

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prospektiver Vergleich dreier neuer Verfahren zur schnellen Bestimmung
des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Caroline Cathérine Fries
aus Homburg

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1. Hintergrund der Studie	5
1.2. Ziel der Studie	6
2. Literaturdiskussion	7
2.1. Grundlagen der Schilddrüsenphysiologie.....	7
2.2. Hypothyreose	8
2.2.1. Epidemiologie und Prävalenz der Hypothyreose	9
2.2.2. Diagnose der Hypothyreose	9
2.3. Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH).....	10
2.3.1. Struktur und Sekretionsdynamik von TSH	10
2.3.2. TSH im Regelkreis der Schilddrüse	11
2.4. Methoden der TSH-Messung	12
2.4.1. Messprinzipien und Qualitätskriterien von TSH-Messmethoden	12
2.4.2. Schnelltest-Methoden zur TSH-Messung	13
2.5. TSH-Referenzwerte.....	19
3. Material und Methode	22
3.1. Patienten und Probengewinnung	22
3.2. TSH-Messmethoden	23
3.2.1. TrueDX	23
3.2.1.1. Messprinzip TrueDX.....	25
3.2.1.2. Testablauf TrueDX	25
3.2.1.3. Störfaktoren TrueDX.....	25
3.2.2. ULTRA-TSH-CHECK-1.....	26
3.2.2.1. Messprinzip ULTRA-TSH-CHECK-1	27
3.2.2.2. Testablauf ULTRA-TSH-CHECK-1.....	27
3.2.2.3. Störfaktoren ULTRA-TSH-CHECK-1	27
3.2.3. ADULT-TSH-CHECK-1.....	28
3.2.3.1. Messprinzip ADULT-TSH-CHECK-1	28
3.2.3.2. Testablauf ADULT-TSH-CHECK-1.....	28
3.2.3.3. Störfaktoren ADULT-TSH-CHECK-1	29
3.2.4. ARCHITECT i2000sr	29

3.2.4.1.	Messprinzip ARCHITECT i2000sr	30
3.2.4.2.	Messablauf ARCHITECT i2000sr	31
3.2.4.3.	Störfaktoren ARCHITECT i2000sr.....	31
3.2.5.	COBAS e411	31
3.2.5.1.	Testprinzip COBAS e411	32
3.2.5.2.	Testablauf COBAS e411	33
3.2.5.3.	Störfaktoren COBAS e411	33
3.3.	Statistik.....	34
3.3.1.	Vierfeldertafel.....	34
3.3.1.1.	Sensitivität	35
3.3.1.2.	Spezifität.....	35
3.3.1.3.	Positiv prädiktiver Wert.....	36
3.3.1.4.	Negativ prädiktiver Wert	36
3.3.2.	Korrelation und graphische Darstellung.....	36
4.	Ergebnisse	37
4.1.	Patientenkollektiv und Stoffwechsellagen	37
4.2.	Ergebnisvergleich der Testverfahren.....	37
4.2.1.	COBAS vs. ARCHITECT	38
4.2.2.	TrueDX vs. ARCHITECT	41
4.2.3.	TrueDX vs. COBAS	43
4.2.4.	ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT.....	45
4.2.5.	ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. COBAS.....	47
4.2.6.	ADULT-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT.....	49
4.2.7.	ADULT-TSH-CHECK-1 vs. COBAS.....	50
5.	Diskussion.....	51
5.1.	Qualitätskriterien von Screening-Methoden	51
5.2.	Sensitivität der untersuchten Schnelltests.....	51
5.3.	Spezifität der untersuchten Schnelltests	53
5.4.	Positiv und negativ prädiktive Werte der untersuchten Schnelltests	53
5.5.	Korrelation der untersuchten Schnelltests mit den Standardmethoden.....	55
5.6.	Schlussfolgerung.....	56
5.7.	Limitationen.....	57
6.	Zusammenfassung	59
7.	Literaturverzeichnis.....	61
8.	Anhang	68

Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
Anti-TG-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
Anti-TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
ATA	American Thyroid Association
CLIA	Chemi-Lumineszenz Immunoassay
ECLIA	Electro-Chemilumineszenz Immunoassay
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
fAs	funktionelle Assay-Sensitivität
FSH	follikelstimulierende Hormon
fT ₃	freies Triiodthyronin
fT ₄	freies Thyroxin
GLP	Good Laboratory Practice
hCG	humanes Choriongonadotropin
IRMA	Immunoradiometric Assay
LH	luteinisierendes Hormon
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NHANES-III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
SHIP	Study of Health in Pomerania
T ₃	Triiodthyronin
T ₄	Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
TTR	Transthyretin
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	TSH, T3 und T4 bei subklinischer und manifester Hypothyreose	S. 8
Tab. 2	TrueDX – TSH - Grenzwerte laut Hersteller	S. 23
Tab. 3	ULTRA-TSH-CHECK-1 – TSH - Grenzwerte laut Hersteller	S. 26
Tab. 4	Ergebnisinterpretation ADULT-TSH-CHECK-1 laut Hersteller	S. 29
Tab. 5	ARCHITECT – TSH - Grenzwerte laut Hersteller	S. 30
Tab. 6	COBAS – TSH - Grenzwerte laut Hersteller	S. 32
Tab. 7	Schema einer Vierfeldertafel	S. 34
Tab. 8	Berechnungsformeln für Sensitivität, Spezifität und positiv/negativ prädiktiven Wert entsprechend der Zuordnung in Tabelle 7	S. 35
Tab. 9	Häufigkeitsverteilung der Stoffwechsellagen entsprechend Testung mittels Referenzmethode ARCHITECT i2000sr	S. 37
Tab. 10	Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ARCHITECT und COBAS	S. 38
Tab. 11	Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ARCHITECT vs. COBAS	S. 39
Tab. 12	Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels TrueDX und ARCHITECT	S. 41
Tab. 13	Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich TrueDX vs. ARCHITECT	S. 41
Tab. 14	Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels TrueDX und COBAS	S. 43
Tab. 15	Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich TrueDX vs. COBAS	S. 43
Tab. 16	Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ULTRA-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT	S. 45
Tab. 17	Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT.	S. 45
Tab. 18	Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ULTRA-TSH-CHECK-1 und COBAS	S. 47
Tab. 19	Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. COBAS	S. 47

Tab. 20	Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ADULT-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT	S. 49
Tab. 21	Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ADULT-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT	S. 49
Tab. 22	Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ADULT-TSH-CHECK-1 und COBAS	S. 50
Tab. 23	Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ADULT-TSH-CHECK-1 vs. COBAS	S. 50

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis	S. 11
Abb. 2	TrueDX Geräteausstattung bestehend aus Schnelltestkassette, Pufferlösung, TrueDX Reader™, Computer mit installierter TrueDX-Software	S. 24
Abb. 3	TrueDX-Reader™ mit eingelegter Schnelltestkassette	S. 24
Abb. 4	Lesegerät EASY READER mit eingelegter Testkassette	S. 26
Abb. 5	ARCHITECT i2000sr – Messeinheit	S. 30
Abb. 6	COBAS e441- Messeinheit	S. 32
Abb. 7	Korrelation der TSH-Messergebnisse von COBAS und ARCHITECT	S. 40
Abb. 8	Korrelation der TSH-Messergebnisse von COBAS und ARCHITECT >4,94 mIU/l	S. 40
Abb. 9	Korrelation der TSH-Messergebnisse von TrueDX und ARCHITECT bis 20 mIU/l (obere Messgrenze von TrueDX)	S. 42
Abb. 10	Korrelation der TSH-Messergebnisse von TrueDX und ARCHITECT >4,94 - 20 mIU/l (obere Messgrenze von TrueDX)	S. 42
Abb. 11	Korrelation der TSH-Messergebnisse von TrueDX und COBAS bis 20 mIU/l (obere Messgrenze von TrueDX)	S. 44
Abb. 12	Korrelation der TSH-Messergebnisse von TrueDX und COBAS >4,20 - 20 mIU/l (obere Messgrenze von TrueDX)	S. 44
Abb. 13	Korrelation der TSH-Messergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT	S. 46
Abb. 14	Korrelation der TSH-Messergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT >4,94 mIU/l	S. 46
Abb. 15	Korrelation der TSH-Messergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und COBAS	S. 48
Abb. 16	Korrelation der TSH-Messergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und COBAS >4,20 mIU/l	S. 48
Abb. 17	Muster des standardisierten Anamnesebogens Seite 1	S. 68
Abb. 18	Muster des standardisierten Anamnesebogens Seite 2	S. 69
Abb. 19	Muster der Patienteninformation Seite 1	S. 70
Abb. 20	Muster der Patienteninformation Seite 2	S. 71
Abb. 21	Muster der Einwilligungserklärung	S. 72

1. Einleitung

1.1. Hintergrund der Studie

Wissenschaftliche Untersuchungen aus unterschiedlichen Teilen der Welt belegen eine klinisch relevante Dunkelziffer an unerkannten Unterfunktionsstörungen der Schilddrüse (Hypothyreose) (4-6). Jodmangel ist weltweit die häufigste Ursache einer Hypothyreose, denn Jod ist das zentrale Element bei der Synthese der peripheren Schilddrüsenhormone. Fast ein Drittel der Weltbevölkerung lebt in Jodmangelgebieten (7). Der tägliche Jodbedarf liegt beim Erwachsenen bei etwa 200 µg, bei Schwangeren steigt er auf 230 µg und bei Stillenden liegt er bei bis zu 260 µg. Besonders die Bevölkerung in abgelegenen Regionen Südostasiens, Lateinamerikas und Zentralafrikas ist von ausgeprägtem Jodmangel betroffen. Wenn die tägliche Jodzufuhr nur 50 µg beträgt, kommt es zum endemischen Auftreten von zum Teil knotigen Schilddrüsenvergrößerungen (Struma). Die Prävalenz der Struma kann in den genannten Gebieten bis zu 80% betragen. Sinkt die Jodzufuhr auf nur noch 25 µg täglich, ist ein Auftreten von angeborenen Hypothyreosen zu beobachten (8), die zu komplexen Entwicklungsstörungen führen (Kretinismus).

Der erste entscheidende Schritt zur Detektion einer Schilddrüsendysfunktion ist die Messung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). Bereits sehr geringe Veränderungen der Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) werden durch vielfach höhere gegensinnige Veränderungen des TSH-Spiegels beantwortet. TSH ist daher als sehr sensitiver und spezifischer Parameter für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion von besonderer Bedeutung (9).

Eine routinemäßige TSH-Bestimmung zur Erkennung von Hypothyreosen wäre für Risikopersonen sinnvoll, vor allem für Ältere und Menschen mit familiärer Vorbelastung (10). Einfach durchzuführende TSH-Schnelltest-Methoden zum Screening von Schilddrüsenfunktionsstörungen außerhalb eines Zentrallabors würden die Diagnose der Hypothyreose erheblich vereinfachen. Insbesondere ressourcenarme Regionen der Welt könnten von solchen Neuentwicklungen profitieren, da sie einerseits in besonderem Maße von Jodmangel und hiermit assoziierten Hypothyreose-Erkrankungen betroffen sind und andererseits selten über Möglichkeiten zu technisch aufwendiger Labordiagnostik verfügen. Speziell für diese

Regionen werden einfach anwendbare TSH-Schnelltest-Verfahren entwickelt, um eine schnelle Vor-Ort-Diagnose von Hypothyreosen zu ermöglichen. Neben einer einfachen Handhabung und niedrigen Kosten sollten neue Schnelltest-Verfahren vor allem durch eine hohe Spezifität und Sensitivität überzeugen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden drei neue TSH-Schnelltest-Methoden durch Vergleich mit zwei validierten Standardverfahren zur TSH-Bestimmung auf ihre Messgenauigkeit hin überprüft.

1.2. Ziel der Studie

Ziel der Studie war ein prospektiver Vergleich der Messgenauigkeit der neuen TSH-Schnelltest-Verfahren TrueDX (True Diagnostics Inc., Carlsbad, USA), ULTRA-TSH-CHECK-1 (Veda.Lab, Alençon, Frankreich) und ADULT-TSH-CHECK-1 (Veda.Lab, Alençon, Frankreich) mit den hochsensitiven, automatisierten Standard-Immunoassays ARCHITECT i2000sr (Abbott, Wiesbaden-Norderstedt, Deutschland) und COBAS e411 (Roche, Prenzberg, Deutschland).

2. Literaturdiskussion

2.1. Grundlagen der Schilddrüsenphysiologie

Die Schilddrüse produziert die Hormone T3 und T4. Die Synthese der Schilddrüsenhormone wird reguliert durch einen hypothalamisch-hypophysären-Regelkreis mit negativer Rückkopplung. Daran beteiligt sind TSH aus der Hypophyse, sowie Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus.

Bei der Synthese von T3 und T4 in den Schilddrüsenfollikelzellen ist Jod das zentrale Element und definiert durch die unterschiedliche Anzahl seiner Atome den Unterschied zwischen T3 und T4. Durch Bindung von TSH an seinen Rezeptor werden T3 und T4 in die Blutbahn abgegeben. Im Blut können die Hormone in gebundener (T3, T4) oder in freier Form (fT3, fT4) vorliegen. Zu 99% sind sie gebunden und somit stoffwechsellaktiv. Die drei vorherrschenden Bindungsproteine sind das Thyroxinbindende Globulin (TBG), Transthyretin (TTR) und Albumin. Bei Bedarf lösen sich T3 und T4 von ihrem Bindungspartner und es entstehen die freien stoffwechselaktiven Formen der Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 (11).

Die Wirkung der peripheren Schilddrüsenhormone auf den Organismus ist vielfältig. Durch Steigerung des Grundumsatzes beeinflussen sie den Stoffwechsel und führen zur Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs und der Körpertemperatur. fT3 und fT4 sorgen außerdem für eine vermehrte Expression kardialer Adrenorezeptoren und steigern damit Pulsfrequenz und Herzzeitvolumen. Zudem beeinflussen die Schilddrüsenhormone die Tätigkeit anderer endokriner Drüsen. Sie steigern beispielsweise die Insulinausschüttung des Pankreas und stimulieren die Nebenniere zur vermehrten Hormonproduktion. Im Kindesalter dient die Schilddrüse der Reifung des Nervensystems und fördert das Skelettwachstum (11).

Beim Schilddrüsengesunden sind die Schilddrüsenhormone in bestimmten Normgrenzen messbar. Man bezeichnet die Stoffwechsellage in diesem Fall als euthyreot. Bei verminderter Freisetzung der peripheren Schilddrüsenhormone liegt eine Schilddrüsenunterfunktion vor und man bezeichnet die Stoffwechselsituation als hypothyreot. Kommt es zur vermehrten Synthese von T3 und T4, liegt eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) vor und die Stoffwechsellage wird als hyperthyreot bezeichnet. Die Fehlregulation kann auf allen drei Ebenen der

Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse seinen Ursprung haben und wird dem zufolge als primär, sekundär oder tertiär bezeichnet (9, 11).

2.2. Hypothyreose

Die Hypothyreose ist als Minderversorgung des Körpers mit peripheren Schilddrüsenhormonen definiert. Weltweit ist Jodmangel die häufigste Ursache der Hypothyreose. In Gebieten mit ausreichender Jodversorgung steht die Autoimmuntthyreoiditis als Ursache im Vordergrund. Zu iatrogenen Ursachen der Hypothyreose gehören Schilddrüsenoperationen, externe Bestrahlungen, Radio-Jod-Therapien und die Einnahme antithyreoidaler Medikamente (12).

Die manifeste Form der Hypothyreose ist charakterisiert durch einen TSH-Wert oberhalb einer definierten Referenzgrenze bei gleichzeitig erniedrigten Werten für die freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4. Ist TSH isoliert erhöht und die freien Hormone liegen im Normbereich, spricht man von subklinischer bzw. latenter Hypothyreose (Tabelle 1) (13, 14).

	subklinische Hypothyreose	manifeste Hypothyreose
TSH	↑	↑
fT3	↔	↓
fT4	↔	↓

Tabelle 1: TSH, T3 und T4 bei subklinischer und manifester Hypothyreose, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt, ↔ = im Normbereich.

Potenzielle Symptome einer Hypothyreose sind vielfältig. Eine eindeutige Symptomatik tritt häufig erst bei der manifesten Form auf. Durch gezielte Anamnese können Symptome jedoch auch bereits bei einer subklinischen Hypothyreose eruiert werden. Zu den klassischen Symptomen gehören vermehrte Müdigkeit und Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung, Kälteintoleranz, Obstipation, Haarausfall und Gewichtszunahme (15). Auch Zyklusanomalien und ein unerfüllter Kinderwunsch können bei jungen Frauen auf eine Schilddrüsenunterfunktion hindeuten. Besonders im höheren Lebensalter sind die Auswirkungen einer Hypothyreose oft uncharakteristisch und ihr langsames Fortschreiten verleitet zu Fehlinterpretationen

von Krankheitssymptomen. In diesem Zusammenhang können eine hypothyreose-assoziierte Verschlechterung kognitiver Leistungen, Verwirrheitszustände und depressive Verstimmungen als Folge natürlicher Alterungsprozessen missinterpretiert werden.

2.2.1. Epidemiologie und Prävalenz der Hypothyreose

Die Häufigkeit der Hypothyreose ist grundlegend abhängig von der regionalen Jodversorgung. Die Prävalenz der subklinischen Hypothyreose wird zwischen 1 und 10%, die der manifesten Hypothyreose zwischen 0,1 und 1,5% angegeben (16). Frauen erkranken im Vergleich zu Männern bis zu viermal häufiger. Eine Zunahme der Prävalenz ist auch bei steigendem Lebensalter zu verzeichnen (17). Daten aus Colorado, USA ergaben beispielhaft bei Frauen und Männern über 74 Jahren Prävalenzraten der subklinischen Hypothyreose von 21% bzw. 16%. Der TSH-Referenzbereich war in dieser Studie mit 0,3 – 5,1 mIU/l definiert, woraus sich für das Gesamtkollektiv von 25862 Probanden Prävalenzen der subklinischen und manifesten Hypothyreose von 9,0 und 0,4 % errechneten (18). Der Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III) hingegen, in dem zwischen 1988 und 1994 in einem gut jodversorgten Gebiet 17353 Probanden untersucht wurden, errechnete Prävalenzen von nur 4,3 % für die subklinische und 0,3 % für die manifeste Hypothyreose, obwohl der obere Referenzwert für ein normales TSH mit 4,5 mIU/ml niedriger angesetzt war (19). Die deutsche Study of Health in Pomerania (SHIP), durchgeführt in einem ehemaligen Jodmangelgebiet, untersuchte 1997 TSH-Werte von 3775 Probanden und fand bei einem TSH-Referenzbereich von 0,3 – 3,0 mIU/l subklinische Hypothyreosen in nur 0,5 % und manifeste Hypothyreosen in 0,7 % der Fälle (20).

2.2.2. Diagnose der Hypothyreose

Der entscheidende Schritt der Schilddrüsendiagnostik zur Diagnosestellung einer Hypothyreose ist die TSH-Messung. Sie gilt als weit sensitiver als die klinische Untersuchung und ist bereits im subklinischen Stadium der Hypothyreose pathologisch. Liegt der gemessene TSH-Wert über einem definierten Grenzwert, ist von einer hypothyreoten Stoffwechsellage auszugehen. In diesem Fall wird fT4

bestimmt. Bei fT4-Werten unterhalb der Norm liegt eine manifeste Hypothyreose vor, bei normwertigem fT4 eine subklinische Hypothyreose. Eine ergänzende Messung von fT3 ist nicht hilfreich, da durch eine verstärkte Konversion von fT4 zu fT3 trotz Hypothyreose normale Werte für fT3 vorliegen können. Zum Nachweis einer Autoimmunthyreoiditis werden die Antikörpertiter gegen Thyreoperoxidase bestimmt (TPO-AK). Bei der Autoimmunthyreoiditis ist der Nachweis dieser Antikörper in über 90% der Fälle positiv (16, 21-24). Ergänzend zur in-vitro Diagnostik wird eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt. Im Falle einer Autoimmunthyreoiditis zeigt sich das typische Bild einer inhomogenen, echoarmen Schilddrüse (16).

2.3. Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

2.3.1. Struktur und Sekretionsdynamik von TSH

TSH ist ein Glykoprotein, produziert und sezerniert von den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens (25). Es wirkt stimulierend auf Wachstum, Jodaufnahme und die Hormonsekretion der Schilddrüse. TSH besteht aus zwei Untereinheiten. Die β -Untereinheit trägt TSH-spezifische immunologische Informationen. Die α -Untereinheit trägt speziesspezifische Informationen und gleicht in ihrer Aminosäuresequenz den α -Untereinheiten anderer Hormone. Dazu zählen das humane Choriongonadotropin (hCG), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH) (9, 11).

Die TSH-Sekretion folgt einem zirkadianen Rhythmus und erreicht ihr Maximum am frühen Morgen. Serum-TSH-Werte können im Tagesverlauf um bis zu 50 % des Durchschnittswertes variieren (26) und bis zu 40 % bei Proben die an verschiedenen Tagen zur gleichen Zeit entnommen werden (27). Bei einmaliger Feststellung einer geringen TSH-Abweichung von der Norm sollte die Diagnose einer Schilddrüsenstoffwechselstörung somit zurückhaltend gestellt werden (28), da geringere TSH-Abweichungen ober- oder unterhalb des Referenzbereichs häufig nicht reproduzierbar sind und somit nicht immer einer weiteren Abklärung bedürfen (29).

