
Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause

**Analyse
der Schilddrüsendaten
einer universitären nuklearmedizinischen
Einrichtung mit angeschlossener Therapiestation**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Arina Zenk, geboren 09.01.1989 in Frankfurt/Oder
aus Rostock

Rostock, 2014

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. C. Schümichen,
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität Rostock
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. G. Kirsch
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität Greifswald
3. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. K. Hauenstein
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universität Rostock

Datum der Einreichung: 29. September 2014

Datum der Verteidigung: 16. September 2015

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einführung	8
1.1 Epidemiologie benigner Schilddrüsenerkrankungen allgemein	8
1.1.1 Hyperthyreose	8
1.1.2 Hypothyreose	10
1.2 Ätiologie und Pathogenese der Struma	10
1.3 Ätiologie und Pathogenese von Schilddrüsenautonomen	11
1.4 Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen	12
1.4.1 Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)	13
1.4.2 Schilddrüsenszintigrafie	14
1.5 Zielsetzung	17
2 Patienten und Methodik	18
2.1 Patienten und Untersuchungszeitraum	18
2.2 Methodik	18
2.2.1 Erhobene Daten	18
2.2.2 Referenzbereiche	19
2.2.3 Statistische Auswertung	19
3 Ergebnisse	21
3.1 Ergebnisevaluation	21
3.2 Häufigkeit von Strumen mit und ohne Autonomienachweis	22
3.2.1 Struma mit Nachweis einer Schilddrüsenautonomie	22
3.2.2 Struma ohne Autonomienachweis	27
3.3 Korrelationsbetrachtungen	30
3.3.1 Vergleich der TSH-Werte bei Strumen mit und ohne Autonomie	30
3.3.2 Vergleich TcTU und TcTUs bei Strumen mit und ohne Autonomie	31
3.3.3 Korrelation von TcTU und TSH	31
3.3.4 Zusammenhang Autonomie und Iodversorgung	38
3.4 Häufigkeiten weiterer Schilddrüsendiagnosen	42
3.4.1 Morbus Basedow/Immunhyperthyreose	42

Inhaltsverzeichnis

3.4.2 Hashimoto-Thyreoiditis	43
3.4.3 Funktionell, morphologischer Schilddrüsennormalbefund	44
3.4.4 Sonstige Schilddrüsenbefunde	45
4 Diskussion	46
4.1 Prävalenz von Strumen mit und ohne Autonomie	46
4.2 Prävalenz von Autonomien mit euthyreoter Stoffwechsellage	53
4.3 Abhängigkeit von TcTU und TSH	56
5 Schlussfolgerung	62
6 Zusammenfassung	63
Literaturverzeichnis	65
Thesen	
Selbstständigkeitserklärung	
Danksagung	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Entwicklungsstadien der manifesten Hyperthyreose (COOPER ET AL. 2012)	9
Abb. 2: Ätiologie Struma, modifiziert nach HÖRMANN 1998	10
Abb. 3: Schilddrüsenbefunde vor therapeutischer Intervention	21
Abb. 4: Anteil der Strumapatienten mit und ohne Autonomie am Gesamtkollektiv (n=612/778)	22
Abb. 5: Häufigkeit und Art der Autonomie (n=370)	23
Abb. 6: TcTU und TcTUs bei Autonomiepatienten zur Radioiodtherapie (n=341)	24
Abb. 7: Zeitliche Vorstellung der Patienten mit prätherapeutischem TcTUs < 0,6 % zur RIT über den betrachteten Zeitraum (n=33)	25
Abb. 8: Verlaufskontrolle nach RIT bei Autonomiepatienten mit prätherapeutischem TcTU < 0,6 % (n=9)	26
Abb. 9: Überweisungsindikationen von Autonomiepatienten (n=593)	27
Abb. 10: Überweisungsindikation Struma mit Euthyreose und ohne Autonomie (n=282)	29
Abb. 11: Abhängigkeit von TSH in Bezug auf Struma mit und ohne Autonomie (n=612)	30
Abb. 12: Autonomie, Vergleich Korrelation TcTU/TSH nativ (n=163/370) vs. exogen supprimiert (n=207/370)	33
Abb. 13: Struma, Vergleich Korrelation TcTU/TSH nativ (n=139/174) vs. exogen supprimiert (n=35/174)	33
Abb. 14: TcTU/TSH bei Struma (n=139) - vs. Autonomiepatienten (n=163), n=302	34

Abb. 15: TcTUs/TSHs bei Struma (n=35) - vs. Autonomiepatienten (n=207), n=242	35
Abb. 16: Vergleich TcTU-Anteile von Struma- (n=139) und Autonomiepatienten (n=163) bei nativer Stoffwechsellage, n=302	35
Abb. 17: Vergleich TcTUs-Anteile von Struma- (n=35) und Autonomiepatienten (n=207) bei exogener Suppression, n=242	36
Abb. 18: Vergleich Anzahl TcTU und TcTUs bei Autonomiepatienten (n=370)	37
Abb. 19: Vergleich Anzahl Strumapatienten ohne Autonomie hinsichtlich TcTU und TcTUs (n=174)	38
Abb. 20: Iodidausscheidung im Urin, Vergleich der prozentualen Anteile von Struma- und Autonomiepatienten (n=525)	39
Abb. 21: Iodidausscheidung im Urin ($\mu\text{g/l}$), Vergleich nativ hyperthyreoter und exogen supprimierter Autonomiepatienten	41
Abb. 22: Weitere Schilddrüsenerkrankungen, Häufigkeitsverteilung (n=166)	42
Abb. 23: M. Basedow, Überweisungsindikationen (n=215)	43
Abb. 24: Altersstruktur von Strumapatienten mit und ohne Autonomie (n=612) ...	50
Abb. 25: Stoffwechsellagen bei Autonomiepatienten im Vergleich	54
Abb. 26: Vergleich TcTUs-Werte unterschiedlicher Kliniken hinsichtlich funktioneller Relevanz der Autonomie (BECKER 1995)	59

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Qualitätskriterien für TSH-Assays gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DIETLEIN ET AL. 2007).....	14
Tab. 2: Ursachen pathologischer TSH-Werte, modifiziert nach HEROLD 2011	14
Tab. 3: Indikationen zur Schilddrüsenszintigrafie gemäß den Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DIETLEIN ET AL. 2003).....	15
Tab. 4: Suppressionsschemata gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DIETLEIN ET AL. 2003)	16
Tab. 5: Irrtumswahrscheinlichkeiten zur Beurteilung der Signifikanz (KUNDT ET AL. 2010).....	20
Tab. 6: Interpretation des Korrelationskoeffizienten r (KRENTZ 2002)	20
Tab. 7: Überweisungsindikationen von Strumapatienten mit und ohne Autonomie, zzgl. Vorstellung zur Erfolgskontrolle (n=612+263).....	29
Tab. 8: Stoffwechsellage mit und ohne L-Thyroxin-Prämedikation bei Strumapatienten mit und ohne Autonomie (n=612)	31
Tab. 9: Korrelation TcTU/TSH und TcTUs/TSHs (n=544)	32
Tab. 10: WHO-Kriterien der Iodversorgung, basierend auf der Iodidausscheidung im Urin bei Schulkindern > 6 Jahre, gemäß World Health Organization 2007	40
Tab. 11: Gegenüberstellung der eigenen Arbeit und ausgewählten Vergleichsarbeiten	53
Tab. 12: Vergleich TcTU und TcTUs bei Strumapatienten mit und ohne Autonomie, n=544	57

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BG-ROI	Background-Region of Interest
chron.	chronisch
DD	Differentialdiagnose
FNP	Feinnadelpunktion
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
KNUK	Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock
m	männlich
M.	Morbus
n	Anzahl
Prämed.	Prämedikation
RIT	Radioiodtherapie
ROI	Region of Interest
SD	Schilddrüse
supp.	supprimiert
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
Tc-99m	Technetium-99m

Abkürzungsverzeichnis

TcTU	Technetium-99m-Thyreoidea-Uptake
TcTUs	Technetium-99m-Thyreoidea-Uptake unter L-Thyroxin-Prämedikation
Tg-Ak	Antikörper gegen Thyreoglobulin
TGP	Total Goiter Prevalence
TPO-Ak	Antikörper gegen die thyreoidale Peroxidase
TRAK	Antikörper gegen den TSH-Rezeptor
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TSHs	TSH unter L-Thyroxin-Prämedikation
V.a.	Verdacht auf
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach

1 Einführung

1.1 Epidemiologie benigner Schilddrüsenerkrankungen allgemein

Schilddrüsenerkrankungen zählen zu den häufigsten endokrinen Krankheitsbildern in Deutschland (REINCKE 2013) mit steigender Prävalenz bei zunehmendem Alter (MAHATO ET AL. 2013). Größten Anteil daran hat die endemische Struma - die iodinduzierte, sicht- oder tastbare Vergrößerung der Schilddrüse. Der Begriff endemisch impliziert, dass innerhalb einer bestimmten Region in über 10 % der Grundgesamtheit langfristig eine Erkrankung auftritt. Unterschiedlichen Studien zufolge kommt die Struma in Deutschland regions- und altersabhängig bei 10 bis 50 % der Bevölkerung vor (HEHRMANN 1998, BRAUER ET AL. 2004), einige Arbeiten beschreiben Häufigkeiten bis zu 60 % (MEISINGER ET AL. 2012). Gemäß der *Papillon-Studie* aus dem Jahr 2004 hat jeder dritte Bundesbürger zwischen 18 und 65 Jahren eine Struma (REINERS ET AL. 2004). Die zweithäufigste Schilddrüsenerkrankung nach der endemischen Struma stellt die Schilddrüsenautonomie dar, welche gleichzeitig auch die häufigste Ursache für eine Hyperthyreose in Deutschland ist.

Generell sind Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen häufiger als bei Männern, das Verhältnis richtet sich nach der jeweiligen Schilddrüsenpathologie (GESSL ET AL. 2012). Aufgrund häufig festgestellter pathologischer Schilddrüsenbefunde im Rahmen von Screeninguntersuchungen von bisher Schilddrüsengesunden ist eine hohe Dunkelziffer auffälliger Befunde als wahrscheinlich anzunehmen (GNARINI ET AL. 2013).

1.1.1 Hyperthyreose

In Deutschland wird der Anteil der Hyperthyreosen auf 1 – 2 % der Bevölkerung geschätzt, wobei etwa die Hälfte durch Autonomien, die andere Hälfte durch Immunhyperthyreosen (Synonyme: M. Basedow, Autoimmunhyperthyreose) bedingt ist (BAENKLER ET AL. 2001). Fortbestehende Iodmangelzustände können knotige Umbauvorgänge innerhalb einer anfänglich bestehenden Struma diffusa auslösen. Durch weiteres Fortschreiten der nodösen Umwandlung entstehen funktionell

autonome, szintigrafisch warme Areale, welche aufgrund multipler Mutationen auf Molekularebene vom TSH-Regelkreis entkoppelt sind. Die Inzidenz für das Auftreten einer manifesten Hyperthyreose bei bisher asymptomatischen, laborchemisch euthyreoten Strumapatienten mit einer Autonomie beträgt 5 % pro Jahr (SCHUMM-DRAEGER 2005).

Die Immunhyperthyreose vom Typ M. Basedow tritt bei 0,1 – 2 % der Bevölkerung auf. Vor allem Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr sind betroffen. Generell kann die Erkrankung in jedem Lebensalter vorkommen, jedoch mit einer deutlichen Geschlechtspräferenz zugunsten der Frauen, welche bis zu fünfmal häufiger betroffen sind als Männer (HÖRMANN 1998, MENCONI ET AL. 2014).

Der Morbus Basedow zählt zu den Autoimmunkrankheiten. Eine genetische Prädisposition hinsichtlich des vermehrten Vorkommens einiger humaner Leukozytenantigene (HLA-DQA1*0501 und HLA-DR3) sowie ein mögliches, bislang unbekanntes auslösendes Agens werden für die Entstehung verantwortlich gemacht. Durch Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK), welche man bei dem Verdacht auf einen M. Basedow laborchemisch bestimmt, kommt es durch die schilddrüsenstimulierende Wirkung zur Entwicklung der Hyperthyreose (HEROLD 2011) (Abb. 1).

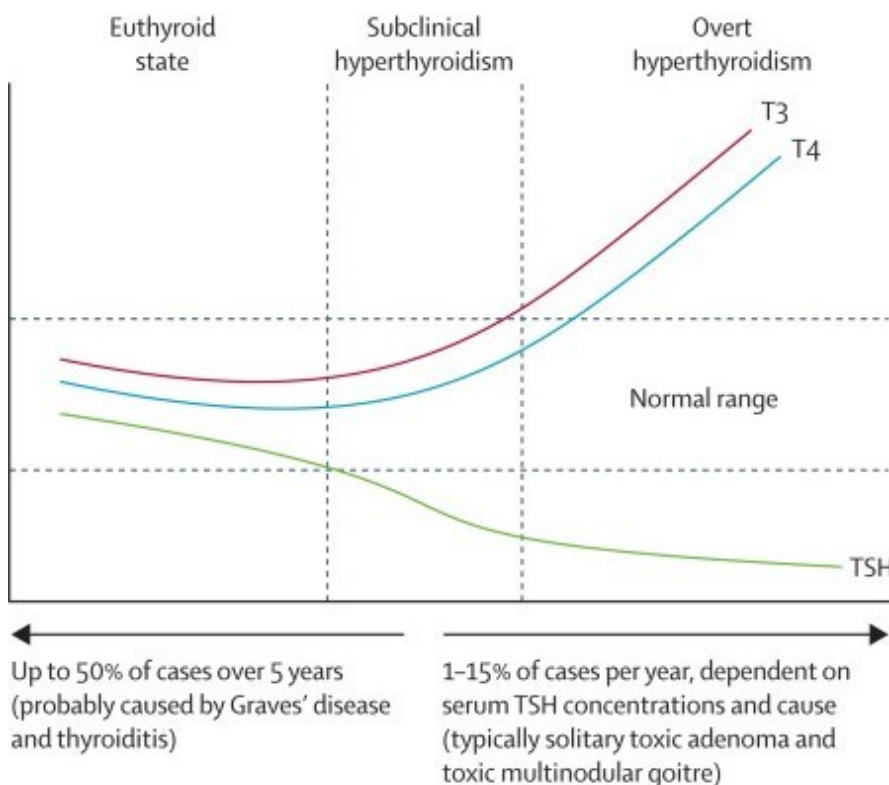


Abb. 1: Entwicklungsstadien der manifesten Hyperthyreose (COOPER ET AL. 2012)

1.1.2 Hypothyreose

Die Häufigkeit der Hypothyreose wurde möglicherweise bislang aufgrund der hohen Prävalenz iodmangelassoziierter Krankheiten in Deutschland unterschätzt. Circa 1 – 3 % der Bevölkerung haben eine manifeste Hypothyreose, bei 6 – 10 % kann eine subklinische Hypothyreose nachgewiesen werden, welche definiert ist als eine TSH-Erhöhung bei noch kompensierter Hormonsynthese (HÖRMANN 1998). Die häufigste Ursache einer Hypothyreose bei ausreichender Iodversorgung ist die Thyreoiditis Hashimoto (CATUREGLI ET AL. 2014), welche gleichzeitig auch zu den häufigsten endokrinen Autoimmunerkrankungen zählt. Auch hier ist eine Autoimmunreaktion ursächlich, ausgelöst durch Autoantikörpern gegen die Thyreoperoxidase (TPO-Ak) und das Thyreoglobulin (Tg-Ak). Es gibt nur wenige Daten zur Prävalenz der Hypothyreose in Europa. Die größte epidemiologische Studie zu diesem Thema ist die *Wickham-Studie* aus England, worin gezeigt werden konnte, dass Frauen insgesamt 8 – 10-mal häufiger erkranken als Männer. Frauen unter 60 Jahren waren in 6 % betroffen, bei > 60-jährigen waren es 7 – 10 %, bei Frauen > 75 Jahre sogar 20 %. Insgesamt konnte bei 7,5 % der Gesamtbevölkerung eine subklinische Hypothyreose diagnostiziert werden, bei 1,9 % wurde sie als manifest eingestuft (TUNBRIDGE ET AL. 1977).

1.2 Ätiologie und Pathogenese der Struma

Die Struma ist mit Abstand die häufigste Schilddrüsenerkrankung in Deutschland und Mitteleuropa (SPINAS ET AL. 2011). In über 90 % der Fälle ist chronischer Iodmangel als ursächlich anzusehen (HEHRMANN 1998). Die Entstehung einer Iodmangelstruma beruht auf zwei Mechanismen: Zum einen führt unzureichende Iodzufuhr zu einer verminderten Bildung der Schilddrüsenhormone T3 und T4, was wiederum über eine verminderte Rückkopplungshemmung zur vermehrten Ausschüttung von TRH aus dem Hypothalamus mit kompensatorischer TSH-Mehrsekretion führt. Die Folge ist eine Proliferation der Thyreozyten und das damit vermehrte diffuse Wachstum der Schilddrüse (SPINAS ET AL. 2011). Ein weiterer Ansatzpunkt, welcher in den letzten Jahren immer mehr an Gewicht gewonnen hat, bezieht sich auf die Beeinflussung intrathyroidaler Wachstumsfaktoren, u.a. EGF, IGF-1, TGF- β , durch ein unterschiedlich hohes Iodangebot (GÄRTNER 2004) sowie die Sensibilisierung der Thyreozyten auf die wachstumsfördernde Wirkung von TSH in Iodmangelsituationen

(HÖRMANN 1998). Nur ein sehr geringer Anteil der Strumen (ca. 10 %) ist nicht endemischer Natur (Abb. 2).

häufig (ca. 90 %)	seltener	sehr selten
<ul style="list-style-type: none">•alimentärer Iodmangel	<ul style="list-style-type: none">•SD-Autonomie•M. Basedow•Hashimoto-Thyreoiditis•Thyreoiditiden•Tumor, Zysten•Schwangerschaft•Medikamente (Thyreostatika, Lithium)	<ul style="list-style-type: none">•u.a.:•angeborene Enzymdefekte•TSH-Rezeptormutationen•Schilddrüsenhormonresistenz•TSH-produzierender Hypophysentumor•Riedel-Struma•Akromegalie•Hodentumore•Amyloidose•Nahrungsfaktoren (Nitrat, Perchlorat)•Selen-, Zinkmangel

Abb. 2: Ätiologie Struma, modifiziert nach HÖRMANN 1998

Diesem Anteil der nicht endemischen Strumen ist gemein, dass im Wesentlichen eine normale Hormonsynthese aufgrund unterschiedlicher Ursachen eingeschränkt oder behindert ist und daraus eine Schilddrüsenvolumenzunahme bei übergeordneter TSH-Sekretion erfolgt. Diskutiert wird eine genetische Variable, da die Inzidenz bei Kindern, deren Eltern an einer Struma erkrankt waren, erhöht ist (BRAUER ET AL. 2004).

1.3 Ätiologie und Pathogenese von Schilddrüsenautonomen

Schilddrüsenautonomen werden in die Gruppe der Hyperthyreosen eingeordnet. Anders als der M. Basedow entstehen sie aufgrund einer endogenen Überaktivität des Schilddrüsenorgans bei kompletter Entkopplung des autonomen Gewebes vom Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis.

Als ursächlich angesehen werden Mutationen in den Gensequenzen vom TSH-Rezeptor sowie in verschiedenen G-Proteinen, welche in der Gesamtheit zur unabhängigen TSH-Stimulierung und damit zur Aktivierung des Rezeptors und der nachgeschalteten Signalkette führen. Das wiederum zieht eine funktionelle Autonomie der mutierten Thyreozyten nach sich (HÖRMANN 1998). Da hierzulande Autonomen etwa die Hälfte aller Hyperthyreosen ausmachen und im Gegensatz dazu

in ausreichend iodversorgten Gebieten die Immunhyperthyreose im Vordergrund steht (BAENKLER ET AL. 2001), wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Iodmangel und Autonomieprävalenz angenommen (VANDEVEN ET AL. 2014). Man unterscheidet zwischen kompensierter und dekomensierter Autonomie: Macht das autonome Schilddrüsengewebe nur einen geringen Anteil der Gesamtmasse aus ($< 3\%$), geht zwar ein gewisser Anteil der Hormonproduktion von ihr aus, was wiederum TSH in geringem Ausmaß senken kann, doch die Hauptfunktion wird weiterhin von ausreichend vorhandenem gesunden Schilddrüsengewebe übernommen – die Stoffwechselfunktionslage bleibt kompensiert. Nehmen das autonome Gewebe und die davon produzierte Hormonmenge weiter zu und übersteigt es eine kritische Grenze, sodass die physiologische Hormonmenge überschritten wird, spricht man von einer dekomensierten bzw. manifesten Schilddrüsenautonomie. Nicht immer muss dieser Prozess fortlaufend voranschreiten. Autonome Areale können in unterschiedlichen Stadien und Aktivitätszuständen verharren oder sich sogar zurückbilden (BAENKLER ET AL. 2001). Verlaufskontrollen bei subklinischen Hyperthyreosen werden daher dringend empfohlen (INTENZO ET AL. 2011, TAN ET AL. 1997). Die Menge der autonom produzierten Schilddrüsenhormone ist abhängig von der Masse des autonomen Schilddrüsengewebes und der Höhe der Iodzufuhr. So kann die Schilddrüse unter chronischem Iodmangel zwar deutlich an Volumen zunehmen jedoch die untere TSH-Grenze der Euthyreose nicht unterschritten werden. Erst exogener Iodexzess, beispielsweise durch Kontrastmittel, iodhaltige Nahrungsmittel oder Medikamente wie z.B. Amiodaron, bewirkt den Umschwung in die hyperthyreote Stoffwechselfunktionslage (HEROLD 2011). Demzufolge ist es erst mit einer Suppressionsszintigrafie möglich, eine Autonomie sicher auszuschließen, indem sie bei normwertigem oder subnormalem TSH demaskiert wird (MELLER ET AL. 1999).

1.4 Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen

Zur sicheren Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen ist eine komplexe Diagnostik notwendig (PELI ET AL. 2012, WIENHOLD ET AL. 2013). Zu dieser zählen, neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung, die Bestimmung richtungsweisender Laborparameter (TSH, fT3, fT4) sowie spezifische Antikörperbestimmungen (TRAK, TPO-Ak, Tg-Ak) zum Ausschluss oder Nachweis spezieller Pathologien. Des Weiteren nimmt die Sonografie der Schilddrüse eine wichtige Rolle in der

Übersichtsdiagnostik ein. Durch sie können Größe und Binnenstruktur beurteilt sowie fokale Veränderungen und Schilddrüsenknoten dargestellt werden. Weiterhin ist eine Unterscheidung zwischen fokaler und diffuser Schilddrüsenpathologie möglich (STRITTMATTER ET AL. 1989). Die nachfolgende Szintigrafie ermöglicht die Differenzierung warmer und kalter Knoten, die Uptake-Messung sowie den Nachweis von mehranreichernden Arealen (DD SD-Autonomie) und ektop gelegenem Schilddrüsengewebe. Zur Beurteilung der Dignität von Schilddrüsenknoten ist die Feinnadelpunktion mit Gewinnung einer Aspirationszytologie das wichtigste Hilfsmittel (GÄRTNER 2004, HEHRMANN 1998, HÖRMANN 1998, SPINAS ET AL. 2011, MATTHEY-GIE ET AL. 2014).

Die für diese Arbeit wichtigsten diagnostischen Methoden werden im Folgenden kurz vorgestellt.

1.4.1 Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)

Die Bestimmung des basalen TSH (mU/l) mit Hilfe eines TSH-Assays ist eine sensitive Methode zur Bestimmung der Schilddrüsenfunktionslage und ist damit zum Ausschluss primärer Funktionsstörungen wie Hyper- oder Hypothyreosen geeignet (GÄRTNER 2004, SPINAS ET AL. 2011, HÖRMANN 1998). Bei auffälligem TSH-Wert ist eine Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone (fT3 und fT4) indiziert (BOMELI ET AL. 2010): Laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DIETLEIN ET AL. 2003) sollte bei subnormalem ($< 0,4$ mU/l) oder supprimiertem ($< 0,1$ mU/l) TSH-Wert die Bestimmung von fT3 und fT4 erfolgen, während bei erhöhtem basalen TSH-Wert ($> 4,0$ mU/l) die alleinige fT4-Diagnostik ausreicht (GRUNENWALD ET AL. 2014). Die Qualitätskriterien der TSH-Diagnostik sind in Tab. 1 (S. 14) aufgeführt.

1 Einführung

Tab. 1: Qualitätskriterien für TSH-Assays gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DIETLEIN ET AL. 2007)

-
- Funktionelle Assaysensitivität (TSH-Konzentration bei VK ≤ 20 %): $< 0,1$ mU/l.
 - Messung von WHO- oder Medical Research Council (MRC) Standards mit ± 5 % des erwarteten Wertes.
 - Sichere Trennung von euthyreoten und hyperthyreoten Patientenkollektiven (Überlappung < 1 %).
 - Kein Highdose-hook-Effekt bis zu einer TSH-Konzentration von 300 mU/l.
 - Parallelität von Verdünnungskurven von Patientenserum zur Standardkurve (± 10 %).
 - Kreuzreaktion mit anderen Glykoproteinen (LH, FSH, hCG) $< 0,01$ %
-

In Tab. 2 sind mögliche Ursachen für eine Abweichung vom TSH-Normbereich aufgelistet.

