

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie

Abteilung für Klinische Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. T.M. Behr

des Fachbereichs Medizin der Philipps – Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

**Entwicklung des thyreoidalen Jod – und Technetium – Uptakes
bei Patienten mit unifokaler Autonomie seit den 1980er Jahren
in Deutschland bei zunehmender Verbesserung der
Jodversorgung.**

**Müssen die geltenden Normal – und Grenzwerte den
veränderten Bedingungen angepasst werden?**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps – Universität Marburg

vorgelegt von

Juana Mira Stübinger

aus Marburg

Marburg/Lahn 2009

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 26.03.2009

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Martin Gotthardt

Korreferent: Prof. Dr. A.Heufelder

2. Korreferent: Prof. Dr. med. A. Steinmetz

1	EINLEITUNG	5
1.1	Die Schilddrüse	6
1.1.1	Anatomie der Schilddrüse	6
1.1.2	Physiologie der Schilddrüse	7
1.1.3	Wirkung der Schilddrüsenhormone	8
1.2	Jodstoffwechsel	10
1.2.1	Jodversorgung in Deutschland	10
1.2.2	Jodstoffwechsel und Schilddrüse	12
1.2.3	Pathogenese der Jodmangelstruma	13
1.3	Schilddrüsendiagnostik	16
1.3.1	In – Vitro – Diagnostik	16
1.3.2	In – Vivo – Untersuchungen	18
1.4	Therapie von Schilddrüsenerkrankungen	20
1.4.1	medikamentöse Therapie von Schilddrüsenerkrankungen	20
1.4.2	Radiojodtherapie	21
1.4.3	Schilddrüsenoperation	23
1.4.4	Alkoholverödung	24
1.5	Erkrankungen der Schilddrüse	25
1.5.1	Funktionelle Autonomie der Schilddrüse	26
1.6	Fragestellung	29
2	PATIENTEN UND METHODEN	30
2.1	Datenerhebung	30
2.2	Diagnostische Methoden	31
2.2.1	In Vitro Parameter	31
2.2.2	Sonographische Untersuchung	32
2.2.3	Szintigraphische Untersuchung	32
3	ERGEBNISSE	34
3.1	Technetiumuptake	34
3.1.1	Veränderung des TcTUs	34
3.1.2	Veränderung des TcTUs ROI/ml aut. Vol	36
3.2	Joduuptake	39
3.2.1	Veränderungen des JTU 2h/ml aut. Vol	39
3.2.2	Veränderung des JTU 24h/ml aut. Vol	41
4	DISKUSSION	44
4.1	Die Relevanz der Ergebnisse dieser Studie	44
4.2	Physiologische Grundlagen der veränderten TcTUs Werte	46

Inhalt	4
4.3 Vergleich mit anderen Studienergebnissen.....	47
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	50
6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	52
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	54
8 ANHANG	64

1 Einleitung

Deutschland war lange Zeit Jodmangelgebiet (Gutekunst et al. 1986; Habermann et al. 1975; Meng et al. 1998; Pfaff et al. 1997). Notwendige Gegenmaßnahmen wurden erst in den 80er Jahren angestrebt und 1993 mit der „Zweiten Verordnung zur Änderung der Vorschriften über jodiertes Speisesalz“ (BGB Teil I, Nr.68, vom 22.12.1993) wesentlich verbessert. Heute hat Deutschland den Jodmangel weitgehend überwunden, jedoch noch nicht in allen Regionen und Lebensphasen (Schwangerschaft und Stillzeit, Pubertät) optimiert (Meng et al. 2002).

Eine mangelhafte Jodaufnahme kann verschiedene, schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben, darunter ist die Struma die auffälligste (WHO 2004). Als schlimmste Folgen wären der Kretinismus und sein häufiges Auftreten in Form einer mentalen Retardierung zu nennen (Hetzel 1983).

Bereits vor knapp 200 Jahren wurde Jod von Coindet als Mittel gegen den Kropf erkannt und von Boussingault als prophylaktische Maßnahme empfohlen. Ebenso wurde bereits im vorletzten Jahrhundert die Hyperthyreose von Graves beschrieben (Meng 2002), 1913 folgte die Differenzierung des toxischen Adenoms als Hyperthyreoseursache (Plummer 1913). Den Zusammenhang zwischen Jodmangel und Hyperplasie der Schilddrüse stellte Marine 1908 her, die Theorien zur Autonomieentwicklung aus der Jodmangelstruma erfolgte ab den 1970er Jahren (Meng 2002).

Eine der vorliegenden Arbeit vorausgehende Studie hat einen statistisch signifikanten Abfall des TcTUs zwischen 1980 und 2003 dargestellt. Da aber im gleichen Zeitraum auch die Schilddrüsenvolumina gesunken sind (Gotthardt et al. 2006), erfolgte jetzt die Betrachtung des TcTUs pro Milliliter autonomen Volumens. Dies ist bei unifokalen Autonomien durch die Sonographie gut möglich und wird in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Des Weiteren wird die Fragestellung des Einflusses der veränderten Jodversorgung auf die Jod – und Technetiumaufnahme der Schilddrüse erörtert. Reinhardt et al konnten bereits 1998 einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen TcTU und Jodausscheidung abbilden (Reinhardt et al. 1998), außerdem konnte in verschiedenen Ländern ein Abfall des Joduptakes nach Einführung einer Jodprophylaxe beobachtet werden (Culp et al. 1978; Huszno et al. 2003; Keeling et al.

1972; Milakovic et al. 2006; Moorthy et al. 2001; Nelson et al. 1970; Pittman et al. 1969; Sachs et al. 1972; Vej-Hansen et al. 2005).

1.1 Die Schilddrüse

1.1.1 Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse besteht aus Lobus dexter, Lobus sinister und dem Isthmus (Schiebler 2005), welcher die beiden Lappen auf Höhe der 2. bis 3. Knorpelspanne der Trachea verbindet. Nach kranial reicht das Organ mit den oberen Polen ihrer beiden Lappen an den Schildknorpel heran. Umgeben wird die Drüse von einer festen inneren Kapsel (Capsula fibrosa), die ihr direkt anliegt und einer äußeren Kapsel, die mit der Lamina praetrachealis der Halsfaszie verbunden ist. Durch diese besteht eine Verbindung mit der Gefäß – Nervenstrasse des Halses und damit eine enge topographische Beziehung zur A. carotis communis (Lippert 2006). Erwähnenswert ist außerdem die enge Lagebeziehung zum N. laryngealis recurrens, da dieser im Rahmen von Schilddrüsenoperationen leicht verletzt werden kann (Jameson et al. 2005; Lippert 2006). Er liegt dem hinteren mediokaudalen Anteil der Drüse eng an (Lippert 2006). Die Entwicklung der Schilddrüse erfolgt in der dritten Schwangerschaftswoche (Benninghoff A 2003) nach ventral als Ausstülpung des Entoderms der Mundhöhle. Sie wandert als Ductus thyreoglossus, über den zunächst weiterhin eine Verbindung zum Foramen caecum und damit zur Mundhöhle besteht, nach kaudal, wo sie etwa in der 7. Schwangerschaftswoche ihre endgültige Lage erreicht (Schiebler 2005). Bei der Geburt hat sie ein Volumen von maximal 1 ml, bei der erwachsenen Frau beträgt das Volumen maximal 18 ml, beim erwachsenen Mann maximal 25 ml (Meng 2002). Arteriell wird die Schilddrüse aus der A. thyroidea superior, die im Regelfall aus der A. carotis externa entspringt, und aus der A. thyroidea inferior, die aus dem Truncus thyrocervicalis hervorgeht, versorgt. In wenigen Fällen kann auch eine A. thyroidea ima bestehen, welche ihren Ursprung aus Aortenbogen oder Truncus brachiocephalicus nimmt (Benninghoff A 2003). Der Blutfluss ist mit 4-6 ml/min außerordentlich hoch (Deetjen et al. 2005). Der venöse Abfluss erfolgt kranial über die V. thyroidea superior sowie lateral über die Vv. thyreoideae media in die V. jugularis interna. Des Weiteren befindet sich am Isthmus und an den unteren Polen der Seitenlappen des Plexus

thyroideus impar, welcher über die V. thyroidea inferior in die V. brachiocephalica sinistra den kaudalen venösen Abstrom sichert (Benninghoff A 2003).

Die Lymphgefäße der Schilddrüse bilden ein Netz, welches Lymphe sowohl zu den Knoten der Jugularis – Interna – Kette, als auch entlang der V. jugularis interna zu den Lnn. praelaryngei und praetracheales abgibt. Nerval erfolgt die sympathische Innervation nach Umschaltung in den zervikalen Ganglien durch postganglionäre Fasern aus dem Ggl. cervicale superius, parasymphatisch über Fasern des N. laryngeus superior, der sich diesen anschließt (Benninghoff A 2003).

Histologisch besteht die Schilddrüse aus Follikeln, welche von kubischen Epithelzellen, den Thyreozyten (Deetjen et al. 2005) gebildet werden. Außerdem existieren im Schilddrüsenepithel noch Calcitonin produzierende C – Zellen, die das Follikellumen aber nicht erreichen (Welsch 2006).

1.1.2 Physiologie der Schilddrüse

Die Thyreozyten produzieren ein tyrosinhaltiges Prohormon, das Thyreoglobulin. Dieses wird anschließend in das Follikellumen sezerniert, wo es auch in Form von Kolloid gespeichert wird (Deetjen et al. 2005). Zur Umwandlung in die aktiven Hormone Thyroxin und Trijodthyronin muss zunächst Jod in das Lumen transportiert werden. Die Jodaufnahme in die Zelle erfolgt dabei über einen energieabhängigen Natrium – Jodid – Symporter (NIS), auf welchen in 1.2.2 noch genauer eingegangen wird. Dieser befördert Jod, das sich im Blut der basal an die Follikel angrenzenden Kapillaren befindet, in die Zelle (Benninghoff A 2003). Diesen Vorgang bezeichnet man als Jodination oder Trapping (Meng 2002). Von hier gelangt das Jod über den Pendrin Transporter in das Follikellumen (Scott et al. 1999), wo an den Mikrovilli der Epithelien die Jodisation oder Organifizierung erfolgt. Dies bedeutet, dass Jod durch die Thyreoperoxidase (TPO) oxidiert und an Tyrosinreste des Thyreoglobulins gebunden wird, wodurch Mono – und Dijodthyronin entsteht. Eine Verbindung dieser Moleküle führt anschließend zur Bildung von Tri – bzw. Tetrajodthyronin, die aber weiterhin an das Thyreoglobulin gebunden sind. Erst nach Wiederaufnahme in die Zelle kann in den Lysosomen das Thyreoglobulin abgebaut und die aktiven Hormone freigesetzt werden (Dunn et al. 2001; Taurog 1997).

Dabei entstehen täglich etwa 100 µg Thyroxin und 6 µg Trijodthyronin, sowie 1 µg reverses Trijodthyronin (rT3) (Meng 2002). Die Hormone werden anschließend an das Blut abgegeben (Köhrle et al. 2007), wobei der spezifische Mechanismus noch nicht endgültig geklärt ist. Bereits beschrieben wurden verschiedene spezifische

Schilddrüsenhormontransporter, darunter Monocarboxylattransporter (MTC) (Friesema et al. 2003) und organische Anionen transportierende Polypeptide (OATP) (Köhrle et al. 2007).

Fast jeder Schritt der Hormonsynthese ist dabei durch das Hypophysenhormon TSH reguliert. Der TSH - Rezeptor ist ein über das G – Protein G α gekoppelter, auf die cAMP Produktion wirkender, transmembranärer Rezeptor. Hierüber stimuliert er ebenso die Biosynthese und Sekretion von Thyreoglobulin, wie den Transport von Jod über den Pendrin – Transporter, die Thyreoperoxidase, den lysosomalen Abbau von Thyreoglobulin und die anschließende Sekretion von T3 und T4 aus den Thyreozyten in das Blut (Köhrle et al. 2007; Riesco-Eizaguirre et al. 2006). Auf den NIS nimmt TSH auch via cAMP (Taurog 1997) stimulierend auf die Transkription des zugehörigen Gens Einfluss (Kogai et al. 1997), aber auch über eine Enzyminduktion verstärkt TSH die Jodaufnahme (Riedel et al. 2001). Die Ausschüttung von TSH ist sowohl von der Konzentration des Thyrotropin Releasing Hormons (TRH), das im Hypothalamus gebildet wird und das die TSH – Synthese sowie die TSH – Sekretion stimuliert, als auch vom negativem Feedback der Schilddrüsenhormone T3 und T4 abhängig. Hohe T3 und T4 Spiegel hemmen dabei die TRH – und die TSH – Freisetzung (Deetjen et al. 2005).

Des Weiteren wirkt der Wachstumsfaktor IGF – I stimulierend auf das Schilddrüsenwachstum und reguliert die Schilddrüsenfunktion (Eggo et al. 1990). Die IGF – I Bildung wird durch TSH via cAMP gesteigert (Hofbauer et al. 1995), ein hoher intrathyreoidaler Jodgehalt wirkt sich hemmend bis blockierend auf seine Bildung aus (Beere et al. 1995; Hofbauer et al. 1995).

1.1.3 Wirkung der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone L-3,5,3',5' – Tetrajodthyronin (Thyroxin = T4) und L-3,5,3' – Trijodthyronin (T3) werden im Blut an die Transportproteine Thyroxin – bindendes Globulin (TBG), Transthyretin (TTR) und Albumin gebunden transportiert. So gelangen sie zu ihren Zielzellen in die sie wiederum über Transportproteine aufgenommen werden müssen (Köhrle et al. 2007). Die Aufnahme in die Zielzellen erfolgt wiederum über die Transporterproteine MCT und OATP. T3 bindet an nukleäre Rezeptoren, die über die Regulation der mRNA Synthese die Expression verschiedener Gene bewirken (Tata et al. 1966). T4 kann nicht an diese Rezeptoren binden und wirkt daher als Prohormon. Dies kann durch Dejodinasen, wie die Dejodinase I, exprimiert in Schilddrüse (Boye et al. 1984; Ishii et al. 1982), Leber (Hesch et al. 1975) und Niere

(Boye 1986), oder die Dejodinase II, exprimiert in Hypophyse (Silva et al. 1978), zentralem und peripheren Nervensystem (Crantz et al. 1980; Crantz et al. 1982; Dratman et al. 1978), sowie braunem Fettgewebe (Houstek et al. 1993), in T3 umgewandelt werden (Braverman et al. 1970; Köhrle 1994).

Die Schilddrüsenhormonwirkungen sind vielfältig und grundlegend für den Menschen. Sie beeinflussen unterschiedliche Stoffwechselprozesse, so den Cholesterinstoffwechsel, wo sie eine Erhöhung des Plasmacholesterinspiegels bewirken. Sie wirken aktivierend auf die Gluconeogenese, Glykogenolyse und Liponeogenese, aktivieren Osteoblasten und Osteoklasten und besitzen einen positiv chrono – sowie inotropen Effekt am Herzen (Köhrle et al. 2007; Meng 2002). Außerdem erhöhen sie die Expression der Gene der Natrium – Kalium – ATPase und steigern so den zellulären Sauerstoffverbrauch.

In Wachstum und Entwicklung sind die Schilddrüsenhormone unentbehrlich, sie stimulieren beispielsweise die Biosynthese von Wachstumshormonen (Köhrle et al. 2007). Ohne Schilddrüsenhormone kann sich das menschliche Gehirn nicht regelrecht entwickeln, was einen IQ – Verlust von 10 – 15 Punkten und im schlimmeren, aber auch selteneren Fall Kretinismus, eine Kombination aus Entwicklungsstörungen des Skelett – und Nervensystems (Janssen 2004; Pharoah et al. 1987) zur Folge hat (Delange 2001).

Extranukleär wirken die Schilddrüsenhormone, hier auch T4 direkt, beispielsweise auf die Polymerisation des Aktin Zytoskeletts der Astrozyten (Leonard et al. 1997), oder erhöhen die Sauerstoffaufnahme und ATP Synthese in den Mitochondrien der Leber (Davis et al. 1996).

1.2 Jodstoffwechsel

1.2.1 Jodversorgung in Deutschland

Jodmangel führt zu Jodmangelerkrankungen (iodine deficiency disorders, IDD). Die auffälligste Jodmangelerkrankung ist die Struma, die problematischste die Gehirnschädigung (Hetzel 2002; WHO 1994; WHO 2004). Strumen entstehen dabei durch niedrigen intrathyreoidalen Jodgehalt (siehe 1.2.3), während Gehirnschädigungen durch einen Mangel an Schilddrüsenhormonen hervorgerufen werden. Damit ist die Struma auch die Erkrankung, die bereits bei geringerem Jodmangel auftreten kann, während es erst bei schwerem Mangel zu einem Mangel an Schilddrüsenhormonen mit genannten Folgen kommt (Meng 2002). Die WHO, ebenso wie das internationale Konsil zur Kontrolle von Jodmangelerkrankungen („International council of the control of iodine deficiency disorders“, ICCIDD) gehen davon aus das Jodmangel der größte vermeidbare Grund für mentale Retardierung ist (Hetzel 2002; WHO 1994). Weitere Jodmangelerkrankungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

<i>Fetus</i>	Fehlgeburten Totgeburten Kongenitale Missbildungen Erhöhte perinatale Sterblichkeit Erhöhte Kindersterblichkeit Neurologischer Kretinismus: Mentale Retardierung, Taubstummheit, spastic Diplegia squint Myxoedematöser Kretinismus: Mentale Defizite, Minderwuchs, Hypothyreose Psychomotorische Defekte
<i>Neugeborene</i>	Neonatale Hypothyreose
<i>Kinder & Jugendliche</i>	Retardierte psychische und körperliche Entwicklung
<i>Erwachsene</i>	Jodmangelstruma Jodinduzierte Hyperthyreose
<i>Alle Altersstufen</i>	Jodmangelstruma Hypothyreoidismus Beeinträchtigte mentale Funktion Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Kernstrahlung

Tabelle 1: Jodmangelerkrankungen in verschiedenen Lebensstadien

nach WHO 2001 (WHO et al. 2001)

Im Vergleich zu anderen Industrienationen hat Deutschland sehr lange mit der Einführung von erforderlichen Maßnahmen zur Jodprophylaxe gewartet. In der Schweiz und den USA wird bereits seit den 1920er Jahren jodiertes Speisesalz verwendet (Department of Nutrition 1999), andere Industrienationen folgten bis in die 1950er (Meng 2002).

Um Jodmangel und damit Jodmangelerkrankungen zu vermeiden, empfehlen WHO, Unicef und ICCIDD eine tägliche Jodaufnahme von 150µg (WHO et al. 2001).

Bis vor 10 Jahren galt die Strumaprävalenz als geeignetes Maß für die Jodversorgung. Da diese aber erst nach Monaten oder Jahren eine veränderte Jodversorgung widerspiegelt, wird in Zeiten einer sich ändernden Versorgung die Jodausscheidung im Urin als geeigneter betrachtet (WHO 2004; WHO et al. 2001). Sie sollte bei 100-199µg/l (bzw. 100 – 199 µg / g Kreatinin) liegen, Jodmangel definiert die WHO ab <100µg/l medianer Stichprobenwert einer Bevölkerungsgruppe (WHO 2004).

Noch in den 1970er Jahren ließ sich in Deutschland mit einer Jodausscheidung von 25,1µg/g Kreatinin bei Schulkindern ein Grad II Jodmangel nachweisen (Habermann et al. 1975).

