

Erweiterte Schilddrüsendiagnostik: Reverses T3 (rT3), Jod und Selen

Kompetenzzentrum für
komplementärmedizinische Diagnostik
Labor Dr. Bayer

im synlab MVZ Leinfelden
Max-Lang-Straße 58
D-70771 Leinfelden-Echterdingen
Telefon +49(0)711-164 18-0
Telefax +49(0)711-164 18-18
info@labor-bayer.de
www.labor-bayer.de

Erweiterte Schilddrüsendiagnostik: Reverses T3 (rT3), Jod und Selen

Die Schilddrüse hat vielfältige Stoffwechselwirkungen, die vorzugsweise über die von ihr sezernierten Hormone Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (Thyroxin, T4) vermittelt werden. Diese greifen in die Regulation des Grundumsatzes und damit der Körpertemperatur ein, ebenso wie in den Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel (beschleunigte Glycolyse, lipolytische Wirkung) sowie in den Knochenstoffwechsel. Regulatorische Wirkungen beziehen sich auch auf das Herz-Kreislauf-System, den Magen-Darm-Trakt, die Muskulatur, die Haut und ihre Anhangsgebilde sowie Gehirn und Psyche.

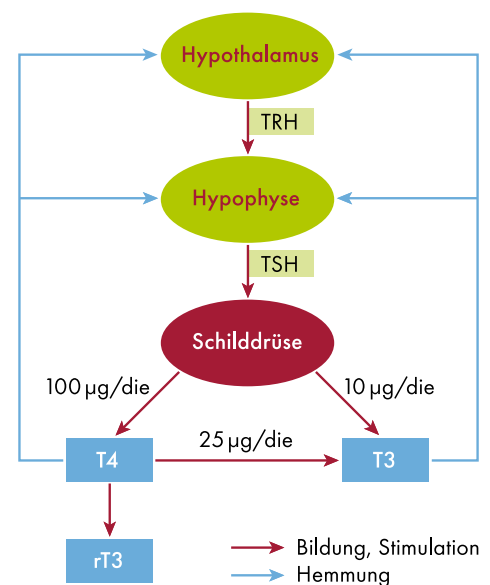
Erkrankungen der Schilddrüse gehören zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind. Die diagnostische Abklärung der Schilddrüsenfunktion ist daher von besonderer Bedeutung. Die wichtigsten zur Verfügung stehenden Laboruntersuchungen werden nachfolgend besprochen.

Regulation der Schilddrüsenhormone

Hypothalamus und Hypophyse kontrollieren die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone im Blut. Ein Konzentrationsabfall der Schilddrüsenhormone führt zu einer verstärkten Freisetzung von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) durch den Hypothalamus. TRH aktiviert in den thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens die Sekretion des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). Der resultierende Anstieg von TSH stimuliert die Schilddrüse zur Freisetzung der Schilddrüsenhormone T3 und T4.

Während das T4 mit 100 µg/Tag praktisch ausschließlich durch die Schilddrüse gebildet wird, liegen die Verhältnisse beim T3 anders. Nur etwa 25 % werden direkt durch die Schilddrüse gebildet, während zirka 75 % in den peripheren Geweben durch Konversion (Dejodierung) aus T4 entstehen. Gleichzeitig kann auch das physiologisch inaktive reverse T3 (rT3) aus T4 gebildet werden. T3 muss als eigentlich aktives Schilddrüsenhormon angesehen werden, da die biologischen Wirkungen der Schilddrüsenhormone in den peripheren Geweben primär über T3-Rezeptoren vermittelt werden.

