

Universität Ulm
Aus der Abteilung Innere I
Leiter: Prof. Dr. med. Adler

**PARADOXE HORMONKONSTELLATION (T3, T4, TSH)
BEI DER FUNKTIONELLEN AUTONOMIE DER
SCHILDDRÜSE –
IST JODMANGEL EINE MÖGLICHE URSACHE?**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Timea Elisabeth Unger
geboren in Sathmar/ Rumänien

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Loos

2. Berichterstatter: PD. Dr. Edgar Bachor

Tag der Promotion: 13.05.2005

In Christus liegen verborgen
alle Schätze der Weisheit
und der Erkenntnis. Denn in
ihm wohnt die ganze Fülle
der Gottheit leibhaftig, und
an dieser Fülle habt ihr
teil in ihm.

Kolossenerbrief 2,3.9.10

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG

1.1	Einführung in die Thematik	7
1.2	Fragestellung der Arbeit	10

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1	Patientenkollektiv	12
2.2	Erfasste Parameter	13
2.2.1	Gruppe	13
2.2.2	Alter	13
2.2.3	Geschlecht	13
2.2.4	In-vitro-Testparameter	13
2.2.5	Sonographie	17
2.2.6	Szintigraphie	17
2.3	Definition und Klassifikation der Begriffe „Hyper- und Hypothyreose“	18
2.3.1	Definition	18
2.3.2	Klassifikation der Hyperthyreosen	18
2.3.3	Die jodinduzierte Hyperthyreose	19
2.4	Statistische Methoden	20

3. ERGEBNISSE

3.1	Deskriptive Darstellung der Daten aus beiden Stichproben und Vergleich beider Stichproben	21
3.1.1	Alter und Geschlecht	21
3.1.2	TSH	22
3.1.3	T4-Gesamt	22
3.1.4	Freies T4	24
3.1.5	T3-Gesamt	25
3.1.6	Freies T3	25
3.1.7	Jodexkretion	25
3.1.8	T3/T4-Quotient	26
3.1.9	FT3/FT4-Quotient	28
3.1.10	Größe des autonomen Gewebes	29
3.1.11	Gesamtvolumen der Schilddrüse	29
3.2	Zusammenhänge zwischen der Jodausscheidung und den Hormonparametern	29

3.2.1	Gesamtkollektiv	29
3.2.2	Betrachtung der Patienten mit paradoxer Hormonkonstellation: "T4 im unteren Normbereich und TSH supprimiert"	32
3.3	Jodausscheidung <100 µg/g Kreatinin	34
4. DISKUSSION		
4.1	Fragen	36
4.2	Alter und Geschlecht – Vergleich mit der Literatur	36
4.3	Laborparameter	37
4.3.1	Hormonwerte auf einen Blick	37
4.3.2	Problem der Vergleichbarkeit der Labormethoden in beiden Kollektiven	37
4.3.3	TSH	38
4.3.4	T4 und FT4	40
4.3.5	Hormonkonstellation unter Jodmangelbedingungen bei der funktionellen Autonomie	40
4.4	Jodausscheidung	42
4.4.1	Bewertung der Studienergebnisse	42
4.4.2	Zirkadiane Schwankungen bei der Messung der Jodausscheidung im Urin	43
4.4.3	Die Rolle des Jods	44
4.4.4	Intrathyroidaler Jodmangel führt unabhängig vom TSH zu einer Zellvermehrung	44
4.4.5	Entwicklung der Jodversorgung in Deutschland	45
4.5	Zusammenhang zwischen Jodmangel und autonomiebedingter Hyperthyreose	46
4.6	Paradoxe Hormonkonstellation: T4 im unteren Normbereich und TSH supprimiert	47
4.7	Schilddrüsenvolumen und Adenomgröße	48
5. ZUSAMMENFASSUNG		51
6. LITERATURVERZEICHNIS		53
7. ANHANG		
7.1	Danksagungen	58
7.2	Lebenslauf	59

Abkürzungsverzeichnis

Abb.= Abbildung

et al. = et altera

FT3 = freies T3

FT4 = freies T4

FT4E= Angabe des freien T4 als ein Quotient, einem Rechenwert aus dem Gesamt-Thyroxingehalt des Serums und der Bindungskapazität des Serums für Schilddrüsenhormone.

FT3E=Angabe des freien T3 als ein Quotient (s. FT4E)

HPLC=High Pressure Liquid Chromatography (= Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)

IRMA= Immunoradiometrische Methode

Kr, Krea = Kreatinin

m= männlich

mBq = milliBequerel

Mio. = Millionen

p= Irrtumswahrscheinlichkeit

ROI = region of interest

RIA = radioimmunoassay

R = Korrelationskoeffizient

Tab.=Tabelle

TcTU= Technetium Uptake der Schilddrüse bei der Szintigraphie

Tc-99m-Per technetate= Technecium-99metastabil-Per technetat

T3 = Trijodthyronin

T4 = Thyroxin

TRH = Thyreotropin-Releasing-Hormon

TSH= Thyroidea-Stimulierendes-Hormon

U-Test= U-Test von Mann und Whitney, Synonyme: Rangsummentest, Wilcoxon test

w= weiblich

WHO= Weltgesundheitsorganisation

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung in die Thematik

Die endemische Struma ist in Deutschland trotz der Verbesserung der alimentären Situation im letzten Jahrhundert immer noch eine relevante Erkrankung.

Deutschland ist nach wie vor ein Jodmangelgebiet. Die Jodversorgung in Deutschland hat sich jedoch seit Mitte der 90er Jahre kontinuierlich verbessert. Die Strumaprävalenz betrug in Deutschland im Jahre 1993, im Zeitraum der Erhebung der Daten für die vorliegende Studie noch 25%; dies entsprach 20 Mio. Menschen. Etwa 3 Mio. Menschen litten noch unter einer Hypothyreose, die durch den Jodmangel bedingt war. (Jockenhövel, Olbricht 1993).

Auch ohne Verordnung einer einheitlichen staatlichen Präventionsmaßnahme hatten in Deutschland bei der letzten großen Studie 2001 nur noch 3% der untersuchten 591 Jugendlichen eine vergrößerte Schilddrüse (Rendl et al. 2001).

In Ländern, in denen eine extensive staatliche Jodprophylaxe eingeführt worden ist, konnte ein starker Rückgang der Strumaprävalenz beobachtet werden. Sie betrug in der Schweiz unter Armeeerkruten 1991 nur 0,3% (Supersaxo et al. 1991). In Ländern mit einer langjährigen ausreichenden Jodversorgung, wie den USA, liegt die Strumaprävalenz in der Gesamtbevölkerung <1% (Xu et al. 1999).

Zwischen dem Jodmangel und der Autonomiehäufigkeit gibt es einen klaren Zusammenhang. Chronischer Jodmangel führt zu einer Vergrößerung der Schilddrüse, zu einer Jodmangelstruma, die sich häufig im Laufe der Jahre knotig umwandelt. In Jodmangelgebieten beträgt die Prävalenz der funktionellen Autonomie der Schilddrüse bis zu 40 %, während sie in Gegenden mit einem guten Jodangebot unter 2 % liegt (Bähre 1988, Joseph 1988).

Die Jodmangelstruma verursacht eine Reihe von Komplikationen: Abgesehen von der Hypothyreose kann es durch Einengung der Trachea und der Speiseröhre zu lokalen Beschwerden kommen und zu einem erhöhten Cholesterinspiegel mit Zunahme des Risikos für Herz- und Kreislauferkrankungen. Als gefährlichste

Komplikation gilt jedoch die Hyperthyreose. In Deutschland sind 50% der Hyperthyreosefälle auf eine funktionelle Autonomie zurückzuführen. In Ländern mit einer guten Jodversorgung dagegen schwankt der Anteil zwischen 2,7% (USA) und 5,8% (England) (Reinwein et al. 1987). Die funktionelle Autonomie der Schilddrüse ist definiert als eine metabolische Aktivität von Schilddrüsenfollikeln mit besonders hoher Proliferationstendenz, die unabhängig von der übergeordneten TSH-Regulation besteht (Emrich 1994, Bauch 1998). Die Wahrscheinlichkeit, eine Hyperthyreose zu entwickeln, beträgt laut Sandrock et al. 1993 ca. 4% pro Jahr. Das Risiko einer Hyperthyreose steigt mit zunehmendem Alter und mit zunehmender Größe des autonomen Herdes (Joseph 1988). Häufig wird eine Hyperthyreose durch iatrogene Verabreichung von hohen Dosen Jod ausgelöst, z.B. in Form von Röntgenkontrastmitteln.

Pathogenese der funktionellen Autonomie der Schilddrüse

Thyreozyten besitzen von Natur aus eine große Heterogenität, die sich in der gesunden Schilddrüse in Stoffwechselforgängen, wie Jodaufnahme und Hormonsekretion aber auch ihrer Proliferation beobachten lässt (Peter et al. 1985, Studer et al. 1989). Bei der Entstehung der funktionellen Autonomie besteht zunächst ein Gleichgewicht zwischen Schilddrüsenfollikeln mit einer normalen metabolischen Aktivität und mit erhöhter, autonomer metabolischen Aktivität.

Nimmt die Menge an autonomen Zellen zu, kann es zu einer entsprechenden Gegenregulation der hypothalamisch-hypophysären Achse mit einer Abnahme der TSH-Inkretion kommen. Wenn dieser Kompensationsmechanismus bei weiterer Zunahme autonomen Gewebes nicht mehr ausreicht, übersteigt die autonome Hormonproduktion den Bedarf des Organismus. Es entsteht zunächst eine latente, später eine klinisch manifeste Hyperthyreose. (Emrich 1994)

Faktoren für die Entwicklung der funktionellen Autonomie der Schilddrüse

Bis vor 20 Jahren wurde angenommen, dass Jodmangel und permanente TSH-Stimulation die Hauptursachen für die Entstehung von autonomen Adenomen der Schilddrüse wären. Aber nach neueren Erkenntnissen beteiligen sich bei der Pathogenese der autonomen Adenome darüber hinaus auch verschiedene

Wachstumsfaktoren: IGF I und IGF II (Insulin Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor), TGF β Transforming Growth Factor Beta) (Tseng et al. 1993, Jockenhövel und Olbricht 1993, Allanic et al. 1993). TSH reguliert lediglich die Differenzierung und Funktion der Thyreozyten, und kann so eine Hyperplasie aber keine Zellvermehrung induzieren. Dagegen wirken die lokalen Wachstumsfaktoren, IGF I und EGF proliferationssteigernd und stimulieren eine Vermehrung der Thyreozyten. Intrathyroidales Jod antagonisiert die Wirkung der Wachstumsfaktoren und scheint eventuell zusätzlich durch die Stimulation des antiproliferativ wirkenden Transforming Growth Factor- β (TGF- β) das Wachstum der Schilddrüse zu regulieren. (Jockenhövel, Olbricht 1993, Allanic et al. 1993)

Epidemiologisch konnte man nach Einführung der Jodsalzprophylaxe in Jodmangelgebieten, wie z.B. in der Schweiz, einen starken Rückgang einer bestimmten Art von funktioneller Autonomie, den toxischen Adenomen, beobachten (Als, Rösler 1995). Allerdings stellte man auch gleichzeitig fest, dass die Inzidenz der Schilddrüsenadenome nicht gegen „Null“ ging, sondern dass es auch Adenome gab, die sich unabhängig von der Jodzufuhr entwickelten. Man kam zu dem Schluss, dass es außer dem Jodmangel auch andere Ursachen für die Autonomieentstehung geben musste. Ein Durchbruch zum Verständnis der Pathogenese von Schilddrüsenknoten gelang Parma 1995, als er Punktmutationen in einem Teil der Schilddrüsenadenome, den sogenannten toxischen Adenomen nachweisen konnte. Es handelte sich hierbei um konstitutiv aktivierende Mutationen des TSH Rezeptors. Konstitutiv aktivierende Mutationen sind Mutationen in Membranrezeptoren, die in Abwesenheit von Liganden zu einer Aktivierung des Rezeptors führen (Derwahl 1994). Man suchte daraufhin bei allen bekannten Schilddrüsenveränderungen nach Mutationen, und man fand eine Vielfalt, u.a. Mutationen der G-Proteine, somatische Mutationen und auch die sehr seltenen Keimbahnmutationen.

Dabei machte man die Beobachtung, dass erstens Mutationen nur bei ungefähr der Hälfte der funktionellen Autonomien der Schilddrüse eine Rolle spielen und zweitens, dass Mutationen in Jodmangelgebieten wesentlich häufiger auftreten. Belge et al. 1997 fand in seiner Studie bei 44,9% der Autonomien Mutationen, Trülsch et al. 2001 bei 57%.

Aufgrund der unerwarteten Komplexität der Zusammenhänge kam Luft 2001 zu der Aussage (Zitat Seite 659):

„So liegen uns bis heute lediglich Bruchstücke zum Verständnis der Pathogenese der funktionellen Autonomie der Schilddrüse vor“.

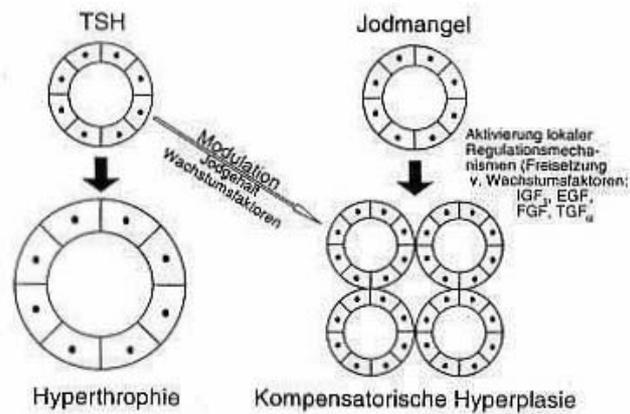


Abb.1 aus Pfannenstiel S.140 Abb. 39: „Pathogenetische Vorstellungen zur Entstehung der Jodmangelstruma“

Zur Therapie der euthyreoten Jodmangelstruma nannte Pfannenstiel 1997 (Seite 175) drei verschiedene Möglichkeiten: „Thyreostatika, Operation oder Radiojodtherapie“. Bei der Therapie der Knotenstruma mit Autonomie wurde zunächst zu einer abwartenden Haltung geraten, wenn keine akuten Komplikationen bestanden. Die Behandlung mit Jodid oder mit Schilddrüsenhormonen wurde wegen der Gefahr der Auslösung einer Hyperthyreose abgelehnt. Es blieben folglich nur die ablativen Verfahren, Operation oder Radiojodtherapie.

1.2 Fragestellung der Arbeit

Wir untersuchten 2 Kollektive von Patienten mit einer gesicherten funktionellen Autonomie der Schilddrüse, die zum Untersuchungszeitpunkt in je einem Jodmangelgebiet lebten. Die erste Gruppe von 30 Patienten stammte aus dem Einzugsgebiet der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum zwischen 1993 und 1995. Die zweite Gruppe umfasste 73 Patienten aus dem Umland der Würzburger Universitätsklinik aus dem Jahr 1990.

Wir beobachteten innerhalb des Ulmer Kollektivs eine Gruppe von 13 Patienten mit einer paradoxen Laborkonstellation, die bisher in der Literatur nicht beschrieben wurde. Bei diesen Patienten fanden wir einen erniedrigten TSH-basal Wert und gleichzeitig einen grenzwertig niedrigen T4-Wert. Der T3-Wert befand sich dabei im Normbereich. Einige von ihnen klagten über periodisch auftretende hyperthyreote Symptome wie Tremor, Wärmeintoleranz, Herzklopfen und verminderte Leistungsfähigkeit.

Mit der folgenden klinischen Arbeit zeigen wir die Stoffwechselsituation bei der funktionellen Autonomie der Schilddrüse unter Jodmangelbedingungen auf. Darüber hinaus gehen wir der Frage nach, ob die oben beschriebene paradoxe Hormonkonstellation durch einen besonders ausgeprägten Jodmangel verursacht war.

Außer der üblichen Labordiagnostik (TSH, T4, T3, FT4, FT3 und T3/T4-Quotient) wurde die Jodausscheidung im Urin als Maß für die Jodaufnahme bestimmt. Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren, der B-Scan Sonographie und der Szintigraphie wurden zusätzlich die Größe der Schilddrüse und der autonomen Areale bestimmt.