Zwischen dieser Studie von Habermann et al und heute wurden einige wichtige Maßnahmen zur Jodprophylaxe in Deutschland unternommen. Noch bis 1981 mussten jodierte Speisen mit der Warnung „nur bei ärztlich festgestelltem Jodmangel“ versehen werden, was dann wegfiel. 1989 erfolgte mit der „Verordnung zur Änderung der Vorschriften über jodiertes Speisesalz“ (BGB Teil I, Nr. 28, vom 19.06.1989) eine Überführung von Jodsalz aus der Diätverordnung in die Zusatzstoff – Zulassungsverordnung und es konnte fortan freiwillig, und dann auch deklariert, in Großküchen verwendet werden. Entscheidend wirkte sich die 1993 erlassene „Zweite Verordnung zur Änderung der Vorschriften über jodiertes Speisesalz“ (BGB Teil I, Nr.68, vom 22.12.1993) aus, worin die Deklarationspflicht gelockert wurde. 1996 schließlich wurden jodhaltige Nahrungsmittel mit einem Gütesiegel, dem Jodsiegel ausgezeichnet (Meng et al. 2002). In Ostdeutschland war bereits 1979-1986 eine allgemeine Jodprophylaxe durch beispielsweise jodhaltige Mineralstoffmischungen bei Nutztieren eingeführt worden, so dass hier vor der Wiedervereinigung eine ausreichende Jodversorgung erreicht war. Dieser Effekt ging jedoch nach der Wende verloren, die ostdeutsche Jodversorgung glich sich der westdeutschen an (Meng 1994).

Diese Maßnahmen führten dazu, dass 2001 die mediane Jodausscheidung im Urin von Schulkindern bei 148µg/l lag (Hampel et al. 2001), was einer ausreichenden Jodversorgung nach WHO Kriterien entspricht (WHO 2004). Allerdings kann man laut Meng 2002 immer noch von einem Jodmangel in verschiedenen Lebenssituationen wie

Pubertät, Schwangerschaft und Stillzeit ausgehen, eine optimale Jodversorgung ist hiernach noch nicht erreicht (Meng et al. 2002).

1.2.2 Jodstoffwechsel und Schilddrüse

Die Schilddrüse ist auf eine optimale Jodversorgung angewiesen, in ihr lagern $\frac{3}{4}$ des Körperjodgehalts (Löffler et al. 2002). Sie kann noch etwa 3 Monate lang aus ihren Thyreoglobulin Vorräten, die etwa 700 – 1000 mg/ml betragen, ihre Hormone produzieren, hiernach tritt eine hypothyreote Stoffwechsellage ein (Köhrle et al. 2007). Jodmangel führt zu, Jodprophylaxe verhindert die Bildung einer Struma. Dies wurde bereits Anfang des Jahrhunderts von Marine beschrieben (Meng 2002), und in Studien aus den 80er Jahren bestätigt (Gutekunst et al. 1986; Leisner et al. 1985; Stubner et al. 1987).

Für die Aufnahme von Jod in die Schilddrüse, also die **Jodination**, ist der Natrium – Jodid – Symporter verantwortlich. Dieser transportiert ein Jod – Ion, oder auch Cyanat, Thiocyanat, Nitrat und, für die Szintigraphie wichtig, **Pertechnetat**, im Austausch gegen zwei Natrium – Ionen energieabhängig in die Thyreozyten (Taurog 1997). Dabei wird die benötigte Energie über den Natriumgradienten, den wiederum die Natrium – Kalium – ATPase aufrechterhält, bereitgestellt (Bagchi et al. 1973; Köhrle et al. 2007; Riesco-Eizaguirre et al. 2006). Wolff konnte 1963 erstmals diesen Zusammenhang zwischen der Natrium – Kalium – ATPase und dem Jodtransport nachweisen (Wolff et al. 1963), verschiedene Gruppen bestätigten dies in den 80er Jahren (O'Neill et al. 1987; Saito et al. 1982; Saito et al. 1984). So liegt die Jodclearance der Schilddrüse bei 20 – 30 ml/min, diese kann sich aber auf >800ml/min steigern (Meng 2002). Es sei hier noch erwähnt, dass der NIS auch extrathyroidal lokalisiert ist, so z.B. in der Mamma, in Speicheldrüsen und im Magen. Klinische Relevanz findet dies in der diskutierenden Möglichkeit einer Radiojodtherapie bei Mammakarzinomen (Riesco-Eizaguirre et al. 2006; Shen et al. 2001).

Wie bereits erläutert ist die Aktivität und Präsenz des NIS durch TSH reguliert.

Allerdings kann die Schilddrüse auch in Abwesenheit von TSH ihre Hormone produzieren und autoregulativ direkt auf das Jodangebot reagieren (Meng 2002).

So wurde bereits 1948 von J. Wolff und I. L. Chaikoff anhand einer in vivo Studie der heute Wolff – Chaikoff – Effekt genannte Mechanismus an Ratten beschrieben: bei hoher Jodzufuhr wird die Organifikation von Jod gestoppt und so unterbleibt die Hormonproduktion. Dieser Effekt ist nicht permanent, im Gegenteil regeneriert die

Schilddrüse ihre normale Arbeitsweise bei Abfall der Jodkonzentration unter den kritischen Wert wieder (Wolff et al. 1948). Ebenso wird die Jodination, also die Aufnahme von Jod in die Schilddrüse gehemmt und zusätzlich findet eine Hemmung der Proteolyse von Thyreoglobulin und der Sekretion von Schilddrüsenhormonen statt (sogenannter Plummer – Effekt).

Ein Jahr später konnten Wolff und Chaikoff mit dem sogenannten Escape – Phänomen darstellen, das auch bei weiterhin hoher Jodzufuhr wieder einen normal hohe Hormonproduktion erreicht wird (Wolff et al. 1949).

Der zunächst beschriebene Stillstand der Organifikation von Jod hängt nach heutigem Wissensstand mit der bei erhöhten Jodkonzentrationen erhöhten Bildung von Jodaldehyden zusammen. Diese bewirken eine Hemmung der TPO und eine Hemmung der Produktion von H_2O_2 (Corvilain et al. 2000; Ohayon et al. 1994; Panneels et al. 1994). Die Oxidation von Jod durch die TPO ist an die Reduktion von H_2O_2 gekoppelt, weshalb eine verminderte Produktion von H_2O_2 ebenso wie eine Hemmung der TPO zu einer verminderten Organifikation führt (Dunn et al. 2001). H_2O_2 wird durch die Thyrooxidase (ThOx) bereitgestellt (De Deken et al. 2000) und stellt den limitierenden Faktor der Reaktion dar (Corvilain et al. 2000).

Diese Effekte sind aber nicht durch Jodid direkt, sondern durch organische Jodverbindungen wie Jodlipide und Jodaldehyde ausgelöst. Dies wurde zunächst festgestellt, da bei Hemmung der Jodorganifizierung durch Methimazol oder Prophylthiouracil die beschriebenen Wirkungen nicht mehr beobachtet werden konnten (Gartner et al. 1998).

2-IHDA, ein Jodaldehyd, hemmt die TPO und die TSH vermittelte cAMP Bildung, weshalb diese Verbindung eine Erklärung für den akuten Wolff – Chaikoff Effekt sein könnte (Eng et al. 1999). Das Escape Phänomen scheint nach neueren Studien durch eine Reduktion der NIS auf transkriptionaler und/oder post – transkriptionaler Ebene hervorgerufen zu sein (Eng et al. 1999; Eng et al. 2001). (siehe Abb. 1, S. 12)

1.2.3 Pathogenese der Jodmangelstruma

Mit gleichen Mechanismen erklärt sich auch die Pathogenese der Jodmangelstruma. Ging man früher davon aus, dass TSH, bzw. ein TSH – Überschuss bestehend durch den fehlenden negativen Feedback der Schilddrüsenhormone, die Strumabildung verursacht, sprechen neuere Forschungsergebnisse dafür, dass vor allem lokale Wachstumsfaktoren, die wiederum in hohem Maße von organischen Jodverbindungen abhängig sind hierfür verantwortlich sind (Gartner et al. 1998; Meng 2002).

So konnte 1987 von Stübner, Gärtner et al dargestellt werden, dass TSH eher eine Hypertrophie auslöst, während die eigentliche Hyperplasie der Thyreozyten durch den intrazellulären Jodgehalt reguliert wird (Stubner et al. 1987). 1990 konnte Dugrillon, ebenfalls mit Gärtner et al beweisen, dass nicht Jod, sondern vielmehr seine organische Verbindung Jodlaktone für diesen Effekt verantwortlich ist (Dugrillon et al. 1990). Eggo et al stellten im selben Jahr dar, dass TSH kein Wachstum der Schilddrüse hervorruft, jedoch unter Anwesenheit von IGF – 1 dieses stimuliert. Des Weiteren konnte sie zeigen, dass IGF – 1 auch ohne TSH als Wachstumsfaktor auf die Schilddrüse wirkt (Eggo et al. 1990).

Nach heutigem Wissenstand wirkt δ – Jodlaktone hemmend auf die durch IGF-1 und EGF vermittelte Proliferation und damit hemmend auf ein echtes Strumawachstum. Bei Jodmangel sinkt entsprechend auch der intrathyroidale Jodgehalt und die Bildung von Jodlaktonen ist eingeschränkt, es resultiert ein Wegfall der hemmenden Wirkung von δ – Jodlaktone (Gärtner et al. 1998). Des weiteren konnte nachgewiesen werden, dass δ – Jodlaktone Apoptose in Schilddrüsenzellen auslöst (Langer et al. 2003).

Unter TSH – Suppression, der lange Zeit bevorzugten Therapie bei Jodmangelstrumen, findet eine Reduktion der Strumagröße statt. Diese beruht aber nur auf einem Rückgang der Organhypertrophie, während δ – Jodlaktone auch eine Apoptose der Zellen auslösen und damit dauerhaftere Ergebnisse erzielen könnten (Gärtner et al. 1998). Schilddrüsenhormongabe zur TSH – Suppression kaschiert folglich die Problematik, therapiert aber nicht kausal. Daher wären Jodpräparate im Prinzip besser für die Prophylaxe und Therapie der Jodmangelstruma geeignet (Leisner et al. 1985).

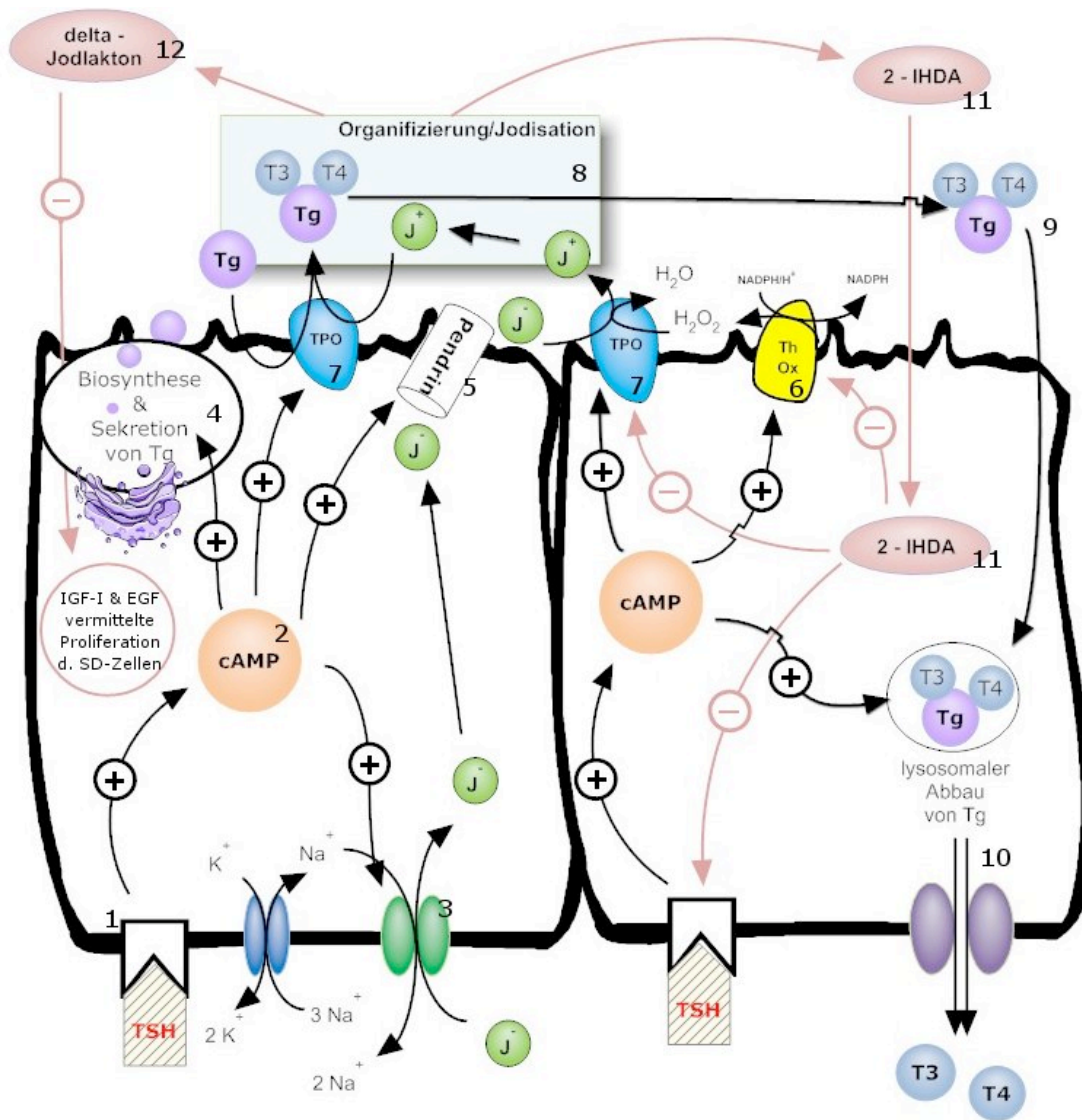


Abbildung 1: Jodstoffwechsel der Schilddrüse

- Jodstoffwechsel der Schilddrüse** (Einzelheiten siehe Text, Kapitel 1.1 und 1.2)
1. der aktivierte TSH – Rezeptor stimuliert...
 2. die cAMP – Bildung, und hierüber wiederum viele andere Abläufe, die für die Bildung der Schilddrüsenhormone erforderlich sind.
 3. Jodid wird über den NIS im Austausch gegen 2 Natrium in die Thyreozyten aufgenommen
 4. Thyreoglobulin (Tg) wird im Golgi – Apparat produziert und anschließend aus der Zelle transportiert
 5. Jodid gelangt über den Pendrin – Transporter in das Follikellumen.
 6. die Thyreooxidas (ThOx) verbraucht NADPH/H+ um H2O2 zu produzieren.
 7. die Thyreoperoxidase (TPO) benötigt dieses um Jodid zu oxidieren, außerdem koppelt sie das oxidierte Jod an die Thyrosylreste des Tg und bildet so, noch an Tg gebundenes T3 und T4, was man als
 8. Organifizierung oder Jodisation bezeichnet. Hieraus geht auch δ -Jodlaktone u. 2 –IHDA hervor.
 9. Tg wird wieder in die Zelle transportiert und dort in
 10. Lysosomen abgebaut und anschließend an das Blut abgegeben
 11. 2 – IHDA hemmt intrathyreoideal die ThOx, die TPO und die cAMP vermittelte TSH Wirkung
 12. δ -Jodlaktone hemmt die IGF – I und die EGF vermittelte Proliferation der Thyreozyten

1.3 Schilddrüsendiagnostik

In der Schilddrüsendiagnostik schließt sich nach erfolgter Anamnese und klinischer Untersuchung zunächst die TSH – Bestimmung an. Bei Ergebnissen im Normbereich ist eine weitere Abklärung der In – vitro Parameter nicht notwendig, weshalb die Bestimmung der Schilddrüsenhormone T3 und T4 nur bei Patienten mit erhöhten oder erniedrigten TSH – Werten durchzuführen ist. Des weiteren sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung eine sonographische Untersuchung durchgeführt werden. Jede sonstige Diagnostik, wie die In – Vitro – Untersuchungen des TRH, der Schilddrüsenautoantikörper, des Thyreoglobulins, des Kalzitons, der Jodbestimmung im Urin, molekulargenetische Untersuchungen, und die Feinnadelaspirationszytologie sind spezielleren Fragestellungen vorbehalten. Auch eine szintigraphische Untersuchung sollte nicht in jedem Fall erfolgen (Dietlein et al. 2003).

In diesem Abschnitt wird die diagnostische Schrittfolge näher erläutert, wobei ein vermehrtes Augenmerk auf der Autonomiediagnostik liegt, methodische Einzelheiten jedoch beinhaltet Kapitel 2.2.

1.3.1 In – Vitro – Diagnostik

Der zunächst zu bestimmende TSH - Wert liegt physiologischerweise in einem Referenzbereich von etwa 0,4-4 mU/l. Eine Hypothyreose zeigt sich in Werten über 4 mU/l, bei einer Hyperthyreose wird der TSH – Spiegel auf Werte unter 0,1 mU/l supprimiert. Eine Indikation zur Schilddrüsenhormonbestimmung besteht bei erhöhtem oder erniedrigtem bzw. supprimiertem TSH-Wert (Dietlein et al. 2003). Hierzu werden die freien T3 und T4 Werte bestimmt, da ihre totalen Werte (TT3, TT4) von der Proteinbindung abhängig sind und somit auch bei normaler Schilddrüsenfunktion vom Referenzbereich abweichende Werte ergeben können (Rendl et al. 2004). In letzterem Fall dient die Hormonbestimmung der Unterscheidung zwischen einer manifesten und einer latenten Hyperthyreose (Bogner et al. 1991; Dietlein et al. 2003).

In der Diagnostik einer Schilddrüsenautonomie ist hierin bereits eine Problematik enthalten. Diese Erkrankung kann in folgenden verschiedenen Erscheinungsformen auftreten:

- Euthyreose (TSH – Wert, fT3, fT4 im Normbereich)

- Latente Hyperthyreose (TSH < 0,4 mU/l, fT3 u. fT4 im Normbereich)
- Klinisch manifeste Hyperthyreose (TSH < 0,4 mU/l, fT3 u. fT4 erhöht)

Mit den in vitro Werten kann also eine Schilddrüsenautonomie weder widerlegt noch bestätigt werden (Becker et al. 1986) (Becker et al. 1992).

Die Diagnose auch einer latenten Hyperthyreose ist wichtig, da auch Patienten mit euthyreoten peripheren Hormonspiegeln, aber einer bislang unentdeckten funktionellen Autonomie, spontan (Hamburger 1980), und vor allem nach Gabe von sehr hohen Joddosen wie sie beispielsweise Röntgenkontrastmitteln enthalten sind (Blum et al. 1974; Herrmann et al. 1978; Mahlstedt et al. 1973; Martin et al. 1993; Steidle et al. 1979), aber auch in Medikamenten wie Amidaron und etwa 160 anderen (Herrmann et al. 1984), eine Hyperthyreose entwickeln können (Fradkin et al. 1983). Zumindest die Hyperthyreose nach Röntgenkontrastmittelgabe könnte bei gefährdeten Patienten leicht durch eine Perchlorat - Blockade der Schilddrüse verhindert werden (Schaffhauser et al. 2005). Außerdem wird noch darüber diskutiert, ob man Patienten mit subklinischen Schilddrüsenerkrankungen, zu welchen auch Patienten mit latenten Hyperthyreosen gehören, behandeln sollte, oder nicht, wobei der Konsens eher gegen eine Behandlung spricht (Helfand 2004; Surks et al. 2004).

Hilfreich bei der Einteilung der Schilddrüsenfunktion eines Patienten kann laut einer Studie von Becker et al 1992 vor allem der TSH Wert sein. In dieser retrospektiven Studie aus Deutschland, welches 1992 noch als Jodmangelgebiet einzustufen war (Menken et al. 1992), konnte festgestellt werden, dass vor allem die Diagnose eines Ausschlusses der Schilddrüsenautonomie bei einem TSH Wert von >0,5mU/l mit einer Wahrscheinlichkeit von 87,7% getroffen werden kann (Becker et al. 1992).

Der TRH – Test findet nur noch Anwendung bei Problemfällen wie beispielsweise dem Vorliegen einer hypophysären oder hypothalamischen Erkrankung. Eine Indikation zur Bestimmung des Schilddrüsenautoantikörpers TSH-R-AK besteht vor allem in der Abgrenzung zwischen immunogener und nicht-immunogener Hyperthyreose (Dietlein et al. 2003), vor allem bei disseminierter Autonomie (Meng 2002). Thyreoglobulin dient der Verlaufskontrolle des behandelten, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, während Kalzitinin bei Verdacht, zur Nachsorge und Verlaufskontrolle eines medullären Schilddrüsenkarzinoms bestimmt werden sollte. Die Jodbestimmung im Urin führt zu Ausschluss oder Nachweis einer Jodkontamination (Dietlein et al. 2003).