Tab. 2: Ursachen pathologischer TSH-Werte, modifiziert nach HEROLD 2011

TSH erhöht	TSH erniedrigt
- Primäre Hypothyreose (thyroegen)	- Hyperthyreose bei SD-Autonomie, M. Basedow, iodinduziert
- Sekundäre hypophysäre Hypothyreose (extrem selten)	- Medikamente (u.a. L-Thyroxin)
	- Sekundäre hypophysäre Hypothyreose (sehr selten)

Studien machen darauf aufmerksam, dass sich der TSH-Wert mit dem Alter verändert: Mit zunehmendem Patientenalter steigt der mittlere TSH sowie die 97,5-Perzentile signifikant an ($p < 0,001$), während sich die 2,5-Perzentile in untere Bereiche verschiebt. Dahingehend diskutieren die Autoren über eine Anpassung des Referenzbereiches bei Patienten > 70 Jahren, zur Verhütung unnötiger Therapien (VADIVELLO ET AL. 2013).

1.4.2 Schilddrüsenszintigrafie

Die Schilddrüsenszintigrafie ist ein fester Bestandteil in der Differentialdiagnostik von Schilddrüsenknoten und dient dem Ausschluss oder Nachweis von Autonomien. Nach

erster Einschätzung der Dignität und Verteilung von Schilddrüsengewebe durch die Sonografie (YANG ET AL. 2013) gibt die Szintigrafie Aufschluss über die Topografie und die Funktionslage von Schilddrüsenbefunden (SPINAS ET AL. 2011, HEHRMANN 1998, GÄRTNER 2004) und kann mit laborchemisch bestimmten Schilddrüsenwerten wie TcTU, TSH und fT3/fT4 korreliert werden (HAPPEL ET AL. 2013). Die Sonografie allein ist trotz guter Einschätzung der Echogenität nicht für die Autonomiediagnostik geeignet, da diese lediglich auf regressive Organveränderungen schließen lässt (BECKER ET AL. 1986). Die Indikationen zur Schilddrüsenszintigrafie sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Allerdings ist auch die szintigrafische Bildgebung nicht für jede Schilddrüsenpathologie die Diagnostik der Wahl: Sie bietet sehr variable Ergebnisse bei akuten und chronischen Entzündungsreaktionen, Knoten < 1 cm werden nicht mit Sicherheit detektiert und zystische Veränderungen werden in mehr als der Hälfte der Fälle besser durch die Sonografie dargestellt (BRUNETON ET AL. 1999). Nicht indiziert ist die Schilddrüsenszintigrafie außerdem bei jugendlichen Patienten mit einer euthyreoten Struma diffusa. Strikte Kontraindikationen stellen Schwangerschaft und Stillzeit dar (HÖRMANN 1998). Trotz hoher Sensitivität und Spezifität ist auch die Szintigrafie hinsichtlich quantitativer Schilddrüsenparameter subjektiven Einflüssen ausgesetzt und ist damit eine vom Untersucher abhängige Methode (SOELBERG ET AL. 2014, HUANG ET AL. 2013).

Tab. 3: Indikationen zur Schilddrüsenszintigrafie gemäß den Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DIETLEIN ET AL. 2003)

-
- Tastbare und/oder sonografisch abgrenzbare Herdbefunde (Knoten ≥ 1 cm)
 - V.a. fokale und diffuse Autonomie bei manifester oder latenter Hyperthyreose
 - Diagnostisch unklare Fälle in der Abklärung M. Basedow gegen chronisch lymphozytäre Thyreoditis
 - Nach Radioiodtherapie zur Dokumentation des Therapieerfolges
 - Ggf. im Verlauf unbehandelter autonomer Adenome
-

1.4.2.1 Durchführung

In der Regel wird die Schilddrüsenszintigrafie mit dem Radiopharmakon Tc-99m-Pertechnetat durchgeführt, welches eine Halbwertszeit von ca. 6 Stunden hat und somit nur eine geringe Strahlenbelastung erzeugt. Man injiziert eine vorgegebene

Aktivität von Tc-99m-Perthchnetat (< 75 MBq) nach vorheriger Kalibrierung mit einem Aktivimeter und misst anschließend die verbleibende Spritzenaktivität zurück. Die Szintigrafie erfolgt mittels Gammakamera. Durch die Messung der Injektionsstelle für 10 – 15 Sekunden kann man nennenswerte paravasale Aktivitäten ausschließen bzw. berücksichtigen. Die Tc-99m-Perthchnetatanreicherung erreicht nach ca. 15 – 25 Minuten die Plateauphase, währenddessen die Szintigrafie der Schilddrüse erfolgt (MAHLSTEDT ET AL. 1989, DIETLEIN ET AL. 2007).

Zur Quantifizierung erfolgt die Berechnung der prozentualen Tc-99m-Perthchnetat-Aufnahme in die Schilddrüse, der sogenannte Technetium-Uptake (TcTU, %). Dies geschieht mit Hilfe einer an die Schilddrüse angepassten Region of Interest (ROI) sowie einer ROI zur Hintergrundkorrektur (BG-ROI) (KÖBBERLING ET AL. 1990, HAMPEL 2000).

$$TcTU (\%) = (Impulse (SD-ROI) - Impulse (BG-ROI)) / (Nettoimpulse Spritze) \times 100$$

1.4.2.2 Suppressionsszintigrafie

Die Indikation zur Suppressionsszintigrafie ist bei Verdacht auf eine Schilddrüsenautonomie (fokal oder diffus) mit euthyreoter Stoffwechselfunktionslage und nicht supprimiertem basalem TSH gegeben (GÄRTNER 2004, ELSER ET AL. 1999, KREISIG ET AL. 1990b). Effektive Suppressionsschemata sind in Tab. 4 aufgeführt.

Tab. 4: Suppressionsschemata gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DIETLEIN ET AL. 2003)

-
- 60 – 100 µg Liothyronin (T3) tgl. über 6 – 10 Tage
 - 150 – 200 µg Levothyroxin (T4) tgl. über 14 Tage
 - 2 µg Levothyroxin pro kg Körpergewicht tgl. über 4 – 6 Wochen
-

Die weitere Durchführung der Suppressionsszintigrafie unterscheidet sich nicht vom Ablauf der Nativen. Mit Hilfe der Bestimmung des Tc-99m-Uptakes unter Suppressionsbedingungen (TcTUs) erfasst man die Menge des autonomen Gewebes. Das Prinzip beruht auf der exogenen Unterdrückung gesunden Schilddrüsenorgewebes: Durch medikamentöse Gabe von Schilddrüsenhormonen wird die hemmende Rückkopplung auf die Produktion von TSH verstärkt, gesundes Schilddrüsenorgewebe erscheint supprimiert. Auf diese Weise können Areale, die von

der TSH-Regulierung entkoppelt sind, demaskiert werden und isoliert zur Darstellung kommen (HEROLD 2011). Die Suppressionsszintigrafie ist eine sensitive Methode zur Risikostratifizierung bei einer spontanen oder iodinduzierten Hyperthyreose, zur Evaluation des Zielgewebes vor einer Radioiodtherapie und zur Abschätzung des Therapieerfolges nach definitiver Therapie (MELLER ET AL. 1999). Da ein großer Anteil von Autonomien primär eine euthyreote Stoffwechsellage aufweist, ist die Suppressionsszintigrafie in der Erstdiagnostik von Schilddrüsenautonomien unverzichtbar (BECKER ET AL. 1986).

Bei der Festlegung des funktionell relevanten TcTUs-Grenzwertes gibt es unterschiedliche Auffassungen: Er kann, wie in Abb. 26 (S. 59) dargestellt, regional zwischen 0,6 und 2 % schwanken (BECKER 1995).

Als funktionell relevant wurden bisher auf jeden Fall Autonomien mit einem TcTUs > 2 % angesehen (GÄRTNER 2004), durch exogene Iodzufuhr konnte auch bei einem TcTUs > 1,5 % eine hyperthyreote Stoffwechsellage ausgelöst werden (HEROLD 2011). Wie die eigenen Ergebnisse zeigen, werden selbst bei niedrigeren TcTUs-Grenzwerten Hyperthyreosen beobachtet.

1.5 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, erhobene Schilddrüsendaten einer universitären nuklearmedizinischen Einrichtung mit angeschlossener Therapiestation zu analysieren und das Vorkommen von Strumen mit und ohne Autonomienachweis unter nachfolgenden Aspekten genauer zu betrachten.

Es sollte untersucht werden, ob Autonomien ausnahmslos mit einer hyperthyreoten Stoffwechsellage einhergehen, bzw. ob TSH-Werte im Referenzbereich ein sicheres Ausschlusskriterium darstellen. Zur Bearbeitung dieser Frage wurden die TSH-Werte sowie die freien Hormonkonzentrationen (fT3 und fT4) von Autonomiepatienten berücksichtigt.

Des Weiteren sollte der Frage nachgegangen werden, welche Aussagekraft der Tc-99m-Suppressionsuptake für die funktionelle Relevanz einer Autonomie hat und inwieweit ein Normalbereich bis 2 %, welcher vor ca. 25 Jahren festgelegt wurde, heute noch seine Gültigkeit hat.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten und Untersuchungszeitraum

In die retrospektive Analyse flossen Daten von 778 Patienten ein, die im Zeitraum von Januar 2011 bis April 2012 in die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock aufgrund eines auffälligen Schilddrüsenbefundes überwiesen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bekanntem Schilddrüsenkarzinom sowie Patienten, die zur posttherapeutischen Erfolgskontrolle vorstellig wurden.

Hauptaugenmerk galt 612 Strumapatienten, von denen, neben 242 Patienten mit einer endemischen Struma, bei 370 Patienten zusätzlich eine Schilddrüsenautonomie diagnostiziert wurde. Dieses Patientenkollektiv (n=612) wurde im zweiten Teil der Arbeit hinsichtlich Korrelation von TcTU- und TSH-Werten näher beleuchtet.

Das Gesamtkollektiv (n=778) setzte sich aus 573 Frauen (73,7 %) und 205 Männern (26,3 %) im Alter zwischen 17 und 99 Jahren zusammen. Zwei Abweichungen von der Altersstruktur waren festzustellen: ein 2 Jahre altes Kind mit dem Verdacht auf eine familiäre Knotenstruma und ein 9-jähriges Kind mit Verdacht auf einen kalten Knoten.

2.2 Methodik

2.2.1 Erhobene Daten

Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock entnommen und statistisch erfasst.

Folgende Daten wurden für die Auswertung herangezogen:

- | | |
|----------------------------|---------------------------|
| - Name | - Szintigrafiebefund |
| - Geburtsdatum | - TcTU/TcTUs (%) |
| - Geschlecht | - TSH/TSHs (mU/l) |
| - Datum der Vorstellung | - fT3, fT4 (pmol/l) |
| - Schilddrüsenmedikation | - TRAK (IU/l) |
| - Schilddrüsenvolumen (ml) | - TPO (U/ml) |
| - Schallmuster/Echogenität | - Tg-Ak (U/ml) |
| - Autonomieform | - Iodid Urin/Serum (µg/l) |

2.2.2 Referenzbereiche

Die Hormon- und Antikörperbestimmungen wurden im klinikeigenen Labor durchgeführt, wobei folgende Referenzbereiche verwendet wurden:

TSH	Normbereich 0,27 – 4,20 mU/l
fT3	Normbereich 3,13 – 6,76 pmol/l
fT4	Normbereich 11,8 – 24,6 pmol/l
TcTU	Normbereich < 2 % Graubereich 0,6 – 2 %
TRAK	Normbereich ≤ 1,5 U/l
TPO-Ak	Normbereich ≤ 60,0 U/ml
Tg-Ak	Normbereich ≤ 60,0 U/ml
Iodidausscheidung im Urin	Normbereich 100 – 300 µg/l

Unkritisch wurde ein TcTUs-Wert < 0,6 % angesehen, TcTUs > 2 % galt als erhöht. Werte zwischen 0,6 % und 2 % wurden als im Graubereich liegend eingestuft.

2.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung sowie das Erstellen aller Tabellen und Diagramme erfolgten mit Hilfe des Computerprogramms *Excel 2013*. Zur Darstellung der untersuchten Parameter wurden Standardkenngrößen der deskriptiven Statistik verwandt. Zur Berechnung von Mittelwerten und Medianen fand ebenfalls das Programm *Excel 2013* Anwendung. Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Tests für zwei unabhängige Stichproben mit Hilfe des Statistikprogrammes *IBM SPSS Statistics 20*, ebenso die Errechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

Die Beurteilung der Signifikanz erfolgte nach den in Tab. 5 dargestellten Irrtumswahrscheinlichkeiten:

Tab. 5: Irrtumswahrscheinlichkeiten zur Beurteilung der Signifikanz (KUNDT ET AL. 2010)

Irrtumswahrscheinlichkeit p	> 0,05	≤ 0,05	< 0,01	< 0,001
Bedeutung	nicht signifikant	signifikant	sehr signifikant	hoch signifikant

Die Interpretationen der errechneten Korrelationskoeffizienten r wurden in Tab. 6 zusammengefasst.

Tab. 6: Interpretation des Korrelationskoeffizienten r (KRENTZ 2002)

Korrelationskoeffizient, r	Interpretation
≤ 0,21	sehr geringe Korrelation
≤ 0,51	geringe Korrelation
≤ 0,71	mittlere Korrelation
≤ 0,91	hohe Korrelation
> 0,91	sehr hohe Korrelation

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisevaluation

Im Zeitraum Januar 2011 bis April 2012 (16 Monate) wurden insgesamt 778 Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen zur Diagnostik und Therapie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock vorstellig. Für die weitere Auswertung unberücksichtigt und nur zur Vervollständigung der Daten im jeweiligen Abschnitt erwähnt blieben Patienten, die sich im oben genannten Zeitraum zur posttherapeutischen Erfolgskontrolle vorstellten.

Den Hauptteil (47,6 %) der Patienten stellte die Gruppe der Schilddrüsenautonomien dar (n=370/778), gefolgt von der Patientengruppe mit Struma diffusa oder nodosa bei euthyreoter Stoffwechselfunktionslage unter Ausschluss einer Autonomie mit 31,1 % (n=242/778), die M. Basedow-Gruppe mit 17,2 % (n=134/778) sowie die kleinere Gruppe der Hashimoto-Thyreoiditis mit 1,2 % (n=9/778). Weitere Diagnosen, die aufgrund geringer Fallzahlen nicht in die Auswertung miteinbezogen wurden, machten zusammengefasst einen Anteil von 1,4 % der Patienten (n=11/778) aus, siehe Seite 43. Bei 1,5 % der Patienten wurde ein funktioneller und morphologischer Normalbefund der Schilddrüse erhoben (n=12/778). Die Ergebnisse sind in Abb. 3 zusammengefasst.

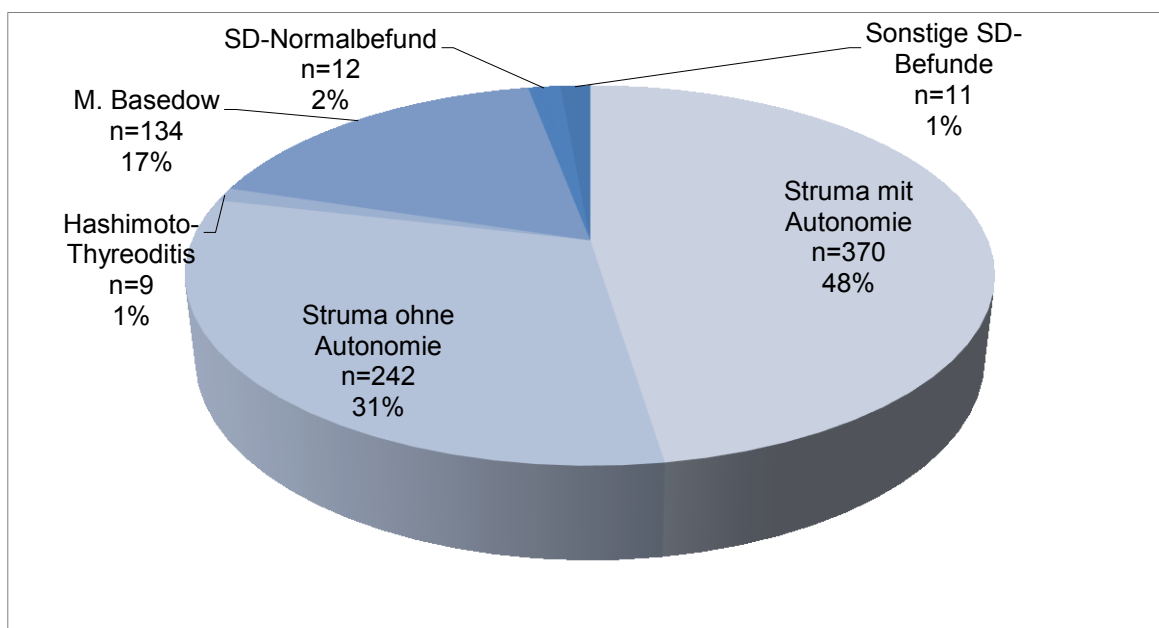


Abb. 3: Schilddrüsenbefunde vor therapeutischer Intervention

3.2 Häufigkeit von Strumen mit und ohne Autonomienachweis

Strumapatienten mit und ohne Autonomie machten insgesamt einen Anteil von 78,7 % des Gesamtpatientenkollektivs aus (n=612/778). Bei 370 der 778 Patienten ließ sich eine Autonomie nachweisen (47,6 %), bei 242 der 778 Patienten wurde eine Struma diffusa bzw. nodosa mit Euthyreose bei Ausschluss einer Autonomie diagnostiziert (31,1 %) (Abb. 4).

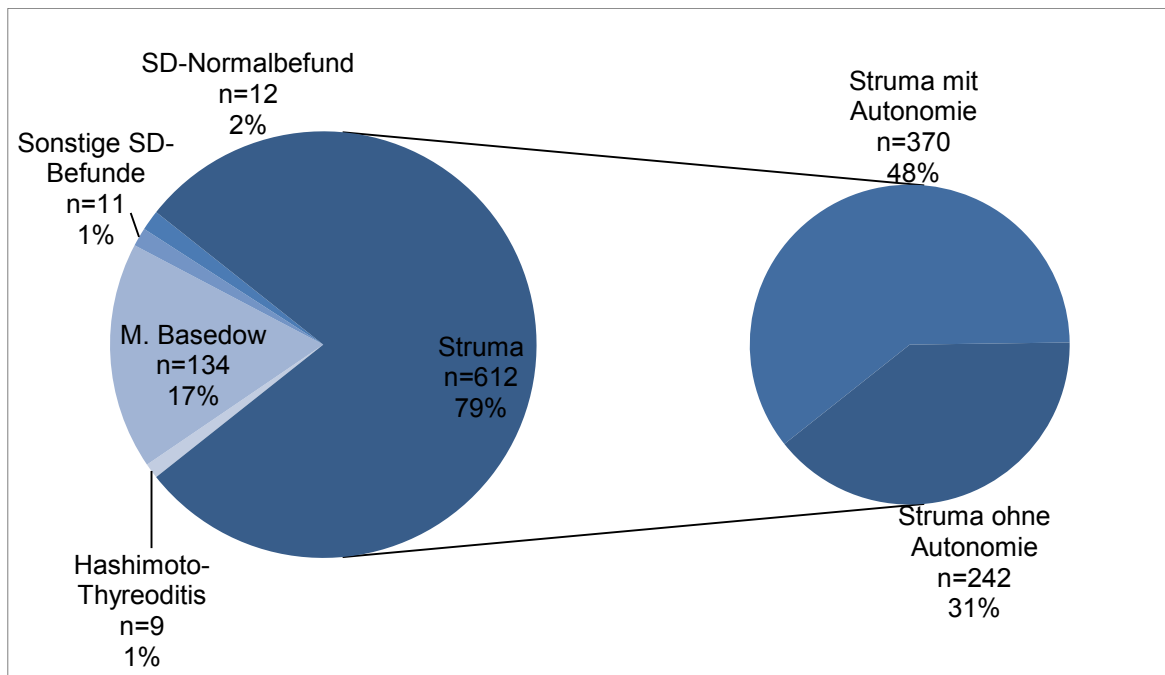


Abb. 4: Anteil der Strumapatienten mit und ohne Autonomie am Gesamtkollektiv (n=612/778)

3.2.1 Struma mit Nachweis einer Schilddrüsenautonomie

3.2.1.1 Häufigkeit und Altersstruktur

Die 370 Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie setzten sich aus 271 Frauen (73,2 %) und 99 Männern (26,8 %) zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 67,2 Jahre, mit einem Median von 69 Jahren und einer Altersspannweite von 20 bis 99 Jahren.

3.2.1.2 Art der Autonomie

Der Häufigkeit nach konnten die Autonomiepatienten nachfolgenden Diagnoseuntergruppen zugeordnet werden (Abb. 5, S. 23): Die multifokalen Autonomien dominierten mit 64,0 % (n=237/370) vor den multifokal-disseminierten

Autonomien mit 11,9 % (n=44/370) und den unifokalen Autonomien mit 13,8 % (n=51/370). Bei 6,8 % der Patienten (n=25/370) wurde die Diagnose einer unifokal-disseminierten Autonomie gestellt. Nur 13 Patienten (3,5 %) konnten bei Zustand nach medikamenteninduzierter Hyperthyreose bei der Erstvorstellung noch keiner Autonomiegruppe zugeordnet werden.

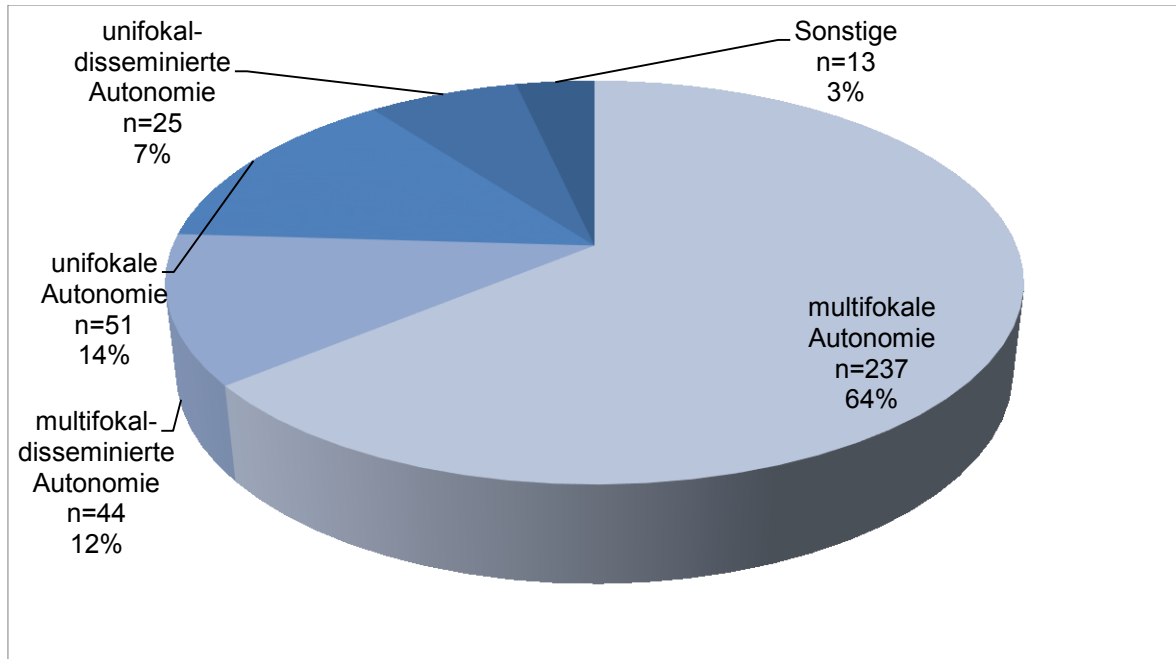


Abb. 5: Häufigkeit und Art der Autonomie (n=370)

Das Schilddrüsenvolumen der Patienten mit einer Autonomie lag durchschnittlich bei 34,05 ml (\pm 25,29) mit einem Median von 27,00 ml und einer Spannweite von 8,00 ml bis 238,00 ml.

163 der 370 Patienten (44,1 %) wurden unter nativen Stoffwechselbedingungen szintigrafiert und ein mittlerer TcTU von 1,78 % (\pm 1,29) mit einer Spannweite von 0,10 – 8,20 % gefunden. Die restlichen 207 der 370 Autonomiepatienten (55,9 %) erhielten eine L-Thyroxin-Prämedikation, der mittlere TcTUs dieses Patientenkollektivs wurde mit 1,09 % (\pm 0,84), bei Werten zwischen 0,2 – 6,50 %, bestimmt (Tab. 9, S. 32).

3.2.1.3 Überweisungsindikation: Radioiodtherapie

Im zuvor genannten Zeitraum von 16 Monaten wurden 341 der 370 Patienten mit vordiagnostizierter Autonomie zur Radioiodtherapie einbestellt, einschließlich 4 Patienten zur mehrmaligen RIT. In die für die Durchführung einer RIT

3 Ergebnisse

vorgeschriebene TSH - Suppression wurden 195 der 341 Patienten (57,2 %) mit einer L-Thyroxin-Prämedikation gebracht. Die restlichen 146 Patienten (42,8 %) waren auch ohne medikamentöse Vorbehandlung TSH-supprimiert.

