

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Nauck)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Die Bestimmung von alters- und geschlechtsabhängigen
TSH- und fT4-Referenzintervallen in einer Population
mit mildem Jodmangel: Ergebnisse der Inter99 Studie**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2022

vorgelegt von: Lisa Stelzner
geb. am: 17.02.1991
in: Elsterwerda

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Dipl.-Biol. Astrid Petersmann

2. Gutachter: PD Dr. Thomas Streichert

Ort, Raum: Greifswald, Walther-Rathenau-Str. 48, SHIP-Besprechungsraum

Tag der Disputation: 09.11.2022

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	1
1	Einleitung	3
1.1	Synthese und Funktion der Schilddrüsenhormone	3
1.2	Regulationsmechanismen der Schilddrüsenhormonbiosynthese	4
1.3	Laborchemische Bestimmung von TSH, fT4 und fT3 und darauf basierende Definition von Schilddrüsenfunktionsstörungen	5
1.4	Empfehlungen für Referenzwerte	7
1.5	Schilddrüsenerkrankungen und deren diagnostische Einordnung	10
1.6	Bedeutung pathologischer TSH- und fT4-Werte	13
1.7	Zielsetzung	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Studienpopulation	15
2.2	Probenvorbereitung, Verarbeitung und Messung	17
2.3	TSH- und fT4-Messung	17
2.4	Definition der Referenzpopulation	22
2.5	Statistische Verfahren	23
3	Ergebnisse	24
4	Diskussion	29
4.1	TSH-Referenzintervall	29
4.1.1	Auswahl der Referenzpopulation und Vergleich mit den Empfehlungen der NACB	29
4.1.2	Vergleich des ermittelten TSH-Referenzintervalls mit anderen Studienergebnissen und Betrachtungen zum oberen TSH-Referenzwert	33
4.1.3	Alters- und geschlechtsabhängige TSH-Referenzintervalle	41
4.1.4	Einfluss der Jodversorgung der Bevölkerung auf TSH-Referenzintervalle	47
4.2	fT4-Referenzintervall	54
4.3	Limitationen der Studie	56
5	Zusammenfassung	58
I.	Abbildungsverzeichnis	59
II.	Tabellenverzeichnis	61
III.	Literaturverzeichnis	62
IV.	Eidesstattliche Erklärung	70
V.	Lebenslauf	71
VI.	Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
b	biotinyliert
BMI	Body-Mass-Index
CB	Chemibead
DanThyr	Danish investigation on iodine intake and thyroid disease
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
ICCIDD	International Council of the Control of Iodine Deficiency Disorders
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (deutsch: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
LOCI™	Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay
mUIC	Median Urinary Iodine Concentration (deutsch: mediane Urinjodkonzentration)
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Probanden
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey
Q1	25% Quartil
Q3	75% Quartil
Rili-BÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
S	Streptavidin
SB	Sensibead
SHIP	Study of Health in Pomerania
STD	Standardabweichung
T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin/ Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin

Tg-Antikörper	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-Antikörper	Thyroid Peroxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon (deutsch: Thyreotropin-freisetzendes Hormon)
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization (deutsch: Weltgesundheitsorganisation)

1 Einleitung

1.1 Synthese und Funktion der Schilddrüsenhormone

Mit einem Gewicht von 15 bis 20 g ist die Schilddrüse eines der größten endokrinen Organe des menschlichen Körpers [1]. Sie produziert die jodhaltigen Schilddrüsenhormone Tetrajodthyronin, kurz Thyroxin (T4), und Trijodthyronin (T3), beziehungsweise deren Vorstufen. Die Synthese selbst findet in mikroskopischen Struktureinheiten der Schilddrüse, den Schilddrüsenfollikeln, statt. Hierfür ist Jod erforderlich. Durch einen Natrium-Jodid-Symporter wird dieses in Form von Jodid in die Thyreozyten aufgenommen. Anschließend erfolgt nach Oxidation von Jodid zu Jodonium dessen Einbau ins Thyreoglobulin. Die Jodoxidation wird durch das Enzym Thyreoperoxidase katalysiert. Thyreoglobulin wiederum stellt die „Speichereinheit“ der Schilddrüsenhormone dar, da es im Follikel abgelagert werden kann. Ist die Jodversorgung ausreichend, so kann dieser Speicher bei fehlender weiterer Jodzufuhr für bis zu 3 Monate genügen. Bei Bedarf kann Thyreoglobulin wieder von den Thyreozyten aufgenommen und dann die Schilddrüsenhormone per endokrinem Sekretionsmechanismus ins Blut abgegeben werden. Im Blut liegen die Hormone zu über 99% an Transportproteine wie Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) gebunden vor [2, 3]. Als freie Hormone liegen 0,02% des T4 und 0,30% des T3 vor. Nur freies T3 (fT3) und freies T4 (fT4) sind stoffwechselaktive Hormone, wohingegen die gebundenen Hormone lediglich als Reservoir dienen [1].

Die Funktion der Schilddrüsenhormone ist vielfältig – sie beeinflussen die Entwicklung und physiologische Funktion fast aller Organe, z. B. des Zentralnervensystems, Skelettsystems, Herzkreislauf- und gastrointestinalen Systems. Weiterhin regulieren sie diverse Stoffwechselprozesse. Hierzu zählen insbesondere basale Zellstoffwechselfvorgänge, die Wärmeproduktion, der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, die Atmung, sowie die Regulierung der Aktivität anderer Hormone [3–5].

1.2 Regulationsmechanismen der Schilddrüsenhormonbiosynthese

Zur Stabilisierung der Schilddrüsenhormonsekretion trägt im Wesentlichen der in Abbildung 1 dargestellte negative Rückkopplungsmechanismus über die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse bei. Das auf hypothalamischer Ebene produzierte Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH) stimuliert die Adenohypophyse zur Freisetzung von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH), auch Thyreotropin genannt. TSH reguliert durch Bindung an spezifische Zellmembranrezeptoren in der Schilddrüse die Synthese und Sekretion von T3 und T4. Bei einem Anstieg von T3 und T4 wiederum wird durch einen entsprechenden Feedback-Mechanismus die Genexpression, Synthese und Freisetzung von TRH und TSH inhibiert, sodass die Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone im Körper relativ konstant gehalten werden können. Ein Abfall der Schilddrüsenhormonkonzentration führt umgekehrt zu einem Anstieg der TRH- und TSH-Sekretion [2].

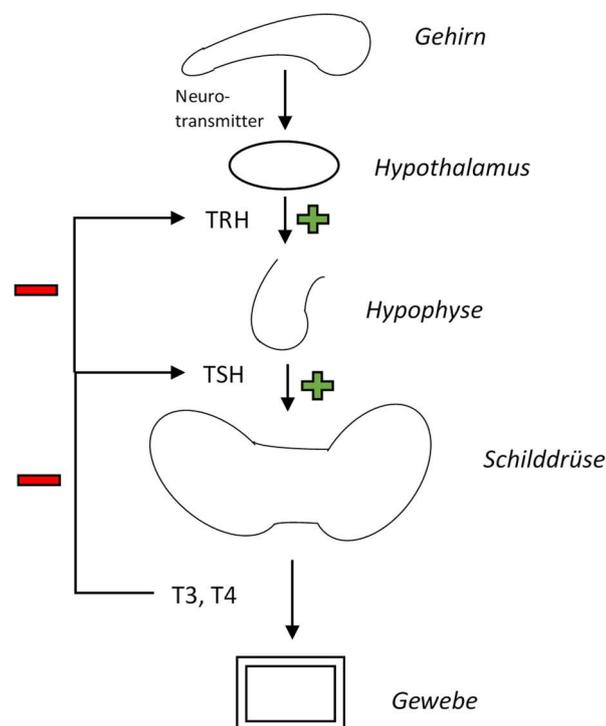


Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse, modifiziert nach [4]. TRH = Thyreotropin-Releasing-Hormon, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, T3 = Trijodthyronin, T4 = Tetrajodthyronin/Thyroxin

Abhängig vom Grad der Jodierung des Thyreoglobulins ändert sich das Verhältnis T4 zu T3 in der Sekretion, das normalerweise bei 80% (für T4) zu 20% (für T3) liegt. Eine inadäquate Jodversorgung verschiebt dieses Verhältnis zugunsten des sezernierten T3 [2].

1.3 Laborchemische Bestimmung von TSH, fT4 und fT3 und darauf basierende Definition von Schilddrüsenfunktionsstörungen

In der laborchemischen Testung der Schilddrüsenfunktion wird ein gestuftes Verfahren eingesetzt. Zunächst wird die TSH-Konzentration im Serum bestimmt. Sie ist schnell verfügbar, relativ kostengünstig und zudem sehr sensitiv. Deshalb eignet sie sich als initialer Labortest bei Verdacht auf verschiedene Schilddrüsenerkrankungen. Abhängig vom Ergebnis werden weitere Konzentrationsbestimmungen von fT3 und fT4 durchgeführt [6–8]. fT4 stellt die stoffwechselaktive Fraktion des Schilddrüsenhormons T4 dar und repräsentiert die aktuelle Hormonproduktion und Elimination. Die Bestimmung des proteingebundenen Hormons T4 hat grundsätzlich eine untergeordnete Bedeutung gegenüber der fT4-Bestimmung, da fT4 nicht wie dieses von der Konzentration an Bindungsproteinen abhängt und somit eine höhere Aussagekraft hat. T3 wiederum hat eine etwa 10-fach geringere Proteinbindung als T4, weshalb diagnostisch die Bestimmung von T3 und fT3 ähnliche Aussagekraft haben. Allerdings werden beim Euthyreoten, d. h. bei Menschen mit normaler Schilddrüsenfunktion, ca. 80% des zirkulierenden T3 durch Konversion aus T4 gewonnen, und nur 20% direkt von der Schilddrüse sezerniert. Die Konversionsrate ist z. B. bei Immunhyperthyreosen erhöht [4]. Die Bestimmung von fT3 hat einen gewissen Zusatznutzen zur weiteren Diagnostik bei erniedrigtem TSH-Wert. Bei erhöhtem TSH-Wert ist sie aber in der Regel entbehrlich, da die T3-Konzentration bei Hypothyreose wegen der Konversion des T3 aus T4 ohnehin lange im unteren Referenzintervall gehalten wird [2, 4, 6, 8]. Die Arbeit fokussiert daher auf die Bestimmung von TSH und fT4.

Zwischen der fT4-Konzentration im Serum und dem Logarithmus der TSH-Konzentration gibt es eine inverse lineare Beziehung, die in Abbildung 2 grafisch dargestellt ist.

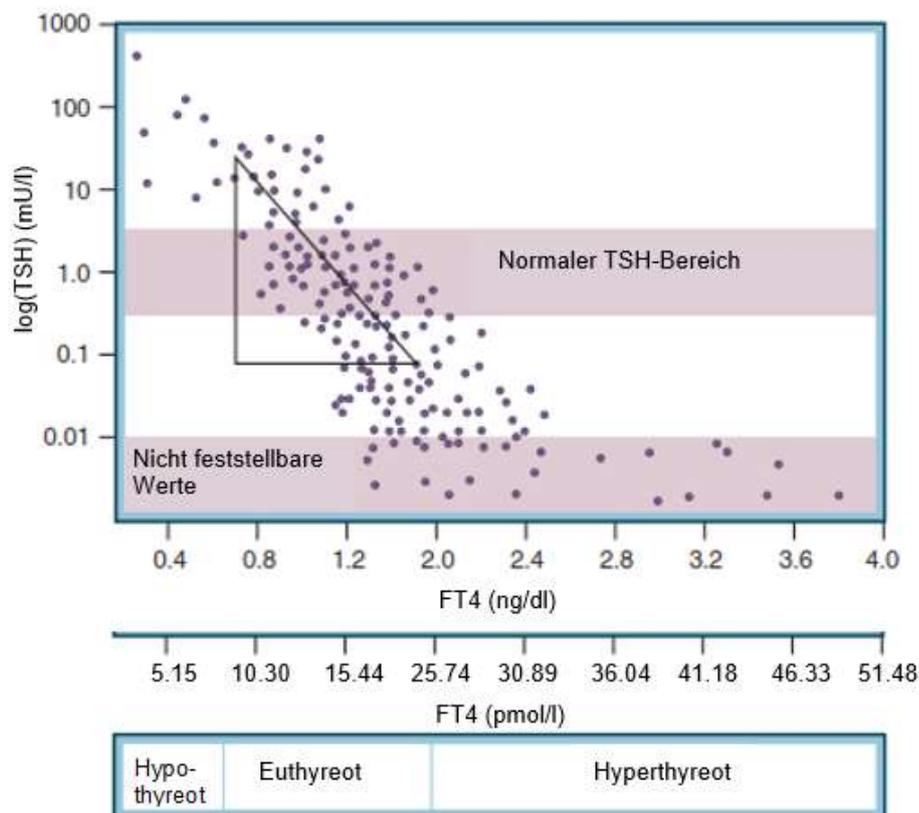


Abbildung 2: Inverse logarithmisch-lineare Beziehung zwischen TSH (in mU/l) und fT4 (in ng/dl und pmol/l ($\text{ng/dl} \times 12,87 = \text{pmol/l}$)), modifiziert nach [1, 9]. fT4 = freies Thyroxin, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

Diese Beziehung zwischen TSH und fT4 führt dazu, dass bereits geringe Veränderungen der fT4-Konzentration weitaus größere Veränderungen in der TSH-Konzentration nach sich ziehen. Deshalb zeigt die TSH-Messung eine Abweichung von der normalen Schilddrüsenfunktion sensibler und früher an als die direkte Messung der Hormonkonzentration [1, 4, 8, 9].

Die Abgrenzung einer physiologischen Schilddrüsenfunktion (Euthyreose) von den Schilddrüsenfunktionsstörungen Hyper- und Hypothyreose wird anhand der Laborparameter TSH, fT4 und fT3 vorgenommen. Von einer manifesten Hyperthyreose spricht man bei laborchemisch erniedrigtem TSH und erhöhtem fT4 und/oder fT3. Eine manifeste Hypothyreose hingegen ist gekennzeichnet durch einen erhöhten TSH- und erniedrigten fT4-Wert [10, 11]. Ein fT4-Wert innerhalb des Referenzintervalls bei reduziertem beziehungsweise erhöhtem TSH-Wert definiert eine latente Hyper- beziehungsweise Hypothyreose. Oftmals sind Patienten mit einer latenten Schilddrüsenfunktionsstörung asymptomatisch

oder haben nur milde klinische Symptome, die weder sensitiv noch spezifisch sind, weshalb diese Erkrankungen rein laborchemisch definiert sind [12]. Für eine korrekte Diagnosestellung und anschließende Therapieentscheidungen ist es wichtig neben klinischen Entscheidungskriterien verlässliche Referenzwerte zur Verfügung zu haben.

1.4 Empfehlungen für Referenzwerte

Der menschliche Organismus unterliegt einer Vielzahl von physiologischen Prozessen, genetischen Unterschieden, Umweltfaktoren und Erkrankungen, die allesamt Einfluss auf die Interpretation von Laborergebnissen haben können. Um eine bessere Beurteilbarkeit von Laborwerten zu erreichen, wurden erstmals in den 1980er Jahren von der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) allgemeine Empfehlungen für Referenzwerte herausgegeben [13].

Zunächst wurde zur Standardisierung eine Nomenklatur vorgeschlagen, die als Flussdiagramm in Abbildung 3 veranschaulicht wird und im Folgenden erläutert werden soll. *Referenzindividuen* sind Individuen, die, basierend auf definierten Kriterien, zum Vergleich ausgewählt werden. Eine *Referenzpopulation* besteht aus allen in Frage kommenden Referenzindividuen. Aus dieser kann eine *Referenzstichprobe* gewählt werden. Ein *Referenzwert* ist ein Wert, der durch Beobachtung oder Messung einer bestimmten Anzahl an Individuen einer Referenzstichprobe erhalten wird. Die statistische Verteilung von Referenzwerten wird als *Referenzverteilung* bezeichnet. Aus einer Referenzverteilung werden *Referenzgrenzen* bestimmt, die für beschreibende Zwecke verwendet werden. Als *Referenzintervall* wird das Intervall zwischen zwei Referenzgrenzen und einschließlich dieser bezeichnet [13].

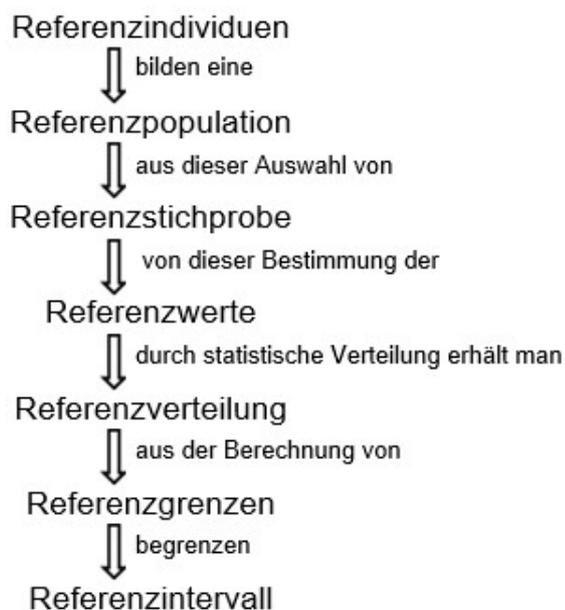


Abbildung 3: Schematische Darstellung der von der IFCC vorgeschlagenen Nomenklatur und der Beziehung der einzelnen Begriffe untereinander, modifiziert nach [13].

Referenzwerte sind laut den Empfehlungen der IFCC dann hinreichend verwertbar, wenn bei der Referenzwertermittlung bestimmte Faktoren berücksichtigt werden:

1. Ein- und Ausschlusskriterien, die eine Referenzpopulation definieren
2. Kriterien, die bestimmte Untergruppen aus der Referenzpopulation bilden, z. B. bezüglich Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, genetischen sowie sozioökonomischen Faktoren
3. Physiologische und Umweltfaktoren, denen eine Referenzpopulation und die Probengewinnung selbst unterliegen
4. Vorgehensweise bei der Probengewinnung
5. Analytische Methoden
6. Statistische Methoden

Das Ziel bei der Ermittlung von Referenzwerten ist es, Daten zu erhalten, die all diese Faktoren berücksichtigen, um laborchemische Testresultate von Patienten vergleichen zu können [13, 14].

Die National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) hat 2003 eine Konsensus-Leitlinie zu Diagnostik und Monitoring von Schilddrüsenerkrankungen veröffentlicht, die strenge Selektionskriterien zur Ermittlung einer Referenzpopulation für TSH-Referenzintervalle empfiehlt. Der TSH-Referenzwert sollte aus dem 95%-Konfidenzintervall der gemessenen und anschließend logarithmisch transformierten TSH-Werte von mindestens 120 euthyreoten Freiwilligen ermittelt werden, die folgende Kriterien erfüllen:

1. keine mittels Serum-Immunoassays nachgewiesenen Schilddrüsen-Autoantikörper, Thyreoperoxidase- (TPO-) oder Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK),
2. eigen- oder familienanamnestisch keine Schilddrüsenerkrankungen,
3. keine sicht- oder tastbare Struma,
4. keine Medikamenteneinnahme (außer Östrogene).

Die logarithmische Transformation des TSH-Wertes wird damit begründet, dass sich nur dadurch eine annähernde Normalverteilungskurve ergibt. Ohne logarithmische Transformation würde sich für die TSH-Konzentration eine rechtsschiefe Verteilung ergeben [9].

Indem verschiedene Studien diese Kriterien zur Ermittlung von TSH-Referenzintervallen angewendet haben, wurde insbesondere ein Einfluss der Kriterien auf den oberen TSH-Referenzwert gefunden [15–17]. Andere Studien wendeten davon abweichende oder zusätzliche Selektionskriterien an [18, 19]. In den letzten Jahrzehnten hat es, begründet auf diesen und anderen Studien zu TSH-Referenzintervallen, eine zunehmende Absenkung des oberen TSH-Referenzwertes von anfänglich ~ 10 mU/l auf ungefähr 4,0 – 4,5 mU/l gegeben. Auch in einer aktuellen deutschen Leitlinie zu erhöhten TSH-Werten in der Hausarztpraxis wird ein oberer Referenzwert von 4,0 mU/l empfohlen [6]. Diese Absenkung des oberen Referenzwertes beruht auf verschiedenen Faktoren. Insbesondere spielt die Verbesserung der Sensitivität und Spezifität von TSH-Immunoassays über die letzten Jahrzehnte eine wichtige Rolle. Außerdem konnte durch eine Verbesserung der Schilddrüsen-Antikörper-Tests die Selektion der Referenzpopulation zunehmend verfeinert werden. Die NACB hatte daraus in ihrer Leitlinie geschlussfolgert, dass es in Zukunft wahrscheinlich sein würde,

dass der obere TSH-Referenzwert noch weiter bis auf 2,5 mU/l abgesenkt werden würde [9]. Von einigen Autoren konnte dies auch bestätigt werden [17, 18]. Das hat aber insgesamt kontroverse Diskussionen über die Festlegung des oberen TSH-Referenzwertes ausgelöst [20–23]. Bezüglich des unteren TSH-Referenzwertes herrscht Konsens (0,3 – 0,4 mU/l) [22]. Das fT4-Referenzintervall betreffend gibt es weitaus weniger Diskussion unter den Autoren.