Steigen die Konzentrationen der freien Schilddrüsenhormone im Blut an, bewirkt dies eine negative Rückkopplung auf Hypophyse und Hypothalamus, d.h. die Sekretion von TSH (und TRH) wird abreguliert. Bei intaktem hypothalamisch-hypophysären-thyreoidalem System besteht eine inverse logarithmische Beziehung zwischen TSH und FT4. Dies bedeutet, dass bereits geringgradige Abfälle von FT4 zu einem exponentiellen Anstieg von TSH und leichte Anstiege von FT4 zu einem starken Abfall von TSH führen. In Folge dieser hohen Sensitivität von TSH bezüglich der Veränderungen der Schilddrüsenhormone dient die Bestimmung von TSH als primärer diagnostischer Ansatz in der Schilddrüsendiagnostik.



Die Ursachen von Schilddrüsenfunktionsstörungen können wie folgt klassifiziert werden:

1. Primäre Schilddrüsenfunktionsstörung auf Grund einer Erkrankung der Schilddrüse, nicht selten unter Mitbeteiligung von Schilddrüsenautoantikörpern.
2. Sekundär, bedingt durch eine Funktionsstörung der Hypophyse (Hypophyseninsuffizienz, Adenome) – *selten* –.
3. Tertiär bedingt durch eine Störung im Bereich des Hypothalamus – *sehr selten* –.

TSH

Wenn keine Störungen im Bereich von Hypophyse und Hypothalamus vorliegen, ist die Konzentration von TSH im Plasma ein Indikator der biochemischen Effekte der Schilddrüsenhormone in den Geweben. Es besteht eine inverse und exponentielle Korrelation mit FT3 und FT4.

Der Referenzbereich für das TSH wird häufig noch in einem Bereich von 0,4 bis 4,0 mU/l angegeben. Kinder bis 12 Monate und Schwangere können höhere Werte aufweisen. Dabei dürfte die obere Grenze von 4,0 mU/l zu hoch angesetzt sein. Umfangreiche Studien haben gezeigt, dass mehr als 95% der Gesunden TSH-Werte zwischen 0,4 und 2,5 mU/l aufweisen. Der Bereich zwischen 2,5 und 4,0 mU/l muss daher bereits als Graubereich bezeichnet werden und kann Hinweise auf eine beginnende subklinische Hypothyreose geben. In diesem Bereich ist in jedem Fall auch die Bestimmung von TPO-Antikörpern zu empfehlen (Schumm-Draeger et al., 2004)

Nicht selten findet man also eine Befundkonstellation mit verändertem TSH bei unauffälligen Werten der Schilddrüsenhormone einschließlich der freien Formen. Dies kann dann auf eine beginnende subklinische Hypothyreose beziehungsweise Hyperthyreose hinweisen.

Die Schilddrüsenhormone T3 und T4

Die Konzentrationen von Gesamt-T3 (TT3) und -T4 (TT4) im Plasma sind Marker der sekretorischen Schilddrüsenfunktion. Sie werden von der Schilddrüse im Verhältnis 1:10 in das Blut abgegeben. Dort liegen sie in freier und Protein-gebundener Form vor. Die freien Formen sind biologisch aktiv und korrelieren mit der Schilddrüsenfunktion. Beim Menschen liegen nur 0,02 bis 0,03% von T4 in freier Form vor (FT4) und 0,2 bis 0,3% von T3 (FT3). Der überwiegende Anteil kommt gebunden vor. Die Bindungsproteine sind überwiegend das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), aber auch Transthyretin und Albumin.

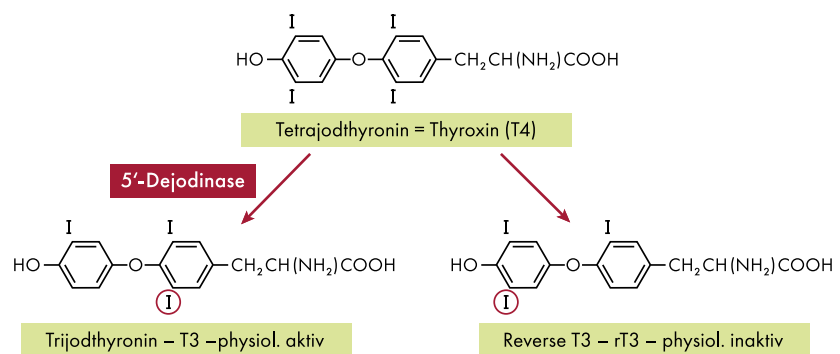
In Folge verschiedener Erkrankungen sowie durch iatrogene Einflüsse kann das Thyroxin-bindende Globulin verändert werden. Als Folge davon finden sich dann auch abweichende Werte für TT3 und TT4, in der Regel nicht jedoch für FT3 und FT4.