Von den 341 radioiodtherapierten Patienten lagen die TcTU- bzw. TcTUs-Werte bei 74,8 % der Patienten (n=255/341) im Graubereich (0,6 – 2,0 %), bei nur 15,5 % (n=53/341) war der Tc-99m-Perchnetatuptake > 2 %, 33 der 341 Patienten (9,7 %) wurden bei Tc-99m-Uptakes unterhalb des Graubereichs (TcTU < 0,6 %) einer Radioiodtherapie zugeführt (Abb. 6).

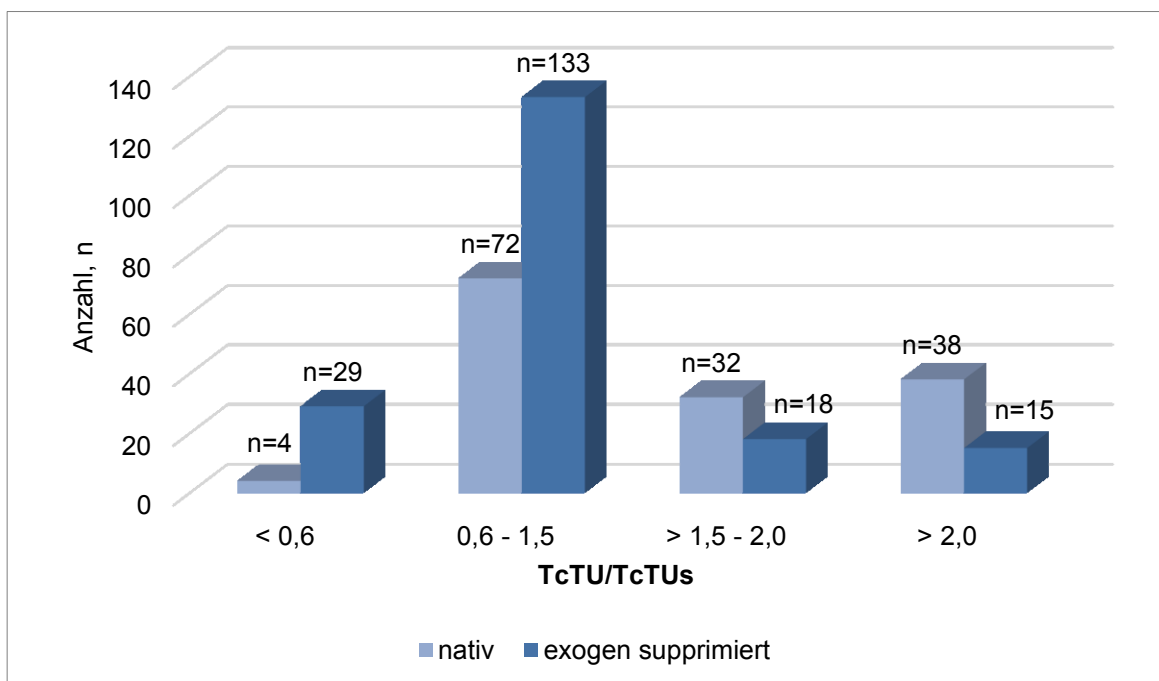


Abb. 6: TcTU und TcTUs bei Autonomiepatienten zur Radioiodtherapie (n=341)

Tendenziell lässt sich eine leichte Abnahme der Anzahl radioiodtherapierten Patienten mit prätherapeutischem TcTUs < 0,6 % über den betrachteten Zeitraum erkennen (Abb. 7, S. 25). Größten Anteil der therapierten Patienten mit einem TcTUs < 0,6 % lässt sich im Juni 2011 mit 21 % (n=4/19) gefolgt vom März 2012 mit 20 % (n=1/5) erkennen, geringste Anteile hingegen mit 4,2 % im Februar 2011 (n=1/24) sowie keinem Patienten im Februar und April 2012.

Insgesamt war ersichtlich, dass die Zahl der Radioiodtherapien Anfang des Jahres 2012 im Vergleich zu den Vorjahresmonaten zurückgegangen sind (Vergleich Februar und März 2011 mit Februar und März 2012). Der zeitliche Verlauf lässt deshalb keine Rückschlüsse auf veränderte Therapieindikationen hinsichtlich TcTU-Werten < 0,6 % zu.

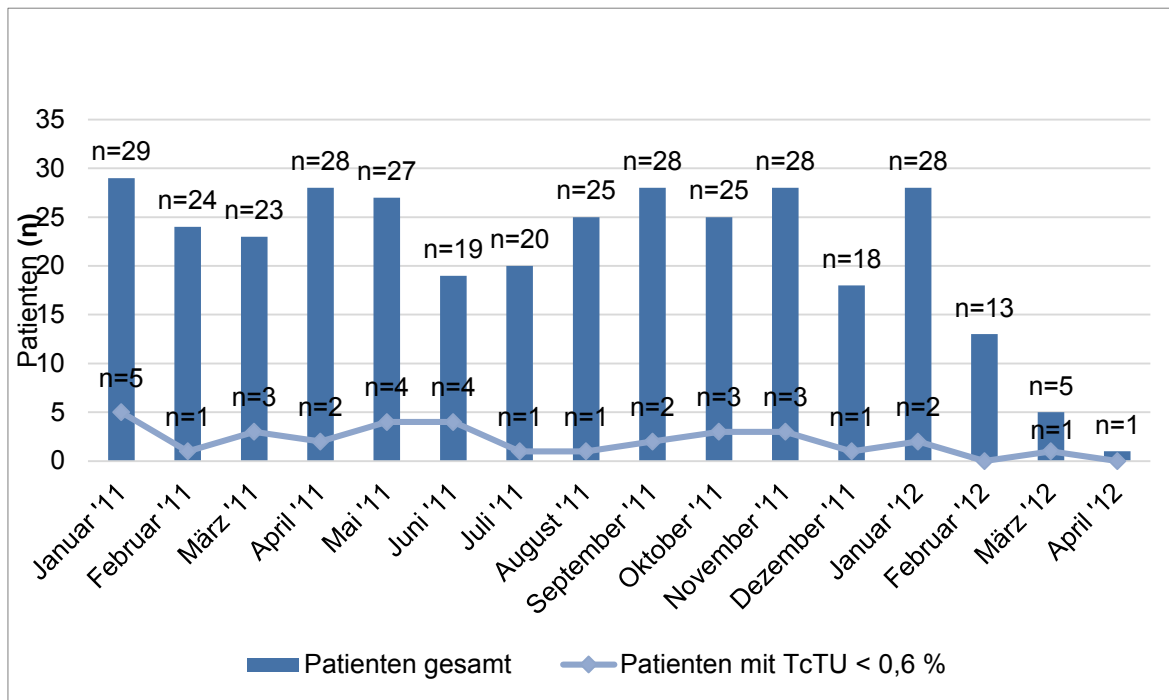


Abb. 7: Zeitliche Vorstellung der Patienten mit prätherapeutischem TcTUs < 0,6 % zur RIT über den betrachteten Zeitraum (n=33) in Relation zum Gesamtkollektiv

3.2.1.4 Überweisungsindikation: Schilddrüsendiagnostik

Zur weiterführenden Diagnostik bei Verdacht auf eine Autonomie wurden 29 Patienten in die nuklearmedizinische Sprechstunde überwiesen. Bei 13 der 29 Patienten wurde mittels L-Thyroxin-Prämedikation ein subnormaler bzw. supprimierter TSH-Wert erzielt, 16 Patienten wiesen diesen ohne exogene Suppression auf.

3.1.2.5 Überweisungsindikation: Erfolgskontrolle nach RIT

Aus der weiteren Auswertung ausgenommen sind 223 Autonomiepatienten, die sich nach Radioiodtherapie zur Erfolgskontrolle vorstellten. In 154 der 223 Kontrolluntersuchungen konnte der Zeitraum von der RIT bis zur Kontrolluntersuchung ermittelt werden und lag durchschnittlich bei 7,2 Monaten nach RIT (Median 7 Monate). Zum Ausschluss einer eventuellen Restautonomie wurde bei 5 der 223 Erfolgskontrollen eine L-Thyroxin-Prämedikation eingeleitet, welche sich bei TSH-Werten > 0,27 mU/l nicht bestätigte.

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung lag der TSH-Wert bei 208 von 223 Patienten (93,3 %) > 0,27 mU/l. Darunter waren 20 der 208 Patienten (9,6 %) Therapieversager, die normwertigen TSH-Werte wurden lediglich unter fortgesetzter

3 Ergebnisse

Thyreostase erreicht.

Die restlichen 13 von 223 Patienten (3,6 %) wiesen auch nach Radioiodtherapie nativ subnormale TSH-Werte auf, zwei weitere unter Thyreostase. Bei 3 hyperthyreoten Patienten wurde eine postradiogene Immunhyperthyreose diagnostiziert.

Unter den 223 Erfolgskontrollen konnten 9 Patienten mit einem prätherapeutischen TcTUs < 0,6 % ermittelt werden (Abb. 8). Nach RIT war bei diesen 8 Patienten eine vollständige Inaktivierung der Autonomie zu verzeichnen, die TSH-Werte lagen bei 8 der 9 Patienten im Normbereich, ein Patient wies posttherapeutisch eine latent hypothyreote Stoffwechsellage auf (Übertherapie). Bei allen Patienten lag der posttherapeutisch gemessene Tc-99m-Uptake infolge der TSH-Stimulation über dem prätherapeutischen Uptake.

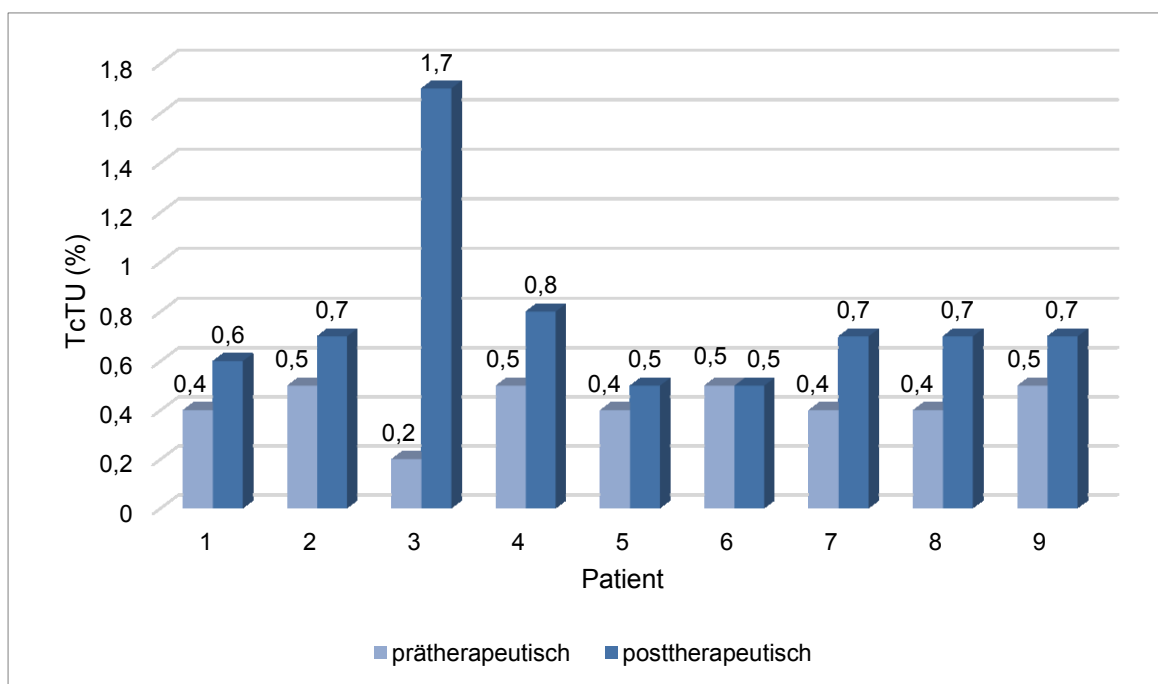


Abb. 8: Verlaufskontrolle nach RIT bei Autonomiepatienten mit prätherapeutischem TcTU < 0,6 % (n=9)

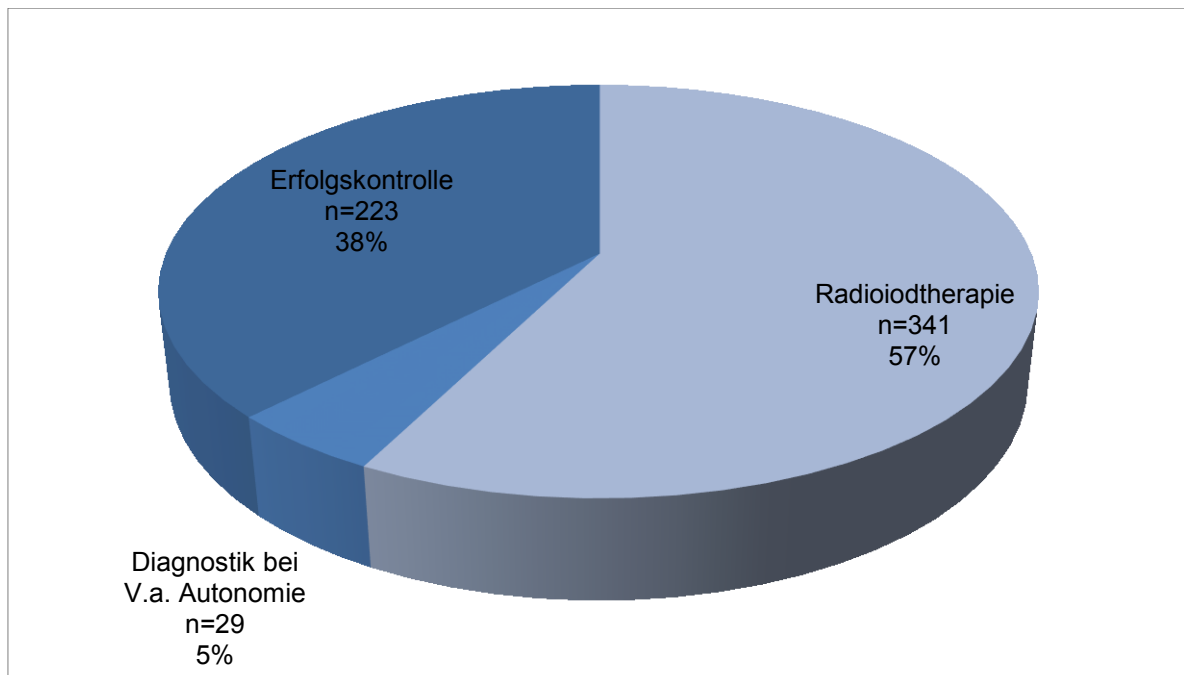


Abb. 9: Überweisungsindikationen von Autonomiepatienten (n=593)

An 370 Patienten mit einer Autonomie wurden 381 Szintigrafien durchgeführt, davon 213 Szintigrafien unter L-Thyroxin-Prämedikation (55,9 %) sowie 168 native Szintigrafien (44,1 %).

3.2.2 Struma ohne Autonomieachweis

3.2.2.1 Häufigkeit und Altersstruktur

242 der insgesamt 778 erfassten Patienten (Abb. 3, S. 21) wurden als Struma mit Euthyreose und fehlendem Nachweis einer Autonomie eingestuft und in insgesamt 282 Konsultationen vorstellig. Mehr als zwei Drittel der Strumapatienten (69,0 %, n=167/242) waren Frauen, nur 31,0 % waren Männer (n=75/242). Das Durchschnittsalter betrug 62,6 Jahre mit einem Median von 62 Jahren (9 bis 89 Jahre). Eine größere Abweichung von der Altersstruktur fand sich bei einem neunjährigen Kind zur Schilddrüsendiagnostik bei Strumaverdacht und differentialdiagnostischem Verdacht auf eine konnatale Hyperthyreose.

Das Schilddrüsenvolumen lag durchschnittlich bei 36,14 ml ($\pm 34,29$) mit einer Spannweite von 2 ml bis 211 ml. Bei Männern fanden sich signifikant höhere Schilddrüsenvolumina mit durchschnittlich 47,00 ml ($\pm 39,79$) als bei Frauen mit einem Durchschnittsvolumen von 25,32 ml ($\pm 31,74$) ($p < 0,005$). Unter den Patienten, die sich zur Radioiodtherapie mit dem Primärziel der Strumaverkleinerung vorstellten,

betrug das Schilddrüsenvolumen im Mittel 57,88 ml (\pm 37,74) mit einer Range von 7,50 – 174,00 ml. Schilddrüsen mit normwertigem Volumen wurden aufgrund retrosternaler Strumaanteile therapiert. Ein Tc-99m-Uptake wurde bei 174 Patienten errechnet: Bei 139 der 174 Patienten erfolgte die Bestimmung unter nativen Stoffwechselbedingungen, der mittlere TcTU lag bei 1,47 % (\pm 1,76), von 0,01 – 13,4 %, 35 Patienten wurden unter L-Thyroxin-Prämedikation szintigrafiert - hier errechnete sich ein durchschnittlicher TcTUs von 0,47 % (\pm 0,39), mit Werten zwischen 0,10 – 1,70 % (Tab. 9, S. 32).

3.2.2.2 Überweisungsindikation: Strumaverkleinerung

79 Patienten mit einer Struma ohne Autonomie (32,6 %) wurden mit dem Primärziel der Strumaverkleinerung zur Radioiodtherapie vorstellig. Bei 7 der 79 Patienten wurde zum Ausschluss einer Autonomie eine Suppressionsszintigrafie durchgeführt, wobei keine autonomen Areale gesehen wurden.

3.2.2.3 Überweisungsindikation: Schilddrüsendiagnostik

Weitere 163 der 242 Patienten wurden zur weiterführenden Strumadiagnostik oder zum Ausschluss einer eventuellen Autonomie vorgestellt. 139 der 163 Patienten (85,3 %) wiesen unter nativen Stoffwechselbedingungen eine Struma mit Euthyreose ohne Nachweis einer Autonomie auf. Bei den restlichen 22 von 163 Patienten (13,5 %) wurde eine Autonomie unter L-Thyroxin-Prämedikation und TSH > 0,27 mU/l als unwahrscheinlich angesehen. Bei 2 Patienten waren die Laborwerte retrospektiv nicht zu erfassen.

3.2.2.4 Überweisungsindikation: posttherapeutische Erfolgskontrolle

In der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt und an dieser Stelle nur kurz erwähnt bleiben 40 Patienten, die sich zur posttherapeutischen Erfolgskontrolle vorstellten: Z.n. RIT (n=24/40), Z.n. Alkoholverödung (n=7/40), Z.n. medikamentöser Strumatherapie (n=7/40) und Z.n. Strumateilresektion (n=2/40).

Aktuell wiesen 38 Patienten eine euthyreote Stoffwechselfunktionslage auf. Zwei Patienten wurde bei subnormalem TSH-Werten die Weiterführung der medikamentösen Strumatherapie empfohlen.

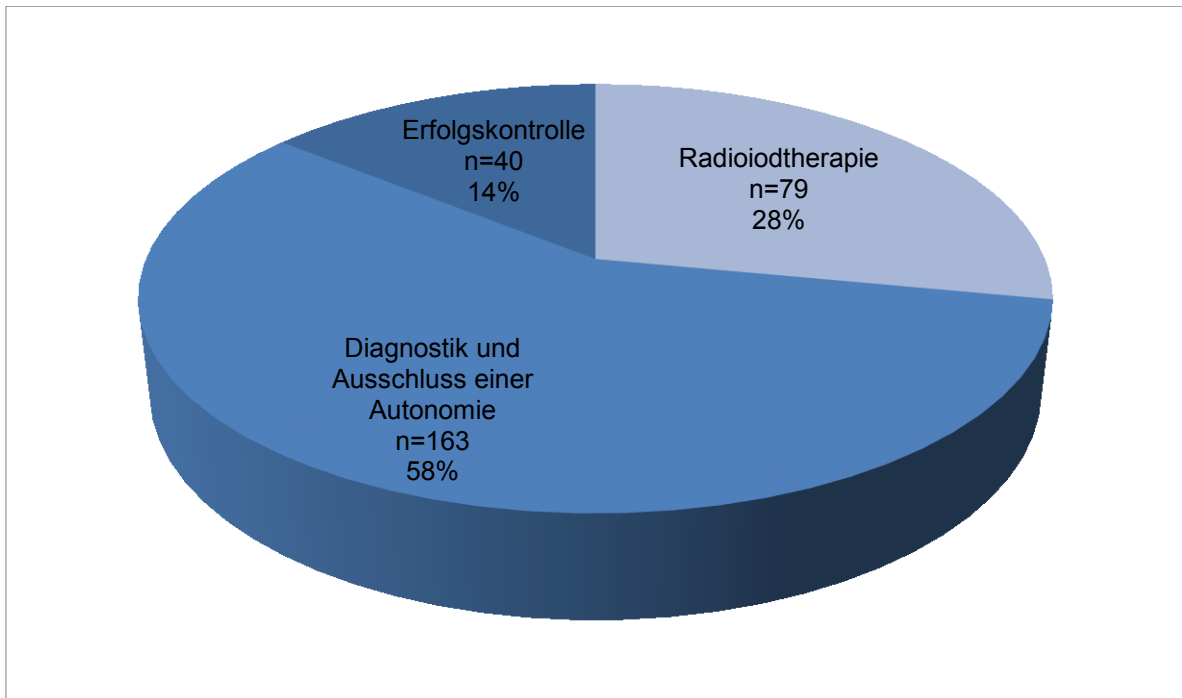


Abb. 10: Überweisungsindikation Struma mit Euthyreose und ohne Autonomie (n=282)

Bei 73 Strumapatienten wurde ein kalter Knoten diagnostiziert, 67 Feinnadelpunktionen wurden zur Abklärung der Dignität durchgeführt, 4 kalte Knoten wurden zweimal feinnadelpunktiert.

Tab. 7 fasst die Überweisungsindikationen von Strumapatienten mit und ohne Autonomie zusammen. Hauptaugenmerk lag auf den 612 Vorstellungen zur abklärenden Diagnostik bzw. Therapie. Zusätzlich mit aufgeführt wurden 263 Erfolgskontrollen.

Tab. 7: Überweisungsindikationen von Strumapatienten mit und ohne Autonomie, zzgl. Vorstellung zur Erfolgskontrolle (n=612+263)

	Diagnostik	Radioiodtherapie	Erfolgskontrolle
Struma mit Autonomie (n=370+223)	N=29 6 %	N=341 57 %	N=223 37 %
Struma ohne Autonomie (n=242+40)	N=163 58 %	N=79 28 %	N=40 14 %

3.3 Korrelationsbetrachtungen

3.3.1 Vergleich der TSH-Werte bei Strumen mit und ohne Autonomie

Abb. 11 zeigt die Abhängigkeit von TSH in Bezug auf die Diagnose Struma mit und ohne Autonomie von 612 Patienten.

Bei 167 der 612 Strumapatienten (27,3 %) wurde bei nativer Stoffwechsellage eine Autonomie diagnostiziert (TSH < 0,27 mU/l).

Als unwahrscheinlich angesehen wurde sie bei 219 Strumapatienten anhand TSH-Werten > 0,27 mU/l, sowohl mit (n=36/612) als auch ohne (n=183/612) medikamentöse Suppression.

203 Autonomiepatienten wiesen eine euthyreote Stoffwechselfunktionslage auf und wurden erst nach L-Thyroxin-Prämedikation demaskiert, 178 von ihnen bei supprimierten sowie weitere 25 bei subnormalen TSH-Werten. Letztere 25 Patienten wiesen einen TcTU > 1,5 % auf.

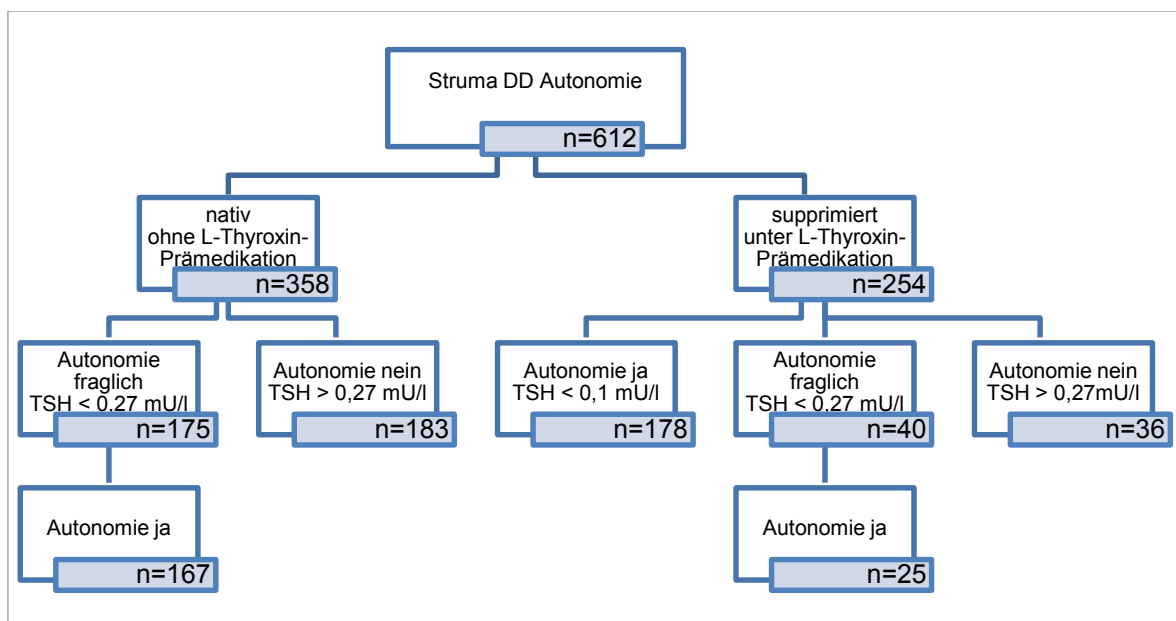


Abb. 11: Abhängigkeit von TSH in Bezug auf Struma mit und ohne Autonomie (n=612)

Tab. 8 (S. 31) stellt zusammengefasst die Schilddrüsenfunktionslagen nativer und prämedizierter Strumapatienten gegenüber. Wie in Abb. 11 bereits aufgezeigt, ist auch hier ersichtlich, dass bei 203 Strumapatienten die Autonomie erst nach medikamentöser Suppression erkannt wurde.