2.3.2. TSH im Regelkreis der Schilddrüse

Der hypothalamisch-hypophysäre Regelkreis beschreibt das funktionelle Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse. Der Hypothalamus bildet mit seinen Hormonen die oberste Hierarchieebene. Das von ihm gebildete TRH, auch Thyreoliberin genannt, regt die Hypophyse zur TSH-Sekretion an. TSH, auch als Thyreotropin bezeichnet, wirkt stimulierend auf alle Stufen der thyreoidalen Hormonbildung. Es fördert die Jodaufnahme und stimuliert die Schilddrüse zum Wachstum. Sinkt die periphere Hormonkonzentration von fT3 und fT4 ab, werden Hypothalamus und Hypophyse zur Produktion und Sekretion von TRH bzw. TSH angeregt. Ist der periphere Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich oder gar erhöht, wirkt dies hemmend auf Hypophyse und Hypothalamus. Dieser negative Feedback-Mechanismus garantiert eine bedarfsgerechte Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen (Abbildung 1) (9, 11).

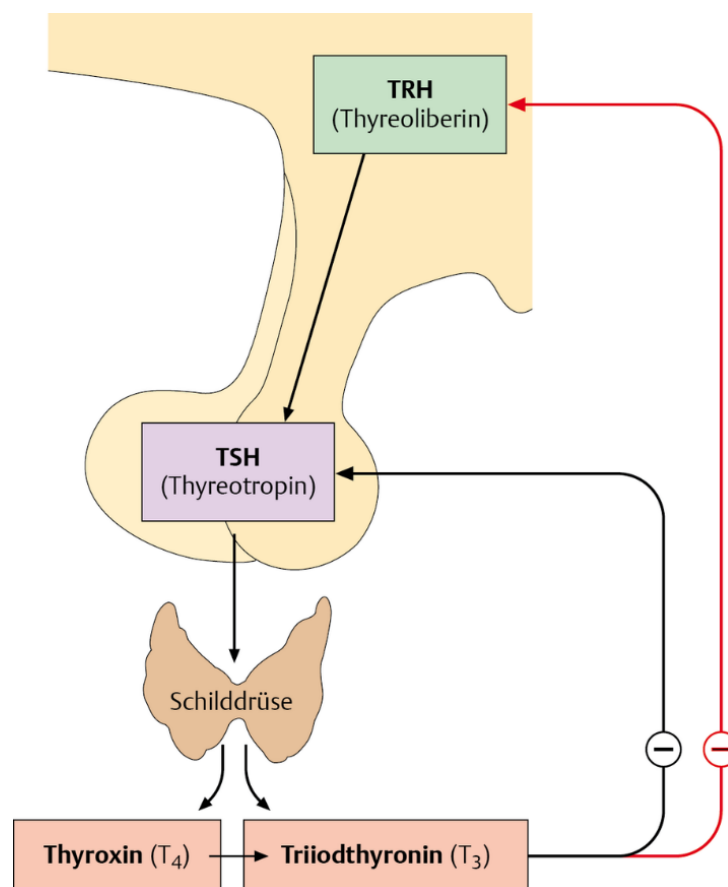


Abbildung 1: Hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis (1)

2.4. Methoden der TSH-Messung

2.4.1. Messprinzipien und Qualitätskriterien von TSH-Messmethoden

TSH-Messmethoden folgen als Immunoassays grundsätzlich folgendem Prinzip: TSH als nachzuweisendes Analyt bildet als Antigen mit einem passenden Antikörper einen Komplex. Um die Reaktion zu quantifizieren wird ein weiterer Reaktionspartner markiert. Man unterscheidet kompetitive und nicht-kompetitive Immunoassays.

Kompetitive Assays verwenden einen Antikörper und ein markiertes Antigen in bekannter Konzentration. Dieses markierte Antigen konkurriert mit dem nachzuweisenden Analyt um die Bindungsstelle am Antikörper. Je höher die Konzentration des Analyten, desto weniger markiertes Antigen kann an den Antikörper binden. Durch die Markierung des Antigens kann die Analyt-Konzentration indirekt nachgewiesen werden (30).

Ein nicht-kompetitiver Immunoassay, auch als Sandwich-Assay bezeichnet, verwendet hingegen zwei Antikörper, die beide konkurrenzlos an das nachzuweisende Analyt binden. Durch Markierung eines der beiden Antikörper kann die Analyt-Konzentration direkt nachgewiesen werden. Ein nicht-kompetitiver Immunoassay zeigt eine größere Genauigkeit bei der Bestimmung niedriger Analyt-konzentrationen (30).

In der Art der Markierung unterscheiden sich TSH-Assays. Die ersten kommerziell verfügbaren Assays waren Radioimmunoassays (RIA), die radioaktive Markierungen verwendeten (31). Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Alternativen, wie das immunradiometrische Messprinzip (IRMA), die photometrische Messung mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Messung der Fluoreszenz oder Messung der Lumineszenz (ECLIA). Diese modernen TSH-Messmethoden erlauben kürzere Inkubationszeiten, Einschritt-Verfahren, Verzicht auf Radioaktivität und Vollautomatisierung inklusive lückenloser digitaler Verarbeitung der Ergebnisse (32).

Die wichtigste Anforderung an ein TSH-Assay ist die Abdeckung des klinisch relevanten Messbereichs von ca. 0,05 mIU/l bis 50 mIU/l (32). Das photometrische Messprinzip (ELISA) ist hier jedoch nur begrenzt anwendbar, da die zugrunde liegende Messung einer Licht-Extinktion physikalisch nur über maximal 2 Dekaden linear möglich ist, sodass die Messung entweder nur im hohen oder nur im niedrigen Messbereich ausreichend präzise erfolgen kann. Die Sensitivität der immunradiometrischen Methoden (IRMA) ist erst im sehr niedrigen Messbereich eingeschränkt

und für die klinische Anwendung absolut ausreichend. Die heute verfügbaren IRMAs haben untere Nachweißgrenzen von ca. 0,03 bis 0,05 mIU/l (33), Fluoreszenz und Lumineszenz nutzende Assays sogar bis ca. 0,01 mIU/l (34).

Die Sensitivität einer Messmethode wird durch die sogenannte funktionelle Assay-Sensitivität (fAs) als untere Nachweißgrenze beschrieben. Der Good Laboratory Practice (GLP) zufolge gelten Messwerte \geq dieser Konzentration als sicher verwertbar (35, 36). Anhand ihrer fAs lassen sich TSH-Assays vier Entwicklungsphasen zuordnen. Die erste Generation hatte eine fAs von ca. 0,5 mIU/l, die zweite und dritte Generation von 0,1 mIU/l bzw. 0,01 mIU/l und die vierte Generation sogar bis 0,001 mIU/l (35, 37). Unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz empfehlen verschiedene Fachgesellschaften zur TSH-Messung die Verwendung von Assays der dritten Generation.

2.4.2. Schnelltest-Methoden zur TSH-Messung

Da klinische Symptome einer Schilddrüsendysfunktion bei älteren Menschen schwierig zu unterscheiden sein können von Zeichen des natürlichen Alterns (33) und die Prävalenz von unentdeckten Hypothyreosen besonders in dieser Patientengruppe hoch ist (15, 34), untersuchten Takáts et al. im Jahr 2000 eine TSH-Schnelltest-Methode um ein einfaches Screening von Hypothyreosen der älteren Bevölkerung zu etablieren. Gegenstand der Untersuchung war eine in Ungarn und anderen Ländern bereits etablierte TSH-Messmethode, ursprünglich entwickelt zur Diagnose kongenitaler Hypothyreose, die getrocknete Blutflecken zur TSH-Bestimmung nutzt. Untersucht wurden Proben von 572 vorwiegend älteren Probanden (265 zuhause Lebende (68 – 98 Jahre), 210 Pflegeheimbewohner (60 – 98 Jahre) und 97 gesunde Erwachsene (16 – 59 Jahre)). Blutfleck-TSH aller Probanden wurde gemessen und die Ergebnisse mit den ermittelten Serum-TSH-Werten einer etablierten Standardmethode verglichen. Hierzu diente ein Immunoassay (ELISA) mit einer unteren TSH-Nachweißgrenze von 0,02 mIU/l und TSH-Normgrenzen von 0,5 – 3,5 mIU/l. Für verschiedene TSH-Cut-offs der neuen Schnelltest-Methode wurden Sensitivität und Spezifität berechnet.

Untersucht wurden laut Referenzmethode 17% (99/572) hypothyreote Probanden mit moderater TSH-Wert-Erhöhung $\geq 3,5 - 10,0$ mIU/l und 2,3% (13/572) hypothyreote Probanden mit signifikanter TSH-Wert-Erhöhung $>10,0$ mIU/l. Die Proben mit

signifikant erhöhtem Serum-TSH ($>10,0$ mIU/l) wurden durch die Blutfleck-Methode mit 100%iger Sensitivität erkannt, wenn der TSH-Cut-off auf 4,0 oder 10,0 mIU/l festgelegt wurde. Moderat erhöhte TSH-Spiegel ($\geq 3,5 - 10,0$ mIU/l) wurden hingegen nur mit einer akzeptablen Sensitivität von 94% erkannt, wenn der Cut-off auf 2,5 mIU/l abgesenkt wurde. Dies führte zu einer erheblichen Abnahme der Spezifität durch eine Vielzahl falsch-positiver Ergebnisse. Obwohl in der zitierten Studie die einmalige TSH-Bestimmung mit der Blutfleck-Methode deutlich kostengünstiger war als die Standard-TSH-Bestimmung im Serum (0,40 vs. 1,24 US-Dollar), wurden die notwendigen Kontrolluntersuchungen zur Kompensation der nachgewiesenen Test-Ungenauigkeit mit einer Kostenzunahme auf 0,88 US-Dollar pro TSH-Messung berechnet.

Die Autoren kamen zu dem Fazit, dass die untersuchte Blutfleck-Methode nur zur Erkennung stark erhöhter TSH-Werte geeignet ist, die Empfindlichkeit zur Erkennung milder Hypothyreosen (TSH $\geq 3,5 - 10,0$ mIU/l) wurde als unzureichend bewertet. Die Untersucher verwiesen auf die bekanntermaßen hohe Prävalenz moderater TSH-Wert-Erhöhungen, insbesondere bei älteren Menschen und diskutierten in diesem Zusammenhang die klinischen Konsequenzen des Fortschreitens einer unerkannten subklinischen in eine manifeste Hypothyreose (38-42). In diesem Kontext könnte zum Beispiel eine hypothyreose-assoziierte Hypercholesterinämie von Bedeutung sein. Die wissenschaftliche Datenlage hierzu ist jedoch widersprüchlich. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterin-Spiegeln und einer subklinischen Hypothyreose wurde sowohl beschrieben (43, 44), als auch bestritten (45). Unabhängig davon konnten Danese et al. zeigen, dass eine Schilddrüsenhormon - Substitution bei Hypothyreose den Cholesterinspiegel bei 25% der Patienten senkte (46).

2002 publizierten von Lode et al. Ergebnisse zur Entwicklung eines Assay-Formats ebenfalls zur schnellen quantitativen TSH-Bestimmung bei älteren Patienten außerhalb eines Zentrallabors (47). Auf der Basis eines Assays, das zuvor der hochempfindlichen Bestimmung von CRP diente (48), konstruierten sie ein Mikropartikel-Assay zur einfachen Serum-TSH-Messung mit zeitabhängigem Fluoreszenz-Nachweis. Untersucht wurde der diagnostische Wert der neuen Methode im Vergleich zur Referenzmethode ACS-180-Assay (Chiron Diagnostics). Mit der neuen Methode wurden 20 TSH-Messungen mittels drei unterschiedlicher Inkubationszeiten von 2, 7 und 15 min. durchgeführt und entsprechende TSH-Nachweißgrenzen ermittelt. Der Vergleich der Mikropartikel-Assay-Messungen mit der Referenzmethode ergab einen sehr guten Korrelationskoeffizienten von $>0,98$ und

funktionelle Nachweißgrenzen von 6,0 mIU/l (2 min. Inkubationszeit), 1,5 mIU/l (7 min. Inkubationszeit) und 0,5 mIU/l (15 min. Inkubationszeit). Dank der empfindlichen zeitauflösenden Fluorometrie konnte somit bei 15-minütiger Inkubationszeit mit einer funktionellen Nachweißgrenze von 0,5 mIU/l der normale TSH-Bereich von ca. 0,5 - 5,0 mIU/l abgedeckt werden. Die Untersucher zogen das Fazit, dass das Mikropartikel-TSH-Assay eine hervorragende analytische Leistung in Bezug auf Reproduzierbarkeit und Genauigkeit aufwies und als Nachweisinstrument für alle Grade der Hypothyreose eingesetzt werden kann. Als größten Vorteil neben der Geschwindigkeit, bewerteten die Autoren das einfache Assay-Verfahren, die vollständige Quantifizierung der Ergebnisse sowie das Potenzial, die Kosten für das TSH-Screening zu senken. Das Mikropartikel-Assay-Format wurde daher als gute Grundlage für die Entwicklung neuer Messmethoden zur schnellen empfindlichen TSH-Messung in der Primärversorgung bewertet.

In der Absicht ein einfaches Hypothyreose-Screening für Tuberkulose-Patienten zu etablieren untersuchten Kosack et al. in den Niederlanden 2010 die Schnelltest-Methode TSH-CHECK-1 (Veda.Lab) (49). Hintergrund der Studie war der Umstand, dass in ressourcenarmen Regionen der Welt die multiresistente Tuberkulose ein wachsendes Problem darstellt und in der Regel eine mindestens zweijährige medikamentöse Behandlung erfordert (50, 51). Durch Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese kann die Tuberkulose-therapie in bis zu 58% der Fälle eine Hypothyreose verursachen (52). Da die Symptome einer Hypothyreose subtil sein können, empfiehlt die WHO, gefährdete Patienten alle 6 Monate oder bei Symptomen früher auf Hypothyreose zu untersuchen (53). Die hierzu notwendige Überwachung des TSH-Spiegels kann in armen Ländern jedoch schwierig sein. Standard-Immunoassays sind kostspielig und erfordern eine nicht unerhebliche Laborinfrastruktur. Ein einfacher, kostengünstiger Test, der Patienten identifizieren kann, die eine Thyroxin-Behandlung benötigen, würde die Überwachung und Behandlung von Hypothyreosen unter solchen Bedingungen erheblich verbessern. Die Autoren untersuchten einen Zwei-Banden-Schnelltest im Kassettenformat zur schnellen Detektion (15 min.) eines Serum-TSH-Spiegels ≥ 10 mIU/l, dem Standard-Cut-off-Wert für die Einleitung einer Hypothyreose-Therapie. Der Test wurde ursprünglich zum Neugeborenen Screening auf Hypothyreose entwickelt und stellt die pädiatrische Version der TSH-CHECK-1 Schnelltest-Reihe dar. Wird ein TSH-Wert ≥ 10 mIU/l gemessen, erscheinen zwei Farbbanden auf der Testkassette und der Test wird vom

Untersucher visuell als positiv gewertet. Wird ein TSH-Wert <10 mIU/l gemessen erscheint ausschließlich eine Kontroll-Bande und der Test gilt als negativ. In der niederländischen Studie wurde die Messgenauigkeit und Praktikabilität des TSH-CHECK-1 mit dem Messstandard des etablierten hochsensitiven Immunoassays UniCel DXi 800 Analyzer (Beckman Coulter, USA) verglichen.

Insgesamt wurden 215 Serumproben ausgewertet. Laut Referenzmethode lag der TSH-Wert bei 107 Proben <10 mIU/l (Median 2,3 mIU/l) und bei 108 Proben ≥ 10 mIU/l (Median 19 mIU/l). Die Sensitivität von TSH-CHECK-1 betrug im Vergleich zum Standard-Verfahren 100%, d.h. alle Proben ≥ 10 mIU/l wurden als positiv erkannt. Die Spezifität lag bei nur 77%, d.h. von 107 negativen Proben wurden 25 Proben falsch-positiv getestet (23%). Der positiv prädiktive Wert lag bei 81%, da 25 von 133 positiv getesteten Proben falsch-positiv waren. Der negativ prädiktive Wert lag bei 100%, da alle negativ getesteten Proben richtig-negativ waren (49). Die Ergebnisse des TSH-CHECK-1 wurden visuell von zwei Untersuchern beurteilt. Beiden Untersuchern war das Ergebnis der Referenzmethode und die Beurteilung des anderen unbekannt. Die Übereinstimmung der Untersucher lag bei 99,5%. Anhand eines standardisierten Fragebogens beurteilten beide Untersucher die Benutzerfreundlichkeit des TSH-CHECK-1 und waren sich einig, dass der Test einfach durchzuführen war. Eine Problematik sahen sie jedoch in der Interpretation der Testergebnisse, die oft nicht eindeutig positiv beurteilbar waren, da die Testkassetten sehr schwach ausgeprägte Farbbanden zeigten. 27% (36/133) der positiven Proben waren nach Ablauf von 15 min. nur schwach positiv. Diese Proben zeigten Referenztestniveaus im Bereich von 2,7 - 12,1 mIU/l. Auch die nur schwach positiven Banden wurden als positives Ergebnis gewertet und die meisten von ihnen wurden innerhalb von weiteren 15 min. stark positiv. 5,3% der positiven Ergebnisse zeigten allerdings weiterhin schwache Banden. Als Ursache der geringen Spezifität (77%) diskutierten die Autoren einige Faktoren. Es war bekannt, dass bestimmte klinische Faktoren den TSH-CHECK-1-Test stören und zu falsch-positiven Ergebnissen führen können. Dazu gehören hohe Mengen von Rheumafaktor oder C-reaktivem Protein (CRP), die beide in der beschriebenen Studie nicht kontrolliert wurden. Die Untersucher wiesen ebenfalls auf die Problematik der optischen Ergebnisbeurteilung mit dem bloßen Auge hin, da die meisten falsch-positiven Ergebnis-Interpretationen von Schnelltestkassetten mit schwachen Banden stammten. Die optische Banden-Beurteilung könnte durch Scangeräte mit einer hochauflösenden Kamera verbessert werden und die Genauigkeit bei der Interpretation mehrdeutiger Tests erhöhen. Die Autoren verwendeten ein solches

Lesegerät in ihrer Studie jedoch bewusst nicht, da die zusätzlichen Kosten und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Stromversorgung die Anwendbarkeit des Tests in ressourcenarmen Regionen einschränken würden. Als weitere Fehlerquelle wurde die Verwendung der in den Schnelltestkits enthaltenen Einweg-Pipetten diskutiert. Die Pipetten waren einfach verarbeitet und sehr viel ungenauer als die kalibrierten Transferpipetten der Referenzmethode UniCel DXi 800, zudem waren 5 von 215 (2,3%) Pipetten bei Lieferung bereits defekt und mussten verworfen werden. Die Untersucher resümierten, dass TSH-CHECK-1 einfach anwendbar war, die Spezifität jedoch nicht ausreichte. In Anbetracht des negativ prädiktiven Wertes von 100%, konnte der Test zwar behandlungsbedürftige Hypothyreosen sicher ausschließen, positiv getestete Proben bedürften in der klinischen Praxis jedoch einer Nachuntersuchung mit einer sicheren TSH-Messmethode. Einschränkend bemerkten die Autoren zudem, dass die in der Studie untersuchten Serum-Proben nicht repräsentativ für die Zielpopulation waren.

Wang et al. untersuchten 2016 in China eine Immunkolloidal-Gold-Methode (ICG-Methode) zur schnellen qualitativen und quantitativen TSH-Messung (54). Sie prüften, ob die Methode als einfacher Test mit Fingerspitzenblut, ähnlich wie ein Schwangerschaftstest, bei dem der hCG-Spiegel gemessen wird (55) oder der Blutglukosetest bei Diabetes mellitus (56), ein Screening auf Hypothyreose ermöglicht. ICG-Immunoassays verwenden kolloidales Gold als Marker bei Antigen-Antikörper-Reaktionen (57). Bei der untersuchten Methode bildete TSH in Vollblutproben, die auf das Testfeld einer Schnelltestkassette aufgetragen wurden, mit Anti-TSH-Antikörpern einen Antigen-Antikörper-Komplex. Dieser reagierte mit kolloidalen Goldmarkern und bei Überschreiten eines TSH-Grenzwertes von 5,00 mIU/l entstand auf dem Ergebnisfeld der Testkassette eine rosafarbene Bande, die mit bloßem Auge erkennbar war (qualitative ICG-TSH-Bestimmung). Zusätzlich wurden die Komplexe photospektrometrisch mittels Analysegerät gemessen und ein quantitativer TSH-Spiegel berechnet (quantitative ICG-TSH-Bestimmung, Nachweisbereich: 0,50–20,00 mIU/l.). Die Autoren bewerteten den klinischen Nutzen der ICG-TSH-Methoden als Alternative zum Hypothyreose-Screening durch den Vergleich mit einem bewährten Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay der dritten Generation (Nachweisbereich: 0,005 – 10,0 mIU/l, Hypothyreose Cut-off: 4,20 mIU/l) (58). Das Fingerspitzenblut von 283 Probanden wurde durch die ICG-TSH-Methode qualitativ und quantitativ auf das Vorliegen einer Hypothyreose, definiert durch einen TSH-Wert $\geq 5,00$ mIU/l, überprüft.