Erhöhungen von TBG finden sich in der Schwangerschaft, unter Einnahme von Östrogenpräparaten und Antiöstrogenen (Tamoxifen), bei akuter Hepatitis und kompensierter Leberzirrhose.

Erniedrigungen von TBG finden sich bei schweren katabolen Zuständen, nephrotischem Syndrom, dekompensierter Leberzirrhose, unter Einnahme von Androgenen sowie von Glukokortikoiden in hoher Dosierung.

Reverses T3 und Low-T3-Syndrom

Die überwiegende Menge von T3 wird in peripheren Geweben durch Konversion aus T4 gebildet. Die Umwandlung von T4 in T3 erfordert die Abspaltung eines Jodatoms, also eine Dejodierung. Diese wird vermittelt durch das Selen-abhängige Enzym 5'-Dejodinase. Als Nebenreaktion kann jedoch das reverse T3 (rT3) gebildet werden. Dieses ist nicht nur physiologisch inaktiv, sondern kann die Wirkung von T3 durch Blockierung von T3-Rezeptoren antagonisieren. rT3 kann möglicherweise auch als Regulator für die T4-Dejodierung angesehen werden.



Nicht selten findet man bei der Schilddrüsendiagnostik eine Befundkonstellation mit normalem TSH, normalem T4 sowie FT3 und FT4, jedoch eine isolierte Verminderung von Gesamt-T3 (sog. Low-T3-Syndrom). Diese Patienten sind in der Regel klinisch euthyreot. Ursache sind meist „nicht-Schilddrüsen-bedingte Erkrankungen“, im englischen als Non-Thyroidal-Illness, NTI bezeichnet. Hierzu gehören schwere Leber- und Nierenerkrankungen, fortgeschrittene Tumorleiden, aber generell auch der Einfluss proinflammatorischer Zytokine. Bei länger anhaltenden entzündlichen Veränderungen kann es dann auch zu einem Abfall von FT3, nicht jedoch von FT4 kommen (Vogeser, M. et al., 1988). Auch länger anhaltendes Fasten, insbesondere mit deutlich eingeschränkter Zufuhr von Kohlenhydraten kann zum Low-T3-Syndrom führen ebenso wie iatrogene Einflüsse (Kortikosteroide, Betablocker).

Low-T3-Syndrom und Schilddrüsenhormon-Therapie

Liegt ein Low-T3-Syndrom mit niedrigem TT3 und hohem rT3 vor, kann neben einer reinen Monosubstitution mit T4 auch eine Kombinationstherapie mit T3/T4, wie z. B. mit Novothyral® geprüft werden.

Schilddrüsenautoantikörper

Die Labordiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen wird ergänzt durch die Bestimmung von Schilddrüsenautoantikörpern. Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse gehören dabei zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Im Vordergrund stehen drei thyreoidale Antigene, die von Autoimmunreaktionen betroffen sein können:

1. Das Thyreoglobulin (TG), gegen das Thyreoglobulinantikörper (anti-TG) gebildet werden.
2. Die thyreoidale Peroxidase (TPO) mit Bildung der Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (anti-TPO).
3. Der TSH-Rezeptor, gegen den TSH-Rezeptorantikörper (TRAK) gebildet werden.