1.3.2 In – Vivo – Untersuchungen

Die **sonographische Untersuchung** wird mit einem B-Mode Ultraschallgerät und einem Schallkopf von 7,5Mhz durchgeführt. Hierbei sollten Knoten von $\geq 3\text{mm}$ Größe zuverlässig darstellbar sein (Dietlein et al. 2003), wobei von einer hohen Interobserver-Varianz von etwa 10 - 50% des Volumens ausgegangen werden kann (Brauer et al. 2005; Dietlein et al. 2003; Rendl et al. 2004). Sonographisch lassen sich Volumen, Gewebestruktur und Beziehungen zu Umgebungsstrukturen bestimmen.

Die Beschaffenheit der Schilddrüse wird mit den Begriffen echonormal, echoarm, echoreich und echofrei beschrieben, wobei echonormal einer physiologischen Gewebestruktur entspricht. Echoarm, d.h. dunkler als die restliche Schilddrüse, stellen sich mikrofollikuläre Gewebestrukturen wie Adenome, Karzinome, oder herdförmig organisierte Entzündungsprozesse dar, echoreich, d.h. heller, makrofollikuläre Elemente. Schließlich können sich z.B. Zysten schwarz abbilden. Die sonographische Untersuchung kann nicht endgültig zwischen malignen und benignen Schilddrüsenerkrankungen differenzieren. Allerdings sprechen einige Befunde eher für Malignität, andere eher für eine benigne Läsion (Meng 2002). So haben maligne Knoten eine unregelmäßigere Begrenzung und eine intranoduläre Vaskularisierung, während benigne Knoten glatt begrenzt sind und eher ihre Randzonen durchblutet sind. Außerdem stellen sich in malignen Bezirken oft Mikrocalcifizierungen dar, die einen hohen prädiktiven Wert und eine gute Spezifität bezüglich Malignität, jedoch eine niedrige Sensitivität aufweisen (Baskin 2004; Takashima et al. 1995).

Bei Patienten mit Unifokaler Autonomie stellt sich hier in ca. 70% der Fälle ein echoarmer Knoten dar (Meng 2002).

Die Sonographie steht also am Anfang der In – Vivo Diagnostik, liefert aber nur richtungsweisende und komplementär zu anderen Verfahren zu betrachtende Ergebnisse.

Die Indikation für eine **szintigraphische Untersuchung** besteht bei V.a. Autonomie mit oder ohne klinisch manifeste Hyperthyreose, gegebenenfalls zur differentialdiagnostischen Abklärung zwischen Morbus Basedow und chronisch – lymphozytärer Thyroiditis, sowie bei tastbaren und/oder sonographisch abgrenzbaren Herdbefunden. Dagegen sind explizite Suppressionsszintigraphien, d.h. Szintigraphien bei einem TSH – Wert $\leq 0,1 \text{ mU/l}$, nur bei Verdacht auf Autonomie indiziert (Dietlein et al. 2003).

Üblicherweise wird die Untersuchung mit Technetium-99m-Per technetat durchgeführt. Die Nutzung von Jod – 131 ist vor allem der Diagnostik von ekto- oder retrosternal

gelegentlichem Schilddrüsengewebe und der Planung einer Radiojodtherapie vorbehalten (Dietlein et al. 2003). Technetium kann dabei verwendet werden, da es ebenso wie Jod über den NIS aufgenommen wird (Köhrle et al. 2007), es stellt ein Äquivalent zur Jodclearance dar (Meng 2002). Unterschiedlich verhalten sich Jod und Per technetat im Schritt der Jodisation, diese wird von Per technetat nicht durchlaufen (Zuckier et al. 2004), weshalb einige Institutionen ^{123}Tl – Jod bevorzugt einsetzen (Schicha et al. 2007).

Nur die szintigraphische Untersuchung liefert eine Funktionstopographie der Schilddrüse (Moser 1989). Sie stellt einen wichtigen diagnostischen Schritt zur Differentialdiagnose einer Malignität dar, da szintigraphisch heiße Knoten fast nie klinisch relevant maligne sind (Hegedus et al. 2003).

Die Technetium – Aufnahme wird in Prozent angegeben, ihr Referenzbereich ist abhängig von der Jodversorgung. Ist diese ausreichend, liegt er bei 0,5 – 2%, in Jodmangelgebieten kann man Werte zwischen 1,5 bzw. 2 – 8 % als normal betrachten (Dietlein et al. 2003; Meng 2002; Rendl et al. 2004). Außerdem wird der Szintigraphiebefund nach Aktivitätsverteilung bewertet. So kann sich ein homogenes oder inhomogenes Speichermuster ergeben und sie erlaubt die Einteilung nach Aktivitätsgrad der Schilddrüsenregion (Becker et al. 1986; Meng 2002).

Vor allem die Suppressionsszintigraphie ermöglicht die definitive Diagnose einer Autonomie (Becker et al. 1986). Durch das supprimierte TSH fehlt dessen stimulierende Wirkung auf den NIS, dieser transportiert kein Jod mehr in die Thyreozyten (siehe 1.1 und 1.2). Da dieser Transporter auch für die Aufnahme von Per technetat zuständig ist (Köhrle et al. 2007), ergibt die Suppressionsszintigraphie einer gesunden Schilddrüse niedrige Werte, die oberen Grenzwerte liegen regional unterschiedlich derzeit zwischen 1,0 – 2,0%. Bei höheren Werten, beginnend bereits in einem Graubereich von 1,6%, kann man von einer funktionell relevanten Autonomie ausgehen (Dietlein et al. 2003), da autonome Bezirke unabhängig von TSH arbeiten (Meng 2002). Dies ist die einzige Möglichkeit, eine Autonomie sicher zu diagnostizieren (Becker et al. 1992; Joseph et al. 1980).

Radiologische Untersuchungsmethoden der Schilddrüse beinhalten MRT, CT, die beide schwierigen Beurteilungssituationen vorbehalten sind, und konventionelle Röntgenaufnahmen, die zur Beurteilung von Einengungen der Trachea durchgeführt werden (Meng 2002).

Die Feinnadelaspirationszytologie wird zur Abklärung eines Malignomverdacht oder einer Thyreoiditis und zur Entlastung von Zysten eingesetzt (Dietlein et al. 2003; Meng 2002).

1.4 Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Im Gegensatz zur Hypothyreose, die nur mit einer Substitutionstherapie von Schilddrüsenhormonen behandelt werden kann, stehen verschiedene therapeutische Ansätze zur Therapie einer Hyperthyreose zur Auswahl. Je nach Ursache kommt eine medikamentöse, eine Radiojod – oder eine chirurgische Therapie in Frage, des weiteren kann eine Alkoholverödung von Adenomen erwogen werden (Meng 2002). Im folgenden Kapitel wird auf die einzelnen Therapiekonzepte eingegangen werden, wobei ein Hauptaugenmerk wiederum auf der Therapie der funktionellen Autonomie liegen wird.

1.4.1 medikamentöse Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Die grundlegendste Form der medikamentösen Schilddrüsentherapie ist die Gabe von Jodid. In Dosen von 100 – 200 µg/d kann die Verkleinerung einer Jodmangelstruma (Lüllmann et al. 2003) um 30 – 40% erreicht werden (Jameson et al. 2005). Diese erfolgte bei Jodidgabe durch eine Apoptose der Thyreozyten und führt dadurch dauerhaft zu einer Verkleinerung einer Struma (Gartner et al. 1998). Die Gabe von Schilddrüsenhormonen wird vor allem bei einer Hypothyreose zur Substitution mit einer Dosis von 100 – 150 µg/d durchgeführt. Sie erfolgt mit Levothyroxin (T4) oder Liothyronin (T3). Bei einer euthyreoten Struma werden diese eingesetzt unter der Annahme, dass sie eine TSH – Suppression bewirken, womit der Schilddrüse ein wichtiger Wachstumsstimulus entzogen wird. So kann innerhalb der ersten 3- 6 Monate eine signifikante Rückbildung erfolgen (Jameson et al. 2005; Lüllmann et al. 2003). Wie bereits in 1.2.3 dargestellt wird die Struma so jedoch nur durch Rückgang der Organhypertrophie kaschiert, die TSH Suppression führt nicht zu einer echten Apoptose der Zellen (Gartner et al. 1998).

Zudem wird vor einer szintigraphischen Untersuchung mit 60 – 100 µg/d Liothyronin über 8 – 10 Tage oder mit 150 – 200 µg/d Levothyroxin über 14 Tage eine Suppression der TSH – Ausschüttung erreicht (Dietlein et al. 2003).

Zur Behandlung einer Hyperthyreose steht eine antithyreoidale Therapie zur Verfügung (Meng 2002). Diese erfolgt mit den Schwefelhaltigen Thyreostatika Propylthiouracil, Carbimazol und Thiamazol (Methimazol). Diese hemmen den Schritt der Jodisation und verhindern so die Hormonproduktion der Schilddrüse. Propylthiouracil blockiert

zusätzlich die periphere Umwandlung von T4 zu T3, weshalb es bei einer thyreotoxischen Krise bevorzugt zur Anwendung kommt (Lüllmann et al. 2003). Ein weiteres Thyreostatikum ist Perchlorat, welches die Aktivität des NIS blockiert (Meng 2002).

Aufgrund der Remissionstendenz des Morbus Basedow ist eine passagere thyreostatische Therapie zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage sinnvoll, während eine dauerhafte Gabe bei funktioneller Autonomie nur das Symptom der Hyperthyreose beseitigt, die Ursache aber bestehen bleibt (Meng 2002).

Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Allergische Reaktionen, vor allem Arzneimittellexantheme, und gastrointestinale Beschwerden treten am häufigsten auf, am seltensten kommt es zu einer lebensbedrohlichen Knochenmarksdepression (Lüllmann et al. 2003; Meng 2002; Rendl et al. 2004).

1.4.2 Radiojodtherapie

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin nennt als Indikationen für die Durchführung einer Radiojodtherapie die Hyperthyreose bei M. Basedow oder Autonomie, die latente Hyperthyreose bei Autonomie und das Vorliegen einer Struma mit/ oder ggf. ohne Autonomie, wobei bei diesen Diagnosen noch individuell zwischen medikamentöser, chirurgischer und Radiojodtherapie abgewogen werden muss. So wird bei einem Strumavolumen ≤ 100 ml bei Autonomie, sowie bei einem Volumen ≤ 60 ml bei M. Basedow eher die Radiojodtherapie als eine operative Therapie empfohlen. Ebenso spielen Parameter wie das persönliche Operationsrisiko oder der Wunsch des Patienten eine Rolle und bei Malignomverdacht sollte grundsätzlich eher operiert werden. Vor allem bei jungen Patienten mit M. Basedow kann zunächst eine medikamentöse Therapie versucht werden (Dietlein et al. 2004).

Diskutiert wird noch die beste Form der Dosisbestimmung. Verschiedene Ansätze hierzu wurden bereits veröffentlicht (Dietlein et al. 2004; Emrich et al. 1993; Joseph 1994; Joseph et al. 1977; Kreisig et al. 1992; Oexle et al. 1998; Reinhardt et al. 1995). Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin sollte bei unifokaler Autonomie eine Herddosis von 300-400Gy, bei multifokaler oder disseminierter Autonomie eine Herddosis etwa 150Gy verwendet werden (Dietlein et al. 2004). Die Errechnung der für diese Herddosis benötigte Aktivität erfolgt nach Marinellis Formel $[(\text{Herddosis} \times \text{autonomes Volumen}) / (1,5 \times \text{effektive Halbwertszeit} \times 24 \text{ h Joduptake}) = \text{therapeutische Aktivität in mCi}]$ (Marinelli et al. 1948). Zur Berechnung mit Hilfe dieses Algorithmus' wird außer der Herddosis das autonome Volumen, ebenso wie die

individuelle effektive Halbwertszeit und der maximale thyroideale Uptake benötigt. Letztere werden in einem ^{131}I -Iodtest der Therapie vorhergehend bestimmt (Dietlein et al. 2003).

Problematisch stellt sich die Bestimmung des Zielvolumens dar. Bei einem solitären Knoten ist dies sonographisch möglich, nicht bei disseminierter Autonomie und ebenso meist nicht bei multiplen Herden (Gotthardt et al. 2003; Reiners et al. 2002). Für eben dieses Problem scheint die optimale Lösung noch nicht gefunden zu sein, es gibt grundsätzlich zwei Ansätze. Einmal kann eine Herddosis von etwa 150 Gy auf die gesamte Schilddrüse angewandt werden (dosimetrischer Kompromiss). Zweitens existieren verschiedene Formeln, mit denen man versucht aus dem prätherapeutischen TcTUs das autonome Volumen zu berechnen. Hierfür wird in Deutschland vor allem der Algorithmus von Emrich verwendet, nach dem das autonome Volumen = $5 \times \text{TcTUs} + 0,6$ entspricht (Emrich et al. 1993; Gotthardt et al. 2003). Neben diesem Algorithmus gibt es noch einige weitere. Joseph et al erarbeiteten bereits 1977 einen solchen (Joseph et al. 1977) und ein weiteres Mal in 1994 (Joseph 1994), Kreisig et al in 1992 (Kreisig et al. 1992).

Bei der Radiojodtherapie von autonomen Adenomen haben verschiedene Studien eine Eliminierung des autonomen Volumens in 95 % (Moser et al. 1988), 97 % (Meller et al. 2000) bzw. 98 % (Heinze et al. 1987) der Fälle darstellen können. Die Ergebnisse der RJT bei MFA bzw. DISA sind aufgrund der beschriebenen Problematik schwieriger zu vergleichen, aber grundsätzlich schlechter. So konnten Meller et al 2000, die hauptsächlich eine Berechnung des autonomen Volumens nach dem Emrich – Algorithmus (autonomes Volumen = $\text{TcTUs} \times 5 + 0,6$) verwendet hatten, nur eine Eliminierung in 81% der Fälle nachweisen und auch Moser et al stellten keine gleich gute Eliminierung wie bei der Behandlung von unifokalen Autonomien dar (Meller et al. 2000; Moser et al. 1988).

Schlechtere Ergebnisse scheinen dabei vor allem bei höheren TcTUs Werten aufzutreten, weshalb 1995 Reinhardt et al ein TcTUs adaptiertes Dosiskonzept vorstellte (Reinhardt et al. 1995). So konnte diese Gruppe bei 94% der Patienten mit einem prätherapeutischen TcTUs von $< 3,2\%$ eine Eliminierung der Autonomie erzielen, jedoch nur bei 54 % mit einem TcTUs $> 3,2\%$ (Reinhardt et al. 1995). Sie stellten fest, dass bei einem TcTUs von $> 3,2\%$ eine höhere Herddosis von 300 Gy helfen könnte, da man hiermit 90 % der Patienten erfolgreich behandeln konnte. Daher erfolgte eine weitere Studie mit einem TcTUs – adaptierten Dosiskonzept, bei dem für einen TcTUs zwischen 1,5 – 2,5 % 150 Gy, bei 2,51 – 3,5 % 200 Gy, bei 3,51 – 4,5 % 250 Gy und bei $> 4,5\%$ 300 Gy als Herddosis appliziert wurden. Mit diesem Konzept

konnten in allen vier Gruppen Erfolgsquoten über 90 % erzielt werden (Oexle et al. 1998; Reinhardt et al. 2002).

In einer Studie von Gotthardt et al 2006 ergab sich, dass die Dosisbestimmung nach Emrich zu etwa 40 Gy niedrigeren Werten im Vergleich zu den real gegebenen führte, während die Dosisbestimmung nach dem TcTUs – adaptierten Dosiskonzept zu etwa 40 Gy höheren Werten führte. In dieser Studie waren 150 Gy auf das Zielvolumen der gesamten Schilddrüse berechnet worden und hiermit konnte man akzeptable 93 % erfolgreich behandeln. Daraus ergibt sich die Annahme, ob mit den anderen Konzepten eine zu niedrige bzw. zu hohe Dosis verwandt worden wäre (Gotthardt et al. 2006). Zweifel kamen auch bei einer Studie auf, bei der der TcTUs im Vergleich zum Volumen von autonomen Adenomen betrachtet wurde um eine Korrelation zu be – oder widerlegen. Es ergab sich nur eine geringe Übereinstimmung. Auch ergeben die einzelnen Algorithmen sehr unterschiedliche Ergebnisse, bei Emrichs Formel scheint das eigentliche autonome Volumen bei hohen TcTUs Werten zu unterschätzen, während die Formeln von Kreisig und Joseph 1977 zu negativen Volumen bei niedrigen TcTUs Werten führen. Ideale Ergebnisse erzielen sie also alle nicht (Gotthardt et al. 2003).

1.4.3 Schilddrüsenoperation

Eine operative Therapie stellt ebenso wie die Radiojodtherapie eine definitive Therapieform der Autonomie dar, aber auch jede andere Art der Struma oder der M. Basedow können operativ behandelt werden. Gerade bei Verdacht auf Malignität ist die operative Therapie zu bevorzugen (Meng 2002). Welche Therapieform zur Anwendung kommt, hängt von verschiedenen, sehr individuellen Parametern ab und schließt immer auch den Wunsch des Patienten mit ein (Kobberling et al. 1999). So ist eine bestehende Schwangerschaft eine Kontraindikation gegen die Radiojodtherapie, während Patienten in schlechtem Allgemeinzustand eher einer solchen zugeführt werden (Meng 2002). Strumen > 100 ml bei Autonomie werden eher operiert als kleinere Strumen, allerdings ist nur bei autonomen Adenomen die OP der RJT gleichwertig anzusehen (Kobberling et al. 1999), der Morbus Basedow sollte ab einer Strumagröße von > 60 ml bevorzugt operiert werden (Dietlein et al. 2004). Risiken einer Schilddrüsenoperation sind neben dem allgemeinen Narkoserisiko noch der Hypoparathyreoidismus und die Recurrensparese. Ebenso besteht die Gefahr einer Hypothyreose oder einer Rezidivhyperthyreose (Kobberling et al. 1999).

1.4.4 Alkoholverödung

Die Alkoholinstitution ist eine nicht sehr weit verbreitete Therapieform, die bei rezidivierenden Zysten und bei autonomen Adenomen Anwendung findet. Ultraschall gesteuert wird hierbei Ethanol in die betroffene Region gespritzt.

Bei Zysten, bei denen die üblicherweise angewandte Aspirationstherapie keinen Erfolg zeigt, sondern bei der sich regelmäßig Rezidive ausbilden, wurden mit einer Alkoholinstitution bei 82 % Erfolge erzielt (Benedbaek et al. 2003).

Bei autonomen Adenomen wurde diese Therapieform erstmalig 1990 von Livraghi et al. vorgestellt (Livraghi et al. 1990). Seitdem wurde in verschiedenen Studien die Effektivität dieser Methode bei geringen Kosten und guten Ergebnissen (Braun et al. 1994) dargestellt (Del Prete et al. 2001; Janowitz et al. 2001; Monzani et al. 1998; Monzani et al. 1997; Zingrillo et al. 2003; Zingrillo et al. 2000). Auch konnte in einer Studie von Zingrillo 2000 in einem Vergleich kein entscheidendes Argument für die Entscheidung zwischen RJT und Alkoholinstitution gefunden werden, es müssten nur die verschiedenen Risiken gegeneinander abgewogen werden.

Mögliche Nebenwirkungen können generell Schmerzen und Spannungsgefühle, vorübergehende Hyperthyreosen, bleibende faziale Missempfindungen, erhöhter Tränenfluß und fibrosierendes Gewebe um den Knoten, das eine Operation notwendig macht, sein (Benedbaek et al. 1999).