Die oben genannte Referenzmethode definierte das Vorliegen einer Hypothyreose als Überschreiten des Assay-spezifischen TSH-Cut-offs von 4,20 mIU/l von peripher venösen Blutproben derselben Probanden.

Die Referenzmethode ermittelte 121 hypothyreote Serumproben (TSH \geq 4,20 mIU/l) und 162 euthyreote/hyperthyreote Serumproben (TSH <4,20 mIU/l). Die Sensitivität des qualitativen ICG-TSH-Schnelltests lag bei 85%, d.h. von 120 positiven Proben wurden 102 Proben richtig-positiv getestet. Eine Messung war ungültig. Die Spezifität lag bei 99%, d.h. von 162 negativen Proben wurden 161 Proben richtig-negativ getestet. Der positiv prädiktive Wert war 99%, da ein Patient im ICG-TSH-Test positiv getestet wurde, jedoch in der Referenzmethode einen Serum-TSH-Wert von nur 0,01 mIU/l zeigte. Der negativ prädiktive Wert war 90%, da 18 Proben im ICG-TSH-Test negativ getestet wurden, jedoch in der Referenzmethode hypothyreote Serum-TSH-Werte von 4,61 - 16,7 mIU/l zeigten. Die Gesamtabweichung des qualitativen ICG-TSH-Schnelltests zur Referenzmethode lag bei 6,74% (19/282).

Im Vergleich zur qualitativen ICG-TSH-Messung, war die Sensitivität des quantitativen ICG-TSH-Schnelltests geringfügig besser und lag bei 88%, d.h. von 121 positiven Proben wurden 107 Proben richtig-positiv getestet. Die Spezifität lag ebenfalls bei 99%, d.h. von 162 negativen Proben wurde 160 Proben richtig-negativ getestet. Der positiv prädiktive Wert war 98%, da zwei Proben vom ICG-TSH-Test positiv getestet wurden, aber laut Referenzmethode negativ waren. Der negativ prädiktive Wert war 92%, da 14 Proben vom ICG-TSH-Test negativ getestet wurden, laut Referenzmethode jedoch hypothyreote Serum-TSH-Werte von 4,61 - 14,79 mIU/l zeigten. Die Gesamtabweichung des quantitativen ICG-TSH-Schnelltests zur Referenzmethode lag bei 5,65% (16/283). Der Vergleich aller quantitativen ICG-Messergebnisse mit der Referenzmethode ergab einen Korrelationskoeffizienten nach Pearson von $r = 0,91$. Unterteilte man die Serum-TSH-Messergebnisse ihrer Größe nach von 0 - 4,20 mIU/l, 4,20 - 10,0 mIU/l und 10,0 - 100,0 mIU/l, ergaben sich Korrelationskoeffizienten von $r = 0,60$; $r = 0,15$ und $r = 0,61$.

Die Autoren hielten die Leistung der beiden untersuchten ICG-Schnelltest-Methoden zum vereinfachten Screening auf Hypothyreose für akzeptabel. Trotz der guten Korrelation aller quantitativen Ergebnisse ($r = 0,91$), war die Korrelation im diagnostisch relevanten Bereich von 4,20 – 10,0 mIU/l sehr schlecht ($r = 0,15$). Bei höheren TSH-Werten (10,0 – 100,0 mIU/l) schnitten beide ICG-Testmethoden wieder besser ab (Korrelation der quantitativen Ergebnisse $r = 0,61$). Die schlechte Leistung war bei beiden Tests im Wesentlichen bedingt durch falsch-negative Testergebnisse,

wobei der quantitative Test geringfügig besser abschnitt. Als mögliche Ursache der Fehlerquote der untersuchten Schnelltest-Methoden wurden die unterschiedlichen funktionellen Nachweisbereiche der beiden Assays diskutiert (quantitativer ICG-Test: 0,50–20,0 vs. Referenzmethode: 0,005–100,0 mIU/l). Die geringe Empfindlichkeit beider ICG-basierten Methoden wurde mit technischen Einschränkungen der Immunmarkierung, der Verwendung von nicht standardmäßigen Anti-TSH-Antikörpern sowie der Kostenkontrolle während des Herstellungsverfahrens in Verbindung gebracht. Hervorgehoben wurde der Vorteil der ICG-basierten Methoden, TSH in Vollblutproben aus Fingerspitzen, anstatt in Serumproben zu messen. Eine venöse Blutentnahme und die Herstellung von Serum war nicht erforderlich, was die praktische Anwendung vereinfachte. Die Autoren sahen in der Verwendung der ICG-basierten Methoden die Möglichkeit einer potenziell effizienteren Nutzung der Ressourcen des Gesundheitssystems. Der Preis für eine ICG-TSH-Bestimmung wurde auf 20 bis 30 Yuan geschätzt, während die Verwendung von Referenzmethoden in Krankenhauslaboratorien in der Regel Kosten pro TSH-Bestimmung zwischen 40 und 50 Yuan verursachte. Limitierend bezüglich der Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse ihrer Studie sahen die Untersucher die Verwendung von nur einer Referenzmethode als Vergleichsstandard.

2.5. TSH-Referenzwerte

Nach Empfehlungen der National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) sollten zur Erstellung eines TSH-Referenzbereichs TSH-Werte von mindestens 120 euthyreoten Personen erhoben werden. Der Referenzbereich wird definiert durch die mittleren 95% der Analyseergebnisse (2,5. – 97,5. Perzentile) einer schilddrüsengesunden Referenzpopulation (59). Die Auswahl der Referenzpopulation ist an folgende Bedingungen geknüpft: Ausschluss von Schilddrüsenantikörpern gegen Thyreoperoxidase oder Thyreoglobulin mittels sensitivem Immuno-Assay, keine Schilddrüsenfunktionsstörung in der Eigen- oder Familienanamnese, keine sicht- oder tastbare Struma sowie keine Medikamenteneinnahme mit Ausnahme von Östrogen (59).

Referenzbereiche sind abhängig von der Analysemethode und dem verwendeten Referenzkollektiv. Folgende Kollektivmerkmale nehmen Einfluss auf die Ermittlung des TSH-Referenzbereichs: Alter, Geschlecht, Ethnie, BMI und in besonderem Maße

die regionäre Jodversorgung. Ein Referenzbereich gilt genau genommen nur für die Population, aus der er bestimmt wurde. TSH-Normbereiche können daher nicht unkritisch für Populationen aus Regionen mit unterschiedlicher Jodversorgung übernommen werden.

Die obere Grenze des TSH-Referenzbereichs wird weltweit diskutiert und die Fachgesellschaften sind sich uneinig. Die NACB senkte in ihren Richtlinien von 2003 den TSH-Referenzbereich auf 0,4 - 2,5 mIU/l (59, 60). Grundlage für diese Empfehlungen waren Daten von Carol Spencer, die auf Personen mit unerkannten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen in Referenzkollektiven hinwies und die Sensitivität der derzeit verfügbaren Messsysteme zur Detektion von Antikörpern für unzureichend hält (19, 61). Spencer forderte daher, zusätzliche Schilddrüsensonographien bei der Auswahl von Referenzpersonen zu verwenden. Diese Forderung wird von Peterson et al. unterstützt (62). Auch Schummer-Draeger und Müller befürworteten eine Absenkung der oberen Referenzgrenze (16). Zu beachten ist jedoch, dass die Daten von Spencer in einer gut jodversorgten Region erhoben wurden (19) und daher nur für vergleichbare Gegenden Gültigkeit beanspruchen können.

Eine dänische Studie ermittelte TSH-Werte eines gesunden Kollektivs von 987 Personen in einem höheren Referenzbereich von 0,58 - 4,1 mIU/l (63). Die TSH-Werte der deutschen SHIP-1-Studie wurden 1997 - 2001 von 1488 Personen aus einem ehemals jodmangelversorgtem Gebiet erhoben und ergaben einen TSH-Referenzbereich von nur 0,25 - 2,12 mIU/l (20). Fünf Jahre später wurden im Rahmen der Folgestudie SHIP-TREND im selben Gebiet 4420 Probanden untersucht. Nach Ausschluss von über 60% der gescreenten Teilnehmer aufgrund von Pathologien der Schilddrüse verblieb eine Restpopulation von nur 1596 Schilddrüsengesunden. Der ermittelte TSH-Normbereich lag im Vergleich zu SHIP-1 mit 0,49 – 3,29 mIU/l höher (64). Die jüngste größere Untersuchung, die amerikanische NHANES III – Studie, untersuchte ein Referenzkollektiv von 13344 Personen und ermittelte einen noch höheren TSH-Referenzbereich von 0,45 - 4,12 mIU/l (19).

Zur Überprüfung der Empfehlungen von Spencer (59, 60), die obere TSH-Referenzgrenze auf 2,5 mIU/l abzusenken, untersuchten Zöphel et al. in Sachsen, einem Gebiet mit mildem Jodmangel, 1442 Personen. Aus diesem Gesamtkollektiv wurden nach NACB-Richtlinien und der von Spencer et al. empfohlenen zusätzlichen Nutzung der Schilddrüsensonographie 713 schilddrüsengesunde Personen ausgewählt und ein TSH-Normbereich von 0,30 - 3,35 mIU/l ermittelt (65). Die Autoren

schlagen für deutsche Verhältnisse daher eine Absenkung der oberen Normgrenze nicht auf 2,5 sondern auf 3,3 mIU/l vor.

Mehrere epidemiologische Studien lassen erkennen, dass das normale Referenzintervall für Serum-TSH auch mit dem Alter zunimmt (17, 19, 66). Die NHANES-III-Umfrage in der US-Bevölkerung zeigte, dass mit jedem 10-jährigen Altersanstieg eine Verschiebung der oberen TSH-Grenze um 0,3 mIU/l verbunden war (67). Surks et al. beobachteten bei Schilddrüsengesunden mit höherem Lebensalter eine Häufung von Serum-TSH-Werten >3,0 mIU/l. 24% der älteren Probanden (> 80 Jahre) zeigten TSH-Konzentrationen zwischen 2,5 - 4,5 mIU/l und 12% wiesen sogar TSH-Werte >4,5 mIU/l auf (68). Diese Beobachtungen können so interpretiert werden, dass ein leicht erhöhter TSH-Wert bei älteren Menschen nicht unbedingt eine subklinische Schilddrüsenfunktionsstörung anzeigt, sondern möglicherweise einen physiologischen Alterungsprozess widerspiegelt. Daher empfehlen die Autoren die Verwendung von altersspezifischen Referenzintervallen, um ungerechtfertigte Hypothyreose-Diagnosen und unnötige Schilddrüsenhormontherapien für gesunde, alternde Personen zu vermeiden (68).

Internationale Fachgesellschaften sind sich einig, dass Patienten mit einer primären Hypothyreose ab einem TSH-Wert >10,0 mIU/l behandelt werden sollten. (69). Patienten mit solchen TSH-Spiegeln weisen ein erhöhtes Herzinsuffizienz- und kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko auf und sollten infolgedessen gemäß den AACE/ATA-Guidelines mit L-Thyroxin behandelt werden. Umstritten ist hingegen, welche Patienten mit einem TSH-Spiegel zwischen 4,5 mIU/l und 10,0 mIU/l profitieren. Eine Therapie ist in diesem Fall individuell abzuwägen (13, 28).

Einer retrospektiven Kohorten-Untersuchung von Taylor et al. zufolge wird im klinischen Alltag in den letzten Jahren bereits bei niedrigeren TSH-Werten eine L-Thyroxin begonnen (70). Es zeigte sich, dass der mediane TSH-Spiegel zu Beginn einer L-Thyroxin-Therapie 2001 bei 8,7 mIU/l und 2009 bei 7,9 mIU/l lag. Die Autoren berichten von häufig supprimierten TSH-Spiegel unter Thyroxin-Therapie. In diesem Zusammenhang wurden in einem Review von denselben Autoren die klinischen Auswirkungen unterschiedlicher TSH-Spiegel unter Schilddrüsenhormon-Substitution untersucht (71). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass höhere TSH-Spiegel mit mehr kardiovaskulären Risiken und Ereignissen assoziiert sind, niedrigere TSH-Spiegel dagegen mit geringerer Knochenmineralisierungsdichte und erhöhtem Frakturrisiko.

3. Material und Methode

3.1. Patienten und Probengewinnung

Grundlage dieser Arbeit ist eine vergleichende prospektive TSH-Messung mit unterschiedlichen Methoden aus identischen Blutproben. Untersucht wurden Blutproben von 230 Personen mit einem mittleren Alter von 43,6 Jahren (25. / 75. Perzentile: 34,00 / 54,63 Jahre, Range: 12 – 89 Jahre, 85% Frauen (n = 196), 15% Männer (n = 34).

Die Patienten wurden im Rahmen der spezialisierten endokrinologischen Sprechstunde der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz zwischen August 2016 und März 2017 rekrutiert. Alle Patienten mit mutmaßlich erhöhtem TSH-Wert wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Die klinische Einschätzung basierte auf aktuellen oder zurückliegenden Laborbefunden, auf Kenntnis einer diagnostizierten Hypothyreose oder auf Symptomen, die für eine Hypothyreose sprachen. Den Patienten wurde sowohl mündlich als auch schriftlich, in Form eines Informationsschreibens „TSH-BESTIMMUNG MIT HERKÖMMLICHEN UND NEUEN METHODEN“ (siehe Anhang) Ablauf und Ziel der Studie erläutert und ihr schriftliches Einverständnis dazu eingeholt (Einverständniserklärung siehe Anhang). Kein Patient lehnte die Teilnahme an der Untersuchung ab. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft und zugelassen.

Im Anschluss an Anamnese (standardisierter Aufnahmebogen im Anhang) und klinischer Untersuchung wurde den Patienten über einen peripher-venösen Zugang Blut entnommen. Das Überschusmaterial aus der Blutentnahme zur TSH-Testung wurde für die Untersuchung mit den neuen Methoden verwendet. Um die TSH-Messungen durchzuführen wurden die gewonnenen Blutproben unmittelbar nach Entnahme dem Zentrallabor bzw. dem molekularbiologischen Labor der Schilddrüsenambulanz zugeführt. Im Labor der Schilddrüsenambulanz fanden innerhalb von maximal vier Stunden die Messungen mit den drei neuen Methoden statt und am selben Tag die Standardmessung mittels ARCHITECT i2000SR im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz. Die Bestimmung mittels COBAS e411 erforderte systembedingt eine Sammlung von je 120 Proben (automatisierte Massenmessung) und erfolgte daher verzögert im molekularbiologischen Labor der

Schilddrüsenambulanz. Bis zur Massenmessung mittels COBAS wurden die gesammelten Blutproben bei 2 – 8 C° kühl gelagert.

3.2. TSH-Messmethoden

Geprüft wurden zwei quantitative und ein qualitatives Messverfahren. Die quantitativen Messungen erfolgten durch die Geräte **TrueDX** (True Diagnostics Inc., Carlsbad, USA) und **ULTRA-TSH-CHECK-1** (Veda.Lab, Alençon, Frankreich), die qualitativen TSH-Bestimmungen durch das Gerät **ADULT-TSH-CHECK-1** (Veda.Lab, Alençon, Frankreich). Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Geräten liefert ADULT-TSH-CHECK-1 kein kontinuierlich numerisches Messergebnis, sondern eine qualitative Aussage, ob der TSH-Wert über oder unter einem vorgegebenen Cut-off-Wert liegt. Die Auswertung erfolgt durch optische Beurteilung einer Schnelltestkassette. Zum Vergleich wurden in allen Blutproben die TSH-Werte mit dem gültigen Messstandard zweier hochsensitiver, automatisierter Immunoassays bestimmt (**ARCHITECT i2000sr**, Abbott, Wiesbaden-Norderstedt, Deutschland und **COBAS e411**, Roche, Prenzberg, Deutschland).

3.2.1. TrueDX

TrueDX erlaubt eine schnelle quantitative TSH-Messung aus Vollblutproben. Die Geräteausstattung setzt sich zusammen aus Schnelltestkassetten, Pufferlösung und dem TrueDX Reader™ inklusive der TrueDX Computer – Software (Abbildung 2 und 3). Der Messbereich liegt zwischen 0,5 – 20,0 mIU/l. Werden Werte darunter gemessen gibt das Gerät als Ergebnis <0,5 mIU/l an, Messergebnisse über dem Messbereich werden mit >20 mIU/l angegeben. Die Sensitivität ist laut Hersteller ≤0,08 mIU/l. Die empfohlenen TSH-Grenzwerte zur Beurteilung des Schilddrüsenstoffwechsels zeigt Tabelle 2 (72).

Hyperthyreot	Euthyreot	Hypothyreot
<0,5 mIU/l	0,5 – 5,0 mIU/l	>5,0 mIU/l

Tabelle 2: TrueDX-TSH-Grenzwerte laut Hersteller (72).

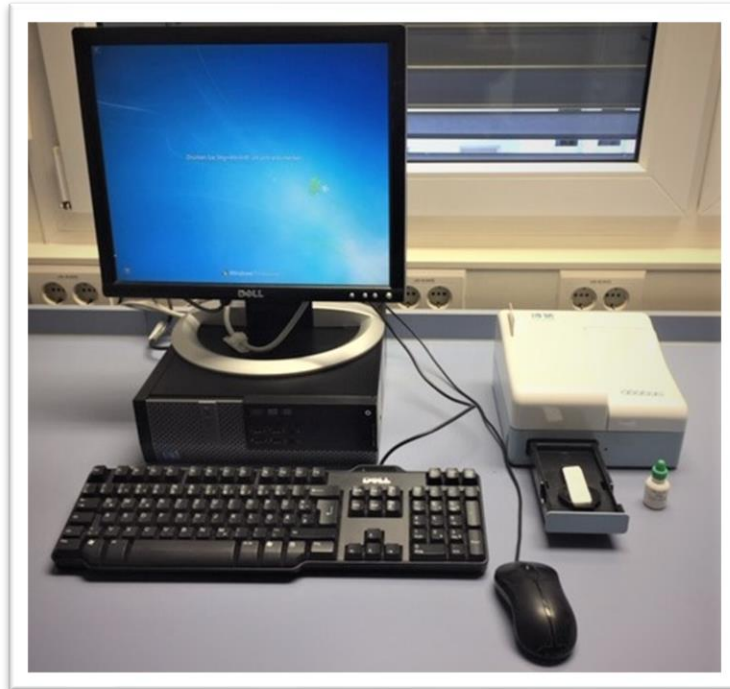


Abbildung 2: TrueDX-Geräteausstattung bestehend aus Schnelltestkassette, Pufferlösung, TrueDX-Reader™, Computer mit installierter TrueDX-Software.



Abbildung 3: TrueDX-Reader™ mit eingelegter Schnelltestkassette.

3.2.1.1. Messprinzip TrueDX

Das TrueDX-Messprinzip beruht auf einer Multilayer Filtration und einem Sandwich-Assay. Während der ersten vertikalen kapillaren Filtration sickert Vollblut durch einen porösen Filter. Die Blutzellen bleiben haften und das Plasma fließt weiter auf die untere Membran. Durch Zugabe des Puffers bildet TSH auf der horizontalen Membran einen Antigen-Antikörper-dye-Komplex. Dieser Komplex bindet anschließend an immobilisierte Antikörper auf der Membran und löst eine rote Farbreaktion aus, welche in ihrer Intensität vom TrueDX-Reader™ und der TrueDX-Software gemessen und als quantitativer TSH-Wert wiedergegeben werden kann. Die Kontrolle stellt ein in der Reaktionskassette automatisch mitlaufendes Konjugat dar, welches durch farbliche Markierung einen korrekten Testablauf anzeigt (72).

3.2.1.2. Testablauf TrueDX

Es werden 30 µl frisches Vollblut <4 h nach Entnahme mittels EPPENDORF Pipette Research auf das Probenfeld einer Schnelltestkassette aufgebracht. Nach exakt 90 Sekunden werden 2 Tropfen Puffer hinzugefügt. Nach einer Reaktionszeit von 15 min. wird die Testkassette zur Messung in den TrueDX-Reader™ eingebracht. Auf dem angeschlossenen Computer wird der ermittelte TSH-Wert angezeigt (72).

3.2.1.3. Störfaktoren TrueDX

Störfaktoren, die das Messergebnis beeinflussen können, sind erhöhte Werte folgender Blutbestandteile: Protein ($\geq 12\text{g/dl}$), Bilirubin ($\geq 20\text{mg/dl}$), Hämoglobin ($\geq 500\text{mg/dl}$) und Triglyceride ($\geq 3\text{g/dl}$). Auch ein erhöhter Rheumafaktor ($\geq 1500\text{U/ml}$) kann zu verfälschten Messergebnissen führen (72).

3.2.2. ULTRA-TSH-CHECK-1

ULTRA-TSH-CHECK-1 ist ein quantitativer Schnelltest zur TSH-Bestimmung in Serum oder Plasma und wurde zum Screening auf Hypo- und Hyperthyreoidismus entwickelt. Zur Testdurchführung notwendig ist neben Schnelltestkassetten das Lesegerät EASY READER (Abbildung 4), mit dem die eigentliche TSH-Bestimmung erfolgt. Der TSH-Messbereich liegt zwischen 0,2 – 50,0 mIU/l. Werden Werte darunter gemessen gibt das Gerät als Ergebnis <0,2mIU/l an, Messergebnisse über dem Messbereich werden mit >50mIU/l angegeben. Die Sensitivität wird vom Hersteller mit 0,2 mIU/l angegeben Die empfohlenen TSH-Grenzwerte zur Beurteilung des Schilddrüsenstoffwechsels zeigt Tabelle 3 (73).