3 Ergebnisse

Tab. 8: Stoffwechsellage mit und ohne L-Thyroxin-Prämedikation bei Strumapatienten mit und ohne Autonomie (n=612)

Diagnose	TSH < 0,1 mU/l		TSH 0,1–0,27 mU/l		TSH > 0,27 mU/l	
	Nativ	L-Thyr.	Nativ	L-Thyr.	Nativ	L-Thyr.
Struma ohne Autonomie (n=242)	n=0	n=0	n=8	n=15	n=183	n=36
	0 %	0 %	3,3 %	6,2 %	75,6 %	14,9 %
Struma mit Autonomie (n=370)	n=137	n=178	n=30	n=25	n=0	n=0
	37,0 %	48,1 %	8,1 %	6,8 %	0 %	0 %

3.3.2 Vergleich TcTU und TcTUs bei Strumen mit und ohne Autonomie

Tab. 9 (Seite 32) stellt die Mittelwerte und Spannweiten der gemessenen Tc-99m-Uptakes der untersuchten Patientengruppen dar. Folgende Werte wurden errechnet: Es war zu untersuchen, ob sich die TcTU-Werte von Patienten mit oder ohne Nachweis einer Autonomie signifikant voneinander unterscheiden. Zwischen den nativen TcTU-Werten beider Patientengruppen bestanden hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$), ebenso zwischen den TcTUs-Werten von Strumapatienten mit und ohne Autonomie ($p < 0,001$).

3.3.3 Korrelation von TcTU und TSH

In die Analyse des Zusammenhangs zwischen TcTU und TSH sind die Daten von insgesamt 544 Strumapatienten eingeflossen, die eine Schilddrüsenszintigrafie erhielten und bei denen somit der Tc-99m-Pertheneat-Uptake berechnet werden konnte. Von diesen Patienten hatten 370 eine Autonomie, bei 174 Patienten war lediglich eine Struma nachgewiesen worden.

Es fanden sich Korrelationen zwischen den TSH-Werten und dem Tc-99m-Pertheneat-Uptake bei Autonomiepatienten mit und ohne Prämedikation sowie bei Strumapatienten mit exogener Suppression auf dem 0,01%-Signifikanzniveau. Eine geringe Korrelation zwischen TcTU und TSH zeigte sich bei nativen Autonomiepatienten ($r=-0,336$) sowie prämedizierten Strumapatienten ohne Autonomieachweis ($r=0,442$). Weiterhin konnte eine sehr geringe Korrelation bei den prämedizierten Autonomiepatienten ($r=-0,196$) beobachtet werden. Ausnahme

3 Ergebnisse

waren Patienten mit einer Struma unter nativen Untersuchungsbedingungen, bei denen keine signifikante Korrelation festgestellt werden konnte.

Tab. 9: Korrelation TcTU/TSH und TcTUs/TSHs (n=544)

	TcTU (%)	TSH (mU/l)	Range TcTU	Korrelationskoeffizient nach Spearman, r	Bedeutung
Autonomie, nativ n=163	1,78	0,05	0,10 – 8,20	- 0,336	gering Korrelation
Autonomie, prämed. n=207	1,08	0,04	0,20 – 6,50	- 0,196	sehr geringe Korrelation
Struma, nativ n=139	1,47	1,41	0,01 – 13,40	0,068	keine Korrelation
Struma, prämed. n=35	0,47	0,44	0,10 – 1,70	0,442	geringe Korrelation

Der TcTU lag bei Strumapatienten mit nachweislicher Autonomie und nativer Schilddrüsenfunktionslage (n=163/544) im Mittel bei 1,78 % ($\pm 1,29$), während der TcTU bei Strumapatienten ohne Autonomie (n=139/544) durchschnittlich bei 1,47 % ($\pm 1,76$) lag. In beiden Patientengruppen waren im Vergleich die Technetium-Uptakes bei L-Thyroxin-prämedizierten Patienten niedriger.

In den nachfolgenden Abbildungen wurden die Abhängigkeiten von TSH und TcTU grafisch dargestellt. Bei den Autonomien ist eine breitere Streuung der TSH- sowie TcTU-Werte bei nativer Stoffwechselfunktionslage im Gegensatz zur exogen supprimierten zu erkennen (Abb. 12, S. 33). Wie definitionsgemäß zu erwarten war, waren beide Werte unter Suppressionsbedingungen niedriger.

3 Ergebnisse

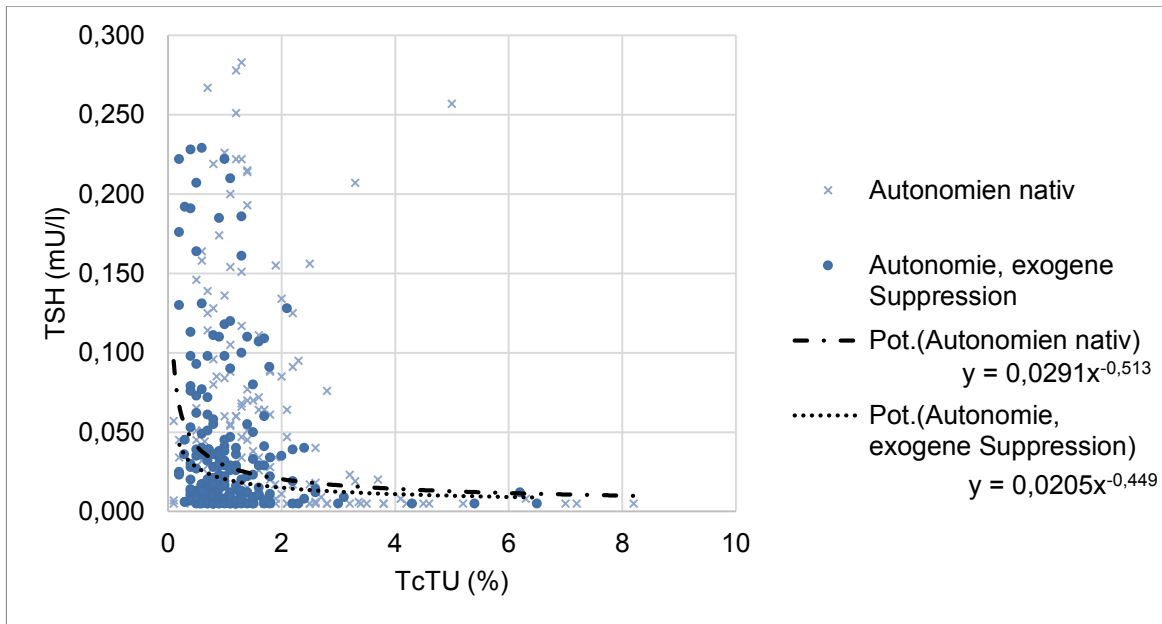


Abb. 12: Autonomie, Vergleich Korrelation TcTU/TSH nativ (n=163/370) vs. exogen supprimiert (n=207/370)

In der Darstellung der Strumapatienten (Abb. 13) ist vor allem zu erkennen, dass nur ein Fünftel der Patienten exogen supprimiert wurde. Die in Tab. 9 (S. 32) beschriebene geringe Korrelation der exogen supprimierten Strumapatienten ist auch in der grafischen Darstellung nachzuvollziehen. Niedrige TSHs-Werte scheinen hier jedoch im Gegensatz zu denen der Autonomiepatienten mit niedrigen TcTUs einherzugehen.

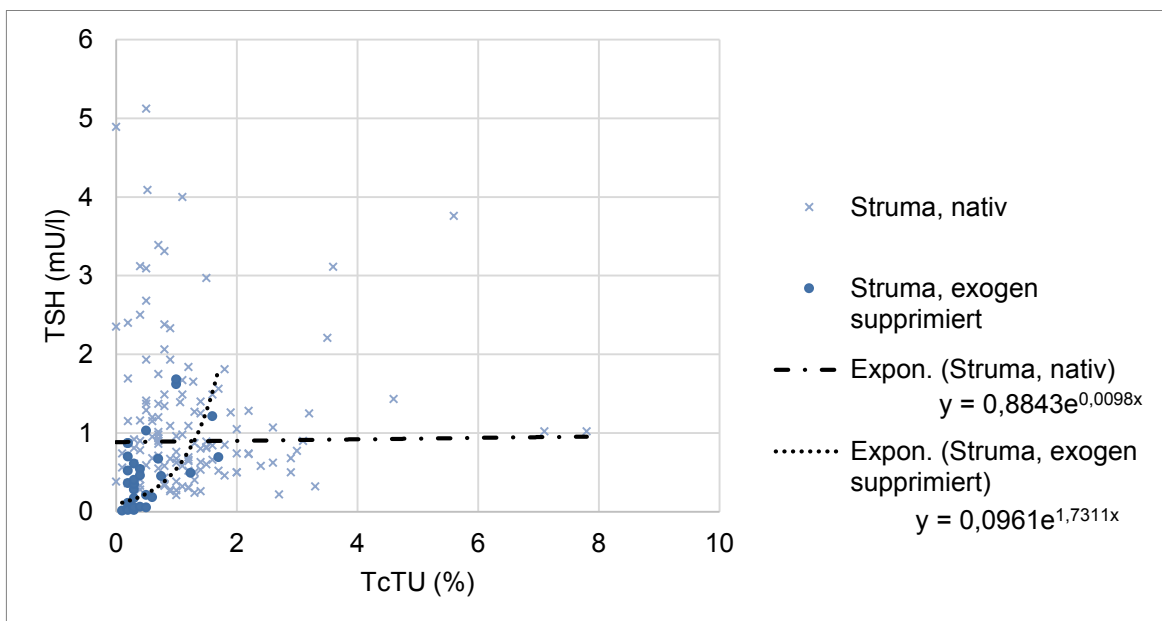


Abb. 13: Struma, Vergleich Korrelation TcTU/TSH nativ (n=139/174) vs. exogen supprimiert (n=35/174)

3 Ergebnisse

Die Abbildungen 14 (S. 34) und 15 (S. 35) zeigen vergleichend die Beziehung zwischen TSH und TcTU bei Strumapatienten mit und ohne Autonomie. In der Darstellung der nativ untersuchten Patienten (Abb. 14) zeigten sich ebenfalls deutlich geringere TSH-Werte bei Autonomiepatienten im Vergleich zu denen der Strumapatienten. Trotz der 2 %-TcTU - Grenze für die Diagnose einer Autonomie wurden auch bei den Strumapatienten TcTU-Werte $> 2\%$ verzeichnet.

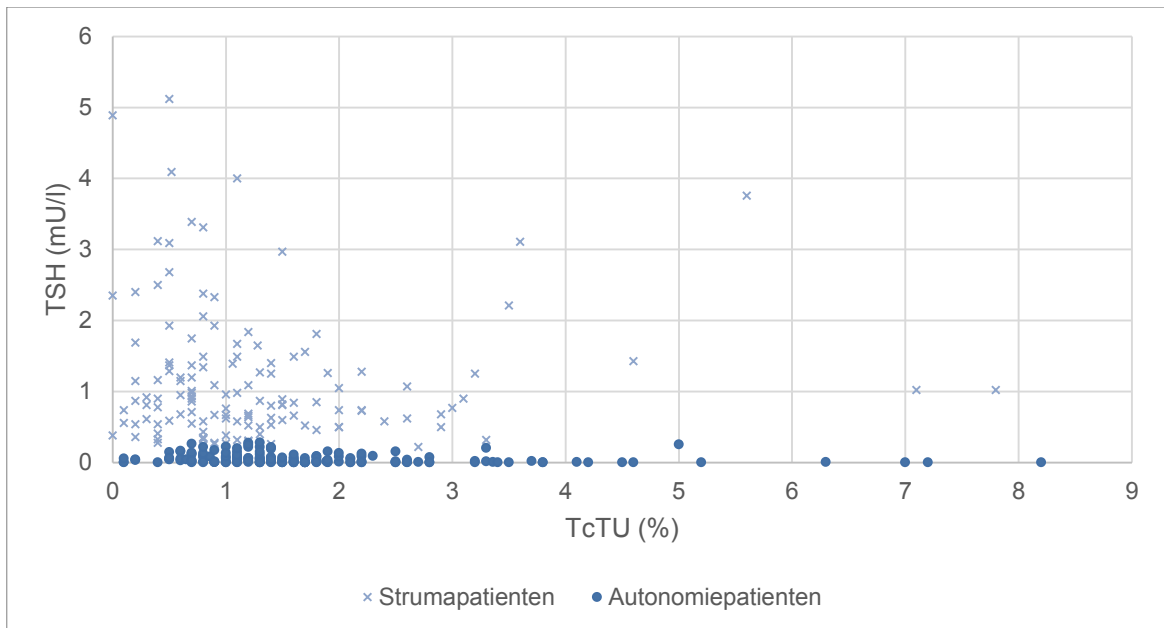


Abb. 14: TcTU/TSH bei Struma (n=139) - vs. Autonomiepatienten (n=163), n=302

In Abb. 15 (S. 35) ist der Vergleich zwischen prämedizierten Autonomie- und Strumapatienten dargestellt. Hier zeigte sich eine größere Spannweite der TSHs-Werte bei Strumapatienten im Gegensatz zu den TSHs-Werten der Autonomiepatienten. TcTUs-Werte der Autonomiepatienten waren hingegen signifikant höher als die der Patienten ohne Autonomie ($p < 0,001$).

3 Ergebnisse

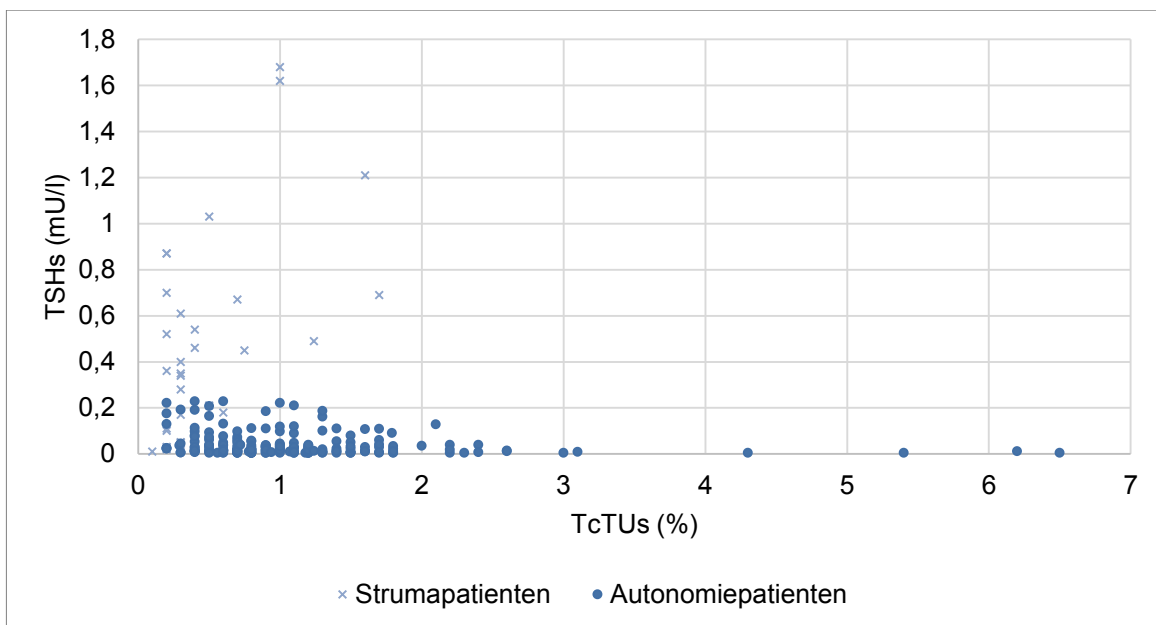


Abb. 15: TcTUs/TSHs bei Struma (n=35) - vs. Autonomiepatienten (n=207), n=242

Nur 43 der 163 Strumapatienten mit einer Autonomie (26,4 %) wiesen einen Technetium-Uptake > 2 % im Nativszintigramm auf. Bei einem Großteil der Strumapatienten sowohl mit als auch ohne Autonomie lagen die TcTU-Werte zwischen > 1,5 bis 2,0 %. TcTU-Werte > 1,5 % wiesen 46,7 % der Autonomiepatienten (n=76/163) und 24,5 % der euthyreoten Strumapatienten (n=34/139) auf (Abb. 16).

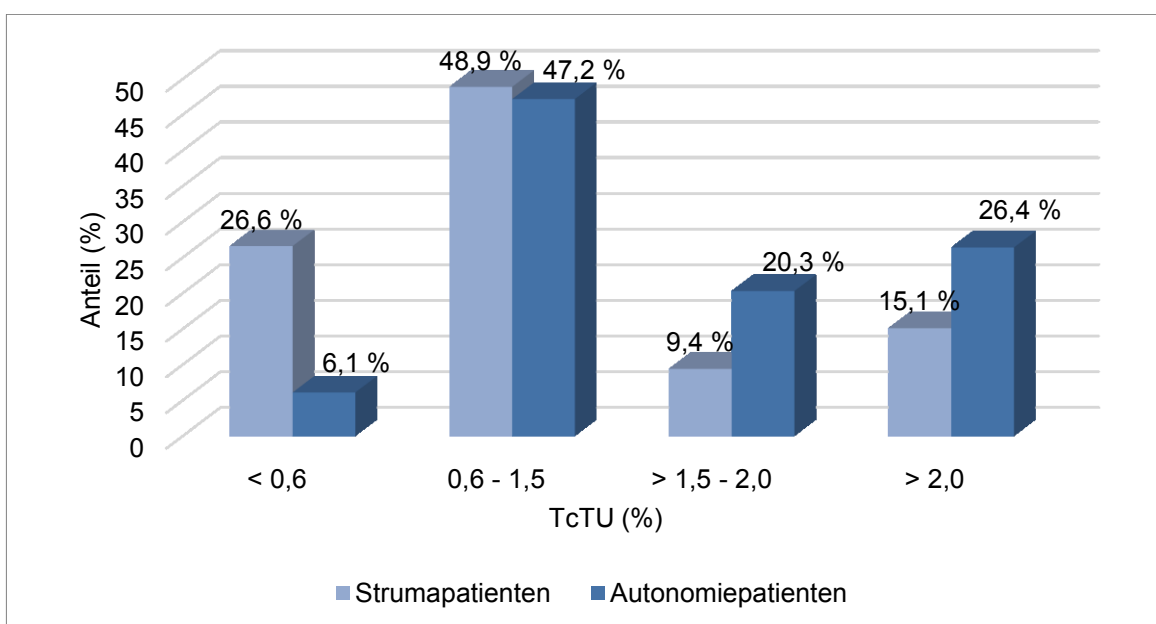


Abb. 16: Vergleich TcTU-Anteile von Struma- (n=139) und Autonomiepatienten (n=163) bei nativer Stoffwechsellaage, n=302

Strumapatienten ohne Autonomie wiesen im Suppressionsszintigramm in 80,0 % der Fälle (n=28/35) einen TcTUs < 0,6 % auf, bei nur 2 der 35 Patienten errechnete sich ein Technetium-Uptake zwischen > 1,5 – 2,0 %.

Der Hauptanteil der Patienten mit einer nachgewiesenen Autonomie wies unter L-Thyroxin-Prämedikation einen TcTUs im Graubereich auf (74,4 % (n=154/207)), bei 18,4 % (n=38/207) betrug der TcTUs sogar < 0,6 %. 33 der 38 Patienten wurden im Anschluss an die Voruntersuchung radioiodtherapiert. Bei nur 7,3 % der Autonomiepatienten (n=15/207) war ein Technetiumuptake von > 2,0 % zu verzeichnen (Abb. 17).

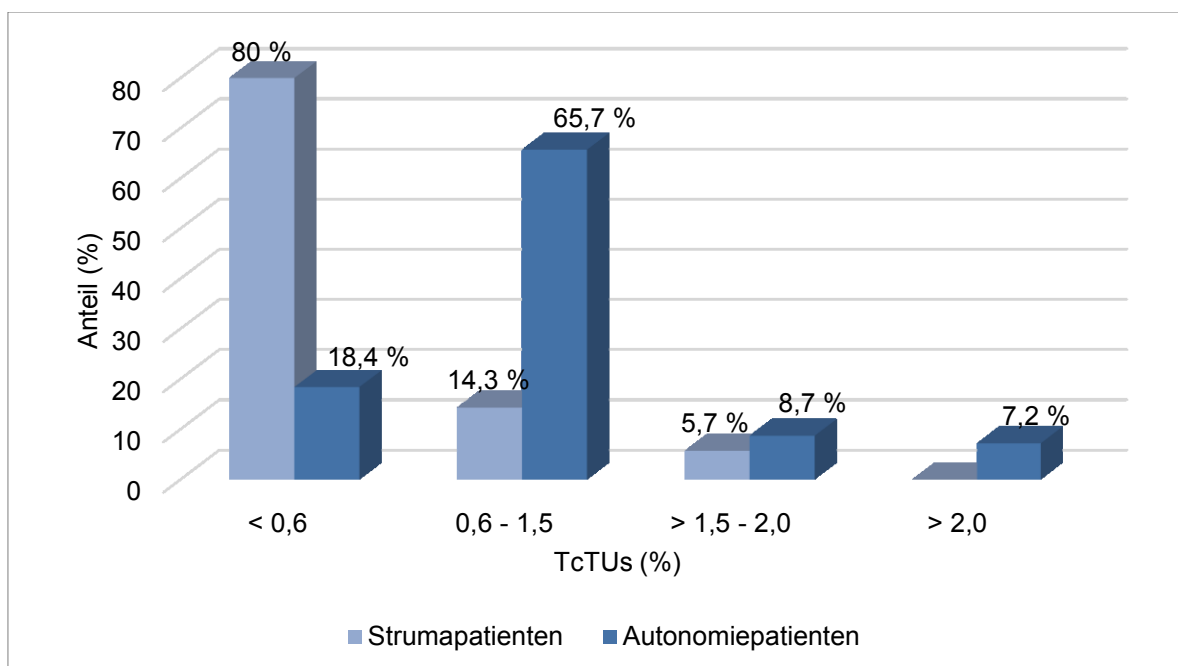


Abb. 17: Vergleich TcTUs-Anteile von Struma- (n=35) und Autonomiepatienten (n=207) bei exogener Suppression, n=242

3.3.3.1 Beziehung zwischen TcTU und TSH bei Strumapatienten mit Autonomienachweis

Der mittlere TcTU im Nativszintigramm der 163 Autonomiepatienten errechnete sich als 1,78 % (Range 0,10 – 8,2 %). In der Suppressionsszintigrafie nahm der mittlere Uptake auf 1,09 % (Range 0,20 – 6,50 %) ab (Tab. 9, S. 32).