Nicht übersehen werden darf, dass bei zirka 5 bis 10% der Bevölkerung anti-TG und anti-TPO in moderat erhöhten Titern nachgewiesen werden können, ohne dass es jemals zu einer manifesten Schilddrüsenerkrankung kommt. Dieser Anteil steigt mit dem Alter an.

	anti-TG	anti-TPO	TRAK
Hashimoto Thyreoiditis	30 – 40 %	60 – 90 %	ca. 10 %
Primäres Myxödem	20 – 30 %	40 – 70 %	0 – 5 %
Postpartale Thyreoiditis	20 – 40 %	50 – 70 %	50 – 70 %
Morbus Basedow	10 – 20 %	60 – 70 %	80 – 100 %

Tabelle 1: Schilddrüsen-Auto-Antikörper bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Nach Neumeister et al.: Klinik Leitfaden Labordiagnostik, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2000

Tabelle 1 zeigt den Nachweis klinisch relevanter Antikörper bei verschiedenen Schilddrüsenautoimmunerkrankungen.

Jod

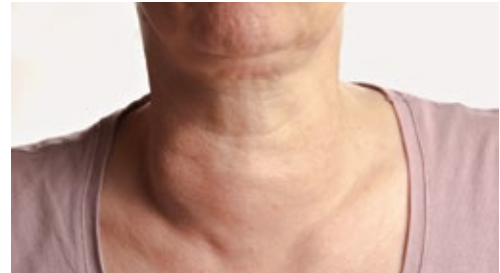
Jod und Schilddrüse

Jod ist ein unersetzlicher Baustein für die Biosynthese der Schilddrüsenhormone. Diese erfolgt in drei Schritten:

1. Aktive Aufnahme von Jodid in die Thyreozyten (aktiver Transport). Die Aktivität des Jodid-Transportes wird durch den Jodgehalt der Schilddrüse reguliert. Gegenüber dem Blutplasma erfolgt eine Anreicherung um den Faktor 30 bis 40.

2. Oxidation von Jodid zu elementarem Jod und Reaktion mit Thyrosin unter katalytischer Beteiligung des Enzyms thyreoidale Peroxidase. Es entstehen die Intermediärprodukte Monojodthyrosin und Dijodthyrosin.
3. T4 wird durch Kopplung von zwei Dijodthyrosinmolekülen gebildet. T3 entsteht durch Kopplung eines Monojodthyrosins mit einem Dijodthyrosin oder durch 5-Monodejodierung von T4, katalysiert von dem Selen-haltigen Enzym 5'-Dejodinase.

Die klassische Folge einer chronischen Unterversorgung mit Jod ist die Vergrößerung der Schilddrüse als kompensatorische Maßnahme, um die Jodaufnahme zu steigern. Diese Vergrößerung ist als Kropf oder Struma bekannt. Besondere Risikogruppen im Hinblick auf eine unzureichende Jodversorgung sind Kinder, Jugendliche, Schwangere, Stillende und Frauen in den Wechseljahren.



Jodbedarf und Zufuhr

Für die unzureichende Jodversorgung ist die Tatsache bedeutsam, dass Deutschland zu großen Teilen von Eis bedeckt war und Jod, wie manch anderes Spurenelement auch, durch die Schmelzwasser in die Meere abgeschwemmt wurde. Besonders kritisch ist die Situation in Süddeutschland sowie in Österreich und in der Schweiz. Seit 1990 laufen zahlreiche Präventionsprogramme zur Bekämpfung des Jodmangels, die im Wesentlichen auf einer Jodanreicherung des Speisesalzes mit mindestens 15 mg Jod/kg Speisesalz beruhen. Dadurch ist es zu einer erheblichen Verbesserung der Jodversorgung in Deutschland gekommen, wobei jedoch noch immer Mangelsituationen häufig sind.

In *Tabelle 2* sind die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (D.A.CH.-Empfehlungen) dargestellt.

Wie sieht die aktuelle Versorgungssituation vor dem Hintergrund dieser Empfehlungen aus?

