

SPINA Thyr

Kurzreferenz

SPINA (Struktur-Parameter-Inferenz-Ansatz) ist ein Verfahren zur Berechnung konstanter Strukturparameter endokriner Regelkreise aus gemessenen Hormonspiegeln.

Als erste Anwendung wurde eine Methode zur Berechnung der maximalen Schilddrüsen-Sekretionsleistung und der Summenaktivität der peripheren 5'-Dejodinase aus einmalig gemessenen TSH-, FT₄- und FT₃-Spiegeln entwickelt (SPINA Thy).r).

Unter Anwendung eines kybernetischen Modells des Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreises lassen sich aus den gemessenen Hormonspiegeln von Probanden oder Patienten konstante Übertragungsparameter der zugrundeliegenden Informationsverarbeitungsstruktur errechnen.

Derzeit lassen sich mit der Methode zwei Größen errechnen:

1. Die T₄-Sekretionsleistung der Schilddrüse bestimmt sich nach

$$G_T = \frac{\beta_T (D_T + [TSH])(1 + K_{41}[TBG] + K_{42}[TBPA])[FT_4]}{\alpha_T [TSH]} \quad (1)$$

aus den gemessenen Werten für TSH, FT₄ und Plasmaeiweißen. Wird statt freiem T₄ das gesamte Thyroxin gemessen vereinfacht sich der Ausdruck zu

$$G_T = \frac{\beta_T (D_T + [TSH])[T_4]}{\alpha_T [TSH]} \quad (2)$$

Aus den Ergebnissen einer Probandenstudie ergibt sich ein vorläufiger Referenzbereich für G_T von 1,41 – 8,67 pmol/sec.

2. In ähnlicher Weise läßt sich die Summenaktivität der peripheren 5'-Dejodinase nach

$$G_D = \frac{\beta_{31} (K_{M1} + [FT_4]) (1 + K_{30}[TBG]) [FT_3]}{\alpha_{31} [FT_4]} \quad (3)$$

aus FT₃-, FT₄- und TBG-Spiegel bzw. nach

$$G_D = \frac{\beta_{31} (K_{M1} + [FT_4]) [T_3]}{\alpha_{31} [FT_4]} \quad (4)$$

aus FT₄- und totalem T₃-Spiegel errechnen. Der vorläufige Referenzbereich liegt bei 20,4 – 39,4 nmol/sec.

Die folgenden Konstanten werden von den Gleichungen verwendet:

Symbol	Bedeutung	Wert
α_T	Verdünnungsfaktor für Thyroxin (Kehrwert des scheinbaren Verteilungsvolumens)	0,1 l ⁻¹
β_T	Clearance-Exponent für T ₄	1,1 * 10 ⁻⁶ sec ⁻¹
D_T	EC ₅₀ für TSH	2,75 mU/l
K_{41}	Dissoziationskonstante T ₄ -TBG	2 * 10 ¹⁰ l/mol
K_{42}	Dissoziationskonstante T ₄ -TBPA	2 * 10 ⁸ l/mol
α_{31}	Verdünnungsfaktor für T ₃	0,026 l ⁻¹
β_{31}	Clearance-Exponent für T ₃	8 * 10 ⁻⁶ sec ⁻¹
K_{M1}	Dissoziationskonstante der Typ-I-Dejodinase	5 * 10 ⁻⁷ mol/l
K_{30}	Dissoziationskonstante T ₃ -TBG	2 * 10 ⁹ l/mol

Mit Ausnahme von TSH, das in mU/l angegeben wird, werden alle Hormonspiegel in mol/l erwartet und müssen ggf. vorher umgerechnet werden. Die für verschiedene Plattformen verfügbaren Rechenprogramme erledigen diese Umwandlung aus gebräuchlichen Maßeinheiten bereits automatisch.