(Simplicissimus 1925)

„Was i' scho immer sag, Vaders, laß d'r doch dei' Kropf operiern.“ — „Ja freilich, daß i' ausseh' wia-r-a Preiß!“

Abb. 2. (Spelsberg und Negele, S. 35, „Die Schilddrüse“) Was damals galt, gilt heute nicht mehr: Der Kropf kommt im Norden wie im Süden Deutschlands gleichermaßen vor.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden 2 Patientenkollektive mit 30 Ulmer und 73 Würzburger Patienten ausgewählt, bei denen die Diagnose „funktionelle Autonomie der Schilddrüse“ eindeutig erfasst war. Der Erfassungszeitraum für die Patienten aus Würzburg war das Jahr 1990 und für Ulm die Jahre 1993 bis 1995. Die Patienten stammten aus dem Einzugsgebiet der Universitätsklinik Ulm und der Universitätsklinik Würzburg und wurden stationär oder ambulant in der Schilddrüsenprechstunde behandelt. Bei den stationären Patienten war die Diagnose der funktionellen Schilddrüsenautonomie meist eine Nebendiagnose und häufig ein Zufallsbefund.

Auswahlkriterien für die Fragestellung waren für die Ulmer Patienten die gesicherte Diagnose der funktionellen Autonomie, ein niedriges TSH und Abstinenz von Schilddrüsenmedikamenten und Jodtabletten und anderen Medikamenten, die Jod enthalten.

Erfasst wurden jeweils die Schilddrüsenhormonwerte, die Jodausscheidung, die Größe der autonomen Areale und das Gesamtvolumen der Schilddrüse durch Sonographie. Der Verdacht auf eine funktionelle Autonomie wurde durch ein Schilddrüsenzintigramm bestätigt. In Ulm wurden nur Patienten mit einer unifokalen und multifokalen Autonomie in die Studie einbezogen. Patienten mit einer disseminierten Autonomie wurden aus der Studie ausgeschlossen.

In Würzburg wurden die gleichen Kriterien angewandt mit der Ausnahme, dass auch Patienten mit einer disseminierten Schilddrüsenautonomie, die gewöhnlich etwa ein Viertel der Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie darstellen (Joseph 1990), mit eingeschlossen wurden.

Wir beobachteten in unserem Ulmer Kollektiv von 30 Patienten eine Gruppe von 13 Individuen mit einer auffälligen Laborkonstellation, bei denen sowohl ein erniedrigtes TSH basal als auch ein grenzwertig niedriges T4 aber ein normales T3

gefunden werden konnte. Bei den restlichen Patienten variierten die peripheren Hormonwerte. Unser Kollektiv wurde einem größeren Vergleichskollektiv aus Würzburg gegenübergestellt. Auch im Würzburger Kollektiv fand sich eine Gruppe von 12 von 73 Patienten mit der gleichen paradoxen Laborkonstellation wieder. Außer dieser Untergruppe betrachteten wir gesondert jene Patienten mit einer deutlich erniedrigten Jodausscheidung: Jod/Kreatinin $<100 \mu\text{g/g}$. Zusätzlich wurden immer, wenn in die statistischen Analysen die Jodausscheidung als Größe mit einfluss, die Gruppen auch ohne Patienten mit Jodkontamination betrachtet. So ergeben sich also drei Gruppen in jedem der beiden Kollektive:

Tab. 1 Einteilung der Patienten in Untergruppen

1. Gruppe Gesamtgruppe
2. Gruppe Patienten mit der Hormonkonstellation: $\text{TSH} < 0,2 \text{ mU/l}$ und $\text{T4} < 8,9 \mu\text{g/ml}$
3. Gruppe Patienten mit einer Jodausscheidung: $\text{Jod/Kreatinin} \leq 100 \mu\text{g/g}$

2. Erfasste Parameter

2.1 Gruppe

Herkunft des Patienten

Wir erfassten 30 Patienten aus dem Einzugsbereich der Uniklinik Ulm und 73 Patienten aus der Region Würzburg.

2.2 Alter

Alter der Patienten in Jahren in Dekaden aufgeteilt

2.3 Geschlecht

Geschlechtsverteilung der Patienten im jeweiligen Kollektiv

2.4 In Vitro Testparameter

Die Laborparameter wurden in den jeweiligen Labors der beiden Universitäten (Ulm und Würzburg) bestimmt. Aus diesem Grund waren die angewandten Methoden unterschiedlich.

Tab. 2: Serumbestimmungsmethoden des Labors der Universität Ulm		
Parameter	Test	Normbereich
T4	Vitros Immundiagnostic products	5,2 – 12,6 µg/dl
T3	Vitros Immundiagnostic products Gesamt T3 Reagenzpack Immunoessay	67 – 162 ng/dl
FT4E/FT3E	Vitros Immundiagnostic products T3 Uptake Reagenzpack (indirekt)	FT4E: 1,53 – 4,12 µg/dl FT3E: 15 - 67 ng/dl
TSH	Vitros Immunodiagnostic products TSH Reagenzpack Immunoessay	0,2 – 2,9 mU/l

Tab. 3: Serumbestimmungsmethoden des Labors der Universität Würzburg		
Parameter	Test	Normbereich
T4	Amersham Gesamt T4 Reagenzpack radioimmunoassay (RIA)	4,8 – 12,8 µg/dl
FT4/FT3	FT4-MAB Amersham solid face antibody radio test (SFART) FT3-M Amersham radioimmunoessay (RIA)	FT4: 12-23 pmol/l FT3: 4,3-9,4 pmol/l
TSH	TSH Reagenzpack Immunoradiometrischer Assay (IRMA) Henning	0,3-4,0 mU/l

T4

Gesamt T4 (nmol/l)

Die Ulmer T4 Werte wurden in µg/dl angegeben. Die Würzburger T4 Werte wurden in nmol/l angegeben. Der Normbereich der Würzburger T4 Werte ist: 70-

150 nmol/l. Für die Umrechnung von µg/dl in nmol/l wurde der Faktor 13 benutzt (Reinwein et al. „Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel“ 2000, Seite 24).

T3

Gesamt-T3 (ng/dl)

Die Ulmer T3 Werte wurden in µg/dl angegeben.

Bei den Würzburger Patienten wurde das T3 nicht bestimmt.

TSH

Für das TSH basal wurde in beiden Kollektiven die Einheit mU/l gewählt. Die Ulmer Werte wurden dazu von µU/ml in mU/l umgerechnet.

FT4E

Freies T4 (nmol/l). Die Ulmer Werte wurden wie die T4 Werte in µg/dl angegeben. Es handelt sich dabei um einen Quotienten, einen Rechenwert aus dem Gesamt-Thyroxingehalt des Serums und der Bindungskapazität des Serums für Schilddrüsenhormone. Er korrigiert die Abhängigkeit der Gesamt-T4 Bestimmung von der Konzentration der Bindegewebsproteine (Reinwein et al. „Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel“ 2000, Seite 24); darauf weist der Buchstabe „E“ hin. Sie wurden nur bei 20 von 30 Patienten bestimmt. Die Würzburger FT4 Werte wurden in nmol/l angegeben. Der Normbereich für die Würzburger FT4 Werte betrug 12-23 pmol/l. Für Umrechnung von µg/dl in pmol/l wurde der Faktor 13,0 benutzt (Reinwein et al. „Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel“ 2000, Seite 24).

FT3E

Freies T3 (pmol/l). Auch hier handelte es sich um einen Quotienten. Die Ulmer FT3 Werte wurden in ng/dl angegeben. Sie wurden nur bei 20 von 30 Patienten bestimmt. Die Würzburger Werte wurden in pmol/l angegeben. Der Normbereich für FT3 im Würzburg betrug 4,3 – 9,4 pmol/l. Der Umrechnungsfaktor von ng/dl in pmol/l war 15,4 (Reinwein et al. „Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel“ 2000, Seite 24).

Jodexkretion

Die Jodausscheidung im Urin wurde auf das Urin-Kreatinin (µg/g) bezogen.

Die Jodausscheidung aus beiden Stichproben wurde einmalig mit HPLC aus Spontanurin im Labor der Universität Würzburg bestimmt (Rendl et al. 1994).

Tab. 4: Einteilung des Schweregrades des Jodmangels anhand der Jodurie nach den WHO-Richtlinien ((Dunn, Medeiros-Neto, 1974)

Grad	Jodurie
I	50-150 µg/g Kr
II	25-50 µg/g Kr
III	<25 µg/g Kr

Nach der Definition der WHO liegt Jodmangel vor bei einer Jodausscheidung von kleiner als 150 µg/g Jod/Kreatinin. Die obere Grenze ist dagegen nicht so genau festgelegt. In der Literatur fanden sich hierzu verschiedene willkürlich festgelegte obere Normgrenzen zwischen 250 und 500 µg/g Jod/Kreatinin (Gutekunst et al. 1993, Reinwein et al. 1987).

Wir wählten für unsere Studie eine obere Grenze von 300 µg/g. Ab einer Jodausscheidung von mehr als 300 µg/g sprechen wir von einer Jodkontamination, die als unphysiologisch hohe Aufnahme von Jod in den Körperkreislauf definiert wird. Wichtige Ursachen sind jodhaltige Röntgenkontrastmittel und Medikamente. (K. Bauch „Schilddrüse“ 1994, S.101).

Quotienten T3/T4 und FT3/FT4

Gesamt T3 in ng/dl, T4 in µg/dl

Unter Jodmangelbedingungen erwartet man eine Erhöhung des T3/T4 Quotienten. (Jockenhövel und Olbricht 1993). Der Grund dafür ist, dass unter Jodmangelbedingungen in der Schilddrüse verstärkt Monojodthyrosin (mit 1 Jodatomen) im Vergleich zu Dijodthyrosin (mit 2 Jodatomen) gebildet wird, was zu einer Verschiebung des Verhältnisses der Hormonproduktion zugunsten von T3 führt. (K. Bauch, Schilddrüse S. 234). Andererseits entsteht der Hauptteil des Serum-T3 bei Jodmangel durch die periphere Dejodination. Bei Jodmangel und damit drohender Hypothyreose, ist der Anteil von T3 gegenüber dem T4 erhöht, um einen gleichbleibenden T3 Spiegel aufrechtzuerhalten (Keck und Loos 1988).

2.2.5 Schilddrüsen-Sonographie

Das Ultraschallgerät der Firma Esaote Biomedica, AU 4 Idea, ausgestattet mit einem 7,5 und 3,5 MHz Realtime Lineararrayscanner, stand für die sonographische Beurteilung und Volumetrie der Schilddrüse zur Verfügung.

Alle Patienten wurden im Rahmen der Erstuntersuchung sonographisch untersucht. Die Untersuchung erfolgte am liegenden Patienten bei leicht überstrecktem Hals in Längs- und Querschnittsdarstellung. Alle Befunde wurden von demselben Untersucher erhoben.

Bestimmt wurden die Größe der autonomen Knoten. Es wurden der transversale, axiale und sagittale Durchmesser vermessen. Diese Knoten wurden mit dem später angefertigten Szintigramm verglichen, um kalte Knoten und eine disseminierte Autonomie auszuschließen. Das Volumen der fokalen Autonomien wurde näherungsweise errechnet mit der Formel: $V = a/2 * b/2 * \eta$ (Schaller et al. 1989). „a“ und „b“ stehen für die beiden längsten Durchmesser. Das Volumen der Knoten wurde nur für die Ulmer Patienten bestimmt.

Zusätzlich wurde das Gesamtvolumen der Schilddrüse ermittelt nach der Ellipsoid-Formel unter Verwendung des Korrekturfaktors $f=0,479$ von Brunn et al. Für Frauen gilt ein Volumen bis 18 ml als im Normbereich liegend, für Männer bis 25 ml.

2.2.6 Schilddrüsen-Szintigraphie

Die Aufnahmen wurden mit der Gammakamera Basiscan der Firma Siemens angefertigt die mit einem hochauflösenden Kollimator Computerauswertesystem ausgestattet war.

Die Kameramessung erfolgte 15-20 Minuten nach intravenöser Gabe von 50-80 Mbq Tc-99m-Perchnetat und vorheriger Aktivitätsmessung der radioaktiven Substanz. Nach Auswahl einer konturnahen interessierenden Region (ROI) konnte der Schilddrüsen-Uptake (TcTU) in % der injizierten Aktivität berechnet werden.

Normwerte:

Der maximale Uptake gilt bei Werten größer als 1,6 als erhöht.

Nicht nur der Gesamt - Uptake, sondern auch die Lokalisation der Aktivitätsanreicherung waren von Interesse: Bei einer unilokulären Mehranreicherung des radioaktiven Nuklids, spricht man von der unifokalen Autonomie, bei einer multilokulären von der multifokalen Autonomie und bei einer diffusen Anreicherung von einer disseminierten Autonomie. Letztere führte zum Ausschluss von der Studie.

Aus der Gegenüberstellung der mehrspeichernden Areale des Szintigramms mit dem jeweiligen Sonographiebefund errechnete man die autonome Masse.

Auf ein Suppressionszintigramm wurde verzichtet, da die Diagnose der funktionellen Autonomie bereits mit dem nativen Szintigramm hinreichend gesichert war.

2.3 Definition und Klassifikation der Begriffe „Hyper- und Hypothyreose“

2.3.1 Definition

1. Eine Hyperthyreose wird durch Bestimmung der basalen TSH und der peripheren Schilddrüsenhormonparameter FT4 und T3 (bzw. FT3) belegt. Eine subklinische (latente) Hyperthyreose besteht, wenn der basale TSH-Wert erniedrigt ist ($<0,3$ mU/l) bzw. die Antwort des TSH nach TRH Stimulation ausbleibt und die peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum noch im Normbereich liegen. (Pfannenstiel 1997, Seite 172)

2. Die Diagnose einer Hypothyreose wird durch Nachweis einer niedrigen FT4 Konzentration sowie der Erhöhung des basalen TSH gestellt. (Pfannenstiel 1997, Seite 250). Eine subklinische Hypothyreose liegt vor, wenn die basale TSH-Konzentration im Serum erhöht, und die T3 und FT4-Konzentration nicht erniedrigt sind, bzw. im niedrig normalen Bereich liegt.

„Zum sicheren Nachweis oder Ausschluss sind diese Laborparameter aber nicht ausreichend, da sie auch vom Ausmaß der Jodzufuhr beeinflusst werden und sich auch beim gleichen Patienten in Abhängigkeit hiervon verändern können. Daher

ist die quantitative Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat das beste Verfahren zum Nachweis einer funktionellen Autonomie“ (Emrich 1994, Seite 264-5).

Pfannenstiel (1997, Seite 174) nennt vielfältige Ursachen für eine hyperthyreote Stoffwechsellage.

Die Hyperthyreose wird dort durch eine erhöhte Schilddrüsenhormonwirkung definiert. Grundsätzliche laborchemische Voraussetzung für die Diagnosestellung „Hyperthyreose“ ist ein supprimierter basaler TSH-Spiegel einhergehend mit der Erhöhung mindestens eines Laborparameters für die freie Hormonkonzentration im Plasma.

2.3.2 Klassifikation der Hyperthyreosen

Von der Ursache ausgehend unterscheidet man zwischen der immunogenen Form bei M. Basedow oder bei der Hashimoto-Thyreoiditis im Anfangsstadium und einer Hyperthyreose im Rahmen einer funktionellen Autonomie. Andere Ursachen einer Hyperthyreose wie die Thyreotoxicosis factitia durch Überdosierung von Schilddrüsenhormon-Präparaten oder eine Hyperthyreose bei einer Struma maligna sowie die zentrale Hyperthyreose mit vermehrter TSH-Sekretion sind selten.

Eine besondere Form der Hyperthyreose, die jodinduzierte Hyperthyreose, bei lange bestehendem Jodmangel wird im folgenden näher erläutert:

2.3.3 Die jodinduzierte Hyperthyreose

Von einer jodinduzierten Hyperthyreose wird gesprochen, wenn nach anamnestischen Angaben während der letzten 5 Wochen vor der Erstuntersuchung eine Verabreichung von Jodid in großen Mengen, zum Beispiel durch Gabe jodhaltiger Medikamente oder jodhaltiger Kontrastmittel erfolgte. Der Begriff „jodinduzierte Hyperthyreose“ wird daher für Zustände verwendet, wo hohe Dosen Jod verabreicht wurden im Milligramm- und Grammbereich durch Kontrastmittel, Desinfektionsmittel, Augentropfen oder Amiodaron. (Grehn et al. 1981).