Nach dem WHO-Bericht „Jodversorgung weltweit“ vom Dezember 2004 haben in Deutschland 27% der 6- bis 12-jährigen Schulkinder eine unzureichende Jodversorgung und in der Gesamtbevölkerung Deutschlands gelten nach WHO-Kriterien 22,3 Millionen als Jod-unterversorgt. In der im Jahr 2004 durchgeführten Papillon-Studie an nahezu 100.000 Erwerbstätigen in Deutschland wurde durch Schilddrüsenultraschalluntersuchungen bei 33% ein auffälliger Schilddrüsenbefund erhoben.

Die neuesten für Deutschland verfügbaren Daten stammen aus der nationalen Verzehrsstudie II. Aus diesen Daten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Jodversorgung in Deutschland unter Berücksichtigung der Verwendung von jodiertem Speisesalz. Dennoch liegen auch unter Verwendung von jodiertem Speisesalz für alle Rezepte und Mischungen noch 28% der Männer und 53% der Frauen unter den Empfehlungen für die Jodzufuhr. Bei den 14- bis 24-jährigen sind dies 38% der Männer und 73% der Frauen. Für erhebliche Teile der deutschen Bevölkerung ist daher noch immer eine unzureichende Jodaufnahme festzuhalten.

Gleichzeitig können zahlreiche Substanzen die Jodaufnahme beziehungsweise die weitere Metabolisierung beeinträchtigen. Dies gilt für eine ganze Reihe von Kohl-, Kresse- und Rübenarten, die goitrogene Substanzen enthalten (so genannter Kohlkropf). Umweltbedingte Jodmangelzustände können auf Nitrat (eingeschränkter Jodittransport), Benzoesäure und Hydroxybenzoesäure als Konservierungsmittel (Jodidverstoffwechslung) oder Phtalsäureester in der Kunststoffherstellung (verminderte Jodaufnahme) zurückzuführen sein.

Alter	Jod (µg/Tag)
Säuglinge	
0 bis unter 4 Monate	40
4 bis unter 12 Monate	80
Kinder	
1 bis unter 4 Jahre	100
4 bis unter 7 Jahre	120
7 bis unter 10 Jahre	140
10 bis unter 13 Jahre	180
13 bis unter 15 Jahre	200
Jugendliche und Erwachsene	
15 bis unter 19 Jahre	200
19 bis unter 25 Jahre	200
25 bis unter 51 Jahre	200
51 bis unter 65 Jahre	180
65 Jahre und älter	180
Schwangere	230
Stillende	260

Tabelle 2: Empfohlene Jod-Zufuhr nach D.A.CH.-Empfehlungen

Diagnostik des Jodmangels

Da sich Jodaufnahme und Jodausscheidung unter Gleichgewichtsbedingungen die Waage halten, ist die Messung der Jodausscheidung im Harn die zuverlässigste Methode zur Ermittlung des Jodversorgungsstatus. Wenngleich die Bestimmung der Jodausscheidung im 24-Stunden-Harn die zuverlässigsten Daten liefert, so ist doch unter ambulanten Bedingungen die Bestimmung der auf Kreatinin bezogenen Jodausscheidung im ersten Morgenharn praktikabler. Nach WHO-Kriterien kann die Jodausscheidung im Harn ($\mu\text{g Jod/g Kreatinin}$) wie folgt diagnostisch klassifiziert werden.

Jod ($\mu\text{g/g Crea}$)	Einteilung	Mögliche klinische Symptomatik
> 100	Ausreichende Jodversorgung	Keine Hinweise auf Jodmangel-bedingte unzureichende Schilddrüsenfunktion.
50 – 100	Milder Jodmangel	Erhöhte Strumahäufigkeit. Normale mentale und körperliche Entwicklung.
25 – 50	Mäßiger Jodmangel	Deutlich erhöhte Strumahäufigkeit. Hypothyreoserisiko, jedoch noch kein manifestes Kretinismusrisiko.
< 25	Schwerer Jodmangel	Großes Hypothyreoserisiko. Ernstes Kretinismusrisiko.