1.5 Erkrankungen der Schilddrüse

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin erfolgt die Einteilung der Schilddrüsenerkrankungen entweder nach Funktionszustand (Tabelle 2), also Hypo– oder Hyperthyreose, oder nach Morphologie (Tabelle 3). Die morphologische Einteilung teilt sich in Struma, Thyreoiditis und Tumoren auf.

Hypothyreose	Hyperthyreose
1. Neugeborenen Hypothyreose Angeboren / intrauterin erworben	1. bei Immunthyreopathie
2. postnatal erworbene Hypothyreose primär (mit oder ohne Struma) / sekundär (hypophysär o. hypothalamisch)	2. bei anderen Entzündungen
3. periphere Hormonresistenz	3. bei funktioneller Autonomie disseminiert, uni – o. multifokal
	4. bei Neoplasien Adenome / Karzinome
	5. durch TSH o. TSH – ähnl. Aktivitäten hypophysär / paraneoplastisch
	6. bei Jodexcess
	7. durch exogene Hormonzufuhr Thyreotoxicosis factitia

Tabelle 2: Schilddrüsenerkrankungen, Aufteilung nach Funktionszustand

Vereinfacht nach Sektion Schilddrüse 1985 (Dietlein et al. 2003)

Struma	Schilddrüsenentzündungen	Tumoren
1. Befunddeskription Lage / Knotenstruktur	1. akute Thyroiditis eitrig / nichteitrig	1. epitheliale Tumoren benigne / maligne: follikuläres, medulläres, papilläres u. undiff. Karzinom
a. Pathogenese bei Jodmangel / mit Autonomie / bei Entzündungen o. Tumoren	b. akut- subakute Thyroiditis de Quervain	2. nicht epitheliale Tumoren benigne / maligne
	a. chronische Thyroiditis Immunthyreopathie / spezifischere Entz.	3. maligne Lymphome
	a. and. Schilddrüsentumoren	4. andere Tumoren
		5. unklassifizierbare Tumoren
		6. Tumor – like Lesions

Tabelle 3: Schilddrüsenerkrankungen, Aufteilung nach Morphologie

Vereinfacht nach Sektion Schilddrüse 1985 (Dietlein et al. 2003)

1.5.1 Funktionelle Autonomie der Schilddrüse

Schilddrüsengewebe, das nicht mehr der Steuerung von TSH unterliegt, sondern ohne diese hypophysäre Kontrolle Hormone produziert, bezeichnet man als funktionell autonom (Meng 2002).

Die Gruppe der funktionellen Autonomien lässt sich unterteilen in disseminierte Autonomien, multifokale Autonomien und unifokale Autonomien. Diese werden synonym auch als toxische Adenome („toxic nodulare goiter“) oder nach ihrem ersten Beschreiber als „Morbus Plummer“ („Plummer’s disease“) (Plummer 1913) bezeichnet (Meng 2002).

TSH setzt am TSH – Rezeptor an, der G-Protein gekoppelt und über cAMP Produktion auf die Schilddrüse wirkt. Hier können zwei Mutationen sitzen, die in autonomen Adenomen gefunden werden. Mutationen im TSH Rezeptorgen oder im Gs- α -Gen sorgen dafür, dass die Zelle über die cAMP Kaskade dauerhaft stimuliert ist (Parma et al. 1993; Suarez et al. 1991). Es handelt sich dabei nicht immer die selbe TSH Rezeptor Mutationen, inzwischen sind insgesamt 32 Aminosäure Austausch identifiziert worden (Fuhrer et al. 1999).

Die Häufigkeit von TSHR-Mutationen variiert zwischen 8-82% und für Gs- α -Gen-Mutationen zwischen 8-75% (Krohn et al. 2001) in autonomen Adenomen, außerdem konnten TSHR – Mutationen in multifokalen Autonomen nachgewiesen werden (Holzapfel et al. 1997; Tonacchera et al. 2000). Da sie aber nicht in allen Autonomen gefunden werden, geht man von weiteren molekularen Veränderungen in dieser Signaltransduktionskette aus (Derwahl et al. 1998).

Eine der weiterhin bestehenden Unklarheiten bezüglich der Pathogenese einer Autonomie ist, welche Rolle die Mutationen spielen. Drei Möglichkeiten werden hierfür in Betracht gezogen. Einmal könnten die Mutationen eigenständig die Autonomiegeneseursache darstellen, wie Parma und Van Sande et al 1995 darstellten (Parma et al. 1995; Van Sande et al. 1995). Derwahl et al konnten 1996 jedoch eine gegenteilige Arbeit vorlegen (Derwahl et al. 1996). Eine zweite Betrachtungsweise geht davon aus, dass die Mutation zunächst vorliegt, aber erst durch verstärkende Wirkung anderer Wachstumsfaktoren (siehe 1.2.3) zur Adenombildung führten. In Jodmangelgebieten, in denen die genannten Mutationen auftreten, liegen eine Reihe weiterer Wachstumsfaktoren vor, so dass eine Kombination der einzelnen Stimuli zusammenspielen könnte. Letztlich könnte auch zutreffend sein, dass die zur Aktivierung der cAMP Kaskade führenden Mutationen nur für die Hyperthyreose, nicht aber für die Adenomgenese verantwortlich sind (Derwahl et al. 1998).

Da man sowohl nachweisen kann, dass bei steigender Jodversorgung das Auftreten von autonomen Adenomen sinkt (Als et al. 1995; Baltisberger et al. 1995), als auch das in Gegenden mit schlechterer Jodversorgung häufiger funktionelle Autonomen auftreten als in Gegenden mit besserer Jodversorgung (Knudsen et al. 2000; Laurberg et al. 2006), gilt ein Zusammenhang zwischen Jodmangel und Autonomieentwicklung als gesichert, die genauen pathogenethischen Zusammenhänge sind aber ebenfalls noch nicht geklärt (Bauch 1998; Derwahl et al. 1998).

Verschiedene Hypothesen können hier zutreffend sein (Krohn et al. 2001).

Wie bereits unter 1.2.3 erläutert, führt Jodmangel über verschiedene Mechanismen zu einer erhöhten Expression von Wachstumsfaktoren, vor allem die Hyperplasie scheint durch organische Jodverbindungen ausgelöst zu sein (Gartner et al. 1998; Stubner et

al. 1987). Dieses Schilddrüsengewebe hat eine erhöhte Zellteilungsrate und somit auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Mutation, wie beispielsweise genannte im TSH – Rezeptor. Eine andere Hypothese geht davon aus, dass Jodmangel zu einer erhöhten Radikalbildung führt und so Mutationen auslöst (Krohn et al. 2001).

1.6 Fragestellung

Der vorrangige Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit besteht darin festzustellen, ob sich der TcTUs pro Mililiter autonomen Volumens in den vergangenen Jahren statistisch signifikant verändert hat. Ebenso werden Ursache und Auswirkungen hiervon näher untersucht, woraus sich folgende weitere Fragestellungen ergeben:

- Die Auswirkung einer verbesserten Jodversorgung auf die Schilddrüse und auf die Entwicklung des thyreoidalen Technetiumuptakes.
- Die Relevanz dieser Veränderung auf die bisher geltenden Normwerte zur Beurteilung einer thyreoidalen Autonomie und damit der Einfluß auf die Fragestellung, welche Patienten behandelt werden.
- Da der TcTUs nicht nur zur Diagnose einer Autonomie sondern auch zur Berechnung der Dosis einer Radiojodtherapie verwandt wird ergibt sich die Untersuchung der Wirksamkeit dieser Therapieberechnung.

2 Patienten und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Patienten wurden aus den Tageslisten der Schilddrüsenambulanz herausgesucht. Hierin wird jeder Patient, der sich in der Nuklearmedizin vorstellt, vermerkt. In den Listen bis zum Jahr 2000 erfolgte eine genaue Auflistung von Diagnose, durchgeführten Untersuchungen und eventuell noch Angabe der ermittelten Laborwerte. Dies ermöglichte es, gezielt Akten von Patienten, die mit der Diagnose AFTN (im weiteren wird der Begriff UFA verwendet werden) vermerkt waren, aus dem Archiv der Klinik anzufordern.

Ab dem 22.10.01 fehlte vor allem der Eintrag der Diagnose, alle weiteren Daten sind nur noch selten schriftlich festgehalten. Daher wurde es bei diesen Patienten nötig, einzelne Namen in das Orbis System der Klinik einzugeben und dadurch Einsicht in die Arztbriefe zu nehmen. Hiernach konnten ebenfalls die Akten der relevanten Patienten angefordert werden.

Dabei wurde klar, dass nicht jeder in den Tageslisten mit UFA versehene Patient auch eine Unifokale Autonomie aufwies. Bei den in der Schilddrüsen-Tagesliste angegebenen Diagnose handelte es sich oft nur um eine Verdachtsdiagnose. Diese konnte teilweise ausgeschlossen werden, teilweise wurde sie später nicht weiter abgeklärt, da Patienten sich nicht wieder vorstellten oder aus sonstigen Gründen keine Suppressionsszintigraphien angefertigt wurden. Bei einigen Patienten war auch bereits in anderen nuklearmedizinischen Institutionen eine Autonomie der Schilddrüse festgestellt worden. Diese wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

Weiter Einschlusskriterien waren:

- $TSH \leq 0,1 \text{ mU/l}$
- Keine Einnahme von thyreostatischer Medikation
- Sonographie der Schilddrüse mit Bestimmung des autonomen Volumens
- Bestimmung des supprimierten Technetium – Uptakes oder des Jod - Uptakes

Die Patientenauswahl aus den Tageslisten wurde zwar auf UFA Patienten ausgelegt, dennoch konnte die Aufnahme einiger Patienten, die eine MFA aufwiesen, erfolgen, wenn diese aus sonographisch deutlich abgrenzbaren Knoten bestand.

Bei Durchsicht der Akten ergab sich, dass die Daten erst ab 1987 verwendet werden konnten, da vorher die sonographische Qualität keine zuverlässige Darstellung abgegrenzter Knoten lieferte.

So konnten von den 1226 ab dem Jahr 1987 durchgesehenen Akten 662 in die Studie aufgenommen werden. In 163 Fällen fehlte die Bestimmung des TcTU unter Suppression, in 213 Fällen gab es keine Angaben zum sonographischen Volumen der gesehenen Knoten. In 35 Fällen fehlten beide Werte. Unter thyreostatischer Medikation standen 35 Patienten und bei 11 konnte aufgrund einer zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden Jodkontamination keine Aufnahme in die Studie erfolgen. 25 ergaben sich als Z.n. Resektion der Schilddrüse, 16 hatten bereits eine Radiojodtherapie erhalten. In diesen Fällen fehlten entweder die Werte vor den Therapien da die Diagnostik nicht in der Universitätsklinik Marburg erfolgt war, es fehlten Werte wie bei den anderen nicht aufgenommenen Fällen oder aber die Therapie lag so weit zurück, dass keine Werte nach 1987 vorliegen konnten. Hieraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 705 Datensätzen, da einige Patienten nach längerem Abstand ein weiteres Mal untersucht wurden, oder aber sowohl der TcTUs als auch der JTU bestimmt wurde. Die Patienten wurden jeweils einer Nummer zugeordnet und so anonymisiert. Die Zusammenführung von Patientennamen und in die Studie aufgenommenen Daten ist nur mit Hilfe einer Liste möglich, die gesichert in der Nuklearmedizin der Universität Marburg aufbewahrt wird.

2.2 Diagnostische Methoden

2.2.1 In Vitro Parameter

Wie bereits unter 1.2.1 dargestellt, steht die Bestimmung der In Vitro Parameter, v.a. des TSH – Wertes nach Anamnese und körperlicher Untersuchung am Anfang der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.

Es erfolgte eine erste Vorsortierung der Patienten und eine Entscheidung darüber, ob eine medikamentöse Suppression vor einer szintigraphischen Untersuchung notwendig ist, konnte getroffen werden. Bei einem bereits bestehenden TSH – Wert von $<0,1 \text{ mU/l}$ konnte auf eine medikamentöse Suppression verzichtet werden. Bei TSH – Werten $>0,1 \text{ mU/l}$ wurde der Patient durch Gabe Schilddrüsenhormonpräparaten medikamentös supprimiert.

2.2.2 Sonographische Untersuchung

Bei jedem Patienten, der in diese Studie aufgenommen werden konnte, musste eine sonographische Bestimmung der autonomen Gebiete durchgeführt worden sein. Hierfür erfolgte die Berechnung des Volumens nach der Formel für das Rotationsellipsoid: Lappenvolumen (ml) = max. Länge (cm) x Breite (cm) x Tiefe (cm) x 0,5. Das berechnete Volumen sollte bei Frauen ≤ 18 ml und bei Männern ≤ 25 ml betragen (Schicha et al. 2007). Ebenso konnten die vorhandenen Knotenvolumen ausgemessen und berechnet werden. Hierbei musste darauf geachtet werden, dass keine Zysten ausgemessen worden waren, war dies der Fall, wurden die Daten nicht in die Studie aufgenommen.

2.2.3 Szintigraphische Untersuchung

Alle Patienten erhielten eine szintigraphische Untersuchung unter Suppressionsbedingungen. Hierbei wird ein Radiopharmakon intravenös appliziert und anschließend dessen Anreicherung in der Schilddrüse mithilfe einer Gammakamera gemessen.

Für die Bestimmung des TcTUs wurde Technetium – 99m – Pertechnetat verwendet. Die Joduptakes wurden mit Jod – 131 durchgeführt, da sie im Rahmen von Radiojodtests zur Bestimmung der nötigen Parameter vor einer Radiojodtherapie Anwendung fanden.

Da zur Bestimmung des autonomen Volumens ein Suppressionsszintigramm notwendig ist, wurde der TSH- Wert der Patienten vor der Untersuchung bestimmt. Bei endogen supprimierten Patienten, war keinerlei medikamentöse Suppression notwendig, bei Patienten mit einem nicht supprimierten TSH – Wert wurde eine exogene Suppression mit Schilddrüsenhormonen eingeleitet, so dass sie zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Suppressionsszintigramm erhalten konnten.

5 – 20 Minuten nach der Injektion des Technetium-99m-Pertechnetat erfolgt die Messung der Aktivität. Bei Jod – 131 erfolgt die Messung nach 2 und nach 24 Stunden. Sie wird in Prozent der applizierten Aktivität angegeben, was durch vorherige Messung der Aktivität der Injektionsspritze genau bestimmt werden kann. Die Messung erfolgt mit Hilfe einer Gamma – Kamera, die die abgestrahlte Aktivität anschließend in ihrer räumlichen Verteilung sichtbar machen kann. Bei einigen Patienten erfolgte zusätzlich eine Abgrenzung der Region of Interest [ROI].

2.3 Datenauswertung

Es erfolgte die Erstellung einer Excel Tabelle, in der die Daten jedes Patienten aufgelistet wurden. Hierbei entstanden je nach Datenlage Eintragungen zu folgenden Untersuchungen:

- der Joduptake nach 2 und nach 24h, sowie ROI für 2h u./o. 24h
- der TcTUs und TcTUs ROI
- das sonographische Schilddrüsenvolumen, sowie das Volumen des/der Knoten/s (entspricht dem autonomen Volumen [ml autVol])
- die Laborwerte TSH, fT4, fT3 bzw. bei älteren Daten T3 und T4

Die Daten variierten dabei je nachdem welche Untersuchungen durchgeführt worden waren. Die sonographische Berechnung des Knotenvolumens stellt den Wert für das autonome Volumen dar, wenn seine Position mit der szintigraphisch ermittelten Lage der autonomen Region übereinstimmte.

Anschließend erfolgte die Ermittlung des Quotienten aus szintigraphischen Werten zu Milliliter autonomem Volumen [ml autVol] (sonographisch). Handelte es sich bei den Daten um Multifokale Autonomien, so wurden die einzelnen Sonographievolumina und, wenn vorhanden die einzelnen ROI Werte für sich addiert. Daraus ergaben sich die zusätzlichen Angaben TcTUs/ml autVol, TcTUs ROI/ml autVol, JTU2h/ml autVol und JTU24h/ml autVol.

Diese wurden nach Jahren sortiert und einzeln betrachtet. Das heißt es erfolgte die Erstellung von 4 verschiedenen Tabellen. Des weiteren wurden die Werte getrennt betrachtet, die ohne medikamentöse Suppression entstanden waren.

Um den Störfaktor einer zu kleinen Stichprobenzahl zu eliminieren erfolgte die Eingliederung der Daten in verschieden zusammengesetzte Jahresblöcke. Da in den einzelnen Reihen sehr unterschiedliche Stichprobenzahlen auftraten, musste in jeder Untersuchung individuell eine Zusammenlegung zu verschieden großen Zeitabschnitten erfolgen. Die Mittelwerte der einzelnen Jahre sowie der zusammengelegten Blöcke wurden in einem Balkendiagramm dargestellt.

Die Entwicklung des Uptakes pro Milliliter autonomes Volumen wurde mit Hilfe der ANOVA einfaktoriellen Varianzanalyse auf Signifikanz geprüft. Hierbei ist $p < 0,05$ als signifikant anzusehen.

3 Ergebnisse

3.1 Technetiumuptake

3.1.1 Veränderung des TcTUs

Im Zeitraum von 1987 bis 2004 konnten 466 Untersuchungen in die Studie aufgenommen werden.

Die Mittelwerte des TcTUs/ml aut. Vol. fielen von 0,61 auf 0,34. Die zugrunde liegenden Zahlen sind in Tabelle 4 dargestellt, die grafische Darstellung liegt in Diagramm 1 vor.

Das Absinken des TcTUs/ml autVol lässt sich hier nicht statistisch signifikant belegen ($p=0,08$).

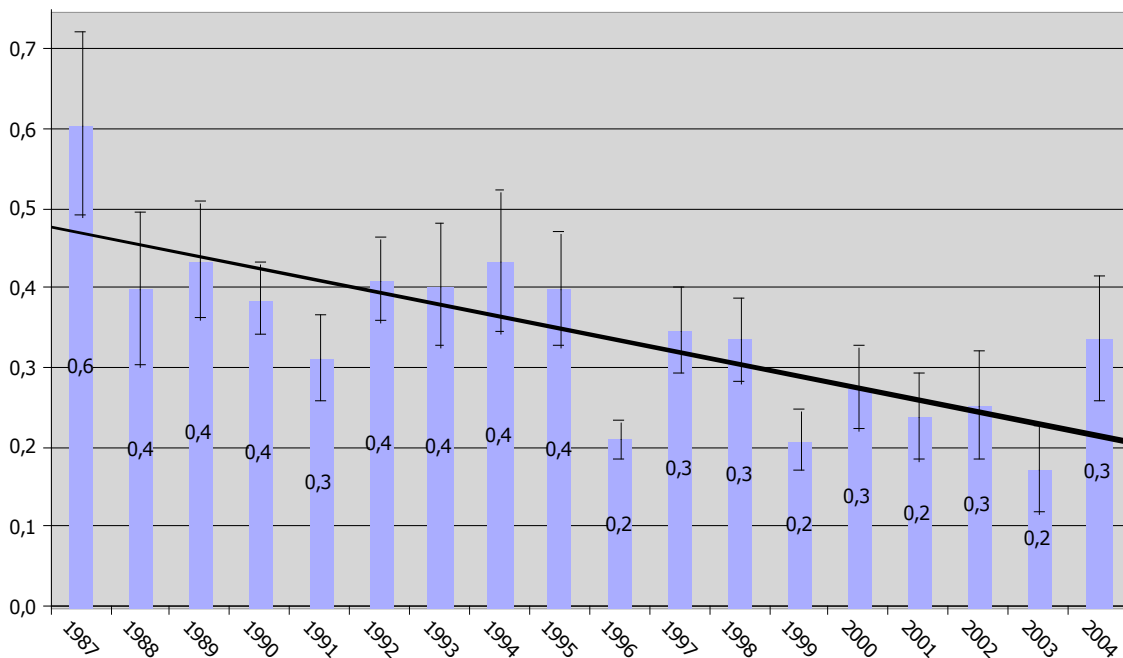


Diagramm 1: Mittelwerte des TcTUs/ml autonomen Volumens von 1987-2004.