1.5 Schilddrüsenerkrankungen und deren diagnostische Einordnung

Schilddrüsenerkrankungen lassen sich generell unterteilen in Über- und Unterfunktionszustände (Hyper- beziehungsweise Hypothyreose), Vergrößerungen der Schilddrüse (Struma), entzündliche sowie maligne Veränderungen [3]. In einer Metaanalyse von neun Studien wurde die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in Europa untersucht. Für Hyperthyreose lag diese bei 0,75% und für Hypothyreose bei 3,05% [24]. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Hyper- und Hypothyreose mit dem Alter ansteigt und Frauen eine höher Prävalenz aufweisen als Männer [10, 11]. Frauen sind viermal häufiger von Schilddrüsenerkrankungen betroffen als Männer, wofür es bisher, neben der möglichen Rolle von Östrogenen, keine Erklärung auf molekularer Ebene gibt [5].

Die Auswirkungen von Hyper- und Hypothyreose sind aufgrund der bereits beschriebenen Wirkweise der Schilddrüsenhormone als systemisch anzusehen und betreffen viele Organsysteme. So kann es bei einer Hyperthyreose klassischerweise zu Palpitationen aufgrund tachykarder Herzrhythmusstörungen, Hyperhidrosis und Wärmeintoleranz, gesteigerter Erregbarkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen sowie Gewichtsverlust trotz vermehrtem Appetit kommen. Bei einer Hypothyreose finden sich hingegen Symptome wie Bradykardien, trockene Haut und Kälteintoleranz, psychomotorische Verlangsamung und Antriebsarmut, sowie Gewichtszunahme. Diese sowie weitere Symptome sind in Tabelle 1 nochmal gegenübergestellt [3, 10, 11].

Tabelle 1: Symptome der Hyper- und Hypothyreose [3, 10, 11].

Hyperthyreose	Hypothyreose
- Tachykardie Herzrhythmusstörungen	- Bradykardie
- Hyperhidrosis	- Trockene Haut
- Tremor, gesteigerte Erregbarkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen	- Areflexie, Psychomotorische Verlangsamung, Antriebsarmut
- Gesteigerte Darmperistaltik, Übelkeit	- Obstipation
- Wärmeintoleranz, erhöhte Körpertemperatur	- Kälteintoleranz, verminderte Körpertemperatur
- Gewichtsverlust trotz vermehrtem Appetit	- Gewichtszunahme
- Doppelbilder, Schwellung der Augenlider, Fremdkörpergefühl, retroorbitaler Schmerz	- Zyklusstörungen, Libidoverlust
	- Depression

Bei älteren Patienten wird die Diagnostik dadurch erschwert, dass sich die Erkrankungen nicht immer durch die eben genannten klassischen Symptome präsentieren, uncharakteristische Beschwerden hervorrufen oder mono-beziehungsweise oligosymptomatisch verlaufen. Sowohl Hyper- als auch Hypothyreose sind aber mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert, insbesondere bei älteren Menschen. Weiterhin ist Hyperthyreose ein Risikofaktor für Osteoporose bei postmenopausalen Frauen [5]. Umso wichtiger erscheint im klinischen Alltag die präzise Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen, was neben der genauen Anamnese und klinischen Untersuchung der Schilddrüse durch die Bestimmung der Hormonkonzentrationen erfolgt.

Unter den eben genannten Schilddrüsenerkrankungen gibt es auch solche, die durch einen Mangel an dem Spurenelement Jod hervorgerufen werden. Jod ist essentiell für die Produktion von Schilddrüsenhormonen. Die tägliche Jodaufnahme mit der Nahrung variiert weltweit, da sie unter anderem abhängig vom Jodgehalt des Salzes und des Wassers sowie von den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten ist. Jodmangelerkrankungen sind ein häufiges Problem insbesondere in bergigen und früheren Gletscherregionen [1]. Bedeutsam ist dies insofern, dass Menschen mit einem chronischen Jodmangel eine TSH-induzierte Vergrößerung der Schilddrüse entwickeln können, die sogenannte endemische Struma. Das liegt daran, dass der Jodmangel in der Schilddrüse zu einer Abnahme der T4-Serumkonzentration und aufgrund oben

beschriebener Regelkreise zu einem Anstieg der TSH-Konzentration führt. TSH wiederum stimuliert zum einen die Zellteilung und moduliert zum anderen auch die Synthese von para- und autokrinen Wachstumsfaktoren. Es resultiert die Hypertrophie der Schilddrüse. Bei schwerem Jodmangel während der Schwangerschaft kann das außerdem negative Auswirkungen auf die fetale Schilddrüsenhormonproduktion haben. Es kann zur mentalen Retardierung und Minderwuchs des Neugeborenen, dem endemischen Kretinismus, kommen. Daher wird in vielen Länder im Rahmen eines Neugeborenen Screenings TSH bestimmt um neonatale Hypothyreosen rechtzeitig zu erkennen und zu substituieren [1, 4].

Die Jodmangelkrankungen sind sowohl die häufigsten Schilddrüsen- als auch insgesamt die häufigsten endokrinen Erkrankungen weltweit [1]. Ob ein Jodmangel in einer Population vorliegt oder nicht, wird anhand der medianen Urinjodkonzentration (mUIC) in $\mu\text{g/l}$ angegeben, da diese ein guter Biomarker für die aktuelle Jodaufnahme ist. In den meisten Ländern wird die mUIC auf Empfehlung der International Council of the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD)/World Health Organization (WHO) durch Messungen bei 6- bis 12-jährigen Schulkindern in nationalen repräsentativen Untersuchungen ermittelt. Damit kann sowohl eine Hochrechnung auf die entsprechende Bevölkerung als auch deren Einordnung in die Jodversorgung erfolgen. Ist die mUIC kleiner $100 \mu\text{g/l}$ liegt eine insuffiziente Jodaufnahme und somit ein Jodmangel vor. Man kann so zwar nicht direkt auf das Vorliegen von Schilddrüsenfunktionsstörungen der Einzelpersonen schließen, aber es lässt sich einschätzen, ob eine Population ein erhöhtes Risiko hat, solche zu entwickeln [25]. Die Einteilung der einzelnen Jodversorgungsstufen einer Bevölkerung, gemessen an der mUIC, sowie mögliche Folgen sind in Tabelle 2 zu sehen.

Tabelle 2: Einteilung der Jodversorgung anhand der mUIC und mögliche Folgeerkrankungen, modifiziert nach [26][26, 27].

mUIC [$\mu\text{g/l}$]	Jodversorgung	Mögliche Folgen und Erkrankungen
< 20	Schwerer Jodmangel	- Kretinismus - Struma - Hypothyreose
20 – 49	Moderater Jodmangel	- Intelligenzminderung - Struma - Hypothyreose - Hyperthyreose
50 – 99	Milder Jodmangel	- Struma - Hyperthyreose
100– 199	Adäquate Jodversorgung	
200 – 299	Mehr als adäquate Jodversorgung	- Hypothyreose - ggf. Morbus Basedow
> 300	Exzessive Jodzufuhr	- Hypothyreose - Struma - Ggf. Morbus Basedow

mUIC: mediane Urinjodkonzentration

Während 2003 noch 54 Länder weltweit Jodmangelgebiete waren, waren es 2021 nur noch 21 Länder, die überwiegend auch nur von einem milden Jodmangel betroffen waren. Dieser Rückgang liegt vor allem an dem immensen Erfolg von nationalen Programmen zur Jodanreicherung von Lebensmitteln [28, 29]. Schätzungen auf Grundlage dieser Daten ergeben aber, dass heutzutage immer noch mehr als eine halbe Milliarde Menschen in Jodmangelregionen leben. Zudem gibt es für viele weitere Länder nach wie vor keine Daten zur Jodversorgung, womit eine noch höhere Prävalenz an Jodmangelgebieten anzunehmen ist. Im Gegensatz zu den Fortschritten auf nationaler Ebene fällt die globale Prävalenz des Jodmangels nur mäßig ab. Das liegt vor allem daran, dass es in Ländern mit einer hohen Bevölkerungszahl, insbesondere in den afrikanischen Ländern, bisher nur wenig Verbesserung gab. Die dahingehend benachteiligten Bevölkerungsgruppen mit solchen Programmen zu erreichen, wird eine weitere Herausforderung bleiben [25].

1.6 Bedeutung pathologischer TSH- und fT4-Werte

Bei der Bewertung des TSH-Wertes sollten neben dem fT4-Wert und klinischen Symptomen auch Lebensalter, Body-Mass-Index und Vorliegen von

Komorbiditäten eines jeden Patienten berücksichtigt werden. In der deutschen S2k-Leitlinie „Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis“ wird deshalb empfohlen, eine Erkrankung nicht allein durch Abweichungen vom TSH-Referenzintervall zu diagnostizieren. Außerdem wird auf die große Variationsbreite der TSH-Referenzgrenzen bei unterschiedlichen Laboren hingewiesen und darauf, dass diese teilweise ohne wissenschaftliche Evidenz sind. Die Unsicherheiten zur Therapieeinleitung bei der Hypothyreose liegt zum Teil auch daran, dass die einzelnen Studien aufgrund der unterschiedlichen ermittelten TSH-Referenzwerte schwer zu vergleichen sind [6].

Eine Hormonsubstitutionstherapie mit Levothyroxin sollte bei manifester Hypothyreose immer erfolgen [6, 10, 30]. Klare Empfehlungen in Leitlinien für den TSH-Schwellenwert zur Einleitung einer Substitutionstherapie bei latenter Hypothyreose gibt es bisher nicht und wird kontrovers diskutiert, da große randomisierte Kontrollstudien fehlen. Beste Evidenz gibt es aber für die Einleitung einer Therapie ab einem TSH-Wert > 10 mU/l [6, 12, 30]. Asymptomatische Patienten mit erhöhten TSH-Werten < 10 mU/l sollten nicht substituiert werden [6]. Weiterhin wird die Substitutionstherapie von schwangeren Frauen empfohlen, da gezeigt werden konnte, dass die Rate von Fehl- und Frühgeburten bei adäquat behandelten Frauen mit latenter Hypothyreose in der Schwangerschaft deutlich niedriger ist [12, 31].

1.7 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung von alters- und geschlechtsabhängigen TSH- und fT4-Referenzwerten mittels der LOCI™ (Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay)-Technologie auf dem Dimension Vista® System (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland). Gemessen werden hierfür Proben der Inter99-Studie, einer großen dänischen Interventionsstudie. Unter Anwendung von Ausschlusskriterien, anlehnend an die Empfehlungen der NACB, soll daraus eine Referenzpopulation selektiert werden. Die Daten sollen in den Kontext zu anderen Studien sowie zur Jodversorgung der Bevölkerung gesetzt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden Proben aus der Inter99-Studie herangezogen. Die Inter99-Studie ist eine in Dänemark durchgeführte, randomisierte und populationsbasierte Interventionsstudie, die das Ziel hat, den Effekt von nicht-medikamentösen Lebensstil-Interventionen auf die Inzidenz von ischämischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu untersuchen. Sie umfasst eine Population von insgesamt 61.301 Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchungen vom 15.03.1999 bis 31.01.2001 zwischen 30 und 60 Jahren alt waren und aus 11 Kommunen im Süd-Westen des Landkreises Kopenhagen (heute zur Region Hovedstaden gehörend) stammten. Die Probanden wurden dann zu den Untersuchungen eingeladen, wenn sie sich so nah wie möglich am exakten Alter von 30, 35, 40, 45, 50, 55 oder 60 Jahren befanden [32].

Wie in Abbildung 4 ersichtlich, war die Gesamtstudienpopulation unterteilt in Interventions- und Kontrollgruppe.

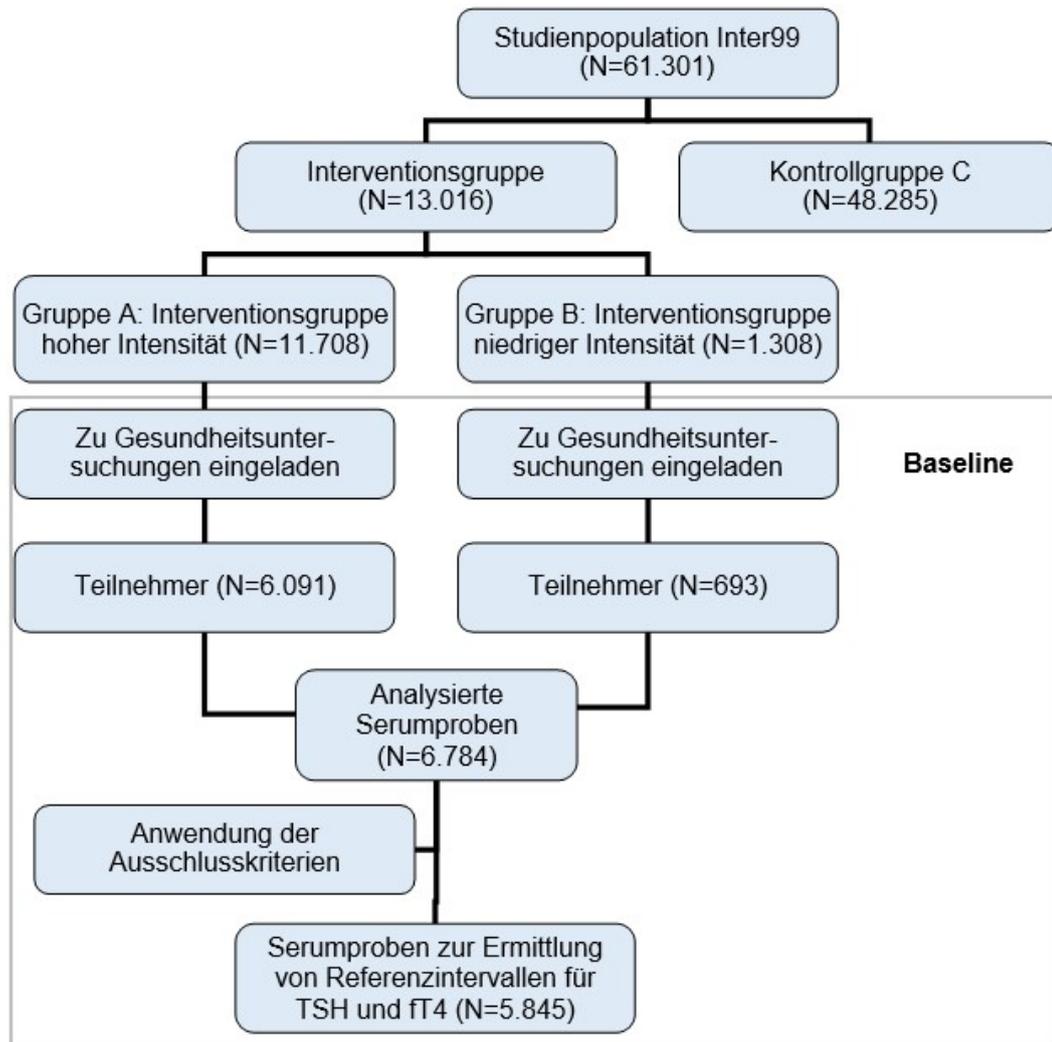


Abbildung 4: Flussdiagramm der Studienpopulation der Inter99-Studie, modifiziert nach [32]. N = Anzahl der Probanden, ft4 = freies Thyroxin, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

Eine zufällig aus der Gesamtpopulation ausgewählte Stichprobe von 13.016 Probanden (Interventionsgruppe) wurde nochmals in 2 Untergruppen A und B unterteilt. Die übrigen 48.285 Probanden stellten die Kontrollgruppe C dar. Alle Probanden der Gruppen A und B wurden zu einer Baseline-Gesundheitsuntersuchung und einer sich daran anschließenden persönlichen Risikoeinschätzung eingeladen. Anschließend wurden allen Probanden der Gruppen A und B eine individuelle Lebensstilberatung angeboten. Hochrisikoprobanden der Gruppe A wurden zusätzlich eine Lebensstilberatung in verschiedenen Gruppen angeboten, abhängig von den jeweiligen persönlichen Risikofaktoren und individuellen Präferenzen. Nach jeweils einem, drei und fünf Jahren wurden Folgeuntersuchungen durchgeführt, die aber nicht näher erläutert

werden sollen, da die Ergebnisse dieser Untersuchungen nicht Gegenstand dieser Arbeit sind. Alle Studienteilnehmer konnten mittels folgender dänischer Register nachverfolgt werden: „National Hospital Registry“, „Cause of Death Registry“, „Civil Registration System“. Finaler Endpunkt der Studie war die Reduktion der Inzidenz von Ischämischen Herzerkrankungen [32, 33].

Von allen zu den Baseline-Untersuchungen eingeladenen Personen von Gruppe A und B nahmen 6.784 Probanden teil, was einem prozentualen Anteil von 52,8% entsprach. Davon waren 6.091 Probanden der Gruppe A und 693 Probanden der Gruppe B zuzuordnen. Nur Probanden, die zuvor ihr schriftliches Einverständnis abgegeben hatten, wurden eingeschlossen [32].

2.2 Probenvorbereitung, Verarbeitung und Messung

Es wurden somit 6.784 Serumproben analysiert, die zuvor in Dänemark im Forschungszentrum für Prävention und Gesundheit in Glostrup bei Kopenhagen im Rahmen der Baseline-Untersuchungen der Inter99-Studie gewonnen worden waren. Die Serumproben wurden zunächst zentrifugiert, Serum abgehoben, aliquotiert und bei -80°C tiefgefroren. Anschließend wurden die Aliquoten der Proben auf Trockeneis in die Universitätsmedizin Greifswald transportiert. Bis zur Messung der Proben fand eine kontinuierliche Lagerung bei -80°C statt. Bevor die Proben gemessen wurden, wurden sie bei $2 - 8^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und bei Raumtemperatur auf dem Vortexer homogenisiert. Im Anschluss erfolgte eine Zentrifugation bei $16.000 \times g$ für eine Minute. Die Proben wurden in ein Messgefäß überführt und die Barcodes in das zentrale Laborinformationssystem SWISSLAB (Roche Diagnostics IT Solutions GmbH, Berlin, Germany) eingelesen. So konnten die Messergebnisse im Anschluss automatisch übermittelt werden. Die Probenmessungen fanden in der Zeit zwischen Februar und Juni 2013 im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald statt.

2.3 TSH- und fT4-Messung

Generell kommen bei der Bestimmung des fT3-, fT4- oder TSH-Wertes Immunassays, z. B. als Enzym-, Fluoreszenz-, Lumineszenz-Assay, oder immunometrische Verfahren zur Anwendung [4]. Immunassays sind

bioanalytische Verfahren zum Nachweis und zur Messung eines Analyten durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion [34]. Bei den TSH-Assays, auf die in diesem Abschnitt noch genauer eingegangen werden soll, werden je nach ihrer Nachweisempfindlichkeit 4 Generationen von Assays unterschieden, wobei meist Drittgenerationsassays zum Einsatz kommen. Diese haben eine funktionelle Sensitivität von 0,01 bis 0,02 mU/l, die u. a. für die sichere Detektion einer latenten Hyperthyreose erforderlich ist [4, 9, 35].

Die Bestimmung der TSH- und fT4-Werte aus den Serumproben der Inter99-Studie erfolgte am Dimension Vista® 1500 (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany) mittels der LOCI™ (Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay)-Technologie. Das Gerät wurde während der gesamten Versuchsdauer nach den Angaben des Herstellers gewartet und bedient. An jedem Studientag wurden zwei unterschiedliche Konzentrationslevel eines Qualitätskontrollmaterials gemessen und nur Messungen durchgeführt und eingeschlossen, wenn die Qualitätskontrollen innerhalb der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) lagen [36].

Der analytische Messbereich für TSH betrug 0,005 – 100 mU/l und für fT4 1,3 – 103 pmol/l. TSH-Proben mit einem Ergebnis von > 100 mU/l wurden, wie vom Hersteller empfohlen, verdünnt und erneut analysiert. Die übrigen Werte, die außerhalb des analytischen Messbereiches lagen, wurden vom Gerät als „< ...“ oder „> ...“ herausgegeben. Der Hersteller hat für TSH eine funktionelle Sensitivität von 0,005 mU/l angegeben, was die niedrigste Konzentration mit einem ermittelten Variationskoeffizienten von 20% darstellt. Für das fT4-Assay ist vom Hersteller keine Information über die funktionelle Sensitivität des Verfahrens verfügbar [37, 38]. Die Ergebnisse für TSH werden in mU/L und für fT4 in pmol/l angegeben.