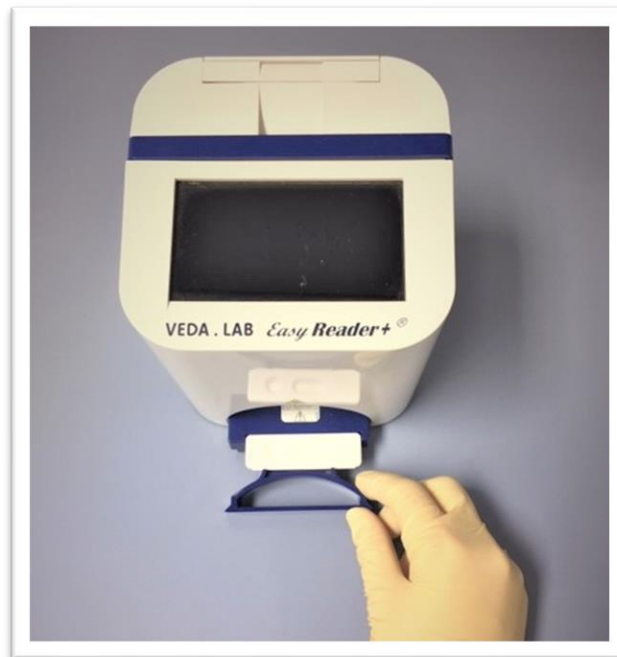


Abbildung 4: Lesegerät EASY READER mit eingelegter Testkassette.

Hyperthyreot	Euthyreot	Hypothyreot
<0,3 mIU/l	0,3-5,0 mIU/l	>5,0 mIU/l

Tabelle 3: ULTRA-TSH-CHECK-1 - TSH - Grenzwerte laut Hersteller (73).

3.2.2.1. Messprinzip ULTRA-TSH-CHECK-1

Die Messmethode verwendet monoklonale-dye-Konjugate und polyklonale-solide-Phase-Antikörper. TSH bindet in der Membran der Testkassette an die Antikörper-dye-Konjugate und bildet einen Antikörper-Antigen-Komplex. Dieser Komplex bindet an Anti-TSH-Antikörper in einer definierten Zone und produziert eine Farbbande. In Abwesenheit von TSH findet sich in der Reaktionszone keine Bande. Ungebundene Antikörper-dye-Konjugate fließen weiter in eine Kontrollzone, lassen dort ebenfalls eine Farbbande entstehen und belegen damit die Funktionalität des Testes. In Anwesenheit von TSH bilden sich somit zwei Farbbanden auf der Schnelltestkassette. Diese werden vom EASY READER eingelesen und entsprechend der Intensität der ersten Farbbande ein TSH-Wert berechnet (73).

3.2.2.2. Testablauf ULTRA-TSH-CHECK-1

Zur Herstellung von Serum wird eine Frischblutprobe innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme zentrifugiert. Bis zum Testbeginn wird jede Probe entsprechend der Herstellerempfehlung bei Temperaturen zwischen 2-8°C gelagert. 150µl Serum werden mittels EPPENDORF Research Pipette auf die dafür vorgesehene Vertiefung der Schnelltestkassette pipettiert. Anschließend wird die Testkassette in den EASY READER eingelegt und ein integrierter Timer aktiviert, sodass nach exakt 20 min. die Farbbintensität des Bandenergebnisses abgelesen, der TSH-Wert berechnet und angezeigt werden kann. Das Messergebnis wird zusätzlich durch einen automatischen Papierausdruck gesichert (73).

3.2.2.3. Störfaktoren ULTRA-TSH-CHECK-1

Durch die Strukturähnlichkeit der α -Untereinheit von TSH mit anderen Hormonen, kann es bei erhöhten Werten von hCG, FSH und LH bei Messung von TSH zu Kreuzreaktionen kommen. Weitere Interferenz-Quellen stellen Glucose (>2mg/dl), Paracetamol (>20mg/dl), Hämoglobin (>1mg/dl) und Hämatokrit (<20%/>50%) dar. Hohe Konzentrationen von CRP und Rheumafaktor können ebenfalls zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Ein weiterer Störfaktor ist Heparin. Heparin hemmt die

TSH-Messung und sollte zur Gerinnungshemmung der Blutproben nicht verwendet werden. Citrat und EDTA hingegen beeinflussen das Testergebnis nicht (73).

3.2.3. ADULT-TSH-CHECK-1

ADULT-TSH-CHECK-1 ist ein Immuno-Chromatographischer Schnelltest zur TSH-Bestimmung in Vollblut, Plasma oder Serum. Zur Testdurchführung wird kein Lesegerät benötigt. Die Testausstattung besteht aus Schnelltestkassetten und Verdünnungsmittel. TSH-CHECK-1 ermöglicht in der ADULT-Version im Gegensatz zur ULTRA-Version lediglich eine qualitative Messung von TSH $>/\leq 5$ mIU/l. Die Sensitivität wird vom Hersteller mit $\pm 20\%$ bei 5,0 mIU/l, die Spezifität mit 97,3% angegeben (74).

3.2.3.1. Messprinzip ADULT-TSH-CHECK-1

Das Messprinzip ähnelt dem des ULTRA-TSH-CHECK-1. TSH bindet Antikörper-dye-Konjugate und bildet einen Antikörper-Antigen-Komplex. Dieser Komplex bindet wiederum an Anti-TSH-Antikörper in der Reaktionszone und produziert eine Farbbande. Diese Farbreaktion läuft nur ab, wenn der TSH-Wert >5 mIU/l ist. Liegt TSH im Bereich ≤ 5 mIU/l findet sich in der Reaktionszone keine Bande. Die ungebundene Antikörper-dye-Konjugate fließen weiter in die C-Zone (Control), lassen dort ebenfalls eine Farbbande entstehen und demonstrieren damit die Funktionalität des Tests. Ist der TSH-Wert >5 mIU/l erscheinen somit 2 Farbbanden auf dem Schnellteststreifen und der Test wird vom Untersucher visuell als positiv gewertet (74).

3.2.3.2. Testablauf ADULT-TSH-CHECK-1

Alle Messungen mit ADULT-TSH-CHECK-1 fanden der Einfachheit halber mit Vollblut statt. Innerhalb von maximal 4 Stunden nach Abnahme werden je 50 μ l Vollblut mittels EPPENDORF Research Pipette auf das Probenfeld einer Schnelltestkassette pipettiert. Nach vollständigem Versickern des Blutes in der Membran, werden 5 Tropfen des Verdünnungsmittels hinzugefügt. Das Testergebnis kann nach Ablauf einer Reaktionszeit von 10 Minuten abgelesen und entsprechend den sichtbaren Banden interpretiert werden (Tabelle 4) (74).

Anzahl der Farbbanden	Testergebnis
2	Positiv (TSH > 5 mIU/l)
1	Negativ (TSH ≤ 5 mIU/l)
keine	Ungültig

Tabelle 4: Ergebnisinterpretation ADULT-TSH-CHECK-1 laut Hersteller (74).

3.2.3.3. Störfaktoren ADULT-TSH-CHECK-1

Aufgrund des identischen Messprinzips kommen die gleichen Störfaktoren wie bei ULTRA-TSH-CHECK-1 infrage. (siehe 3.2.2.3.) Es kann vor allem zu Kreuzreaktionen mit LH, FSH und hCG kommen, sowie zur Interaktion mit Heparin (74).

3.2.4. ARCHITECT i2000sr

ARCHITECT i2000sr von Abbott ist ein Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immuno-Assay (CMIA) zur Messung von TSH in humanem Serum oder Plasma (Abbildung 5). Der TSH-Messbereich liegt zwischen 0,01 - 800 mIU/l. Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze werde als <0,01 mIU/l angegeben, Werte oberhalb des Messbereichs werden als >800 mIU/l angegeben. Die analytische Sensitivität beträgt ≤0,0025 mIU/l. Die funktionelle Sensitivität liegt bei ≤0,01 mIU/l und erfüllt somit die Anforderungen eines TSH-Assays der dritten Generation. Der TSH-Referenzbereich ist definiert als 0,35 - 4,94 mIU/l. Die Werte entsprechen dem 99%-Konfidenzintervall aus Ergebnissen von insgesamt 549 untersuchten gesunden Probanden. Die TSH-Grenzwerte zur Beurteilung des Schilddrüsenstoffwechsels zeigt Tabelle 5 (75).



Abbildung 5: ARCHITECT i2000sr – Messeinheit, Höhe: 121,9 cm, Breite: 154,9 cm, Tiefe: 124,5 cm, Gewicht: 490,3 kg, Probenkapazität: 135 (2).

Hyperthyreot	Euthyreot	Hypothyreot
<0,35 mIU/l	0,35 - 4,94 mIU/l	>4,94 mIU/l

Tabelle 5: ARCHITECT i2000sr – TSH - Grenzwerte laut Hersteller (75).

3.2.4.1. Messprinzip ARCHITECT i2000sr

Gegen die β -Untereinheit von TSH gerichtete Antikörper sind mit paramagnetischen Mikropartikeln beschichtet. Diese Antikörper werden mit der Blutprobe und einer TSH-Assay-Verdünnungslösung gemischt. In der Probe enthaltenes TSH bindet an die Anti- β -Antikörper. Gegen die α -Untereinheit von TSH gerichtete, Acridium-markierte Konjugate werden hinzugefügt, um ein Reaktionsgemisch zu erzeugen. Prä-Trigger- und Trigger-Lösungen werden zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Die resultierende Chemilumineszenz-Reaktion wird gemessen als relative Lichteinheiten. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Menge an TSH und den Lichteinheiten, welche durch das optische ARCHITECT iSystem erfasst werden (75).

3.2.4.2. Messablauf ARCHITECT i2000sr

Bei erstmaliger TSH-Messung wird zunächst das ARCHITECT TSH-Reagenzien-Kit in das System geladen. Anschließend können Serum- bzw. Plasmaproben ebenfalls geladen werden, sie sollten eine Füllmenge von min. 150 µl enthalten. Nähere Informationen zum Ladevorgang werden im ARCHITECT-System-Betriebshandbuch aufgeführt. Nach erfolgtem Laden der Proben wird der Messvorgang auf der Schaltfläche mit RUN gestartet. Das ARCHITECT-i-System führt die folgenden Funktionen automatisch aus: Die Proben werden zum Aspirationspunkt bewegt, aspiriert und in ein Reaktionsgefäß übertragen. Das Reaktionsgemisch wird gemixt, inkubiert und gewaschen. Konjugat wird hinzugefügt. Erneute Mischung, Inkubation und Waschung des Reaktionsgemischs, Prä-Trigger- und Trigger-Lösungen werden hinzugefügt. Die chemilumineszierende Emission wird gemessen, um die Menge von TSH in der Probe zu bestimmen. Das Ergebnis wird berechnet und kann wahlweise in µIU/ml oder mIU/l angegeben werden. Serum- bzw. Plasmaproben können bis zur Messung bei 2 - 8 °C bis zu 7 Tage nach Entnahme gelagert werden. Verzögert sich die Messung um mehr als 7 Tage, müssen die Proben bei min. -10°C eingefroren werden (75).

3.2.4.3. Störfaktoren ARCHITECT i2000sr

Die Kreuzreaktivität bei normalen TSH-Werten wird für FSH ≤500 mIU/ml, LH ≤500 mIU/ml und hCG ≤200.00 mIU/ml mit <10% angegeben. Das Störpotential wird für Hämoglobin ≤500 mg/dl, Bilirubin ≤20 mg/dl, Triglyceride ≤3000 mg/dl, Protein ≤2 g/dl und 12 g/dl ebenfalls mit <10% beziffert (75).

3.2.5. COBAS e411

COBAS e411 von Roche (Abbildung 6) nutzt einen Elektro-Chemi-Lumineszenz-Immuno-Assay (ECLIA) zur quantitativen Bestimmung von TSH in humanen Serum- und Plasmaproben. Der TSH-Messbereich liegt zwischen 0,005 - 100 mIU/l. Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze werde als <0,005 mIU/l angegeben, Werte oberhalb des Messbereichs werden als >100 mIU/l angegeben. Die funktionelle Sensitivität beträgt 0,014 mIU/l und erfüllt somit die Anforderungen eines TSH-Assays

der dritten Generation. Der TSH-Referenzbereich ist definiert als 0,27 - 4,20 mIU/l. Die Werte entsprechen dem 2,5ten - 97,5ten Perzentil aus Ergebnissen von insgesamt 516 untersuchten gesunden Probanden. Die TSH-Grenzwerte zur Beurteilung des Schilddrüsenstoffwechsels zeigt Tabelle 6 (76).



Abbildung 6: COBAS e411 - Messeinheit, Höhe: 56 cm, Breite: 120 – 170 cm, Tiefe: 73 - 95 cm, Gewicht 380 kg, Probenkapazität: 88 (3).

Hyperthyreot	Euthyreot	Hypothyreot
<0,27 mIU/l	0,27 - 4,20 mIU/l	>4,20 mIU/l

Tabelle 6: COBAS e411 – TSH - Grenzwerte laut Hersteller (76).

3.2.5.1. Testprinzip COBAS e411

COBAS verwendet monoklonale Antikörper, welche spezifisch gegen humanes TSH gerichtet sind. Die TSH Messung dauert 18 Minuten und folgt dem Sandwichprinzip. Der Sandwich-Komplex wird während der ersten Inkubationszeit von einem biotinylierten monoklonalen TSH-spezifischem Antikörper und einem Ruthenium-Komplex markierten TSH-spezifischen Antikörper gebildet. In der zweiten

Inkubationszeit bindet der Sandwich-Komplex durch Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin Wechselwirkungen an die Festphase. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, in der die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Das Gerät berechnet automatisch die Analytkonzentrationen jeder Probe wahlweise in $\mu\text{IU/ml}$ oder mIU/l (76).

3.2.5.2. Testablauf COBAS e411

Eine entnommene Frischblutprobe wird zur Herstellung von Serum zentrifugiert. Bei Lagerung zwischen 2-8 °C besteht eine Haltbarkeit der Serumprobe von bis zu 7 Tagen. Findet die TSH-Messung später als 7 Tage nach Entnahme statt, ist die Probe bei -20°C max. einen Monat aufzubewahren. Für einen korrekten Ablauf des Tests ist den gerätespezifischen Anweisungen im Bedienungshandbuch zu folgen. Der auf der Serumprobe befindliche Barcode wird eingelesen und die Probe in den Reagenzrotor des Gerätes platziert. Die Füllmenge der Probe sollte min. 50 μl betragen. Gekühlt gelagerte Proben müssen vor der Beladung auf ca. 20° erwärmt werden. Nach Platzierung im Gerät erfolgt die Temperierung und Inkubation des Reaktionsgemisches und das Öffnen und Schließen der Flaschen automatisch. Das System berechnet die TSH-Konzentration jeder Probe wahlweise in $\mu\text{IU/ml}$ oder mIU/l (76).

3.2.5.3. Störfaktoren COBAS e411

Die Kreuzreaktivität mit LH und FSH wird mit 0,038% und 0,008% angegeben, hCG wird als Störfaktor ausgeschlossen. Bilirubin, Triglyceride und Rheumafaktor beeinflussen den Test nicht und können als Verfahrens-Interferenz ausgeschlossen werden. Besteht eine Therapie mit hohen Biotin-Dosen (>5mg/Tag) sollte die Probenentnahme mindestens 8 h nach der letzten Applikation stattfinden (76).

3.3. Statistik

Die statistische Analyse erfolgte nach Beratung im Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz, Direktor Prof. Dr. Konstantin Strauch.

Stetige Parameter wurden durch Bildung von Mittelwerten zusammengefasst und mit der 25./ 75. Perzentile sowie der Spannweite (Range) angegeben.

3.3.1. Vierfeldertafel

Die Messergebnisse wurden tabellarisch gespeichert und mittels Excel (Microsoft® Excel 2019) statistisch untersucht. Zur vergleichenden Bewertung der untersuchten Testverfahren wurden Vierfeldertafeln erstellt (Tabelle 7). Die Vierfeldertafel stellt in anschaulicher Form die Testergebnisse so dar, dass das Ausmaß ihrer Übereinstimmung mit dem tatsächlich zugrundeliegenden Sachverhalt (Krankheit oder nicht vorliegende Krankheit laut Referenztestverfahren) erkennbar wird. Sie erlaubt eine Berechnung der Sensitivität, Spezifität und des positiv bzw. negativ prädiktiven Wertes (Tabelle 8) (77).

Testergebnis	krank	gesund
positiv	richtig-positiv (A)	falsch-positiv (B)
negative	falsch-negativ (C)	richtig-negativ (D)

Tabelle 7: Schema einer Vierfeldertafel: krank = Referenztest positiv, gesund = Referenztest negativ, positiv = Prüftest positiv, negativ = Prüftest negativ, richtig-positiv (A) = Anzahl der Kranken, die als krank erkannt wurden; falsch-positiv (B) = Anzahl der Gesunden, die fälschlicherweise als krank klassifiziert wurden; falsch-negativ (C) = Anzahl der Kranken, die fälschlicherweise als gesund klassifiziert wurden; richtig-negativ (D) = Anzahl der Gesunden, die als gesund erkannt wurden.

Sensitivität (%)	$= A / (A + C) \times 100$
Spezifität (%)	$= D / (D + B) \times 100$
Positiv prädiktiver Wert (%)	$= A / (A + B) \times 100$
Negativ prädiktiver Wert (%)	$= D / (D + C) \times 100$

Tabelle 8: Berechnungsformeln für Sensitivität, Spezifität und positiv/negativ prädiktiven Wert entsprechend der Zuordnung in Tabelle 7.

3.3.1.1. Sensitivität

Die Sensitivität einer diagnostischen Testmethode beschreibt den prozentualen Anteil erkrankter Personen, die durch den Test identifiziert werden (richtig-positiv). Sie berechnet sich aus dem Quotienten aus richtig-positiven Testergebnissen und der Gesamtzahl der erkrankten Personen (richtig-positiv + falsch-negativ) (77), wie folgt:

$$\text{Sensitivität (\%)} = (\text{richtig-positiv}) / (\text{richtig-positiv} + \text{falsch-negativ}) \times 100$$

3.3.1.2. Spezifität

Die Spezifität einer diagnostischen Testmethode beschreibt den prozentualen Anteil gesunder Personen, die durch den Test identifiziert werden (richtig-negativ). Sie berechnet sich aus dem Quotienten aus richtig-negativen Testergebnissen und der Gesamtzahl aller gesunden Personen (richtig-negativ + falsch-positiv) (77), wie folgt:

$$\text{Spezifität (\%)} = (\text{richtig-negativ}) / (\text{richtig-negativ} + \text{falsch-positiv}) \times 100$$

3.3.1.3. Positiv prädiktiver Wert

Der positiv prädiktive Wert bzw. positive Vorhersagewert beziffert den Anteil der tatsächlich Kranken an allen positiv getesteten Probanden. Der positiv prädiktive Wert ist positiv assoziiert mit der Prävalenz der Erkrankung in der getesteten Population. Er berechnet sich aus dem Quotienten aus korrekt identifizierten Kranken (richtig-positiv) und der Gesamtzahl aller positiven Testergebnisse (richtig-positiv + falsch-positiv) (77), wie folgt:

$$\text{Positiv prädiktiver Wert (\%)} = (\text{richtig-positiv}) / (\text{richtig-positiv} + \text{falsch-positiv}) \times 100$$

3.3.1.4. Negativ prädiktiver Wert

Der negativ prädiktive Wert bzw. negative Vorhersagewert beziffert den Anteil der tatsächlich Gesunden an allen negativ getesteten Probanden. Der negativ prädiktive Wert ist negativ assoziiert mit der Prävalenz der Erkrankung in der getesteten Population. Er berechnet sich aus dem Quotienten aus korrekt identifizierten Gesunden (richtig-negativ) und der Gesamtzahl aller negativen Testergebnisse (richtig-negativ + falsch-negativ) (77), wie folgt:

$$\text{Negativ prädiktiver Wert (\%)} = (\text{richtig-negativ}) / (\text{richtig-negativ} + \text{falsch-negativ}) \times 100$$

3.3.2. Korrelation und graphische Darstellung

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Übereinstimmung der quantitativen Testergebnisse der neuen Schnelltest-Methoden mit den Ergebnissen der Standardverfahren wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Der Korrelationskoeffizient (r) ist ein Maß für den linearen Zusammenhang zwischen zwei Größen. Der Koeffizient bewegt sich zwischen -1 (vollständig negativer linearer Zusammenhang) und +1 (vollständig positiver linearer Zusammenhang). Die Korrelation wurde zur optischen Veranschaulichung in Form von Streudiagrammen graphisch dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv und Stoffwechsellagen

Die 230 Proben wurden ihrem TSH-Wert entsprechend, gemessen durch die validierte Referenzmethode ARCHITECT i2000sr, einer Stoffwechsellage zugeordnet (vgl. 3.2.4. Tabelle 5). Demnach ergaben sich 64 hypothyreote, 154 euthyreote und 12 hyperthyreote Proben (Tabelle 9).