Darstellung mit Trendlinie ($r=0,75$) und Standardfehler der Mittelwerte

<i>Jahr</i>	<i>Anzahl der untersuchten Patienten</i>	<i>Mittelwert (TcTUs/ml autVol)</i>
1987	17	0,61
1988	18	0,40
1989	14	0,44
1990	35	0,39
1991	45	0,31
1992	51	0,41
1993	52	0,40
1994	26	0,43
1995	30	0,40
1996	32	0,21
1997	40	0,35
1998	29	0,34
1999	18	0,21
2000	13	0,28
2001	7	0,24
2002	12	0,25
2003	8	0,17
2004	19	0,34

Tabelle 4: Mittelwerte des TcTUs/ml autonomen Volumens von 1987-2004

Um den Einfluss der niedrigen Fallzahlen in einigen Jahren zu verringern, werden die Daten in Abschnitten von 3 Jahren zusammengefasst. Hierbei ergibt sich ein Absinken der Mittelwerte von 0,48 im Zeitraum 1987-1989 auf 0,28 im Zeitraum 2002-2004 (Diagramm 2) (Tabelle 5). Dies entspricht einem signifikanten Abfall mit $p = 0,0057$.

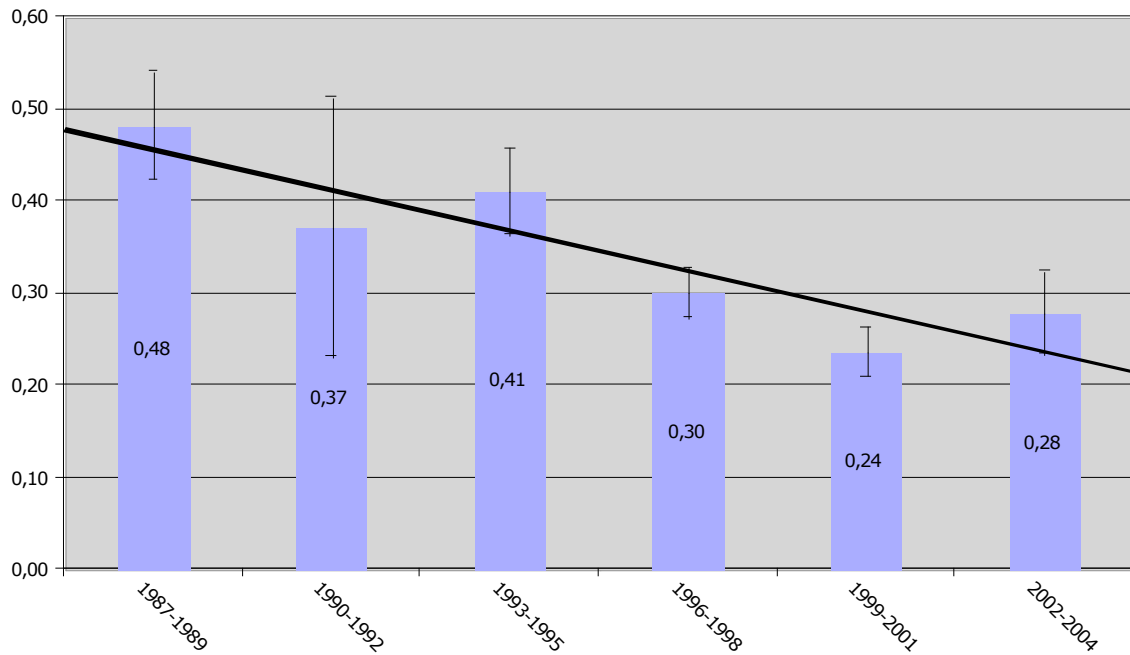


Diagramm 2: Mittelwerte des TcTUs/ml autonomen Volumens von 1987-2004, zusammengefasst in 3 Jahresabschnitten.

Darstellung mit Trendlinie ($r=0,89$) und Standardfehler der Mittelwerte

Jahre	Anzahl der untersuchten Patienten	Mittelwert (TcTUs/ml autVol)
1987 - 1989	49	0,48
1990 - 1992	131	0,37
1993 - 1995	108	0,41
1996 - 1998	101	0,30
1999 - 2001	38	0,24
2002 - 2004	39	0,28

Tabelle 5: Mittelwerte des TcTUs/ml autonomen Volumens von 1987-2004, zusammengefasst in 3 Jahresabschnitten.

3.1.2 Veränderung des TcTUs ROI/ml aut. Vol

Bei 140 Patienten wurde in der Zeit von 1990 bis 2004 zusätzlich zum gesamten TcTUs die region of interest (ROI) abgegrenzt. Bei dieser Gruppe sank der TcTUs ROI/ml aut Vol von 0,27 auf 0,21 (Diagramm 3) (Tabelle 6), was nicht signifikant ist.

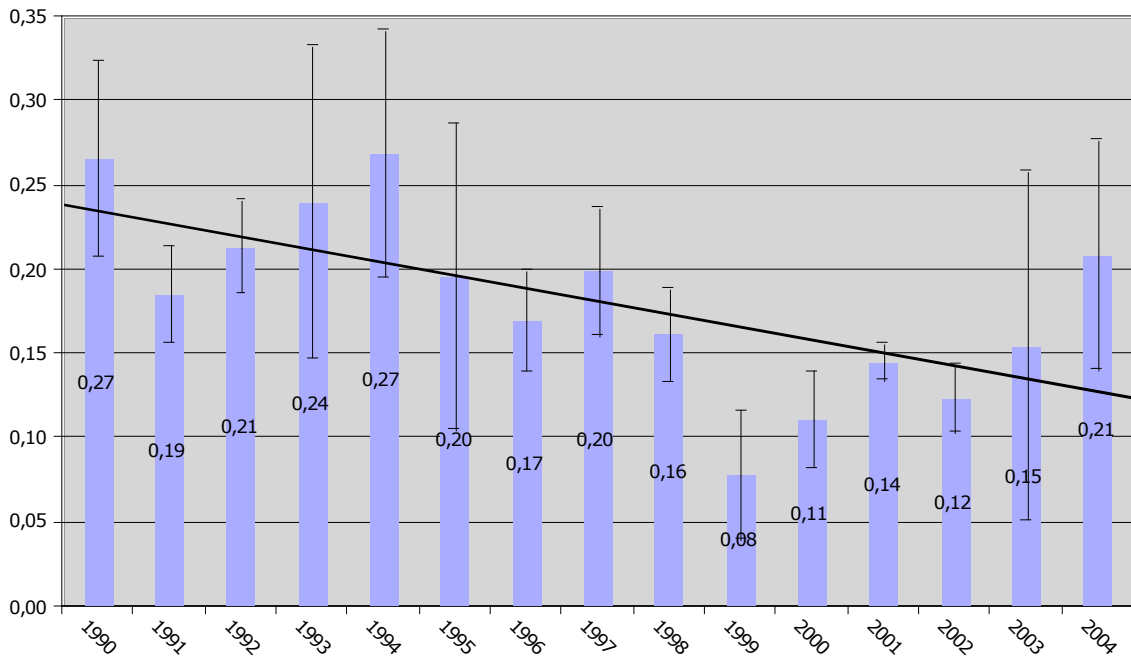


Diagramm 3: Mittelwerte des TcTUs der Region of Interest/ml autonomen Volumens

von 1990 – 2004.

Darstellung mit Trendlinie ($r=0,62$) und Standardfehler der Mittelwerte

Jahr	Anzahl der untersuchten Patienten	Mittelwert (TcTUs ROI/ml autVol)
1990	5	0,27
1991	16	0,19
1992	22	0,21
1993	19	0,24
1994	16	0,27
1995	8	0,20
1996	12	0,17
1997	11	0,20
1998	8	0,16
1999	2	0,08
2000	2	0,11
2001	3	0,14
2002	5	0,12
2003	2	0,15
2004	9	0,21

Tabelle 6: Mittelwerte des TcTUs der Region of Interest/ml autonomen Volumens

von 1990 – 2004.

Auch bei Verringerung des Einflusses geringer Fallzahlen durch Einteilung in 3 Jahresabschnitte, konnte keine Signifikanz festgestellt werden (Diagramm 4, Tabelle 7).

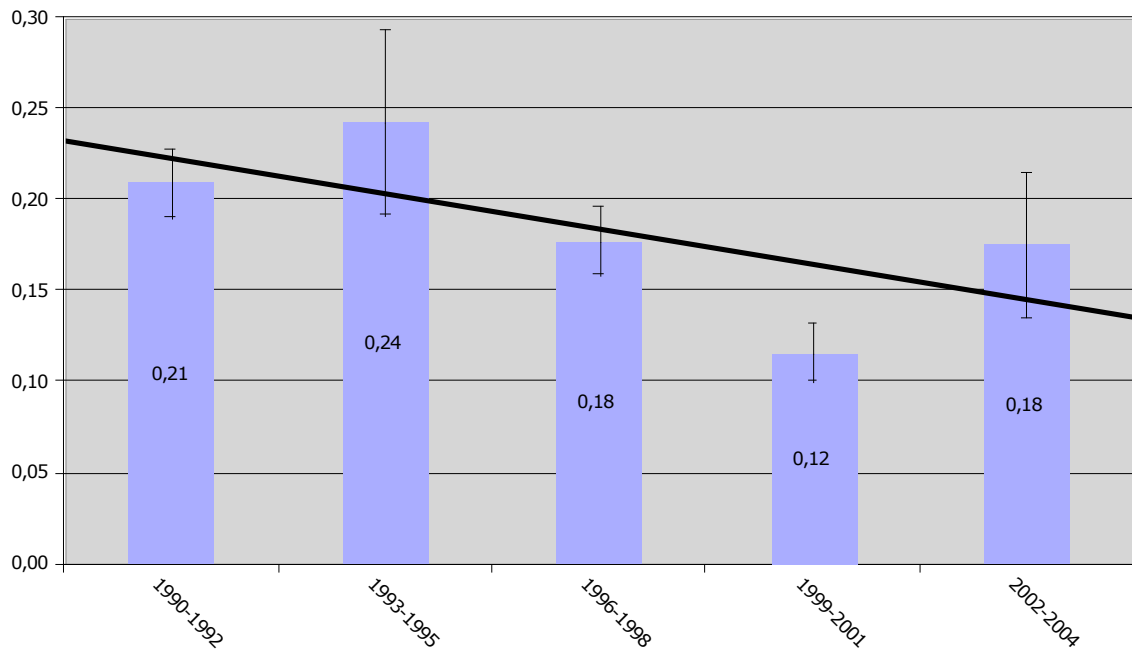


Diagramm 4: Mittelwerte des TcTUs der Region of Interest/ml autonomen Volumens von 1990-2004, zusammengefasst in 3 Jahresabschnitten.

Darstellung mit Trendlinie ($r=0,66$) und Standardfehler der Mittelwerte

Jahre	Anzahl der untersuchten Patienten	Mittelwert (TcTUs ROI/ml aut Vol)
1990 - 1992	43	0,21
1993 - 1995	43	0,24
1996 - 1998	31	0,18
1999 - 2001	7	0,12
2002 - 2004	16	0,18

Tabelle 7: Mittelwerte des TcTUs der Region of Interest/ml autVol von 1990-2004, zusammengefasst in 3 Jahresabschnitten

3.2 Joduptake

3.2.1 Veränderungen des JTU 2h/ml aut. Vol

Der JTU 2 Stunden nach Injektion wurde im Zeitraum von 1988 bis 2001 bei 301 Patienten bestimmt. Der Mittelwert des JTU2h/ml aut. Vol fiel in diesem Zeitraum von 2,83 auf 0,78 (Diagramm 5) (Tabelle 8). Dieses Absinken konnte mit einer statistischen Signifikanz von $p=0,045$ belegt werden.

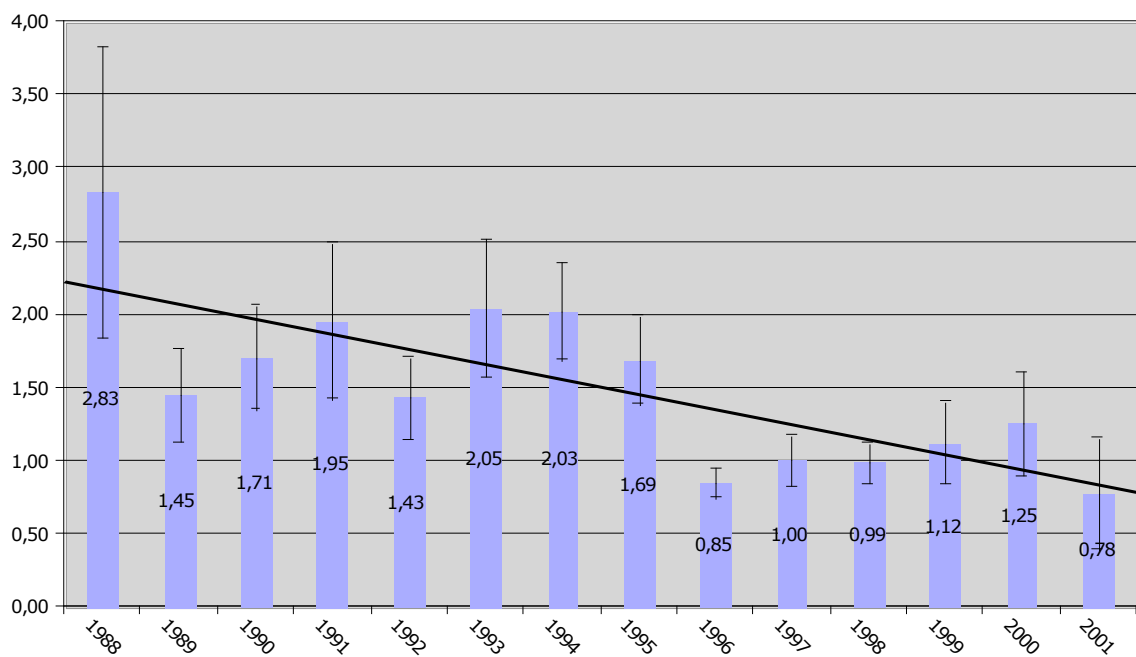


Diagramm 5: Mittelwerte des JTU nach 2h/ml autonomen Volumens von 1988-2001.

Darstellung mit Trendlinie ($r=0,75$) und Standardfehler der Mittelwerte

Jahr	Anzahl der untersuchten Patienten	Mittelwert (JTU 2h/ml autVol)
1988	3	2,83
1989	5	1,45
1990	25	1,71
1991	21	1,95
1992	19	1,43
1993	26	2,05
1994	20	2,03
1995	33	1,69
1996	20	0,85
1997	40	1,00
1998	37	0,99
1999	22	1,12
2000	28	1,25
2001	2	0,78

Tabelle 8: Mittelwerte des JTU nach 2h/ml autonomen Volumens von 1988-2001

Fasst man die Daten in Abschnitte von 3 Jahren zusammen, ergibt sich ein Absinken von 1,77 auf 1,22 ($p=0,01$) (Diagramm 6) (Tabelle 9).

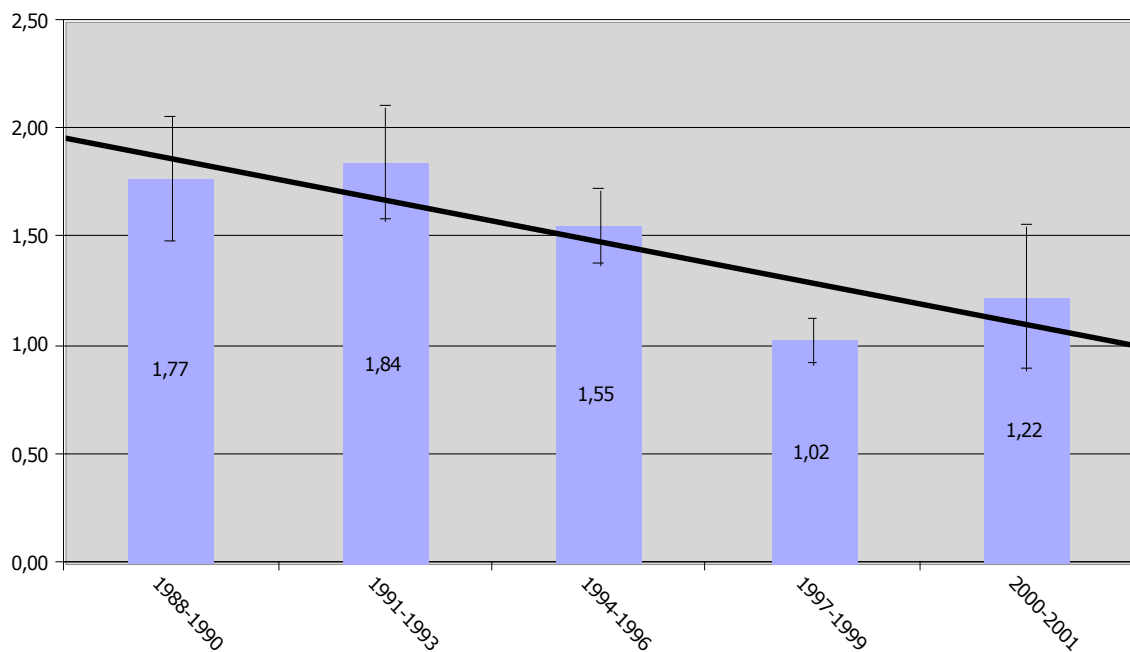


Diagramm 6: Mittelwerte des JTU nach 2h/ml autonomen Volumens von 1988-2001, zusammengefasst in 3 Jahresabschnitten.

Darstellung mit Trendlinie ($r=0,86$) und Standardfehler der Mittelwerte

<i>Jahr</i>	<i>Anzahl der untersuchten Patienten</i>	<i>Mittelwert (JTU 2h/ml autVol)</i>
1988 - 1990	33	1,77
1991 - 1993	66	1,84
1994 - 1996	73	1,55
1997 - 1999	99	1,02
2000 - 2001	30	1,22

Tabelle 9: Mittelwerte des JTU nach 2h/ml autonomen Volumens von 1988-2001, zusammengefasst in 3 Jahresabschnitten.

3.2.2 Veränderung des JTU 24h/ml aut. Vol.

Bei 316 Patienten wurde in den Jahren von 1988 bis 2004 der JTU nach 24h bestimmt. Er sank von 7,77 auf 3,53 (Diagramm 7) (Tabelle 10). Eine statistische Signifikanz konnte hierfür nicht gefunden werden ($p=0,095$).

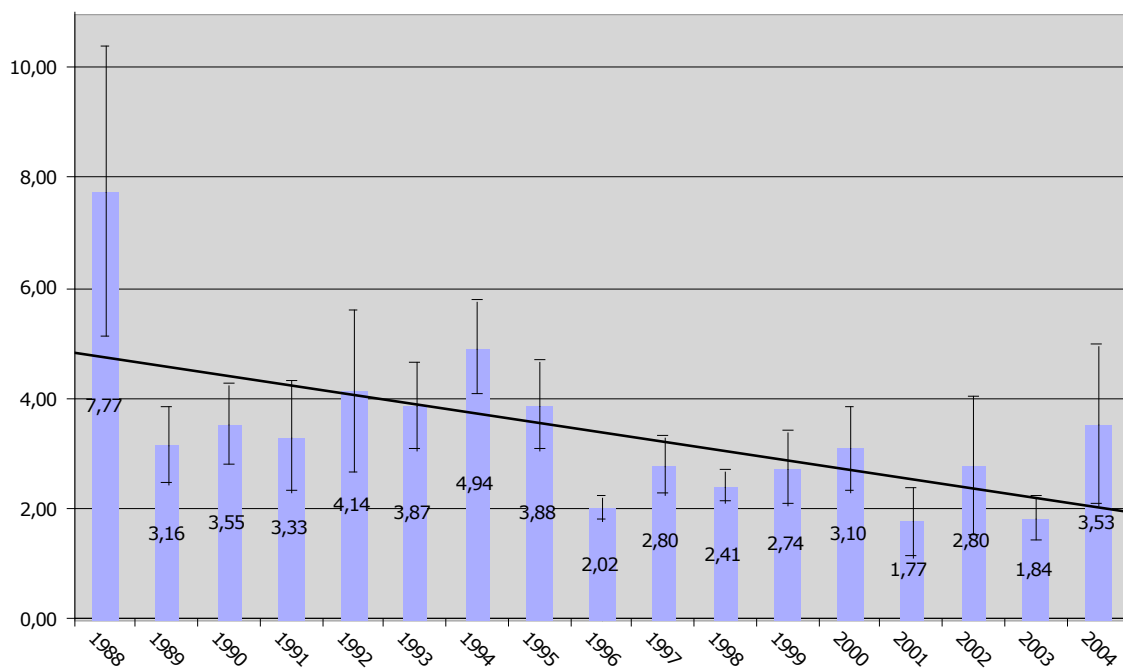


Diagramm 7: Mittelwerte des JTU nach 24h/ml autonomen Volumens von 1988-2004.