Das Reagenz für die TSH-Messung (TSH, Ref K6412; 2010-07-20) enthält laut Herstellerangaben:

Biotinylierter TSH-Antikörper 7,5 µg/ml (Maus, monoklonal); mit TSH-Antikörper beschichtete Chemibeads 200 µg/ml (Maus, monoklonal); Streptavidin Sensibeads 1400 µg/ml (Rekombinante Escherichia coli) [37].

Der TSH-Assay ist ein homogener Sandwich-Chemilumineszenz-Immunassay. Er benötigt zwei synthetische Bead-Reagenzien (TSH-Antikörper beschichtete Chemibeads mit Chemilumineszenz-Farbstoff und Streptavidin-beschichtete Sensibeads mit Photosensitizer-Farbstoffen) und ein biotinyliertes monoklonales TSH-Antikörperfragment.

Die zu messende Probe wird zunächst mit den biotinylierten Antikörperfragmenten und den Antikörperbeschichteten Chemibeads inkubiert. Anschließend wird das Reagenz mit Streptavidin-beschichteten Sensibeads hinzugegeben. Durch die starke spezifische Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin bilden sich Immunkomplexe aus den initial entstandenen Antikörperfragment-TSH-Antikörper-Chemibead-Sandwiches und den Sensibeads. Diese werden nachfolgend mit Licht der Wellenlänge 680nm beleuchtet, worunter der Photosensitizer-Farbstoff der Sensibeads Singulett-Sauerstoff generiert. Letztgenannter diffundiert in die Chemibeads und regt den dort vorhandenen Chemilumineszenz-Farbstoff zur Emission von Licht der Wellenlänge 612 nm an, dessen Intensität als direkte Funktion der TSH-Konzentration gemessen wird [37, 39]. Die Reaktion wird in Abbildung 5 grafisch veranschaulicht.

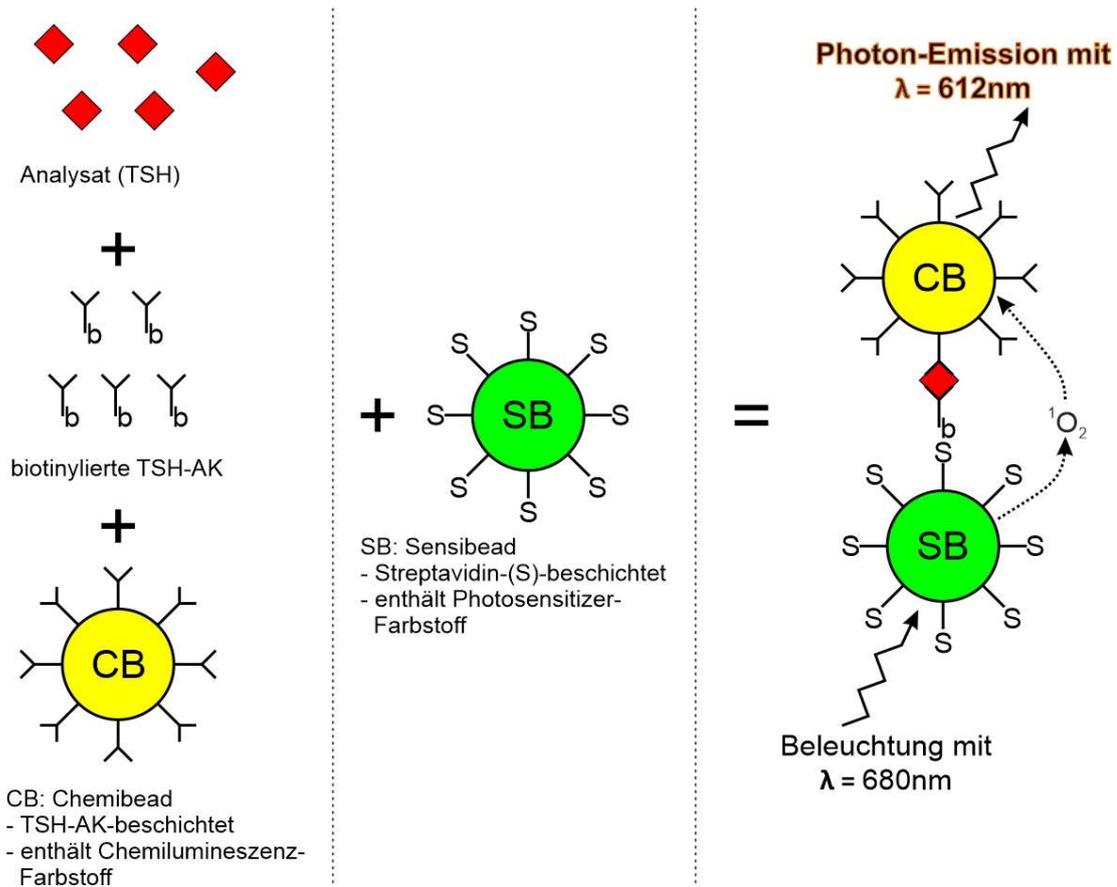


Abbildung 5: Funktionsweise der LOCI™-Technologie für TSH-Messung, modifiziert nach [40]. TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, AK = Antikörper, b = biotinyliert, CB = Chemibead, SB = Sensibead, S = Streptavidin, λ = Wellenlänge

Das Reagenz für die fT4-Messung (FT4, Ref K6410; 2008-03-26) enthält laut Herstellerangaben:

Streptavidin Sensibeads 225 $\mu\text{g/ml}$ (Rekombinante Escherichia coli); T3-Chemibeads 200 $\mu\text{g/ml}$; biotinylierter fT4-Antikörper 50 ng/ml (Maus, monoklonal) [38].

Bei der verwendeten fT4-Messmethode handelt es sich um einen homogenen sequentiellen Chemilumineszenz-Immunoassay. Die zu messende Probe wird zunächst mit biotinylierten fT4-Antikörpern inkubiert, wodurch fT4 aus der Probe an einen Teil dieser bindet. Anschließend werden T3-Chemibeads hinzugegeben, die Immunkomplexe mit dem bisher nicht-gesättigten Anteil der fT4-Antikörper bilden, ohne dass fT4 aus der Antikörperbindung verdrängt wird. Das Streptavidin der dann zugegebenen Sensibeads bildet nun Komplexe mit dem Biotin der Antikörper. Der im Rahmen der nachfolgenden Beleuchtung mit Licht der Wellenlänge 680nm entstehende Singulett-Sauerstoff kann jedoch nur

in Komplexen mit Chemibeads deren Chemilumineszenz-Farbstoff zur Emission von Licht der Wellenlänge 612nm anregen. Im Unterschied hierzu reagieren die Singulett-Sauerstoff-Moleküle, die aus den fT4-gebundenen Sensibead-Komplexen entstehen, direkt miteinander, wobei langwelligeres Licht ausgesandt wird [41]. Die Intensität des emittierten Lichtes der Wellenlänge 612nm ist umgekehrt proportional zur fT4-Konzentration [38]. Die Reaktion wird in Abbildung 6 nochmals veranschaulicht.

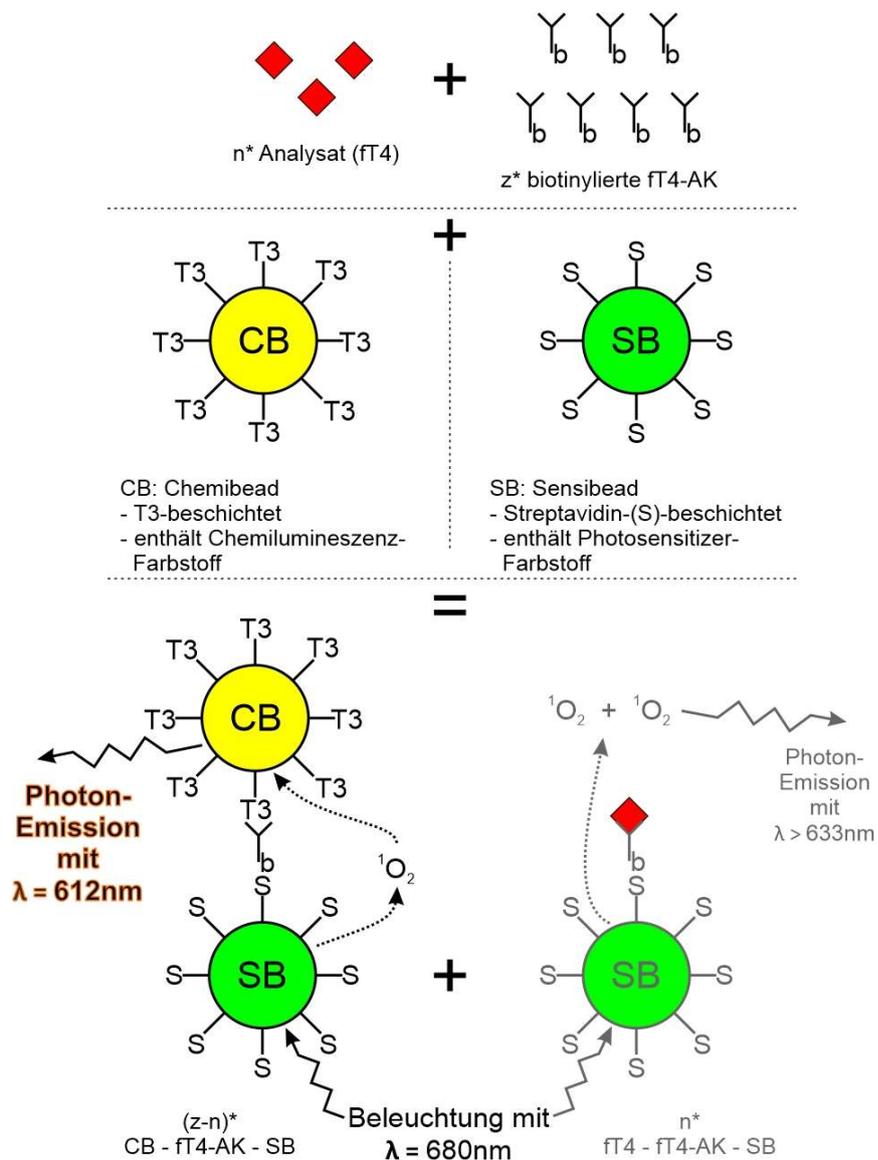


Abbildung 6: Funktionsweise der LOCI™-Technologie für die fT4-Messung, in Anlehnung an Abbildung 5 und modifiziert nach [40]. n = Anzahl des Analysats (Messgröße) (fT4), z = Anzahl der biotinylierten fT4-AK; n und z dienen zur groben Veranschaulichung und besseren Verständlichkeit der Grafik, fT4 = freies Thyroxin, AK = Antikörper, b = biotinyliert, CB = Chemibead, T3 = Trijodthyronin, SB = Sensibead, S = Streptavidin, λ = Wellenlänge

2.4 Definition der Referenzpopulation

Zur Ermittlung einer Referenzpopulation wurden folgende Ausschlusskriterien angewendet:

- Fehlende Labormessungen für TSH und fT4
- Extremwerte für TSH [≥ 50 (mU/l)] und fT4 [≥ 40 (pmol/l)]
- Alle in der Tabelle 3 aufgeführten Erkrankungen zum Zeitpunkt der Probenentnahme (angegeben mit den jeweiligen ICD-Codes)
- Personen mit einem Body-Mass-Index (BMI) $< 18,5$ kg/m² oder ≥ 35 kg/m²

Es wurden für die Ermittlung der TSH- und fT4-Referenzintervalle jeweils die gleichen Ausschlusskriterien herangezogen.

Bei der Auswahl der Ausschlusskriterien wurden zum einen die Empfehlungen der NACB-Leitlinie herangezogen [9], konnten allerdings aufgrund des Studiendesigns nicht vollständig umgesetzt werden. Da die Inter99-Studie nicht auf die in dieser Arbeit beabsichtigte Zielsetzung ausgerichtet war, sondern als Interventionsstudie konzipiert wurde, erfolgten keine spezifischen Schilddrüsenuntersuchungen. So mussten die Ausschlusskriterien abgewandelt und auf vorhandene Daten aus dänischen Gesundheitsregistern zurückgegriffen werden. Beispielsweise wurden keine Schilddrüsenantikörper in der Inter99-Studie gemessen und auch zur Medikamenteneinnahme der Probanden lagen keine Informationen vor.

Unter den in Tabelle 3 genannten Erkrankungen befinden sich solche, die die Schilddrüse oder Hypophyse verändern können. Weiterhin wurden Nierenerkrankungen ausgeschlossen, da Niere und Schilddrüse durch verschiedene Mechanismen miteinander interagieren und gezeigt werden konnte, dass verschiedene Nierenerkrankungen mit einer Schilddrüsendysfunktion assoziiert sind [42, 43]. Neubildungen des Ovars wurden wegen der seltenen Erkrankung der Teratome und Struma ovarii ausgeschlossen, da diese vollständig oder anteilig aus Schilddrüsengewebe bestehen können [44].

Tabelle 3: ICD-Codes der Erkrankungen, anhand derer bei Vorliegen Probanden von der Referenzpopulation ausgeschlossen wurden.

ICD-10-Code	Erkrankung
E00-E07	Krankheiten der Schilddrüse
E23.0, E23.1, E23.3, E23.6, E23.7	Unterfunktion und andere Störungen der Hypophyse
E89.0	Hypothyreose nach medizinischen Maßnahmen
C73	Bösartige Neubildung der Schilddrüse
C75.1	Bösartige Neubildung der Hypophyse
D09.3	Carcinoma in situ der Schilddrüse und sonstiger endokriner Drüsen
D34	Gutartige Neubildung der Schilddrüse
D35.2	Gutartige Neubildung der Hypophyse
D44.0, D44.3	Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Schilddrüse und der Hypophyse
N00-N08	Glomeruläre Krankheiten
N10-N16	Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen
N17-N19	Niereninsuffizienz
C56	Bösartige Neubildung des Ovars
D27	Gutartige Neubildung des Ovars

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

2.5 Statistische Verfahren

Für die Datenanalyse wurden deskriptive statistische Verfahren verwendet. Für die grafische Darstellung wurden Boxplots sowie Histogramme herangezogen. Zur Bestimmung der Referenzintervalle von TSH und fT4 wurden die 2,5% sowie 97,5% Perzentile jeweils für die gesamte Referenzpopulation sowie für Männer beziehungsweise Frauen und für definierte Altersgruppen bestimmt. Die statistischen Auswertungen erfolgte mit dem Programm SAS 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 6.784 Probanden in die Studie eingeschlossen. Ausreichend Probenmaterial und ein valides Messergebnis lagen für 6.466 Probanden vor. Nach Anwendung aller Ausschlusskriterien wurden insgesamt 5.845 Proben zur Generierung von TSH- und fT4-Referenzwerten verwendet. Davon waren 3.036 Proben von Männern (51,9%) und 2.809 Proben von Frauen (48,1%). Gemäß des Studiendesigns der Inter99-Studie wurden die Probanden zu den Untersuchungen eingeladen, wenn sie sich so nah wie möglich am exakten Alter von 30, 35, 40, 45, 50, 55 oder 60 Jahren befanden. Die somit möglichen sieben verschiedenen Altersgruppen hätten aber jeweils nur einen engen Altersbereich erfasst, weshalb für beide Geschlechter eine Einteilung in jeweils drei Altersgruppen gewählt wurde: 30 bis 35 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 30 und 35), 40 bis 50 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 40, 45 und 50), und 55 bis 60 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 55 und 60). Die Ergebnisse für TSH wurden für die grafischen Darstellungen (Abbildung 7 und 8) log-transformiert. Danach zeigte sich für beide Parameter eine Normalverteilung, wie in Abbildung 7 ersichtlich.

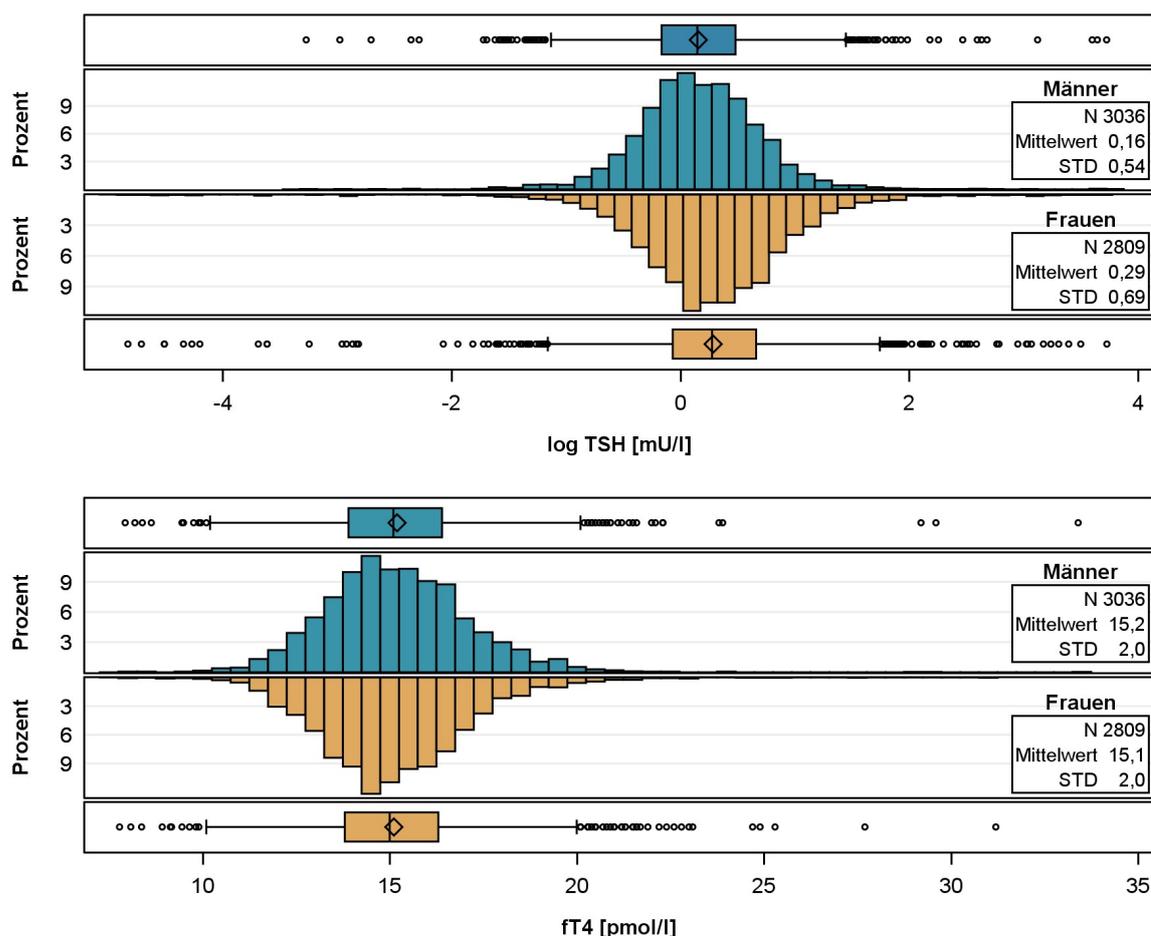


Abbildung 7: Histogramme und Boxplots der log-transformierten TSH-Werte (oben) und der fT4-Werte (unten) für die Referenzpopulation. Männer sind in blau und Frauen in orange dargestellt. TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, fT4 = freies Thyroxin, N = Anzahl der Probanden, STD = Standardabweichung.

Deskriptive Daten einschließlich Mittelwerte, Mediane und Quartile (Q1 beziehungsweise Q3) für die untersuchten Altersgruppen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die meisten Probanden sind in der Altersgruppe der 40- bis 50-jährigen (Männer: N = 1.862; Frauen: N = 1.707) vorhanden. In dieser Altersgruppe liegt der TSH-Mittelwert beziehungsweise -Median für Männern bei 1,37 mU/l beziehungsweise 1,14 mU/l und für Frauen bei 1,64 mU/l beziehungsweise 1,32 mU/l. Somit weisen Männer im Mittel niedrigere TSH-Konzentrationen auf als Frauen. Dies ist über alle Altersgruppen hinweg zu beobachten. Bei Männern weicht der TSH-Mittelwert und -Median in der Gruppe der 30- bis 35-jährigen stärker von den entsprechenden Werten der übrigen Altersgruppen der Männer ab. Die TSH-Mittelwerte liegen bei den Frauen weiter auseinander, allerdings finden sich über alle Altersgruppen hinweg ähnliche TSH-Medianwerte (1,32 – 1,34 mU/l). Außerdem werden bei den Männern alle

für TSH aufgeführten Werte mit zunehmendem Alter kleiner, bei den Frauen liegen in der Altersgruppe der 40- bis 50-jährigen die niedrigsten TSH-Mittelwerte und -Mediane vor.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik für TSH- und fT4-Werte aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht.