Stoffwechsellage	n	%
hypothyreot	64	27,83
euthyreot	154	66,96
hyperthyreot	12	5,22

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Stoffwechsellagen entsprechend Testung mittels 1. Referenzmethode ARCHITECT i2000sr: hypothyreot = TSH >4.94 mIU/l, euthyreot = TSH 0.35 - 4.94 mIU/l, hyperthyreot = TSH <0.35 mIU/l.

4.2. Ergebnisvergleich der Testverfahren

Die TSH-Bestimmungen mittels der verwendeten Standardmethoden und der drei neuen Verfahren gelang in allen 230 untersuchten Proben. Es gab keine ungültigen Ergebnisse. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der beiden Referenzverfahren miteinander und dann die drei neuen Methoden mit den Referenzverfahren verglichen.

4.2.1. COBAS vs. ARCHITECT

Im Vergleich der Testergebnisse der beiden Standardmethoden ARCHITECT (1. Referenz) und COBAS (2. Referenz) wurde von 64 positiven Proben eine von COBAS falsch-negativ getestet (1,56%). Von 166 negativen Proben wurden 23 Proben falsch-positiv getestet (13,86%). Die absolute Abweichung von COBAS zu ARCHITECT lag bei 24/230 Proben (10,43%) (Tabelle 10).

	ARCHITECT positiv	ARCHITECT negativ	Total
COBAS positiv	63	23	86
COBAS negativ	1	143	144
Total	64	166	230

Tabelle 10: Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ARCHITECT und COBAS, positiv = Hypothyreosekriterium erfüllt (ARCHITECT: TSH >4,94 mIU/l, COBAS: TSH >4,20 mIU/l), negativ = Hypothyreosekriterium nicht erfüllt (ARCHITECT: TSH ≤4,94 mIU/l, COBAS: TSH ≤4,20 mIU/l).

Bei Vergleich der absoluten Messergebnisse zeigte sich, dass COBAS in 224 von 230 Proben höhere Messwerte ermittelte als ARCHITECT. Die absolute Abweichung betrug im Mittel 2,04 mIU/l bei einem TSH-Mittelwert aller Proben von 7,23 mIU/l (COBAS) vs. 5,29 mIU/l (ARCHITECT).

Aus der Berechnung von Sensitivität, Spezifität und positiv/negativ prädiktivem Wert ergibt sich: 98,43% der Kranken wurden als krank erkannt und 86,14% der Gesunden wurden als gesund erkannt. 73,26% der positiven Ergebnisse waren richtig-positiv und 99,30% der negativen Ergebnisse waren richtig-negativ (Tabelle 11).

Sensitivität	98,43%
Spezifität	86,14%
Positiv prädiktiver Wert	73,26%
Negativ prädiktiver Wert	99,30%

Tabelle 11: Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ARCHITECT (1. Referenz) und COBAS (2 Referenz).

Die Korrelation nach Pearson ergibt einen Koeffizienten von $r = 0,989$ (Abbildung 7). Die Streuung nimmt mit der Höhe der Messwerte zu, beträgt aber im diagnose-relevanten Bereich ($>4,94$ mIU/l) immer noch $r = 0,978$ (Abbildung 8).

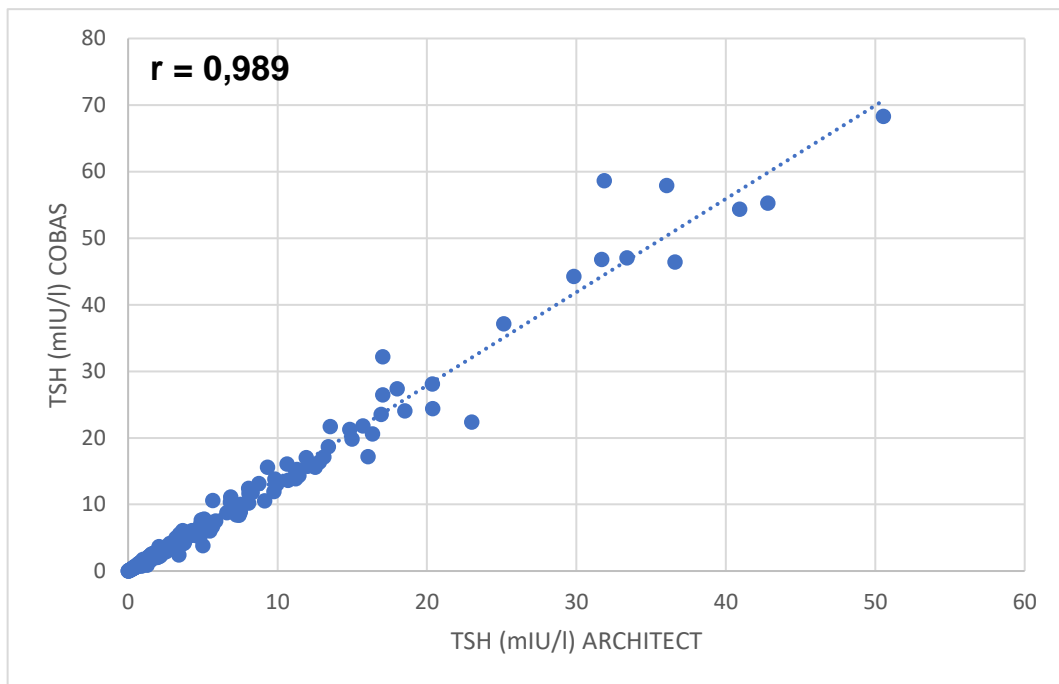


Abbildung 13: Korrelation der TSH-Messergebnisse von COBAS und ARCHITECT.

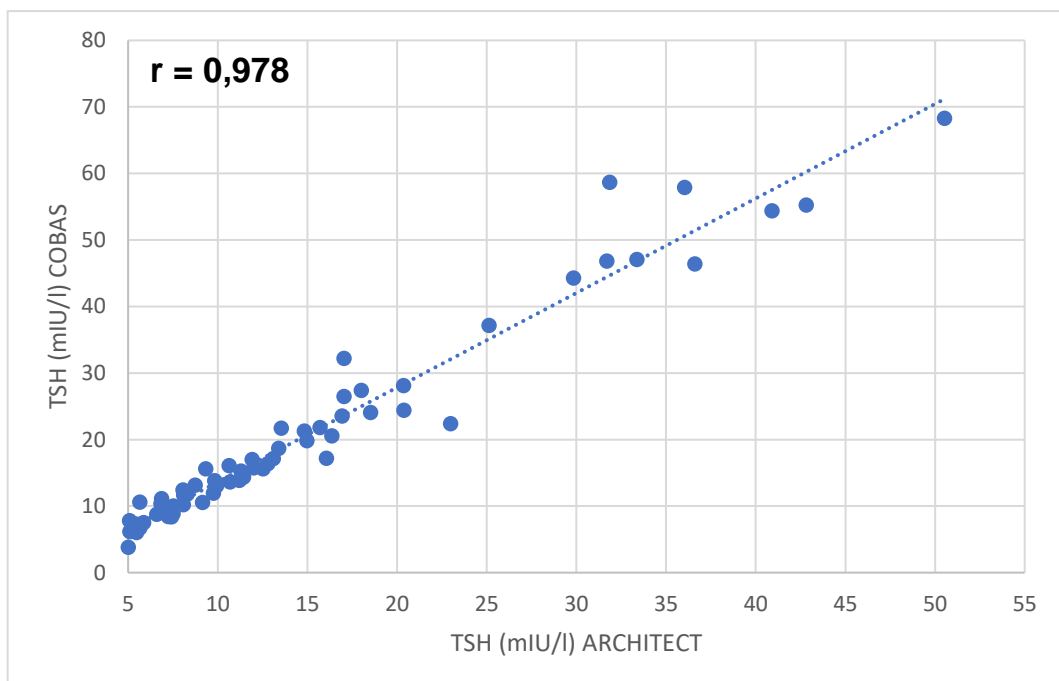


Abbildung 8: Korrelation der TSH-Messergebnisse von COBAS und ARCHITECT $>4,94$ mIU/l.

4.2.2. TrueDX vs. ARCHITECT

Im Vergleich der Testergebnisse von TrueDX und ARCHITECT wurden von 64 positiven Proben 10 Proben falsch-negativ getestet (15,63%). Von 166 negativen Proben wurden 15 Proben falsch-positiv getestet (9,03%). Die absolute Abweichung der Schnelltest-Methode zu ARCHITECT lag bei 25/230 Proben (10,87%) (Tabelle 12).

	ARCHITECT positiv	ARCHITECT negativ	Total
TrueDX positiv	54	15	69
TrueDX negativ	10	151	161
Total	64	166	230

Tabelle 12: Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels TrueDX und ARCHITECT, positiv = Hypothyreosekriterium erfüllt (TrueDX: TSH >5,0 mIU/l, ARCHITECT: TSH >4,94 mIU/l), negativ = Hypothyreosekriterium nicht erfüllt (TrueDX: TSH ≤5,0 mIU/l, ARCHITECT: TSH ≤4,94 mIU/l).

Aus der Berechnung von Sensitivität, Spezifität und positiv/negativ prädiktivem Wert ergibt sich: 84,38% der Kranken wurden als krank erkannt und 90,96% der Gesunden wurden als gesund erkannt. 78,26% der positiven Ergebnisse waren richtig-positiv und 95,79% der negativen Ergebnisse waren richtig-negativ (Tabelle 13).

Sensitivität	84,38%
Spezifität	90,96%
Positiv prädiktiver Wert	78,26%
Negativ prädiktiver Wert	93,79%

Tabelle 13: Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich TrueDX vs. ARCHITECT.

Die Korrelation nach Pearson ergibt einen Koeffizienten von $r = 0,766$ (Abbildung 9). Die Streuung nimmt mit der Höhe der Messwerte deutlich zu und beträgt im diagnoserelevanten Bereich ($>4,94$ mIU/l) nur noch $r = 0,339$ (Abbildung 10).

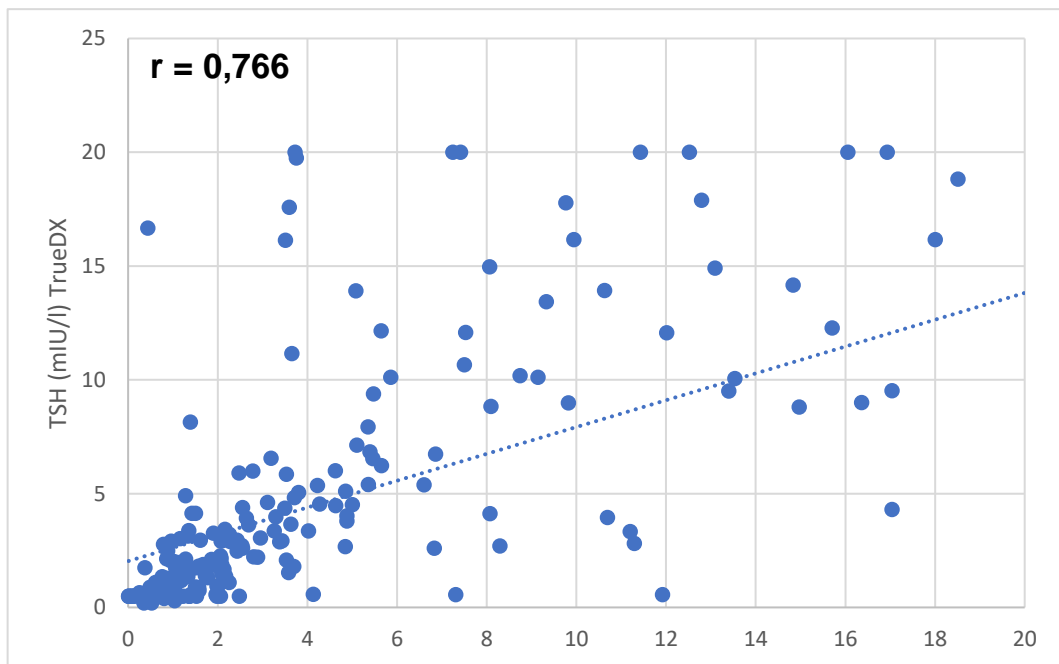


Abbildung 14: Korrelation der TSH-Messergebnisse von TrueDX und ARCHITECT bis 20 mIU/l (obere Messgrenze von TrueDX).

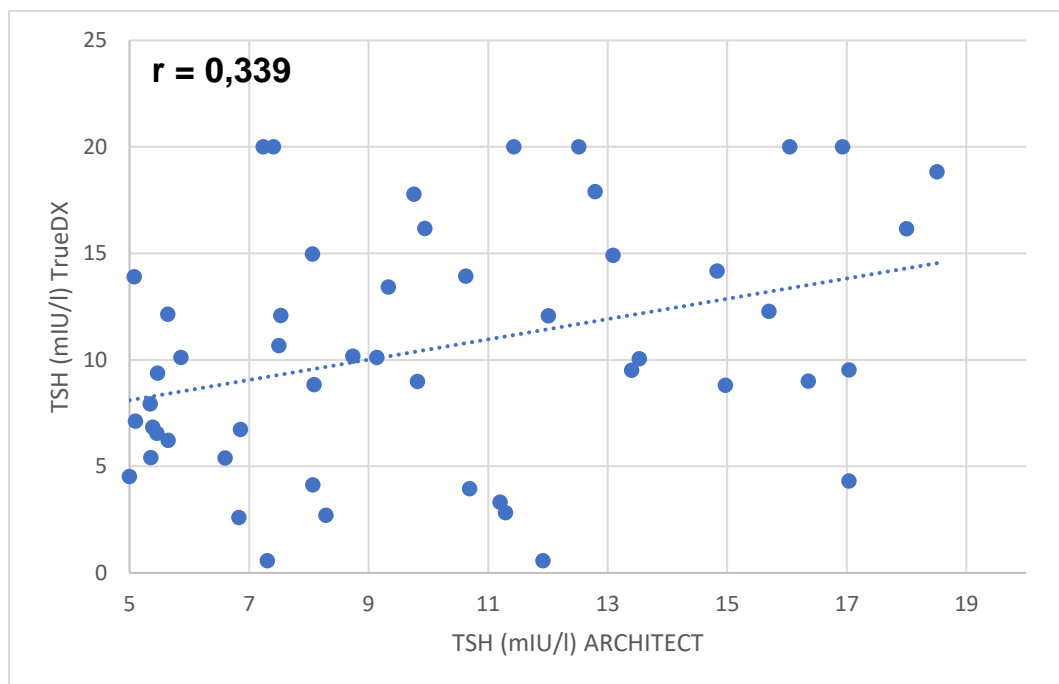


Abbildung 15: Korrelation der TSH-Messergebnisse von TrueDX und ARCHITECT $>4,94$ - 20 mIU/l (obere Messgrenze von TrueDX).

4.2.3. TrueDX vs. COBAS

Im Vergleich der Testergebnisse von TrueDX und COBAS wurden von 86 positiven Proben 23 Proben falsch-negativ getestet (26,74%). Von 144 negativen Proben wurden 6 Proben falsch-positiv getestet (4,17%). Die absolute Abweichung der Schnelltest-Methode zu COBAS lag bei 29/230 Proben (12,61%) (Tabelle 14).

	COBAS positiv	COBAS negativ	Total
TrueDX positiv	63	6	69
TrueDX negativ	23	138	161
Total	86	144	230

Tabelle 14: Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels TrueDX und COBAS, positiv = Hypothyreosekriterium erfüllt (TrueDX: TSH >5,0 mIU/l, COBAS: TSH >4,20 mIU/l), negativ = Hypothyreosekriterium nicht erfüllt (TrueDX: TSH ≤5,0 mIU/l COBAS: TSH ≤4,20 mIU/l).

Aus der Berechnung von Sensitivität, Spezifität und positiv/negativ prädiktivem Wert ergibt sich: 73,26% der Kranken wurden als krank erkannt und 95,83% der Gesunden wurden als gesund erkannt. 91,30% der positiven Ergebnisse waren richtig-positiv und 85,71% der negativen Ergebnisse waren richtig-negativ (Tabelle 15).

Sensitivität	73,26%
Spezifität	95,83%
Positiv prädiktiver Wert	91,30%
Negativ prädiktiver Wert	85,71%

Tabelle 15: Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich TrueDX vs. COBAS.

Die Korrelation nach Pearson ergibt einen Koeffizienten von $r = 0,744$ (Abbildung 11). Die Streuung nimmt mit der Höhe der Messwerte deutlich zu und beträgt im diagnoserelevanten Bereich ($>4,20$ mIU/l) nur noch $r = 0,345$ (Abbildung 12).

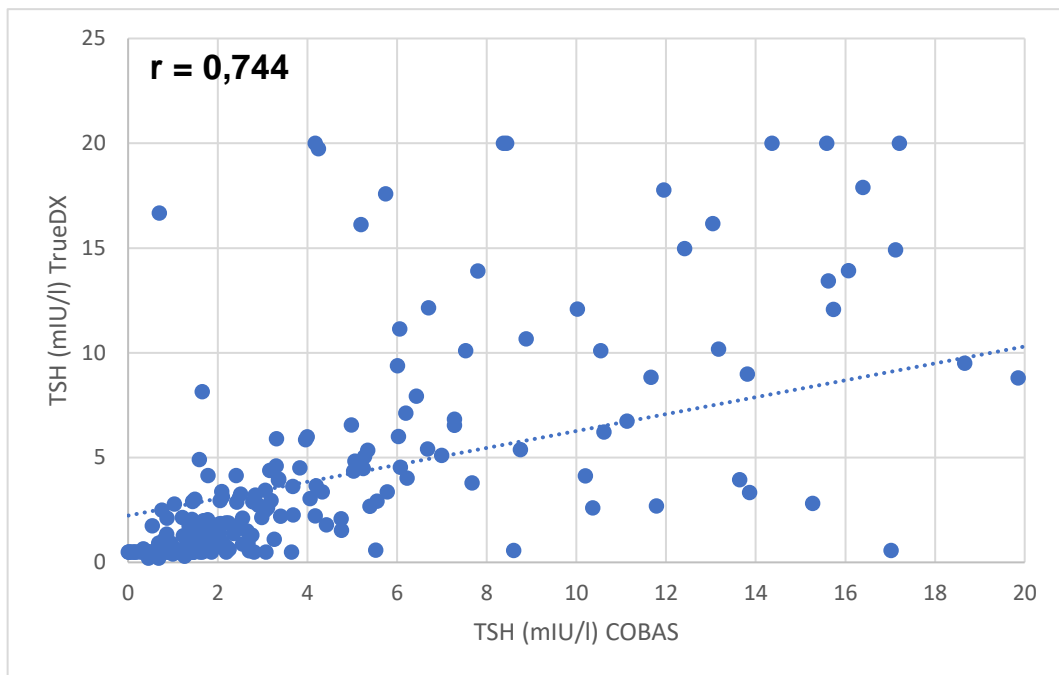


Abbildung 16: Korrelation der TSH-Messergebnisse von TrueDX und COBAS bis 20 mIU/l (obere Messgrenze von TrueDX).

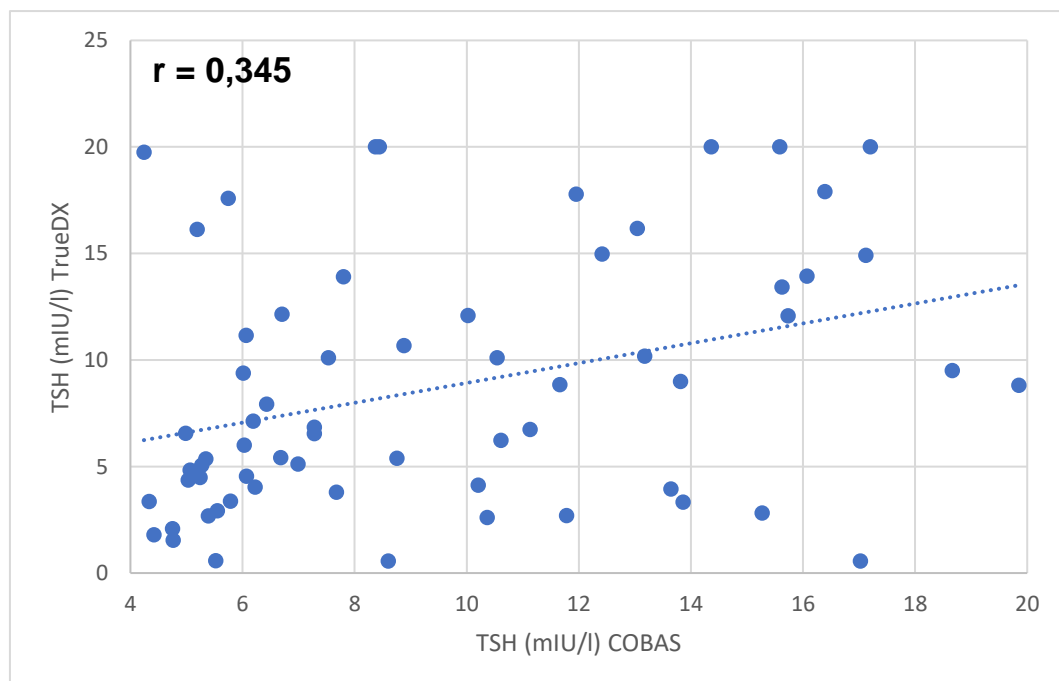


Abbildung 17: Korrelation der TSH-Messergebnisse von TrueDX und COBAS $>4,20 - 20$ mIU/l (obere Messgrenze von TrueDX).