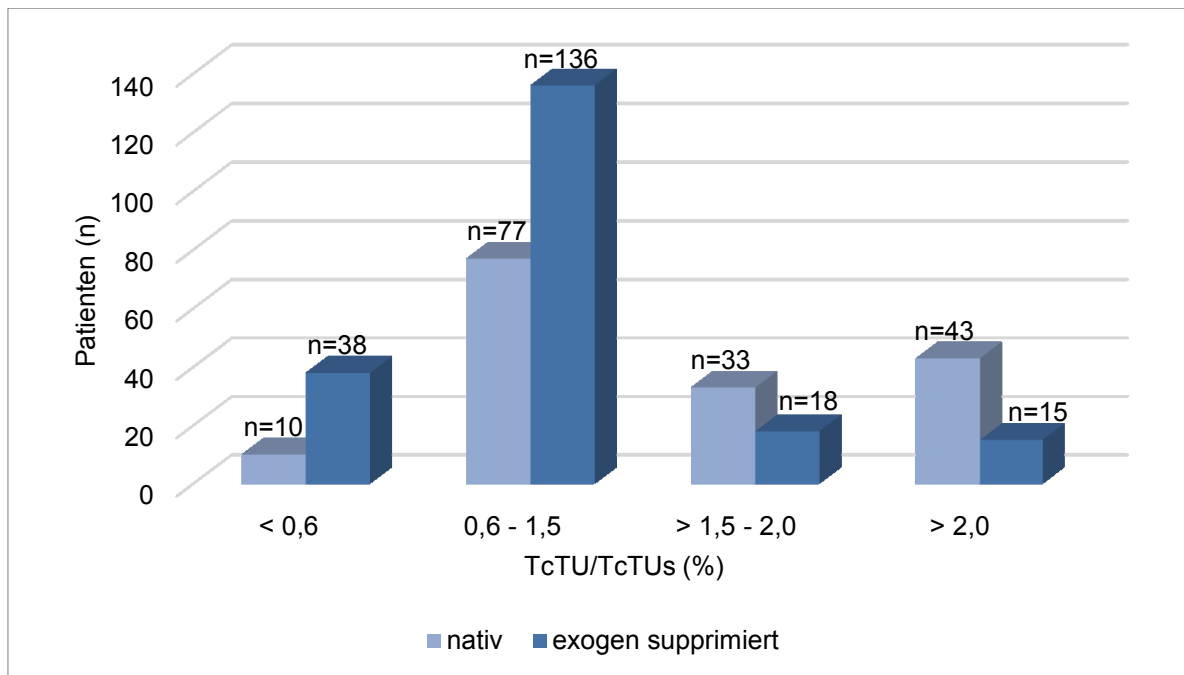


Abb. 18: Vergleich Anzahl TcTU und TcTUs bei Autonomiepatienten (n=370)

Etwas weniger als die Hälfte der Strumapatienten mit Autonomie, 46,6 % (n=76/163), wiesen nativ einen Tc-Uptake > 1,5 % auf, davon 26,4 % (n=43/163) > 2 %. Trotz der Diagnose einer Autonomie wiesen immerhin noch 10 von 163 Patienten (6,1 %) einen TcTU < 0,6 % auf. Unter den exogen supprimierten Patienten war ein Uptake zwischen 0,6 – 1,5 % bei 136 der 207 Patienten (65,7 %) am häufigsten, gefolgt von der Gruppe mit deutlich erniedrigten TcTU-Werten von < 0,6 % bei 38 der 207 Patienten (18,4 %). Nur 15,9 % (n=33/207) wiesen im Suppressionsszintigramm TcTUs-Werte von > 1,5 % auf, nur 15 von 207 > 2 % (Abb. 18).

3.3.3.2 Beziehung zwischen TcTU und TSH bei Strumapatienten ohne Autonomie

Zum Vergleich wurden die Technetium-Uptakes bei Strumapatienten ohne Autonomie dargestellt.

Bei 139 Patienten wurde aus dem Nativszintigramm der Tc-99m-Uptake berechnet (Abb. 19, S. 38). Der TcTU-Mittelwert lag bei 1,47 % (Range 0,01 – 8,80 %).

Für 35 Strumapatienten unter L-Thyroxin-Prämedikation errechnete sich ein mittlerer TcTUs-Wert von 0,47 % (Range 0,1 – 1,7 %).

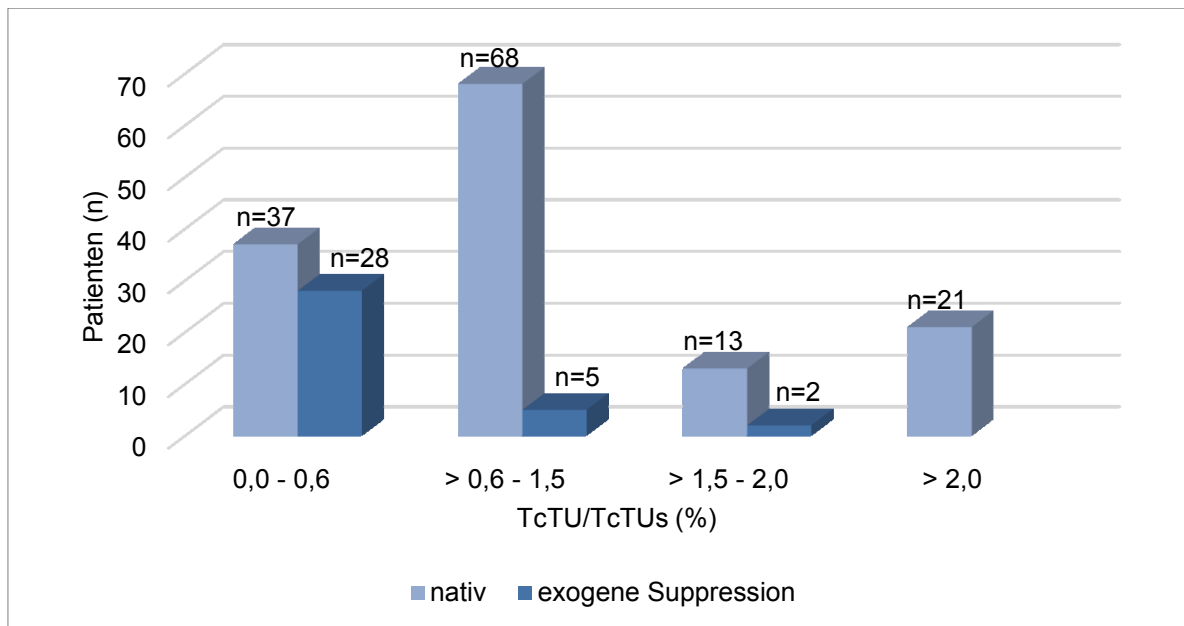


Abb. 19: Vergleich Anzahl Strumapatienten ohne Autonomie hinsichtlich TcTU und TcTUs (n=174)

Sowohl in der Nativ- als auch in der Suppressionsszintigrafie bewegte sich der Großteil der Technetium-Uptakes $\leq 1,5$ %. Unter medikamentöser Suppression wurden bei nur 2 der 35 Patienten (5,7 %) TcTU-Werte von $> 1,5$ % gemessen, die restlichen Werte (n=33/35) lagen darunter. Auch im Nativszintigramm ließen sich in 75,5 % (n=105/139) Uptakes $\leq 1,5$ % messen, bei 26,6 % (n=37/139) $< 0,6$ %, bei 9 % (n=13/139) waren die Uptakes mit $> 1,5 - 2,0$ % im oberen Grenzbereich. Überschritten wurde der 2 %-Grenzwert bei 5,1 % (n=21/139) der nativ untersuchten Strumapatienten.

3.3.4 Zusammenhang Autonomie und Iodversorgung

Retrospektiv wurde auch die Iodidausscheidung im Urin ($\mu\text{g/l}$) der Strumapatienten erfasst. Abb. 20 (S. 40) zeigt vergleichend den Anteil der Strumapatienten mit sowie ohne Autonomie in Bezug auf die Iodidausscheidung mit dem Urin.

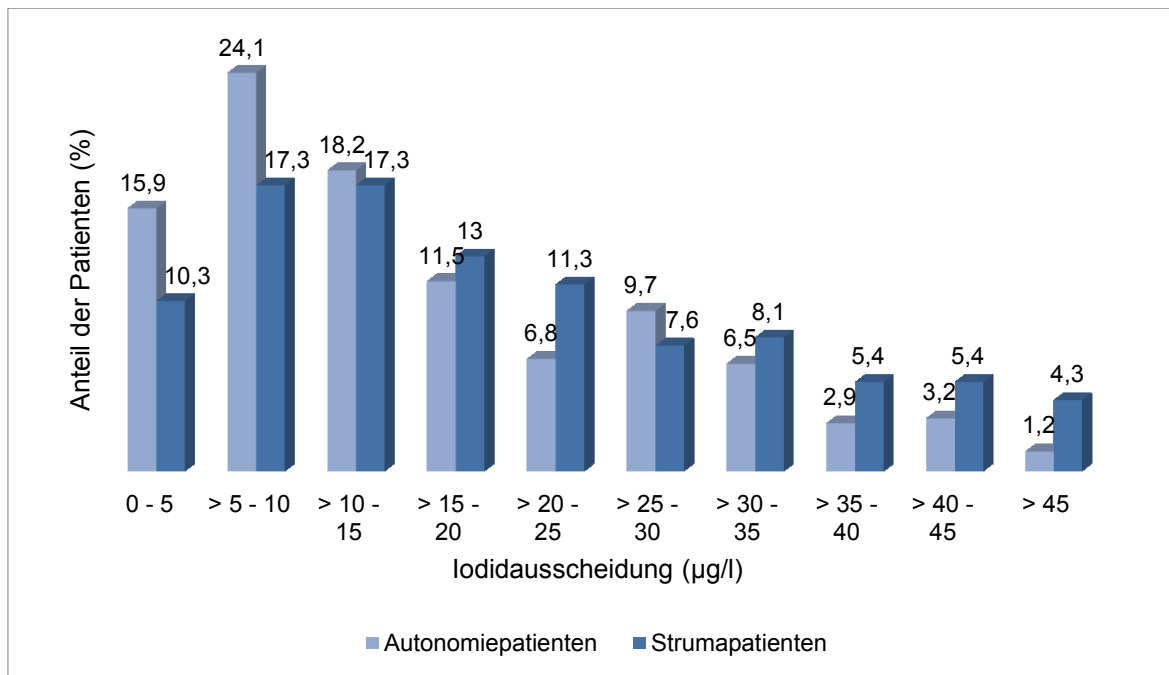


Abb. 20: Iodidausscheidung im Urin, Vergleich der prozentualen Anteile von Struma- und Autonomiepatienten (n=525)

Zu erkennen ist, dass alle Strumapatienten, ob mit oder ohne Autonomie, bei denen die Iodidausscheidung mit untersucht wurde (n=525), eine Iodidausscheidung unterhalb des Normwertes (100 - 300 µg/l) aufwiesen. Die höchste momentane Iodidausscheidung der Strumapatienten wurde bei 52,7 µg/l gemessen, bei den Autonomiepatienten lag der Maximalwert bei 52,0 µg/l.

Die Iodidausscheidung der Autonomiepatienten unterschied sich signifikant von der der Strumapatienten: Die mittlere Iodidausscheidung im Urin lag bei Strumapatienten mit 19,93 µg/l höher als die Ausscheidung bei Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie, welche im Mittel bei 16,04 µg/l lag (p=0,001).

Laut WHO-Kriterien, welche zuletzt 2007 überarbeitet wurden, kann die Iodversorgung basierend auf der Iodidausscheidung im Spontanurin gemessen werden, die Einteilung ist in Tab. 10 auf Seite 40 dargestellt (World Health Organization 2007). Demnach ist die Iodversorgung ab einer Iodidausscheidung zwischen 100 – 199 µg/l als optimal anzusehen, darunterliegende Werte weisen auf einen Iodmangel hin.

Keiner der in der eigenen Arbeit erfassten Autonomiepatienten wies eine Iodidausscheidung im Referenzbereich auf.

3 Ergebnisse

Tab. 10: WHO-Kriterien der Iodversorgung, basierend auf der Iodidausscheidung im Urin bei Schulkindern > 6 Jahre, gemäß World Health Organization 2007

Mittelwert der Iodausscheidung im Urin ($\mu\text{g/l}$)	Iodzufuhr	Iodstatus
< 20	Unzureichend	Schwerer Iodmangel
20 – 49	Unzureichend	Moderater Iodmangel
50 – 99	Unzureichend	Milder Iodmangel
100 - 199	Ausreichend	Optimale Iodversorgung
200 - 299	Mehr als ausreichend	Risiko einer iodinduzierten Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) innerhalb von 5-10 Jahren nach Einführung von Jodsalz
≥ 300	Exzessiv	Risiko gesundheitlichen Nebenwirkungen (jodinduzierte Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose), autoimmune Schilddrüsenerkrankungen)

Es war zu untersuchen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen der Iodversorgung bei hyperthyreoter oder euthyreoter Autonomiepatienten besteht.

Abb. 21 (S. 42) stellt die spontane Iodausscheidung im Urin bei Autonomiepatienten mit und ohne L-Thyroxin-Prämedikation gegenüber. Die Maximalwerte der beiden Patientengruppen unterschieden sich unwesentlich mit $52,0 \mu\text{g/l}$ bei den Prämedizierten und $50,9 \mu\text{g/l}$ bei den nativ Untersuchten. Auch die untersten Werte der Iodidausscheidung zeigten keine größeren Abweichungen und lagen bei den prämedizierten Patienten bei $0,6 \mu\text{g/l}$ und den nativ Hyperthyreoten bei $2,0 \mu\text{g/l}$. Bei 20,5 % ($n=40/195$) der exogen supprimierten Patienten ließ sich eine Iodidausscheidung $< 5 \mu\text{g/l}$ messen.

Insgesamt ließ sich ein Anteil von 77,4 % ($n=151/195$) der prämedizierten und ein Anteil von 75,2 % ($n=109/145$) der nativ untersuchten Autonomiepatienten mit einer Iodidausscheidung $< 25 \mu\text{g/l}$ errechnen. Demzufolge würden circa drei Viertel der untersuchten Patienten ($n=260/340$) laut WHO-Kriterien an einem schweren Iodmangel leiden. Ein moderater Iodmangel ($25 - < 50 \mu\text{g/l}$) lag bei 22,9 % der untersuchten Patienten vor, 22,1 % ($n=43/195$) der prämedizierten und 24,1 % ($n=35/145$) der nativ untersuchten Patienten. In beiden Gruppen wurde jeweils nur ein

3 Ergebnisse

Patient mit einer Iodidausscheidung $> 50 \mu\text{g/l}$ detektiert, gemäß WHO-Kriterien lag hier ein milder Iodmangel zugrunde (Abb. 21). In der statistischen Auswertung zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Iodausscheidung der beiden Gruppen: Die mittlere Iodidausscheidung bei euthyreoten Autonomiepatienten wurde mit $14,92 \mu\text{g/l}$ errechnet, bei den hyperthyreoten Patienten lag sie mit $17,45 \mu\text{g/l}$ darüber ($p = 0,02$).

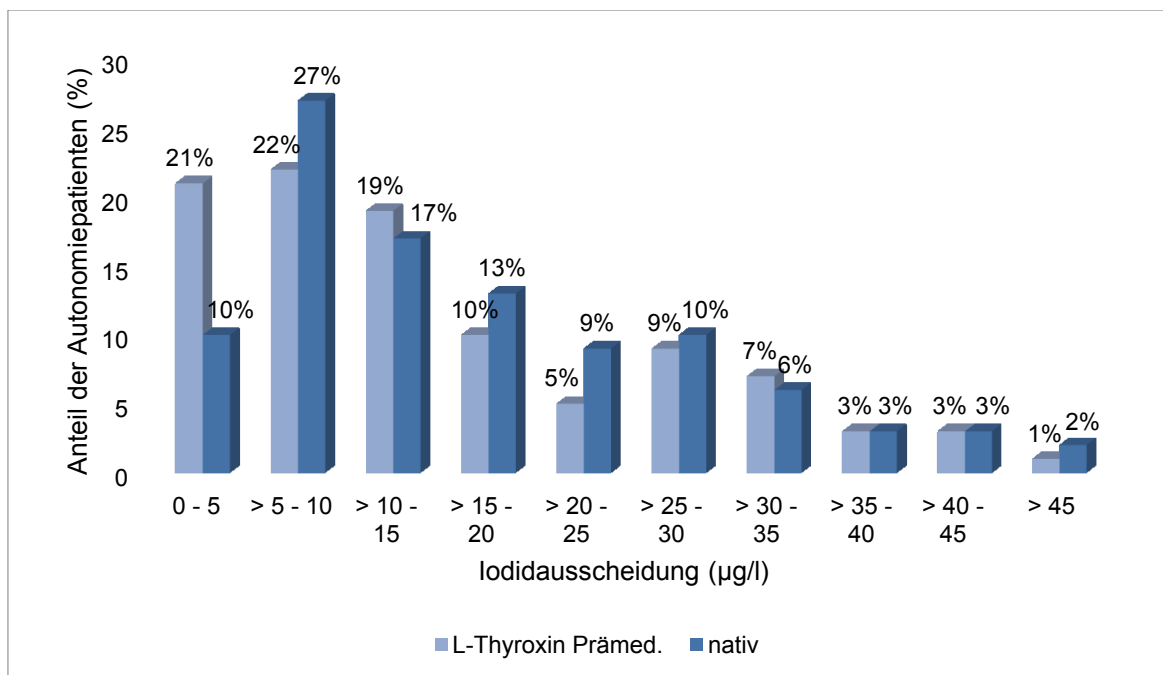


Abb. 21: Iodidausscheidung im Urin ($\mu\text{g/l}$), Vergleich nativ hyperthyreoter und exogen supprimierter Autonomiepatienten

In der statistischen Auswertung zeigte sich eine geringe Korrelation zwischen den gemessenen TSHn Werten und der Iodidausscheidung hyperthyreoter Autonomiepatienten ($r = 0,145$) welche mit $p = 0,012$ als signifikant zu werten ist. Dies beweist keinen hohen Zusammenhang der beiden Variablen. Unter L-Thyroxin-Prämedikation ließ sich ein solcher Zusammenhang nicht feststellen.

3.4 Häufigkeiten weiterer Schilddrüsendiagnosen

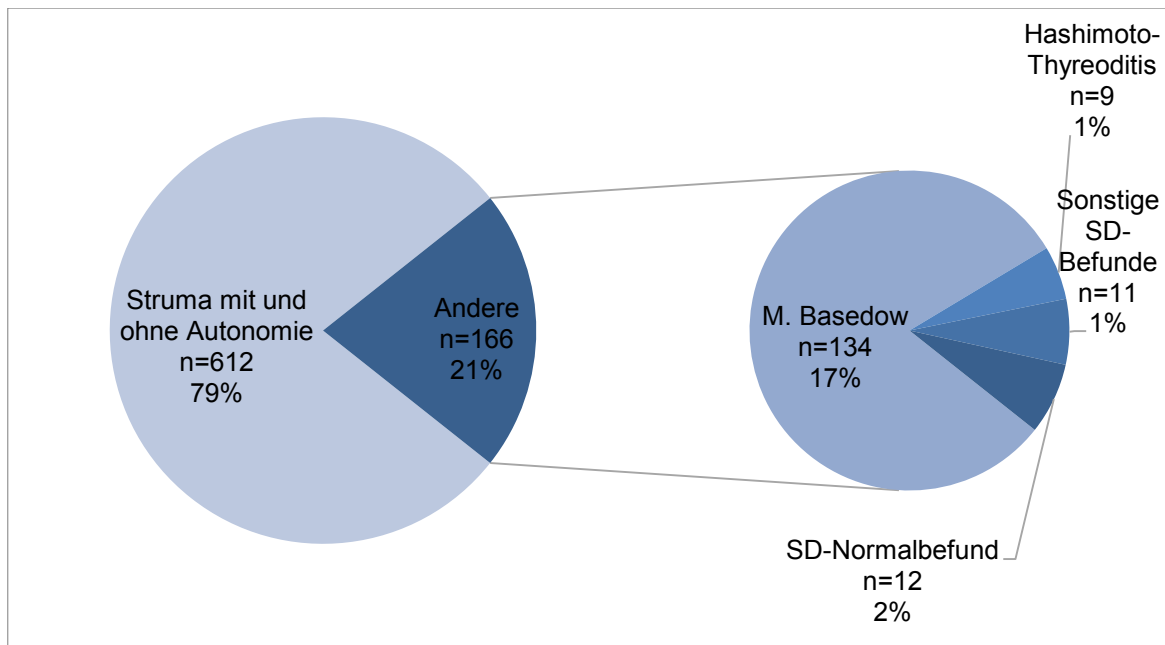


Abb. 22: Weitere Schilddrüsenerkrankungen, Häufigkeitsverteilung (n=166)

3.4.1 Morbus Basedow/Immunhyperthyreose

3.4.1.1 Häufigkeit und Altersstruktur

Bei 134 der 778 Patienten (17,2 %) lag eine Immunhyperthyreose vom Typ M. Basedow vor, 109 von 134 Basedowpatienten waren Frauen (81,3 %), nur 25 der 134 Patienten waren Männer (18,7 %). Das Durchschnittsalter lag bei 54,2 Jahren, mit einem Median von 55 Jahren und einer Altersspanne von 20 bis 84 Jahre.

3.4.1.2 Überweisungsindikationen

Mit dem Auftrag zur weiterführenden Diagnostik und Diagnosesicherung einer Immunhyperthyreose wurden 15 der 134 Patienten (11,2 %) in der universitären nuklearmedizinischen Sprechstunde vorgestellt. Weitere 119 der 134 Immunhyperthyreosepatienten (88,8 %) wurden nach zuvor ambulant erfolgter Diagnostik zur Radioiodtherapie in die nuklearmedizinische Universitätsklinik einbestellt. Zusätzlich kamen 67 Patienten zur posttherapeutischen Erfolgskontrolle (Abb. 23, S. 43).

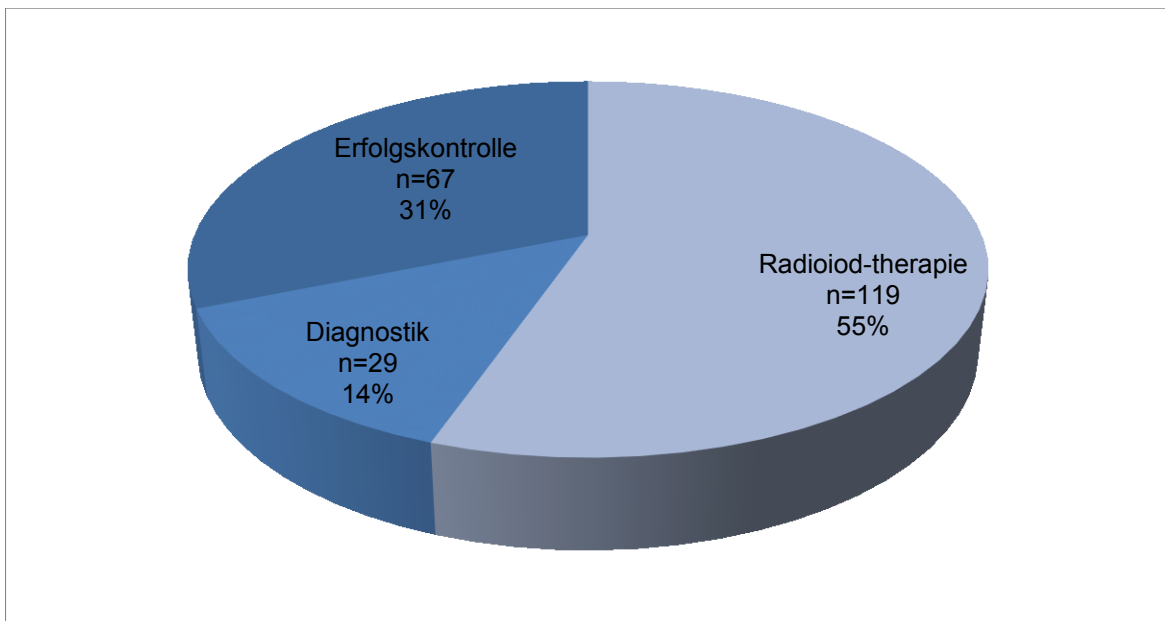


Abb. 23: M. Basedow, Überweisungsindikationen (n=215)

Es wurden 188 Schilddrüsenszintigraphien zur differentialdiagnostischen Abklärung eines M. Basedow, DD Autonomie, DD Hyperthyreose anderer Genese zugewiesen. Drei Patienten wurden unter Suppressionsbedingungen untersucht, wonach eine differentialdiagnostisch zu erwägende Autonomie ausgeschlossen werden konnte.

Zusätzlich zur Immunhyperthyreose wurde bei 3 Patienten ein kalter Knoten diagnostiziert. Zwei dieser Knoten wurden feinnadelpunktiert, wobei sich kein Hinweis auf Malignität ergab.

3.4.2 Hashimoto-Thyreoiditis

3.4.2.1 Häufigkeit und Altersstruktur

Im Zeitraum Januar 2011 bis April 2012 stellten sich 9 Patienten zur Abklärung und Therapie einer Hashimoto-Thyreoiditis in der universitären Schilddrüsensprechstunde vor. Der Großteil (77,8 %) waren Frauen (n=7/9), nur 2 der 9 Hashimotopatienten waren Männer (22,2 %). Das Durchschnittsalter betrug 52,3 Jahre (Range 37 - 87 Jahre) und lag damit deutlich unterhalb der Altersdurchschnitte von Autonomie-, Struma- und Immunhyperthyreosepatienten.

3.4.2.2 Überweisungsindikationen

Die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis wurde bei 7 der 9 Patienten bestätigt. Bei zwei Patienten wurde der Verdacht auf eine Hashimoto-Thyreoiditis geäußert, eine weiterführende Abklärung wurde empfohlen, lag jedoch zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht vor. Fünf Patienten (37,5 %) stellten sich mit hypothyreoter Stoffwechselfunktionslage (TSH > 4,2 mU/l) vor. Mit Ausnahme eines Patienten wurden deutlich erhöhte TPO-Ak gemessen. Ein Patient wies einen normwertigen TPO-Ak auf, die Verdachtsdiagnose wurde aufgrund rezidivierender TSH-Werte > 4,2 mU/l gestellt und sollte im Verlauf gesichert werden. Zum Ausschluss einer anderen Schilddrüsenerkrankung wurde bei einem Patienten die Diagnostik unter Suppressionsbedingungen durchgeführt und hierunter ein subnormaler TSH-Wert festgestellt, der im Verlauf kontrolliert werden sollte.