Dargestellt mit Trendlinie ($r=0,61$) und Standardfehler der Mittelwerte

<i>Jahre</i>	<i>Anzahl der untersuchten Patienten</i>	<i>Mittelwert (JTU 24h/ml aufVol)</i>
1988	9	7,77
1989	5	3,16
1990	23	3,55
1991	21	3,33
1992	20	4,14
1993	25	3,87
1994	20	4,94
1995	33	3,88
1996	20	2,02
1997	40	2,80
1998	37	2,41
1999	21	2,74
2000	28	3,10
2001	5	1,77
2002	2	2,80
2003	4	1,84
2004	3	3,53

Tabelle 10: Mittelwerte des JTU nach 24h/ml autonomen Volumens von 1988-2004

In der Zusammenfassung der Daten zu Blöcken von 2Jahren (Diagramm 8) (Tabelle 11) konnte ein signifikantes Absinken mit $p=0,028$ bestätigt werden.

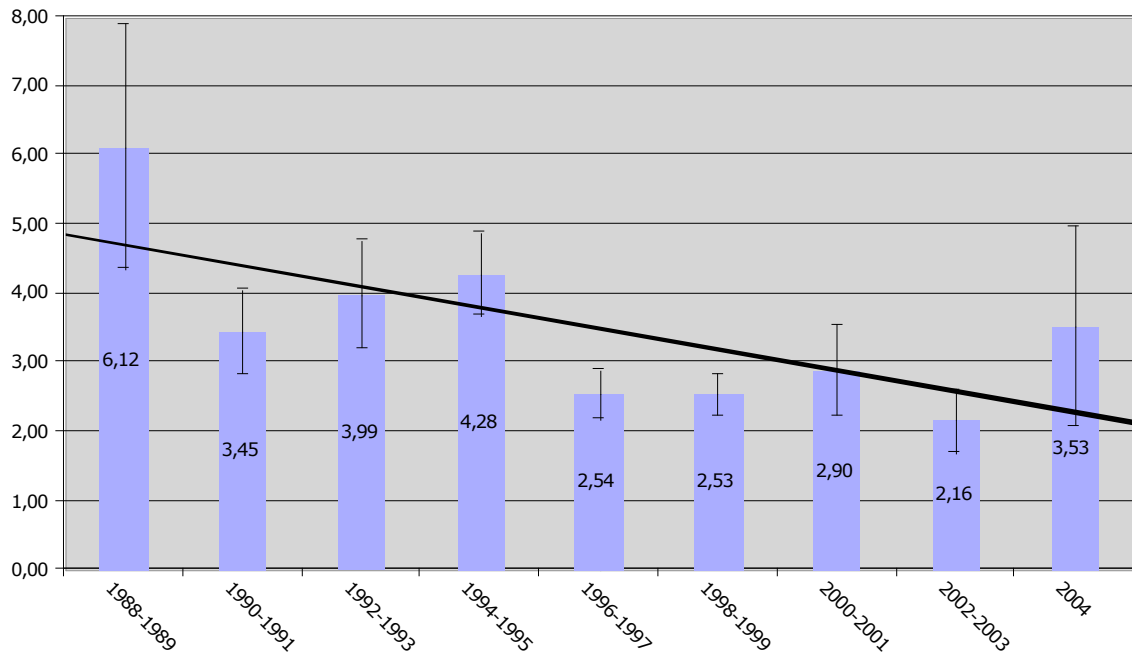


Diagramm 8: Mittelwerte des JTU nach 24h/ml autonomen Volumens von 1988-2004, zusammengefasst in 2 Jahresabschnitten.

Darstellung mit Trendlinie ($r=0,69$) und Standardfehler der Mittelwerte

Jahre	Anzahl der untersuchten Patienten	Mittelwert (JTU 24h/ml autVol)
1988 - 1989	14	6,12
1990 - 1991	44	3,45
1992 - 1993	45	3,99
1994 - 1995	53	4,28
1996 - 1997	60	2,54
1998 - 1999	58	2,53
2000 -2001	33	2,90
2002 - 2003	6	2,16
2004	3	3,53

Tabelle 11: Mittelwerte des JTU nach 24h/ml autonomen Volumens von 1988-2004, zusammengefasst in 2 Jahresabschnitten.

4 Diskussion

Der TcTUs pro ml autonomes Volumen hat sich zwischen den Zeitabschnitten 1987 - 1989 bis 2002 - 2004 statistisch signifikant erniedrigt ($p = 0,0057$). Wie unter 3.2.1 dargestellt, lag er 1987-1989 noch bei durchschnittlich 0,48%/ml aut Vol und fiel auf durchschnittlich 0,28%/ml autonomen Volumens in 2002 – 2004.

Im selben Zeitraum hat sich die Jodversorgung in Deutschland deutlich verbessert. Deutschland ist nach einer Studie von 2001 nicht mehr als Jodmangelgebiet zu betrachten (Hampel et al. 2001), was sich in den 70er Jahren noch anders darstellen lies (Habermann et al. 1975).

Wie unter 1.2 aufgezeigt, steht die Jodversorgung in eindeutigem Zusammenhang mit dem Schilddrüsenstoffwechsel, für die Szintigraphie relevant ist vor allem das Zusammenspiel mit dem Natrium – Jodid – Symporter (NIS).

Die mögliche Relevanz dieser Zusammenhänge soll hier diskutiert werden.

4.1 Die Relevanz der Ergebnisse dieser Studie

In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin werden verschiedene Normwerte für den Technetiumuptake der nicht supprimierten Schilddrüse angegeben, die je nach Jodversorgung variieren. So ist der TcTU bei ausreichender Jodversorgung zwischen 0,5 – 2 % angegeben, bei Jodmangel dagegen zwischen 2 und 8 %. Für die Suppressionsszintigraphie jedoch ist die Unterscheidung nicht so klar definiert, es wird aber auf regionale Unterschiede im Bereich von 1 – 2 % hingewiesen. In Deutschland geht man von einer Autonomie ab einem TcTUs von 2 % aus, allerdings wird eine Grauzone ab 1,6 % mit einbezogen (Dietlein et al. 2003). Bei der Betrachtung dieser Normwerte fällt auf, dass Deutschland, als Land mit inzwischen ausreichender Jodversorgung (siehe 1.2.1), im Bereich von 0,5 – 2 % bei Betrachtung eines nicht supprimierten Szintigramms angesiedelt werden muss. Die Beurteilung von Suppressionsszintigraphien findet allerdings immer noch im oberen Bereich der Einteilung statt.

Eine der vorliegenden Arbeit vorausgegangene Studie konnte bereits eine signifikante Reduktion des TcTUs von 7,5 auf 2,4 % bei unifokalen Autonomien und einen

ebenfalls signifikanten Abfall des TcTUs bei multifokalen Autonomien, disseminierten Autonomien, Autoimmunthyreoiditiden und euthyreoten Strumen feststellen. Da im selben Zeitraum die Schilddrüsenvolumina gefallen waren (Gotthardt et al. 2006), stellt die vorliegende Arbeit den TcTUs im Vergleich zu den autonomen Volumina dar. Da auch hier eine statistisch signifikante Reduktion des TcTUs pro Milliliter autonomen Volumens festgestellt werden kann, sollte eine Anpassung der Normwerte überdacht werden.

Wenn man davon ausgeht, dass die heute verwendeten Normwerte zu hoch angesetzt sind, resultiert hieraus, dass Patienten mit einem TcTUs von $<1.6\%$ nicht therapiert werden. Wie bereits unter 1.3.1 beschrieben, kann bei diesen Patienten mit unentdeckter Autonomie die Gabe einer hohen Joddosis wie sie beispielsweise bei einer Röntgenkontrastmittelgabe appliziert wird (Blum et al. 1974; Herrmann et al. 1978; Mahlstedt et al. 1973; Martin et al. 1993; Steidle et al. 1979), zu einer Hyperthyreose führen, die bei Erkennen der Autonomie hätte leicht verhindert werden können (Schaffhauser et al. 2005).

Bei Betrachtung des Radiojoduptakes ergab sich sowohl bei Betrachtung der Werte nach 2 Stunden, als auch nach 24 Stunden eine signifikante Reduktion. Da auch hier eine Darstellung des Transportes über den NIS stattfindet, war eine parallele Reduktion von TcTUs und Radiojoduptake zu erwarten.

Eine weitere Relevanz der vorliegenden Ergebnisse ergibt sich aus der Tatsache, dass der TcTUs nicht nur zur Diagnose einer funktionellen Autonomie, sondern auch zur Berechnung der benötigten Therapiedosis an Radiojod im Rahmen der Radiojodtherapie verwendet wird, wie bereits unter 1.4.2 ausführlich beschrieben ist. Der derzeit bevorzugte Ansatz, dass eine Berechnung des autonomen Volumens mit Hilfe des Emrich Algorithmus aus dem TcTUs erfolgt, führte in einer Studie von Meller et al 2000 zu schlechteren Ergebnissen der RJT bei Patienten mit multifokalen oder disseminierten Autonomien, je höher der prätherapeutische TcTUs angesiedelt war (Meller et al. 2000). Dies könnte durch die vorliegende Studie eine Begründung finden. Wenn man davon ausgeht, dass sich der TcTUs pro Milliliter autonomen Volumens reduziert hat, resultiert daraus, dass bei der Berechnung des autonomen Volumens mit Hilfe des TcTUs das autonome Volumen zu niedrig angesetzt wird. Folglich wäre die zur Verwendung kommende Radiojoddosis zu niedrig, was verständlicherweise nicht zu guten Ergebnissen führen kann.

Erklärbar ist diese Problematik bei Verwendung der Emrich – Formel auch darin, dass bei Aufstellung der Formel, 1993, Deutschland noch Jodmangelgebiet war. Die Untersuchung von Meller jedoch stammt aus dem Jahr 2000, als die Auswirkungen der verschiedenen Gesetzesänderungen bereits gegriffen hatten und sich die Jodversorgung in Deutschland deutlich verbessert hatte (Hampel et al. 2001) (siehe auch 1.2.1).

Zur Überwindung dieses Missverhältnisses könnte die Verwendung des Faktors 7 oder 8 statt dem Faktor 5 im Emrich Algorithmus führen. Allerdings scheint die Korrelation zwischen TcTUs und sonographisch bestimmtem autonomen Volumen sehr niedrig zu sein (Gotthardt et al. 2003), weshalb eine Formel, die durch Korrelation dieser beiden Parameter aufgestellt wurde (Emrich et al. 1993), generell nicht mehr verwendet werden sollte.

4.2 Physiologische Grundlagen der veränderten TcTUs Werte

Der sowohl Jod als auch Perotechnetat (und verschiedene andere Stoffe) in die Schilddrüse aufnehmende Transporter ist der NIS, der Natrium – Jodid – Symporter, der bereits in 1.2.2 beschrieben ist. Dieser wird durch TSH via cAMP sowohl auf transkriptionaler Ebene (Kogai et al. 1997) als auch enzyminduktiv (Riedel et al. 2001) stimuliert.

Jod wirkt auf diese Regulationsmechanismen über organische Jodverbindungen wie 2-IHDA, das einen hemmenden Einfluss auf die TSH regulierte cAMP Bildung hat (Panneels et al. 1994). Hieraus ergibt sich, dass bei Jodmangel und damit weniger Bildung von Jodverbindungen, die hemmende Wirkung des Jod auf die NIS wegfällt, folglich also mehr Jodid in die Thyreozyten transportiert wird. Steigt die Jodversorgung an, hemmt 2-IHDA wieder den Transporter, es wird weniger Jod in die Schilddrüse transportiert.

Ebenso kann die Beobachtung dieser Arbeit erklärt werden. Die Jodversorgung in Deutschland hat sich seit 1987 entscheidend verbessert (Meng et al. 2002). Daher kann man annehmen, dass die Jodaufnahme durch den NIS in die Schilddrüse heute im Vergleich zu 1987 erniedrigt ist. Da Perotechnetat ebenfalls über NIS aufgenommen wird, muss ebenso der TcTUs gesunken sein, was sich vorliegend auch gut darstellen lässt.

4.3 Vergleich mit anderen Studienergebnissen

Studien aus Länder, die bereits seit längerem eine optimale Jodversorgung anstreben, aber auch Meller et al von der Universität Lübeck, kommen zu mit der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Ergebnissen, wenn hier auch ausschließlich Veränderungen des Joduptakes untersucht wurden.

Meller et al untersuchten dabei bei 197 Patienten mit vorliegender Schilddrüsenautonomie, ob eine Korrelation zwischen der Urinjodausscheidung und dem Radiojoduptake besteht und konnten signifikant darstellen, dass Patienten mit höheren Jodausscheidungen einen niedrigeren Radiojoduptake aufwiesen (Meller et al. 2005).

Huszno et al konnten 2003 in Polen eine Reduktion des ^{131}I – Jod – Uptakes zwischen einer Studie von 1986 und Werten von 1998 bis 2000 feststellen. Im Jahr 1997 war hier ein freiwilliges Jodprophylaxe Model durch ein verbindliches ersetzt worden, die Jodversorgung war entsprechend gestiegen (Huszno et al. 2003).

Ebenso beschreiben Moorthy et al 2001 eine Reduktion des thyreoidalen Joduptakes im Vergleich zu 20 – 30 Jahre zurückliegenden Ergebnissen. Im Jahr 1989 wurde in Indien die Anreicherung von Salz mit Jod eingeführt, die Jodversorgung hatte sich also seit zurückliegenden Ergebnissen entschieden verbessert, was bei den Patienten mit Hilfe der Jodausscheidung im Urin bestätigt werden konnte (Moorthy et al. 2001).

Pittman et al berichteten bereits 1969 eine Veränderung des Joduptakes in den USA. Sie verglichen Daten von 1959 mit solchen von 1967-68 und konnten eine Reduktion darstellen. Hier erschloss sich erst nach Untersuchungen, dass die Herstellung von Brot sich im Intervall zwischen den Untersuchungen verändert hatte, und damit eine verbesserte Jodversorgung Ende der 60er Jahre im Vergleich zu Ende der 50er Jahre vorlag (Pittman et al. 1969). Ebenfalls Ergebnisse aus den USA präsentierten 1977 Hooper und Caplan, die auch schlossen, dass eine erhöhte Jodversorgung zu einer Reduktion der Normwerte für den Radiojoduptake führt (Hooper et al. 1977). Eine Vielzahl anderer Autoren kamen in den USA in den 60er und 70er Jahren zu ähnlichen Ergebnissen wie Pittman et al und Hooper und Caplan (Culp et al. 1978; Keeling et al. 1972; Nelson et al. 1970). Auch gibt es aus den USA Studien, die darstellen, dass Teile des Landes, in denen aufgrund abweichender Nahrungsgewohnheiten, die Jodausscheidung im Urin weiterhin niedrig liegt, die durchschnittlichen Werte für den Radiojoduptake gleich bleibend sind (Sachs et al. 1972).

Die Reduktion des Radiojoduptakes scheint sich in den USA Ende der 60er Jahre stabilisiert zu haben, was Sostre 1978 nach Durchsicht der entsprechenden Studien

seit 1955 darstellt. Hierbei fällt ein kontinuierlicher Abfall der Werte von 1955 – 1966 auf, hiernach scheint sich dies jedoch zu stabilisieren (Sostre 1978). Auch Anderson und Powsner konnten 1996 einen stabilen Zustand des Uptakes in den Jahren 1979-83 im Vergleich zu 1988-94 darstellen (Anderson et al. 1996).

Auch in Dänemark (Vej-Hansen et al. 2005) und aus Schweden (Milakovic et al. 2006) kann ein Absinken des Radiojoduptakes nach Einführung einer Jodprophylaxe beobachtet werden (Milakovic et al. 2006; Vej-Hansen et al. 2005).

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie ist bei bereits beschriebenen Uptakeveränderungen bisher immer nur der Radiojoduptake, nicht aber der Technetiumuptake untersucht worden. Außerdem wurde in keinem der Fälle der Radiojoduptake im Vergleich zum Volumen betrachtet, weshalb man nicht sicher sagen kann, ob der Uptake proportional zum Volumen oder absolut gefallen ist. Weiterhin unterscheiden sich die Studien, da bisher keine Daten vorliegen, in denen ein Zeitintervall kontinuierlich untersucht wurde, es wurde vielmehr immer ein Vergleich zwischen Daten vor Jodsubstitution und danach angestellt, teilweise erfolgte der Vergleich zu eigenen Daten, teilweise wurde mit der vorliegenden Literatur vor Änderung der Jodversorgung verglichen.

Dennoch bleibt die Tendenz der Studien gleich, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit vorgestellt wird. Der Radiojoduptake der Schilddrüse verändert sich bei veränderter Jodversorgung, er fällt, wenn die Jodversorgung sich verbessert. Ebenso verhält sich der Technetiumuptake. Da sich nach Erreichen einer optimalen Jodversorgung der Uptake wieder zu stabilisieren scheint (Anderson et al. 1996; Sostre 1978), sollte in einer Population, in der sich die Jodversorgung gerade entscheidend verbessert hat, eine Anpassung der Normwerte stattfinden, die aber bei Erreichen eines Optimums, das in Deutschland noch nicht gewährleistet ist (Meng et al. 2002), erneut überprüft werden, und eventuell erneut optimiert werden müssen.

Augenscheinlich andere Ergebnisse legten Reinhardt et al 1998 vor. Bei ihrer Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Jodausscheidung im Urin (als Kriterium für die Jodversorgung des Patienten) und dem TcTU, mit und ohne Suppression, konnten sie für den TcTUs, im Gegensatz zum TcTU, keinen Abfall bei steigenden Jodausscheidungen feststellen (Reinhardt et al. 1998). Allerdings betrachteten sie keine Bevölkerung über einen längeren Zeitraum oder im Vergleich zu vorhergehenden Studien, wie es bei den bereits erwähnten Studien der Fall war. Bei näherem Hinsehen fällt jedoch auf, dass sehr wohl eine Korrelation zwischen Jodausscheidung und TcTUs gefunden wurde, allerdings nur im Bereich von

Jodausscheidungen von <50 und von <100 μg Jod/g Kreatinin und nur für Patienten mit Morbus Basedow oder einer funktionellen Autonomie. Laut WHO liegt Jodmangel bei einer Ausscheidung von <100 $\mu\text{g}/\text{l}$ (entspricht 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin) vor (WHO 2004). In Deutschland lag die Jodausscheidung in den 70er Jahren bei $25,1$ $\mu\text{g}/\text{l}$ (Habermann et al. 1975), Hampel et al stellten 2001 eine Ausscheidung von 148 $\mu\text{g}/\text{l}$ fest (Hampel et al. 2001). Hieraus ergibt sich, dass der Bereich, in dem Reinhardt et al eine Korrelation zwischen Jodausscheidung und TcTUs beschreiben, eben der Bereich ist, in dem sich Deutschland zu Beginn der vorliegenden Studie noch befunden hat. So stellt auch diese Studie fest, dass bei Betrachtung dieser beiden Krankheiten der TcTUs bei Jodmangel um etwa ein Drittel erhöht ist (Reinhardt et al. 1998; Reinhardt et al. 1998) und stellt somit keine gegenteiligen Hypothesen zu der vorliegenden Studie auf, vielmehr scheint diese Studie zu belegen, dass momentan ein geeigneter Zeitpunkt zur Anpassung der Richtwerte gegeben wäre.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Entwicklung des thyreoidalen Jod – und Technetium – Uptakes unter Suppressionsbedingungen pro Milliliter autonomen Volumens bei Patienten mit unifokaler Autonomie seit den 1980er Jahren vor dem Hintergrund der verbesserten Jodversorgung zu untersuchen. So sollten die bestehenden Normwerte überprüft werden.