In einer prototypischen diagnostischen Anwendung behauptete sich TSH als sensitivster Parameter zur Evaluation der Schilddrüsenfunktion, während sich G_T und G_D als spezifischste Verfahren für die Diagnostik verschiedener Schilddrüsenerkrankungen (Struma nodosa, autonomes Adenom, Thyreoiditis de Quervain und Hashimoto-Thyreoiditis) erwiesen. Diese Tendenz zeigt sich sowohl, wenn der Entscheidung konventionelle Referenzbereiche auf der Basis von 95%-Toleranzintervallen zugrundegelegt werden als auch bei Interpretation von ROC-Kurven:

Sensitivität	TSH	FT4	FT3	GT [~]	GD [~]
Struma diffusa¹	0,08 (0,03–0,13)	0,08 (0,03–0,13)	0,04 (0–0,08)	0,04 (0–0,08)	0,06 (0,02–0,11)
Autonomie	0,79 (0,7–0,87)	0,24 (0,16–0,32)	0,31 (0,22–0,40)	0,69 (0,60–0,77)	0,15 (0,09–0,22)
de Quervain	0,33 (0,24–0,42)	0,11 (0,05–0,17)	0,11 (0,05–0,17)	0,22 (0,14–0,30)	0,11 (0,05–0,17)
Struma nodosa	0,36 (0,27–0,45)	0,03 (0–0,06)	0,12 (0,06–0,19)	0,31 (0,22–0,4)	0,21 (0,13–0,29)
Basedow	0,64 (0,55–0,73)	0,50 (0,41–0,59)	0,45 (0,36–0,55)	0,64 (0,55–0,73)	0,13 (0,07–0,20)
Hashimoto	0,54 (0,44–0,63)	0,31 (0,22–0,40)	0,10 (0,04–0,16)	0,46 (0,36–0,56)	0,20 (0,12–0,28)
Spezifität ²	TSH	FT4	FT3	GT [~]	GD [~]
Alle Diagnosen	0,97 (0,94–1,00)	0,98 (0,96–1,00)	0,97 (0,94–1,00)	0,98 (0,96–1,00)	0,98 (0,96–1,00)

Spezifität ³	TSH	FT4	FT3	GT [~]	GD [~]
Struma diffusa	0,71 (0,62–0,79)	0,88 (0,82–0,94)	0,87 (0,80–0,93)	0,74 (0,66–0,83)	0,91 (0,86–0,97)
Autonomie	0,81 (0,74–0,89)	0,90 (0,85–0,96)	0,91 (0,85–0,96)	0,84 (0,77–0,91)	0,93 (0,88–0,98)
de Quervain	0,75 (0,67–0,83)	0,89 (0,83–0,95)	0,89 (0,83–0,95)	0,78 (0,70–0,86)	0,92 (0,87–0,97)
Struma nodosa	0,76 (0,68–0,84)	0,87 (0,81–0,94)	0,89 (0,83–0,95)	0,79 (0,72–0,87)	0,93 (0,88–0,98)
Basedow	0,78 (0,70–0,86)	0,92 (0,87–0,97)	0,92 (0,87–0,97)	0,82 (0,75–0,89)	0,92 (0,87–0,97)
Hashimoto	0,76 (0,68–0,84)	0,89 (0,84–0,96)	0,89 (0,82–0,95)	0,80 (0,72–0,87)	0,92 (0,87–0,97)

LR ₊ ²	TSH	FT4	FT3	GT [~]	GD [~]
Struma diffusa	2,91 (0,68–12,52)	4,37 (0,83–23,05)	1,52 (0,27–8,60)	2,23 (0,33–15,21)	3,41 (0,60–19,50)
Autonomie	28,29 (9,19–87,11)	12,91 (3,00–55,6)	10,97 (3,33–36,15)	36,90 (9,23–147,5)	8,23 (1,8–37,7)
de Quervain	11,89 (3,64–38,84)	5,94 (1,22–29)	3,96 (1,01–15,57)	11,89 (3,64–38,84)	5,94 (1,22–29)
Struma nodosa	12,80 (3,95–41,53)	1,37 (0,15–12,45)	4,46 (1,17–17,01)	16,46 (3,92–69,18)	11,15 (2,54–48,84)
Basedow	22,70 (7,29–70,65)	26,75 (6,59–108,6)	16,21 (5,1–51,56)	34,05 (8,49–136,57)	7,30 (1,56–34,14)
Hashimoto	19,21 (6,11–60,37)	16,46 (3,92–69,18)	3,57 (0,88–14,41)	24,69 (6,05–100,72)	10,70 (2,43–47,13)