Alters- gruppe [Jahre]	TSH [mU/l]									
	Männer					Frauen				
	N	MW	Median	Q1	Q3	N	MW	Median	Q1	Q3
30-35	427	1,55	1,30	0,95	1,80	479	1,70	1,33	0,93	1,88
40-50	1862	1,37	1,14	0,85	1,62	1707	1,64	1,32	0,94	1,91
55-60	747	1,34	1,12	0,81	1,56	623	1,86	1,34	0,90	2,06

	fT4 [pmol/l]									
	N	MW	Median	Q1	Q3	N	MW	Median	Q1	Q3
30-35	427	15,27	15,20	14,10	16,50	479	15,14	15,00	14,00	16,20
40-50	1862	15,16	15,10	13,90	16,30	1707	15,05	14,90	13,80	16,20
55-60	747	15,25	15,00	13,90	16,40	623	15,25	15,10	13,90	16,40

Für beide Geschlechter wurde eine Einteilung in die drei Altersgruppen 30 bis 35 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 30 und 35), 40 bis 50 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 40, 45 und 50) und 55 bis 60 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 55 und 60) gewählt, da die Probanden zu einem solchen Zeitpunkt im Rahmen der Inter99-Studie eingeladen wurden, dass sich ihr Alter zum Untersuchungszeitpunkt so nah wie möglich am exakten Alter von 30, 35, 40, 45, 50, 55 oder 60 Jahren befand. N = Anzahl der Probanden, MW = Mittelwert, Q1 = 25% Quartil, Q3 = 75% Quartil, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, fT4 = freies Thyroxin.

Für fT4 sind sowohl beim Vergleich der Geschlechter als auch der einzelnen Altersgruppen geringere Abweichungen der Werte zu beobachten. Allerdings zeigt sich, dass bei beiden Geschlechtern der fT4-Mittelwert jeweils mit 15,16 pmol/l bei den Männern und 15,05 pmol/l bei den Frauen am geringsten in der Altersgruppe der 40- bis 50-jährigen ist.

In Abbildung 8 ist dies grafisch noch einmal veranschaulicht. Auch hier ist zu sehen, dass bei den, allerdings log-transformierten, TSH-Werten der Median und die 25%- und 75%-Quartilen bei den Frauen in allen Altersgruppen über den Werten für die Männer liegen. Beim fT4 sind die Werte hingegen ähnlich.

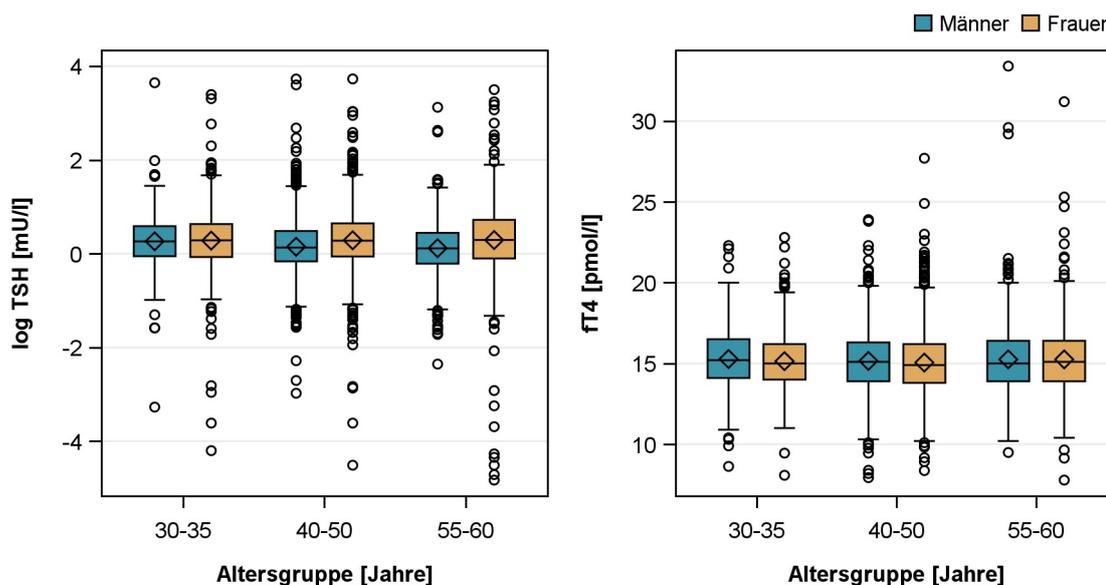


Abbildung 8: Boxplots des log-transformierten TSH-Wertes sowie des fT4-Wertes für Männer (blau) und Frauen (orange) in Abhängigkeit der verschiedenen Altersgruppen. Für beide Geschlechter wurde eine Einteilung in die drei Altersgruppen 30 bis 35 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 30 und 35), 40 bis 50 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 40, 45 und 50) und 55 bis 60 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 55 und 60) gewählt, da die Probanden zu einem solchen Zeitpunkt im Rahmen der Inter99-Studie eingeladen wurden, dass sich ihr Alter zum Untersuchungszeitpunkt so nah wie möglich am exakten Alter von 30, 35, 40, 45, 50, 55 oder 60 Jahren befand. TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, fT4 = freies Thyroxin.

Das allgemeine Referenzintervall für TSH beträgt 0,41 – 4,10 mU/l. Bei einer Betrachtung getrennt nach Geschlechtern kann beobachtet werden, dass sich das altersunabhängige TSH-Referenzintervall in Hinblick auf den oberen Referenzwert deutlich unterscheidet (Männer: 0,41 – 3,29 mU/l, Frauen: 0,39 – 4,91 mU/l). Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht (Tabelle 5) sind die Referenzintervalle für Männer in allen Altersgruppen enger als die für Frauen. Die 2,5%-Perzentile für Männer ist in allen Altersgruppen höher, die 97,5%-Perzentile in allen Altersgruppen niedriger als bei den Frauen. Die 2,5%-Perzentile ist bei beiden Geschlechtern jeweils mit steigendem Alter fallend, wohingegen es bei der 97,5%-Perzentile bei beiden Geschlechtern jeweils einen Sprung bei den 40- bis 50-jährigen gibt. Diese ist bei den Männern dieser Altersgruppe bei 3,15 mU/l und bei den Frauen bei 4,52 mU/l und erreicht somit im Vergleich zu den anderen Altersgruppen jeweils seinen niedrigsten Wert. Zwischen den anderen beiden Altersgruppen unterscheidet sich die 97,5%-Perzentile nicht deutlich.

Tabelle 5: Alters- und geschlechtsabhängige Referenzwerte für TSH und fT4.

Altersgruppe [Jahre]	TSH [mU/l]				fT4 [pmol/l]			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	2,5%	97,5%	2,5%	97,5%	2,5%	97,5%	2,5%	97,5%
30-35	0,507	3,54	0,393	5,45	11,7	18,9	11,7	19,3
40-50	0,418	3,15	0,390	4,52	11,8	19,3	11,7	19,4
55-60	0,348	3,52	0,309	5,52	11,7	19,5	11,6	19,6

Angegeben sind die 2,5%-Perzentile als unterer Referenzwert und die 97,5%-Perzentile als oberer Referenzwert. Für beide Geschlechter wurde eine Einteilung in die drei Altersgruppen 30 bis 35 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 30 und 35), 40 bis 50 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 40, 45 und 50) und 55 bis 60 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 55 und 60) gewählt, da die Probanden zu einem solchen Zeitpunkt im Rahmen der Inter99-Studie eingeladen wurden, dass sich ihr Alter zum Untersuchungszeitpunkt so nah wie möglich am exakten Alter von 30, 35, 40, 45, 50, 55 oder 60 Jahren befand. TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, fT4 = freies Thyroxin.

Das alters- und geschlechterunabhängige Referenzintervall für fT4 beträgt 11,7 – 19,4 pmol/l. Analog zu den TSH-Werten sind in Tabelle 5 die geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerte für fT4 angegeben. Insgesamt ist zu beobachten, dass kein signifikanter Alters- oder Geschlechtsunterschied vorliegt. Die 2,5%-Perzentilen liegen bei beiden Geschlechtern zwischen 11,6 und 11,8 pmol/l. Lediglich der Wert der 97,5%-Perzentile der 30 bis 35 Jahre alten Männer ist mit 18,9 pmol/l abweichend von den anderen Werten, die zwischen 19,3 und 19,6 pmol/l liegen.

4 Diskussion

Anhand von 5.845 Serumproben der dänischen Inter99-Studie wurden am Dimension Vista® System mittels der LOCI™-Technologie alters- und geschlechtsabhängige Referenzintervalle für TSH und fT4 ermittelt. Das TSH-Referenzintervall für die gesamte Studienpopulation lag bei 0,41 – 4,10 mU/l, das Referenzintervall für fT4 betrug 11,7 – 19,4 pmol/l. Es wurden für die TSH-Referenzwerte deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen sowie zwischen Männern und Frauen gefunden. Für die fT4-Referenzwerte hingegen konnten weitgehend einheitliche Werte beobachtet werden. Beide Referenzintervalle werden getrennt diskutiert, mit Hauptaugenmerk auf das TSH-Referenzintervall.

4.1 TSH-Referenzintervall

4.1.1 Auswahl der Referenzpopulation und Vergleich mit den Empfehlungen der NACB

Leitlinien beziehungsweise Empfehlungen zur Ermittlung von Referenzintervallen für Schilddrüsenhormone sind rar und zudem bereits über 10 Jahre alt [9]. Viele Autoren, die sich mit der Ermittlung von TSH-Referenzwerten aus einer bestimmten Referenzpopulation befassen, berufen sich auf die bereits in der Einleitung erwähnten Empfehlungen der NACB von 2003 und wendeten diese auch auf ihre Populationen an [15, 16, 45].

Es handelte sich bei der vorliegenden Population mit 5.845 Probanden um eine deutlich größere Referenzpopulation als die von der NACB empfohlene Probandenanzahl von mindestens 120. Die Kriterien zur Auswahl der Population wurden anlehnend an die NACB-Empfehlungen gewählt, konnten aber aufgrund des Studiendesigns nicht in allen Punkten erfüllt werden. Der Grund hierfür liegt im Wesentlichen darin, dass die Inter99-Studie selbst nicht auf das Ziel der Ermittlung von Schilddrüsenreferenzwerten ausgerichtet war und deshalb auch keine Schilddrüsen-spezifischen Befragungen und Untersuchungen sowie erweiterte Labordiagnostik durchgeführt wurden. Deshalb soll auf die Abweichungen bei den Auswahlkriterien der Referenzpopulation im Vergleich zu

den NACB-Kriterien und sich daraus ergebende Vor- und Nachteile im Folgenden näher eingegangen werden.

Während die NACB empfiehlt nur Probanden einzuschließen, die eigen- und fremdanamnestisch keine Schilddrüsenerkrankungen und keine sicht- oder tastbare Struma haben, wurden diese beiden Kriterien hier weiter gefasst. Anhand von Registerdaten, durch welche alle in Dänemark lebenden Personen u. a. auch bezüglich ihrer Krankheitsgeschichte erfasst werden, war es möglich Probanden auszuschließen, die während der Studiendurchführung oder in der Vergangenheit Krankheiten hatten, die potentiell die Schilddrüsenfunktion beeinflussen können. Darunter zählte auch die Diagnose einer Struma. Das könnte zum einen, da es sich dabei um ärztlich gestellte Diagnosen handelt, genauer sein als rein anamnestische Angaben der Probanden oder ein Untersuchungsbefund zum Zeitpunkt einer Studiendurchführung. Zum anderen wurde versucht die Genauigkeit durch den Ausschluss von anderen Erkrankungen zu erhöhen, die nicht primär als Schilddrüsenerkrankungen gelten, aber auch die Funktionsweise der Schilddrüse und somit auch die Hormonproduktion beeinflussen können.

Neben Erkrankungen der Schilddrüse wurden beispielsweise auch Nierenerkrankungen berücksichtigt. Durch mehrere Studien ist belegt worden, dass es einen Einfluss diverser Nierenerkrankungen auf die Schilddrüsenhormonproduktion gibt. Die Nieren sind an Metabolismus und Elimination von Schilddrüsenhormonen beteiligt. Chronische Niereninsuffizienz z. B., eine in der Bevölkerung häufig zu findende Erkrankung, hat Auswirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse und den peripheren Metabolismus von Schilddrüsenhormonen. TSH-Konzentrationen können bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöht, fT3 und fT4 vermindert sein. Auch bei einem nephrotischen Syndrom kann es durch Verluste von Bindungsproteinen mit daran gebundenen Schilddrüsenhormonen über den Urin zu Veränderungen im TSH-Level kommen [42, 46]. Weiterhin war in einer anderen Studie die Prävalenz von latenter Hypothyreose bei chronischer Niereninsuffizienz höher, je niedriger die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate war [43]. Auch Erkrankungen des Ovars wie z. B. die Struma ovarii, eine in der Regel gutartige Sonderform des Teratoms, die aus reifem Schilddrüsengewebe

aufgebaut ist, können Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion haben [4] und wurden deshalb zusätzlich ausgeschlossen. Dass auch Veränderungen und Erkrankungen des Hypothalamus oder der Hypophyse einen Einfluss auf den Schilddrüsenhormonhaushalt haben, erscheint durch den Feedback-Mechanismus ebenfalls möglich [4] und wurde deshalb als Ausschlusskriterium gewählt.

Neben gerade erläuterten wurde ein weiteres, nicht von der NACB berücksichtigtes Ausschlusskriterium angewendet, das ebenfalls eine Rolle spielen kann, wenn auch nicht vorrangig. Dabei handelt es sich um den Ausschluss von Probanden mit einem BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (Untergewicht) oder $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (Adipositas). Manifeste Schilddrüsenfunktionsstörungen sind assoziiert mit Veränderungen des BMI. Gewichtsverlust ist beispielsweise ein Symptom der manifesten Hyperthyreose und es kann umgekehrt nach einer Erholung der Schilddrüsenfunktion wieder zu einer Gewichtszunahme kommen [47]. Auf der anderen Seite geht auch Adipositas mit einer moderaten Erhöhung der TSH-Spiegel einher und kann zur manifesten Hypothyreose führen [48].

Bei den bisher beschriebenen Ausschlusskriterien kann gegenüber den NACB-Kriterien durchaus ein zusätzlicher Gewinn gesehen werden. Allerdings gibt es unter den Kriterien der NACB auch solche, denen mitunter nicht ausreichend oder gar keine Beachtung geschenkt werden konnte, die aber dennoch sinnvoll zum Ausschluss von Probanden beitragen können.

Aufgrund des Designs der Inter99-Studie kann nicht mit Sicherheit behauptet werden, dass alle Probanden mit zum Zeitpunkt der Studiendurchführung sichtbarer oder palpabler Struma ausgeschossen wurden, wie dies die NACB empfiehlt, da es keine spezifische körperliche Untersuchung in Hinblick auf Schilddrüsenerkrankungen gab. Hier wurde sich, wie bereits erwähnt, auf die Registerdaten verlassen.

Der Ausschluss von Probanden, die Medikamente einnehmen, konnte nicht erfolgen. Dabei ist allerdings zu hinterfragen, wie sinnvoll ein Ausschluss jeglicher Medikamenteneinnahme ist, da nicht jedes Medikament die Schilddrüsenfunktion beeinflusst. Sinnvoller wäre vielleicht ein gezielter Ausschluss solcher Medikamente, die in irgendeiner Weise die Schilddrüsenhormonlage verändern können, denn auch im klinischen Alltag ist

der Anteil an Patienten, die ein oder mehrere Medikamente einnehmen, hoch. Somit könnte eine „realistischere“ Referenzpopulation geschaffen werden. Auch ist anzunehmen, dass Probanden, die ein Schilddrüsenmedikament wie z. B. L-Thyroxin oder ein Thyreostatikum einnehmen, auch eine diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung haben, und somit in der vorliegenden Arbeit indirekt ausgeschlossen wurden.

Ein Ausschluss von Proben, bei denen Schilddrüsen-Autoantikörper, TPO- oder Tg-Antikörper detektiert wurden, wird von der NACB ebenfalls empfohlen [9]. Dies war nicht möglich, da im Rahmen der Inter99-Studie die Antikörper nicht zusätzlich gemessen wurden. Allerdings konnten anhand der Registerdaten zumindest Probanden mit einer bekannten autoimmunen Schilddrüsenerkrankung ausgeschlossen werden, was impliziert, dass diese in der Vergangenheit einen dokumentierten positiven Nachweis von Schilddrüsenantikörpern hatten. Es gibt auch Autoren wie Chan et al. [49], die der Ansicht sind, dass der Ausschluss von antikörperpositiven Probanden nicht überbewertet werden sollte und größeres Augenmerk auf andere Ausschlusskriterien wie anamnestische Daten oder Medikation gelegt werden sollte. Chan et al. haben in ihrer Studie TSH-Referenzwerte für eine chinesische Bevölkerungsgruppe errechnet und den Einfluss von TPO- und Tg-Antikörpern untersucht. TRAK wurden in den Proben nicht gemessen. Sie haben dabei ermittelt, dass der TSH-Referenzwert vor Ausschluss von antikörperpositiven Proben bei 0,65 – 3,86 mU/l und nach Ausschluss bei 0,68 – 3,70 mU/l lag und es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab [49]. Andere Autoren wie Jensen et al. [16], die sich bei der Bestimmung von TSH-Referenzwerten an die Empfehlungen der NACB hielten, bildeten Subgruppen, um den Einfluss einzelner Ausschlusskriterien auf den TSH-Referenzwert zu ermitteln und taten dies u. a. auch für den Einfluss von Schilddrüsenantikörper. Dabei stellten sie fest, dass die Anwesenheit von TRAK zu verminderten, die Anwesenheit von TPO-Antikörpern zu erhöhten TSH-Werten führt und dass es bei Vorhandensein von Tg-Antikörpern nur zu einem geringen Einfluss auf die TSH-Werte kommt. Den größten Einfluss gab es beim Nachweis von mehreren unterschiedlichen Schilddrüsen-Antikörpern in einer Probe. Anzumerken ist allerdings, dass der Einfluss auf den TSH-Wert bei weitem nicht alle Proben betraf, sondern lediglich 3 von 15 bei denen die TRAK hatten und 7 von 76 bei

denen mit Nachweis von TPO-Antikörpern [16]. Die Whickham-Studie, eine groß angelegte Studie zur Untersuchung der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der britischen Bevölkerung aus den 1970er Jahren, und deren Follow-Up-Studie 20 Jahre später konnten nachweisen, dass bereits Serum-TSH-Werte von $>2,0$ mU/l mit einem erhöhten Risiko einhergehen 20 Jahre später tatsächlich eine Hypothyreose zu entwickeln und dass dieses Risiko insbesondere dann erhöht ist, wenn zusätzlich Schilddrüsen-Antikörper vorliegen [50, 51]. Es gibt hier also noch gewisse Uneinigkeit unter den Autoren.

Zu erwähnen sind ferner Kriterien, die weder von der NACB noch in der hier vorliegenden Studie berücksichtigt wurden, von einigen Autoren aber dennoch angewendet und empfohlen wurden. Insbesondere ist die Verwendung von Ultraschalldaten, um bisher nicht diagnostizierte Schilddrüsenerkrankungen auszuschließen, zu nennen [15, 18]. Der Hintergrund ist, genau wie beim Ausschluss von antikörperpositiven Probanden, eine genauere Eingrenzung des tatsächlichen TSH-Referenzintervalls, um möglichst viele Probanden mit subklinischer, bisher nicht entdeckter Schilddrüsenpathologie auszuschließen. Allerdings konnten bei den Probanden, die sonographisch ausgeschlossen wurden, anschließend unter Anwendung der neu ermittelten TSH-Referenzwerte bei immerhin 77% Werte gefunden werden, die innerhalb des neu ermittelten TSH-Referenzintervalls lagen. Somit empfehlen diese Autoren zwar zum einen die Anwendung der NACB-Kriterien und zusätzlicher Ultraschalldiagnostik, geben andererseits aber zu bedenken, dass selbst ein präklinischer Erkrankungsstatus mit z. B. positiver Familienanamnese, pathologischem Ultraschallbefund sowie pathologischen TPO- und Tg-Antikörpern TSH-Werte innerhalb eines ermittelten Referenzintervalls hervorrufen kann [15].

4.1.2 Vergleich des ermittelten TSH-Referenzintervalls mit anderen Studienergebnissen und Betrachtungen zum oberen TSH-Referenzwert

Die NACB gab in ihrer Leitlinie von 2003 zunächst ein TSH-Referenzintervall von $0,4 - 4,0$ mU/l vor [9]. Dieser Bereich ist nur gering abweichend von dem aus der Inter99-Population ermittelten TSH-Referenzintervall von $0,41 - 4,10$ mU/l. Allerdings hielt die NACB es für wahrscheinlich, dass sich durch die zunehmende Berücksichtigung von Autoantikörpermessungen, um auch Probanden mit initialem Stadium einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung auszuschließen,

das TSH-Referenzintervall in den folgenden Jahren eher zwischen 0,4 – 2,5 mU/l befinden würde. Somit würde sich der obere TSH-Referenzwert deutlich unterhalb des bisher empfohlenen Wertes von 4,0 mU/l befinden [9].