Es wurden drei Szintigrafien zur weiteren Abklärung durchgeführt, eine davon unter L-Thyroxin-Prämedikation. Die TcTU-Werte wurden mit < 2 % bestimmt.

Zusätzlich wurde bei zwei Hashimoto-Patienten szintigrafisch ein kalter Knoten gesehen. Die anschließende FNP ergab in einem Fall einen kalten Knoten ohne Hinweis auf Malignität, passend zu einem Strumaknoten. Der andere Knoten konnte aufgrund unzureichender Repräsentativität nicht beurteilt werden. Sieben der 9 Hashimoto-Patienten wiesen auch eine Struma auf.

Im Untersuchungszeitraum von 16 Monaten wurden 7 der mit L-Thyroxin therapierten Hashimoto-Patienten zur Verlaufskontrolle vorgestellt. Zum Kontrolltermin wiesen alle eine TSH < 4,2 mU/l auf, eine Fortführung der Therapie wurde empfohlen.

3.4.3 Funktionell, morphologischer Schilddrüsennormalbefund

3.4.3.1 Häufigkeit und Altersstruktur

Bei 12 der 778 Patienten (1,5 %) wurde ein funktionell und morphologischer Schilddrüsennormalbefund erhoben. 10 der 12 Patienten stellten sich erstmalig vor, 83 % waren Frauen (n=10/12), nur 17 % Männer (n=2/12).

Das Durchschnittsalter lag bei 38,0 Jahren (Median 40,5 Jahre) mit einer großen Altersspanne (Range 3 bis 75 Jahre).

3.4.3.2 Überweisungsindikationen

Es ließ sich bei 8 der oben genannten 12 Patienten der TSH-Wert eruieren. Aus nicht zu klärender Ursache lehnten 4 Patienten eine laborchemische Untersuchung ab. Die Sonografie zeigte bei allen 12 Patienten einen unauffälligen Schilddrüsenbefund ohne Hinweis auf Pathologien. Zum Ausschluss einer funktionell relevanten Autonomie wurde bei einem Patienten eine Suppressionsdiagnostik unter L-Thyroxin-Prämedikation veranlasst, der TSH-Wert lag bei $> 0,27$ mU/l, eine Autonomie war demzufolge als unwahrscheinlich angesehen worden. Alle 8 laborchemisch untersuchten Patienten waren euthyreot.

Vier Szintigraphien wurden durchgeführt, einschließlich einer unter exogener Suppression zum differentialdiagnostischen Ausschluss einer funktionell relevanten Autonomie.

Zur Abklärung einer unklaren Raumforderung submandibulär links (differentialdiagnostisch Schilddrüsenengewebe) wurde eine FNP empfohlen, welche vom Patienten abgelehnt wurde.

3.4.4 Sonstige Schilddrüsenbefunde

Des Weiteren wurden 11 Patienten, darunter 9 Frauen (81 %) und 2 Männer (19 %), mit einem Durchschnittsalter von 52,4 Jahren (Range 26 bis 74 Jahre) in der universitären Nuklearmedizin vorstellig, die keiner der vorher genannten Diagnosen zugeordnet werden konnten. Bei 5 der 11 Patienten wurde ein Nativszintigramm durchgeführt. Aufgrund geringer Fallzahlen wurden diese Patienten nicht in die retrospektive Analyse mit einbezogen und sollen hier lediglich kurz genannt werden:

Z.n. interferoninduzierter Thyreoiditis (n=1), V.a. NTI-Syndrom (n=3), V.a. ektopes Schilddrüsenengewebe (n=2), rezidivierende Immunthyreoiditiden wechselnder Stoffwechsellagen (n=2), V.a. Neoplasie/DD Lymph-knotenmetastase bei bekannten Mehretagentumor Larynx/Pharynx (n=1), Lithium-assoziierte Hypothyreose (n=1), Z.n. wiederholter Strumateilresektion wegen Hyperthyreose (n=1)

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 778 Patienten retrospektiv erfasst. Bei 78,7 % der Patienten (n=612/778) wurde eine Struma diagnostiziert. Zu verzeichnen war ein hoher Anteil von 60,5 % an Strumen mit einer Autonomie (n=370/612), während nur 39,5 % (n=242/612) eine Struma ohne Autonomie aufwiesen.

4.1 Prävalenz von Strumen mit und ohne Autonomie

In der Literatur ist die euthyreote Struma mit Angaben zwischen 35,9 % und 60,0 % in der deutschen Erwachsenenbevölkerung die häufigste Schilddrüsenerkrankung (VÖLZKE ET AL. 2007, MEISINGER ET AL. 2012, VANDERPUMP 2011, FUHRER ET AL. 2010, HEHRMANN 1998). Internationale Studien in Regionen mit vergleichbarer Iodversorgung zeigen ähnliche Ergebnisse, so zum Beispiel eine Studie in Genua an 1980 Probanden mit einer Strumahäufigkeit von 66,6 % (SANTANIELLO ET AL. 2012).

Auch im vorliegenden Patientengut war die Struma mit 78,7 % die häufigste benigne Schilddrüsenerkrankung. Eingeflossen in die Diagnose Struma sind sowohl Patienten mit als auch ohne zusätzliche Autonomie. Im Vergleich zu zuvor erwähnten epidemiologischen Arbeiten mit Daten aus der Allgemeinbevölkerung sind unsere Prävalenzdaten deutlich höher. Ursache hierfür ist das selektierte Patientenkollektiv, welches zur Diagnostik eines möglichen oder schon nachgewiesenen Schilddrüsenbefundes überwiesen wurde.

Strumen sind in > 90 % durch eine unzureichende Iodzufuhr bedingt, sogenannte endemische Iodmangelstrumen (VANDERPUMP 2011, MEISINGER ET AL. 2012, KNUDSEN ET AL. 2002). Laut einer großen internationalen Studie, die 2005 im *Bulletin of the World Health Organisation* veröffentlicht wurde, leiden ca. 2 Milliarden Menschen weltweit unter Iodmangelzuständen. In 54 Ländern wurde das Ioddefizit zum Gesundheitsproblem erklärt (ANDERSSON ET AL. 2005). Erfasst und auf die Allgemeinbevölkerung übertragen, wurden in dieser groß angelegten internationalen Studie Daten von Schulkindern aus 100 Ländern, in denen Befunde zur TGP (total goiter prevalence) vorlagen. Diese und andere Studien belegen, dass die Strumaprävalenz in einem signifikanten Zusammenhang mit der Iodzufuhr steht. In der oben genannten Studie wurde die Häufigkeit von Strumen auf 15,6 % der Weltbevölkerung geschätzt, mit einer Verteilung von 4,7 % in nordamerikanischen

Regionen bis 28,3 % in Afrika. Es gibt weitere internationale Arbeiten, welche die Korrelation von Iodaufnahme und Strumaprävalenz bestätigen (CHEN ET AL. 2013, GAITAN ET AL. 1991): PINCHERA ET AL. (1996) sprechen von einem direkten Zusammenhang von Knotenstruma und Ioddefizit. In den untersuchten Iodmangelgebieten Italiens lag die Häufigkeit des Auftretens einer Knotenstruma bei 25 – 33 %. Im Gegensatz dazu lag die Prävalenz in aktuell ausreichend versorgten ehemaligen Mangelgebieten zwischen 0,4 – 7,2 % und in suffizient versorgten Gebieten bei nur 4 %. Innerhalb der deutschen Bevölkerung liegt die Häufigkeit euthyreoter Strumen aufgrund des vorbestehenden Ioddefizits deutlich höher, in den selektierten Patienten unserer Arbeit bei 31,1 % des Gesamtkollektivs.

Auch innerhalb Deutschlands wurden früher Unterschiede hinsichtlich der Strumaprävalenz propagiert. Einige Autoren beschrieben ein Nord-Süd-Gefälle mit deutlich erhöhtem Strumavorkommen im Süden des Landes, zurückzuführen auf eine Diskrepanz der Iodversorgung innerhalb Deutschlands und einer deutlichen Mangelsituation in südlichen Gebieten. Noch im Jahre 1998 hebt HEHRMANN in seiner Fachliteratur *Schilddrüsenerkrankungen* eben diese nationalen Unterschiede hervor: Nahe der Küste Schleswig-Holsteins war die Häufigkeit von Strumen mit 10 % betitelt, im süddeutschen Raum um Baden-Württemberg mit 20 %, in Bayern mit bis zu 30 %. Neue epidemiologische Studien mit sehr großen Fallzahlen weisen im Gegensatz dazu nur minimale Unterschiede innerhalb Deutschlands auf (REINERS ET AL. 2004). Eine Ursache hierfür ist in der mittlerweile überregionalen Versorgung mit Lebensmitteln zu sehen.

Deutschland, das 1998 von der WHO als Iodmangelgebiet klassifiziert wurde (MANZ ET AL. 1998) erholt sich langsam infolge greifender Präventionsprogramme. Derzeit liegt die Bundesrepublik in einem Übergangsbereich zu einer suffizient, wenn auch nach wie vor gering iodversorgten Region (THAMM ET AL. 2007), was im weiteren Verlauf zur Verhütung iodmangelassoziierter Schilddrüsenerkrankungen beiträgt (VÖLZKE ET AL. 2012, ZOU ET AL. 2014). Das *Bundesinstitut für Risikobewertung* begründet die verbesserte Iodversorgung der vergangenen 15 Jahre vor allem mit dem gesteigerten Gebrauch von iodiertem Speisesalz in der Lebensmittelindustrie sowie in der iodierten Nahrung von Milchkühen und dem daraus resultierendem erhöhten Iodgehalt in Lebensmitteln, vor allem in Milchprodukten (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG 2012).

In den eigenen Daten lässt sich scheinbar ein gravierender Anteil an Patienten mit mangelhafter Iodversorgung ausmachen. Alle 525 untersuchten Strumapatienten wiesen einen, nach der WHO klassifizierten, Iodmangel auf, basierend auf der Iodidausscheidung im Urin (Abb. 20, S. 40). Die verwendeten Daten lassen allerdings nicht ohne weiteres auf die Allgemeinbevölkerung schlussfolgern, da ein ausgewähltes Patientenkollektiv aus Struma- und Autonomiepatienten untersucht wurde. Der schwere bis milde Iodmangel, welcher bei allen untersuchten Patienten festgestellt wurde, lässt keinen Rückschluss auf die eigentliche Lage der Iodversorgung der Region zu, sondern gibt lediglich Auskunft über die Aussagekraft einer einmaligen Iodidbestimmung im Urin (Spotmessung). Die von uns erfassten Patienten wurden ausnahmslos vormittags untersucht und wurden angehalten, in Vorbereitung dieser Untersuchung nur ein „kleines“ Frühstück einzunehmen. Die niedrigen Werte der Iodidausscheidung beweisen nur, dass die Patienten sich daran gehalten haben. Die Spotmessung hängt im starken Maße von der aktuellen Iodversorgung ab und repräsentiert keinen Durchschnittswert.

Die signifikant höhere Iodidausscheidung der Strumapatienten im Gegensatz zu der der Autonomiepatienten ist deshalb mit größter Vorsicht zu bewerten.

In einer 5-Jahres-Follow-Up-Studie an 2941 Patienten im Alter zwischen 20 und 79 Jahren waren die Regressionsraten von Schilddrüsenerkrankungen im Verlauf höher als die Inzidenzraten, auch Schilddrüsenvolumina haben tendenziell an Größe abgenommen (VÖLZKE ET AL. 2012). Weitere Studien beschreiben ebenfalls eine Assoziation zwischen verbesserter Iodversorgung, höheren im Normbereich liegenden TSH-Werten und verminderten Schilddrüsenvolumina (JOHNER ET AL. 2014). Die Arbeitsgruppe um AGHINI LOMBARDI ET AL. (2013) führte eine Follow-Up-Studie über 15 Jahren an Daten von 1411 Probanden im Jahr 1995 und 1448 Probanden im Jahr 2010 aus Pescopagano, Italien, durch. Untersucht wurde die Iodausscheidung im Urin, wobei anamnestische die routinemäßige Iodaufnahme erfragt wurde. Beide Werte waren 15 Jahre später signifikant höher. Aufgrund der verbesserten Iodversorgung zeigte sich ein Rückgang der Strumaprävalenz um mehr als die Hälfte (56 %), von 46,1 % 1995 auf 25,8 % 2010 ($p < 0,001$), hauptsächlich bedingt durch eine verminderte Häufigkeit der Struma diffusa. Ebenfalls rückläufig war die Prävalenz von Autonomien bei Probanden bis 45 Jahre sowie Hyperthyreosen anderer Ursachen bei Probanden über 45 Jahre. In vielen Teilen der Welt, in denen Hilfsprojekte und Programme zur Iodprophylaxe noch nicht greifen, wie z.B. in

Äthiopien (MESELE ET AL. 2014), sind iodmangelbedingte Erkrankungen nach wie vor ein häufig gesehenes Gesundheitsproblem.

Epidemiologische Daten bezüglich Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland wurden in der *Papillon-Studie* veröffentlicht (REINERS ET AL. 2004): Im Zeitraum von 2001 bis 2002 wurden die Schilddrüsen von 96278 Arbeitnehmern im Alter von 18 – 65 Jahren aus 214 Unternehmen deutschlandweit untersucht. In die Analyse eingeflossen sind die Daten von 77608 Probanden ohne bekannte Schilddrüsenveränderungen. Auffällig war ein hoher Anteil (33,0 %) bislang nicht diagnostizierter Schilddrüsenerkrankungen: So wiesen 9,7 % (w: 7,6 %, m: 11,8 %) eine Vergrößerung der Schilddrüse ohne Knotennachweis auf, bei 9,0 % (w: 9,4 %, m: 8,5 %) wurden zusätzlich Knoten (> 0,5 cm) entdeckt, 14,3 % (w: 17,0 %, m: 11,5 %) hatten trotz normalem Volumen Knoten in der Schilddrüse. Zwei Drittel der Probanden (67,0 %) wiesen einen unauffälligen Schilddrüsenbefund auf.

In unserem Patientenkollektiv sahen wir 78,7 % der Patienten mit einer Struma, mit oder ohne Knoten, sowie mit oder ohne Autonomie. Diese hohe Prävalenz lässt sich am ehesten aufgrund des Selektionsbias erklären: Die von uns untersuchten Patienten wurden bereits mit dem Verdacht oder der Diagnose einer Struma in die nuklearmedizinische Einrichtung überwiesen, während bei den Probanden der *Papillonstudie* eine Erstdiagnostik bei bislang unauffälliger Schilddrüse erfolgte.

Eine weitere Selektion des Patientenkollektivs, diesmal bei den genannten Vergleichsstudien, stellte das Alter dar: In den eigenen Daten war über die Hälfte (53,4 %) der Strumapatienten > 65 Jahre alt (n=327/612), gefolgt von der Altersgruppe 46 – 65 Jahre mit 40,1 % (n=245/612), dahinter die Altersgruppe 31 – 45 Jahre mit 5,4 % (n=33/612). Den geringsten Anteil mit 1,1 % machte die Altersgruppe der < 30-jährigen aus (Abb. 24, S. 50).

In der *Papillonstudie* wurden Berufstätige im Alter zwischen 18 und 65 Jahren untersucht (REINERS ET AL. 2004). Würde man dies auf unsere Studie übertragen, wären 53,1 % der Strumapatienten überhaupt nicht erfasst worden. Demzufolge ist anzunehmen, dass die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen in der Gesamtbevölkerung höher liegt als die der *Papillonstudie*.

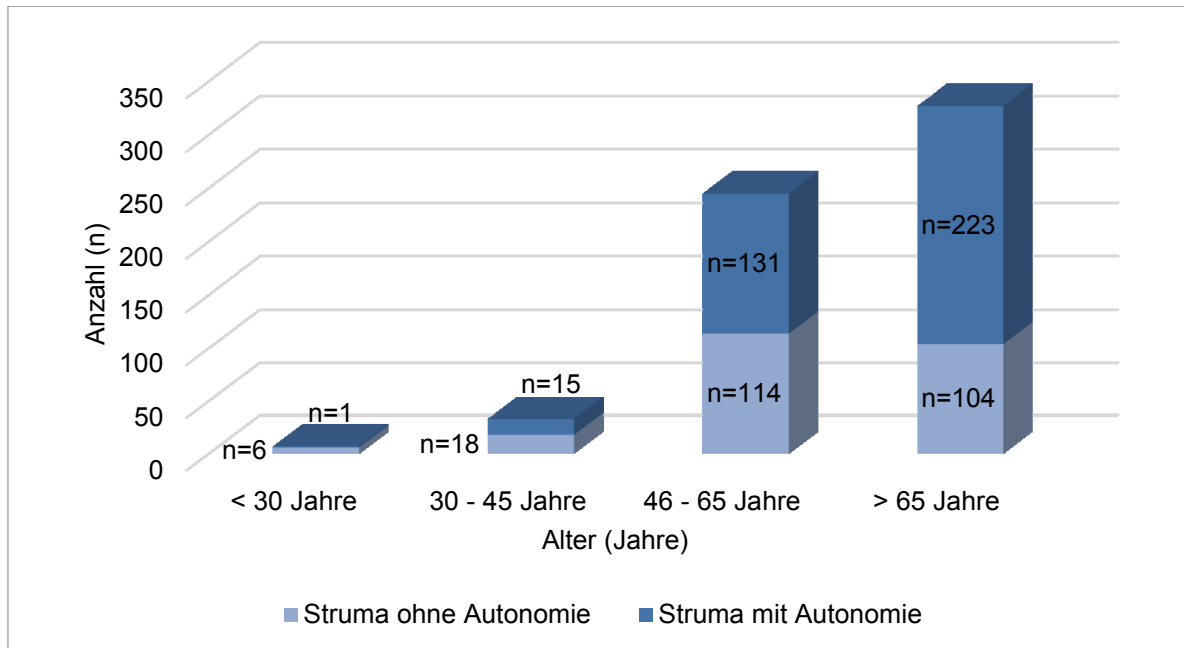


Abb. 24: Altersstruktur von Strumapatienten mit und ohne Autonomie (n=612)

Generell lässt sich festhalten, dass Strumen häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten. Unseren Daten zufolge leiden 2,5-mal mehr Frauen an einer Struma als Männer. Strumen ohne Autonomien stehen in einem Verhältnis von 2,2:1 (w:m), bei zusätzlichem Autonomienachweis sogar 2,7:1 (w:m). Unser Ergebnis erreicht nicht ganz die in der Literatur beschriebenen Verhältnisse von 3:1 bis 4:1 (SEHOVIC ET AL. 2013, HEHRMANN 1998, KNUDSEN ET AL. 2002, PACINI ET AL. 2008, VANDERPUMP 2011, GESSL ET AL. 2012). Eine Ausnahme in der *Papillonstudie* bildete das Kollektiv der Struma diffusa ohne Knoten, welche bei Männern häufiger beschrieben wurde als bei Frauen (REINERS ET AL. 2004).

Ein weiteres Ergebnis der *Papillonstudie* zeigte sich darin, dass jeder dritte Erwachsene in Deutschland einen auffälligen Schilddrüsenbefund aufweist, jeder Vierte hat einen Knoten. Die Prävalenzen von Struma und Knoten sind geschlechtsunabhängig und steigen mit dem Alter an: Jeder zweite Bundesbürger über dem 45. Lebensjahr hat eine Struma, jeder vierte männliche Erwachsene in Deutschland weist mindestens einen Knoten auf, bei den Frauen ist es sogar jede Dritte.

In der vorliegenden Arbeit war die Schilddrüsenautonomie mit 47,6 % (n=370/778) am Gesamtkollektiv die am häufigsten gestellte Diagnose. Der Großteil der Autonomien (64,0 %) stellte sich multifokal dar (n=237/370), gefolgt von unifokalen Autonomien mit 13,8 % (n=51/370). Die disseminierte Autonomie hatten einen

Gesamtanteil von 18,7 % (n=69/370), aufgeteilt in multifokal-disseminiert (11,9 %) und unifokal disseminiert (6,8 %). Eine ähnliche Verteilung zeigt eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2000, in welcher sich von ebenfalls 370 Autonomiepatienten der größte Anteil multifokale darstellte (55,7 %), weitere 36,8 % der Autonomien waren unifokal und 7,6 % disseminiert (MELLER ET AL. 2000).

Der Vergleich mit anderen Studien hinsichtlich der Autonomieprävalenz war in Ermangelung ähnlicher Datenerhebungen erschwert. Die Arbeitsgruppe um GRAF untersuchte 476 Patienten mit einer Knotenstruma aus einer endokrinologisch-nuklearmedizinischen Schwerpunktpraxis auf das Vorkommen einer fokalen Autonomie (> 1 cm). Es fanden sich 100 Patienten (21 %) mit fokal autonomen Arealen, die in die weitere analytische Auswertung mit einbezogen wurden (GRAF ET AL. 2012).

Im Unterschied zur eigenen Arbeit wurden ausschließlich fokale Autonomien berücksichtigt: 87 % der Autonomien waren unifokal, 10 % waren bifokal. Eine multifokale Autonomie war in 3 % diagnostiziert worden. In der eigenen Arbeit wurde kein Unterschied zwischen bifokal und multifokal vorgenommen. Fasst man beide Entitäten zusammen, findet man in der Arbeit von GRAF ET AL. einen Anteil von 13 % multifokaler Autonomien am Gesamtkollektiv. Ein Ergebnis das deutlich unterhalb des 64 %-Anteils der eigenen Daten liegt.

Da in der Vergleichsarbeit von GRAF ET AL. eine fokale Autonomie erst ab einem Durchmesser von 1 cm detektiert wurde, ist es nicht verwunderlich, dass im Gegensatz zur hier vorliegenden Arbeit ein erstaunlich hoher Anteil unifokaler Autonomien zu verzeichnen war. In der nuklearmedizinischen Klinik der Universität Rostock wurden auch Mehranreicherungen < 1 cm berücksichtigt. Unter diesen Bedingungen waren häufig mehrere Areale auffällig, dementsprechend wurde in der eigenen Datenanalyse eine höhere Anzahl multifokaler Autonomien erfasst.

In der vorliegenden Arbeit konnte bei 60,5 % der Strumapatienten (n=370/612) eine Autonomie laborchemisch und szintigrafisch nachgewiesen werden. Ein noch höherer Anteil an Autonomien bei Strumapatienten innerhalb eines Iodmangelgebietes zeigte sich in einer Veröffentlichung von 1988: 236 Individuen wurden untersucht, 227 (96 %) hatten eine endemische Struma. Mittels Suppressionsszintigrafie wurden 171 Autonomien diagnostiziert (72 %). Das macht einen Anteil von 75,3 % der Autonomien am Strumakollektiv aus (BÄHRE ET AL. 1988). Die eigene Arbeit liegt mit einem 60,5 %-igen Anteil der Autonomie am Strumakollektiv darunter.

Bei einer Erhebung aus dem Jahr 2005 wurden 541 Patienten mit erstdiagnostiziertem solitären Schilddrüsenknoten > 1 cm an vier Standorten in Deutschland hinsichtlich des Anreicherungsschemas im Szintigramm untersucht. Dabei wurde bei 20 % ein heißer Knoten und bei 11 % szintigrafisch mehranreichernde, potenziell autonome Knoten detektiert (ENGELHARDT ET AL. 2005).

MOSTBECK ET AL. erhoben Daten innerhalb eines Zeitraumes von 1987 – 1995 in Österreich, das ebenfalls als Iodmangelgebiet galt. In Österreich wurde, bei bis in die 1990er Jahre vorherrschend insuffizienter Iodprophylaxe, die Iodversorgung im benannten Jahr auf ausreichende Mengen verdoppelt. Ziel der Studie war es, das Auftreten von Hyperthyreosen unterschiedlicher Ursachen vor und nach der Anhebung der Iodversorgung zu erfassen. In einem Gesamtkollektiv von 414232 Probanden wurde im oben genannten 8-Jahres-Zeitraum bei 47834 Patienten (11,6 %) eine hyperthyreote Stoffwechselfunktion nachgewiesen, 75 % der Hyperthyreosen ließen sich auf eine Autonomie zurückführen, was 8,7 % (n=35875/414232) am Gesamtkollektiv ausmachte (MOSTBECK ET AL. 1998). Die Iodversorgung ist auch, wie auf Seite 12 beschrieben, bei der Autonomieentstehung von großer Bedeutung. Entsprechend der verbesserten Iodzufuhr sinkt die Inzidenz von Schilddrüsenautonomien. Demnach ist es nicht verwunderlich, dass Autonomien vor allem bei älteren Patienten diagnostiziert werden (Abb. 24, S. 50), jene, die noch nicht von Iodprophylaxeprogrammen profitierten (GABERŠČEK ET AL. 2013).

Einigkeit zeigen die Studien hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Autonomievorkommen und Altersstruktur. Wie auch in unserem Kollektiv ersichtlich, steigt die Autonomieprävalenz mit fortschreitendem Lebensalter (Abb. 24, S. 50): 60,3 % der Autonomiepatienten in der nuklearmedizinischen Klinik Rostock waren > 65 Jahre (n=223/370), 35,4 % waren 46 – 65 Jahre alt (n=131/370), nur 4,1 % der Patienten waren 31 – 45 Jahre alt (n=15/370) und 0,3 % < 30 Jahre (n=1/370). In der Literatur finden sich ähnliche Tendenzen (MOSTBECK ET AL. 1998, FUHRER ET AL. 2010, ENGELHARDT ET AL. 2005, BÄHRE ET AL. 1988). 49 % der Autonomiepatienten in der 2012 veröffentlichten Studie von GRAF ET AL. waren > 60 Jahre alt.