LR ₋ ²	TSH	FT4	FT3	GT [~]	GD [~]
Struma diffusa	0,94 (0,55–1,64)	0,94 (0,80–1,1)	0,99 (0,82–1,19)	0,98 (0,64–1,48)	0,95 (0,84–1,08)
Autonomie	0,21 (0,17–0,26)	0,77 (0,7–0,86)	0,71 (0,64–0,79)	0,32 (0,27–0,37)	0,86 (0,78–0,96)
de Quervain	0,69 (0,55–0,85)	0,91 (0,86–0,95)	0,91 (0,82–1,02)	0,79 (0,66–0,96)	0,91 (0,78–1,05)
Struma nodosa	0,66 (0,55–0,85)	0,99 (0,75–1,32)	0,90 (0,7–1,16)	0,71 (0,49–1,02)	0,81 (0,72–0,9)
Basedow	0,37 (0,28–0,51)	0,51 (0,42–0,62)	0,56 (0,51–0,62)	0,37 (0,29–0,48)	0,88 (0,76–1,01)
Hashimoto	0,47 (0,46–0,49)	0,71 (0,69–0,72)	0,93 (0,9–0,96)	0,55 (0,53–0,56)	0,82 (0,79–0,84)

AUC	TSH	FT4	FT3	GT [~]	GD [~]
Struma diffusa	0,58 (0,37–0,79)	0,64 (0,43–0,83)	0,58 (0,36–0,79)	0,60 (0,39–0,80)	0,60 (0,39–0,82)
Autonomie	0,96 (0,86–1,00)	0,57 (0,32–0,83)	0,61 (0,33–0,86)	0,93 (0,79–1,00)	0,58 (0,30–0,84)
de Quervain	0,46 (0,06–0,90)	0,74 (0,29–1,00)	0,52 (0,09–0,94)	0,57 (0,14–0,96)	0,70 (0,23–1,00)
Struma nodosa	0,73 (0,52–0,91)	0,50 (0,27–0,73)	0,65 (0,35–0,88)	0,69 (0,48–0,87)	0,58 (0,28–0,85)
Basedow	0,85 (0,63–1,00)	0,82 (0,57–0,98)	0,82 (0,57–0,98)	0,85 (0,63–1,00)	0,51 (0,21–0,82)
Hashimoto	0,90 (0,67–1,00)	0,70 (0,32–0,98)	0,53 (0,11–0,92)	0,93 (0,73–1,00)	0,59 (0,15–0,95)

Π_{max}	TSH	FT4	FT3	GT \sim	GD \sim
Struma diffusa	0,33 (0,22 – 0,44) [1,1 mU/l]	0,38 (0,27 – 0,49) [1,2 ng/dl]	0,34 (0,23 – 0,45) [3,1 pg/ml]	0,34 (0,24 – 0,44) [5,4 pmol/s]	0,38 (0,27 – 0,49) [27 nmol/s]
Autonomie	0,8 (0,72 – 0,87) [0,32 mU/l]	0,35 (0,22 – 0,48) [1,2 ng/dl]	0,38 (0,25 – 0,51) [3,3 pg/ml]	0,841 (0,78 – 0,90) [7,6 pmol/s]	0,34 (0,23 – 0,45) [36 nmol/s]
de Quervain	0,25 (0,08 – 0,42) [1,7 mU/l]	0,49 (0,33 – 0,65) [1,2 ng/dl]	0,32 (0,15 – 0,49) [3,1 pg/ml]	0,32 (0,22 – 0,42) [7,6 pmol/s]	0,44 (0,27 – 0,61) [26 nmol/s]
Struma nodosa	0,48 (0,38 – 0,58) [0,56 mU/l]	0,24 (0,13 – 0,37) [1,2 ng/dl]	0,33 (0,20 – 0,46) [3,3 pg/ml]	0,49 (0,38 – 0,60) [5,4 pmol/s]	0,30 (0,17 – 0,43) [30 nmol/s]
Basedow	0,62 (0,51 – 0,73) [0,56 mU/l]	0,54 (0,43 – 0,65) [1,2 ng/dl]	0,54 (0,42 – 0,66) [3,3 pg/ml]	0,65 (0,55 – 0,75) [6,2 pmol/s]	0,33 (0,19 – 0,47) [32 nmol/s]
Hashimoto	0,67 (0,55 – 0,79) [2,4 mU/l]	0,46 (0,31 – 0,61) [1,0 ng/dl]	0,30 (0,14 – 0,46) [2,7 pg/ml]	0,69 (0,58 – 0,80) [2,0 pmol/s]	0,33 (0,18 – 0,48) [35 nmol/s]