2.4 Statistische Methoden

Alle Daten wurden mit dem Statistikprogrammpaket STATISTICA der Firma StatSoft, Inc., Tulsa, USA (StatSoft, Inc.:STATISTICA für Windows (Computer-Programm-Handbuch, Version 5.5). Eigenverlag: Tulsa, OK, USA, 1999) bearbeitet. Die Graphiken und Tabellen entstanden mit der o.g. Software und auch teilweise mit Hilfe Programms Excel 2000 für Windows Version 1998.

Wir berechneten Häufigkeit, Mittelwert, Standardabweichung und Median und ermittelten den Rang-Korrelationskoeffizienten R nach Spearman. Es wurde als Signifikanztest der U-Test von Mann und Whitney für unabhängige Stichproben angewandt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Darstellung der Daten aus beiden Stichproben und Vergleich beider Stichproben

3.1.1 Alter und Geschlecht

Ulmer Patienten

Das Durchschnittsalter der Ulmer Patienten lag bei 55,7 Jahren, der Median lag bei 57 Jahren. Der jüngste Patient war 27 und der älteste 84 Jahre alt.

Von den 30 untersuchten Patienten waren 24 Frauen und 6 Männer, d.h. 80% der Untersuchten waren weiblich.

Würzburger Patienten

Im Durchschnitt waren die Würzburger Patienten 59,4 Jahre alt, der Median lag bei 62 Jahren. In Würzburg war der jüngste Patient 24 und der älteste 79 Jahre alt.

Hier waren von den 73 untersuchten Patienten 54 weiblich und 19 männlich. Das entspricht einem Anteil von 74% Frauen und 26 % Männern.

Vergleich der beiden Kollektive

Die Altersverteilung der Patienten aus beiden Städten wurde in Lebensdekaden unterteilt und miteinander verglichen. Dabei fiel auf, dass die Patienten aus Würzburg einen größeren Streubereich mit jüngeren Patienten zeigten. Der Altersgipfel im Ulmer Kollektiv lag zwischen dem 51. und dem 60. Lebensjahr (40%), in der Würzburger Stichprobe zwischen dem 61. und dem 70. Lebensjahr (31%).

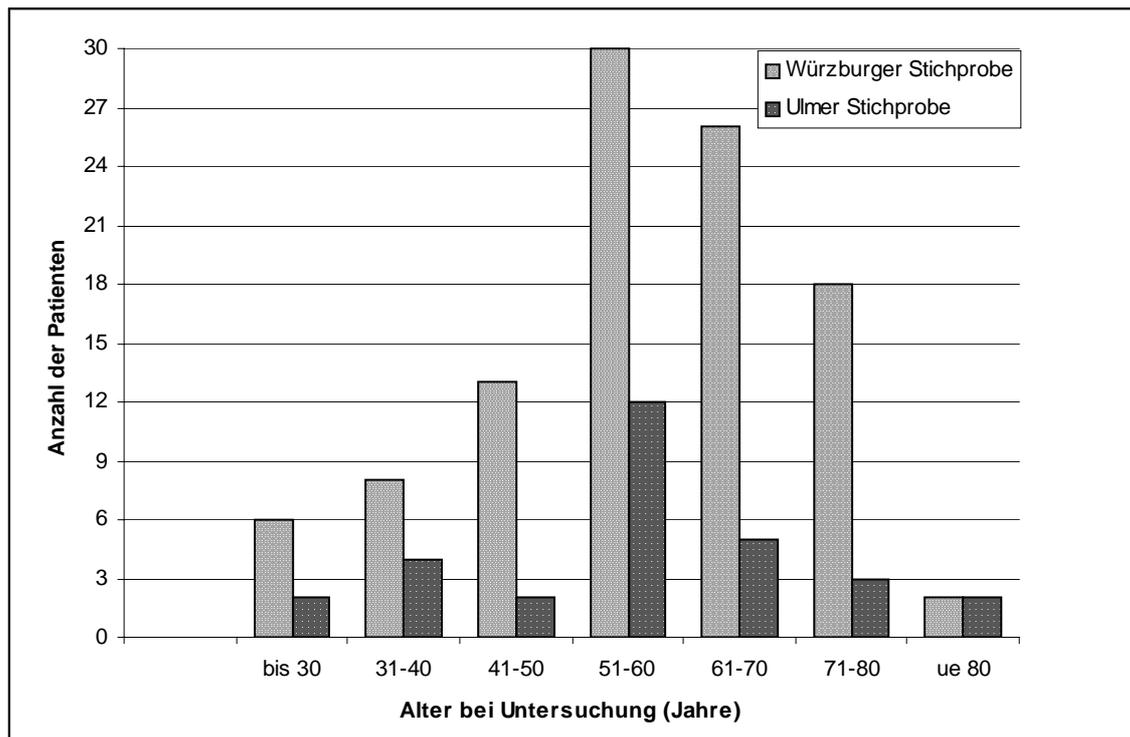


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten in der eigenen und der Würzburger Stichprobe.
Die Altersverteilung war statistisch signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$).

3.1.2 TSH

Ulmer Patienten

Der durchschnittliche TSH - Wert bei den Ulmer Patienten betrug 0,25 mU/l. Der Median war 0,12 mU/l. (Normbereich: 0,2 – 2,9 mU/l)

Würzburger Patienten

Im Durchschnitt lag in dieser Gruppe der TSH Wert bei 1,00 mU/l und der Median bei 0,10 mU/l. (Normbereich: 0,3 – 0,4 mU/l)

3.1.3 Gesamt T4

Ulmer Patienten

Der Durchschnitt für das Gesamt-T4 lag in dieser Gruppe bei 7,48 µg/dl (97,24 nmol/l). Der Median für T4 war mit 7,0 µg/dl (91,0 nmol/l) fast gleich. Es fiel also auf, dass die meisten der untersuchten Ulmer Patienten mit Schilddrüsenautonomie ein niedriges T4 aufwiesen (Normbereich: 7,1–14,1 µg/dl).

Würzburger Patienten

Der durchschnittliche T4-Wert in diesem Patientenkollektiv lag bei 9,2 µg/dl (119,2 nmol/l). Der Median lag bei 8,3 µg/dl (109,0 nmol/l). Hier lag der durchschnittliche T4 Wert genau in der Mitte des Würzburger Normbereichs (Normbereich: 70 – 150 nmol/l).

Vergleich beider Kollektive bezüglich des T4

Das Gesamt-T4 war in der Würzburger Stichprobe mit 119,2 +/-45,8 nmol/l (9,2 µg/dl) signifikant höher als im Ulmer Kollektiv 97,2+/- 36,9 nmol/l (7,48 µg/dl) bei einem p=0,0017 im U-Test.

In der Ulmer Stichprobe lagen 10% der Patienten knapp unterhalb der Norm, 73% in der unteren Hälfte des Normbereichs, 10% in der oberen Hälfte des Normbereichs und 7% oberhalb des Normbereichs.

In der Würzburger Gruppe waren dagegen nur 5% der Patienten unterhalb der Norm und 45% in der unteren Hälfte des Normbereichs, aber 26% in der oberen Hälfte und 23% oberhalb der Norm.

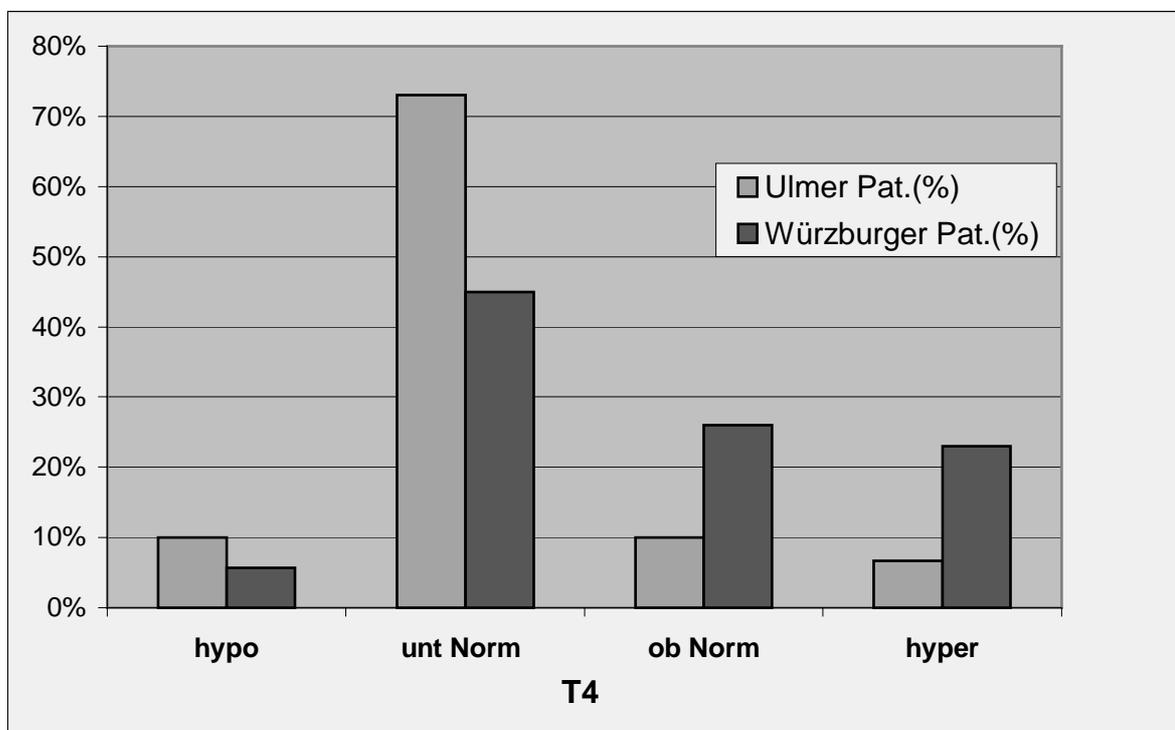


Abbildung 4: Häufigkeit der T4-Werte nach den Kategorien: hypothyreot, im unteren Normbereich, im oberen Normbereich, hyperthyreot in beiden Kollektiven. Das T4 der Ulmer Patienten war hauptsächlich im unteren Normbereich angesiedelt, während die Würzburger Pat. eine homogenere Verteilung des T4 aufwiesen.

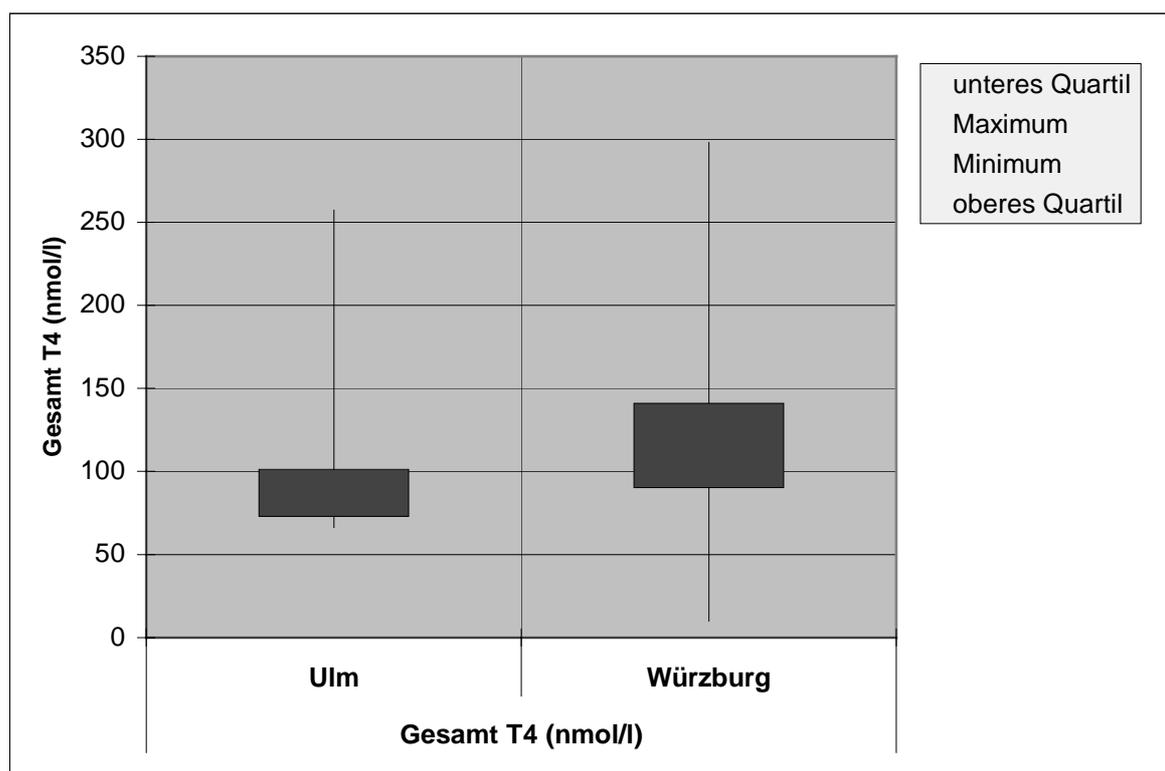


Abbildung 5: Darstellung des Streubereichs der T4-Werte im Ulmer und im Würzburger Kollektiv. Das Gesamt-T4 zeigte bei den Ulmer Patienten eine kleinere Streuung und einen durchschnittlich niedrigeren Wert.

3.1.4 Freies T4

Ulmer Patienten

Die freien Hormonwerte wurden bei 20 von 30 Patienten bestimmt.

Der Durchschnitt für das FT4E lag in dieser Gruppe bei 2,60 µg/dl (33,75pmol/l).

Der Median für FT4E war 2,17µg/dl (28,15pmol/l).

Würzburger Patienten

Der durchschnittliche freie T4-Wert in diesem Patientenkollektiv lag bei 0,65 µg/dl (8,4 pmol/l). Der Median lag bei 1,98 µg/dl (25,80 pmol/l).

Vergleich beider Kollektive bezüglich des Freien T4

Das freie T4 war in der eigenen Stichprobe statistisch signifikant höher als in der Würzburger Stichprobe.

3.1.5 T3 Gesamt

Ulmer Patienten (Normbereich: 67 –162 µg/dl)

Der Durchschnitt für das T3 lag in der Ulmer Gruppe bei 146,50 ng/dl. Der Median für T3 war 130,35 ng/dl. Die Werte lagen durchschnittlich im oberen Drittel des Normbereichs.

Würzburger Patienten

Der T3–Gesamt wurde in Würzburg nicht bestimmt.

3.1.6 Freies T3

Ulmer Gruppe (Normbereich: 15 - 67 ng/dl)

FT3 wurde bei 20 von 30 Patienten bestimmt.

Der Durchschnitt für das FT3 lag in der Ulmer Gruppe bei 56,05 ng/dl (3,67 pmol/l). Der Median für FT3 war 40,72 ng/dl (6,27 pmol/l).

Würzburger Gruppe (Normbereich: 12-23 pmol/l)

Der durchschnittliche FT3-Wert in diesem Patientenkollektiv lag bei 22,1 pmol/l (340,34 ng/dl). Der Median lag bei 18,4 pmol/l (258,36 ng/dl), d.h. im oberen Normbereich.

Vergleich der beiden Kollektive bezüglich des FT3

Das FT3 war in der Ulmer Gruppe statistisch signifikant höher als in der Würzburger Gruppe bei $p < 0,001$.

3.1.7 Jodexkretion

(Normbereich: 150 – 300 µg/g Kreatinin)

Ulmer Patienten

Die mittlere Jodausscheidung im Ulmer Kollektiv betrug 152,47 µg/g Kreatinin. Der Median war deutlich niedriger: 63,36 µg/g .

Würzburger Patienten

In der Würzburger Gruppe betrug der Mittelwert der Jodausscheidung 168,47 µg/g. Der Median hingegen lag nur bei 63,90 µg/g.