4.2.4. ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT

Im Vergleich der Testergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT wurden von 64 positiven Proben 29 Proben falsch-negativ getestet (45,31%). Von 166 negativen Proben wurden 2 Proben falsch-positiv getestet (1,20%). Die absolute Abweichung der Schnelltest-Methode zu ARCHITECT lag bei 31/230 Proben (13,48%) (Tabelle 16).

	ARCHITECT positiv	ARCHITECT negativ	Total
ULTRA-TSH-CHECK-1 positiv	35	2	37
ULTRA-TSH-CHECK-1 negativ	29	164	193
Total	64	166	230

Tabelle 16: Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ULTRA-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT, positiv = Hypothyreosekriterium erfüllt (ULTRA-TSH-CHECK-1: TSH >5,0 mIU/l, ARCHITECT: TSH >4,94 mIU/l), negativ = Hypothyreosekriterium nicht erfüllt (ULTRA-TSH-CHECK-1: TSH ≤5,0 mIU/l, ARCHITECT: TSH ≤4,94 mIU/l).

Aus der Berechnung von Sensitivität, Spezifität und positiv/negativ prädiktivem Wert ergibt sich: 54,69% der Kranken wurden als krank erkannt und 98,80% der Gesunden wurden als gesund erkannt. 94,59% der positiven Ergebnisse waren richtig-positiv und 84,97% der negativen Ergebnisse waren richtig-negativ (siehe Tabelle 17).

Sensitivität	54,69%
Spezifität	98,80%
Positiv prädiktiver Wert	94,59%
Negativ prädiktiver Wert	84,97%

Tabelle 17: Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT.

Die Korrelation nach Pearson ergibt einen Koeffizienten von $r = 0,898$ (Abbildung 13). Die Streuung nimmt mit der Höhe der Messwerte etwas zu und beträgt im diagnoserelevanten Bereich ($>4,94$ mIU/l) immer noch $r = 0,823$ (Abbildung 14).

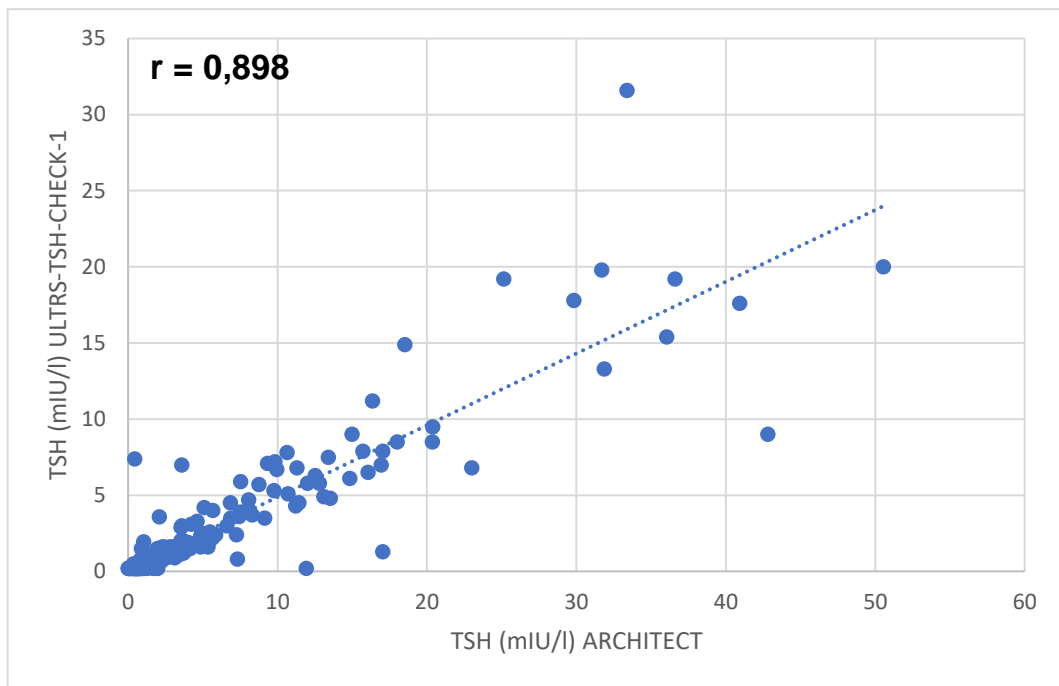


Abbildung 1320: Korrelation der TSH-Messergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT.

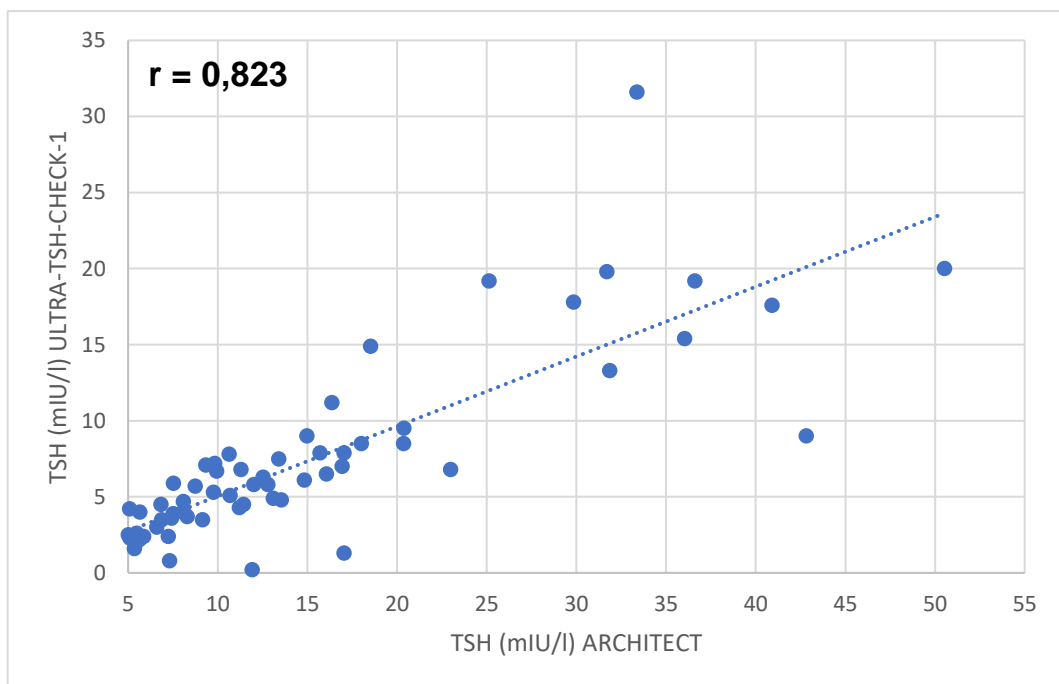


Abbildung 1421: Korrelation der TSH-Messergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT $> 4,94$ mIU/l.

4.2.5. ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. COBAS

Im Vergleich der Testergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und COBAS wurden von 86 positiven Proben 50 Proben falsch-negativ getestet (58,14%). Von 144 negativen Proben wurde eine Probe falsch-positiv getestet (0,69%). Die absolute Abweichung der Schnelltest-Methode zu COBAS lag bei 51/230 Proben (22,17%) (Tabelle 18).

	COBAS positiv	COBAS negativ	Total
ULTRA-TSH-CHECK-1 positiv	36	1	37
ULTRA-TSH-CHECK-1 negativ	50	143	193
Total	86	144	230

Tabelle 18: Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ULTRA-TSH-CHECK-1 und COBAS, positiv = Hypothyreosekriterium erfüllt (ULTRA-TSH-CHECK-1: TSH >5,0 mIU/l, COBAS: TSH >4,20 mIU/l) negativ = Hypothyreosekriterium nicht erfüllt (ULTRA-TSH-CHECK-1: TSH ≤5,0 mIU/l, COBAS: TSH ≤4,20 mIU/l).

Aus der Berechnung von Sensitivität, Spezifität und positiv/negativ prädiktivem Wert ergibt sich: 41,86% der Kranken wurden als krank erkannt und 99,30% der Gesunden wurden als gesund erkannt. 97,30% der positiven Ergebnisse waren richtig-positiv und 74,09% der negativen Ergebnisse waren richtig-negativ (Tabelle 19).

Sensitivität	41,86%
Spezifität	99,30%
Positiv prädiktiver Wert	97,30%
Negativ prädiktiver Wert	74,09%

Tabelle 19: Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. COBAS.

Die Korrelation nach Pearson ergibt einen Koeffizienten von $r = 0,893$ (Abbildung 15). Die Streuung nimmt mit der Höhe der Messwerte etwas zu und beträgt im diagnoserelevanten Bereich ($>4,20$ mIU/l) immer noch $r = 0,842$ (Abbildung 16).

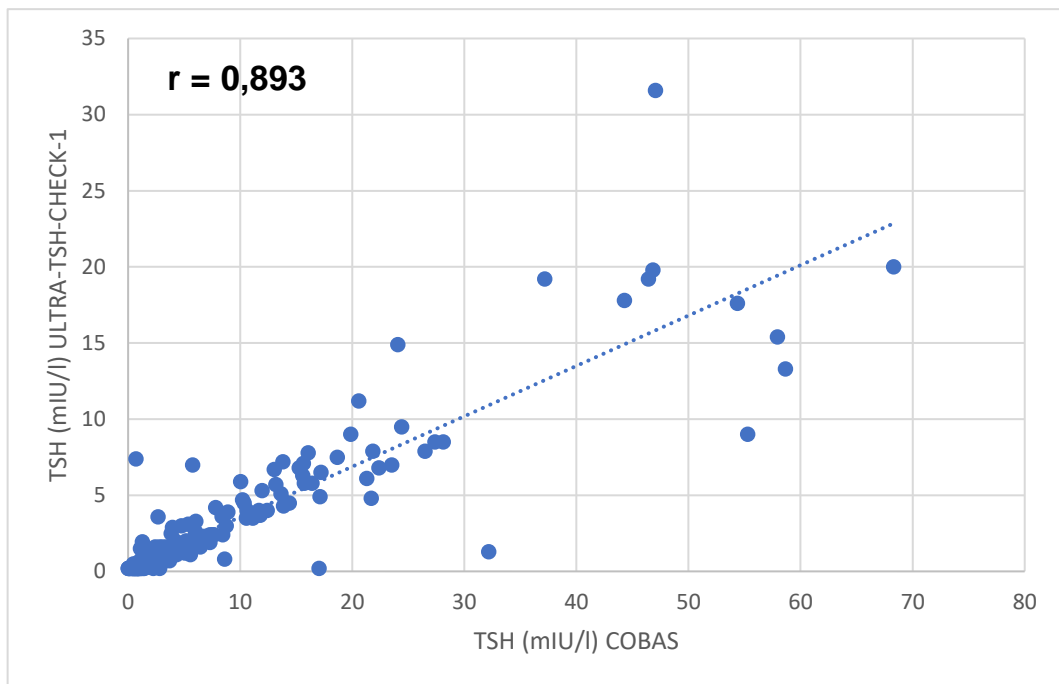


Abbildung 15: Korrelation der TSH-Messergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und COBAS.

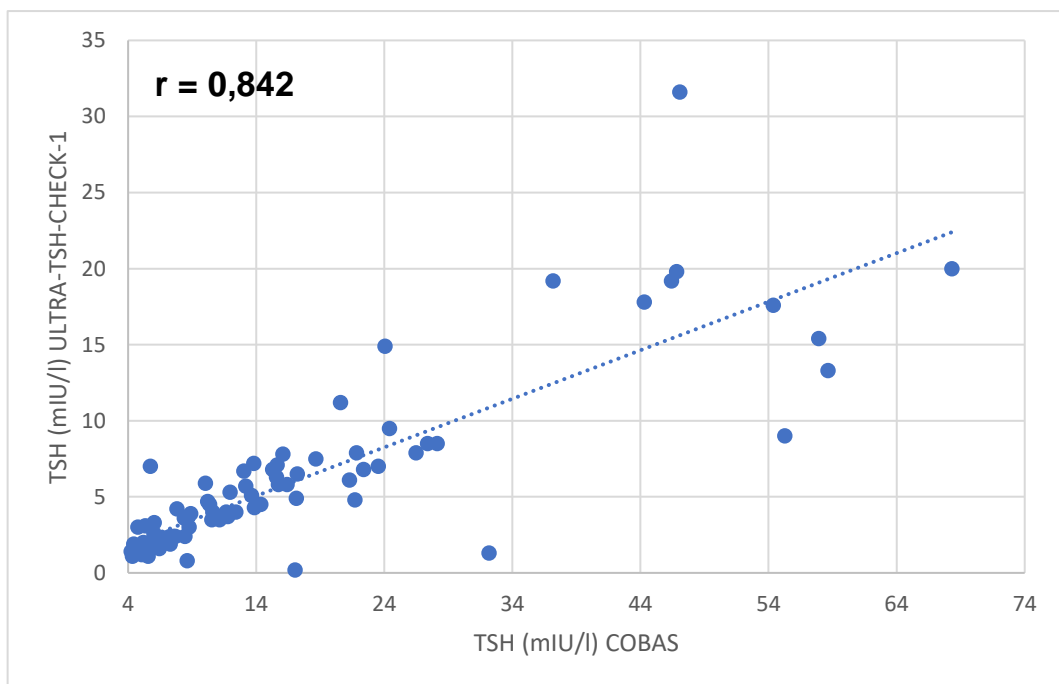


Abbildung 22: Korrelation der TSH-Messergebnisse von ULTRA-TSH-CHECK-1 und COBAS $>4,20$ mIU/l.

4.2.6. ADULT-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT

Im Vergleich der Testergebnisse von ADULT-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT wurden von 64 positiven Proben 26 Proben falsch-negativ getestet (40,63%). Von 166 negativen Proben wurden 7 Proben falsch-positiv getestet (4,22%). Die absolute Abweichung der Schnelltest-Methode zu ARCHITECT lag bei 33/230 Proben (14.35%) (Tabelle 20).

	ARCHITECT positiv	ARCHITECT negativ	Total
ADULT-TSH-CHECK-1 positiv	38	7	45
ADULT-TSH-CHECK-1 negativ	26	153	185
Total	64	166	230

Tabelle 20: Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ADULT-TSH-CHECK-1 und ARCHITECT, positiv = Hypothyreosekriterium erfüllt (ADULT-TSH-CHECK-1: TSH >5,0 mIU/l, ARCHITECT: TSH >4,94 mIU/l), negativ = Hypothyreosekriterium nicht erfüllt (ADULT-TSH-CHECK-1: TSH ≤5.0 mIU/l, ARCHITECT: TSH ≤4.94 mIU/l).

Aus der Berechnung von Sensitivität, Spezifität und positiv/negativ prädiktivem Wert lassen sich folgende Aussagen ableiten: 59,38% der Kranken wurden erkannt und 92,17% der Gesunden wurden erkannt. 84,44% der positiven Ergebnisse waren richtig-positiv und 82,70% der negativen Ergebnisse waren richtig-negativ (Tabelle 21).

Sensitivität	59,38%
Spezifität	92,17%
Positiv prädiktiver Wert	84,44%
Negativ prädiktiver Wert	82,70%

Tabelle 21: Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ADULT-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT

4.2.7. ADULT-TSH-CHECK-1 vs. COBAS

Im Vergleich der Testergebnisse von ADULT-TSH-CHECK-1 und COBAS wurden von 86 positiven Proben 46 Proben falsch-negativ getestet (53,49%). Von 144 negativen Proben wurden 5 Proben falsch-positiv getestet (3,47%). Die absolute Abweichung der Schnelltest-Methode zu COBAS lag bei 51/230 Proben (22,17%) (Tabelle 22).

	COBAS positiv	COBAS negativ	Total
ADULT-TSH-CHECK-1 positiv	40	5	45
ADULT-TSH-CHECK-1 negativ	46	139	185
Total	86	144	230

Tabelle 22: Vergleichende Darstellung der Messergebnisse mittels ADULT-TSH-CHECK-1 und COBAS, positiv = Hypothyreosekriterium erfüllt (ADULT-TSH-CHECK-1: TSH >5,0 mIU/l, COBAS: TSH >4,20 mIU/l), negativ = Hypothyreosekriterium nicht erfüllt (ADULT-TSH-CHECK-1: TSH ≤5,0 mIU/l, COBAS: TSH ≤4,20 mIU/l).

Aus der Berechnung von Sensitivität, Spezifität und positiv/negativ prädiktivem Wert ergibt sich: 46,51% der Kranken wurden als krank erkannt und 96,53% der Gesunden wurden als gesund erkannt. 88,88% der positiven Ergebnisse waren richtig-positiv und 75,14% der negativen Ergebnisse waren richtig-negativ (Tabelle 23).

Sensitivität	46,51%
Spezifität	96,53%
Positiv prädiktiver Wert	88,88%
Negativ prädiktiver Wert	75,14%

Tabelle 23: Berechnete Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei Vergleich ADULT-TSH-CHECK-1 vs. COBAS.

5. Diskussion

5.1. Qualitätskriterien von Screening-Methoden

Das Screening einer Krankheit folgt einem Zweistufen-System: In der ersten Stufe untersucht ein möglichst sensitiver Screening-Test asymptomatische Personen mit dem Ziel, sie bezüglich der Zielkrankheit in solche mit hoher (positives Testergebnis) und solche mit niedriger (negatives Testergebnis) Erkrankungs-Wahrscheinlichkeit einzuteilen. In der zweiten Stufe werden Personen mit positivem Testergebnis mittels spezifischen Methoden weiter untersucht, um zu einer endgültigen Diagnose zu gelangen (78). Um eine Erkrankung möglichst sicher zu erkennen, weist eine gute Screening-Methode daher vor allem eine hohe Sensitivität auf, d.h. produziert wenig falsch-negative Ergebnisse. Um hingegen eine Erkrankung sicher auszuschließen, weist eine gute Diagnose-Methode auch eine möglichst hohe Spezifität auf, d.h. produziert wenig falsch-positive Ergebnisse (79).

5.2. Sensitivität der untersuchten Schnelltests

Bezogen auf die vorliegende Untersuchung neuer TSH-Schnelltest-Methoden zum einfachen Screening auf Hypothyreose kommt zunächst der berechneten Sensitivität der neuen Methoden besondere Bedeutung zu. Als Bewertungsmaßstab diente der Vergleich der zweiten Referenzmethode COBAS mit der ersten Referenzmethode ARCHITECT, die den aktuell höchsten technischen Stand der TSH-Messung repräsentieren. Dieser Vergleich erbrachte erwartungsgemäß eine sehr gute Sensitivität von 98% und eine ebenfalls gute Spezifität von 86%. Eine Abweichung der Testergebnisse von COBAS vs. ARCHITECT zeigte sich in 10,4% (24/230) der Fälle, bedingt durch ein falsch-negatives Ergebnis und 23 falsch-positive Ergebnisse. Diese Abweichung im Cut-off-Bereich der beiden Methoden erklärt sich daraus, dass COBAS erstens einen niedrigeren TSH-Cut-off für Hypothyreose verwendet (COBAS: 4,20 mIU/l vs. ARCHITECT: 4,94 mIU/l) und COBAS zweitens im Vergleich zu ARCHITECT in 224/230 Proben (98,6%) im Mittel um 2,04 mIU/l höhere TSH-Werte bestimmte (TSH-Mittelwert aller Proben COBAS: 7,23 mIU/l, TSH-Mittelwert aller Proben ARCHITECT: 5,29 mIU/l).

Gemessen am Vergleich der Referenzmethoden lagen die Sensitivitätswerte der hier untersuchten neuen TSH-Schnelltest-Verfahren deutlich niedriger. Die beste Sensitivität (84%) erreichte der TrueDX-Test im Vergleich mit ARCHITECT. ADULT-TSH-CHECK-1 lag hier nur bei 59% und ULTRA-TSH-CHECK-1 sogar nur bei einer Sensitivität von 55%. Im Vergleich zu COBAS war die Sensitivität der Schnelltests in jedem Fall sogar um mehr als weitere 10% schlechter (TrueDX: 73%, ADULT-TSH-CHECK-1: 47%, ULTRA-TSH-CHECK-1: 42%). Ähnlich schlechte Ergebnisse ermittelten Takáts et al. in der Untersuchung einer Blutfleck-Methode zur schnellen TSH-Bestimmung (80). Bei einem festgelegten TSH-Cut-off von 4,0 mIU/l lag die Sensitivität bei gerade mal 55%, erst bei Herabsetzung des Cut-offs auf 2,5 mIU/l konnte eine Sensitivität von 94% erreicht werden, was jedoch mit einem Verlust von Spezifität (72%) und einer Vielzahl falsch-positiver Messergebnisse verbunden war (31/572). Bessere Resultate erhielten hingegen Wang et al. in der Beurteilung von ICG-basierten TSH-Schnelltest-Methoden (54). Die qualitativen und quantitativen ICG-TSH-Messungen erreichten im Vergleich zur Referenzmethode Sensitivitäten von 85% und 88%. Die Untersucher beurteilten die Methoden trotz dieser niedrigen Sensitivitäten für ein vereinfachtes Hypothyreose-Screening als akzeptabel. Kosak et al. hingegen ermittelten bei einer Untersuchung der Schnelltest-Methode TSH-CHECK-1 zur Erkennung therapie-bedürftiger TSH-Wert-Erhöhen ≥ 10 mIU/l eine hervorragende Sensitivität von 100% (49).