Des Weiteren wurde die Auswirkung dieser Veränderungen auf die Dosisberechnung bei der Radiojodtherapie untersucht.

Jod ist hierbei wichtig für die Autoregulation der Schilddrüse, relevant für diese Studie ist vor allem der Einfluss, den der intrathyreoidale Jodgehalt auf den Natrium – Jodid – Symporter hat, welcher sowohl für die Jod, als auch für die Technetium Aufnahme in die Thyreozyten zuständig ist. So hemmt ein hoher intrathyreoidaler Jodgehalt, bzw. organische Jodverbindungen, die Reaktion des TSH – Rezeptors auf TSH und über diesen Mechanismus die cAMP vermittelte Stimulation des NIS durch TSH (siehe Abbildung 1, S. 12; ebenso Kapitel 1.2.2, 1.2.3).

Die Studie war als retrospektive Studie angelegt. Es wurden anhand der in der Nuklearmedizin Marburg aufbewahrten Schilddrüsentageslisten 1226 Akten durchgesehen, von denen aber aufgrund der erforderlichen Einschlusskriterien nur 662 aufgenommen werden konnten. Hierbei wurde schnell deutlich, dass nur Akten ab 1987 nutzbar waren. Daher erstreckt sich der Untersuchungszeitraum von 1987 – 2004.

Sowohl der thyreoidale Technetiumuptake unter Suppression (TcTUs), als auch der thyreoidale Radiojoduptake unter Suppression (2Std. und 24Std. nach Injektion) sind von 1987 – 2004 bzw. von 1988 – 2001 statistisch signifikant gesunken. Bei Betrachtung der Region of Interest des TcTUs konnte kein statistisch signifikantes Absinken dargestellt werden, es zeigte sich jedoch eine sinkende Tendenz. Diese Daten erstrecken sich über den Zeitraum, in dem sich in Deutschland die Jodversorgung entscheidend verbessert hat.

Schlussfolgernd kann man hieraus ersehen, dass die in Deutschland bestehenden Normwerte des TcTUs neu überdacht werden müssten, wie dies auch in anderen

Ländern für den Radiojoduptake bereits festgestellt werden konnte (siehe 4.3). Wenn die Normwerte weiterhin so bleiben, wie sie heute sind, blieben Patienten mit TcTUs Werten im oberen Normbereich unbehandelt, obwohl sie nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie bereits erhöhte Uptakewerte und damit eine Autonomie der Schilddrüse aufweisen.

Außerdem muss aufgrund der veränderten Technetiumwerte pro Milliliter autonomen Volumens über eine andere Berechnung der Dosis für die Radiojodtherapie nachgedacht werden so dass von einer Verwendung der Formel von Emrich (Emrich et al. 1993) abgesehen werden kann, da es sonst zu einer Unterschätzung des autonomen Volumen und somit zu einer nicht wirksamen Radiojodtherapie kommen dürfte.

6 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AFTN	autonomously functioning thyroid nodule
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	cyclo – Adenosinmonophosphat
CT	Computertomographie
EGF	epidermal growth factor
Gy	Gray
ICCIDD	international council of the control of iodine deficiency disorders
IDD	iodine deficiency disorder
IGF	Insulin – like – growth factor
IHDA	Iodoheptadecanal
IQ	Intelligenz Quotient
JA	Jahresabschnitte
JTU	Joduptake der Schilddrüse
M.	Morbus
MFA	Multifokales Adenom
ml autVol	Milliliter autonomes Volumen
mRNA	messenger Ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Monocarboxylattransporter
N.	Nervus
NADPH	Nicotinamidadenindinucleotid Phosphat
NIS	Natrium – Jodid – Symporter
OATP	organische Anionen transportierende Polypeptide
ROI	region of interest
RJT	Radiojodtherapie
rT3	reverses Trijodthyronin
T3	Trijodthyronin

fT3	freies T3
T4	Tetraiodthyronin, Thyroxin
fT4	freies T4
Tab.	Tabelle
TBG	Thyroxin – bindendes – Globulin
Tc	Technetium
TcTU	Technetium Aufnahme der Schilddrüse (Tc thyroidaler U ptake)
TcTUs	Technetium Aufnahme der Schilddrüse unter Suppressionsbedingungen
ThOx	Thyroxidase
TPO	Thyreoperoxidase
TRH	Thyrotropin Releasing Hormon
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TSHR	TSH Rezeptor
TSH – R – AK	TSH – Rezeptor – Antikörper
TTR	Transthyretin
V.	Vena
UFA	Unifokales Adenom
WHO	world health organization

7 Literaturverzeichnis

- Als, C. and H. Rosler (1995). "[Toxic adenomas of the thyroid gland becoming less frequent in Berne]." *Schweiz Med Wochenschr* **125**(31-32): 1495-9.
- Anderson, B. G. and R. A. Powsner (1996). "Stability of values for thyroid radioiodine uptake." *J Nucl Med* **37**(5): 805-6.
- Bagchi, N. and D. M. Fawcett (1973). "Role of sodium ion in active transport of iodide by cultured thyroid cells." *Biochim Biophys Acta* **318**(2): 235-51.
- Baltisberger, B. L., C. E. Minder and H. Burgi (1995). "Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency." *Eur J Endocrinol* **132**(5): 546-9.
- Baskin, H. J. (2004). "New applications of thyroid and parathyroid ultrasound." *Minerva Endocrinol* **29**(4): 195-206.
- Bauch, K. (1998). "Epidemiology of functional autonomy." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **106 Suppl 4**: S16-22.
- Becker, W., T. Borner and J. Rendl (1992). "[Is a TSH screening for the diagnosis or exclusion of functional thyroid autonomy meaningful?]." *Nuklearmedizin* **31**(4): 132-6.
- Becker, W., W. Borner and G. Gruber (1986). "[Scintigraphy and sonography in the diagnosis of thyroid autonomy. A retrospective study of 526 patients]." *Dtsch Med Wochenschr* **111**(43): 1630-5.
- Beere, H. M., A. J. Cowin, J. Soden and S. P. Bidey (1995). "Iodide-dependent regulation of thyroid follicular cell proliferation: a mediating role of autocrine insulin-like growth factor-I." *Growth Regul* **5**(4): 203-9.
- Bennedbaek, F. N. and L. Hegedus (1999). "Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections." *Thyroid* **9**(3): 225-33.
- Bennedbaek, F. N. and L. Hegedus (2003). "Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial." *J Clin Endocrinol Metab* **88**(12): 5773-7.
- Benninghoff A, D. D. (2003). *Anatomie*. München, Jena, Urban & Fischer Verlag.
- Blum, M., U. Weinberg, L. Shenkman and C. S. Hollander (1974). "Hyperthyroidism after iodinated contrast medium." *N Engl J Med* **291**(1): 24-5.
- Bogner, U., R. Finke and H. Schleusener (1991). "[Diagnosis of hyperthyroidism, hypothyroidism and goiter]." *Dtsch Med Wochenschr* **116**(45): 1717-20.
- Boye, N. (1986). "Thyroxine monodeiodination in normal human kidney tissue in vitro." *Acta Endocrinol (Copenh)* **112**(4): 536-40.
- Boye, N. and P. Laurberg (1984). "Deiodination of T4 to T3 and rT3 by microsomes from normal human thyroid tissue." *Mol Cell Endocrinol* **37**(3): 295-9.
- Brauer, V. F., P. Eder, K. Miehle, T. D. Wiesner, H. Hasenclever and R. Paschke (2005). "Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes." *Thyroid* **15**(10): 1169-75.

- Braun, B. and W. Blank (1994). "[Ultrasound-guided alcohol instillation in treatment of autonomous thyroid adenoma]." *Ultraschall Med* **15**(4): 159-62.
- Braverman, L. E., S. H. Ingbar and K. Sterling (1970). "Conversion of thyroxine (T₄) to triiodothyronine (T₃) in athyreotic human subjects." *J Clin Invest* **49**(5): 855-64.
- Corvilain, B., L. Collyn, J. van Sande and J. E. Dumont (2000). "Stimulation by iodide of H₂O₂ generation in thyroid slices from several species." *Am J Physiol Endocrinol Metab* **278**(4): E692-9.
- Crantz, F. R. and P. R. Larsen (1980). "Rapid thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion and nuclear 3,5,3'-triiodothyronine binding in rat cerebral cortex and cerebellum." *J Clin Invest* **65**(4): 935-8.
- Crantz, F. R., J. E. Silva and P. R. Larsen (1982). "An analysis of the sources and quantity of 3,5,3'-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat cerebral cortex and cerebellum." *Endocrinology* **110**(2): 367-75.
- Culp, W. C. and W. T. Huskison (1978). "Changing normal values for thyroid uptake of radioactive iodine." *South Med J* **71**(6): 674-6.
- Davis, P. J. and F. B. Davis (1996). "Nongenomic actions of thyroid hormone." *Thyroid* **6**(5): 497-504.
- De Deken, X., D. Wang, M. C. Many, S. Costagliola, F. Libert, G. Vassart, J. E. Dumont and F. Miot (2000). "Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family." *J Biol Chem* **275**(30): 23227-33.
- Deetjen, P., E. J. Speckmann and J. Hescheler (2005). *Physiologie*. München, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- Del Prete, S., D. Russo, M. Caraglia, G. Giuberti, M. Marra, G. Vitale, G. Lupoli, A. Abbruzzese and E. Capasso (2001). "Percutaneous ethanol injection of autonomous thyroid nodules with a volume larger than 40 ml: three years of follow-up." *Clin Radiol* **56**(11): 895-901.
- Delange, F. (2001). "Iodine deficiency as a cause of brain damage." *Postgrad Med J* **77**(906): 217-20.
- Department of Nutrition, f. H. a. D. (1999). *Progress toward the elimination of Iodine Deficiency Disorders*, World Health Organization.
- Derwahl, M., C. Hamacher, D. Russo, M. Broecker, D. Manole, H. Schatz, P. Kopp and S. Filetti (1996). "Constitutive activation of the Gs alpha protein-adenylate cyclase pathway may not be sufficient to generate toxic thyroid adenomas." *J Clin Endocrinol Metab* **81**(5): 1898-904.
- Derwahl, M., D. Manole, A. Sobke and M. Broecker (1998). "Pathogenesis of toxic thyroid adenomas and nodules: relevance of activating mutations in the TSH-receptor and Gs-alpha gene, the possible role of iodine deficiency and secondary and TSH-independent molecular mechanisms." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **106 Suppl 4**: S6-9.
- Dietlein, M., J. Dressler, W. Eschner, M. Lassmann, B. Leisner, C. Reiners and H. Schicha (2003). "[Procedure guideline for radioiodine test (version 2)]." *Nuklearmedizin* **42**(3): 116-9.
- Dietlein, M., J. Dressler, F. Grunwald, K. Joseph, B. Leisner, E. Moser, C. Reiners, J. Rendl, H. Schicha, P. Schneider and O. Schober (2003). "[Guideline for in vivo- and in vitro procedures for thyroid diseases (version 2)]." *Nuklearmedizin* **42**(3): 109-15.

- Dietlein, M., J. Dressler, F. Grunwald, B. Leisner, E. Moser, C. Reiners, H. Schicha, P. Schneider and O. Schober (2004). "[Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 3)]." *Nuklearmedizin* **43**(6): 217-20.
- Dratman, M. B. and F. L. Crutchfield (1978). "Synaptosomal [125I]triiodothyronine after intravenous [125I]thyroxine." *Am J Physiol* **235**(6): E638-47.
- Dugrillon, A., G. Bechtner, W. M. Uedelhoven, P. C. Weber and R. Gartner (1990). "Evidence that an iodolactone mediates the inhibitory effect of iodide on thyroid cell proliferation but not on adenosine 3',5'-monophosphate formation." *Endocrinology* **127**(1): 337-43.
- Dunn, J. T. and A. D. Dunn (2001). "Update on intrathyroidal iodine metabolism." *Thyroid* **11**(5): 407-14.
- Eggo, M. C., L. K. Bachrach and G. N. Burrow (1990). "Interaction of TSH, insulin and insulin-like growth factors in regulating thyroid growth and function." *Growth Factors* **2**(2-3): 99-109.
- Emrich, D., U. Erlenmaier, M. Pohl and H. Luig (1993). "Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid." *Eur J Nucl Med* **20**(5): 410-4.
- Eng, P. H., G. R. Cardona, S. L. Fang, M. Previti, S. Alex, N. Carrasco, W. W. Chin and L. E. Braverman (1999). "Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein." *Endocrinology* **140**(8): 3404-10.
- Eng, P. H., G. R. Cardona, M. C. Previti, W. W. Chin and L. E. Braverman (2001). "Regulation of the sodium iodide symporter by iodide in FRTL-5 cells." *Eur J Endocrinol* **144**(2): 139-44.
- Fradkin, J. E. and J. Wolff (1983). "Iodide-induced thyrotoxicosis." *Medicine (Baltimore)* **62**(1): 1-20.
- Friesema, E. C., S. Ganguly, A. Abdalla, J. E. Manning Fox, A. P. Halestrap and T. J. Visser (2003). "Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter." *J Biol Chem* **278**(41): 40128-35.
- Fuhrer, D. and R. Paschke (1999). "[Mutations in TSH receptors: pathogenetic significance and clinical relevance]." *Dtsch Med Wochenschr* **124**(21): 662-9.
- Gartner, R. and A. Dugrillon (1998). "[From iodine deficiency to goiter. Pathophysiology of iodine deficiency goiter]." *Internist (Berl)* **39**(6): 566-73.
- Gotthardt, M., M. Nowack, M. P. Behe, M. L. Schipper, A. Schlieck, H. Hoffken and T. M. Behr (2003). "Negative correlation between therapeutic success in radioiodine therapy and TcTUs: are TcTUs-adapted dose concepts the only possible answer?" *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**(8): 1165-8.
- Gotthardt, M., C. Rubner, A. Bauhofer, F. Berce, W. J. Oyen, J. Goecke, A. Pfestroff, A. Schlieck, F. H. Corstens, M. Behe and T. M. Behr (2006). "What is the best pre-therapeutic dosimetry for successful radioiodine therapy of multifocal autonomy?" *Nuklearmedizin* **45**(5): 206-12.
- Gotthardt, M., M. Stubinger, J. Pansegrau, B. Buchwald, J. Goecke, A. Pfestroff, F. H. Corstens and T. M. Behr (2006). "Decrease of (99m)Tc-uptake in autonomous thyroid tissue in Germany since the 1970s. Clinical implications for radioiodine therapy." *Nuklearmedizin* **45**(3): 122-5.

- Gutekunst, R., H. Smolarek, U. Hasenpusch, P. Stubbe, H. J. Friedrich, W. G. Wood and P. C. Scriba (1986). "Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden." *Acta Endocrinol (Copenh)* **112**(4): 494-501.
- Habermann, J., H. G. Heinze, K. Horn, R. Kantlehner, I. Marschner, J. Neumann and P. Scriba (1975). "[Alimentary iodine deficiency in the Federal Republic of Germany (author's transl)]." *Dtsch Med Wochenschr* **100**(39): 1937-45.
- Hamburger, J. I. (1980). "Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules." *J Clin Endocrinol Metab* **50**(6): 1089-93.
- Hampel, R., B. Beyersdorf-Radeck, H. Below, M. Demuth and K. Seelig (2001). "[Urinary iodine levels within normal range in German school-age children]." *Med Klin (Munich)* **96**(3): 125-8.
- Hegedus, L., S. J. Bonnema and F. N. Benedbaek (2003). "Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives." *Endocr Rev* **24**(1): 102-32.
- Heinze, H. G. and U. Bohn (1987). "[Iodine-131 therapy of autonomous adenoma of the thyroid. 7-year results]." *Dtsch Med Wochenschr* **112**(27): 1073-9.
- Helfand, M. (2004). "Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." *Ann Intern Med* **140**(2): 128-41.
- Herrmann, J., D. Emrich, F. Kemper, J. Köbberling, C. R. Pickardt and P. Stubbe (1984). "Jodexzeß und seine Auswirkungen." *Dtsch Med Wochenschr* **109**(27): 1077-1080.
- Herrmann, J. and H. L. Kruskemper (1978). "[Risk to patients with latent or manifest hyperthyroidism through iodine-containing contrast media and drugs (author's transl)]." *Dtsch Med Wochenschr* **103**(37): 1434, 1437-43.
- Hesch, R. D., G. Brunner and H. D. Soling (1975). "Conversion of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) and the subcellular localisation of the converting enzyme." *Clin Chim Acta* **59**(2): 209-13.
- Hetzel, B. S. (1983). "Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication." *Lancet* **2**(8359): 1126-9.
- Hetzel, B. S. (2002). "Eliminating iodine deficiency disorders--the role of the International Council in the global partnership." *Bull World Health Organ* **80**(5): 410-3; discussion 413-7.
- Hofbauer, L. C., M. Rafferzeder, O. E. Janssen and R. Gartner (1995). "Insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid expression in porcine thyroid follicles is regulated by thyrotropin and iodine." *Eur J Endocrinol* **132**(5): 605-10.
- Holzapfel, H. P., D. Fuhrer, P. Wonerow, G. Weinland, W. A. Scherbaum and R. Paschke (1997). "Identification of constitutively activating somatic thyrotropin receptor mutations in a subset of toxic multinodular goiters." *J Clin Endocrinol Metab* **82**(12): 4229-33.
- Hooper, P. L. and R. H. Caplan (1977). "Thyroid uptake of radioactive iodine in hyperthyroidism." *Jama* **238**(5): 411-3.
- Houstek, J., K. Vizek, S. Pavelka, J. Kopecky, E. Krejcova, J. Hermanska and M. Cermakova (1993). "Type II iodothyronine 5'-deiodinase and uncoupling protein in brown adipose tissue of human newborns." *J Clin Endocrinol Metab* **77**(2): 382-7.