Vergleich Ulmer und Würzburger Patienten bezüglich der Jodexkretion

Insgesamt lässt sich in beiden Gruppen ein deutlicher Jodmangel feststellen. In der Ulmer Gruppe hatten 22 Patienten (73%) eine Jodausscheidung <150 µg/g Kreatinin. In der Würzburger Gruppe waren es sogar 92%, 67 Patienten. Obwohl der Würzburger Mittelwert den Ulmer Mittelwert deutlich überragt, zeigen sich beide Mediane fast gleich.

Bei unseren Ulmer Patienten fanden wir bei 4 von 30 Patienten (13%) eine Jodkontamination, bei den Würzburger Patienten bei 1 von 73 (1%). Dieser eine Würzburger Patient hatte auch eine manifeste Hyperthyreose entwickelt, während von den Ulmer Patienten keiner davon betroffen war.

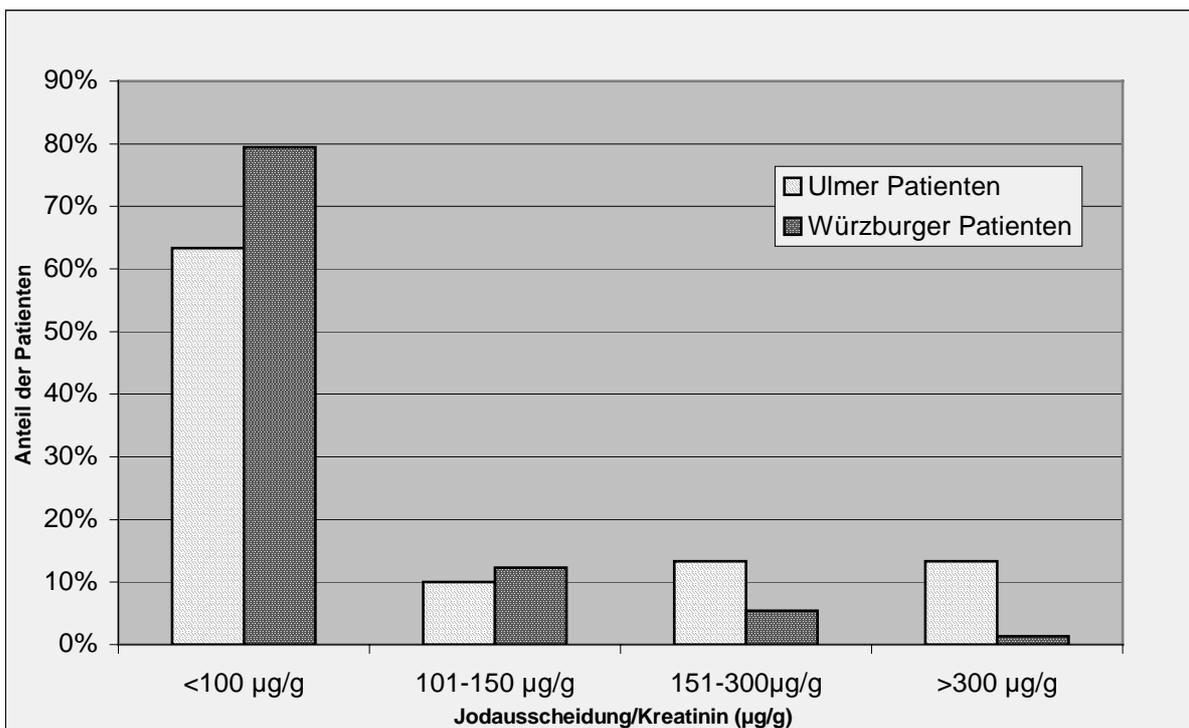


Abbildung 6: Quantitative Darstellung der Jodausscheidung in den beiden Kollektiven, Ulm und Würzburg. Die Gruppe mit einer Jodausscheidung <100 µg/g hat in beiden Gruppen den höchsten Anteil.

3.1.8 T3/T4-Quotient

Dieser Wert konnte nur für die Ulmer Patienten errechnet werden, da bei der Würzburger Gruppe das Gesamt-T3 nicht bestimmt worden war. Für die 30 Ulmer

Patienten betrug der Mittelwert des T3/T4-Quotienten 19,75. Der Median lag ähnlich bei 19,42.

T3 und T4 wiesen eine enge direkte Korrelation auf. ($R=0,57$ bei $p=0,008$)

Bis auf einen Messwert zeigten die T3 Werte keine breite Streuung. T4 Werte unterhalb 5,0 mg/g wurden nicht gemessen.

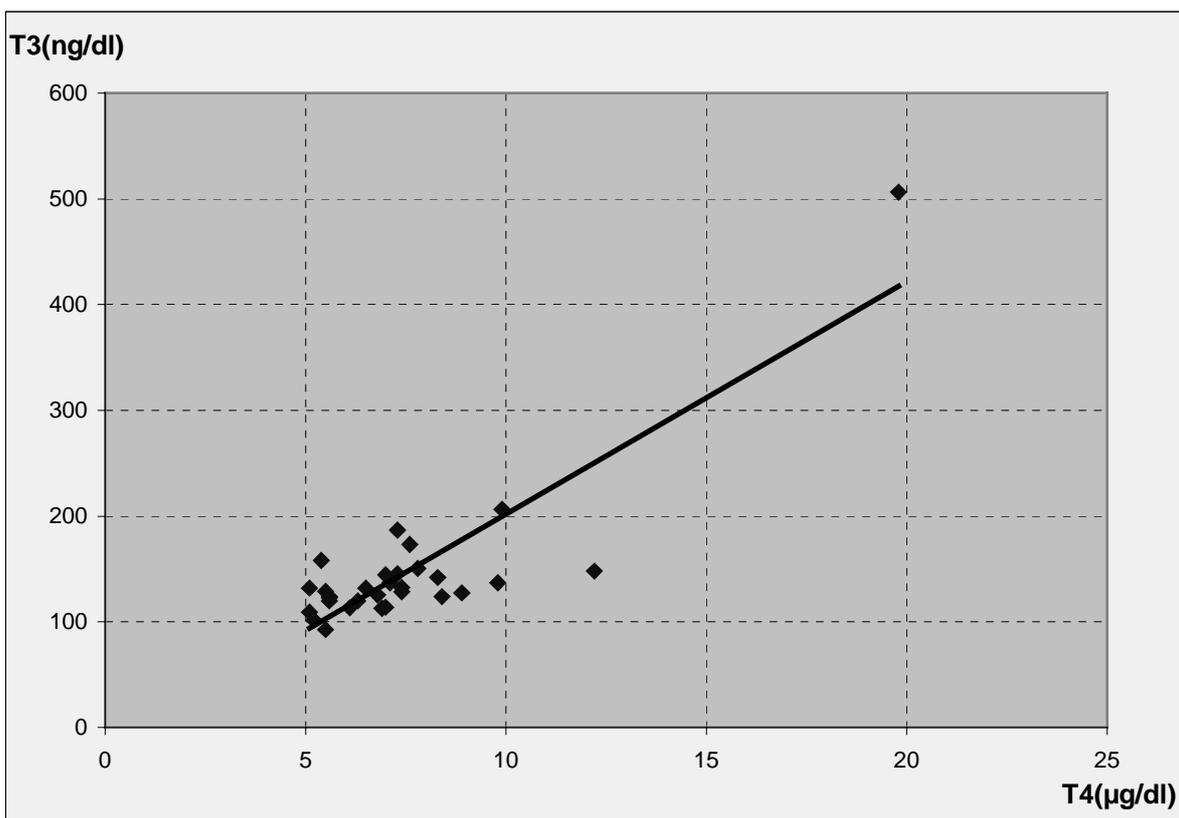


Abbildung 7 : Korrelation zwischen T4 und T3 in der Ulmer Gruppe. Zwischen T4 und T3 bestand in der Ulmer Gruppe eine starke direkte Korrelation ($R=0,87$; $p=0,01$.) Bei steigendem T4 zwischen 5 und 20 µg/dl kam es nur zu einem leichtem Ansteigen des T3- Wertes. T4-Werte kleiner als 5 µg/dl wurden nicht gemessen.

Zwischen dem T3/T4 Quotienten und dem T4 bestand in der Ulmer Gruppe eine sehr schwache indirekte Korrelation ($R= - 0,11$ $p<0,001$). Im Schaubild fällt jedoch ein Trend auf: Während der T3/T4 Quotient im unteren Normbereich des T4 relativ hoch ist und bis zur Mitte des Normbereichs stark abfällt, verändert er sich ab einem T4 ≥ 7 ng/dl wenig. Ab einem T4 >7 ng/dl scheint sich der T3/T4 Quotient sich bei einem Wert um 12 einzupendeln.

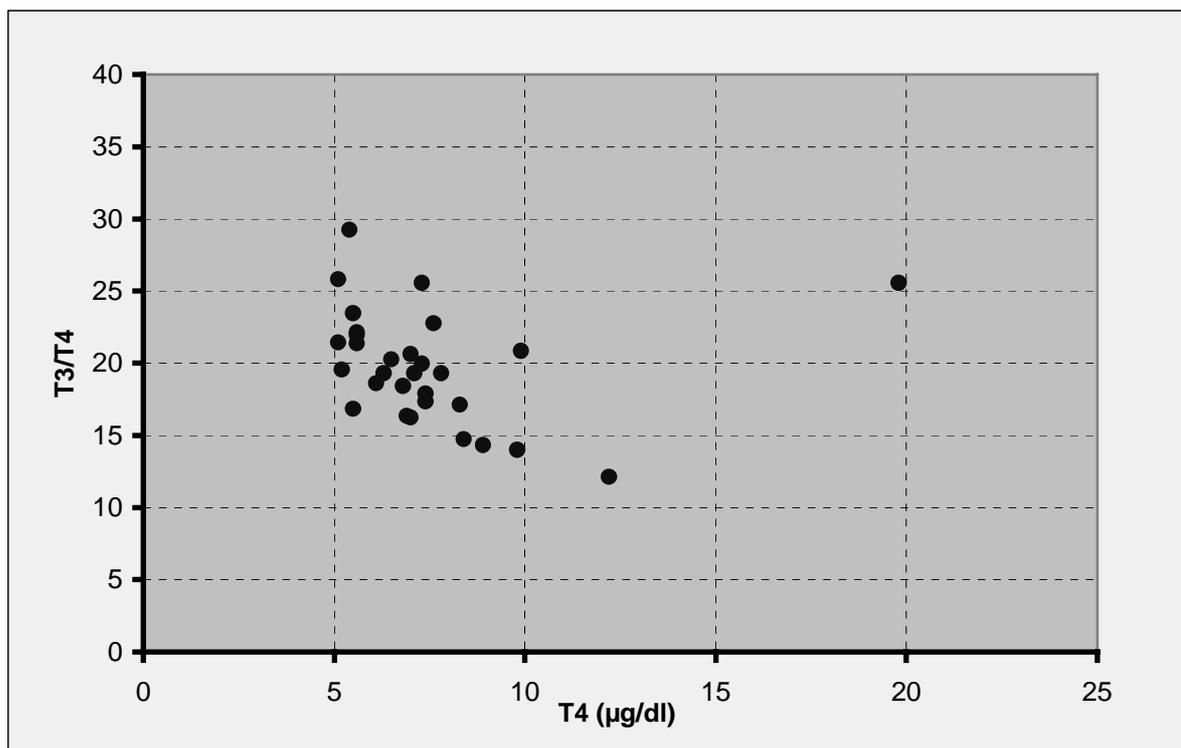


Abbildung 8 : Korrelation des T3/T4-Quotienten mit dem Gesamt-T4 im Ulmer Kollektiv. Es bestand eine leichte negative Korrelation ($R = -0,10$, $p < 0,001$); Der T3/T4 Quotient war im unteren Normbereich des T4 relativ hoch und fiel bis zur Mitte des Normbereichs stark ab, und veränderte sich ab einem T4 ≥ 7 ng/dl wenig. T4 –Werte unterhalb 5,0 ng/dl wurden nicht gemessen.

3.1.9 FT3/FT4-Quotient

Um die Ulmer und die Würzburger Gruppe miteinander vergleichen zu können, berechneten wir auch den Quotienten aus den freien Hormonwerten. Die Ulmer Ergebnisse basieren hier nur auf 20 Patienten, da nur bei diesen auch die freien Hormonwerte bestimmt worden sind.

Ulmer Kollektiv

Der Mittelwert für FT3E/FT4E war 0,26 und der Median 0,24.

Würzburger Kollektiv

Der Mittelwert für FT3/FT4 war im Würzburger Kollektiv höher als im Ulmer Kollektiv: 2,73 und der Median 2,59.

Dieser Unterschied war im U-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$).

3.1.10 Größe des autonomen Gewebes

Das Volumen des autonomen Knoten wurde näherungsweise für die Ulmer Patienten anhand des sonographischen Befundes errechnet.

Das mittlere Volumen der Adenome war 1,14 ml und der Median lag bei 0,69 ml. Das Volumen der autonomen Knoten wurde bei den Würzburger Patienten nicht ermittelt.

3.1.11 Gesamtvolumen der Schilddrüse

Die Größe der Schilddrüse wurde in beiden Kollektiven bestimmt:

Ulmer Patienten

Das mittlere Volumen der vermessenen Schilddrüsen lag bei 45,03 ml und der Median bei 41,15 ml.

Würzburger Patienten

Das mittlere Volumen der Schilddrüsen dieser Gruppe lag bei 57,14 ml und der Median bei 50,00 ml.

3.2 Zusammenhänge zwischen der Jodausscheidung und den Hormonparametern (Spearman'sche Korrelationskoeffizienten)

3.2.1 Gesamtkollektiv

Ulmer Patienten

Freies T4 (FT4E)

Wegen der geringen Fallzahl von 16 Patienten (nach Ausschluss von 4 Patienten mit Jodkontamination) und stark voneinander abweichenden FT4E-Werten war kein aussagekräftiger statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem freien T4 und dem TSH in der Ulmer Gruppe festzustellen.

Auch für die anderen Hormonwerte konnte kein Zusammenhang zur Jodausscheidung ermittelt werden.

Würzburger Patienten

Gesamt T4 und FT4

Für die Würzburger Gruppe bestand ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamt T4 und der Jodausscheidung ($R=0,32$; $p=0,004$). Für das FT4 war der Korrelationskoeffizient statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz zum Ulmer Kollektiv bestand jedoch bei beiden Parametern eine schwache positive Korrelation.

Es fällt also auf, dass bei vergleichbarer Güte die Zusammenhänge zwischen FT4 und Jodausscheidung in der Ulmer und der Würzburger Gruppe genau entgegengesetzt gerichtet sind. Auch nach Ausschluss von Patienten mit einer unphysiologisch hohen Jodausscheidung blieben die Ergebnisse in beiden Kollektiven gleich.