Auch schon in den Jahren vor Erscheinen der Leitlinie war es zu einer zunehmenden Absenkung des oberen TSH-Referenzwertes gekommen. Dies kann damit begründet werden, dass immer sensitivere und spezifischere Immunassays zur Messung von TSH und von Schilddrüsen-Antikörpern entwickelt wurden und dass sich die Auswahl von Referenzpopulationen verfeinert hat [7, 52]. Die Empfehlung der NACB, dass der obere TSH-Referenzwert weiter abgesenkt werden sollte, wird unter Fachleuten kontrovers diskutiert. Insbesondere wurden in dem Zuge auch die strengen Auswahlkriterien der NACB in Frage gestellt beziehungsweise befürwortet [20–23, 45]. Im Folgenden soll das in der vorliegenden Arbeit ermittelte TSH-Referenzintervall mit verschiedenen Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Der Fokus soll dabei auf den unterschiedlichen oberen TSH-Referenzwerten der einzelnen Studien liegen.

In den Jahren 1988 bis 1994, somit ca. 10 Jahre bevor die NACB ihre Leitlinie veröffentlicht hat, wurde in den USA eine Studie zur Messung von TSH, T₄, TPO- und Tg-Antikörpern, die sogenannte National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), durchgeführt. Basierend auf einer umfangreichen Referenzpopulation von 13.344 Probanden im Alter von 12 bis über 80 Jahren aus unterschiedlichen geografischen Regionen und ethnischen Gruppen wurden Referenzwerte für die genannten Parameter ermittelt. Ausschlusskriterien für die Bestimmung eines TSH-Referenzintervalls waren eine positive Anamnese auf Schilddrüsenerkrankungen oder Struma, die Einnahme von Östrogenen, Androgenen oder Lithium, der Nachweis von TPO- oder Tg-Antikörpern und der laborchemische Nachweis einer Hypo- oder Hyperthyreose. Sie verwendeten damals bereits 3. Generations-Assays, wie sie die NACB später empfohlen hat. Auch sonst sind die Kriterien denen der später veröffentlichten NACB-Leitlinie insgesamt ähnlich, mit dem Unterschied, dass nicht jegliche Medikation, und dass zusätzlich Schwangere ausgeschlossen wurden. Sie ermittelten ein TSH-Referenzintervall von 0,45 – 4,12 mU/l [53]. Dabei fällt auf, dass sich der obere TSH-Referenzwert der NHANES III nicht annähernd im Bereich von 2,5 mU/l

befand, obwohl die Ausschlusskriterien denen der NACB ähneln. Trotz dessen, dass sie im Gegensatz zur Inter99-Population auch antikörperpositive Proben ausschlossen, ist der obere Referenzwert ähnlich zu dem in der vorliegenden Arbeit ermittelten mit 4,10 mU/l.

Kurz nach Veröffentlichung der NACB-Leitlinie stellten Kratzsch et al. [15] 2005 eine deutsche Studie vor, in welcher die NACB-Kriterien zur Ermittlung eines neuen TSH-Referenzintervalls berücksichtigt wurden. Zusätzlich wurden Probanden mit auffälligen sonographischen Schilddrüsenbefunden (Vergrößerung der Schilddrüse und Schilddrüsenknoten) ausgeschlossen und die Ausschlusskriterien somit noch strenger als die von der NACB empfohlenen gewählt. Diese Kriterien wurden von den Autoren als valide genug zur zukünftigen Berechnung von TSH-Referenzintervallen angesehen. Die Anzahl der Referenzindividuen war nach Anwendung der Ausschlusskriterien 453, das Alter betrug 18 bis 68 Jahre. Das von diesen Autoren ermittelte Referenzintervall für TSH lag bei 0,40 – 3,77 mU/l. Damit liegt der obere TSH-Referenzwert niedriger als der in der Inter99-Population ermittelte, aber immer noch deutlich über dem von der NACB vorgeschlagenen oberen Referenzwert von 2,5 mU/l - trotz Anwendung noch strengere Ausschlusskriterien. Außerdem fanden die Autoren heraus, dass trotz pathologischer Schilddrüsen-Ultraschallbefunde oder erhöhter Schilddrüsen-Antikörper der TSH-Wert innerhalb des Referenzintervalls liegen kann [15].

Auch in einer weiteren regional in Deutschland durchgeführten Studie, die 2005 von Zöphel et al. veröffentlicht wurde [45], wurde die Referenzpopulation anhand der NACB-Kriterien definiert und zusätzlich Probanden mit pathologischem Ultraschallbefund (Schilddrüsenvergrößerung, Herdbefunde in der Schilddrüse, Hypoechogenität) ausgeschlossen. Es ergab sich eine Referenzpopulation von 713 als schilddrüsengesund bezeichneten Probanden, aus der ein TSH-Referenzintervall von 0,30 – 3,35 mU/l ermittelt wurde [45]. Auch hier liegt ein im Vergleich zur Inter99-Population geringerer oberer TSH-Referenzwert vor, der allerdings immer noch deutlich über dem von der NACB empfohlenen oberen Referenzwert liegt trotz zusätzlichem Ausschluss von pathologischen sonographischen Schilddrüsenbefunden.

Sowohl Kratzsch et al. als auch Zöphel et al. verglichen weiterhin TSH-Referenzintervalle ihrer jeweiligen Referenzpopulation mit denen für ihr Gesamtkollektiv. Das Gesamtkollektiv umfasste bei beiden Studien das gesamte Studienkollektiv vor Anwendung der Ausschlusskriterien (bei Kratzsch et al. 870 Probanden, bei Zöphel et al. 1.442 Probanden). Zwischen dem oberen TSH-Referenzwert der Referenzpopulation verglichen mit dem des Gesamtkollektivs wurde kein signifikanter Unterschied gefunden (3,77 mU/l vs. 3,63 mU/l bei Kratzsch et al. und 3,35 mU/l vs. 3,34 mU/l bei Zöphel et al.). Lediglich der untere TSH-Referenzwert unterschied sich in beiden Studien zwischen den jeweiligen Gruppen deutlich (0,40 mU/l vs. 0,30 mU/l bei Kratzsch et al. und 0,30 mU/l vs. 0,11 mU/l bei Zöphel et al.) [15, 45]. Legt man die Argumentation der NACB zugrunde, dass sich durch die Anwendung noch strengerer Kriterien zum zusätzlichen Ausschluss von Probanden mit bisher nicht erkannten latenten Schilddrüsenfunktionsstörungen (insbesondere latenter Hypothyreose) der obere TSH-Referenzwert auf 2,5 mU/l absenken lasse, muss angemerkt werden, dass in beiden Studien höhere obere Referenzwerte ermittelt wurden und sich diese zudem zwischen Gesamt- und Referenzkollektiv nicht unterschieden.

Im gleichen Jahr wie die beiden eben genannten Studien wurden Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP) veröffentlicht. Anhand von Daten dieser in Mecklenburg-Vorpommern durchgeführten Studie wurden von Völzke et al. [18] unter anderem auch Referenzintervalle für TSH, fT4 und fT3 bestimmt. Dazu wurden 1.488 Referenzindividuen im Alter von 20 bis 79 Jahren ausgewählt. Als Ausschlussparameter dienten auch hier bekannte sowie Verdacht auf Schilddrüsenerkrankungen, die Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten, Strumen, der Nachweis von TPO-Antikörpern oder ein auffälliger Befund in der Schilddrüsenultraschalluntersuchung (Vergrößerung der Schilddrüse, Inhomogenität, Nachweis von Knoten). Die Kriterien waren ähnlich wie in den eben genannten Studien, insgesamt aber etwas weniger streng, da z. B. keine nachgewiesenen Tg-Antikörper, keine Schwangeren und keine Probanden mit positiver Familienanamnese ausgeschlossen wurden. Von Völzke et al. wurde ein Referenzintervall von 0,25 – 2,12 mU/l für TSH ermittelt [18]. Verglichen mit allen bisher genannten und einschließlich des von der Inter99-Population ermittelten Referenzintervalls wurde hier ein insgesamt engeres Intervall mit einem deutlich geringeren oberen TSH-Referenzwert erzielt, der zudem dem von der NACB

vorgeschlagenen Wert sehr nahekommt. Aber auch der untere TSH-Referenzwert war mit 0,25 mU/l niedriger als in den übrigen genannten Studien. Auf die Studie von Völzke et al. soll im Rahmen der Diskussion des Einflusses von der Jodversorgung einer Bevölkerung auf das TSH-Referenzintervall später erneut eingegangen werden.

Wie man anhand der eben vorgestellten Studienergebnisse sehen kann, wurden zum Teil deutlich unterschiedliche Referenzintervalle in den verschiedenen Populationen ermittelt. Dabei unterschieden sich die Auswahlkriterien mal mehr und mal weniger voneinander. Dass Probanden mit Schilddrüsenerkrankungen, Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten sowie Nachweis von zumindest TPO-Antikörpern ausgeschlossen werden sollten, sind sich die eben genannten Studienautoren einig und ist auch in Übereinstimmung mit der NACB. Durch die ansonsten aber doch relativ stark voneinander abweichenden Kriterien sowie sicher auch durch die Merkmale der einzelnen Populationen wie beispielsweise Alter, Geschlecht oder Jodversorgung sind die Unterschiede erklärbar. Was man z. B. anhand der Studie von Kratzsch et al. und Zöphel et al. nicht sicher erkennen kann, ist, dass die von der NACB vorgeschlagenen strengen Auswahlkriterien auch wirklich zu einer Absenkung des oberen TSH-Referenzwertes führen. Die Studie von Völzke et al. hingegen lässt dies eher befürworten. Dieser Unterschied spiegelt auch den Diskurs wieder, den die Empfehlungen der NACB zur Absenkung des oberen TSH-Referenzwertes ausgelöst haben und der im Nachfolgenden noch an ein paar Beispielen näher erläutert werden soll.

Einige Autoren sprachen sich aufgrund der Studienlage deutlich für eine Absenkung des oberen TSH-Referenzwertes aus [17, 20]. Referenzwerte von Laborparametern dienen neben klinischer und weiterer diagnostischer Parameter als Orientierung für Therapieentscheidungen. Die Entscheidung zur Therapie latenter Schilddrüsenfunktionsstörungen orientiert sich im klinischen Alltag dabei oft allein am gemessenen TSH-Wert, da Patienten mit diesen Erkrankungen meist unspezifische oder gar keine Symptome haben. Umso wichtiger erscheint es ein valides TSH-Referenzintervall zu bestimmen.

Vorteile eines niedrigen oberen TSH-Referenzwertes wurden u. a. in der früheren Erkennung von Personen mit latenter Schilddrüsenfunktionsstörung und

demzufolge auch früherer Behandlung und Folgeuntersuchungen dieser gesehen. So sollte einer Progression zur manifesten Hypothyreose möglichst vorgebeugt werden. Außerdem bestünde die Möglichkeit durch die Behandlung von milder oder unterschwelliger Symptomatik beispielsweise auch zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils (insbesondere der Lipide) beizutragen [17, 20]. In einer doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie aus dem Jahre 2001 wurde gezeigt, dass durch die TSH-kontrollierte Therapie von latenter Hypothyreose mit L-Thyroxin die Konzentration von Gesamt- und LDL-Cholesterin signifikant gesenkt werden konnte. Daraus wurde eine geschätzte Risikoreduktion von 9 - 31% für die kardiovaskuläre Mortalität abgeleitet. Allerdings hatten in dieser Studie die Probanden mit latenter Hypothyreose einen mittleren TSH-Wert von 11,7 mU/l und nach Behandlung mit L-Thyroxin von 3,1 mU/l, was eine deutliche Absenkung des TSH-Wertes bedeutete [54]. Ob ein solcher Effekt auch für niedrigere TSH-Ausgangswerte und ein geringeres Delta durch die Therapie mit L-Thyroxin erreicht werden kann, wurde in der Studie nicht untersucht. Ein Vorschlag für den klinischen Alltag und den Entscheid für oder wider einer Therapie bei gemessenen TSH-Werten zwischen 2,5 - 5,0 mU/l könnten Folgemessungen in 2-3 Monaten und die Nachbestimmung von TPO-Antikörpern sein [17].

Andererseits gab es auch Autoren wie Brabant et al. [23], die gegen eine Absenkung des oberen TSH-Referenzwertes argumentierten. Sie kritisierten zunächst einmal die Uneinigkeit der Fürsprecher sich auf einen einheitlichen oberen TSH-Referenzwert festzulegen. Sie gaben zu bedenken, dass eine Gefahr der Übersupplementierung mit L-Thyroxin bestehen könnte und dass man durch die zu frühe Behandlung von aus ihrer Sicht nur scheinbar erhöhten TSH-Werten das genaue Gegenteil auslösen könnte, nämlich eine Hyperthyreose. In einigen Studien sei die Supplementierung mit L-Thyroxin sogar Hauptursache für eine Hyperthyreose gewesen. Eine Hyperthyreose wiederum könnte das Risiko von supraventrikulären Arrhythmien erhöhen und zu strukturellen Veränderungen am Herzen führen. Eine Einstufung von ca. 5% der Bevölkerung als möglicherweise latent hypothyreot durch Herabsenkung des oberen TSH-Referenzwertes könnte neben den gesundheitlichen außerdem ökonomische Konsequenzen nach ziehen [23].

Auch andere Autoren [21] sprachen sich vehement gegen eine zu starke Absenkung des oberen TSH-Referenzwertes aus. Sie verwiesen z. B. auf die Stabilität von TSH-Messungen im klinischen Setting. Es wurde hinterfragt, ob ein einziger TSH-Wert bereits den mittleren individuellen TSH-Wert wiedergäbe oder ob sich dieser bei wiederholten Messungen bei ein und derselben Person verändern würde. Das werde im klinischen Alltag zwar nicht berücksichtigt, dennoch wurde hierzu auf mehrere Studien verwiesen, die signifikante Veränderungen des TSH-Wertes bei repetitiver Messung gezeigt hätten. Es seien bestimmte individuelle Set-Points für Schilddrüsenhormonwerte ermittelt worden, um die herum der TSH-Wert zum Teil so stark schwanke, dass einzelne dieser Werte außerhalb des Referenzintervalls lagen, obwohl der Mittelwert innerhalb lag. Somit sahen die Autoren die Gefahr der Fehlklassifikation als umso größer an, je enger das TSH-Referenzintervall gewählt würde. Eine tageszeitliche Variation des TSH-Wertes sei ebenfalls zu berücksichtigen. Sie wiesen außerdem daraufhin, dass viele Individuen trotz des Nachweises von TPO-Antikörpern niemals eine latente oder manifeste Hypothyreose entwickeln würden. Auch nicht jeder Patient mit einer latenten Hypothyreose würde eine manifeste Erkrankung entwickeln, einige würden auch spontan zu einem euthyreoten Zustand zurückkehren [21]. Weiterhin sei die latente Hypothyreose nicht der einzige Grund für eine isolierte Erhöhung des TSH-Wertes – auch Erholung von einem Zustand nach einer Non-Thyroidal-Illness sowie bestimmte Medikamente wie Amiodaron könnten zu einer Erhöhung des TSH führen, ohne dass sich hieraus eine unmittelbare therapeutische Konsequenz ergeben müsse [55]. Die Wahl geeigneter Ausschlusskriterien für eine Referenzpopulation um ein Referenzintervall zu bestimmen scheint somit auch in diesem Kontext relevant.

Insbesondere bezüglich der altersspezifischen Verteilung des TSH-Wertes und von Schilddrüsen-Antikörpern gab es Untersuchungen, die eine Herabsetzung des oberen TSH-Wertes nicht unterstützen konnten [56, 57]. Auf der Grundlage von Daten der bereits erwähnten NHANES III wurden retrospektiv verschiedene Gruppen anhand des gemessenen TSH-Wertes eingeteilt. Außerdem erfolgte eine Einteilung in verschiedene Altersgruppen. Nach Ausschluss von Probanden, bei denen TPO- oder Tg-Antikörper nachgewiesen werden konnten, hatten noch 14,4% der Gesamtpopulation und sogar 35,9% der über 80-jährigen Probanden

TSH-Werte größer 2,5 mU/l [56]. Ähnliche Ergebnisse fanden auch andere Autoren, die einen oberen TSH-Referenzwert von 4,1 mU/l errechneten und bei denen 20% der Probanden auch nach Ausschluss positiver Antikörpertests sowie Auffälligkeiten in der Schilddrüsensonographie TSH-Werte >2,5 mU/l zeigten, und noch 10,2% TSH-Werte >3,0 mU/l [57]. Legt man hier die NACB-Empfehlung, dass in ein TSH-Referenzintervall 95% aller Messwerte der Referenzprobanden fallen sollten, zugrunde, so sprachen diese Zahlen eher gegen eine generelle Absenkung des oberen Referenzwertes. Der beste Weg mit Patienten umzugehen, die einen grenzwertigen TSH-Wert (es wurde hierfür z. B. ein Wert zwischen 3,0 und 4,5 mU/l vorgeschlagen) und somit ein frühes Stadium einer milden Hypothyreose haben könnten, seien laut diesen Autoren regelmäßige Nachkontrollen der Werte [21, 57].

Zieht man nun alle eben dargestellten Argumente der verschiedenen Autoren in Betracht, so lässt sich schlussfolgern, dass eine Behandlung mit L-Thyroxin bei latenter Hypothyreose letztlich nicht allein anhand von Referenzintervallen entschieden werden sollte, ganz egal, wie hoch der obere TSH-Referenzwert vom entsprechenden Labor gewählt wurde und auf welche Empfehlungen sich dabei gestützt wurde. Eine Therapieentscheidung sollte immer individuell im Kontext mit patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, physiologische und pathologische Begleitumstände, Medikation, Lebensqualität sowie der Symptomatik des jeweiligen Patienten erfolgen. Dies wird durch die vielen verschiedenen Studien zu TSH-Referenzintervallen, die zum Teil unterschiedliche Ausschlusskriterien gewählt haben, gut verdeutlicht und kann auch infolge der angeführten Überlegungen durch die vorliegende Arbeit unterstützt werden. Eine Nachkontrolle bei grenzwertig erscheinenden TSH-Werten scheint ebenso sinnvoll wie eine Therapieüberwachung bei bestehender L-Thyroxin-Substitution. Die Überwachung und Berücksichtigung weiterer Labor- und Vitalwerte, die das kardiovaskuläre Risiko widerspiegeln, gilt es im Zusammenhang mit dem TSH-Wert ebenfalls zu beachten. Auch die generelle Festlegung eines einheitlichen oberen TSH-Referenzwertes wurde aufgrund der geschilderten Schwierigkeiten und unterschiedlichen Einflüsse auf die Ermittlung von TSH-Referenzwerten bereits in Frage gestellt [22, 56] und wird aufgrund der vorausgehenden Überlegungen, der unterschiedlichen Quellen mit vielfältigen

nachvollziehbaren Argumenten und der selbst gemessenen Werte auch in dieser Arbeit hinterfragt.

Bezüglich des unteren TSH-Referenzwertes gibt es im Übrigen weitgehend Einigkeit. Da heutzutage in der Regel die von der NACB empfohlenen 3. Generations-Assays mit einer funktionellen Sensitivität von $\leq 0,02$ mU/l angewendet werden, wurde in den meisten Studien ein unterer TSH-Referenzwert zwischen 0,25 und 0,45 mU/l ermittelt [15, 18, 45, 52, 53]. Dadurch konnten auch große Fortschritte in der Detektion und Behandlung von (latenter) Hyperthyreose errungen werden. In der vorliegenden Arbeit fand sich, unter Anwendung eines 3. Generations-Assays, ein unterer TSH-Referenzwert in diesem Bereich (0,41 mU/l).

4.1.3 Alters- und geschlechtsabhängige TSH-Referenzintervalle

Für die vorliegende Arbeit wurde für die Ermittlung von TSH- und fT4-Referenzintervallen eine Einteilung in unterschiedliche Altersgruppen und eine Einteilung nach dem Geschlecht gewählt, um die Abhängigkeit der Referenzwerte von diesen beiden Faktoren zu beurteilen. Die Referenzpopulation der Inter99-Studie umfasste eine große Anzahl von Erwachsenen mittleren Alters, die als Referenzindividuen dienten. Nachfolgend sollen zunächst Betrachtungen zu alters- und geschlechtsabhängigen TSH-Referenzintervallen erfolgen und anschließend die Ergebnisse in den Kontext zu anderen Studien gestellt werden.