Tabelle 3: Diagnostische Klassifizierung der Harnausscheidung von Jod.

Selen

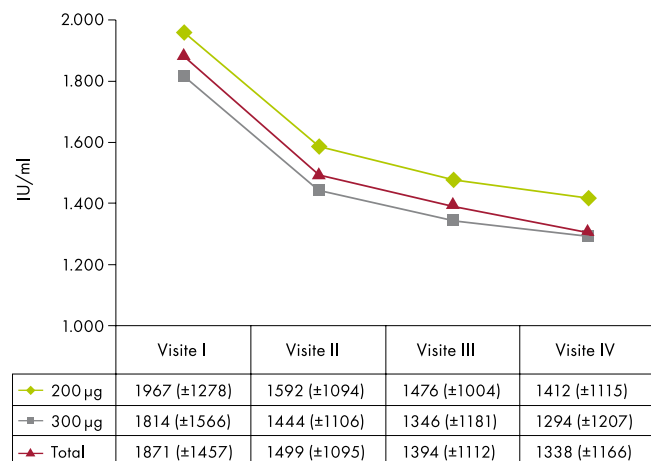
Selenaufnahme und -versorgung

Im weltweiten Vergleich liegt die Selenaufnahme in Mitteleuropa mit zirka 40 bis 50 $\mu\text{g/Tag}$ relativ niedrig. Betrachtet die Selenkonzentrationen im Vollblut, so findet sich in Deutschland ein statistisches Mittel von 80 bis 130 $\mu\text{g/l}$. Die maximale Aktivität des mengenmäßig häufigsten Seleno-Enzyms, der Glutathionperoxidase, wird bei einer Selenkonzentration im Vollblut von zirka 140 bis 150 $\mu\text{g/l}$ erreicht. Es muss daher zumindest mit einer marginalen Versorgungslage bezüglich des essentiellen Spurenelementes Selen in Deutschland ausgegangen werden. Allerdings konnte sich die gemeinsame Kommission der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung (D.A.CH.) noch nicht zu einer klaren Zufuhrempfehlung durchringen. Vielmehr wird ein Schätzwert von 30 bis 70 $\mu\text{g Selen/die}$ angegeben, der nicht ausreichend sein dürfte, um eine maximale Aktivität des Selen-haltigen Enzyms Glutathionperoxidase sicherzustellen.

Selen und Schilddrüse

Neben dem wichtigen Selenenzym Glutathionperoxidase sowie dem Selenoprotein P spielt Selen im Bereich der Schilddrüse eine wesentliche Rolle. Bereits besprochen wurde die Bedeutung des Selen-haltigen Enzyms 5'-Dejodinase für die Umwandlung von T4 zum physiologisch aktiven T3 (Maia, A. L. et al, 2011).

Eine französische Studie ergab eine inverse Korrelation zwischen dem Selenstatus bei Frauen und dem Schilddrüsenvolumen, so dass ein Selenmangel die Entwicklung einer Struma begünstigen kann (Derumeaux, H. et al, 2003). Gleichzeitig ergaben sich Beziehungen zwischen einer niedrigen Selenversorgung und Ultraschalluntersuchungsergebnissen, die eine für eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse typisches Bild aufwiesen.



TPO-AK-Titerentwicklung unter Selensubstitution für die Gesamtpopulation ($n=62$), für die 200- μg - ($n=23$) und die 300- μg -Subpopulation ($n=39$)

Selenmangel geht mit einem Verlust an Immunkompetenz einher, wobei sowohl humorale wie auch zelluläre Mechanismen betroffen sein können. Dies kann auf antioxidative und antiinflammatorische Wirkungen von Selen zurückzuführen sein. Verschiedene Studien haben eine deutliche Absenkung der Antikörper gegen die thyreoidale Peroxidase bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse unter adjuvanter Selengabe gezeigt (Schmidt K. et al. 1998; Gärtner, R.: 2002; Scheck, R. und Adler, M., 2007).