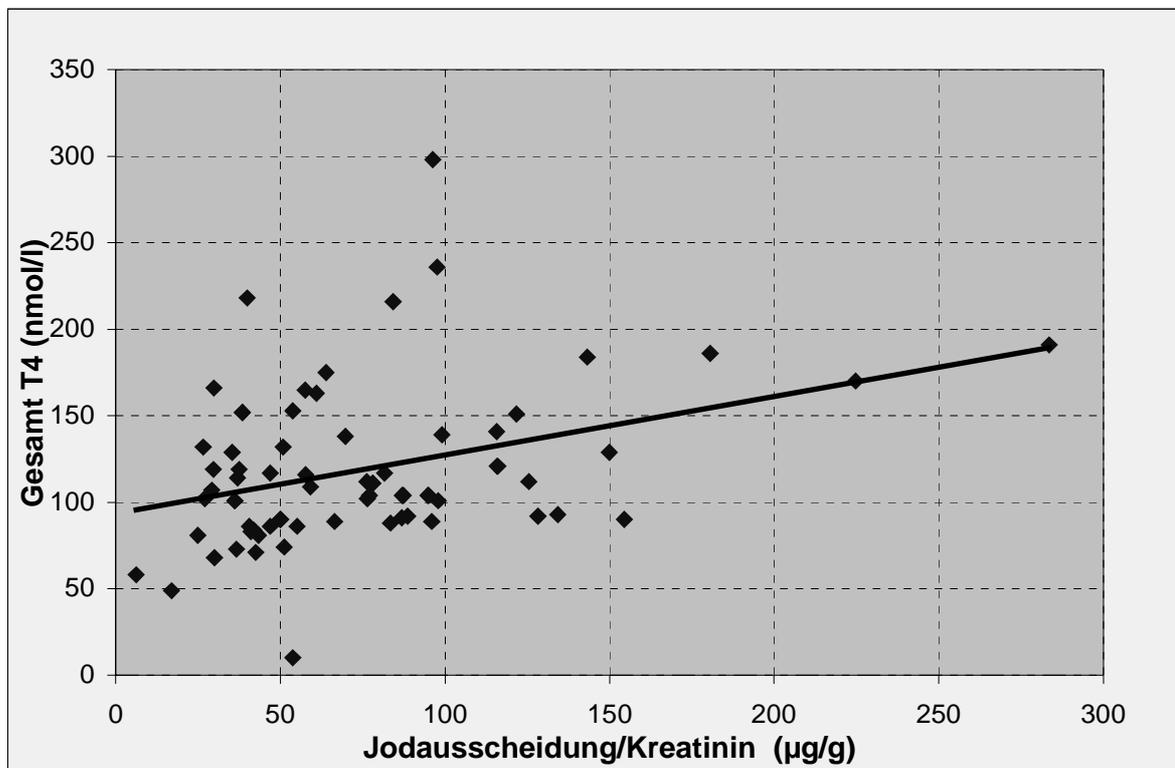


Abbildung 9: Korrelation zwischen der Jodausscheidung im Urin ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin) und dem Gesamt-T4 (nmol/l) in der Würzburger Stichprobe. Der direkte Zusammenhang war statistisch signifikant (Spearmanischer Korrelationskoeffizient, $R = 0,32$, $p < 0,01$). Die Ausgleichsgerade folgt der Gleichung: Gesamt-T4 (nmol/l) = $95,627 + (0,321 * \text{Jodausscheidung im Urin } (\mu\text{g/g Kreatinin}))$.

Der FT3/FT4 Quotient

Im Würzburger Kollektiv bestand ein statistisch deutlich signifikanter direkter Zusammenhang zwischen der Jodausscheidung und dem FT3/FT4 Quotienten ($R= 0,523, p<0,02$).

Auch nach Ausschluss des Patienten mit einer Jodkontamination blieb für den FT3/FT4 Quotienten ein direkter, etwas schwächerer Zusammenhang zur Jodausscheidung statistisch signifikant nachweisbar ($R= 0,498, p=0,09$).

In der Ulmer Gruppe konnten keine signifikanten statistischen Zusammenhänge gefunden werden.

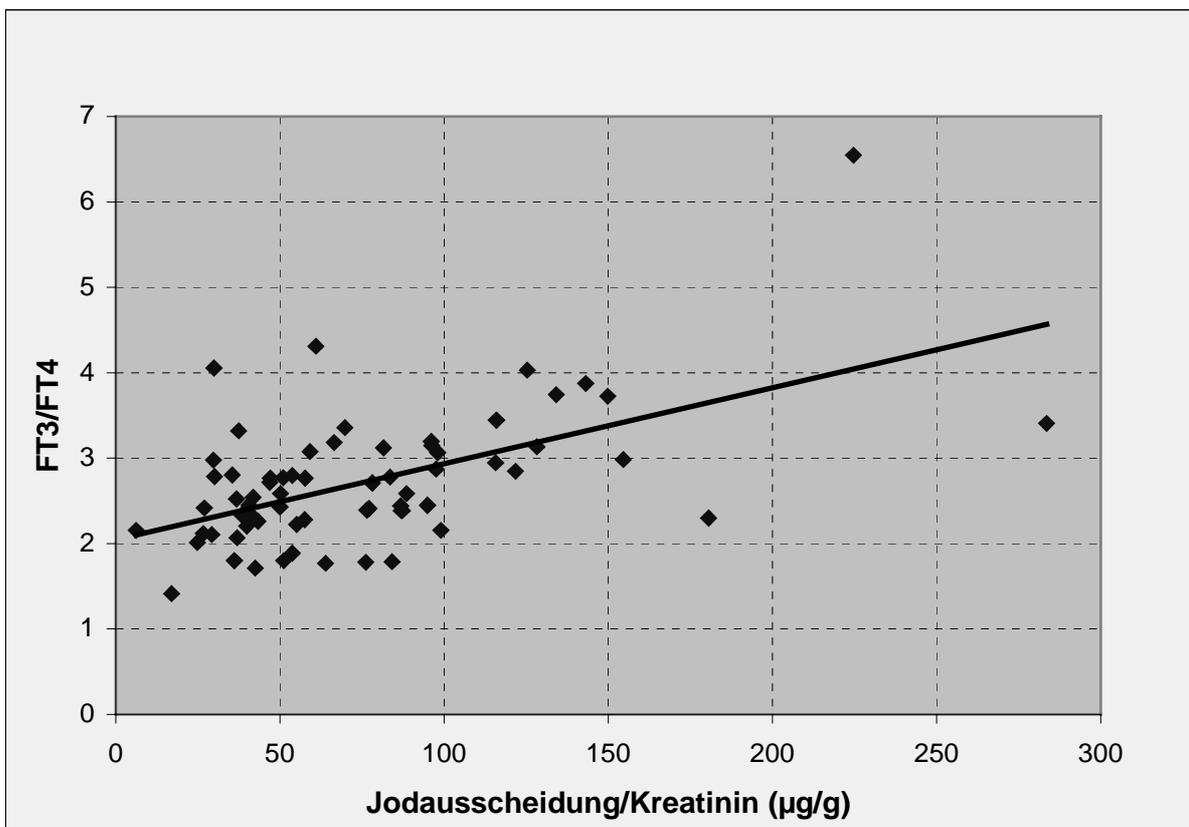


Abbildung 10: Korrelation zwischen der Jodausscheidung (µg/g) und dem FT3/FT4-Quotienten in der Würzburger Gruppe. Es bestand ein direkter Zusammenhang zwischen der Jodausscheidung und dem FT3/FT4-Quotient in der Würzburger Gesamtgruppe. Der Zusammenhang war statistisch signifikant mit $R=0,52, p<0,02$.

3.2.2 Betrachtung der Patienten mit der Hormonkonstellation „Gesamt-T4 im unteren Normbereich und TSH supprimiert“

Als Grenzen wurden für das TSH $< 0,2$ mU/l und für das Gesamt-T4 $< 8,5$ $\mu\text{g/dl}$ gewählt. 8,5 $\mu\text{g/dl}$ entspricht der unteren Hälfte des Normbereichs für T4 Gesamt. (Ulmer Normbereiche: TSH: 0,2-2,9 mU/l und T4: 5,2-12,6 $\mu\text{g/dl}$). Diese Gruppe umfasst 13 der untersuchten 30 Patienten aus Ulm (13%).

Jodausscheidung

Bezüglich der Jodausscheidung fand sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den Patienten mit der o.g. paradoxen Hormonkonstellation (Mittelwert Jod im Urin: 158,9 $\mu\text{g/g}$ und Median 89,4 $\mu\text{g/g}$) und den übrigen Ulmer Patienten (Mittelwert: 152,47 und Median: 63,36 $\mu\text{g/g}$). Für folgende Parameter bestanden hingegen statistisch signifikante Unterschiede:

T3/T4 Quotient

Der T3/T4 Quotient war bei den Ulmer Patienten mit einem Gesamt-T4 $< 8,5$ mg/dl (110 nmol/l) und einem TSH $< 0,2$ mU/l höher als bei Patienten mit anderen Hormonkonstellationen. (21,6; $\pm 3,9$ gegenüber 18,3; $\pm 3,3$).

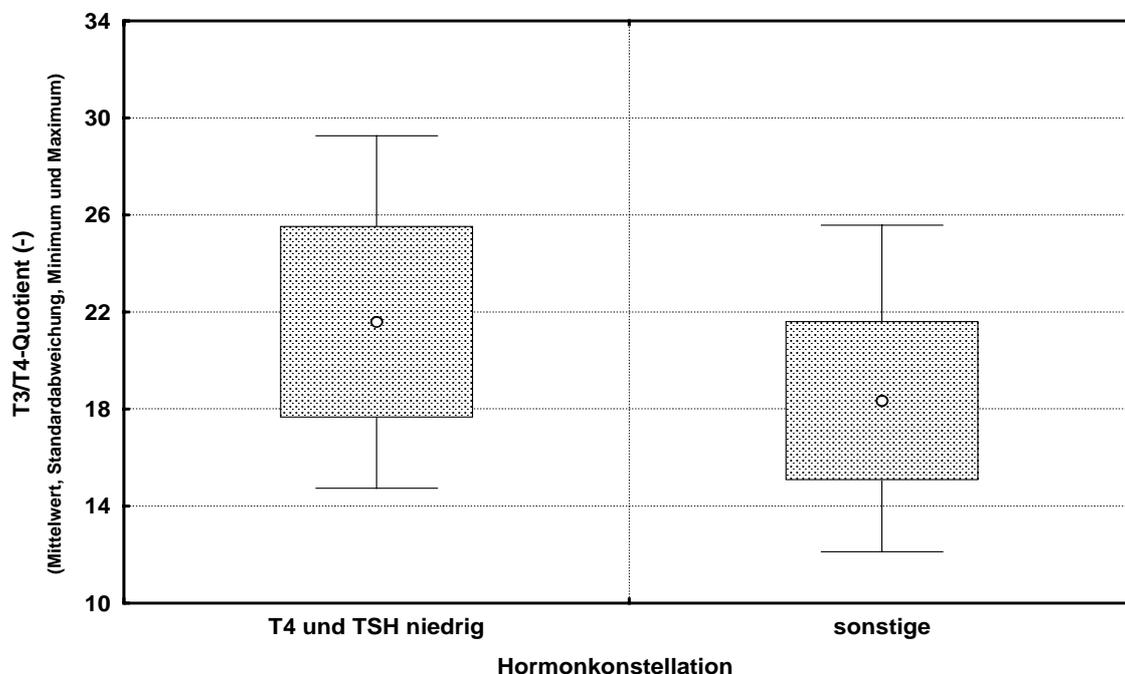


Abbildung 11: Vergleich des T3/T4-Quotienten bei den Patienten mit Gesamt-T4 < 110 nmol/l und TSH $< 0,2$ U/l und bei den Patienten anderer Hormonkonstellationen, nur in der Ulmer Stichprobe. (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum). Der Unterschied war statistisch signifikant (U-Test, $p < 0,05$).

Adenomgröße

Die Adenomgröße war in der Gruppe mit supprimiertem TSH und niedrigem T4 größer als bei den übrigen Patienten (1,8 +/- 1,4 ml gegenüber 0,7 +/- 0,5 ml).

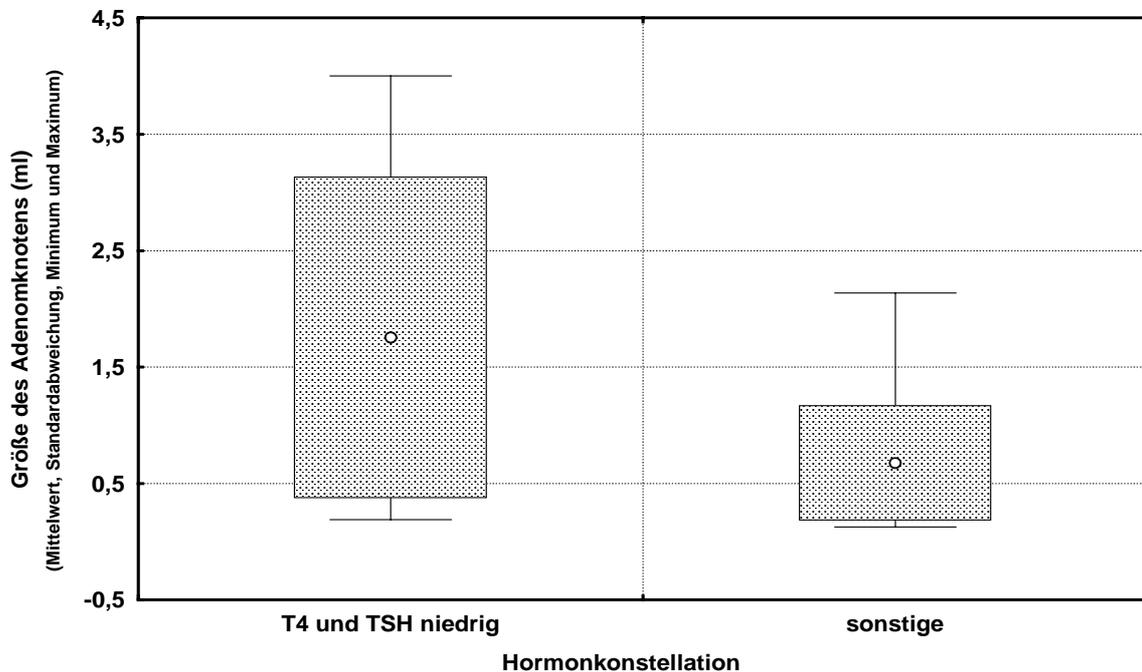


Abbildung 12: Größe des Adenoms (ml) bei den Patienten mit Gesamt-T4 < 110 nmol/l und TSH < 0,2 U/l verglichen mit Patienten anderer Hormonkonstellationen, nur Patienten der Ulmer Stichprobe (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Der Unterschied war statistisch signifikant (U-Test, $p < 0,05$))

Würzburger Patienten

Zu dieser Gruppe zählten 12 von 73 Patienten (17%).

Für diese Untergruppe bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Weder bei den T3 Werten noch bei den übrigen gemessenen Parametern ergaben sich weitere statistisch aussagekräftige Korrelationen zur Jodausscheidung.

3.3 Jodausscheidung < 100 µg/g Kreatinin

Diese Untergruppe, zu der in beiden Kollektiven die Mehrzahl der Patienten gehörte, (Ulm: 67%, Würzburg: 80%), wurde bezüglich der Korrelationen zu den anderen Parametern gesondert untersucht.

3.3.1 Ulmer Kollektiv

Im Ulmer Kollektiv zählten 20 von 30 Patienten (67%) zu dieser Gruppe mit ausgeprägten Jodmangel. Es fand sich in dieser Gruppe eine statistisch signifikante direkte Korrelation zwischen T3 und T4 mit $R=0,57$ und $p=0,08$, vergleichbar mit dem Ergebnis in der Gesamtgruppe. Darüber hinaus ließ sich ein indirekter Zusammenhang zwischen der Jodausscheidung und der TSH-Konzentration nachweisen ($R=-0,429$, $p=0,059$), d.h. je höher die Jodausscheidung, desto niedriger das TSH. Dieser Zusammenhang war jedoch nur tendenziell nachweisbar.

3.3.2 Würzburger Kollektiv

FT4

Von den 73 Würzburger Patienten gehörten 67 (80%) in die Gruppe mit ausgeprägtem Jodmangel.

Wie in der Würzburger Gesamtgruppe bestand auch bei den Patienten mit erniedrigter Jodausscheidung ein direkter, schwacher, aber weiterhin statistisch signifikant nachweisbarer Zusammenhang zwischen dem freien T4 (pmol/l) und der Jodausscheidung ($R=0,278$, $p=0,023$).

Auch in dieser Gruppe mit ausgeprägtem Jodmangel stieg das T4 mit zunehmender Jodausscheidung an. Die Güte des Zusammenhangs war allerdings geringer als in der Würzburger Gesamtgruppe.