- Huszno, B., A. Hubalewska-Hola, A. Baldys-Waligorska, A. Sowa-Staszczak and Z. Szybinski (2003). "The impact of iodine prophylaxis on thyroid ¹³¹-iodine uptake in the region of Krakow, Poland." *J Endocrinol Invest* **26**(2 Suppl): 7-10.
- Ishii, H., M. Inada, K. Tanaka, Y. Mashio, K. Naito, M. Nishikawa, F. Matsuzuka, K. Kuma and H. Imura (1982). "Sequential deiodination of thyroxine in human thyroid gland." *J Clin Endocrinol Metab* **55**(5): 890-6.
- Jameson, J. L., A. P. Weetman, J. Zimmermann and G. J. Kahaly (2005). *Erkrankungen der Schilddrüse. Harrisons Innere Medizin. M. Dietel, N. Suttorp, M. Zeitz and T. R. Harrison, Abw Wissenschaftsverlag.*
- Janowitz, P. and S. Ackmann (2001). "[Long-term results of ultrasound-guided ethanol injections in patients with autonomous thyroid nodules and hyperthyroidism]." *Med Klin (Munich)* **96**(8): 451-6.
- Janssen, O. E. (2004). *Schilddrüsenhormonwirkung. Schilddrüsenerkrankungen. R. Gärtner. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 1: 52-68.*
- Joseph, K. (1994). "Estimation of the volume of autonomously functioning thyroid tissue." *Exp Clin Endocrinol* **102**: 12-19.
- Joseph, K. and J. Mahlstedt (1980). "[Early recognition of potential hyperthyroidism in endemic goitre areas (author's transl)]." *Dtsch Med Wochenschr* **105**(32): 1113-8.
- Joseph, K., J. Mahlstedt and H. H. Pries (1977). "Early diagnosis and evaluation of the risk to develop hyperthyroidism in patients with autonomously functioning thyroid tissue." *Nuc Compact* **8**: 134-9.
- Keeling, D. H. and E. S. Williams (1972). "Changes in the normal range of thyroidal radioiodine uptake." *J Clin Pathol* **25**(10): 863-6.
- Knudsen, N., I. Bulow, T. Jorgensen, P. Laurberg, L. Ovesen and H. Perrild (2000). "Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status." *Eur J Endocrinol* **143**(4): 485-91.
- Kobberling, J. and G. Hintze (1999). "[Differential indications for thyroid gland operation]." *Chirurg* **70**(9): 971-9.
- Kogai, T., T. Endo, T. Saito, A. Miyazaki, A. Kawaguchi and T. Onaya (1997). "Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells." *Endocrinology* **138**(6): 2227-32.
- Kohrle, J. (1994). "Thyroid hormone deiodination in target tissues--a regulatory role for the trace element selenium?" *Exp Clin Endocrinol* **102**(2): 63-89.
- Köhrle, J. and P. E. Petrides (2007). *Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. Biochemie und Pathobiochemie. G. Löffler, P. E. Petrides and P. C. Heinrich. Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 841-892.*
- Kreisig, T., C. R. Pickardt, K. Horn, S. G., W. F. and K. P., Eds. (1992). *TcTUs zur Abschätzung des Hyperthyreoserisikos nach Jodkontamination von euthyreoten Strumapatienten mit kompensierter Autonomie. Schilddrüse 1991. Berlin, de Gruyter.*
- Krohn, K. and R. Paschke (2001). "Clinical review 133: Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy." *J Clin Endocrinol Metab* **86**(7): 3336-45.
- Langer, R., C. Burzler, G. Bechtner and R. Gartner (2003). "Influence of iodide and iodolactones on thyroid apoptosis. Evidence that apoptosis induced

- by iodide is mediated by iodolactones in intact porcine thyroid follicles." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **111**(6): 325-9.
- Laurberg, P., T. Jorgensen, H. Perrild, L. Ovesen, N. Knudsen, I. B. Pedersen, L. B. Rasmussen, A. Carle and P. Vejbjerg (2006). "The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives." *Eur J Endocrinol* **155**(2): 219-28.
- Leisner, B., B. Henrich, D. Knorr and R. Kantlehner (1985). "Effect of iodide treatment on iodine concentration and volume of endemic non-toxic goitre in childhood." *Acta Endocrinol (Copenh)* **108**(1): 44-50.
- Leonard, J. L. and A. P. Farwell (1997). "Thyroid hormone-regulated actin polymerization in brain." *Thyroid* **7**(1): 147-51.
- Lippert, H. (2006). *Kopf und Hals: Rachen und Abkömmlinge. Lehrbuch Anatomie*. H. Lippert. München, Jena, Urban & Fischer. **7**: 633-47.
- Livraghi, T., A. Paracchi, C. Ferrari, M. Bergonzi, G. Garavaglia, P. Raineri and C. Vettori (1990). "Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Work in progress." *Radiology* **175**(3): 827-9.
- Löffler, G., P. E. Petrides and P. C. Heinrich (2002). *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Lüllmann, H., K. Mohr and M. Wehling (2003). *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Mahlstedt, J. and K. Joseph (1973). "[Decompensation of autonomous thyroid adenoma after long-term iodine intake (author's transl)]." *Dtsch Med Wochenschr* **98**(38): 1748-51.
- Marinelli, L. D., E. H. Quinby and G. J. Hine (1948). "Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection." *Am J Roentgenol* **59**: 260-281.
- Martin, F. I., B. W. Tress, P. G. Colman and D. R. Deam (1993). "Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly." *Am J Med* **95**(1): 78-82.
- Meller, B., A. Haase, M. Seyfarth, B. E. Wenzel, E. Richter and M. Baehre (2005). "[Reduced radioiodine uptake at increased iodine intake and ¹³¹I-induced release of "cold" iodine stored in the thyroid]." *Nuklearmedizin* **44**(4): 137-42.
- Meller, J., S. Wisheu, U. Munzel, M. Behe, S. Gratz and W. Becker (2000). "Radioiodine therapy for Plummer's disease based on the thyroid uptake of technetium-99m pertechnetate." *Eur J Nucl Med* **27**(9): 1286-91.
- Meng, W. (1994). "Deutschland - ein Jodmangelgebiet." *Dtsch. Ärzteblatt* **91**(19): A 1366-1370.
- Meng, W. (2002). *Schilddrüsenerkrankungen*. München, Jena.
- Meng, W., A. Schindler, S. Horack, E. Lux and A. Muche (1998). "[Renal iodine excretion by students in East Germany. A prospective study 1989 to 1996]." *Med Klin (Munich)* **93**(6): 347-51.
- Meng, W. and P. Scriba (2002). "Jodversorgung in Deutschland." *Dtsch. Ärzteblatt* **99**(39): A2560-2564.
- Menken, K. U., S. Engelhardt and T. Olbricht (1992). "[Thyroid gland volume and urinary iodine excretion in children 2-16 years of age]." *Dtsch Med Wochenschr* **117**(27): 1047-51.
- Milakovic, M., G. Berg, R. Eggertsen and E. Nystrom (2006). "Effect of lifelong iodine supplementation on thyroid ¹³¹I uptake: a decrease in uptake in

- euthyroid but not hyperthyroid individuals compared to observations 50 years ago." *Eur J Clin Nutr* **60**(2): 210-3.
- Monzani, F., N. Caraccio, O. Goletti, A. Casolaro, P. V. Lippolis, E. Cavina and P. Miccoli (1998). "Treatment of hyperfunctioning thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: Eight years' experience." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **106 Suppl 4**: S54-8.
- Monzani, F., N. Caraccio, O. Goletti, P. V. Lippolis, A. Casolaro, P. Del Guerra, E. Cavina and P. Miccoli (1997). "Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients." *Clin Endocrinol (Oxf)* **46**(1): 9-15.
- Moorthy, D., A. Sood, A. Ahluwalia, R. Kumar, R. M. Pandey, C. S. Pandav, M. G. Karmarkar and A. K. Padhy (2001). "Radioiodine kinetics and thyroid function following the universal salt iodization policy." *Natl Med J India* **14**(2): 71-4.
- Moser, E. (1989). "[Nuclear medicine diagnosis of the thyroid]." *Radiologe* **29**(3): 103-8.
- Moser, E., C. R. Pickardt, K. Mann, D. Engelhardt, C. M. Kirsch, P. Knesewitsch, K. Tatsch, T. Kreisig, C. Kurz and B. Saller (1988). "[Results of radioiodine treatment of patients with immunogenic and non-immunogenic hyperthyroidism using different focal doses]." *Nuklearmedizin* **27**(3): 98-104.
- Nelson, J. C., A. Renschler and J. W. Dowswell (1970). "The normal thyroidal uptake of iodine." *Northwest Med* **69**(6): 11-4.
- Oexle, C., M. Reinhardt and E. Moser (1998). "[First results of radioiodine therapy of multifocal and disseminated thyroid gland autonomy and use of a TcTUs-adapted dose concept]." *Nuklearmedizin* **37**(6): 192-6.
- Ohayon, R., J. M. Boeynaems, J. C. Braekman, H. Van den Bergen, Y. Gorin and A. Virion (1994). "Inhibition of thyroid NADPH-oxidase by 2-iodohexadecanal in a cell-free system." *Mol Cell Endocrinol* **99**(1): 133-41.
- O'Neill, B., D. Magnolato and G. Semenza (1987). "The electrogenic, Na⁺-dependent I⁻ transport system in plasma membrane vesicles from thyroid glands." *Biochim Biophys Acta* **896**(2): 263-74.
- Panneels, V., H. Van den Bergen, C. Jacoby, J. C. Braekman, J. Van Sande, J. E. Dumont and J. M. Boeynaems (1994). "Inhibition of H₂O₂ production by iodoaldehydes in cultured dog thyroid cells." *Mol Cell Endocrinol* **102**(1-2): 167-76.
- Panneels, V., J. Van Sande, H. Van den Bergen, C. Jacoby, J. C. Braekman, J. E. Dumont and J. M. Boeynaems (1994). "Inhibition of human thyroid adenylyl cyclase by 2-iodoaldehydes." *Mol Cell Endocrinol* **106**(1-2): 41-50.
- Parma, J., L. Duprez, J. Van Sande, P. Cochaux, C. Gervy, J. Mockel, J. Dumont and G. Vassart (1993). "Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas." *Nature* **365**(6447): 649-51.
- Parma, J., J. Van Sande, S. Swillens, M. Tonacchera, J. Dumont and G. Vassart (1995). "Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate-Ca²⁺ cascades." *Mol Endocrinol* **9**(6): 725-33.

- Pfaff, G., V. Hesse, K. Oehler, T. Georg and H. Boeing (1997). "[Status of alimentary iodine supply in the Potsdam area]." *Z Ernährungswiss* **36**(3): 225-8.
- Pharoah, P. O. and K. J. Connolly (1987). "A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: a long-term follow-up." *Int J Epidemiol* **16**(1): 68-73.
- Pittman, J. A., Jr., G. E. Dailey, 3rd and R. J. Beschi (1969). "Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake." *N Engl J Med* **280**(26): 1431-4.
- Plummer, H. (1913). "The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter." *Am J Med Sci* **146**: 790-795.
- Reiners, C. and P. Schneider (2002). "Radioiodine therapy of thyroid autonomy." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29 Suppl 2**: S471-8.
- Reinhardt, M., D. Emrich, T. Krause, P. Brautigam, E. Nitzsche, H. Blattmann, C. Schumichen and E. Moser (1995). "Improved dose concept for radioiodine therapy of multifocal and disseminated functional thyroid autonomy." *Eur J Endocrinol* **132**(5): 550-6.
- Reinhardt, M. J., S. Hogerle, T. Trupkovic, T. M. Krause and E. Moser (1998). "Influence of urinary iodine excretion on thyroid technetium-99m pertechnetate uptake with and without TSH suppression: what happens when iodine supply increases?" *Eur J Nucl Med* **25**(11): 1475-81.
- Reinhardt, M. J., A. Joe, D. von Mallek, M. Zimmerlin, A. Manka-Waluch, H. Palmedo and T. M. Krause (2002). "Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of 99mTc-pertechnetate thyroid uptake." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**(4): 480-5.
- Reinhardt, M. J., T. Trupkovic, T. Schumacher, T. M. Krause, C. Oexle and E. Moser (1998). "[Change of 99m technetium-pertechnetate uptake by the thyroid under suppression (TcTus) induced by optimization of iodine supply in Germany]." *Nuklearmedizin* **37**(6): 202-7.
- Rendl, J. and C. Reiners (2004). *Klinik und Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen: Labordiagnostik und Bildgebung. Schilddrüsenerkrankungen*. R. Gärtner. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. **1**: 143-159.
- Riedel, C., O. Levy and N. Carrasco (2001). "Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin." *J Biol Chem* **276**(24): 21458-63.
- Riesco-Eizaguirre, G. and P. Santisteban (2006). "A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications." *Eur J Endocrinol* **155**(4): 495-512.
- Sachs, B. A., E. Siegel and B. N. Horwitt (1972). "Bread iodine content and thyroid radioiodine uptake: a tale of two cities." *Br Med J* **1**(5792): 79-81.
- Saito, K., K. Yamamoto, T. Takai and S. Yoshida (1982). "The sodium-dependent iodide transport by phospholipid vesicles reconstituted with the thyroid plasma membrane." *J Biochem (Tokyo)* **92**(6): 2001-7.
- Saito, K., K. Yamamoto, T. Takai and S. Yoshida (1984). "Characteristics of the thyroid iodide translocator and of iodide-accumulating phospholipid vesicles." *Endocrinology* **114**(3): 868-72.
- Schaffhauser, K., H. Hanscheid, J. Rendl, I. Grelle and C. Reiners (2005). "[Intrathyroidal iodine concentration after application of non-ionic contrast media with and without prophylactic application of perchlorate]." *Nuklearmedizin* **44**(4): 143-8.

- Schicha, H. and O. Schober (2007). *Endokrine Organe: Schilddrüse. Nuklearmedizin*. H. Schicha and O. Schober. Stuttgart, Schattauer. 6.
- Schiebler (2005). *Anatomie*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Medizin Verlag.
- Scott, D. A., R. Wang, T. M. Kreman, V. C. Sheffield and L. P. Karniski (1999). "The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein." *Nat Genet* **21**(4): 440-3.
- Shen, D. H., R. T. Kloos, E. L. Mazzaferri and S. M. Jhian (2001). "Sodium iodide symporter in health and disease." *Thyroid* **11**(5): 415-25.
- Silva, J. E., M. M. Kaplan, R. G. Cheron, T. E. Dick and P. R. Larsen (1978). "Thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion by rat anterior pituitary and liver." *Metabolism* **27**(11): 1601-7.
- Sostre, S. (1978). "Changing values for the normal radioactive iodine uptake test." *Jama* **239**(11): 1035-6.
- Steidle, B., S. Grehn and F. J. Seif (1979). "[Iodine-induced hyperthyroidism due to contrast media (author's transl)]." *Dtsch Med Wochenschr* **104**(41): 1435-8.
- Stubner, D., R. Gartner, W. Greil, K. Gropper, G. Brabant, W. Permanetter, K. Horn and C. R. Pickardt (1987). "Hypertrophy and hyperplasia during goitre growth and involution in rats--separate bioeffects of TSH and iodine." *Acta Endocrinol (Copenh)* **116**(4): 537-48.
- Suarez, H. G., J. A. du Villard, B. Caillou, M. Schlumberger, C. Parmentier and R. Monier (1991). "gsp mutations in human thyroid tumours." *Oncogene* **6**(4): 677-9.
- Surks, M. I., E. Ortiz, G. H. Daniels, C. T. Sawin, N. F. Col, R. H. Cobin, J. A. Franklyn, J. M. Hershman, K. D. Burman, M. A. Denke, C. Gorman, R. S. Cooper and N. J. Weissman (2004). "Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management." *Jama* **291**(2): 228-38.
- Takashima, S., H. Fukuda, N. Nomura, H. Kishimoto, T. Kim and T. Kobayashi (1995). "Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound." *J Clin Ultrasound* **23**(3): 179-84.
- Tata, J. R. and C. C. Widnell (1966). "Ribonucleic acid synthesis during the early action of thyroid hormones." *Biochem J* **98**(2): 604-20.
- Taurog, A. (1997). *Hormone Synthesis: Thyroid Iodine Metabolism*. Werner and Ingbar's *The Thyroid*. L. E. Braverman and R. D. Utiger. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven. 7: 47-81.
- Tonacchera, M., P. Agretti, L. Chiovato, V. Rosellini, G. Ceccarini, A. Perri, P. Viacava, A. G. Naccarato, P. Miccoli, A. Pinchera and P. Vitti (2000). "Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter." *J Clin Endocrinol Metab* **85**(6): 2270-4.
- Van Sande, J., J. Parma, M. Tonacchera, S. Swillens, J. Dumont and G. Vassart (1995). "Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases." *J Clin Endocrinol Metab* **80**(9): 2577-85.
- Vej-Hansen, A. and B. Nygaard (2005). "[Iodine uptake and the effect of radioiodine treatment--status after the addition of iodine to salt]." *Ugeskr Laeger* **167**(39): 3684-7.
- Welsch, U. (2006). *Lehrbuch Histologie*. München, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- WHO (1994). *Iodine and health*. WHO/NUT/94.4. Geneve.

- WHO (2004). "Iodine status worldwide."
- WHO, UNICEF and ICCIDD (2001). *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. WHO Document WHO/NHD/01.1.*
- Wolff, J. and I. Chaikoff (1948). "Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function." *Journal of Biological Chemistry* **174**: 555-564.
- Wolff, J., I. L. Chaikoff, R. C. Goldberg and J. R. Meier (1949). "The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid." *Endocrinology* **45**: 504-13.
- Wolff, J. and N. S. Halmi (1963). "Thyroidal iodide transport. V. The role of Na-K-activated, ouabain-sensitive adenosinetriphosphatase activity." *J Biol Chem* **238**: 847-51.
- Zingrillo, M., S. Modoni, M. Conte, V. Frusciante and V. Trischitta (2003). "Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules." *J Nucl Med* **44**(2): 207-10.
- Zingrillo, M., M. Torlontano, M. R. Ghiggi, V. Frusciante, A. Varraso, A. Liuzzi and V. Trischitta (2000). "Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study." *Thyroid* **10**(11): 985-9.
- Zuckier, L. S., O. Dohan, Y. Li, C. J. Chang, N. Carrasco and E. Dadachova (2004). "Kinetics of perrhenate uptake and comparative biodistribution of perrhenate, pertechnetate, and iodide by Nal symporter-expressing tissues in vivo." *J Nucl Med* **45**(3): 500-7.

8 Anhang

Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Berlin:

Begenau, Bendig, Heinemann, Kienle, Nitsch, Ohm, Prehn.

In Marburg:

Barth, Baum, Behr, Büch, Geks, Gotthardt, Gudermann, Hadji, Hamer, Herzum, Hörle, Kalder, Kill, Klose, König, Krieg, Kühnert, Maier, Maisch, Mann, Martin, Neubauer, Printz, Quante, Renz, Richter, Rose, Rothmund, Sattler, Schäfer, Schlosser, Schmidt, Schneider, Sure, Tebbe, Theisen, Vogt, Wagner.

Danksagung

Natürlich möchte ich als erstes und vor allen Dingen bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Martin Gotthardt bedanken, der mir das Thema überlassen hat und der immer ein zuverlässiger Ansprechpartner war. Vor allen Dingen dafür, das ich nie lange auf eine Antwort warten musste und alle meine teilweise sicherlich nervigen Fragen beantwortet bekam. Außerdem habe ich jüngst in einem Ratgeber für Promotionsarbeiten gelesen, das man nur wenn man großes Glück hat, einen Betreuer findet, der die Arbeit gründlich liest und auch auf Orthographie und zugehöriges, nicht nur auf den Inhalt achtet. Ich muss sagen, das ich offensichtlich dieses Glück hatte.

Als nächstes muss ich mich bei Frau Bettina Wirth, Mitarbeiterin im Institut für Nuklearmedizin Marburg bedanken, die mir immer freundlich bei der Aktenbeschaffung geholfen hat, sowie bei allen anderen Mitarbeiter des Institutes für Nuklearmedizin und in diesem Rahmen selbstverständlich auch mein Dank an die Mitarbeiter des Aktenarchivs des Klinikum Marburgs, die alle Akten für mich heraussuchen mussten.

Besonderer Dank sei auch an Herrn Dr. Tino Schurrat, der meine endlosen Computerprobleme immer wieder freundlich behoben hat und der auch auf meine fehlenden Passwörter oder andere Anmeldeschwierigkeiten nie mit bösen Worten reagiert hat.

Weiterer Dank gilt Frau Dr. Ute Gotthardt, die mich mit ihrem regelmäßigen Nachfragen, wie es denn mit meiner Arbeit vorangehe, immer wieder an diese erinnert hat und so sicherlich keinen unwesentlichen Teil dazu beigetragen hat, dass dieser Text in einigermaßen kontinuierlicher Bearbeitung jetzt fertiggestellt wurde.

Obligat aber bei weitem nicht am unwichtigsten noch die Danksagung an meine Eltern, ohne die meine natürliche Faulheit sicherlich ohne Ehrgeiz geblieben wäre und ohne die somit niemals diese Arbeit fertiggestellt worden wäre: ein Dank hier also für alles, was sie für mich getan haben.

Und am Ende allen Menschen, die sich immer wieder mein Beklagen und endloses Erzählen über diverse Probleme und Sorgen meiner Arbeit anhören mussten. Das wäre vor allen Dingen mein Mann, Herr Mario Imhof, der mit seinem Zuhören – und mit seiner Computer – und sonstigen Sachkenntnis - sicherlich einige Male die Zerstörung meines Computers verhindert hat. Außerdem auch allen Freunden, die sich meine Klagen anhören mussten. Den Part habt Ihr hinter euch. Ich klage jetzt nur noch über andere Dinge.