Allerdings wurden die aufgeführten Daten in einer nuklearmedizinischen Schwerpunktpraxis bzw. -klinik erhoben, was eine Vorselektion der Patientenkollektive bedeutete. Möglicherweise werden Autonomien in früheren Stadien, d.h. bei jüngeren, asymptomatischen Patienten, nicht erkannt und erst im späteren

Lebensalter, in Verbindung mit einem zunehmenden Schilddrüsenvolumen durchschnittlich ab dem 40. Lebensjahr, untersucht (KNUDSEN ET AL. 2002).

4.2 Prävalenz von Autonomien mit euthyreoter Stoffwechsellage

Das vorliegende Datenmaterial repräsentiert nach eigenem Kenntnisstand die einzige aktuelle Studie zum Thema Schilddrüsenautonomie bei euthyreoter Stoffwechselfunktionslage einer universitären nuklearmedizinischen Klinik mit angeschlossener Therapiestation.

Letzte große Erhebungen mit ähnlicher Zielsetzung unterschieden sich, wie in Tab. 11 dargestellt, im Studiendesign hinsichtlich der Auswahl der Daten sowie Einschlusskriterien von Patienten in die Studien (GRAF ET AL. 2012, GÖRGES ET AL. 2011).

Tab. 11: Gegenüberstellung der eigenen Arbeit und ausgewählten Vergleichsarbeiten

Studie	Struma- patienten (n)	Struma mit Autonomie	Anteil euthyreoter Autonomien	Anteil euthyreoter Autonomien am Gesamtkollektiv
Eigene Daten	<i>n=612</i>	<i>n=370/612</i>	<i>n=203/370</i>	<i>n=203/612</i>
		60,5 %	54,9 %	33,2 %
(GÖRGES ET AL. 2011)	<i>n=514</i>	<i>n=514</i>	<i>n=409/514</i>	<i>n=409/514</i>
		100,0 %	79,6 %	79,6 %
(GRAF ET AL. 2012)	<i>n=476</i>	<i>n=100/476</i>	<i>n=68/100</i>	<i>n=68/476</i>
		21,0 %	68,0 %	14,3 %

Unter Einschluss von 370 Strumapatienten mit zusätzlichem Nachweis einer Autonomie ergab unsere statistische Auswertung einen 54,9 %-igen Anteil euthyreoter Autonomiepatienten ($n=203/370$). In den Erhebungen von GRAF ET AL. UND GÖRGES ET AL. war der Anteil von Autonomiepatienten mit normwertigem TSH mit 79,6 % ($n=409/514$) und 68 % ($n=68/100$) deutlich höher (Abb. 25, S. 54).

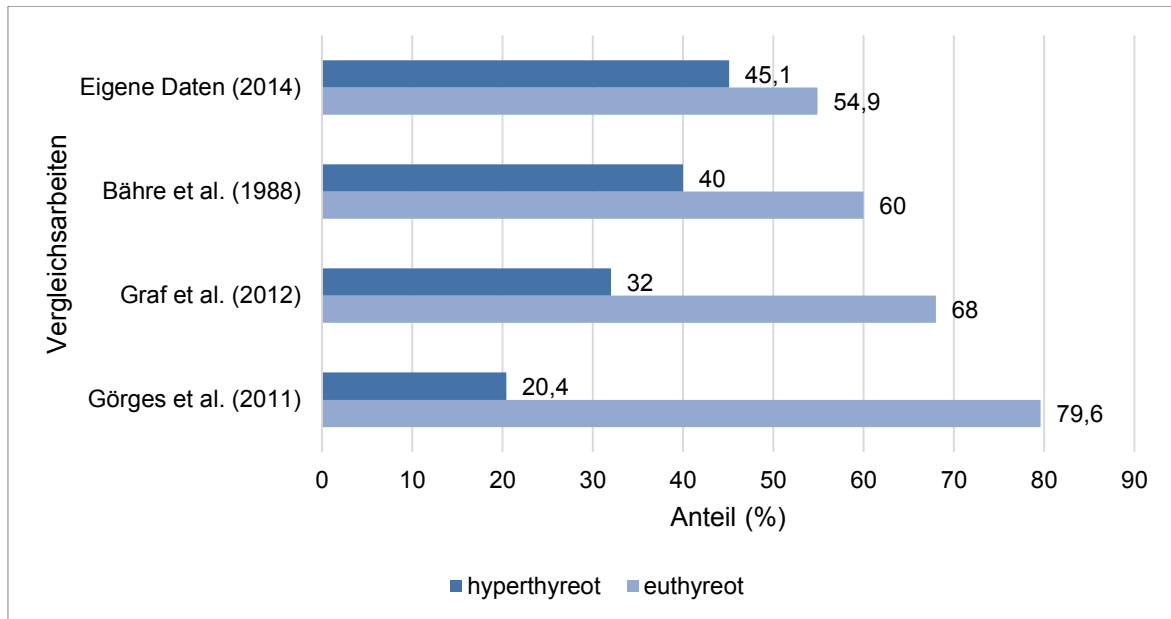


Abb. 25: Stoffwechsellagen bei Autonomiepatienten im Vergleich

Während in der 2011 veröffentlichten Multizenterstudie von GÖRGES ET AL. 20,4 % der nativen Autonomiepatienten einen TSH im subnormalen Bereich aufwiesen und bei lediglich 7,2 % supprimierte Werte gemessen wurden, lagen diese in der eigenen Arbeit höher: Es ergab sich ein Anteil von 37,0 % (n=137/370) mit supprimiertem TSH und weitere 8,1 % (n=30/370) mit subnormalen TSH-Werten. Auch eine ältere Studie aus dem Jahr 1988 zeigte, dass trotz normalem Schilddrüsenlabor eine Autonomie nicht ausgeschlossen werden konnte (BÄHRE ET AL. 1988): Von 236 Patienten, von denen 217 eine endemische Struma aufwiesen, hatten 171 Patienten zusätzlich eine Autonomie (72 %). Bei nur 40 % der Autonomiepatienten war ein subnormaler TSH-Wert zu finden, die restlichen 60 % waren zum Untersuchungszeitpunkt euthyreot (Abb. 25).

Diese deutlich höheren Anteile euthyreoter Autonomiepatienten am Gesamtkollektiv lassen sich unter anderem auf die Einschlusskriterien der Patienten in der jeweiligen Arbeit zurückführen. In die 2011 publizierte multizentrische Erhebung wurden ausschließlich Patienten mit einem, im Tc-99m-Perchnetatzsinitogramm nachgewiesenen, mehranreichernden Knoten mit sonografischem Knotenkorrelat ≥ 1 cm aufgenommen (GÖRGES ET AL. 2011), während die eigene Arbeit eine höhere Varianz an Schilddrüsenpathologien zeigte.

Eine bessere Vergleichbarkeit hinsichtlich des Patientenkollektivs zeigt sich in der 2012 veröffentlichten Studie von GRAF ET AL. Darin wurden Daten von 476 Patienten

einer endokrinologisch-nuklearmedizinischen Schwerpunktpraxis betrachtet. Von 476 Patienten wurden 100 Patienten (21 %) mit dem szintigrafischen Nachweis einer fokalen Autonomie $> 1,0$ cm für die weitere Analyse rekrutiert. 68 der 100 Patienten (68 %) wiesen eine Autonomie mit normwertigem TSH auf. Insgesamt war die Anzahl euthyreoter Autonomien am Gesamtkollektiv aber mit 14 % ($n=68/476$) deutlich geringer als in der eigenen Arbeit mit 33,2 % ($n=203/612$). Gründe für den geringeren Anteil euthyreoter Autonomiepatienten können zum einen der alleinige Einschluss fokaler Autonomien $\geq 1,0$ cm in der Graf-Studie sein, während in der eigenen Arbeit auch multifokale und disseminierte Autonomien berücksichtigt wurden. Unterschiedliche TSH-Referenzbereiche bedingen weitere, wenn auch nur minimale Unterschiede in der Häufigkeit von Schilddrüsenautonomien. Der TSH-Normalbereich von 0,27 – 4,2 mU/l der universitären Nuklearmedizin Rostock unterscheidet sich nur geringfügig von denen der anderen Studien: 0,4 – 4,0 mU/ml (GRAF ET AL. 2012) bzw. einem unteren Grenzwert von 0,34 mU/l (GÖRGES ET AL. 2011). Dennoch zählen, aufgrund der niedriger gewählten unteren Grenze, Patienten mit TSH-Werten zwischen 0,27 und 0,33 bzw. 0,39 mU/l in der vorliegenden Arbeit nicht in die Gruppe der nativ euthyreoten Autonomien.

Unterschiede im Studiendesign erschweren direkte Vergleiche. In die eigene Arbeit sind Daten von Patienten eingeflossen, die bei euthyreoter Stoffwechsellage und sonografisch oder klinischem Autonomieverdacht im Vorfeld mit L-Thyroxin supprimiert wurden. Die Diagnostik dieser Patienten ($n=203/370$) in der KNUK erfolgte ausschließlich unter exogener Suppression. Von ihnen lagen keine Vergleichsdaten bei nativer Schilddrüsenfunktion vor und konnten dementsprechend nicht miteinbezogen werden. Unter diesem Gesichtspunkt ist die in Abb. 11 (S. 30) dargestellte Verteilung der Stoffwechselfunktionslagen bei Strumapatienten mit Autonomie unter Vorbehalt zu betrachten. Wir wissen lediglich anamnestisch, dass die 203 prämedizierten Autonomiepatienten im Vorfeld normwertige TSH-Werte aufwiesen.

Wie in dieser Arbeit und auch in zuvor genannten Publikationen zu erkennen ist, ist die Prävalenz von Schilddrüsenautonomien in Deutschland noch relativ hoch. Dies rechtfertigt die Verankerung der Schilddrüsenzintigrafie in der Primärdiagnostik von Schilddrüsenknoten (GÖRGES ET AL. 2011). In den Leitlinien der ATA (American Thyroid Association) und der AACE (American Association of Clinical

Endocrinologists) ist die Szintigrafie nicht in der Basisdiagnostik von Schilddrüsenknoten integriert (PACINI ET AL. 2008, GHARIB ET AL. 2010). Würde man dies auf unser Patientenkollektiv übertragen, wären 203 der 370 Autonomen unentdeckt geblieben, eine Falsch-Negativ-Rate von 54,9 %. Bei weniger als der Hälfte der Strumapatienten wäre die Autonomie nur anhand der Laborparameter diagnostiziert worden. Auch GRAF ET AL. unterstreichen die unzureichende Eignung des TSH-Wertes hinsichtlich der Diagnose einer fokalen Autonomie mit einer Falsch-Negativrate von 68 % und zeigen damit die mangelnde Sensitivität der alleinigen TSH-Diagnostik auf. Ebenso vertritt auch die Arbeitsgruppe von GÖRGES ET AL. die Ansicht, dass die Szintigrafie nicht nur auf Patienten mit subnormalen TSH-Werten beschränkt werden kann, sondern in die Basisdiagnostik von Schilddrüsenknoten mit aufgenommen werden sollte, zumindest innerhalb aktueller und ehemaliger Iodmangelgebiete.

4.3 Abhängigkeit von TcTU und TSH

In der vorliegenden Arbeit war bei Autonomiepatienten mit und ohne exogener Suppression sowie bei Strumapatienten mit L-Thyroxin-Prämedikation eine Korrelation zwischen TSH-Werten und den gemessenen Tc-99m-Uptakes auf dem 0,01-Signifikanzniveau zu erkennen (Tab. 9, S. 32). Wie zu erwarten war, zeigte sich eine, wenn auch geringe, negative Korrelation bei den Autonomiepatienten: Niedrige TSH-Werte gingen mit hohen TcTU und TcTUs-Werten einher. Bei Patienten mit einer Struma und Autonomieausschluss unter L-Thyroxin-Prämedikation konnte eine sehr geringe positive Korrelation nachgewiesen werden, hohe TSHs-Werte gingen hier mit höheren TcTUs einher. Lediglich bei Strumapatienten unter nativen Untersuchungsbedingungen konnte keine signifikante Korrelation zwischen TcTU und TSH gefunden werden. Auffällig war, dass native TcTU-Werte $> 2 \%$ einen fast doppelt so hohen Anteil bei Strumapatienten mit Autonomie als ohne Autonomie ausmachten. Der Anteil von TcTU-Werten $< 0,6 \%$ beträgt bei Strumapatienten ohne Autonomie fast das Vierfache im Vergleich zu TcTU-Werten bei Patienten mit Autonomienachweis.

Eine Studie aus dem Jahre 1988 beschreibt einen Zusammenhang zwischen TSH und TcTU (BÄHRE ET AL. 1988): Auch hier wurden bei sinkenden TSH-Werten steigende TcTU-Werte gemessen. In derselben Publikation wurde eine Abhängigkeit des Ausmaßes der Autonomie von der Höhe des TcTUs unter exogener Suppression

beschrieben.

Die Vergleichsstudie der Arbeitsgruppe um Görges untersuchte ebenfalls den Zusammenhang von TcTU und TSH, ausschließlich an nativen, meist euthyreoten Autonomiepazienten. Nur bei 11 % (n=60/541) der Autonomiepazienten wurde ein TcTU > 2 % gemessen (GÖRGES ET AL. 2011).

Aufgrund fehlender Daten bezüglich nativer TcTU euthyreoter Autonomiepazienten konnten in der vorliegenden Arbeit nur TcTUs-Werte von 163 nativ hyperthyreoten Autonomiepazienten analysiert werden: Von diesen hatten 26,4 % (n=43/163) TcTUs-Werte > 2 %. Während der mittlere TcTU in der Vergleichsstudie von Görges und Mitarbeitern 1,1 % betrug, war unser Mittelwert mit 1,78 % deutlich höher. Unter den 207 prämedizierten Pazienten mit einer Autonomie wurde ein mittlerer Uptake von 1,08 % errechnet, nur 7,2 % der Pazienten (n=15/207) hatten einen TcTUs > 2 % (Abb. 16, S. 36). In der Arbeit von Görges war kein signifikanter Unterschied der TcTU Werte bei Autonomiepazienten mit subnormalen TSH-Werten (< 0,34 mU/l) und Pazienten mit TSH-Werten ≥ 0,34 mU/l zu erkennen (p > 0,05). Diesen Vergleich konnten wir in Ermangelung gleichwertiger Daten nicht anstellen. Unser Vergleich bezieht sich ausschließlich auf den Unterschied von TcTU und TcTUs bei Strumapazienten mit oder ohne Autonomie (Tab. 12).

Tab. 12: Vergleich TcTU und TcTUs bei Strumapazienten mit und ohne Autonomie, n=544

TcTU (%)		< 0,6	0,6 – 1,5	>1,5 – 2,0	>2,0
Pazienten, n					
Strumapazienten mit Autonomie (n=370)	nativ (n=163)	n=10 6,1 %	n=77 47,2 %	n=33 20,3 %	n=43 26,4 %
	prämed. (n=207)	n=38 18,4 %	n=136 65,7 %	n=18 8,7 %	n=15 7,2 %
Strumapazienten ohne Autonomie (n=174)	nativ (n=139)	n=37 26,6 %	n=68 48,9 %	n=13 9,4 %	n=21 15,1 %
	prämed. (n=35)	n=28 80,0 %	n=5 14,3 %	n=2 5,7 %	n=0 0,0 %

Während 26,4 % der hyperthyreoten Autonomien einen TcTU > 2 % aufwiesen, sind es bei den Strumapazienten ohne Autonomie nur 15,1 %. Umgekehrt sieht es bei niedrigen TcTU-Werten aus: Bei Autonomieausschluss hatten 26,6 % ein TcTU < 0,6 %, dies galt auch für 6,1 % der Pazienten mit einer Autonomie.

Schaut man sich den Tc-99m-Uptake beider Patientengruppen unter exogener Suppression an, ist zum einen auffällig, dass die TcTUs-Werte erwartungsgemäß im Vergleich niedriger sind als die TcTU-Werte. Des Weiteren ist zu erkennen, dass die TcTUs-Werte von Strumapatienten ohne Autonomie in niedrigeren Bereichen liegen als die der Patienten mit Autonomienachweis: Es wurden keine Werte $> 2\%$ detektiert, 80 % der Werte lagen hingegen unter 0,6 %.

Überraschende Uptakes ließen sich bei Patienten, die unter der Diagnose einer Autonomie geführt wurden, messen: Nur 7,2 % wiesen einen TcTUs $> 2\%$ auf ($n=15/207$), für 8,7 % errechneten sich TcTUs-Werte zwischen 1,5 – 2 %. Etwa drei Viertel der Patienten ($n=154/207$; 74,4 %) hatten TcTUs-Werte im Graubereich (Abb. 17, S. 36). Trotz eines TcTUs $< 0,6\%$ wurde bei 38 Patienten eine Autonomie diagnostiziert, von denen 33 mit Radioiod behandelt wurden (Abb. 18, S. 37).

Da nur ein TcTUs $> 2\%$ die funktionelle Relevanz einer Autonomie beweisen soll (MENG ET AL. 2002), wäre davon auszugehen, dass nur 7,2 % der Autonomien unseres Patientenkollektivs als funktionell relevant angesehen werden dürften.

Wie in Abbildung 26 (S. 59) zu erkennen ist, wurden unterschiedliche TcTUs-Grenzwerte an nuklearmedizinischen Kliniken verschiedener deutscher Standorte festgelegt. Auffällig ist eine fehlende Nord-Süd-Tendenz hinsichtlich höherer oder niedrigerer Normbereiche, wie unter Annahme eines Nord-Süd-Gefälles der Prävalenz von Iodmangelstrumen zu erwarten gewesen wäre: So wurden z.B. in Kiel und Freiburg ab einem TcTUs $\geq 2\%$ Autonomien behandelt, während z.B. in Berlin und München eine Autonomie bei einem TcTUs $\geq 1\%$ bereits als funktionell relevant angesehen wurde. 1995 lagen die Normwerte des Suppressionsuptakes in Köln und Münster mit $< 0,6\%$ am niedrigsten (BECKER 1995).

TcTUs als Maß für die funktionelle Relevanz der Autonomie			
Normalwerte des Suppressions – Uptakes (TcTUs):			
Köln	< 0.6 %	Greifswald	< 1.5 %
Münster	< 0.6 %	Halle	< 1.5 %
Aachen	< 1.0 %	Heidelberg	< 1.5 %
Berlin	< 1.0 %	Mainz	< 1.5 %
Bonn	< 1.0 %	Erlangen	< 1.6 %
Jena	< 1.0 %	Göttingen	< 1.6 %
Leipzig	< 1.0 %	Essen	< 2.0 %
München	< 1.0 %	Freiburg	< 2.0 %
Dresden	< 1.3 %	Kiel	< 2.0 %
Erfurt	< 1.5 %	Würzburg	< 2.0 %

Becker W Der Nuklearmediziner 1995; 2(18): 105-18

Abb. 26: Vergleich TcTUs-Werte unterschiedlicher Kliniken hinsichtlich funktioneller Relevanz der Autonomie (BECKER 1995)

Auch in unserer Arbeit lag der Großteil der behandelten Autonomiepatienten unterhalb der 2 %-Grenze, bei 48 von 370 Patienten (13,0 %) sogar < 0,6 % (Abb. 18, S. 38). Von insgesamt 48 Autonomiepatienten mit einem Tc-99m-Uptake < 0,6 % wurden 33 Patienten radioiodtherapiert, 4 von ihnen bei nativer Stoffwechsellage und weitere 29 Patienten unter exogener Suppression.

Die Rechtfertigung, eine Radioiodtherapie trotz sehr niedrigem TcTUs durchzuführen, zeigt sich in folgenden zwei Punkten: Zum einen kann davon ausgegangen werden, dass eine funktionelle Relevanz der Autonomien vorlag, da auch nativ Autonomien mit Hyperthyreose und mit einem TcTU < 0,6 % diagnostiziert und therapiert wurden. Zum anderen konnte bei den 9 der 33 radioiodtherapierten Patienten, die sich erneut zur Erfolgskontrolle vorstellten, eine Inaktivierung der Autonomie nachgewiesen werden (Abb. 8, S. 26).

Tatsächlich wurde der frühere TcTUs-Grenzwert von 2 % unter Iodmangelbedingungen ermittelt und kann heute unter verbesserter Iodversorgung nicht mehr aufrechterhalten werden. Da die Daten in Abbildung 26 aus dem Jahr 1995 stammen,

kann davon ausgegangen werden, dass die Präventionsprogramme hinsichtlich der Iodmangelsituation seitdem Erfolge verzeichneten. Ein weiteres Absinken des TcTUs-Grenzwertes ist unter diesem Aspekt denkbar. Studien der nächsten Jahre werden Aufschluss darüber geben können.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Zielsetzung einer Arbeit aus dem Jahr 2006, die sich für das Herabsetzen der oberen Grenze des TcTUs-Referenzbereiches einsetzt (GOTTHARDT ET AL. 2006). Diese Absicht basiert ebenfalls auf der deutlich verbesserten Iodversorgung der letzten 25 Jahre und zeigt auf, dass die 2 %-Grenze für die funktionelle Relevanz von Autonomien, die vor gut 25 Jahren als obere Grenze bestimmt wurde, herabgesetzt werden sollte. Es wurden 1166 willkürlich rekrutierte Patienten mit unterschiedlichen benignen Schilddrüsenerkrankungen über einen Zeitraum von 1980 bis 2003 bezüglich Veränderungen der TcTU- oder TcTUs-Werte untersucht, wobei sich ein signifikanter Abfall der errechneten Werte innerhalb des Untersuchungszeitraumes, sowie eine Reduktion der Schilddrüsenvolumina aufzeigte ($p < 0,01$). Parallel dazu führte dieselbe Arbeitsgruppe eine Studie an 1068 Patienten mit einer unifokalen Autonomie durch, erfasst wurden die Jahre 1987 bis 2004. Das autonome Gewebe wurde volumetrisch präzise bestimmt und hieraus wurde ein TcTU pro ml Gewebe abgeleitet. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall des TcTUs von durchschnittlich 0,48 % pro ml auf im Durchschnitt 0,28 % pro ml autonomes Schilddrüsengewebe ($p=0,032$). Der TcTU war im untersuchten Zeitraum um fast 40 % in Relation zum autonomen Volumen gefallen. Die Autoren der Arbeit empfehlen die Herabsetzung der oberen Grenze des Referenzbereiches auf 1 – 1,4 % (GOTTHARDT ET AL. 2006). Unterstützt wird dieses Ergebnis durch weitere Studien, die gezeigt haben, dass mit steigender Iodversorgung, welche durch die erhöhte Iodausscheidung mit dem Urin objektiviert werden konnte, der Radioioduptake bzw. TcTU sinkt (REINHARDT ET AL. 1998, MELLER ET AL. 2005). Steigt die Iodausscheidung mit dem Urin über 500 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin, so sinken die TcTUs Werte im Durchschnitt auf einen im Normbereich liegenden Level ab. Bei Werten $< 100 \mu\text{g/g}$ Kreatinin bleibt es hingegen bei einem signifikant erhöhtem Tc-99m-Uptake bei Autonomiepatienten. Unverändert blieben die konstant niedrigen TcTUs-Werte bei Probanden mit einer euthyreoten Struma, unabhängig von der Iodausscheidung.

Während zuvor genannte Studien die Änderung des TcTU-Referenzbereiches empfehlen und befürworten, sind andere Autoren der Ansicht, dass sich der TcTUs-

Referenzbereich für funktionell relevante Autonomien nicht signifikant verändern wird. Für die Bestätigung einer Therapieindikation müsste ihrer Meinung nach bedacht werden, dass der Tc-99m-Uptake bei Autonomiepatienten in Iodmangelgebieten um circa ein Drittel höher liegt als in ausreichend iodversorgten Gebieten. Ab einer Iodausscheidung von 500 µg/g Kreatinin kann der TcTUs nicht ausreichend interpretiert werden (REINHARDT ET AL. 1998).

Eine weitere Publikation aus dem Jahr 1990 bestätigt eine signifikante inverse Korrelation von Iodausscheidung und nativem Tc-99m-Uptake nur bei Patienten mit euthyreoter Struma bzw. Probanden ohne Hinweis auf eine Schilddrüsenpathologie. Eine Korrelation bei Autonomiepatienten konnte erst bei massiv erhöhter Iodzufuhr verzeichnet werden (KREISIG ET AL. 1990a).

Daten aus der eigenen Arbeit hingegen relativieren diese Aussage. Es konnte eine inverse Korrelation des nativen TcTU und der Iodidausscheidung bei Patienten mit hyperthyreot imponierender Autonomie nachgewiesen werden ($r = -0,234$, $p = 0,005$). Verallgemeinert lässt sich daraus schlussfolgern, dass eine bessere Iodversorgung mit einem niedrigeren TcTU einhergeht. Bei Autonomiepatienten mit euthyreoter Stoffwechsellage konnte hingegen keine signifikante Korrelation gefunden werden.