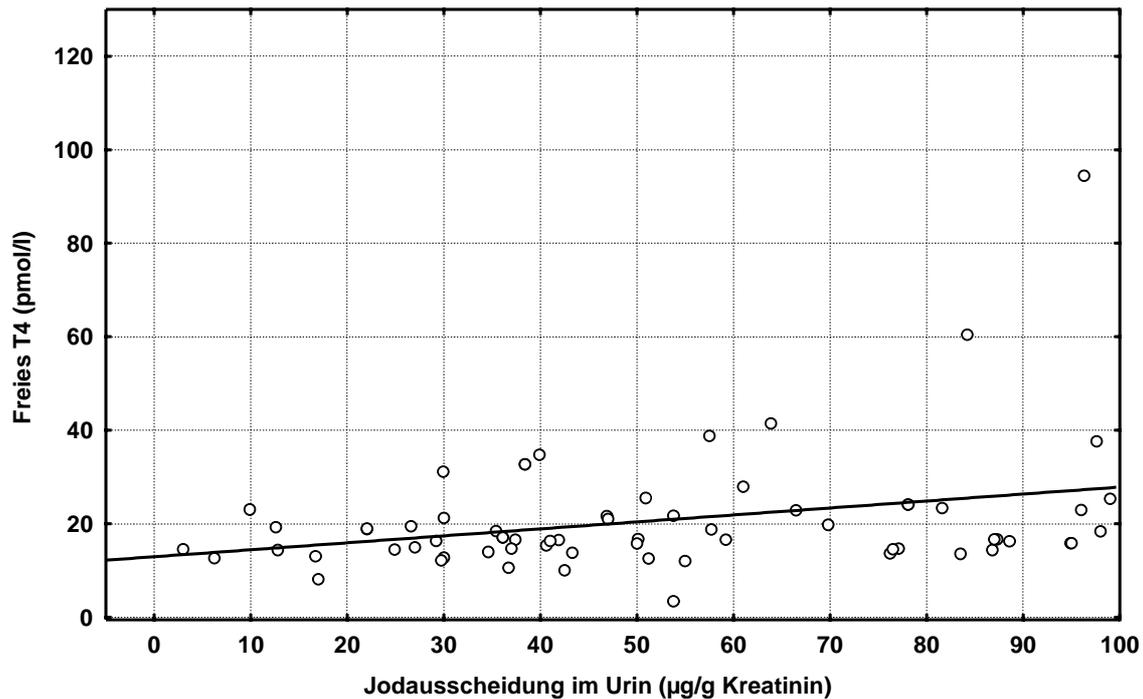


Abbildung 13: Korrelation zwischen der Jodausscheidung im Urin ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin) und dem freien T4 (pmol/l) in der Würzburger Stichprobe bei Patienten mit einer Jodausscheidung $< 100 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Der Zusammenhang war statistisch signifikant (Spearman'scher Korrelationskoeffizient, $R = 0,278$, $p = 0,023$). Die Ausgleichsgerade folgt der Gleichung: $\text{Freies T4 (pmol/l)} = 12,966 + (0,149 * \text{Jodausscheidung im Urin } (\mu\text{g/g Kreatinin}))$.

FT3/FT4 Quotient

Auch in der Gruppe mit ausgeprägtem Jodmangel bestand, wie in der Würzburger Gesamtgruppe, ein statistisch signifikanter direkter Zusammenhang zwischen der Jodausscheidung und dem FT3/FT4-Quotienten. Auch bei niedriger Jodausscheidung nahm der FT3/FT4-Quotient mit zunehmender Jodausscheidung zu. Dieser Zusammenhang war jedoch schwächer als in der Gesamtgruppe ($R = 0,248$, $p = 0,043$).

Ein Zusammenhang zwischen der TSH - Konzentration und der Jodausscheidung ließ sich bei den Würzburger Patienten mit erniedrigter Jodausscheidung weder statistisch signifikant noch tendenziell nachweisen. Der gemessene Korrelationskoeffizient war zwar wie bei den Patienten der Ulmer Stichprobe mit erniedrigter Jodausscheidung invers, aber deutlich geringer ($R = -0,17$, $p = 0,17$).

4. DISKUSSION

4.1 Fragen

1. Ist ein Jodmangel in den beiden untersuchten Kollektiven von Patienten mit einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse nachzuweisen? Wenn ja, in welchem Ausmaß? Mit welchen Hormonparametern hängt die Jodausscheidung zusammen?
2. Wenn man die Gruppe mit dem niedrigen T4 und gleichzeitig TSH < 0,2 mU/l betrachtet, ergeben sich Unterschiede zu den übrigen Patienten? Ist die Jodausscheidung in dieser Gruppe besonders niedrig?
3. Gibt es Besonderheiten in der Gruppe mit einer besonders niedrigen Jodexkretion (<100 µg/g Kreatinin) im Vergleich mit den übrigen Patienten?

4.2 Alter und Geschlecht: Vergleich mit der Literatur

Das Durchschnittsalter der Ulmer Patienten war 55,7 Jahre. Der jüngste war 27 und der älteste 84 Jahre alt. 80% der Patienten waren weiblich.

Die Würzburger Patienten waren im Durchschnitt mit 59,4 Jahren etwas älter, wobei der jüngste 19 Jahre alt und der älteste 79 Jahre alt war. Auch hier bildeten die Frauen mit 72 % deutlich die Mehrheit. Diese Ergebnisse decken sich sehr gut mit der bekannten Literatur: Reinwein et al. 1987: 60-69 Jahre, Verteilung Frauen zu Männern: 5 zu 1, Sandrock et al. 1993: Durchschnittsalter 51 Jahre.

Zu beachten ist, dass die Diagnose der funktionellen Autonomie meist eine Nebendiagnose war. Die Patienten für die vorliegende Studie wurden aus dem Patientengut der Medizinischen Klinik und der Schilddrüsenambulanz akquiriert, so dass es sich auch deshalb erklärt, dass nur wenig junge Patienten darunter war.

4.3 Laborparameter: TSH, T4, T3, FT4, FT3

4.3.1 Hormonwerte auf einen Blick

Tab. 5: Zusammenfassung der Ergebnisse (Mediane)

	Ulm	Würzburg	Normbereich
Gesamt T4	7,0 µg/dl (91,0 nmol/l)	8,5 µg/dl (110,0 nmol/l)	Ulm:5,2-12,6 µg/dl W.:70-150 nmol/l
FT4	2,17 µg/dl (28,15 pmol/l)	2,60 µg/dl (33,75 pmol/l)	Ulm: 1,53-4,12 ng/dl W: 3,4-7,6 pmol/l
Gesamt T3	130,35 ng/dl	-	Ulm:67-162 ng/dl
FT3	56,05 ng/dl (3,67 pmol/l)	128,28 ng/dl (8,33 pmol/l)	Ulm: 15-67 ng/dl W.: 12-23 pmol/l
TSH	0,12 mU/l	0,20 mU/l	Ulm: 0,2-2,9 mU/l W.: 0,3-0,4 mU/l
T3/T4	19,42		
FT3/FT4	0,24	2,59	
Schilddrüsenvolumen	41,15 ml	50,50 ml	w:bis 25 ml, m:bis 18 ml
Adenomvolumen	0,69 ml		
Jodausscheidung	63,36 µg/g	58,45 µg/g	150-300 µg/g

4.3.2 Grundsätzliches Problem der Vergleichbarkeit der Labormethoden in beiden Kollektiven

Die zur Bestimmung von T3, T4, FT3 und FT4 und TSH verwendeten Assays waren unterschiedlich. Ebenso unterschieden sich die Normbereiche und auch die angegebenen Einheiten. Es wurde näherungsweise jeweils ein Umrechnungsfaktor verwendet. Aus diesem Grund konnten wir nicht einfach beide Kollektive aus Ulm und Würzburg für die statistischen Analysen zusammenfassen. Doch selbst beim Vergleich beider Kollektive besteht eine mathematische Ungenauigkeit.

Wenn es in der gelesenen Literatur darum ging, verschiedenen Kollektive zu vergleichen, wie z.B. in der großen multizentrischen Hyperthyreosestudie von 1987 (Reinwein, Benker et al.1987) wurden alle Proben im eigenen und auch in

einem bestimmten Referenzlabor untersucht. Gerade in der oben genannten Studie wurden erhebliche Abweichungen der Ergebnisse zwischen den Labors festgestellt.

4.3.3 TSH

In beiden untersuchten Kollektiven war der TSH-Wert niedrig. In Ulm betrug der durchschnittliche TSH - Wert 0,25 mU/l (Median 0,12 mU/l) und in Würzburg 0,96 mU/l (Median 0,20 mU/l).

43% der Ulmer Patienten wiesen ein Gesamt T4 in der unteren Hälfte des Normbereichs und zugleich ein supprimiertes TSH ($<0,2$ mU/l) auf (Würzburg 16%) auf. 10% der Patienten wiesen bei ähnlichen Gesamt T4 Werten ein TSH ab 0,2 mU/l auf (Würzburg 35%). Weitere 40% der Patienten zeigten ein T4 in der oberen Hälfte des Normbereichs und ein $TSH < 0,2$ mU/l, eine typische Hormonkonstellation am Übergang zu einer manifesten Hyperthyreose bei der funktionellen Autonomie der Schilddrüse (Becker et al. 1992). Die übrigen Patienten, Ulm 7% und Würzburg 16% zeigten ein Gesamt T4 im oberen Normbereich und ein $TSH > 0,2$ mU/l.

Wir stellten fest, dass bei 43 % der untersuchten Patienten in Ulm und bei 16% in Würzburg bei eher niedrigen T4 und im mittleren Normbereich liegenden T3 Werten das übergeordnete Hypophysenhormon TSH ebenfalls erniedrigt war, obwohl hier ein negativer Feedback-Mechanismus zugrunde liegt. (Dumont et al. 1992). Diese paradoxe Hormonkonstellation ist in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden.

Ein niedriges TSH ist pathognomonisch für eine funktionelle Autonomie bei einem regelrechten Jodangebot: Laut Olbricht, 1988, besteht eine 72,5%-ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer funktionellen Autonomie, wenn $TSH < 0,3$ mU/l ist; und umgekehrt: wenn $TSH > 0,5$ mU/l ist, kann eine funktionelle Autonomie mit einer Wahrscheinlichkeit von 87,7% ausgeschlossen werden (Becker et al. 1992).

Allerdings weisen Patienten mit einer funktionellen Autonomie, insbesondere bei unzureichender Jodzufuhr oftmals kein supprimiertes TSH auf (Reinhardt et al. 1995). In unseren Kollektiven waren es 17% von den Ulmer Patienten und 47% von den Würzburger Patienten. Die TSH-Sekretion ist nämlich außer von der

Masse funktionell autonomen Gewebes auch von der individuellen Höhe des Jodangebots abhängig. (Bähre et al. 1987). Jodid und TSH sind die beiden wesentlichen Faktoren für den Jod-Transport in die Schilddrüsenzelle (Sherwin et Tong 1974). So fanden Emrich et al., 1982 TSH sei negativ korreliert zur Jodausscheidung, d.h. je niedriger die Jodausscheidung, umso höher wäre das TSH. Andersen et al. 2001 fanden nur bei Probanden mit einer Jodausscheidung <50 µg/24 h eine negative Korrelation zu TSH, bei einer höheren Jodausscheidung hingegen konnte er eine positive Korrelation zwischen Jodexkretion und TSH nachweisen.

In unserer Studie ließ sich in der Ulmer Untergruppe mit einer Jodausscheidung <100 µg/g, zu der 2/3 der Patienten gehörten, lediglich ein tendenzieller inverser Zusammenhang ($R = -0,429$ und $p = 0,059$) zwischen der TSH-Konzentration und der Jodausscheidung nachweisen.

Was die Masse des autonomen Gewebes angeht, die auch das TSH beeinflusst, machten wir in dieser Untergruppe noch eine weitere interessante Beobachtung: Vergleicht man die Volumina der Strumen und die Größe der Adenome in dieser Gruppe mit denen in der Gesamtgruppe, dann fällt sofort auf, dass hier beide Größen deutlich höher waren. Der Mittelwert der Schilddrüsenvolumina lag bei 50,84 ml und der Median bei 44,75 ml. Sie waren also 13 % größer als in der Gesamtgruppe. Die Adenome dagegen waren mit einem durchschnittlichen Volumen von 10,33 ml und einem Median von 7,1 ml etwa 8-10 mal größer als in der Gesamtgruppe. Hier könnte also die Erklärung für das besonders niedrige TSH in dieser Gruppe liegen, denn mit der Zunahme der autonomen Zellen wird die TSH Sekretion durch die hypothalamisch-hypophysäre Achse kompensatorisch gedrosselt. (Bähre et al. 1987)

Insgesamt konnten wir jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem TSH basal und der Jodausscheidung feststellen. Ebenso fanden Reinhardt et al. 1998 in ihrer Studie, in der sie die Aufnahme von Technetium-99-Pertechnetat in der Schilddrüse in Abhängigkeit vom TSH und der Jodausscheidung untersucht haben, keinen Zusammenhang zwischen der Jodausscheidung und dem TSH. In diese Studie einbezogen waren Patienten mit einer euthyreoten Struma, inklusive Patienten mit einer funktionellen Autonomie und mit einem M. Basedow. Sie fanden bei durchschnittlich leichtem Jodmangel

eine negative Korrelation zwischen dem TcTU und der Jodausscheidung, aber keine Korrelation zwischen TSH und Jodausscheidung.

4.3.4 T4 und FT4

Insgesamt war das T4 der Ulmer Patienten durchschnittlich im unteren Normbereich angesiedelt. Das T4 der Würzburger Patienten befand sich dagegen genau in der Mitte des Würzburger Normbereichs.

Das T4 der Würzburger Patienten war statistisch signifikant höher als das T4 der Ulmer Patienten. Eine Erklärung hierfür findet sich vor allem in der Selektion der Patienten: In der Würzburger Gruppe waren deutlich mehr Patienten mit einem T4 im oberen Normbereich zu finden als im Ulmer Kollektiv.

Jedoch ist das niedrige T4 in der Ulmer Gruppe nicht nur zufallsbedingt. Denn auch in der großen multizentrischen Hyperthyreosestudie von Reinwein et al. 1987 wurde festgestellt, dass in Jodmangelgebieten das mittlere T4 und FT4 deutlich niedriger, und damit verbunden das mittlere T3/T4 Verhältnis signifikant höher waren als in Gebieten mit einer ausreichenden Jodversorgung. Beim T3 zeigte sich dabei kein Unterschied.

Was den Zusammenhang zwischen T4 und T3 angeht, stellten wir ähnliche auch bei großen Schwankungen von T4 (extern zugeführt) zu verhältnismäßig geringen Schwankungen des T3 kommt. Anders ausgedrückt: Wenn man den T3/T4 Quotienten betrachtet, wird dieser bei einem zunehmenden T4 kleiner, weil das T3 weniger stark ansteigt als das T4. Keck und Loos konnten 1988 zeigen, dass der T3/T4 Quotient bei einer ausgeprägten Hypothyreose am höchsten ist und bei einem Ausgleich der peripheren Hormonkonstellation abfällt. Diese Zusammenhänge konnten wir mit unserer Ulmer Gruppe ebenfalls nachvollziehen s. Seite 24 ff.

4.3.5 Hormonkonstellation unter Jodmangelbedingungen bei der funktionellen Autonomie

Welchen Zusammenhang erwarten wir zwischen der Jodausscheidung und den peripheren Hormonwerten: T4, FT4, T3, FT3 bei der funktionellen Autonomie der Schilddrüse?

Zwei Beobachtungen: 1. Der T3/T4-Quotient ist in Jodmangelgebieten höher als in Gegenden mit einem guten Jodangebot. 2. Die peripheren Hormonwerte bleiben über eine längere Zeit im Normbereich.

Laut Bauch 1998 bleiben bei über 90% der Patienten mit funktioneller Autonomie der Schilddrüse T4, FT4, T3 und FT3 über eine längere Zeit normal. Unter Jodmangelbedingungen können Strumen mit großen autonomen Gewebsbezirken noch über längere Zeit eine euthyreote Stoffwechsellage unterhalten, wenn Jod nur im geringen Maße dem Organismus zugeführt wird (Emrich 1994). Nur bei einem kleinen Teil findet man in dieser Phase einen Unterschied zu den Schilddrüsengesunden: Bei einigen findet man hoch normale oder leicht erhöhte periphere Schilddrüsenhormonwerte, besonders des Trijodthyronins (Emrich 1994). In der großen multizentrischen Hyperthyreosestudie (Reinwein et al. 1987) wurde in diesem Zusammenhang festgestellt, dass in Jodmangelgebieten das mittlere T4 und FT4 deutlich niedriger und das mittlere T3/T4 Verhältnis signifikant höher waren als in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung. Beim T3 zeigte sich dabei kein Unterschied. Zugrunde liegt der pathophysiologische Mechanismus eines vermehrten Umbaus von T4 zu T3 unter Jodmangelbedingungen (Als und Rösler 1995). Hierdurch kann der Körper bei jedem Molekül ein Jodatome einsparen und damit eine euthyreote Stoffwechsellage weiter aufrechterhalten. Dann steigt das Verhältnis von T3 zu T4, d.h. der T3/T4-Quotient an.