d_{min}	TSH	FT4	FT3	GT \sim	GD \sim
Struma diffusa	0,60 (0,49 – 0,71) [1,1 mU/l]	0,54 (0,38 – 0,70) [1,2 ng/dl]	0,59 (0,42 – 0,76) [3,1 pg/ml]	0,61 (0,51 – 0,71) [5,4 pmol/s]	0,55 (0,44 – 0,66) [27 nmol/s]
Autonomie	0,16 (0,02 – 0,3) [0,32 mU/l]	0,58 (0,38 – 0,78) [1,2 ng/dl]	0,55 (0,34 – 0,76) [3,3 pg/ml]	0,14 (0,01 – 0,27) [7,6 pmol/s]	0,62 (0,41 – 0,83) [34 nmol/s]
de Quervain	0,71 (0,37 – 1,05) [1,7 mU/l]	0,43 (0,14 – 0,72) [1,2 ng/dl]	0,62 (0,28 – 0,96) [3,1 pg/ml]	0,62 (0,30 – 0,94) [4,0 pmol/s]	0,47 (0,15 – 0,79) [26 nmol/s]
Struma nodosa	0,46 (0,29 – 0,63) [0,56 mU/l]	0,72 (0,54 – 0,90) [1,2 ng/dl]	0,61 (0,39 – 0,83) [3,3 pg/ml]	0,45 (0,34 – 0,56) [5,4 pmol/s]	0,64 (0,43 – 0,85) [30 nmol/s]
Basedow	0,31 (0,11 – 0,51) [0,56 mU/l]	0,40 (0,23 – 0,57) [1,2 ng/dl]	0,39 (0,21 – 0,57) [3,3 pg/ml]	0,29 (0,10 – 0,48) [6,2 pmol/s]	0,61 (0,38 – 0,84) [32 nmol/s]
Hashimoto	0,27 (0,03 – 0,51) [2,4 mU/l]	0,46 (0,19 – 0,73) [1,0 ng/dl]	0,64 (0,30 – 0,94) [2,7 pg/ml]	0,26 (0,09 – 0,43) [2,0 pmol/s]	0,62 (0,31 – 0,93) [35 nmol/s]

Anmerkungen: ¹Die Struma diffusa als morphologische Diagnose wurde hier nur der Vollständigkeit halber angegeben.

²Differenzierung gegen Normalregulation. ³Differenzierung zwischen den einzelnen Differentialdiagnosen.

Die Maßzahlen wurden aus den Werten von 107 Normalpersonen und 163 Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Erkrankungen und Funktionsstörungen der Schilddrüse ermittelt (49 mit Struma diffusa, 29 mit Autonomie, 9 mit Thyreoiditis de Quervain, 39 mit Struma nodosa, 22 mit M. Basedow und 13 mit Hashimoto-Thyreoiditis).

Literatur

Dietrich, J. W., M. R. Fischer, J. Jauch, E. Pantke, R. Gärtner und C. R. Pickardt (1999). "SPINA-THYR: A novel systems theoretic approach to determine the secretion capacity of the thyroid gland." *European Journal of Internal Medicine* 10 (Suppl. 1) (May 1999): S34.

Dietrich, J. W., A. Tesche, C. R. Pickardt und U. Mitzdorf (2002). Fractal Properties of the Thyrotropic Feedback Control: Implications of a Nonlinear Model Compared with Empirical Data. In: *Cybernetics and Systems 2002*. R. Trappl (Hrsg.). Vienna.

Weitere Informationen und Berechnungsprogramme sind im Internet verfügbar:

<http://spina.medical-cybernetics.de>

<http://link.medinn.med.uni-muenchen.de/spina/>