Es wurde eine Einteilung der Inter99-Referenzpopulation in 3 Altersgruppen gewählt. Die größte Anzahl von Proben für beide Geschlechter gab es in der Altersgruppe der 40- bis 50-jährigen Männer und Frauen (1.862 und 1.707 Referenzindividuen). Das liegt daran, dass gemäß des Studiendesigns der Inter99-Studie Probanden dann zu Untersuchungen eingeladen wurden, wenn sie sich so nah wie möglich am exakten Alter von 30, 35, 40, 45, 50, 55 oder 60 Jahren befanden. Somit lagen theoretisch 7 verschiedene Altersgruppen vor, die allerdings nur einen sehr engen Altersbereich erfassten. Die Bestimmung von 7 verschiedenen Referenzintervallen für TSH und fT4 erschien wegen dieser recht eng gefassten Altersbereiche sowie im Hinblick darauf, dass es bisher keine eindeutigen Festlegungen bzgl. der Bestimmung von altersabhängigen

Referenzintervallen gibt, wenig sinnvoll. Deshalb wurde, wie bereits im Methodikteil der Arbeit beschrieben, die Unterteilung in 3 Altersgruppen (30 bis 35 Jahre, 40 bis 50 Jahre, 55 bis 60 Jahre) gewählt. Allerdings ist zu erwähnen, dass bei dieser Unterteilung die Altersgruppe der 40- bis 50-jährigen zahlenmäßig überrepräsentiert ist. Untersuchungen von über 60-jährigen konnten aufgrund des Studiendesigns der Inter99-Studie nicht vorgenommen werden. Auch in der Betrachtung der Altersabhängigkeit soll wieder verstärkt auf den oberen TSH-Referenzwert eingegangen werden.

Für die einzelnen Altersgruppen der Männer als auch der Frauen wurde der niedrigste obere TSH-Referenzwert in der Gruppe der 40- bis 50-jährigen, also genau in der mittleren Altersgruppe, gesehen und nachfolgend wieder ein Anstieg des oberen TSH-Referenzwertes bei den 55- bis 60-jährigen Männern und Frauen. Ein möglicher Grund könnte die größere Fallzahl in der mittleren Altersgruppe sein. Darüber hinaus könnte aber auch ein Anstieg des TSH-Wertes mit zunehmendem Alter abgeleitet werden. Ergebnisse anderer Studien werden in den nachfolgenden Absätzen diskutiert. Der untere TSH-Referenzwert war für beide Geschlechtergruppen mit zunehmendem Alter fallend. Somit ergab sich insgesamt für die jeweils 55- bis 60-jährigen Referenzindividuen das breiteste Referenzintervall.

Die Notwendigkeit von altersabhängigen Referenzwerten wurde kontrovers diskutiert. Die NACB hielt altersadaptierte Referenzwerte für Schilddrüsenhormone und TSH bei Erwachsenen für unnötig und berief sich dabei auf ältere Studien aus den 1990er Jahren [52]. Verschiedene andere Studien konnten ebenfalls keine Altersabhängigkeit nachweisen [58, 59].

Bei den Autoren wiederum, die eine Altersabhängigkeit fanden, wurde teilweise ein Abfall des TSH-Wertes mit zunehmendem Alter gesehen [15, 18, 19]. Völzke et al. [18] beispielsweise unterteilten ihre Referenzpopulation in nur 2 Altersgruppen (20 bis 49 Jahre und 50 bis 79 Jahre) und sahen für die jüngere Altersgruppe einen oberen TSH-Referenzwert von 2,15 mU/l und für die ältere Gruppe von 2,09 mU/l. Der untere TSH-Referenzwert lag bei den unter 50-jährigen bei 0,27 mU/l und bei den ab 50-jährigen Probanden bei 0,19 mU/l. Die Autoren merkten allerdings kritisch an, dass Probanden mit höherem Alter zahlenmäßig eher unterrepräsentiert gewesen seien und die ermittelten Werte

deshalb wenig präzise für das höhere Alter seien (1.207 Probanden in der Gruppe der 20- bis 49-jährigen versus lediglich 378 Probanden in der Gruppe der 50- bis 79-jährigen, wobei hiervon nur 62 Probanden auf die Gruppe der 70- bis 79-jährigen fielen). Deshalb erfolgte auch lediglich die Unterteilung in 2 relativ „breite“ Altersgruppen. Sie begründeten den Abfall des TSH-Wertes im Alter mit einem Kohorteneffekt. Ältere Personen seien einem Jodmangel demnach länger ausgesetzt gewesen als jüngere Probanden [18].

Kratzsch et al. [15] bildeten ebenfalls 2 Altersgruppen. Die Probanden aus der Gruppe der unter 40-jährigen hatten signifikant höhere TSH-Werte als die Probanden aus der Gruppe der über 40-jährigen. Nur der obere TSH-Referenzwert war bei den über 40-jährigen höher (TSH-Referenzintervall für die unter 40-jährigen 0,52 – 3,5 mU/l, Median 1,46 mU/l, TSH-Referenzintervall für die über 40-jährigen 0,3 – 3,94 mU/l, Median 1,14 mU/l) [15].

Ein genereller Anstieg des TSH-Wertes mit zunehmendem Alter wurde in einer Vielzahl weiterer Studien beobachtet [53, 56, 60–62]. Zu nennen ist hier nochmals die groß angelegte NHANES III von Hollowell et al. [53]. In dieser wurde eine große Anzahl von Probanden in 8 Alterssubgruppen eingeschlossen. Insgesamt wurde ein Anstieg des TSH-Median sowie des oberen Referenzwertes mit zunehmendem Alter beobachtet. Der untere Referenzwert verhielt sich weitgehend stabil ohne erkennbare Tendenz eines Anstiegs oder Abfalls [53]. Die hohe Probenanzahl in den einzelnen Subgruppen war eine Stärke dieser Studie.

Im Jahr 2007 wurden Folgeuntersuchungen anhand der NHANES III-Population veröffentlicht [56] und die Autoren sprachen sich aufgrund ihrer Untersuchungen für altersadaptierte TSH-Referenzintervalle insbesondere im hohen Alter aus. Für diese Studie wurden die gemessenen TSH-Werte in 4 Gruppen eingeteilt: 1) TSH-Werte < 0,4 mU/l, 2) TSH-Werte zwischen 0,4 bis 2,49 mU/l (entsprechend dem durch die NACB empfohlenen Referenzintervall), 3) TSH-Werte zwischen 2,5 bis 4,5 mU/l und 4) TSH-Werte > 4,5 mU/l. Anschließend wurde die prozentuale Verteilung einzelner Altersgruppen in den 4 Gruppen untersucht. Dabei stellten die Autoren fest, dass es mit zunehmendem Alter eine Verschiebung des prozentualen Anteils zugunsten der Gruppen mit den höheren TSH-Werten gab. Beispielsweise hatten in der Gruppe der 20- bis 29-jährigen

noch 86,7% einen TSH-Wert zwischen 0,4 und 2,49 mU/l, in der Gruppe der über 80-jährigen nur noch 57,3%. Dafür lag bei den über 80-jährigen der Anteil der Probanden mit einem TSH-Wert zwischen 2,5 bis 4,5 mU/l bei 25,5% und einem TSH-Wert > 4,5 mU/l bei 14,5%, was bei Absenkung des oberen Referenzwertes auf 2,5 mU/l in dieser Altersgruppe einen noch größeren Anteil an Personen als potentiell krankhaft diagnostizieren würde. Dies war für die Autoren auch ein weiterer Grund sich gegen die generelle Absenkung des oberen TSH-Referenzwertes auszusprechen [56].

Auch Estaquio et al. [62] verglichen die TSH-Werte unterschiedlicher Altersgruppen miteinander, allerdings erfolgte die Untersuchung nur bei Frauen. In der Gruppe der 45- bis 60-Jährigen lag der obere TSH-Referenzwert mit 6,94 mU/l um 33,2% höher als bei den 35- bis 44-Jährigen (5,21 mU/l). Sie begründeten ihre Ergebnisse sowohl mit dem physiologischen Alterungsprozess der Schilddrüse, als auch mit der Jodversorgung, führten dies aber nicht weiter aus [62].

Surks und Boucai stellten in ihrem Artikel aus dem Jahr 2010 [63], in dem sie sich ebenfalls für altersabhängige TSH-Referenzintervalle aussprachen, eine Hypothese für die Rechtsverschiebung der TSH-Verteilungskurve in den oberen Bereich der Werte auf. In der Leitlinie der NACB war die Rechtsverschiebung der Kurve zuvor darauf zurückgeführt worden, dass zu viele Patienten in bisherigen Referenzpopulationen mit latenter Hypothyreose eingeschlossen würden. Surks und Boucai hingegen erklärten die Schiefe der TSH-Verteilungskurve damit, dass sich die Kurve aus verschiedenen Einzelkurven unterschiedlicher Subpopulationen zusammensetze. Konkret wurden unterschiedliche Altersgruppen oder Gruppen unterschiedlicher Ethnizitäten aufgeführt. Wenn die Kurven der einzelnen Subpopulationen zusammengeführt werden würden, ergäbe sich ebenfalls eine rechtsschiefe Verteilung wie in Abbildung 9 dargestellt (in Ablehnung an [63]). Die Y-Achse stellt den prozentualen Anteil der Bevölkerung mit einem bestimmten TSH-Wert dar. In Abbildung 9A werden TSH-Verteilungskurven für eine Population ohne Schilddrüsenerkrankungen (durchgehende Linie) und derselben Population mit zusätzlichem Einschluss von Probanden mit Hypothyreose (gestrichelte Linie) betrachtet. Es wurde gezeigt, dass nach Einschluss von Probanden mit Hypothyreose zu einer niedrigeren

Amplitude im Bereich der Y-Achse kommen würde, die Amplitude an sich aber an der gleichen Stelle der X-Achse bleiben würde. Das heißt ein geringerer prozentualer Anteil der Population hat einen bestimmten, allerdings gleichbleibenden, TSH-Median. Eine Schiefe wäre dann für die Population unter Einschluss von Probanden mit Hypothyreose (gestrichelte Linie) sichtbar – ein höherer oberer TSH-Referenzwert resultiert für die Gruppe, in der zusätzlich Probanden mit Hypothyreose eingeschlossen wurden. Abbildung 9B hingegen zeigt die andere Möglichkeit, bei der der prozentuale Anteil an Probanden mit bestimmten TSH-Konzentrationen an sich gleichbleibt, es aber im Vergleich verschiedener Subpopulationen zu einer Verschiebung des TSH-Medianwertes und somit auch der gesamten TSH-Verteilungskurve und des 95%-Konfidenzintervalls kommt. Würde man diese beiden Kurven nun mitteln, ergäben sich ebenfalls breitere TSH-Verteilungskurven [63].

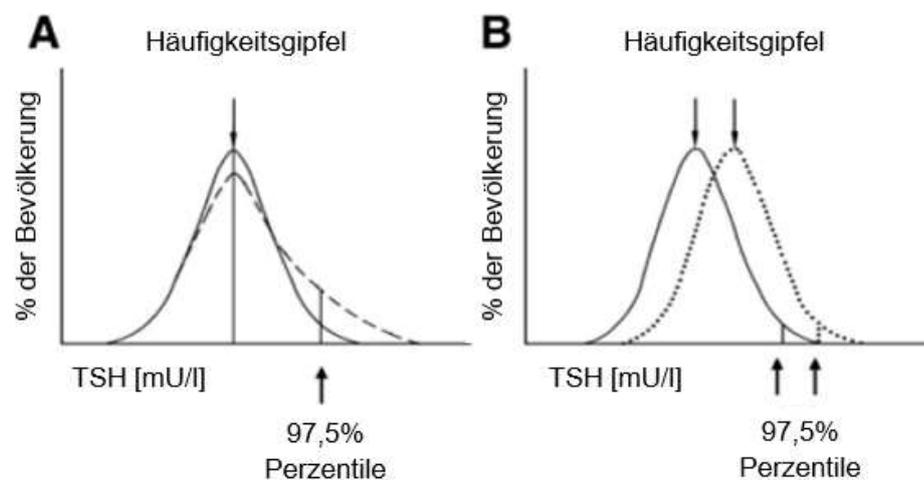


Abbildung 9: Theoretische TSH-Verteilungskurven, die unterschiedliche Erklärungen für deren Schiefe liefern sollen. Erklärungen zu Kurve 9A und 9B siehe Text. Abbildung modifiziert nach [63]. TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

Welche der beiden Kurven die „korrekte“ ist, ist schwer zu sagen. Aus der bisherigen Diskussion geht jedoch hervor, dass vermutlich eine Kombination aus beiden Abbildungen 9A und 9B vorliegt. Somit könnte die Vermutung der NACB, dass bei den TSH-Referenzwerten zum Teil zu viele Probanden mit latenter Hypothyreose erfasst werden, richtig sein. Auf der anderen Seite lassen sich die Überlegungen und Studienergebnisse von Surks und Boucai nicht von der Hand

weisen, dass breite TSH-Referenzwerte aus der Zusammenfassung verschiedener Subpopulationen resultieren könnten. Diese Überlegung fand bei der NACB keine Berücksichtigung.

Ähnlich gegensätzliche Ergebnisse gibt es auch zur Definition von geschlechtsabhängigen TSH-Referenzwerten. In der untersuchten Inter99-Referenzpopulation waren die Geschlechter annähernd gleich verteilt. Der Anteil der Männer lag bei 51,9% und der der Frauen bei 48,1%. Sowohl in der Gesamtbetrachtung als auch in Betrachtung der 3 Altersgruppen wurde ein deutlicher Unterschied zwischen den TSH-Referenzwerten für Männer und Frauen gefunden. Das altersunabhängige TSH-Referenzintervall der Inter99-Population betrug 0,41 – 3,29 mU/l für die Männer und 0,39 – 4,91 mU/l für die Frauen. Die größten Unterscheide zeigten sich auch hier bzgl. des oberen TSH-Referenzwertes. Ein höherer TSH-Median sowie oberer Referenzwert für Frauen im Vergleich zu Männern konnte auch in anderen Studien beobachtet werden [58, 62].

Andere Autoren wie Hollowell et al. [53] beschrieben lediglich einen signifikanten Unterschied des TSH-Medians, allerdings ebenfalls mit einem für Frauen höheren Wert als für Männer. Eine Reihe von großen Studien konnte jedoch keinen signifikanten Geschlechterunterschied für den TSH-Referenzwert finden [15, 18, 49, 59]. Vadiveloo et al. [61] wiederum berichteten zwar einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern, allerdings von geringem Ausmaß. Sie schlussfolgerten, dass ein Geschlechtsunterschied klinisch nicht bedeutsam sei [61], wohingegen andere Autoren sich für geschlechtsabhängige TSH-Referenzwerte aussprachen [60, 62].

Eine sowohl Alters- als auch Geschlechtsabhängigkeit des TSH-Referenzwertes scheint aufgrund der Datenlage und der Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit nicht ausgeschlossen zu sein. Ein Vorteil der Festlegung eines solchen ist darin zu sehen, dass Therapieentscheidungen insbesondere bei älteren Patienten differenzierter getroffen werden können und dass die Gefahr einer Übertherapie dieser vermindert werden könnte. Sicher ist der Referenzwert abhängig von der jeweiligen Population. Außerdem sollten wie bereits erwähnt Therapieentscheidungen nicht allein anhand des Referenzwertes getroffen werden. Allerdings ist nicht jeder praktizierende Arzt Endokrinologe oder

Spezialist auf dem Gebiet der Schilddrüsenerkrankungen. Ein großer Anteil der Therapieentscheidungen, insbesondere beim Einsatz des Medikamentes L-Thyroxin, wird im klinischen Alltag durch Allgemeinmediziner oder Klinikärzte getroffen, die durch bestehenden Zeit- und ökonomischen Druck in Praxis oder Klinik manchmal weniger Zeit haben, alle wichtigen Faktoren vor dem Entscheid für oder gegen den Beginn einer L-Thyroxin-Therapie zu berücksichtigen und ggf. auch weniger Kenntnis über diese Faktoren haben. Deshalb könnte eine differenziertere Festlegung von Referenzwerten für TSH für den einen oder anderen durchaus hilfreich sein. Klare Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien zur Differenzierung von alters- und geschlechtsabhängigen TSH-Werten gibt es aufgrund nicht ausreichender Evidenz bisher nicht [6].

4.1.4 Einfluss der Jodversorgung der Bevölkerung auf TSH-Referenzintervalle

Die Jodsupplementation der Bevölkerung kann Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion, die Schilddrüsenhormonproduktion und in Folge dessen auch auf die TSH-Konzentration haben [18, 19, 64]. Wie bereits in Tabelle 2 der Einleitung ersichtlich, sind in Regionen mit moderatem bis mildem Jodmangel Erkrankungen wie Struma oder Hyperthyreose weitaus häufiger, wohingegen Hypothyreose eher ein Problem in Regionen mit Übersupplementation ist [27]. Die Assoziation zwischen der Jodversorgung und dem Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen kann auch als U-förmige Kurve beschrieben werden (Abbildung 10). Es gibt ein relativ schmales Intervall, in dem die Jodversorgung einer Bevölkerung optimal und das Risiko für Schilddrüsenerkrankungen geringer ist. Zunehmend mehr Schilddrüsenerkrankungen gibt es in Bevölkerungen, in denen die Jodversorgung sowohl ober- als auch unterhalb dieses schmalen optimalen Intervalls ist. Das optimale Intervall zu ermitteln und aufrecht zu erhalten wird zudem als wichtige Präventionsstrategie für Schilddrüsenerkrankungen betrachtet [65, 66].

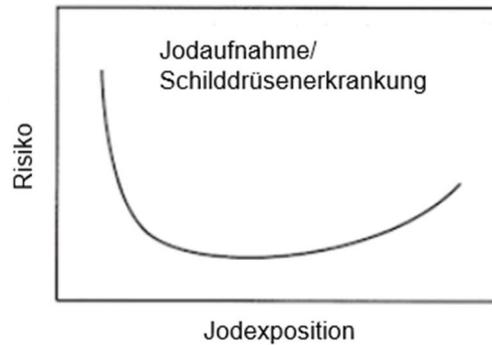


Abbildung 10: Assoziation zwischen der Jodexposition und dem Risiko für das Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen, modifiziert nach [65]

In den letzten Jahren gab es einige Studien, die sich mit dem Zusammenhang der Jodversorgung einer Bevölkerung und den Auswirkungen dieser auf das TSH-Referenzintervall befassten. Abbildung 11 gibt einen Überblick über ausgewählte größere Studien, die TSH-Referenzintervalle in Regionen mit unterschiedlicher Jodversorgung bestimmt haben. Die Einteilung des Jodversorgungsstatus basierte dabei auf der medianen Urinjodexkretion. Es wurden jeweils mindestens zwei größere Studien aus Regionen mit mildem Jodmangel, adäquater Jodversorgung sowie einer mehr als adäquaten Jodversorgung (Übersupplementierung) berücksichtigt und die 2,5% und 97,5%-Perzentile (TSH-Referenzintervall) sowie der TSH-Median aufgetragen. Auch wenn in der Abbildung eine gedachte Kurve zwischen den medianen TSH-Werten sowie den 97,5%-Perzentilen ebenfalls U-förmige Kurven ergeben würden, ist zu beachten, dass es innerhalb der Abbildung keine Anordnung der einzelnen Studien nach aufsteigender mUIC gibt. Der Grund dafür ist, dass die mUIC nicht für jede einzelne Studie genau berechnet und angegeben wurde und somit nur die grobe Kategorisierung in die 3 genannten Jodversorgungsgruppen erfolgen kann.

Für die Studie von Knudsen et al. [67] wurde zum Beispiel ein konkreter Wert für die mUIC angegeben, nämlich für die Region Kopenhagen von 61 µg/l. Allerdings berechneten die Autoren für ihre Studie lediglich den medianen TSH-Wert [67, 68]. Für die Inter99-Studienpopulation wurde hingegen keine konkrete mUIC berechnet, allerdings stammte die Kohorte der Inter99-Studie aus nahezu der gleichen Region wie die Kohorte der Studie von Knudsen et al.. Zudem fand die Probengewinnung bei Knudsen et al. fast im gleichen Zeitraum statt, nämlich

zwischen 1997 und 1998, bei der Inter99-Studie zwischen 1999 und 2001. Wichtig für die Vergleichbarkeit der Studien ist auch, dass in Dänemark nationale Pflichtprogramme zur Jodanreicherung in Haushaltssalz und Salz in Brot erst zwischen Juli 2000 und April 2001 eingeführt wurden [69]. Deshalb kann für die Inter99-Studienpopulation mit großer Sicherheit angenommen werden, dass eine ähnliche Jodversorgung wie in der Studienpopulation von Knudsen et al. in der Region Kopenhagen vorlag, nämlich ein milder Jodmangel.