Die rückläufige Entwicklung der TPO-Antikörper unter Selensubstitution bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, die in der Publikation von Scheck und Adler beschrieben wurden, ist in der vorangegangenen Abbildung auf Seite 6 dargestellt.

Unsere Schilddrüsenprofile

Zur labordiagnostischen Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen oder Dysfunktionen haben wir insgesamt vier Profile definiert auf der Basis von TSH, den Schilddrüsenhormonen, der reversen T3, den Autoantikörpern sowie den für die Schilddrüse wichtigen Spurenelementen Jod und Selen.

Diese Untersuchungen sind auch als Einzelanforderung durchführbar, so dass Sie selbst die von Ihnen gewünschten Praxisprofile zusammenstellen können.

-
- Schilddrüse I**
TSH, T3, T4, fT3, fT4
 - Schilddrüse II**
TSH, T3, T4, fT3, fT4, rT3
 - Schilddrüse III**
TSH, T3, T4, fT3, fT4, rT3,
Selen (Vollblut), Jod (1. Morgenharn)
 - Schilddrüse IV**
TSH, T3, T4, fT3, fT4, rT3, anti-TG,
anti-TPO, TRAK
-

Literatur

D.A.CH.: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 4. Korr. Nachdruck, Umschau Buchverlag, 2012

Derumeaux, H. et al.: Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. Eur.J.Endocrinol. 2003; 148: 309–315

Gärtner, R.: Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentration. J. Clin. Endocrin. Metab. 2002; 87: 1687–1691

Maia, A. L. et al.: Deiodinase: The balance of thyroid hormone: Type 1 jodothyronine deiodinase in human physiology and disease. J. Endocrinol. 2011; 209: 283–297

Max-Rubner-Institut: Nationale Verzehrsstudie II, 2008. <http://www.mri.bund.de/NationaleVerzehrsstudie>

Scheck, R. und Adler, M.: Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschiedlicher Selendosierungen bei Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis Ernährung & Medizin, 2007; 22: 20–25

Schmidt, K. et al.: Selensubstitution – ein therapeutischer Ansatzpunkt bei Schilddrüsenerkrankungen? VitaMinSpur 1998; 13: 33–99

Schumm-Draeger, P.-M. et al.: Hypothyreose-Diagnostik, DMW 2004; 129: 1570–1573

Thomas, L.: Labor und Diagnose. 8. Auflage, TH-Books, 2012

Vogeser, M. et al.: Free thyroid hormones and C-reactive proteins. J. Lab. Med. 1988; 22: 563–565

Impressum

Herausgeber

Laboratorium für spektralanalytische
und biologische Untersuchungen Dr. Bayer
Zweigniederlassung der synlab MVZ
Leinfelden-Echterdingen GmbH
Max-Lang-Straße 58
D-70771 Leinfelden-Echterdingen

Telefon +49(0)711-164 18-0

Telefax +49(0)711-164 18-18

info@labor-bayer.de

www.labor-bayer.de

Autoren

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer,

Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmidt

© 2014 synlab Services GmbH

Bildnachweise

www.shotshop.com // Abbildung Seite 5

Gestaltung und Satz

Himbeerrot GmbH

www.himbeerrot-design.de

Kompetenzzentrum für
komplementärmedizinische
Diagnostik

*Diagnostic Center of
Complementary Medicine*

Mineralstoffe

Spurenelemente

Schwermetalle

Vitamine

Fettsäureprofil

Aminosäureprofil

Säure-Basen-Haushalt

kardiovaskuläre
Risikofaktoren

Hormone/
Neurotransmitter

Immundiagnostik

Nahrungsmittel-
unverträglichkeiten

Candida-/
Schimmelpilz-Serologie

Stuhldiagnostik