Da die Iodidaufnahme in die Schilddrüse einer Autoregulation folgt, ist insgesamt davon auszugehen, dass der TcTU bei verbessertem Iodangebot absinkt. Neueren Arbeiten ist somit mehr Beachtung zu schenken als älteren mit geringen Fallzahlen. In den kommenden Jahren werden wir voraussichtlich immer weniger therapiebedürftige Autonomien diagnostizieren. Hierfür sind im Wesentlichen zwei Gründe verantwortlich. Zum einen wird die Prävalenz von Autonomien, wie auch die der endemischen Struma, aufgrund der verbesserten Iodzufuhr abnehmen. Zum anderen wurden, durch eine deutlich vermehrte Anwendung der Radioiodtherapie in den letzten 20 Jahren, viele bestehende Autonomien bereits erfolgreich therapiert. Folgestudien in den nächsten Jahrzehnten werden diese Abnahme in der Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen aufzeigen können, vorausgesetzt, die verbesserte Iodversorgung bleibt bestehen

5 Schlussfolgerung

Die Auswertung der Daten unseres Patientenkollektivs zeigt einen nicht unerheblichen Anteil (54,9%) von Autonomien, die nativ mit einer euthyreoten Stoffwechselfunktionslage einhergehen. Laut internationalen Empfehlungen ist eine szintigrafische Abklärung sonografischer Knotenkorrelate erst bei subnormalen bzw. supprimierten TSH-Werten durchzuführen. Würde man diese Leitlinien auf Deutschland übertragen, wäre eine beträchtliche Anzahl unerkannt gebliebener Autonomien die Folge. Hieraus würde eine hohe Dunkelziffer und eine große Anzahl fahrlässig nicht oder falsch therapierter Patienten resultieren. Auch andere Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass in Deutschland die Szintigrafie routinemäßig in die Erstdiagnostik von Schilddrüsenknoten miteinbezogen werden muss (GRAF ET AL. 2012).

Der Großteil der Autonomiepatienten unserer Studie weist einen Tc-99m-Uptake unterhalb der 2 %-Grenze auf, 71,4 % des TcTU bzw. TcTUs liegen im Graubereich (0,6 - 2,0 %), 13 % sogar < 0,6 %. Eine Inaktivierung der Autonomie nach Radioiodtherapie sowie niedrige TcTUs auch bei nativ hyperthyreoter Stoffwechsellaage sichert die funktionelle Relevanz und rechtfertigen die Indikation zur Radioiodtherapie auch bei Autonomien mit sehr niedrigen TcTUs Werten.

6 Zusammenfassung

Endemische Strumen machen den Hauptanteil benigner Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland aus und stehen in einem relevanten Zusammenhang mit dem vorangegangenen Iodmangel. Regionale Studien lassen in den letzten Jahren auf eine Verbesserung der Iodversorgung, vor allem durch den vermehrten Gebrauch iodierten Speisesalzes in der Lebensmittelindustrie, schließen und zeigen einen Rückgang der Strumaprävalenz auf. Aktuelle Querschnittserhebungen bestätigen jedoch das weiterhin hohe Vorkommen von Strumen mit und ohne Knoten in Deutschland, demnach weist jeder zweite erwachsene deutsche Bundesbürger über dem 45. und bis zum 65. Lebensjahr eine Struma auf.

Im eigenen, selektierten Patientenkollektiv waren 78,7 % (612 von 778) an einer Struma erkrankt, davon hatten 39,5 % (242 von 612) eine Struma nodosa bzw. diffusa ohne Autonomie, bei 60,5 % (370 von 612) ließ sich zusätzlich eine Autonomie nachweisen. Generell waren Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen fast dreimal häufiger als bei Männern: Patienten mit einer endemischen Struma waren zu 69 % Frauen, bei den Autonomien lag der Frauenanteil bei 73 %.

Wie auch in der Literatur beschrieben, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Strumahäufigkeit und Lebensalter, dieser ist bei Patienten mit einem Autonomienachweis noch deutlicher ausgeprägt als bei Strumapatienten ohne Autonomie. Zu berücksichtigen ist hierbei eine weitere Selektion, die Radioiodtherapie wird bevorzugt bei älteren Patienten eingesetzt.

Des Weiteren zeigt die eigene Datenanalyse, dass TSH-Werte im euthyreoten Referenzbereich eine Schilddrüsenautonomie nicht ausschließen. 54,9 % der Autonomien (203 von 370) konnten erst nach L-Thyroxin-Prämedikation anhand des TcTUs diagnostiziert werden.

Weiterer Gegenstand unserer Analyse waren die TcTUs-Werte bei Strumapatienten mit und ohne Autonomie. Auffällig war der geringe Anteil an Autonomiepatienten mit TcTUs-Werten $> 2\%$ (7,2 %, 15 von 207), dem früheren unteren Grenzwert für die funktionelle Relevanz einer Autonomie. Dennoch sind die restlichen 92,3 % der exogen supprimierten Autonomien aufgrund der verbesserten Iodversorgung und neuer Kriterien als funktionell relevant anzusehen.

Die in den Ergebnissen dargestellten hochsignifikanten Unterschiede zwischen den TcTU- und TcTUs-Werten von Strumapatienten mit und ohne Autonomien schließen eine zufällige Verteilung der TcTU-Werte bei unterschiedlichen Schilddrüsenerkrankungen aus.

Hinsichtlich der Korrelationsbetrachtungen von TcTU und TSH bzw. TcTUs und TSHs ließ sich folgendes verzeichnen: Eine negative Korrelation auf dem 0,01-Signifikanzniveau zeigte sich zwischen TcTUs und TSH unter nativer sowie exogen supprimierter Stoffwechsellage bei Autonomiepatienten, während sich bei Strumapatienten ohne Autonomienachweis unter L-Thyroxin-Prämedikation eine positive Korrelation nachweisen ließ. Bei Strumapatienten unter nativen Stoffwechselbedingungen ließ sich keine signifikante Korrelation erkennen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein Großteil der Patienten mit knotig oder diffus imponierenden autonomen Arealen nativ TSH-Werte im Normbereich aufweist. Zur Differenzierung von Strumen mit und ohne Autonomie weist die Szintigrafie in der Primärdiagnostik einen hohen Stellenwert auf, da auch funktionell relevante Autonomien zunächst mit einer euthyreoten Stoffwechsellage einhergehen können. Eine exogene Suppression zur Demaskierung der Autonomie ist daher indiziert, da sich daraus Therapiekonsequenzen ergeben.

Die Normwerte für den Tc-99m-Perchnetat-Uptake (TcTU) müssen in den kommenden Jahren weiter überwacht und an die Umweltgegebenheiten angepasst werden um relevante Autonomien nicht zu übersehen und um richtige Therapieentscheidungen zu treffen..

Literaturverzeichnis

- Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M et al. (2013): The Effect of Voluntary Iodine Prophylaxis in a Small Rural Community: The Pescopagano Survey 15 Years Later. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 3, S. 1031–1039
- Andersson M, Takkouche B, Egli I et al. (2005): Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull. World Health Organ.*, 7, S. 518–525
- Baenkler HW, Clement U, Fritze D (2001): Innere Medizin, 299 Synopsen. Sonderausg, Stuttgart. Thieme, S. 789
- Bähre M, Hilgers R, Lindemann C et al. (1988): Thyroid autonomy: sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy. *Acta Endocrinol.*, 2, S. 145–153
- Becker W (1995): TcTUs als Maß für die funktionelle Relevanz der Autonomie. *Der Nuklearmediziner*, 2(18), S. 105–118
- Becker W, Börner W, Gruber G (1986): Szintigraphie und Sonographie bei der Diagnostik der Schilddrüsenautonomie, Eine retrospektive Studie an 526 Patienten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (DMW)*, 43, S. 1630–1635
- Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL (2010): Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am*, 2, S. 229–238
- Brauer VF, Paschke R (2004): Die Knotenstruma. Die molekulare Entstehung -- Konsequenzen für die Therapie? *Zentralbl Chir*, 5, S. 356–362
- Bruneton J, Livraghi T, Marcy PY et al. (1999): Radiological imaging of endocrine diseases. Hg. v. Jean-Noël Bruneton. Berlin: Springer (Medical radiology), S. 145–168
- Bundesinstitut für Risikobewertung (2012): Fragen und Antworten zur Jodversorgung und zur Jodmangelvorsorge
- Caturegli P, Remigis A de, Rose NR (2014): Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 13, S. 391–397
- Chen Z, Xu W, Huang Y et al. (2013): Associations of noniodized salt and thyroid nodule among the Chinese population: a large cross-sectional study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 3, S. 684–692
- Cooper D, Biondi B (2012): Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 379, S. 1142–1154
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W et al. (2007): Verfahrensanweisungen für die Schilddrüsenzintigrafie (Version 3). *Nuklearmedizin*, 5/2007, S. 203–205
- Dietlein M, Dressler J, Grünwald F et al. (2003): Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik. *Nuklearmedizin*, 42(3), S. 109–115

- Elser H, Hafner-Grab J (1999): Leitfaden Nuklearmedizin. Praktische Anleitung und Prüfungswissen für medizinisch-technische Assistenten in der Radiologie (MTAR). Darmstadt: Steinkopff, S. 276
- Engelhardt C, Graf D, Herrmann F et al. (2005): Prevalence of solitary hot, cold and normal functioning thyroid nodules in patients with first evaluation for a solitary thyroid nodule in Germany. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 113, S. 113–147
- Fuhrer D, Schmid KW (2010): Benign thyroid nodule or thyroid cancer? *Internist (Berl)*, 5, S. 611–619
- Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K et al. (2013): Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 79, S. 867–873
- Gaitan E, Nelson NC, Poole GV (1991): Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World J Surg*, 2, S. 205–215
- Gärtner R (2004): Schilddrüsenerkrankungen, Grundlagen - Diagnostik - Therapie ; mit 67 Tabellen, Stuttgart. Wiss. Verl.-Ges, S. 143-158
- Gessl A, Lemmens-Gruber R, Kautzky-Willer A (2012): Thyroid disorders. *Handb Exp Pharmacol*, 214, S. 361–386
- Gharib H, Papini E, Duick D et al. (2010): American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules © 2010. *Endocrine Practice*, 16, S. 1–43
- Gnarini V, Brigante G, Della Valle E et al. (2013): Very high prevalence of ultrasound thyroid scan abnormalities in healthy volunteers in Modena, Italy. *J. Endocrinol. Invest.*, 9, S. 722–728
- Görges R, Kandror T, Kuschnerus S et al. (2011): Scintigraphically “hot” thyroid nodules mainly go hand in hand with a normal TSH. *Nuklearmedizin*, 5, S. 179 - 188
- Gotthardt M, Stübinger M, Pansegrau J et al. (2006): Decrease of (99m)Tc-uptake in autonomous thyroid tissue in Germany since the 1970s. Clinical implications for radioiodine therapy. *Nuklearmedizin*, 3, S. 122–125
- Graf D, Helmich-Kapp B, Graf S et al. (2012): Funktionelle Aktivität fokaler Schilddrüsenautonomien in Deutschland. *Dtsch med Wochenschr*, 41, S. 2089 – 2092
- Grunenwald S, Caron P (2014): Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*, S. (Epub ahead of print)
- Hampel R (2000): Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen. 1. Aufl. Bremen: UNI-MED Verl (UNI-MED science), S. 22-24

- Happel C, Truong PN, Bockisch B et al. (2013): 99mTc-Szintigraphie versus Farbduplex-Sonographie. Kann zur Diagnose der funktionellen Schilddrüsenautonomie auf die Szintigraphie verzichtet werden? *Nuklearmedizin*, 5, S. 186–191
- Herrmann R (1998): Schilddrüsenerkrankungen. Ursachen, Erkennung, Verhütung und Behandlung. 3. Aufl. Ulm: Fischer, S. 48-67
- Herold G (2011): Innere Medizin, S. 724-736
- Hörmann R (1998): Schilddrüsenkrankheiten. Leitfaden für Praxis und Klinik ; mit 30 Tabellen. 2., durchges. und aktualisierte Aufl. Berlin: Blackwell-Wiss.-Verl, S. 4-7
- Huang J, Lin K, Chen Y (2013): Fully automated computer-aided volume estimation system for thyroid planar scintigraphy. *Comput. Biol. Med.*, 10, S. 1341–1352
- Intenzo C, Jabbour S, Miller JL et al. (2011): Subclinical Hyperthyroidism. *Clinical Nuclear Medicine*, 9, S. 107–113
- Johner SA, Thamm M, Stehle P et al. (2014): Interrelations between TSH levels and iodine status in thyroid-healthy children. *Thyroid (Epub ahead of print)*,
- Knudsen N, Laurberg P, Perrild H et al. (2002): Risk Factors for Goiter and Thyroid Nodules. *Thyroid*, 12(10), S. 879–888
- Köbberling J, Pickardt C (1990): Struma, Mit 22 Tabellen, Berlin. Springer, S. 47
- Kreisig T, Pickardt CR, Horn K et al. (1990a): Global 99mTc uptake in the differential diagnosis of a normal thyroid, goiter with euthyroidism and thyroid autonomy in an area of iodine deficiency. *Nuklearmedizin*, 3, S. 113-119
- Kreisig T, Pickardt CR, Kirsch CM et al. (1990b): TcTU before and after exogenous TSH suppression in diagnosing thyroid autonomy. *Acta Med. Austriaca*, S. 54 – 55
- Krentz H (2002): Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin. Aachen: Shaker (Berichte aus der medizinischen Informatik und Bioinformatik), S. 340
- Kundt G, Krentz H, Glass Ä (2010): Epidemiologie und medizinische Biometrie. Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung ; mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben. 5., überarb. Aufl. Aachen: Shaker (Berichte aus der Statistik), S. 191
- Mahato R, Nepal A, Gelal B et al. (2013): Spectrum of thyroid dysfunction in patients visiting Kantipur Hospital, Kathmandu, Nepal. *Mymensingh Med J.*, 22(1), S. 164–169
- Mahlstedt J, Bähre M, Börner W et al. (1989): Indikationen zur Schilddrüsenszintigraphie - Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. *Nuklearmediziner* 1989, 12, S. 223–228
- Manz F, Anke M, Bohnet HG et al. (1998): Jod-Monitoring 1996. Repräsentative Studie zur Erfassung des Jodversorgungszustands der Bevölkerung Deutschlands. Baden-Baden: Nomos Verl.-Ges. (110). In: *Schriftenreihe des BMG*

- Matthey-Gie M, Walsh SM, O'Neill AC et al. **(2014)**: Ultrasound predictors of malignancy in indeterminate thyroid nodules. *Ir J Med Sci (Irish journal of medical science)* (Epub ahead of print)
- Meisinger C, Ittermann T, Wallaschofski H et al. **(2012)**: Geographic variations in the frequency of thyroid disorders and thyroid peroxidase antibodies in persons without former thyroid disease within Germany. *Eur. J. Endocrinol.*, 3, S. 363 – 371
- Meller B, Haase A, Seyfarth M et al. **(2005)**: Verminderter Radioiod-Uptake durch erhöhte Iodzufuhr und ¹³¹I-induzierte Freisetzung von thyreoidal gespeichertem „kaltem“ Iod. *Nuklearmedizin*, 4, S. 137–142
- Meller J, Becker W **(1999)**: Scintigraphy with ^{99m}Tc-pertechnetate in the evaluation of functional thyroïdal autonomy. *Q J Nucl Med*, 3, S. 179–187
- Meller J, Wisheu S, Munzel U et al. **(2000)**: Radioiodine therapy for Plummer's disease based on the thyroid uptake of technetium-99m pertechnetate. *Eur J Nucl Med*, 9, S. 1286–1291
- Menconi F, Marcocci C, Marinò M **(2014)**: Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*, S. 398–402
- Meng W, Reiners C **(2002)**: Schilddrüsenerkrankungen. 4. Aufl. München: Urban & Fischer, S. 79-80
- Mesele M, Degu G, Gebrehiwot H **(2014)**: Prevalence and associated factors of goiter among rural children aged 6-12 years old in Northwest Ethiopia, cross-sectional study. *BMC Public Health*, 1, S. 130
- Mostbeck A, Galvan G, Bauer P et al. **(1998)**: The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *Eur J Nucl Med*, 4, S. 367–374
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. **(2008)**: European consensus on the management of patients with differentiated carcinoma of the thyroid from follicular epithelium. *Vestn. Khir. Im. I. I. Grek.*, 1, S. 52–56
- Peli M, Capalbo E, Lovisatti M et al. **(2012)**: Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Guidelines and recommendations vs clinical practice; a 12-month study of 89 patients. *Journal of Ultrasound*, 2, S. 102–107
- Pinchera A, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L et al. **(1996)**: Multinodular goiter. Epidemiology and prevention. *Ann Ital Chir*, 3, S. 317–325
- Reincke M **(2013)**: Endokrine Krankheitsbilder. *Internist (Berl)*, 10, S. 1205–1213
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H et al. **(2004)**: Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. *Thyroid*, 14(11), S. 926–932
- Reinhardt MJ, Trupkovic T, Schumacher T et al. **(1998)**: Änderung des ^{99m}Technetium-Pertechnetat-Uptakes der Schilddrüse unter Suppression (TcTUs)

- bei Verbesserung der Iodversorgung in Deutschland. *Nuklearmedizin*, 6, S. 202–207
- Santaniello B, Lombardo I, Niccolardi ME et al. (2012): Non toxic goiter in the adult population of Genoa: 10 years of experience. *J Prev Med Hyg*, 1, S. 5–7
- Schumm-Draeger P (2005): Schilddrüsendiagnostik und -therapie: Update 2005. *Bayerisches Ärzteblatt*, 4/2005, S. 236–243
- Sehovic S, Begic A, Juric N et al. (2013): Comparison between ultrasound, scintigraphy and cytological puncture in diagnostics of thyroid gland nodules. *Med Arh*, 3, S. 198–201
- Soelberg KK, Grupe P, Boel-Jørgensen H et al. (2014): Substantial interobserver variation of thyroid volume and function by visual evaluation of thyroid (99m)Tc scintigraphy. *Dan Med J*, 61(2), S. 1–5
- Spinas GA, Fischli S, Berneis K (2011): Endokrinologie und Stoffwechsel. Kompakt ; 61 Tabellen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 40-41
- Strittmatter B, Kirchner R, Schümichen C et al. (1989): Effektivität der Sonographie in der präoperativen Schilddrüsendiagnostik. *Zentralbl Chir*, 9, S. 597–602
- Tan GH, Gharib H (1997): Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann. Intern. Med.*, 3, S. 226–231
- Thamm M, Ellert U, Thierfelder W et al. (2007): Jodversorgung in Deutschland. Ergebnisse des Jodmonitorings im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 5-6, S. 744–749
- Tunbridge W, Evered D, Hall R et al. (1977): The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 7(6), S. 481–493
- Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ et al. (2013): Age- and Gender-Specific TSH Reference Intervals in People With No Obvious Thyroid Disease in Tayside, Scotland: The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 3, S. 1147–1153
- Vanderpump MPJ (2011): The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*, 99(1), S. 39–51
- vanDeVen AC, Netea-Maier RT, Ross HA et al. (2014): Longitudinal trends in thyroid function in relation to iodine intake: ongoing changes of thyroid function despite adequate current iodine status. *Eur. J. Endocrinol.*, 1, S. 49–54
- Völzke H, Ittermann T, Albers M et al. (2012): Five-Year Change in Morphological and Functional Alterations of the Thyroid Gland: The Study of Health in Pomerania. *Thyroid*, 7, S. 737–746

- Völzke H, Thamm M **(2007)**: Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. Hg. v. Springer Medizin Verlag 2007. *Präv Gesundheitsf* 2007, 2, S. 149-152
- Wienhold R, Scholz M, Adler JR et al. **(2013)**: The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data. *Dtsch Arztebl Int*, 49, S. 827–834
- World Health Organization **(2007)**: Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. – 3rd ed., S. 33
- Yang C, Han C, Wang L et al. **(2013)**: Exploration on an ultrasonographic imaging reporting and data system in malignancy grading of thyroid nodules. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 10, S. 758–763
- Zou Y, Lou X, Ding G et al. **(2014)**: An assessment of iodine nutritional status and thyroid hormone levels in children aged 8-10 years living in Zhejiang Province, China: a cross-sectional study. *Eur. J. Pediatr. (European journal of pediatrics)* (Epub ahead of print)

Thesen

zur Inauguraldissertation

„Analyse der Schilddrüsendaten einer universitären nuklearmedizinischen Einrichtung mit angeschlossener Therapiestation“

vorgelegt von Arina Zenk

- (1) Die Struma ist die häufigste benigne Schilddrüsenerkrankung in Deutschland.
- (2) Die Prävalenz beträgt laut Studien mit ausreichenden Fallzahlen 36 – 60 % der deutschen Erwachsenenbevölkerung.
- (3) Über 90 % der Strumen sind durch unzureichende Iodzufuhr bedingt (Synonym: endemische Iodmangelstruma).
- (4) Die Schilddrüsenautonomie ist die zweithäufigste gutartige Schilddrüsenerkrankung in Deutschland und die häufigste Ursache einer Hyperthyreose.
- (5) Auch sie ist assoziiert mit chronischem Iodmangel. In Regionen mit ausreichender Iodzufuhr ist der M. Basedow die häufigste Ursache einer Hyperthyreose.
- (6) Ein Ziel dieser Arbeit war es, Häufigkeit und Verteilungsmuster von Schilddrüsenerkrankungen einer universitären nuklearmedizinischen Klinik mit angeschlossener Therapiestation (KNUK) zu eruieren.
- (7) Retrospektiv wurden Daten von 778 Patienten erhoben, die zwischen Januar 2011 und April 2012 vorstellig waren.
- (8) Die Struma mit Nachweis einer Autonomie ist mit 48 % die häufigste Vorstellungsdiagnose in der KNUK, gefolgt von 31 % mit einer Struma ohne Autonomienachweis und euthyreoter Stoffwechsellage, 17 % mit einem M. Basedow, 1 % zur weiteren Diagnostik einer Hashimoto-Thyreoditis und 1 % mit weiteren, aufgrund geringer Fallzahlen zusammengefassten Schilddrüsenerkrankungen.
- (9) Generell treten benigne Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen häufiger auf als bei Männern, das analysierte Patientenkollektiv bestand zu knapp drei Vierteln aus Frauen (74 %).
- (10) Ein weiteres Ziel war es, die Notwendigkeit der Szintigrafie in der Autonomiediagnostik zu belegen sowie die Anpassung des Tc-99m-Per technetat-

Uptakes in Schilddrüsen unter TSH-Suppression (TcTUs, Suppressionsuptake) bei verändertem alimentärem Iodangebot zur Beurteilung der funktionellen Relevanz von Autonomien herauszustellen.

- (11) Die Schilddrüsenszintigrafie zum Nachweis oder Ausschluss einer Autonomie ist wichtiger Bestandteil der Basisdiagnostik von Schilddrüsenknoten. Eine exogene Suppression des normalen Schilddrüsengewebes (Suppressionstest) ist bei Verdacht auf eine Autonomie trotz normwertiger Laborparameter (TSH, fT3, fT4) indiziert. Erst durch den Suppressionstest ließen sich im Kollektiv mit gesicherter Autonomie die autonomen Areale bei 54,9 % der Patienten mit nativen TSH-Werten im Normbereich szintigraphisch demaskieren.
- (12) Der untere TcTUs-Grenzwert für den Nachweis der funktionellen Relevanz einer Autonomie wurde vor mehr als 25 Jahren auf $> 2 \%$ festgelegt. Bei 84 % unserer Patienten mit szintigraphisch gesicherter Autonomie wurde ein TcTUs $< 2 \%$ nachgewiesen, 8,9 % der Patienten wurden auch bei einem TcTUs $< 0,6 \%$ mit Radioiod therapiert. Das positive Ergebnis der Erfolgskontrolle bei letzteren Patienten, mit der bei den wenigen nachuntersuchten Fällen eine Inaktivierung der Autonomie zu verzeichnen war, scheint die Therapieindikation auch hier zu rechtfertigen.
- (13) Da die Iodaufnahme in die Schilddrüse in Abhängigkeit von der Iodzufuhr einer Autoregulation folgt, ist davon auszugehen, dass der TcTUs bei verbessertem Iodangebot absinkt. Mögliche Schwellenwerte hierzu und in Abhängigkeit davon neue Referenzbereiche müssen noch festgelegt werden.
- (14) Aufgrund einer verbesserten Iodversorgung in den letzten 15 Jahren ist mit einem Wandel in der Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen zu rechnen. Die Prävalenz von Schilddrüsenautonomien in der Gesamtbevölkerung wird weiter rückläufig sein, sofern der jetzige Standard bei der Iodversorgung gehalten werden kann.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Rostock, September 2014

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau PD Dr. med. Dunkelmann für die Überlassung des interessanten Themas, die konstruktive Kritik sowie ihre investierte Zeit bis zur Realisierung meiner Doktorarbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Schümichen für die professionelle Hilfe bei schwierigen Fragen und Problemen als auch die Anregungen zur Weiterentwicklung der Dissertation bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Gina Franziska Simon, Sebastian Richter und meiner Mutter Uta Bartsch für das aufwendige Korrekturlesen und die nützlichen Hinweise, sowie meiner Kommilitonin Anke Litzenberger für gegenseitige Motivationshilfen und tatkräftigen Rat bezüglich statistischer Fragen.

Den lieben Menschen in meinem Leben, meiner Familie und meinen Freunden, danke ich für die vielen anspornenden Worte und Aufmunterungen sowie ihre Unterstützung in allen Lebenslagen.