Weitere Beispiel für nicht berechnete Werte der mUIC sind zum einen die Studie von Kratzsch et al. [15], wo auf der Grundlage von nationalen Daten von 2003 bis 2006 eine adäquate Jodversorgung angenommen wurde [70], sowie die U.S.-amerikanische Studie von Hollowell et al. [53] von Ende der 1980er bis Anfang der 1990er Jahre, wo die Daten zur Jodversorgung zu dem Zeitpunkt aus einer Quelle der WHO bezogen wurden. Trotz adäquater Jodsupplementation zum Zeitpunkt der Studiendurchführung herrschte in den USA durch die lange Geschichte der Jodsupplementation eine Tendenz zur Übersupplementierung [71, 72]

In Abbildung 11 ist zu erkennen, dass die TSH-Referenzintervalle für die Regionen mit ausreichender Jodversorgung enger sind als für die anderen beiden Gruppen, mit Ausnahme von Kratzsch et al., deren ermittelte Referenzwerte in einem ähnlichen Bereich wie die von Knudsen et al. liegen, die die Gruppe mit mildem Jodmangel in der Bevölkerung repräsentieren. Hollowell et al. [53] und Cai et al. [58], die ihre Studien in Regionen mit einer Übersupplementation durchführten, fanden außerdem im Vergleich zu allen anderen Studien höhere obere TSH-Referenzwerte. Die 2,5%-Perzentile liegt bei allen Studien in etwa in einer Linie, was bestätigt, dass diesbezüglich weitgehend Einigkeit unter den Autoren herrscht.

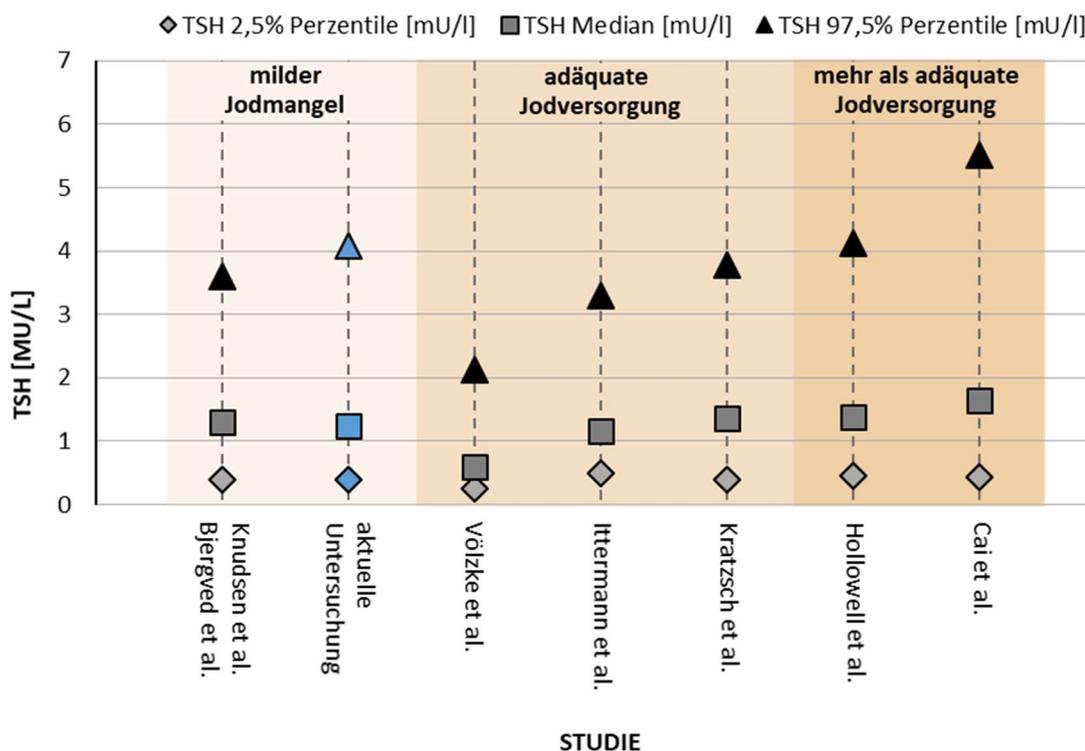


Abbildung 11: TSH-Referenzintervalle verschiedener Referenzpopulationen, gruppiert nach dem Ausmaß der Jodversorgung in den entsprechenden Regionen, in denen die Studien erhoben wurden: Milder Jodmangel – Knudsen et al. [67], Bjergved et al. [68], aktuelle Studie (Inter99-Population); adäquate Jodversorgung – Völzke et al. [18], Ittermann et al. [19], Kratzsch et al. [15]; mehr als adäquate Jodversorgung (Übersupplementation) – Hollowell et al. [53], Cai et al. [58]. TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

Um die Jodversorgung und deren Einfluss auf die TSH-Referenzwerte zu beleuchten, soll im Folgenden genauer auf die Regionen Norddeutschland (Völzke et al. und Ittermann et al.) und Dänemark (Knudsen et al., Bjergved et al. und aktuelle Untersuchung) eingegangen werden.

In Norddeutschland lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von SHIP-0 (1997 – 2001, Völzke et al. [18]) eine adäquate Jodsupplementation in einer Region früheren Jodmangels vor. Völzke et al. wendeten, in leicht modifizierter Form, die Ausschlusskriterien der NACB an und ergänzten diese um Auffälligkeiten im Schilddrüsen-Ultraschall. Damit wurden relativ strenge Kriterien gewählt und im Gegensatz zu den anderen Autoren, die die NACB-Kriterien anwendeten, wurde ein mit 2,12 mU/l niedrigerer oberer TSH-Referenzwert ermittelt. Am ehesten kann dies vielleicht mit der adäquaten Jodversorgung der Bevölkerung und damit geringerer Prävalenz von

Schilddrüsenerkrankungen erklärt werden. Die NACB geht auf die Jodversorgung hingegen nicht ein und nennt diese nicht als möglichen Grund für niedrigere obere TSH-Referenzwerte. Die Autoren verglichen ihre ermittelten Werte unter anderem mit denen der NHANES III-Studie, da sie einen um fast 50% niedrigeren oberen TSH-Referenzwert fanden. Sie begründeten den Unterschied der Referenzwerte damit, dass in den USA die Jodversorgung zu dem Zeitpunkt seit vielen Jahren ausreichend beziehungsweise mehr als ausreichend gewesen sei und die Werte deshalb auch schlecht auf Deutschland und andere europäische Länder übertragbar seien. Diese Unterschiede in der Jodsupplementation sahen die Autoren als plausibelsten Grund für die letztendlich wenig vergleichbaren TSH-Werte an [18].

Etwa 10 Jahre später wurde für eine weitere Studie, die SHIP-TREND-0, eine neue Kohorte in der gleichen Studienregion analysiert (Ittermann et al. [19]). Es wurden Daten zwischen 2008 und 2012 gesammelt. Die Autoren nahmen eine Verbesserung in der Jodversorgung der Bevölkerung durch langjährige Supplementation an und beobachteten Veränderungen bzgl. des TSH-Referenzintervalls im Vergleich zur SHIP-0. Diese Untersuchungen wurden weiterhin für notwendig erachtet, da die mittels der SHIP-0-Daten ermittelten Referenzwerte nicht mehr die aktuelle Verteilung von TSH-Werten in der deutschen Allgemeinbevölkerung widerspiegeln könnten, was wiederum zu unnötiger Belastung des deutschen Gesundheitssystems führen könnte. Diese These wurde dadurch gestützt, dass in Untersuchungen bereits eine Zunahme der Verschreibungsrate des Medikamentes L-Thyroxin um 55% zwischen 2004 und 2012 beobachtet worden sei. Für ihre Untersuchungen wählten Ittermann et al. eine ähnlich große Referenzpopulation wie zuvor bei SHIP-0 und ähnliche Ausschlusskriterien. Es konnte die Hypothese bestätigt werden, dass durch die langjährige Jodsupplementation höhere obere TSH-Referenzwerte ermittelt werden können, was auch die zuvor von Völzke et al. berichteten Unterschiede zur NHANES III-Studie erklären würde. In der SHIP-TREND-0 wurde ein TSH-Referenzintervall von 0,49 – 3,29 mU/l berechnet. Der untere TSH-Referenzwert war damit um 96%, der obere um 55% höher als noch etwa 10 Jahre zuvor bei der SHIP-0. Sie führten dies auf die bessere Jodversorgung in der Bevölkerung zurück und bemerkten, dass die Betonung nicht auf einem einzigen oberen TSH-

Referenzwert liegen sollte, sondern dass dieser möglichst auch die Jodversorgung der jeweiligen Population widerspiegeln sollte [19].

In anderen Ländern wurden ebenfalls Studien zum Vergleich von unterschiedlichen Jodversorgungssituationen durchgeführt. In einer dänischen Studie von Knudsen et al. [67] wurden Ende der 1990er Jahre 2 Regionen miteinander verglichen, und beurteilt, welche Auswirkungen die leicht unterschiedliche Jodversorgung auf die Schilddrüsenfunktion und die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen hat. Die Region um Aalborg war dabei beispielhaft für eine Region mit moderatem Jodmangel, da dort eine mUIC von 45 µg/l gemessen wurde. Die Region Kopenhagen hingegen war mit einer mUIC von 61 µg/l eine Region milden Jodmangels. Aus diesen beiden Regionen wurden anhand von Registerdaten zwei vergleichbare Kohorten ausgewählt und u.a. der TSH-Wert aus Serumproben bestimmt. Als TSH-Referenzintervall wurden Werte von 0,4 bis 3,6 mU/l festgesetzt. Für die Region Aalborg wurde ein signifikant niedrigerer mittlerer TSH-Wert im Vergleich zur Region Kopenhagen ermittelt (Aalborg: 1,31 mU/l; Kopenhagen: 1,40 mU/l). Die niedrigeren mittleren TSH-Werte konnten in der Region Aalborg auch für die älteren Probanden festgestellt werden, wo sich beispielsweise für die 60- bis 65-jährigen Frauen sogar nur ein TSH-Mittelwert von 1,14 mU/l fand. Dies war auch in Übereinstimmung dazu, dass in der Region mit moderatem Jodmangel mit zunehmendem Alter die Prävalenz von latenter und manifester Hyperthyreose sowie von toxischer Knotenstruma anstieg. Sie schlussfolgerten daraus, dass insbesondere bei der Untersuchung von älteren Probanden die regionalen Unterschiede in der Jodversorgung berücksichtigt werden sollten [67].

Auch in dieser Studienregion wurden, wie bei der SHIP, Folgeuntersuchungen angestellt [68]. 11 Jahre nach den Untersuchungen von Knudsen et al. wurden erneut Daten aus einer ähnlichen Population gewonnen. Zu dieser Zeit war das nationale Jodanreicherungsprogramm in Dänemark, das zwischen 2000 und 2001 eingeführt wurde, bereits seit 7 Jahren etabliert und sowohl in der Region Aalborg als auch Kopenhagen stieg die mUIC auf Werte von 74 bzw. 76 µg/L an, womit beide Regionen zum Zeitpunkt der Untersuchungen einen milden Jodmangel aufwiesen. Darüber hinaus konnte in beiden Regionen ein Anstieg des mittleren TSH-Wertes beobachtet werden, wobei nur der Anstieg für

Kopenhagen signifikant war. Dieser Anstieg des TSH-Wertes konnte über alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden [68]. Da es selbst durch eine relativ geringe Zunahme der Jodversorgung zu zum Teil beträchtlichen Veränderungen der TSH-Referenzwerte kam, unterstützt dies, genau wie in der SHIP, nochmals die Annahme, dass der TSH-Referenzwert abhängig von der Jodversorgung einer Bevölkerung ist und dass insbesondere auch Veränderungen der Jodversorgung mit der Ermittlung neuer Referenzintervalle einhergehen sollten.

Neben dem nationalen Programm zur Jodanreicherung gab es Überwachungsprogramme, die über viele Jahre die Jodversorgung in Dänemark analysierten, und die unter dem Namen DanThyr (Danish investigation on iodine intake and thyroid disease) zusammengefasst wurden. DanThyr wird in einem Artikel von Laurberg [69] genau beschrieben. Wie bereits erwähnt, konnte hier nicht nur für die Region Aalborg eine höhere Inzidenz von Hyperthyreose beschrieben werden als für Kopenhagen, sondern auch eine höhere Inzidenz von Hypothyreose für die Region Kopenhagen, wo die bessere Jodversorgung herrschte [69]. Bei schwerem Jodmangel können weniger Schilddrüsenhormone produziert werden, was in dem Falle eine Hypothyreose verursacht. Bei allerdings weniger schwerem Jodmangel (also in Regionen mit moderatem bis mildem Jodmangel wie in Kopenhagen) kann die Schilddrüse entsprechend adaptieren und die Hormonproduktion in einem Normbereich halten. Für diese Adaption ist aber eine verlängerte thyreoidale Überaktivität nötig, was ein Schilddrüsenwachstum und die Proliferation von Follikelzellen auslöst. Währenddessen kommt es zum multifokalen autonomen Wachstum, was wiederum eine Ursache für Hyperthyreose darstellt. Da ältere Personen diesem länger ausgesetzt sind, ist die Prävalenz für Hyperthyreose und Knoten bei diesen demzufolge auch höher und der TSH-Wert tendiert eher dazu abzufallen. Wodurch eine weiter zunehmende Jodaufnahme über einen gewissen Zeitraum wiederum zu weniger Hyperthyreosen führt und es dafür mehr Fälle von autoimmuner Hypothyreose gibt, ist nicht genau bekannt. Vermutet wird, dass das Jod auch autoregulatorische inhibitorische Effekte auf die Schilddrüsenhormonproduktion und -sekretion haben könnte und dass exzessive Jodaufnahme zur Apoptose von Schilddrüsenfollikelzellen führen könnte [27, 69]. Diese Überlegungen zum Pathomechanismus und Zusammenhang zwischen Jodaufnahme und Schilddrüsenfunktion sind komplex

und machen deutlich, weshalb der TSH-Wert durchaus abhängig von der Jodversorgung einer Bevölkerung bestimmt werden sollte. Außerdem lässt sich hiermit nochmals veranschaulichen, weshalb die Jodversorgung einer Bevölkerung in einem relativ engen optimalen Bereich gehalten werden sollte und wie schwer es ist, diesen zu ermitteln.

Folglich lassen sich nach den vorangegangenen Überlegungen die für die Inter99-Studienpopulation ermittelten TSH-Referenzintervalle lediglich auf die damalige Population mit mildem Jodmangel in Kopenhagen anwenden. Sie sind aber wahrscheinlich genauer als das von Knudsen et al. „frei“ gewählte und nicht genau gemessene TSH-Referenzintervall von 0,4 bis 3,6 mU/l. Die altersabhängigen Schwankungen mit niedrigsten TSH-Werten in den mittleren Altersgruppen bei beiden Geschlechtern lassen sich allein durch die Jodversorgung der Bevölkerung nicht sinnvoll erklären. Zwar unterliegen die Werte auch kleineren Schwankungen in der Jodversorgung, allerdings müsste dann für die Gruppe eine Art Inzisierung in der Jodzufuhr stattgefunden haben, die nicht bekannt ist. Die Jodanreicherung von Lebensmitteln in Dänemark wurde bekanntlich erst zum Ende der Probenerhebung durchgeführt und sollte somit keinen Einfluss haben. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten TSH-Referenzwerte sind aufgrund der Veränderungen in der Jodversorgung nicht mehr aktuell. Vielmehr sollten TSH-Referenzwerten fortlaufend aktualisiert werden um möglichst gut die aktuellen Gegebenheiten zu reflektieren.

4.2 FT4-Referenzintervall

Während bezüglich des TSH-Referenzintervalls große Kontroversen und demzufolge aber auch ausführliche Studien existieren, ist die Studienlage zur Ermittlung von FT4-Referenzintervallen dünn. In der vorgelegten Arbeit wurde für die Inter99-Studienpopulation ein FT4-Referenzintervall von 11,7 bis 19,4 pmol/l ermittelt. In den Daten konnte keine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit festgestellt werden. Dieses Ergebnis wurde durch die meisten früheren Studien bestätigt [18, 58, 59], mit Ausnahme der Untersuchung von Kratzsch et al. [15], die Alter und Geschlecht als unabhängig modulierende Faktoren auf den FT4-Wert aufzeigten. Kratzsch et al. empfahlen deshalb auch Alter und Geschlecht

bei zukünftigen Studien zu Referenzintervallen von u.a. fT4 zu berücksichtigen [15], führten dies in ihrem Artikel allerdings nicht weiter aus.

Ein Einfluss der Jodversorgung auf den fT4-Wert wurde bisher ebenfalls nur wenig untersucht, u. a. von Knudsen et al. [67]. Diese fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen dem fT4-Wert in Regionen mit moderatem beziehungsweise mildem Jodmangel. Große bevölkerungsbasierte Studien zu Veränderungen des fT4-Referenzintervalls in Populationen mit veränderter Jodversorgung, wie es sie bereits für TSH gibt, liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

Bedeutsam für die Berechnung von fT4-Referenzwerten und der Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren ist, dass die fT4-Konzentration in den üblichen klinischen Laboratorien nur indirekt gemessen wird. Um direkt freies T4 zu messen, müsste vorher eine Separation der freien von den an Proteinen gebundenen T4-Molekülen stattfinden, was allerdings lediglich in spezialisierten Referenzlaboratorien durchgeführt werden kann, da hierfür aufwendige Dialyse- oder Ultrafiltrationsverfahren notwendig sind. Für die indirekte fT4-Messung dienen deshalb in den gängigen Laboratorien z. B. Ligandenassays [52], wozu auch die im Methodenteil der Arbeit geschilderte, für die vorliegende Arbeit verwendete, LOCI™-Methode.

Durch die indirekte Messung der freien T4-Konzentration spielen auch Proteinkonzentrationen eine wichtige Rolle, da generell bei hohen Proteinkonzentrationen die fT4-Levels durch solche Tests überschätzt und bei niedrigen Proteinkonzentrationen unterschätzt werden. Deshalb empfiehlt die NACB in ihrer Leitlinie auch, dass Mediziner bei der Bestimmung von fT4 mögliche Effekte von eingenommenen Medikamenten (z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Furosemid), die T4 aus der Bindung mit TBG verdrängen können, berücksichtigen sollten. Auch schwere nicht-thyreoidale Erkrankungen, die die Konzentration der Proteine im Blut verändern könnten, sollten bei der Beurteilung der diagnostischen Exaktheit der Tests berücksichtigt werden. Insbesondere bei nicht schlüssigen Resultaten sollten Interferenzen berücksichtigt und gegebenenfalls auf eine andere Methode zur fT4-Bestimmung zurückgegriffen werden [52].

Die geschilderten Herausforderungen in der Messung des fT4 wurden auch von anderen Autoren wie Völzke et al. [18] bestätigt. Diese kritisierten, dass die einzelnen Methoden zur Messung von fT4 so wenig vergleichbar seien, da es keinen internationalen Kalibrationsstandard wie für TSH und zudem zu wenige populationsbasierte Studien zum fT4-Wert gebe. Dies kann nach intensiver Recherche so bestätigt werden – die meisten Studien, die sich mit Schilddrüsenreferenzwerten befassen, haben zwar den fT4-Wert ermittelt, handelten diesen aber mehr als „Nebenprodukt“ ab und gingen im Diskussionsteil kaum auf dessen Bestimmung ein. Vergleicht man das fT4-Referenzintervall der einzelnen Studien miteinander, können hier moderate Variationen gesehen werden, wie Tabelle 6 zeigt. Das in der vorliegenden Arbeit ermittelte fT4-Referenzintervall liegt relativ mittig zwischen den Ergebnissen anderer Studien.

Tabelle 6: Referenzintervalle für fT4 aus unterschiedlichen Studien

Studie	fT4-Referenzintervall [pmol/l]
Inter99-Studie	11,7 – 19,4
NACB [52]	9,0 – 23,0
Völzke et al. [18]	8,2 – 18,9
Kratzsch et al. [15]	12,8 – 20,4
Knudsen et al. [67]	9,8 – 20,4
Marwaha et al. [59]	10,1 – 24,8

fT4 = freies Thyroxin, NACB = National Academy of Clinical Biochemistry

4.3 Limitationen der Studie

Abschließend sollen mögliche Limitationen der vorliegenden Arbeit zusammengefasst werden. Die einzelnen Punkte wurden in den vorherigen Abschnitten bereits ausführlicher abgehandelt und sollen deshalb an dieser Stelle nur nochmals genannt werden.