Die Quote der falsch-negativen Testergebnisse der hier untersuchten Schnelltest-Methoden lag im schlechtesten Fall bei 58,14% (ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. COBAS: 50/86) und im besten Fall bei 15,63% (TrueDX vs. ARCHITECT: 10/64). Wang et al. ermittelten in der Untersuchung eines qualitativen und quantitativen ICG-basierten TSH-Schnelltests niedrigere Quoten falsch-negativer Ergebnisse von 6,38% bzw. 4,95% (54). Beim Vergleich der Referenzmethoden COBAS vs. ARCHITECT hingegen lag die Rate falsch-negativer Ergebnisse bei nur 1,56%, also nochmals deutlich niedriger, was den Qualitätsunterschied zu den untersuchten Schnelltest-Verfahren verdeutlicht.

5.3. Spezifität der untersuchten Schnelltests

Die Spezifität erreichte in allen von uns untersuchten TSH-Schnelltest-Methoden, sehr gute Werte von >90% (91 bis 99%). Die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse war demzufolge gering, was jedoch durch die oben beschriebene niedrige Sensitivität für eine akzeptable Praxis-tauglichkeit der Schnelltestverfahren nicht ausreicht. Wang et al. berichten in der Beurteilung von qualitativen und quantitativen TSH-Messungen mittels ICG-basierten Schnelltestmethoden eine vergleichbar hohe Spezifität von 99% (54). Im Gegensatz dazu ermittelten Kosack et al. in der Untersuchung der Schnelltestmethode TSH-CHECK-1 zum Screening einer behandlungsbedürftigen Hypothyreose eine schlechte Spezifität von nur 76% (49). Diese unzureichende Spezifität korreliert wie oben beschrieben mit einer außergewöhnlich hohen Sensitivität von 100% und ist Folge einer sehr hohen Testempfindlichkeit, die zwangsläufig zu einer erhöhten Rate falsch-positiver Ergebnisse führt. Eine solche unzureichende Spezifität bedeutet in der klinischen Praxis eine hohe Anzahl von Kontrolluntersuchungen zur Bestätigung des Screening-Ergebnisses. Die hierzu erforderlichen Untersuchungen sind nicht nur zeitaufwändig, sondern verursachen auch Zusatzkosten. Takáts et al. berechneten für die Kontrollmessungen ihrer positiven Testergebnisse, bei einer Spezifität von nur 72%, eine Kostenzunahme von über 100% der Ausgangskosten einer TSH-Messung mittels Schnelltest-Methode allein (80).

5.4. Positiv und negativ prädiktive Werte der untersuchten Schnelltests

Der positiv und negativ prädiktive Wert ist abhängig von der Prävalenz der zu screenenden Erkrankung. Bei gegebener Sensitivität und Spezifität eines Tests führt eine höhere Prävalenz zu einem höheren positiv prädiktiven Wert und zu einem niedrigeren negativ prädiktiven Wert. Eine niedrigere Prävalenz führt hingegen zu einem Anstieg des negativ prädiktiven Wertes und zu einem Absinken des positiv prädiktiven Wertes. In der untersuchten Population lag die Hypothyreose-Prävalenz entsprechend der Referenzmethoden ARCHITECT und COBAS bei 28% (64/230) bzw. 37% (86/230). Diese Prävalenz im Untersuchungskollektiv ist bedeutend höher als die zu erwartende Prävalenz von ca. 1-10% in Regionen, für die vergleichbare Schnelltests konzipiert werden (16). Die relativ hoch erscheinenden positiv prädiktiven Werte der untersuchten Schnelltestmethoden (78 - 97%) würden demnach bei einer

tatsächlich zu erwartenden eher einstelligen Hypothyreose-Prävalenz (vgl. 2.2.1.) deutlich niedriger ausfallen.

Die untersuchten Schnelltestmethoden erzielten bei 5 von 6 Vergleichen mit den Referenzmethoden negativ prädiktive Werte von 74 – 86% und lagen damit deutlich niedriger als der Vergleich der Referenzmethoden COBAS vs. ARCHITECT (99%). Lediglich der Schnelltest TrueDX erzielte beim Vergleich mit ARCHITECT einen akzeptablen Wert von 94%. Die genannten negativ prädiktiven Werte würden, wie oben dargestellt, bei einer in realen Untersuchungskollektiven erwartungsgemäß niedrigeren Prävalenz jedoch höher ausfallen. Dies bedeutet, dass ein negatives Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit tatsächlich eine Erkrankung ausschließen kann. In Anbetracht der oben diskutierten niedrigen Sensitivität der untersuchten Schnelltest-Methoden wäre ein verlässlicher Ausschluss einer Erkrankung allein jedoch nicht hinreichend für eine akzeptable Testanwendung, da zu viele Erkrankte primär bereits übersehen würden.

Wang et al. beschränkten sich in der bereits zitierten Untersuchung der ICG-basierten Methoden zur TSH-Messung auf die Angabe von Sensitivität und Spezifität und berichten keine Zahlen zu positiven und negativen Vorhersagewerten (54). Kosack et al. erzielten in ihrer Untersuchung der Schnelltestmethode TSH-CHECK-1 bei einer hervorragenden Sensitivität von 100% einen ebenso guten negativ prädiktiven Wert, da es keine falsch-negativen Testergebnisse zu verzeichnen gab (49). Den positiv prädiktiven Wert berechneten die Autoren mittels bekannter Sensitivität und Spezifität für verschiedene Prävalenzen. Er erschien mit 81% zunächst sehr hoch, jedoch lag bei dem untersuchten Kollektiv eine außergewöhnlich hohe Hypothyreose-Prävalenz von 50% vor. Bei einer realistischen Prävalenz von 10% würde der positiv prädiktive Wert den Berechnungen der Autoren zufolge nur noch unzureichende 32% betragen, bei einer 5%igen Prävalenz nur noch 18%. Demnach bewerteten die Untersucher in Zusammenschau aller Testgütekriterien den TSH-CHECK-1 zum Hypothyreose-Screening als ungeeignet. Die von Takáts et al. untersuchte Blutfleck-Methode erreichte bei Festlegung des Cut-offs auf 2,5 mIU/l eine Sensitivität und Spezifität von 94 bzw. 72%. Daraus ergaben sich bei einer Hypothyreose-Prävalenz von 20% positiv und negativ prädiktive Werte von 42 bzw. 98%. Wurde der Cut-off auf einen realistischeren Wert von 4,0 mIU/l angehoben, erreichte der Test jedoch eine nur inakzeptable Sensitivität von 55% bei einer Spezifität von 91%. Daraus ergaben sich für eine Prävalenz von 20% positiv und negativ prädiktive Werte von 58 bzw. 90%.

5.5. Korrelation der untersuchten Schnelltests mit den Standardmethoden

Der für die Bewertung der hier untersuchten Schnelltestmethoden maßgebliche Vergleich der beiden Referenzverfahren ergab einen hervorragenden Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,989 (Abbildung 7). Die Korrelationskoeffizienten von TrueDX im Vergleich mit den Referenzmethoden ARCHITECT und COBAS waren mit Werten von 0,766 bzw. 0,744 deutlich schlechter (Abbildung 9 und 11). Im diagnoserelevanten Bereich (ARCHITECT: $>4,94$ mIU/l; COBAS: $>4,20$ mIU/l) waren sie mit $r = 0,339$ bzw. $r = 0,345$ inakzeptabel niedrig (Abbildung 10 und 12). Dies erklärt sich durch eine offensichtlich größere Streuung der Messergebnisse in diesem TSH-Messbereich, die in den Streudiagrammen auch klar erkennbar ist. Bei den beiden Referenzmethoden hingegen ist der Korrelationskoeffizient in diesem entscheidenden Bereich nur marginal niedriger ($r = 0,978$ vs. $0,989$) (Abbildung 7 und 8). Die Korrelation von ULTRA-TSH-CHECK-1 mit den Referenzmethoden ARCHITECT und COBAS ist mit Korrelationskoeffizienten von 0,898 bzw. 0,893 (Abbildung 13 und 15) besser als die Korrelation von TrueDX und ist im diagnoserelevanten Bereich mit 0,823 bzw. 0,842 nur geringfügig niedriger (Abbildung 14 und 16). Da die Testergebnisse des ADULT-TSH-CHECK-1 nur qualitative Aussagen über $>/ \leq 5$ mIU/l zuließen und keine quantitativen TSH-Werte lieferten, konnte bei dieser Schnelltest-Methode keine Korrelationsanalyse mit den Standardmethoden durchgeführt werden.

Zu ähnlichen Erkenntnissen gelangten Wang et al. bei der Auswertung einer quantitativen ICG-basierten TSH-Schnelltest-Methode (54). Die Gesamtkorrelation mit der Referenzmethode ergab einen guten Korrelationskoeffizienten von 0,91. Die Gruppierung der Ergebnisse in die TSH-Bereiche $0 - 4,20$ mIU/l, $4,20 - 10,0$ mIU/l und $10,0$ mIU/l – $100,0$ mIU/l ergab wesentliche schlechtere Korrelationen von 0,60; 0,15 und 0,61. Im diagnostisch relevanten Bereich ($4,20 - 10,0$ mIU/l) war die Korrelation mit einem inakzeptabel niedrigen Korrelationskoeffizienten von nur $r = 0,15$ am schlechtesten. Demnach ist festzuhalten, dass die Aussagekraft des Korrelationskoeffizienten im Vergleich mit einer Referenzmethode bei Betrachtung des gesamten Messbereichs begrenzt ist, da die Streuung im entscheidenden Cut-off-Bereich trotz guter globaler Korrelationskoeffizienten sehr hoch sein kann. Entscheidend für die Bewertung bleiben die oben diskutierten Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Wert. Daher sind die positiven Schlussfolgerungen von Lode et al. bezugnehmend auf eine sehr gute Korrelation

zwischen ihrem Mikropartikel-Assay zur quantitativen TSH-Bestimmung und der Referenzmethode kritisch zu werten (47). Die Messung ihrer TSH-Proben mittels neuem Verfahren ergab im Vergleich mit der Referenz zwar einen sehr hohen Korrelationskoeffizienten von $>0,98$, untersucht wurden jedoch nur 20 offensichtlich willkürlich ausgesuchte Referenzproben, die in einem Messbereich zwischen 1,0 und 100,0 mIU/l relativ gleichmäßig verteilt waren. Durch eine kleine Probenzahl und eine gleichmäßige Verteilung über einen großen Messbereich sind jedoch Unterschiede im Ausmaß der Streuung in Teilbereichen des Messkorridors, insbesondere im diagnoserelevanten Screening-Bereich, nicht beurteilbar. Ein so ermittelter globaler Korrelationskoeffizient lässt demnach keinen Rückschluss auf die Verlässlichkeit einer Testmethode in der klinischen Praxis zu.

5.6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass anhand der oben diskutierten Testgütekriterien alle in der vorliegenden Untersuchung geprüften TSH-Schnelltest-Methoden für ein Screening auf Hypothyreose ungeeignet sind. Aufgrund einer mangelhaften Sensitivität zeigen alle Schnelltests eine Vielzahl falsch-negativer Ergebnisse mit der Konsequenz, dass den betreffenden Patienten eine weiterführende Diagnostik sowie möglicherweise notwendige Therapien verwehrt bleiben würden. Der Zweck einer Screening-Methode, eine Krankheit möglichst sicher zu erkennen, wäre hierdurch verfehlt. Diese Einschätzung wird durch die diskutierten Voruntersuchungen vergleichbarer TSH-Schnelltest-Methoden unterstützt.

Aufgrund niedriger Sensitivität bei der Erkennung moderater TSH-Wert-Erhöhen ($\geq 3,5$ mIU/l) bewerteten Takáts et al. die von ihnen untersuchte TSH-Blutfleck-Methode als ungeeignet für ein Hypothyreose-Screening der älteren Bevölkerung. Kosack et al. beurteilten den von ihnen untersuchten TSH-CHECK-1-Test, aufgrund mangelhafter Spezifität und einer daraus resultierenden Vielzahl falsch-positiver Testergebnisse als ebenso ungeeignet für das Screening einer behandlungsbedürftigen Hypothyreose ($\text{TSH} \geq 10$ mIU/l). Wang et al. bewerten die von ihnen untersuchten ICG-basierten TSH-Schnelltest-Methoden zwar als akzeptabel, berichten aber im Widerspruch zu dieser Einschätzung von Sensitivitäten von nur 85 bzw. 88% und einer inakzeptabel hohen Streuung ihrer Messergebnisse im Vergleich zur Referenzmethode im diagnoserelevanten Bereich ($r = 0,15$).

5.7. Limitationen

ADULT-TSH-CHECK-1 stellt als qualitativer TSH-Test zur Beurteilung ob TSH über oder unter einem Cut-off-Wert von 5 mIU/l liegt, den technisch einfachstes der hier untersuchten Tests dar. Er beinhaltet die optische Ergebnis-Beurteilung einer Farb-Bande durch den Untersucher mit dem bloßen Auge. Diese optische Beurteilung des Ergebnisses einer Testkassette muss jedoch als fehleranfällig bewertet werden, da durch zum Teil schwach ausgeprägte Banden die Testergebnisse nicht immer eindeutig beurteilbar waren und die Beurteilung zudem zwangsläufig untersucher-abhängig ist. Mögliche Fehlinterpretationen der Banden könnten das Ergebnis der hier vorliegenden Untersuchung beeinflusst haben. Diese Problematik beschreiben auch Kosack et al. in der Bewertung des von ihnen untersuchten ähnlich konzipierten Tests TSH-CHECK-1, der in 27% der Fälle nur schwach ausgeprägte Farbbanden lieferte (49).

In unserer Untersuchung der drei TSH-Schnelltest-Methoden verzichteten wir auf die Verwendung der mitgelieferten Einweg-Plastik-Pipetten, da diese uns aufgrund der einfachen Verarbeitung zu ungenau erschienen. Durch Verwendung von etablierten Einkanalpipetten der Marke EPPENDORF-Research stellten wir eine exakte Probenverarbeitung sicher. Eine noch größere Ergebnisabweichung bei Verwendung der in den Test Kits enthaltenen Einwegpipetten ist nicht auszuschließen. Thematisiert wurde die Problematik der Einwegpipetten auch von Kosack et al., die über 2,3% defekter Pipetten bereits bei Lieferung der Test Kits berichteten (49).

Die methodenspezifisch unterschiedliche Beeinflussung der Testergebnisse durch Störfaktoren wie CRP, Rheumafaktor, Bilirubin, Hämoglobin, Hämatokrit, Triglyceride oder Glucose, wie in Kapitel Material und Methoden aufgeführt, kann nicht ausgeschlossen werden, da neben der TSH-Messung keine Bestimmung der genannten Faktoren stattfand. Als Hinweis auf eine besondere Störanfälligkeit der Schnelltest-Methoden kann gedeutet werden, dass beim Vergleich mit der Standardmethode ARCHITECT 9 Proben von jeder der drei Schnelltest-Methoden falsch bewertet wurden. Von diesen falsch bewerteten Proben wurden 7 falsch-negativ bewertet (mittlere Abweichung der beiden quantitativen Tests - $7,1 \pm 4,4$ mIU/l) und zwei Proben falsch positiv bewertet (mittlere Abweichung der beiden quantitativen Tests $10,2 \pm 6$ mIU/l). Beim Vergleich mit der Standardmethode COBAS wurden sogar 21 Proben von jeder der drei Schnelltestmethoden falsch bewertet. Von diesen Proben

wurden 20 falsch negativ bewertet (mittlere Abweichung der beiden quantitativen Schnelltests – $6 \pm 6,6$ mIU/l) und eine Probe falsch positiv bewertet (mittlere Abweichung der beiden quantitativen Schnelltests $11,3 \pm 6,6$ mIU/l). Das Ausmaß der beschriebenen Abweichung der quantitativen Schnelltests deutet auf einen potenziell systematischen Zusammenhang hin.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind von den zugrunde gelegten TSH-Cut-off-Bereichen abhängig die bei den verwendeten Methoden unterschiedlich waren (ARCHITECT: 4,94 mIU/l, COBAS: 4,20 mIU/l, TSH-Schnelltest-Methoden: 5,0 mIU/l). Die ermittelten Normalwerte der Standardmethoden sind abhängig von den bei der Testentwicklung untersuchten Normalkollektiven, deren klinische Charakteristika die Testergebnisse beeinflussen. Darüber hinaus sind die Testergebnisse methodenspezifisch und fallen daher bei unterschiedlichen Tests in identischen Kollektiven unterschiedlich aus. Die hier vorliegenden Ergebnisse sind daher strenggenommen nur auf Kollektive übertragbar, die im Wesentlichen den Normalkollektiven entsprechen, die bei der Entwicklung der Referenzmethoden untersucht wurden. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass der TSH-Normbereich Gegenstand aktueller Diskussion ist und eine Absenkung der oberen TSH-Referenzgrenze diskutiert wird (59, 60, 63).

Es konnte gezeigt werden, dass die Streuung der Messergebnisse der Schnelltest-Methoden in verschiedenen Messbereichen unterschiedlich ausfällt (Abbildung 8, 10, 12, 14, 16). Eine Veränderung der definierten TSH-Normgrenzen würde daher die hier ermittelte Messgenauigkeit der Schnelltests beeinflussen, sodass die Werte für Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert mutmaßlich anders ausfallen würden.

6. Zusammenfassung

Jodmangel ist weltweit die häufigste Ursache einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose), denn Jod ist das zentrale Element bei der Synthese der Schilddrüsenhormone. Der erste entscheidende Schritt zur Detektion einer Schilddrüsendysfunktion ist die Messung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), da bereits sehr geringe Veränderungen der Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) durch vielfach höhere gegensinnige Veränderungen des TSH-Spiegels beantwortet werden. TSH ist daher als sehr sensitiver und spezifischer Parameter für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion von besonderer Bedeutung. Um auch in weniger entwickelten Regionen der Welt eine adäquate Schilddrüsen-Diagnostik zu ermöglichen, bedarf es schneller und unkomplizierter Testverfahren. Solche Schnelltest-Methoden müssen einfach handhabbar sein, niedrige Kosten verursachen und eine hohe Sensitivität (Erkennung tatsächlich Erkrankter) und Spezifität (Erkennung tatsächlich Gesunder) aufweisen.

In der vorliegenden Dissertation wurden die zwei quantitativen TSH - Schnelltest-Methoden TrueDX (True Diagnostics Inc., Carlsbad, USA) und ULTRA-TSH-CHECK-1 (Veda.Lab, Alençon, Frankreich) sowie die qualitative TSH-Schnelltest-Methode ADULT-TSH-CHECK-1 (Veda.Lab, Alençon, Frankreich) auf ihre Messgenauigkeit hin überprüft. Zu diesem Zweck wurden sie mit den zwei validierten hochsensitiven Standard-Immunoassays ARCHITECT i2000sr (Abbott, Wiesbaden-Norderstedt, Deutschland) und COBAS e411 (Roche, Prenzberg, Deutschland) verglichen und ihr klinischer Nutzen zum Hypothyreose-Screening beurteilt.

Untersucht wurden Blutproben von 230 konsekutiven Patienten, die im Rahmen der spezialisierten endokrinologischen Sprechstunde der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz zwischen August 2016 und März 2017 rekrutiert wurden. Ausgewählt wurden Patienten mit mutmaßlich erhöhtem TSH-Wert entsprechend der klinischen Einschätzung unter Berücksichtigung von aktuellen oder zurückliegenden Laborbefunden, Kenntnis einer diagnostizierten Hypothyreose oder Symptomen, die für eine Hypothyreose sprachen.

Die Messwerte der beiden quantitativen Schnelltest-Methoden TrueDX und ULTRA-TSH-CHECK-1 wurden mit den Ergebnissen der Standardverfahren nach Pearson korreliert. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen $r = 0,744$ und $r = 0,898$, wobei

jedoch die Streuung der Messergebnisse mit der Höhe der TSH-Werte zunahm und die Korrelationskoeffizienten im diagnoserelevanten Bereich (TSH entsprechend ARCHITECT i2000sr >4,94 mIU/l) mit Werten zwischen $r = 0,339$ und $r = 0,842$ deutlich kleiner waren. Trotz der hohen globalen Korrelationskoeffizienten ist die Korrelation der Messergebnisse somit im entscheidenden Messbereich als ungenügend zu bewerten.

Zur weiteren vergleichenden Bewertung der untersuchten Schnelltestverfahren wurden Vierfeldertafeln erstellt und Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte wie folgt berechnet:

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)	Negativ prädiktiver Wert (%)
Referenzverfahren				
COBAS vs. ARCHITECT	98	86	73	99
Schnelltest-Methoden				
TrueDX vs. ARCHITECT	84	91	78	94
ULTRA-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT	55	99	95	85
ADULT-TSH-CHECK-1 vs. ARCHITECT	59	92	84	83

Unter Berücksichtigung aller oben gezeigten Bewertungskriterien konnte keine der untersuchten Schnelltest-Methoden überzeugen. Insbesondere die ermittelten Sensitivitäten waren nicht hoch genug für eine ausreichend sichere klinische Anwendung zum Hypothyreose-Screening, da eine zu hohe Anzahl falsch-negativer Ergebnisse den betroffenen Patienten eine weiterführende Diagnostik und möglicherweise notwendige Therapie vorenthalten würde.