In unserer Studie haben wir statt dem erwarteten indirekten Zusammenhang einen statistisch deutlich signifikanten direkten Zusammenhang zwischen der Jodausscheidung und dem FT3/FT4 Quotienten ($R= 0,523$, $p<0,02$) im Würzburger Kollektiv gefunden (s.S. 28). Auch nach Ausschluss des Patienten mit einer Jodkontamination blieb Quotienten dieser Zusammenhang deutlich ($R= 0,498$, $p=0,09$). Ebenso wie in der Gesamtgruppe zeigte sich auch in der Untergruppe mit einer niedrigen Jodausscheidung ($<100 \mu\text{g/g}$) derselbe Zusammenhang, nur etwas schwächer ($R= -0,248$, $p=0,043$) als in der Gesamtgruppe. Im Ulmer Kollektiv konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden, was vor allem an der niedrigen Fallzahl ($N=16$) liegen könnte.

Wie kommt es zu diesem direkten Zusammenhang des FT3/FT4-Quotienten und der Jodausscheidung? Eine naheliegende Erklärung: Das Würzburger Kollektiv zeigt im Gegensatz zum Ulmer Kollektiv einen hohen Anteil (40%) an Individuen mit einem grenzwertig hohen T4 und supprimiertem TSH. Auch der FT3/FT4-Quotient ist höher als in Ulm. Bei der Gegenüberstellung von T3/T4-Quotient und der Jodausscheidung sehen wir jedoch nur eine Momentaufnahme: Patienten mit einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse in einem Jodmangelgebiet am Rande einer hyperthyreoten Entgleisung. In dieser Phase kann man auch einen scheinbar direkten Zusammenhang zur Jodausscheidung beobachten, obwohl grundsätzlich ein indirekter Zusammenhang zwischen den beiden Größen besteht.

4.4 Jodausscheidung

4.4.1 Bewertung der Studienergebnisse

In unserer Studie betrug die durchschnittliche Jodexkretion bei den Ulmer Patienten 152,47 µg/g (171,04 mmol/mol). Dieser Wert war durch 4 Patienten (13%) mit hoher Jodausscheidung über 300 µg/g Jod/Kreatinin weit nach oben geschoben. Der Median betrug 63,36 µg/g. Bei der Würzburger Gruppe betrug der Durchschnittswert der Jodausscheidung 264,6 µg/g Kreatinin. Der Median dagegen lag noch niedriger als in Ulm, bei 58,5 µg/g Jod/Kreatinin. Die Zahl der jodkontaminierten Patienten lag in Würzburg bei 7% (Jodausscheidung >300 µg/g Kreatinin). Insgesamt zeigten beide Kollektive bezüglich der Jodausscheidung eine hohe Übereinstimmung. Damit hatten etwa 90% (Ulm 87%, Würzburg 93%) der untersuchten Patienten einen Jodmangel aufzuweisen. Die Mediane entsprachen dem zeitgleichen Bundesdurchschnitt (s.Tab. 6).

Laut den Richtlinien der WHO ist als Maß für eine noch ausreichende Jodversorgung die Jodausscheidung mit einer unteren Grenze von 150 µg/g Jod/Kreatinin. (Dunn et al. 1974).

Oberhalb dieser festgesetzten Grenze spricht man von einer Jodkontamination, die am häufigsten iatrogen, z.B. durch Röntgenkontrastmittel oder jodhaltige Medikamente verursacht ist. Der höchste bei allein alimentärer Jodzufuhr

gemessene Jodwert im Urin betrug 563 µg/g Jod/Kreatinin (Gutekunst et al. 1993). In der multizentrischen Hyperthyreosestudie (Reinwein et al. 1987) fand man unter den Patienten mit einer funktionellen Autonomie einen Anteil von 17% mit einer Jodkontamination (mit einer Jodausscheidung >250 µg/g Kreatinin).

Wir wählten als obere Grenze einer physiologischen Jodausscheidung 300 µg/g Kreatinin. Bei unseren Ulmer Patienten fanden wir bei 4 von 30 Patienten (13%) eine Jodkontamination, bei den Würzburger Patienten bei 1 von 73 (1,4%). Dieser Würzburger Patient hatte eine manifeste Hyperthyreose entwickelt, während von den Ulmer Patienten keiner davon betroffen war.

Führt eine Jodkontamination unweigerlich zu Hyperthyreose? Und gibt es eine gefährliche Joddosis? Reinwein et al. 1987 fanden die Gefahr einer jodinduzierten Hyperthyreose bei Patienten mit einer funktionellen Autonomie um 31% erhöht. Die Wahrscheinlichkeit für die Auslösung einer jodinduzierten Hyperthyreose ist jedoch abhängig vom autonomen Volumen, dem Ausmaß der Jodzufuhr und der biologischen Halbwertszeit der meist organischen Jodverbindungen, aus denen Jodid in unterschiedlichem Ausmaß freigesetzt wird. Deshalb kann ein individuelles Risiko, eine Hyperthyreose zu entwickeln nach der Meinung von Emrich 1994 nur größenordnungsmäßig angegeben werden. Er sieht die Verabreichung einer Joddosis von >400 µg/Tag als für Patienten mit einem funktionellen als gefährlich an. Umgekehrt fand Joseph 1990, dass nach einer bis zu 9-jährigen Therapie mit niedrig dosiertem Jodid (100 µg Jod/Tag) bei Patienten mit funktioneller Autonomie keine Hyperthyreose ausgelöst worden ist.

4.4.2 Zirkadiane Schwankungen bei der Messung der Jodausscheidung im Urin

Aktuelle Studien an schilddrüsengesunden Individuen (Andersen et al. 2001; Rasmussen et al. 1999; Als, Helbig et al. 2000) haben ergeben, dass die individuelle Jodausscheidung Schwankungen von Tag zu Tag und auch innerhalb eines Tages unterliegt. Eine typische zirkadiane Rhythmik konnte jedoch nicht in allen Studien nachgewiesen werden. Andersen et al. 2001 z.B. fanden bei einer durchschnittlichen Jodausscheidung von 57 µg/l ein Variationsbreite zwischen 29 und 81 µg/l Jod/ Kreatinin. In unserer Studie wurde pro Individuum nur ein

einziges Mal Jod im Urin bestimmt. Auch die Uhrzeit der Untersuchung war nicht festgelegt, so dass man gerade bei unserer kleinen Fallzahl von einer Ungenauigkeit bei der Jodausscheidung ausgehen muss. Besser wäre eine 24-Stunden Messung von Jod im Urin, optimalerweise über mehrere Tage. So eine Messung würde jedoch eine sehr hohe Compliance der Patienten und einen deutlich größeren organisatorischen Aufwand erfordern.

4.4.3 Die Rolle des Jods

Jod ist ein essentieller Bestandteil der Schilddrüsenhormone. Jod wird aus der Nahrung in die Schilddrüsenfollikel aufgenommen. Das T₃, Trijodthyroninmolekül enthält 3 Jodatome und das T₄, Thyroxin, 4 Jodatome. Im Schilddrüsenfollikel wird hauptsächlich T₄ synthetisiert, das eine längere Halbwertszeit aber eine geringe Stoffwechselaktivität hat. Das aktive Hormon, T₃, entsteht zum kleinen Teil neben dem T₄ im Schilddrüsenfollikel und zum großen Teil durch Abkopplung eines Jodatoms außerhalb der Schilddrüse, durch periphere Dejodination (Pfannenstiel S. 30, 1997).

4.4.4 Intrathyroidaler Jodmangel führt unabhängig vom TSH zu einer Zellvermehrung (Hyperplasie).

Eine chronischer Jodmangel führt zum Aussprossen von neuen Tochterfollikelzellen aus Mutterzellen mit dem höchsten Wachstumspotential. Einige dieser Tochterfollikel haben eine erhöhten autonomen TSH-unabhängigen Jodumsatz, während andere ein hohes Wachstumspotential aber eine geringe Jodaufnahme aufweisen. (Peter et al. 1985, Studer et al. 1989) Unter den Bedingungen des Jodmangels oder dem Einfluss von strumigenen Substanzen kommt es zu einer Soll-Wertverstellung in diesem Regulationsnetzwerk und in Folge zu einer Wachstumsstimulation der Schilddrüse. (Derwahl 1994) Thyreozyten besitzen von Natur aus eine große Heterogenität. Sie unterscheiden sich auch in der gesunden Schilddrüse hinsichtlich Stoffwechselfvorgängen, wie Jodaufnahme und Hormonsekretion aber auch hinsichtlich ihrer Proliferationsneigung (Peter et al. 1985, Studer et al. 1989). Bei der Entstehung der funktionellen Autonomie besteht zunächst ein Gleichgewicht zwischen Schilddrüsenfollikeln mit einer normalen metabolischen Aktivität und mit erhöhter, autonomer metabolischen Aktivität. Nimmt die Menge an autonomen Zellen zu,

kommt es zu einer entsprechenden Gegenregulation der hypothalamisch-hypophysären Achse mit einer Abnahme der TSH-Inkretion. Wenn dieser Kompensationsmechanismus bei weiterer Zunahme autonomen Gewebes nicht mehr ausreicht, übersteigt die autonome Hormonproduktion den Bedarf des Organismus. Es entsteht zunächst ein latente, später eine klinisch manifeste Hyperthyreose. (Emrich 1994)

4.4.5 Entwicklung der Jodversorgung in Deutschland

Die Jodversorgung hat sich in Deutschland in den letzten 12 Jahren kontinuierlich verbessert. Dies ist der Einführung der freiwilligen Jodsalzprophylaxe zuerst 1981 im privaten und 1993 auch im gewerblichen Bereich zu verdanken (BGB Teil I, Nr 28, v. 19.6.1989 und BGB Teil I, Nr 68, v.22.12.1993). Auch die Strumaprävalenz ist in dieser Zeit stark zurückgegangen (Rendl et al. 2001, Hampel et al. 1996, Meng et Scriba 2002). Das vielzitierte Gefälle zwischen Nord- und Süddeutschland, Ost- und West- und Stadt- und Landbevölkerung gibt es seit Mitte der 90er Jahre nicht mehr. (Gutekunst et al. 1993). Unsere Studie zeigt eine Momentaufnahme von einer Auswahl von 30 Patienten aus dem Einzugsbereich der Ulmer Universitätsklinik und 73 Patienten aus Würzburg zwischen den Jahren 1990 und 1995. Die von uns gemessene Jodausscheidung mit einem Median von 63,36 µg/g (Ulm) und 58,45 µg/g (Würzburg) entspricht dem Wert der zeitgleich durchgeführten Studien.

Tab. 6: Literaturoauswahl deutscher Studien seit 1989 zur Jodversorgung der Bevölkerung

	Autor	Jahr	Studienaufbau	Fallzahl	Jodausscheidung
1	Meng W. Schindler A.	1989 - 1996	prospektive Langzeitstudie 11-17 jährige Schüler in Nord- und Süddeutschland	1849	Mediane 1989/92: 39,0 µg/g 1994: 60,1 µg/g 1995/96: 101,1 µg/g
2	Gutekunst, Magiera, Teichert	1993	Erwachsene an 36 Orten in Deutschland	2094	Median 66 µg/g
3	Hampel R. Kühlberg et al.	1996	Erwachsene überregional in Deutschland	5932	Median 72,4 µg/g

4	Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund	1999	Jugendliche und Erwachsene in Deutschland	2500	Median 119 µg/g
5	Hampel et al.	1999	Kinder 6-12 J. Rostock	3065	Median: 148mg/l
6	Rendl et al.	2001	Schulkinder 7-17 J. in Deutschland	591	Median : 183 µg/g

4.5 Zusammenhang zwischen Jodmangel und autonomiebedingter Hyperthyreose

In Jodmangelgebieten haben mehr als 10% der Strumapatienten eine funktionelle Autonomie der Schilddrüse, während es in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung weniger als 1% sind. Die Häufigkeit der funktionellen Autonomien ist nicht sicher zu quantifizieren, da 90% der Patienten für eine längere Zeit euthyreot sind und klinisch nicht auffallen. (Emrich 1994).

Die folgende Synopsis von Studien zwischen 1978 und 1989 zeigt den Zusammenhang zwischen der Inzidenz von Hyperthyreosen und der Jodausscheidung in der Bevölkerung: In Jodmangelgebieten sind häufiger funktionelle Autonomien der Schilddrüse für das Auftreten einer Hyperthyreose verantwortlich als in Gegenden mit einer guten Jodversorgung.

Tab.7: Inzidenz der Hyperthyreose (pro 100.000/Jahr) im Vergleich zur Jodversorgung (Baltisberger et al. 1995)

Land	Zeitraum	Funktionelle Autonomie	M. Basedow	Jodausscheidung in g (/Tag oder/g Kr)
Schweiz	1978-1979	36,2	26,1	90
Dänemark	1987-88	21,6	14,8	55
Schweiz	1988-89	9,6	17,4	150
Neuseeland	1983-85	8,8	16,5	300
Schweden	1970-74	8,1	17,7	80
Island	1980-1982	3,1	19,7	325

Es liegen mehrere sorgfältig durchgeführte Studien aus der Schweiz vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe vor, Beobachtungen, die sich mittlerweile auch in Deutschland abzeichnen :

In Gebieten mit Jodmangel ist die Häufigkeit von Struma, von Adenomen und von Hyperthyreose viel höher. In Jodmangelgebieten I. und II. Grades beträgt die Autonomiehäufigkeit nach Joseph 40% und mehr, bei grenzwertigem Jodmangel 10% (Bauch 1998) und in Ländern mit ausreichender Jodversorgung 0,9 und 2 % (USA und Australien).

Die Wahrscheinlichkeit eine Hyperthyreose zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Schilddrüsenvolumen und autonomer Masse (Emrich 1994). Viele Autoren sprechen in diesem Zusammenhang von einem kritischen Volumen, d.h. das Volumen, ab dem eine manifeste Hyperthyreose entstehen kann. Dieses liegt bei normaler Jodzufuhr bei 5 ml autonomem Gewebe (Miller 1987). In der Studie von Joseph, 1988 haben im Beobachtungszeitraum von 15 Jahren 29% der Patienten eine Hyperthyreose entwickelt. Sandrock et al. 1993 stellte eine Hyperthyreoserate von 4,1% pro Jahr bei Patienten mit funktioneller Autonomie in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren fest.

Man beobachtete in Ländern mit einer konsequenten Jodidprophylaxe, wie der Schweiz - aber auch, dass die autonomiebedingte Hyperthyreosehäufigkeit nach Verbesserung der Jodversorgung rückläufig waren (Baltisberger et al. 1995). In Deutschland liegen zu dieser Entwicklung seit Mitte der 90er Jahre noch keine Studienergebnisse vor.

4.6 Paradoxe Hormonkonstellation: T4 im unteren Normbereich und TSH supprimiert

Der T3/T4 Quotient war in der Ulmer Gruppe statistisch signifikant erhöht. Für den FT4/FT3-Quotienten konnten wir keinen statistischen signifikanten Zusammenhang finden. Dies könnte an der geringen Fallzahl liegen bei N=8 Patienten.

Was sagt der T3/T4 Quotient aus? Da wir im Zähler ein niedriges T4 vorausgesetzt haben, so muss im Nenner, das T3 relativ zum T4 hoch sein. Wir

wissen, dass sich der Schilddrüsenstoffwechsel unter Jodmangelbedingungen in der Weise anpasst, dass mehr T3 als T4 produziert wird, um so jeweils ein Jodatome einzusparen (Jockenhövel und Olbricht 1993, Als und Rösler 1995). Dies geschieht vor allem durch periphere Dejodination. Da wir wissen, dass der T3/T4 Quotient unter Jodmangelbedingungen erhöht ist, vermuteten wir hier einen Zusammenhang:

Die Jodausscheidung betrug in dieser Gruppe in Ulm 89,42 µg/g Kreatinin (Median), 158,93 (Mittelwert) und in Würzburg 87,15 µg/g Kreatinin (Median), 878 µg/g (Mittelwert). Diese Werte waren etwas höher, unterschieden sich aber nicht signifikant von der Gesamtgruppe (Ulm: Median 63,36 µg/g, Mittelwert 152,47 µg/g ; Würzburg: Median 58,45 µg/g und Mittelwert 264,59 µg/g). Dass der Mittelwert jeweils weit über dem Median liegt, zeigt, dass unter den Patienten dieser Gruppe auch einige mit einer Jodkontamination waren, durch die Jodausscheidung erhöht ist.

