100 % höher liegen als tagsüber. Daher sind bei der routinemäßigen morgendlichen Blutentnahme höhere Werte zu erwarten als bei Blutentnahmen im späteren Tagesverlauf. Die intraindividuellen Schwankungen sind bei TSH mit ca. 25 % auch ausgeprägter als bei T3 und T4 (etwa 5 %).

Stufendiagnostik

Sollen ambulante Patienten auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden, könnte das Schema gemäß Abb. 2 zur Anwendung kommen. Dabei muss die Funktionsstörung durch die Bestimmung der peripheren Hormone bestätigt werden. Bei Verdacht auf eine Hypothyreose reicht die Bestimmung von FT4, bei Verdacht auf eine Hyperthyreose sollte auch FT3 bestimmt werden. Es werden nämlich immer wieder Hyperthyreosen mit erhöhtem FT3, aber normalem FT4 beschrieben (isolierte T3-Hyperthyreose). Die Untersuchung von stationären Patienten auf eine Funktionsstörung hin unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der für ambulante Patienten. Es sollte aber vermehrt auf die Einflüsse von Grundkrankheiten und Wechselwirkungen mit Medikamenten geachtet werden (extrathyreoidale Einflüsse; Abb. 3). Nur so kann sichergestellt werden, dass die Laborwerte vor dem klinischen Hintergrund richtig beurteilt werden. Wegen des häufig auftretenden Niedrig-T3-Syndroms ist die FT3-Bestimmung hier von untergeordneter Bedeutung.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurden die Schilddrüsenassays wesentlich weiterentwickelt. Die Methoden zur Bestimmung des TSH werden immer empfindlicher und erlauben sehr zuverlässig die Diagnose einer Hyperthyreose. Auch der Einfluss von Störgrößen wurde vielfach untersucht und beschrieben. Trotz aller Bemühungen werden aber nicht alle Störfaktoren erkannt oder eliminiert. Kommt es zu unplausiblen Ergebnissen, wird die Probe oft in einem anderen Labor mit einem anderen Testsystem nachgemessen. Manchmal ergibt die Analyse der fraglichen Probe dann ein anderes, jetzt plausibles Ergebnis. Nicht zur Klinik passende Ergebnisse sollten grundsätzlich kritisch hinterfragt werden, eventuell unter Einbeziehung weiterer Laborparameter oder anderer Untersuchungsverfahren. Vor allem die Bewertung eines Laborwerts vor dem klinischen Hintergrund hilft, Fehlinterpretationen und Fehlentscheidungen zu vermeiden.

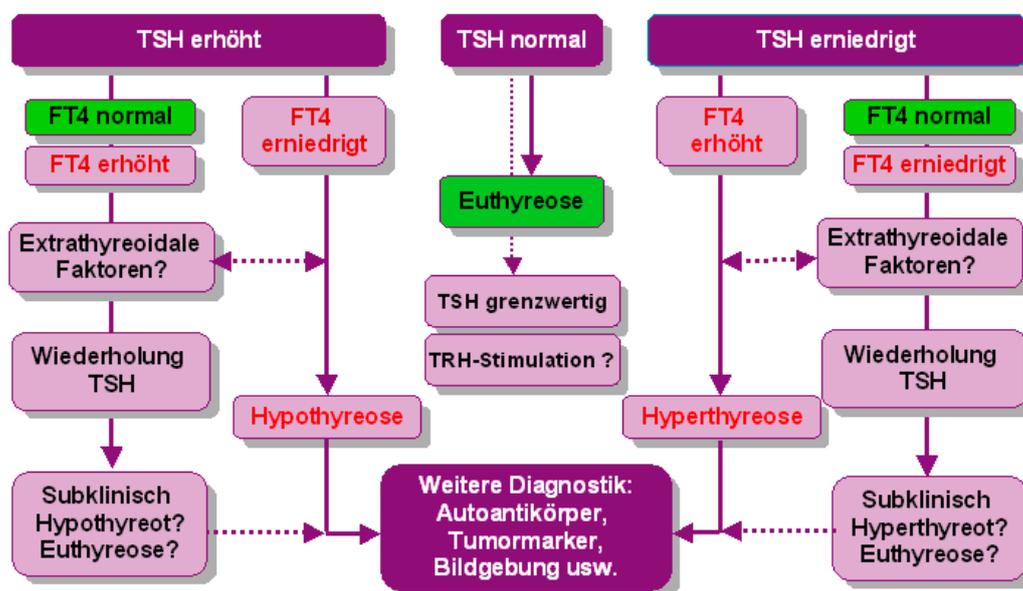


Abb. 3: Stufendiagnostik: stationäre Patienten