7. Literaturverzeichnis

1. Lüllmann H MK, Hein L. . Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag; 2010.
2. Core Laboratory Abbott. [updated Zugriffsdatum: 25.03.2020. Available from: <https://www.corelaboratory.abbott/int/de/offerings/brands/architect/architect-i2000SR>
3. Roche Deutschland [updated Zugriffsdatum: 22.03.2020. Available from: <https://www.roche.de/diagnostics/systeme/klinische-chemie-immundiagnostik/cobas-4000-analyzer-series.html#Ihre-Vorteile-auf-einen-Blick>.
4. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(4):486-91.
5. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9821):1142-54.
6. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *The New England journal of medicine*. 2006;354(26):2783-93.
7. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine reviews*. 2009;30(4):376-408.
8. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*. 2011.
9. Hörmann R. Schilddrüsenerkrankungen: Leitfaden für Praxis und Klinik. 4. Auflage, 20052005.
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-42.
11. Hans-Christian Pape AK, Stefan Silbernagl Physiologie. Georg Thieme Verlag; 2019.
12. Barzel US. Hypothyroidism. Diagnosis and management. *Clinics in geriatric medicine*. 1995;11(2):239-49.
13. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2012;18(6):988-1028.
14. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European thyroid journal*. 2013;2(4):215-28.

15. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*. 2004;14(11):926-32.
16. Schumm-Draeger PM, Muller OA. [Hypothyroidism--diagnosis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2004;129(28-29):1570-3.
17. Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, Caraccio N, Monzani F. Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(6):2256-66.
18. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):526-34.
19. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):489-99.
20. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2003;13(8):803-10.
21. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *Jama*. 1990;263(11):1529-32.
22. Keffer JH. Preanalytical considerations in testing thyroid function. *Clinical chemistry*. 1996;42(1):125-34.
23. Ladenson PW. Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter, and thyroid cancer. *Clinical chemistry*. 1996;42(1):183-7.
24. Nicoloff JT, Spencer CA. Clinical review 12: The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(3):553-8.
25. Burger HG, Patel YC. Thyrotrophin releasing hormone--TSH. *Clinics in endocrinology and metabolism*. 1977;6(1):83-100.
26. Caron PJ, Nieman LK, Rose SR, Nisula BC. Deficient nocturnal surge of thyrotropin in central hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1986;62(5):960-4.

27. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2008;18(3):303-8.
28. Voigtlander R, Fuhrer D. [Subclinical hypothyroidism - laboratory finding or disease?]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2016;141(16):1134-6.
29. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77-83.
30. Wild D. *The Immunoassay Handbook*. 3. Auflage. Elsevier Science Publishing Company, Amsterdam, Boston, Oxford 2005, ISBN 0-08-044526-8.
31. Mahlstedt J. [Intrinsic value of a radioimmunologic TSH assay]. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 1982;21(5):164-8.
32. Zöphel K. TSH - Aktuelle Referenzbereichsdiskussion und klinische Bedeutung. *Der Nuklearmediziner*. 2005;28(1):26-32.
33. Zophel K, Pinkert J, Wunderlich G, Gruning T, Franke WG. [Can immunoradiometric measurement of thyrotropin (TSH) in human serum compete with a luminometric assay?]. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 1999;38(5):150-5.
34. Saller B, Broda N, Heydarian R, Gorges R, Mann K. Utility of third generation thyrotropin assays in thyroid function testing. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 1998;106 Suppl 4:S29-33.
35. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clinical chemistry*. 1996;42(1):164-73.
36. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, MacKenzie F, Beckett GJ, Wilkinson E. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clinical chemistry*. 1995;41(3):367-74.
37. Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, LoPresti JS, Nicoloff JT. Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;76(2):494-8.
38. Shetty KR, Duthie EH, Jr. Thyroid disease and associated illness in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*. 1995;11(2):311-25.
39. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid*. 1998;8(9):803-13.

40. Rosenbaum RL, Barzel US. Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. *Annals of internal medicine*. 1982;96(1):53-5.
41. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;29(1):63-75.
42. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *The Clinical investigator*. 1993;71(5):367-71.
43. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kilinc C, Gundogan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocrine journal*. 1996;43(6):731-6.
44. Elder J, McLelland A, O'Reilly DS, Packard CJ, Series JJ, Shepherd J. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and tri-iodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Annals of clinical biochemistry*. 1990;27 (Pt 2):110-3.
45. Okamura K, Ueda K, Sone H, Ikenoue H, Hasuo Y, Sato K, et al. A sensitive thyroid stimulating hormone assay for screening of thyroid functional disorder in elderly Japanese. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989;37(4):317-22.
46. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *Jama*. 1996;276(4):285-92.
47. von Lode P, Hagren V, Palenius T, Lovgren T. One-step quantitative thyrotropin assay for the detection of hypothyroidism in point-of-care conditions. *Clinical biochemistry*. 2003;36(2):121-8.
48. Tarkkinen P, Palenius T, Lovgren T. Ultrarapid, ultrasensitive one-step kinetic immunoassay for C-reactive protein (CRP) in whole blood samples: measurement of the entire CRP concentration range with a single sample dilution. *Clinical chemistry*. 2002;48(2):269-77.
49. Kosack CS, Page AL, Van Hulsteijn LT, Lentjes EG. TSH-CHECK-1 test: diagnostic accuracy and potential application to initiating treatment for hypothyroidism in patients on anti-tuberculosis drugs. *PLoS One*. 2012;7(3):e33704.
50. Snider DE, Jr., Castro KG. The global threat of drug-resistant tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 1998;338(23):1689-90.


51. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *The New England journal of medicine*. 1998;338(23):1641-9.
52. Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, Bayona J, Becerra MC, Singler JM, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(7):648-55.
53. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2014.; 2014.
54. Wang T, Sheng S, Ruan M, Yan J, Gu J, Jiang Y, et al. Clinical Evaluation of the Immune Colloidal Gold Method for Rapid Qualitative and Quantitative Measurement of Thyroid-Stimulating Hormone as an Assay for Hypothyroidism. *Advances in therapy*. 2016;33(11):2001-11.
55. Shoham Z, Katz E, Blickstein I, Katz Z, Zosmer A, Dgani R, et al. New immunochemical method for rapid detection of human choriogonadotropin in urine. *Clinical chemistry*. 1987;33(6):800-2.
56. Foster SA, Goode JV, Small RE. Home blood glucose monitoring. *The Annals of pharmacotherapy*. 1999;33(3):355-63.
57. Faulk WP, Taylor GM. An immunocolloid method for the electron microscope. *Immunochemistry*. 1971;8(11):1081-3.
58. Bouland DL, Doram K. Thyroid function tests--the next generation. *The Western journal of medicine*. 1994;160(3):248-9.
59. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(2):138-40.
60. Spencer CA. Subclinical Hypothyroidism and TSH - New Aspects on TSH Reference Values. Guest Lecture anlässlich der Tagung Schilddrüse Heidelberg 2003. De Gruyter 2004.

61. Wu AH. Quality specifications in thyroid diseases. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2004;346(1):73-7.
62. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000;10(3):251-9.
63. Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO, et al. 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*. 2004;42(7):824-32.
64. Ittermann T, Khattak RM, Nauck M, Cordova CM, Volzke H. Shift of the TSH reference range with improved iodine supply in Northeast Germany. *European journal of endocrinology*. 2015;172(3):261-7.
65. Zophel K, Wunderlich G, Gruning T, Koch R, Doge H, Kotzerke J. [Where does subclinical hypothyroidism start? Implications for the definition of the upper reference limit for thyroid stimulating hormone]. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2005;44(2):56-61.
66. Brochmann H, Bjoro T, Gaarder PI, Hanson F, Frey HM. Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects. A randomized study in a Norwegian rural community (Naeroy). *Acta endocrinologica*. 1988;117(1):7-12.
67. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011;21(1):5-11.
68. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(2):496-502.
69. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine*. 2000;160(11):1573-5.
70. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, Sayers A, Draman MS, Greenwood R, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA internal medicine*. 2014;174(1):32-9.
71. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(9):3562-71.
72. TrueDX Bedienungsanleitung. True Diagnostics Inc.™, 2012.
73. ULTRA-TSH-CHECK-1 Bedienungsanleitung. VEDALAB France, 2014.

74. TSH-CHECK-1 (Adult version) Bedienungsanleitung. VEDALAB France, 2013.
75. Architect TSH Bedienungsanleitung. Abbott Laboratories, 2015.
76. Cobas TSH Bedienungsanleitung. Roche Diagnostics GmbH, 2013
77. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Springer Verlag 2013.
78. Morrison AS. Screening in Chronic Disease: Oxford University Press; 1992.
79. Spix CB, Maria. Screening - part 19 of a series on evaluation of scientific publications
Dtsch Arztebl Int 2012; 109(21): 385-90; DOI: 10.3238/arztebl.2012.0385
80. Takats IK, Peter F, Rimanoczi E, Dohan O, Foldes J, Vadasz J, et al. The blood spot thyrotropin method is not adequate to screen for hypothyroidism in the elderly living in abundant-iodine intake areas: comparison to sensitive thyrotropin measurements. Thyroid. 2000;10(1):79-85.

8. Anhang

Pat.-Nr.: _____ Fam.-Nr.: _____ Serum-Nr.: _____

(Patientenaufkleber)  UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ

Tel. Patient: _____

männl. Hauptpatient gesund NGA MGA
 weibl. Angehöriger _____ MGA2 PGA
(Verwandschaftsverhältnis/ Name d. Hauptpatienten)

Alter: _____ Jahre
Gewicht: _____ kg Größe: _____ cm BMI: _____ RR: ____/____ mmHg Puls: _____ Schläge/min

Endokrine Autoimmunität	Therapie
Morbus Basedow hyperthyreot <input type="checkbox"/> seit ____ / euthyreot <input type="checkbox"/> seit ____	Methimazol / Carbimazol <input type="checkbox"/> _____ Lithium / Perchlorat / PTU <input type="checkbox"/> _____ L-T4 / T3-T4 <input type="checkbox"/> _____
Hashimoto Thyreoiditis hypothyreot <input type="checkbox"/> seit ____ / euthyreot <input type="checkbox"/> seit ____	Iodid <input type="checkbox"/> _____ SD-OP <input type="checkbox"/> am _____ Radiojodtherapie <input type="checkbox"/> am _____
Endokrine Orbitopathie <input type="checkbox"/> ja seit _____ DON: <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> gesichert <input type="checkbox"/> Z. n. ED: _____	Steroide <input type="checkbox"/> _____ Nicht-Steroidale Immunsuppr. <input type="checkbox"/> _____
Diabetes mellitus Typ 1 <input type="checkbox"/> seit ____	Insulin- <input type="checkbox"/> -pumpe _____ <input type="checkbox"/> Schema s. Rückseite
Morbus Addison <input type="checkbox"/> seit ____	<input type="checkbox"/> s.c. Basis: _____ <input type="checkbox"/> Bolus ____/____ BE
Hypopara. <input type="checkbox"/> seit ____ Hypogona. <input type="checkbox"/> seit ____	Corticoid-Substitution <input type="checkbox"/> _____

Andere Autoimmunerkrankungen	Medikamente (Wirkstoff/Dosierung)
Typ A Gastritis <input type="checkbox"/> seit ____ / Perniziosa <input type="checkbox"/> seit ____	β-Blocker: <input type="checkbox"/> _____
Zöliakie <input type="checkbox"/> seit ____	
Immunhepatitis <input type="checkbox"/> seit ____	
Neurodermitis <input type="checkbox"/> seit ____ Urtikaria <input type="checkbox"/> seit ____	
Alopecia/Psoriasis vulgaris/Vitiligo <input type="checkbox"/> seit ____	
Sicca-/Sjögren-Syndrom <input type="checkbox"/> seit ____	
Rheumatoide Arthritis <input type="checkbox"/> seit ____	
System. Lupus erythematodes <input type="checkbox"/> seit ____	

Weitere Erkrankungen / OP:	Letzter stationärer Aufenthalt:
Multiple Sklerose <input type="checkbox"/> seit _____	Station: _____ <input type="checkbox"/> am _____
OP: _____ <input type="checkbox"/> am _____	

Allergie: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein gg.: _____ Unverträglichkeiten: _____	Nikotin: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ≤ 5 Zig./d <input type="checkbox"/> 6-19 Zig./d <input type="checkbox"/> > 20 Zig./d <input type="checkbox"/> abstinent seit _____ Jahren	Pac/years _____
---	---	---------------------------

Blutentnahme/Labor:
Vollblut <input type="checkbox"/> 3x / <input type="checkbox"/> 5x 7,5 ml Serum-Monovetten <input type="checkbox"/> TSI <input type="checkbox"/> TBI <input type="checkbox"/> 1x Serum für TSH-Projekt
<input type="checkbox"/> 3 x EDTA-Monovetten / Labor Prof. Kahaly
<input type="checkbox"/> Urin für Frau Diana / Labor Prof. Kahaly

Datum: _____ Unterschrift: _____


Bitte wenden 1/2 

Abbildung 17: Muster des standardisierten Anamnesebogens Seite 1

Anamnese: (Patientendaten, bekannte. Autoimmunerkr., weitere Erkrankungen, Op's; Allergien, Symptome)

Allgemein

- | | | | |
|--|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Schwitzen | <input type="checkbox"/> Exophthalmus | <input type="checkbox"/> Kälteintoleranz | <input type="checkbox"/> ständ. Durst |
| <input type="checkbox"/> Kaltschweißigkeit | <input type="checkbox"/> Sehstörung | <input type="checkbox"/> Raynaud-Phänomen | <input type="checkbox"/> Polyurie |
| <input type="checkbox"/> Leistungsminderung | <input type="checkbox"/> Doppelbilder | <input type="checkbox"/> Magenbeschw./Sodbrennen | <input type="checkbox"/> Austrocknung (Exsikkose) |
| <input type="checkbox"/> Müdigkeit | <input type="checkbox"/> Schwindel | <input type="checkbox"/> Übelkeit/Erbrechen | <input type="checkbox"/> Muskelschwäche |
| <input type="checkbox"/> Abgeschlagenheit | <input type="checkbox"/> Kollapsneigung | <input type="checkbox"/> Salzhunger | <input type="checkbox"/> Muskelkrämpfe |
| <input type="checkbox"/> Schwäche | <input type="checkbox"/> Prät. Myxödem | <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit | <input type="checkbox"/> Pruritus genitalis (Juckreiz) |
| <input type="checkbox"/> Vergesslichkeit | <input type="checkbox"/> Struma | <input type="checkbox"/> Gewichtszunahme | <input type="checkbox"/> Lichtscheu |
| <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen | <input type="checkbox"/> Haarausfall | <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust | <input type="checkbox"/> Angstzustände |
| <input type="checkbox"/> Lymphknotenschwellung | <input type="checkbox"/> Trockene Augen | <input type="checkbox"/> Leber, Gallenblase, Nieren | <input type="checkbox"/> Depressionen |
| <input type="checkbox"/> Fieber | <input type="checkbox"/> Trockener Mund | <input type="checkbox"/> GIT (Obstipation, Diarrhö) | <input type="checkbox"/> Sport |
| <input type="checkbox"/> Herzrasen | <input type="checkbox"/> Trockene Haut | <input type="checkbox"/> Hypoglykämien | <input type="checkbox"/> Rauchen/Alkohol |
| <input type="checkbox"/> Unruhe | <input type="checkbox"/> Haut (Exantheme, Schuppen) | <input type="checkbox"/> Menopause/Menarche | <input type="checkbox"/> Pubertas praecox/tarda |
| <input type="checkbox"/> Fingertremor | <input type="checkbox"/> Gerötete Haut | <input type="checkbox"/> Gelenksbeschwerden | |
| | <input type="checkbox"/> Schmetterlingserythem | <input type="checkbox"/> Osteoporose | |
| | <input type="checkbox"/> Hyperpigmentation (Braunfärb. der Haut) | <input type="checkbox"/> Polyarthritis | |

Sonstiges:

Beruf:

Familienanamnese:	Name	Erkrankung	Telefonnr.
Eltern:	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
Großeltern	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
Geschwister Anzahl: ____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
Kinder Anzahl: ____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

Vorgehen:

WV:

Abbildung 18: Muster des standardisierten Anamnesebogens Seite 2

PATIENTENINFORMATION

TSH-BESTIMMUNG MIT HERKÖMMLICHEN UND NEUEN METHODEN

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin,

Sie leiden an einer Schilddrüsenerkrankung und werden in der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz behandelt. Im Zuge dieser Behandlung wird eine Reihe an Daten erhoben und Ihnen wird Blut zur Untersuchung abgenommen. Da viele Aspekte Ihrer Erkrankung noch nicht geklärt sind und von internationalen Experten diskutiert werden, betreiben wir in dem endokrinologischen Labor der Universitätsmedizin Mainz intensive Forschungsprojekte. Für unser aktuelles Projekt „TSH-Bestimmung mit herkömmlichen und neuen Methoden“ (TSH-Projekt) würden wir gerne Ihr Blut-Überschussmaterial (Blut, welches im Zuge der normalen Behandlung entnommen wurde und für Ihre weitere Behandlung nicht mehr benötigt wird) verwenden.

Die Freigabe Ihres Blut-Überschussmaterials zu Verwendung im TSH-Projekt ist freiwillig. Ihr Blut-Überschussmaterial wird nur verwendet, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zu erwarten, zurücknehmen.

Sie werden durch die Freigabe Ihres Blut-Überschussmaterials keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Im Zuge des TSH-Projekts vergleichen wir verschiedene Methoden den TSH-Wert zu bestimmen. Der TSH-Wert ist ein sehr wichtiger Blutwert, um Schilddrüsen Erkrankungen festzustellen. Die Ergebnisse des TSH-Projekts führen möglicherweise in Zukunft dazu, dass der TSH-Wert schneller gemessen werden kann und Schilddrüsen Erkrankungen einfacher festgestellt werden können. Wenn Sie Ihr Blut-Überschussmaterial freigeben, bestehen für Sie keine außergewöhnlichen Risiken, wir verwenden nur Ihr Überschussmaterial.

Version 2.0 vom 29.04.2016

Abbildung 19: Muster der Patienteninformation Seite 1

Das Blut-Überschussmaterial wird im Forschungslabor der endokrinologischen Ambulanz verarbeitet und aufbewahrt. Wenn Sie Ihr Blut-Überschussmaterial doch nicht mehr zur Verfügung stellen wollen, können die Proben auf Ihren Wunsch hin jederzeit vernichtet werden.

Für die wissenschaftliche Auswertung werden Daten zu Ihrer Krankheitsgeschichte (zum Beispiel an welcher Erkrankung Sie genau leiden) gespeichert. Dies erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form. Alle Personen, die Zugang zu den Daten haben, sind der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Die Daten werden ausschließlich im Forschungslabor der endokrinologischen Ambulanz gespeichert (maximal 10 Jahre) und ausgewertet. Eine Weitergabe und/oder Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgt nur in pseudonymisierter Form.

Das TSH-Projekt wird durch einen Pharmakonzern finanziell unterstützt. Im Gegenzug erhält dieser die ausgewerteten Daten in pseudonymisierter Form.

Bei Rückfragen:

Universitätsmedizin Mainz

i. A. Prof. Dr. [REDACTED]

Abbildung 20: Muster der Patienteninformation Seite 2

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG
PROJEKT: TSH-BESTIMMUNG MIT HERKÖMMLICHEN UND NEUEN METHODEN

Name, Vorname des Patienten: _____

Geburtsdatum: _____

Adresse: _____

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass mein sogenanntes **Blut-Überschussmaterial** (bereits abgenommenes Blut, welches nach den vorgesehenen Untersuchungen übrig ist) für das TSH-Projekt (TSH-Bestimmung mit herkömmlichen und neuen Methoden) im endokrinologischen Labor der Universitätsmedizin Mainz weiterverwendet werden darf. Ich bin darüber informiert, dass die Freigabe meines Blut-Überschussmaterials freiwillig ist. Ich kann jederzeit auch ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile mein Einverständnis (mündlich oder schriftlich) zurücknehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass zum Zweck der Dokumentation Einsicht in meine Krankenakte genommen wird und, dass meine personenbezogenen, für das Projekt notwendigen Daten im endokrinologischen Labor gesammelt und in pseudo-anonymisierter Form gespeichert werden. Alle Personen, die Zugang zu den Daten haben, sind der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Publikationen und/oder eine Weitergabe der Daten erfolgen nur anonymisiert.

Die Lagerung der Proben erfolgt in den Räumen des endokrinologischen Labors (Dauer 10 Jahre). Ich bin darüber informiert worden, dass ich das Recht auf jederzeitige Vernichtung der Probe habe.

Ich bestätige, dass mir eine Kopie der Patienteninformation und Patienten-Einwilligungserklärung ausgehändigt wurde. Ich wurde ausführlich und verständlich über das TSH-Projekt, sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite des Projekts aufgeklärt. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation und der Einverständniserklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit mit dem Projektleiter, Herrn Prof. [REDACTED] über das Projekt zu sprechen und alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Mir ist bekannt, dass ich bei weiteren Fragen jederzeit mit dem Projektleiter sprechen kann. Ich habe keinerlei weitere Fragen und mein Einverständnis bedarf keiner weiteren Bedenkzeit.

Arzt: _____
 (Unterschrift)

Datum: __/__/____

 (in Druckschrift)

Patient: _____
 (Unterschrift)

Datum: __/__/____

 (in Druckschrift)

Abbildung 21: Muster der Einwilligungserklärung