1. Zur Ermittlung der Referenzpopulation lagen keine Informationen über den Schilddrüsen-Antikörperstatus vor, da die Antikörper nicht zusätzlich in den untersuchten Serumproben gemessen wurden. Deshalb konnten sie auch nicht in dem Maße als Ausschlusskriterium dienen wie das in anderen Studien der Fall war und von der NACB empfohlen wurde. Auch Ultraschalldaten zu

jedem Probanden, um bisher nicht bekannte Schilddrüsenpathologien aufzudecken und solche Probanden ebenfalls aus der Referenzpopulation auszuschließen, lagen nicht vor. Sowohl der Antikörperstatus als auch die Ultraschalldaten werden als wichtige Informationen angesehen, um validere TSH-Referenzwerte zu ermitteln. Durch den fehlenden Ausschluss von antikörperpositiven Proben sowie die fehlenden sonographischen Befunden könnte das errechnete TSH-Referenzintervall, insbesondere im oberen Bereich, breiter sein, da ggf. nicht alle Probanden mit einer beginnenden Schilddrüsenerkrankung erfasst werden konnten.

2. Um altersabhängige TSH- und fT4-Referenzwerte zu bestimmen wurden in der vorliegenden Studie lediglich 3 Altersgruppen gewählt, die sich aufgrund des Inter99-Studiendesigns zudem ungleich zugunsten der mittleren Altersgruppe verteilten. Außerdem umfassten sie einen relativ engen Altersbereich. Soweit bekannt wurden in den meisten anderen Studien, die sich mit altersabhängigen Referenzwerten auseinandersetzten, weitaus mehr Altersgruppen gewählt und außerdem auch Probanden untersucht, die älter waren als 60 Jahre oder jünger als 30 Jahre. Damit ließen sich bessere Aussagen zur Altersabhängigkeit des TSH- und fT4-Referenzwertes treffen, was insbesondere angesichts der zunehmenden Alterung der Bevölkerung auch für höhere Altersgruppen interessant wäre.
3. Die Urinjodausscheidung wurde nicht direkt gemessen, sondern anhand von Daten anderer Studien auf die Inter99-Studienpopulation übertragen. Somit entsteht hier eine gewisse, wenn auch als gering eingeschätzte, Unschärfe und es konnten lediglich Vermutungen zur Beeinflussung des TSH-Wertes durch die Jodversorgung angestellt werden. Um dies genauer zu beurteilen wären zudem Follow-up-Untersuchungen nach Verbesserung der Jodversorgungssituation hilfreich gewesen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden alters- und geschlechtsabhängige Referenzintervalle für TSH und fT4 ermittelt. Als Referenzpopulation diente die Studienpopulation der dänischen Inter99-Studie, welche zum Zeitpunkt der Probenentnahme in einem Gebiet mit mildem Jodmangel lebte. Aus dieser Population wurde nach definierten Ausschlusskriterien eine Referenzstichprobe generiert, bestehend aus 5.845 Proben (Männer 3.036 Proben (51,9%) und Frauen 2.809 Proben (48,1%)). Die Ausschlusskriterien wurden dabei in Anlehnung an die von der NACB vorgeschlagenen Kriterien zur Ermittlung von TSH-Referenzwerten gewählt. Das allgemeine Referenzintervall für TSH betrug 0,41 – 4,10 mU/l und für fT4 11,7 – 19,4 pmol/l. Während für fT4 keine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Referenzwerte gezeigt werden konnte, ergab sich für TSH sowohl eine Alters- als auch Geschlechtsabhängigkeit: Für Männer wurde ein TSH-Referenzintervall von 0,41 – 3,29 mU/l und für Frauen von 0,39 – 4,91 mU/l ermittelt. Es wurden ferner jeweils drei Altersgruppen gebildet.

Bei der Auswahl der Ausschlusskriterien mussten aufgrund des Studiendesigns gewisse Einschränkungen hingenommen werden, dennoch waren die Referenzintervalle für TSH und fT4 vergleichbar mit vorausgegangenen Studien. Es erfolgte ein Vergleich mit anderen Studien mit Augenmerk auf den oberen TSH-Referenzwert. Dabei wurde deutlich, dass sowohl die Auswahl der Ausschlusskriterien als auch die Jodversorgung der vergangenen Jahre sowie Veränderungen in der Jodversorgung einer Population bei der Bewertung von TSH-Referenzwerten von großer Bedeutung sind. Insbesondere alters-, aber auch geschlechtsabhängige TSH-Referenzwerte könnten für ältere Personen sinnvoll sein, sind aber aufwändiger zu generieren.

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse, modifiziert nach [4].	4
Abbildung 2: Inverse logarithmisch-lineare Beziehung zwischen TSH (in mU/l) und fT4 (in ng/dl und pmol/l (ng/dl x 12,87 = pmol/l)), modifiziert nach [1, 9].	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung der von der IFCC vorgeschlagenen Nomenklatur und der Beziehung der einzelnen Begriffe untereinander, modifiziert nach [13].	8
Abbildung 4: Flussdiagramm der Studienpopulation der Inter99-Studie, modifiziert nach [32].	16
Abbildung 5: Funktionsweise der LOCI™-Technologie für TSH-Messung, modifiziert nach [40].	20
Abbildung 6: Funktionsweise der LOCI™-Technologie für die fT4-Messung, in Anlehnung an Abbildung 5 und modifiziert nach [40].	21
Abbildung 7: Histogramme und Boxplots der log-transformierten TSH-Werte (oben) und der fT4-Werte (unten) für die Referenzpopulation. Männer sind in blau und Frauen in orange dargestellt.	25
Abbildung 8: Boxplots des log-transformierten TSH-Wertes sowie des fT4-Wertes für Männer (blau) und Frauen (orange) in Abhängigkeit der verschiedenen Altersgruppen. Für beide Geschlechter wurde eine Einteilung in die drei Altersgruppen 30 bis 35 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 30 und 35), 40 bis 50 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 40, 45 und 50) und 55 bis 60 Jahre (mit dem Alter am Untersuchungstag 55 und 60) gewählt, da die Probanden zu einem solchen Zeitpunkt im Rahmen der Inter99-Studie eingeladen wurden, dass sich ihr Alter zum Untersuchungszeitpunkt so nah wie möglich am exakten Alter von 30, 35, 40, 45, 50, 55 oder 60 Jahren befand.	27
Abbildung 9: Theoretische TSH-Verteilungskurven, die unterschiedliche Erklärungen für deren Schiefe liefern sollen. Erklärungen zu Kurve 9A und 9B siehe Text. Abbildung modifiziert nach [63].	45
Abbildung 10: Assoziation zwischen der Jodexposition und dem Risiko für das Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen, modifiziert nach [65]	48
Abbildung 11: TSH-Referenzintervalle verschiedener Referenzpopulationen, gruppiert nach dem Ausmaß der Jodversorgung in den entsprechenden Regionen, in denen die Studien erhoben wurden: Milder Jodmangel – Knudsen et al. [67],	

Bjergved et al. [68], aktuelle Studie (Inter99-Population); adäquate Jodversorgung – Völzke et al. [18], Ittermann et al. [19], Kratzsch et al. [15]; mehr als adäquate Jodversorgung (Übersupplementation) – Hollowell et al. [53], Cai et al. [58]. 50

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome der Hyper- und Hypothyreose [3, 10, 11].....	111
Tabelle 2: Einteilung der Jodversorgung anhand der mUIC und mögliche Folgeerkrankungen, modifiziert nach [26][26, 27].	13
Tabelle 3: ICD-Codes der Erkrankungen, anhand derer bei Vorliegen Probanden von der Referenzpopulation ausgeschlossen wurden.....	233
Tabelle 4: Deskriptive Statistik für TSH- und fT4-Werte aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht.	266
Tabelle 5: Alters- und geschlechtsabhängige Referenzwerte für TSH und fT4.	288
Tabelle 6: Referenzintervalle für fT4 aus unterschiedlichen Studien.....	566

III. Literaturverzeichnis

1. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID, Larsen PR (2011) Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (Hrsg) Williams textbook of endocrinology, 12. Aufl. Elsevier/Saunders, Philadelphia, S 327–361
2. Köhrle J, Brabant G (2010) Synthese, Stoffwechsel und Diagnostik der Schilddrüsenhormone. Internist (Berl) 51(5):559–567. doi:10.1007/s00108-009-2494-8
3. Reincke M, Beuschlein F, Gain T, Bottermann P (2009) Schilddrüsenerkrankungen. In: Böhm M, Hallek M, Schmiegel W (Hrsg) Innere Medizin, 6. Aufl. Elsevier Urban & Fischer., München, S 1093–1118
4. Thomas L (2012) Schilddrüsenfunktion. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. TH-Books Verl.-Ges., Frankfurt am Main, S 1718–1752
5. Fuhrer D, Brix K, Biebermann H (2015) Understanding the Healthy Thyroid State in 2015. Eur Thyroid J 4(Suppl 1):1–8. doi:10.1159/000431318
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2016) S2k-Leitlinie: Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-046l_S2k_erhoehter_TSH_Wert_2017-04.pdf. Zugegriffen: 06. November 2021
7. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ (2015) The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. Eur Thyroid J 4(3):149–163. doi:10.1159/000438750
8. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 26(10):1343–1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
9. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR, Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. (2003) Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. Thyroid 13(1):3–126

10. Roberts CG, Ladenson PW (2004) Hypothyroidism. *Lancet* 363(9411):793–803. doi:10.1016/S0140-6736(04)15696-1
11. De Leo S, Lee SY, Braverman LE (2016) Hyperthyroidism. *Lancet* 388(10047):906–918. doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6
12. Cooper DS, Biondi B (2012) Subclinical thyroid disease. *Lancet* 379(9821):1142–1154. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6
13. Solberg HE (1987) International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 25(5):337–342
14. Solberg HE (2004) The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clin. Chem. Lab. Med.* 42(7):710–714. doi:10.1515/CCLM.2004.121
15. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L, Sabri O, Matthes G, Thiery J (2005) New Reference Intervals for Thyrotropin and Thyroid Hormones Based on National Academy of Clinical Biochemistry Criteria and Regular Ultrasonography of the Thyroid. *Clinical Chemistry* 51(8):1480–1486. doi:10.1373/clinchem.2004.047399
16. Jensen E, Petersen PH, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L (2004) Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 42(7):824–832. doi:10.1515/CCLM.2004.136
17. Dickey R, Wartofsky L, Feld S (2005) Optimal Thyrotropin Level: Normal Ranges and Reference Intervals Are Not Equivalent. *Thyroid* 15(9):1035–1039
18. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, Lüdemann J, Nauck M, John U, Meng W (2005) Reference Intervals of Serum Thyroid Function Tests in a Previously Iodine-Deficient Area. *Thyroid* 15(3):279–285. doi:10.1089/thy.2005.15.279
19. Ittermann T, Khattak RM, Nauck M, Cordova CM, Volzke H (2015) Shift of the TSH reference range with improved iodine supply in Northeast Germany. *Eur J Endocrinol* 172(3):261–267. doi:10.1530/EJE-14-0898

20. Wartofsky L, Dickey RA (2005) The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(9):5483–5488. doi:10.1210/jc.2005-0455
21. Surks MI, Goswami G, Daniels GH (2005) The Thyrotropin Reference Range Should Remain Unchanged. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(9):5489–5496. doi:10.1210/jc.2005-0170
22. Zöphel K, Wunderlich G, Kotzerke J (2005) Should We Really Determine a Reference Population for the Definition of Thyroid-Stimulating Hormone Reference Interval? *Clinical Chemistry* 52(2):329–330. doi:10.1373/clinchem.2005.060111
23. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, Weetman AP, Wiersinga WM (2006) Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *European Journal of Endocrinology* 154(5):633–637. doi:10.1530/eje.1.02136
24. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC (2014) The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99(3):923–931. doi:10.1210/jc.2013-2409
25. Zimmermann MB, Andersson M (2012) Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19(5):382–387. doi:10.1097/MED.0b013e328357271a
26. WHO, UNICEF, ICCIDD (2007) Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Zugegriffen: 06. November 2021
27. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, Pedersen IB, Carlé A (2010) Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24(1):13–27. doi:10.1016/j.beem.2009.08.013
28. Iodine Global Network (2015) IDD Newsletter Volume 43 Number 1 February 2015. http://www.ign.org/cm_data/IDD_feb15_mail.pdf. Zugegriffen: 06. November 2021
29. Iodine Global Network (2021) Global scorecard of iodine nutrition in 2021 in the general population based on school-age children (SAC).

- https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.pdf.
Zugegriffen: 06. November 2021
30. Floriani C, Gencer B, Collet T-H, Rodondi N (2018) Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J* 39(7):503–507. doi:10.1093/eurheartj/ehx050
 31. Groot L de, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S (2012) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97(8):2543–2565. doi:10.1210/jc.2011-2803
 32. Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Thomsen TF, Ibsen H, Glumer C, Pisinger C (2003) A randomized non-pharmacological intervention study for prevention of ischaemic heart disease: baseline results Inter99 (1). *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 10(5):377–386. doi:10.1097/01.hjr.0000096541.30533.82
 33. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C (2014) Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 348:g3617. doi:10.1136/bmj.g3617
 34. Darwish IA (2006) Immunoassay Methods and their Applications in Pharmaceutical Analysis: Basic Methodology and Recent Advances. *Int J Biomed Sci* 2(3):217–235
 35. Saller B, Broda N, Heydarian R, Görges R, Mann K (1998) Utility of third generation thyrotropin assays in thyroid function testing. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106 Suppl 4:S29-33. doi:10.1055/s-0029-1212053
 36. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt (2019) Neufassung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/211630/Neufassung-der-Richtlinie-der-Bundesaerztekammer-zur-Qualitaetssicherung-laboratoriumsmedizinischer-Untersuchungen-Rili-BAeK>. Zugegriffen: 07. Oktober 2020
 37. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (2010) Siemens Dimension Vista® System, Flex® reagent cartridge TSH Calibrator Catalog Number: K6412

38. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (2008) Siemens Dimension Vista® System, Flex® reagent cartridge FT4 Calibrator Catalog Number: K6410
39. Monneret D, Guergour D, Vergnaud S, Laporte F, Faure P, Gauchez AS (2012) Evaluation of LOCI® technology-based thyroid blood tests on the Dimension Vista® analyzer. *Clinical Biochemistry*:1290–1297. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.11.011
40. Gubala V, Klein R, Templeton DM, Schwenk M (2014) Immunodiagnosics and immunosensor design (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry* 86(10):1539–1571. doi:10.1515/pac-2013-1027
41. Andersen BR, Lint TF, Brendzel AM (1978) Chemically shifted singlet oxygen spectrum. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 542(3):527–536. doi:10.1016/0304-4165(78)90382-3
42. Iglesias P, Diez JJ (2008) Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology* 160(4):503–515. doi:10.1530/EJE-08-0837
43. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G (2008) Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3(5):1296–1300. doi:10.2215/CJN.00800208
44. Roth LM, Talerman A (2007) The enigma of struma ovarii. *Pathology* 39(1):139–146. doi:10.1080/00313020601123979
45. Zöphel K, Wunderlich G, Grüning T, Koch R, Döge H, Kotzerke J (2005) Where does subclinical hypothyroidism start? Implications for the definition of the upper reference limit for thyroid stimulating hormone. *Nuklearmedizin* 44(2):56–61. doi:10.1267/nukl05020056
46. Kaptein EM (1996) Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 17(1):45–63. doi:10.1210/edrv-17-1-45
47. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA (2001) Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 55(2):233–239. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01329.x
48. Reinehr T (2010) Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316(2):165–171. doi:10.1016/j.mce.2009.06.005
49. Chan AOK, Lu YP, Shek CC (2011) The reference interval of thyroid-stimulating hormone in Hong Kong Chinese. *Journal of Clinical Pathology* 64(5):433–436. doi:10.1136/jcp.2010.087627

-
50. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Grimley Evans J, Young E, Bird T, Smith PA (1977) The Spectrum of Thyroid Disease in a Community: The Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 7(6):481–493. doi:10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x
 51. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Evans JG, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 43(1):55–68. doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x
 52. Demers LM, Spencer CA (2003) Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol* 58(2):138–140. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01681.x
 53. 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). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(2):489–499. doi:10.1210/jcem.87.2.8182
 54. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Müller B (2001) TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(10):4860–4866. doi:10.1210/jcem.86.10.7973
 55. Deary M, Buckey T, Soldin OP (2012) TSH - Clinical Aspects of its Use in Determining Thyroid Disease in the Elderly. How Does it Impact the Practice of Medicine in Aging? *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1(119):9369–9384. doi:10.4172/2167-1052.1000119
 56. Surks MI, Hollowell JG (2007) Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92(12):4575–4582. doi:10.1210/jc.2007-1499
 57. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ (2008) Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93(4):1224–1230. doi:10.1210/jc.2006-2300

58. Cai J, Fang Y, Jing D, Xu S, Ming J, Gao B, Shen H, Zhang R, Ji Q (2016) Reference intervals of thyroid hormones in a previously iodine-deficient but presently more than adequate area of Western China: a population-based survey. *Endocr J* 63(4):381–388. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0574
59. Marwaha RK, Tandon N, Ganie MA, Mehan N, Sastry A, Garg MK, Bhadra K, Singh S (2013) Reference range of thyroid function (FT3, FT4 and TSH) among Indian adults. *Clinical Biochemistry* 46(4-5):341–345. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.09.021
60. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI (2011) An Approach for Development of Age-, Gender-, and Ethnicity-Specific Thyrotropin Reference Limits. *Thyroid* 21(1):5–11. doi:10.1089/thy.2010.0092
61. Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP (2013) Age- and Gender-Specific TSH Reference Intervals in People With No Obvious Thyroid Disease in Tayside, Scotland: The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98(3):1147–1153. doi:10.1210/jc.2012-3191
62. Estaquio C, Valeix P, Leenhardt L, Modigliani E, Boutron-Ruault M-C, Chérié-Challine L, Legrand M, Hercberg S, Castetbon K (2009) Serum thyrotropin and free thyroxine reference ranges as defined in a disease-free sample of French middle-aged adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 47(12):1497–1505. doi:10.1515/CCLM.2009.334
63. Surks MI, Boucai L (2010) Age- and Race-Based Serum Thyrotropin Reference Limits. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95(2):496–502. doi:10.1210/jc.2009-1845
64. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR (1998) Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 83(3):765–769. doi:10.1210/jcem.83.3.4624
65. Laurberg P, Andersen S (2011) Prevention in endocrinology. In: Wass JAH, Amiel SA (Hrsg) *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*, 2. Aufl. Oxford Univ. Press, Oxford, S 8–13
66. Zou S, Wu F, Guo C, Song J, Huang C, Zhu Z, Yu H, Guo Y, Lu X, Ruan Y (2012) Iodine nutrition and the prevalence of thyroid disease after salt iodization:

- a cross-sectional survey in Shanghai, a coastal area in China. PLoS ONE 7(7):e40718. doi:10.1371/journal.pone.0040718
67. Knudsen N, Bülow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H (2000) Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *European Journal of Endocrinology* 143:485–491
68. Bjergved L, Jorgensen T, Perrild H, Carle A, Cerqueira C, Krejbjerg A, Laurberg P, Ovesen L, Bulow Pedersen I, Banke RL, Knudsen N (2012) Predictors of Change in Serum TSH after Iodine Fortification: An 11-Year Follow-Up to the DanThyr Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97(11):4022–4029. doi:10.1210/jc.2012-2508
69. Laurberg P (2006) The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *European Journal of Endocrinology* 155(2):219–228. doi:10.1530/eje.1.02210
70. Iodine Global Network (2017) Global Scorecard of Iodine Nutrition in 2017 in the general population and in pregnant women (PW) [Internet]. IGN: Zurich, Switzerland. 2017.
https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_AllPop_and_PW_May2017_1.pdf. Zugegriffen: 06. November 2021
71. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, Braverman LE, Pino S, Miller DT, Garbe PL, DeLozier DM, Jackson RJ (1998) Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 83(10):3401–3408. doi:10.1210/jcem.83.10.5168
72. WHO global database on iodine deficiency (2004) Iodine Status Worldwide [Internet].
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43010/9241592001.pdf>;. Zugegriffen: 06. November 2021

IV. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

V. Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen ist der Lebenslauf in der öffentlichen Fassung nicht enthalten.

VI. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald, unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Nauck, angefertigt. Ich möchte mich bei Ihm herzlich für die Überlassung des Themas bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Dipl. Biol. Astrid Petersmann für die umfassende und konstante inhaltliche Begleitung der Arbeit. Ich konnte mich jederzeit mit Fragen an sie wenden und erhielt stets Zuspruch und konstruktive Kritik, die mir das Fortsetzen der Arbeit auch nach kürzeren und längeren Unterbrechungen erleichterten. Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Frau PD Dr. rer. nat. Nele Friedrich für die intensive Unterstützung bei der statischen Auswertung sowie die vielen hilfreichen Anregungen. Auch bei allen medizinisch-technischen Assistent/innen/en des Labors und weiteren Mitarbeiter/innen des Instituts, die während der Probenmessungen 2013 und auch danach Ansprechpartner für mich waren, bedanke ich mich hiermit.

Abschließend möchte ich mich noch von Herzen bei meiner Familie, insbesondere meinem Vater, für die stetige Motivation zur Fortsetzung und die ständigen Nachfragen zum Stand meiner Arbeit über die ganzen letzten Jahre hinweg bedanken.