Aber auch nach Ausschluss dieser Patienten konnte ein noch ausgeprägter Jodmangel als in der Gesamtgruppe hier nicht nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte sich auch in dieser Gruppe, wie in der Gesamtgruppe ein Jodmangel ersten Grades.

In dem erhöhten T3/T4-Quotienten sehen wir dennoch einen indirekten Indikator für einen intrathyroidalen Jodmangel.

4.7 Schilddrüsenvolumen und Adenomgröße

Das durchschnittliche Volumen der Schilddrüse bei unseren Patienten war etwa doppelt so groß wie das einer gesunden Schilddrüse: 41,15 ml (Median) und in Würzburg 50,50 ml (Median). Die Volumina in beiden untersuchten Kollektiven unterschieden sich wenig. Was die Adenomgröße angeht, fanden wir einen sehr deutlichen Unterschied zwischen dem autonomen Volumen der Untergruppe mit der paradoxen Hormonkonstellation und den übrigen Ulmer Patienten: Während bei der ersten Untergruppe das durchschnittliche autonome Volumen 1,8 ml betrug, kamen die übrigen Patienten nur auf 0,7 ml, d.h. weniger als die Hälfte.

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Struma und einer darin verborgenen funktionellen Autonomie. Nach Bähre et al., 1998 findet

sich bei einem Schilddrüsenvolumen >50 g in 77% der Fälle eine funktionelle Autonomie und bei einem Volumen zwischen 31 und 50 ml in 37% der Fälle. Bei etwa 90% der Patienten mit funktioneller Autonomie besteht laut Emrich 1994 auch eine Struma. Der Autonomiegrad einer Struma steigt mit ihrem Volumen und ihrer Nodizität.

In der vorliegenden Arbeit stellten wir eine besondere Laborkonstellation unter Patienten mit einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse vor. Diese Patienten (N=13) fielen auf durch einen erniedrigten TSH-Wert und gleichzeitig einen grenzwertig niedrigen T4-Wert auf. Der T3-Wert befand sich dabei im Normbereich. Eine derartige paradoxe Laborkonstellation war in der gelesenen Literatur bisher nicht erwähnt worden. Die Hypothese: „Es besteht ein Kausalzusammenhang zwischen der paradoxen Hormonkonstellation und einer besonders niedrigen Jodausscheidung.“, konnten wir durch die Statistik nicht bestätigen. Dagegen fanden wir bei diesen Patienten gegenüber dem Vergleichskollektiv deutlich größere funktionell autonome Regionen. Damit ergab sich für diese Patienten nach Emrich 1994 ein größeres Risiko, eine Hyperthyreose zu entwickeln, als für die übrigen Patienten.

Durch die vorliegende Studie lieferten wir weiterhin Indizien dafür, dass ein extremer Jodmangel das Krankheitsbild der funktionellen Autonomie bei der Struma nodosa ungünstig beeinflusst: In beiden Kollektiven fanden wir einen deutlich ausgeprägten Jodmangel und im Würzburger Kollektiv eine höheren FT3/FT4-Quotienten, der auch ein Indikator für ein Jodmangel ist. Die Patienten zeigten in beiden Kollektiven deutlich vergrößerte Schilddrüsen.

Was die Therapie der funktionellen Autonomie der Schilddrüse angeht, war bisher die geltende Auffassung, dass bei der funktionellen Autonomie wegen der Hyperthyreosegefahr eine Einschränkung der Jodzufuhr anzustreben wäre (Vidor et al. 1973). Erste Therapieversuche von Loos 2001 an dieser Patientengruppe mit Jodgaben von $100 \mu\text{g}$ pro Tag zeigten jedoch einen guten Erfolg: Er beobachtete einen Rückgang der hyperthyreoten Symptome und einem Anstieg des TSH bei 15 von 20 Patienten. Bei den übrigen 5 Patienten ergab sich klinisch und laborchemisch keine Veränderung. Bei keinem Patienten wurde mit dieser Joddosis eine Hyperthyreose ausgelöst. Wir sehen unsere Hypothese auch durch

die epidemiologische Entwicklungen in Ländern mit einer konsequenten Jodidprophylaxe, wie die Schweiz und Neu-Seeland, bestätigt: Die Verbesserung der Jodversorgung führte nach einigen Jahren zu einem deutlichen Rückgang der Prävalenz der funktionellen Autonomie (Als und Rösler 1995, Purves 1974).

Aus dem Kausalzusammenhang zwischen dem Jodmangel und der endemischen Struma sowie der funktionellen Autonomie der Schilddrüse ergibt sich somit ein neuer Therapieansatz bei der funktionellen Autonomie. Statt der bisher befürworteten absoluten Jodkarenz (Vidor et al. 1973) sollte das Gegenteil, nämlich eine Therapie mit niedrig dosiertem Jodid befürwortet werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen der Entstehung einer Struma, dem Jodmangel und der funktionellen Autonomie der Schilddrüse besteht ein epidemiologisch gesicherter Zusammenhang. Zielsetzung der Studie, in der zwei Kollektive von Patienten aus Jodmangelgebieten mit einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse (Ulmer Kollektiv: N=30, Würzburger Kollektiv N=73) verglichen wurden, war:

1. Ein besonderes Kollektiv mit einer paradoxen Hormonkonstellation bei einer funktionellen Autonomie exemplarisch herauszugreifen und zu beschreiben. Hier fiel ein grenzwertig niedriges T₄ (Thyroxin) und FT₄ (freies Thyroxin) auf, während das T₃ (Trijodthyronin) im mittleren Normbereich lag und das TSH (Thyroidea stimulating-hormone) supprimiert war. Ursächlich wurde hinter dieser Konstellation ein extremer Jodmangel vermutet. In der Literatur fand sich bisher keine Beschreibung eines solchen Patientenguts.

2. Es sollte des weiteren der bereits bekannte Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenhormonwerten, dem TSH, der Größe der Schilddrüse und der autonomen Adenome und der Jodausscheidung nachvollzogen werden. Dafür wurde als zusätzlicher Parameter die Jodausscheidung im Urin herangezogen.

Zu 1: Die Gruppe mit der paradoxen Hormonkonstellation (N=13 von 30) unterschied sich vom übrigen Kollektiv durch einen höheren T₃/T₄-Quotienten und durch durchschnittlich 2,3 mal größere autonome Adenome. Ein besonders ausgeprägter Jodmangel wurde nicht gefunden. Dies könnte auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen sein.

Zu 2: Jodausscheidung: Die Mediane lagen in beiden Kollektiven fast gleich: Ulm 63 µg/g, Würzburg 64 µg/g. Von den Ulmer Patienten hatten 87% und von den Würzburger Patienten 93% einen Jodmangel nach den WHO-Kriterien (WHO=Weltgesundheitsorganisation) Jod/Kreatinin <150 µg/g. TSH: In beiden Kollektiven lag das TSH in einem niedrigen Bereich. In Ulm lag der Median bei 0,12 und in Würzburg bei 0,20 mU/l. Ein niedriges TSH ist pathognomonisch für die funktionelle Autonomie. Deshalb ist die TSH-Bestimmung zum Ausschluss einer funktionellen Autonomie ein gängiges Verfahren. Schilddrüsenvolumen: Das durchschnittliche Volumen der Schilddrüse unserer Studienpatienten war mit 41,15 ml etwa doppelt so groß wie das einer gesunden Schilddrüse. Die Volumina waren in beiden Kollektiven ähnlich.

Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern und der Jodausscheidung: FT4: In der Würzburger Gruppe fand sich eine direkte Korrelation zwischen Gesamt-T4 bzw. FT4 und der Jodausscheidung. Dieser Zusammenhang war deutlich. In der Ulmer Gruppe wurden keine statistisch signifikanten Korrelationen gefunden. Gründe für die fehlenden signifikanten Ergebnisse könnten folgende sein: Die Mehrzahl der Patienten mit funktionellen Autonomen ist über längere Zeit euthyreot. Das heißt, die peripheren Hormonwerte T4, FT4, T3 und FT3 (freies T3) zeigen nur geringe Schwankungen innerhalb des Normbereichs. Die niedrige Fallzahl des Ulmer Kollektivs, die unterschiedlichen Labormethoden und Einheiten aber auch die einmalige Messung der Jodausscheidung im Urin, die tageszeitlichen Schwankungen unterliegt, könnten weitere Ursachen darstellen. Dagegen ist der T3/T4- bzw. FT3/FT4-Quotient gegenüber der Betrachtung der einzelnen peripheren Hormonwerte weniger störanfällig.

Im Würzburger Kollektiv bestand zwischen der Jodausscheidung und dem FT3/FT4-Quotient ein deutlicher direkter Zusammenhang d.h. je niedriger die Jodausscheidung, desto niedriger war auch der FT3/FT4-Quotient. In der Ulmer Gruppe konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden.

Dieses Ergebnis entspricht nicht der Literatur, denn erwartungsgemäß ist der T3/T4-Quotient in Jodmangelgebieten höher als in Nicht-Jodmangelgebieten. Die Erklärung: Das Würzburger Kollektiv zeigt einen hohen Anteil (40%) an Individuen mit einem grenzwertig hohen T4 und supprimiertem TSH. Auch der FT3/FT4-Quotient ist höher als in Ulm. Es handelt sich dabei jedoch nur um eine Momentaufnahme, nämlich Patienten mit einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse in einem Jodmangelgebiet am Rande einer hyperthyreoten Entgleisung. In dieser Phase kann man auch einen scheinbar direkten Zusammenhang zur Jodausscheidung beobachten.

Als entscheidende Ergebnisse unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Ulmer Gruppe mit der paradoxen Hormonkonstellation (N=13) im Vergleich zum übrigen Kollektiv (N=30) durch einen höheren T3/T4-Quotienten und 2,3 mal größere autonome Adenome gekennzeichnet war. Ein deutlicherer Jodmangel als im Gesamtkollektiv konnte in dieser Gruppe nicht nachgewiesen werden. Der erhöhte T3/T4 Quotient kann jedoch als ein Indikator für einen deutlichen Jodmangel angesehen werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) **Allanic H, Guilhem I, Maugendre D:** Is Thyroid hormone useful in the prevention of nodular recurrence after hemithyroidectomy? *Ann Endocrinol (Paris)* 54: 286-290 (1999)
- 2) **Als C, Helbling A, Peter K, Haldimann M, Zimmerli B, Gerber H:** Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot urine samples in adults and children. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1367-1369 (2000)
- 3) **Als C, Rösler H:** Toxische Adenome in der Schilddrüse werden seltener in Bern. *Schweiz Med Wochenschr* 125: 1495-1499 (1995)
- 4) **Andersen S, Pedersen KM, Bülow Pedersen I, Laurberg P:** Variations in urinary iodine excretion and thyroid function. A 1- year study in healthy men *Eur J Endocrinol* 144: 461-463 (2001)
- 5) **Bähre M, Hilgers R, Lindemann C, Emrich D:** Physiological aspects of the thyroid trapping function and its suppression in iodine deficiency using ^{99m}perchnetate. *Acta Endocrinol Copenh* 115: 175-182 (1987)
- 6) **Bähre M, Hilgers R, Lindemann C, Emrich D:** Thyroid autonomy: sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy. *Acta Endocrinol Copenh* 117: 145-153 (1988)
- 7) **Baltisberger BL, Minder CE, Bürgi H:** Decrease of incidence of Toxic Nodular Goiter in the Region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 132: 546-549 (1995)
- 8) **Bauch K:** Epidemiology of functional autonomy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106 Suppl 4: 16-21 (1998)
- 9) **Bauch K, Neser F, Ortweiler W:** Schilddrüse - Lexikalisches Kompendium der Medizin. Aesopus, Basel. *Seiten 101 und 234* (1994)
- 10) **Becker W, Börner Th, Rendl J:** Ist ein TSH-Screening zur Diagnose oder zum Ausschluss der funktionellen Autonomie der Schilddrüse sinnvoll? *Nucl Med Stuttg* 31: 132-136 (1992)

- 11)Belge G, Roque L, Thode B, Fonseca E, Soares J, Clode A, Bartnitzke S, Castedo S, Bullerdiel J:** Zytogenetische Veränderungen bei benignen Schilddrüsenhyperplasien und Adenomen korrelieren mit der Histologie. *Verh Dtsch Ges Path* 81: 151-156 (1997)
- 12)Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP., Scriba PC:** Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr* 106: 1338-1340 (1981)
- 13)Delange F.** Adaptation to iodine deficiency during growth (Etiopathogenesis of endemic goitre and cretinism). *Paediatric and Adolescent Endocrinology* . Basel: Karger 14: 295-326 (1985)
- 14)Derwahl M:** Molekulare Aspekte in der Pathogenese von Knoten und Adenomen der Schilddrüse. *Schweiz Med Wochenschr* 124: 1613-1618 (1994)
- 15)Dumont JE, Lamy F., Roger P, Maenhaut C:** Physiological and Pathological Regulation of Thyroid Cell Proliferation and Differentiation by Thyrotropin and Other Factors. *Physiol Rev* 72: 667-697 (1992)
- 16)Dunn JT, Medeiros-Neto GA:** Endemic goitre and cretinism: continuing threats to world health. Pan American Health Organisation. *WHO Scientific Publication* 292: 1-195 (1974)
- 17)Emrich D:** Funktionelle Autonomie der Schilddrüse. *Nucl Med Stuttg* 33: 263-267 (1994)
- 18)Emrich D, Karkavitsas N, Facorro U, Schrnbrand P, Schreivogel I, Schicha H, Dirks H:** Influence of increasing iodine intake on thyroid function in euthyroid and hyperthyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 1236-1241(1982)
- 19)Gaertner R:** in Köbberling/Pickadt: Pathophysiologie und Definition des Krankheitsbildes. *Struma*. Springer, Berlin: Seiten 7-13 (1990)
- 20)Gerber H, Studer H, von Grunigen C:** Paradoxical effects of thyrotropin on diffusion of thyroglobulin in the colloid of rat thyroid follicles after long term thyroxine treatment. *Endocrinology* 116: 303-310 (1985)
- 21)Grehn S, Steidle B, Seif FJ:** Changes in thyroid function following iodine-containing contrast administration in patients in an endemic goitre area. *Fortschr Geb Roentgenstr* 135:151-156 (1981)

- 22)Hampel R, Kuhlberg T, Zollner H, Klinke D, Klein K, Pichmann E, Kramer A:** Current state of alimentary iodine deficiency in Germany. *Z Ernaehrungswiss* 35: 2-5 (1996)
- 23)Jockenhövel und Olbricht:** Fragen und Antworten zur Epidemiologie und Ätiologie der Struma. *Innere Medizin* 48: 565-574 (1993)
- 24)Joseph K:** Diagnostik und Therapie der funktionellen thyroidalen Autonomie. *Acta Med Austriaca* 17/19 Sonderheft 1: 47-53 (1988)
- 25)Keck FS, Loos U:** Peripheral autoregulation of thyromimetic activity in man. *Horm Metab Res* 20:110-114 (1988)
- 26)Loos U, Bolsun I:** Quality of life of patients with compensated autonomous adenoma in an iodide deficient area is increased by iodide substitution. *J Endocrinol Investigation* 24 Suppl.: 120 (2001)
- 27)Luft FC:** Toxic thyroid adenoma and toxic multinodular goiter. *J Mol Med* 78: 657-660 (2001)
- 28)Meng W, Scriba PC:** Jodversorgung in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 99: A2560-A2564 (2002)
- 29)Miller J M** Kritischer Adenomdurchmesser prädestiniert zur Hyperthyreose. *Clin Endocrinol Metab* 77: 1 (1987)
- 30)Nicoloff JT, Lumm SMC, Spencer CA, Morris R, Loos U, Wartofsky L:** Peripheral Autoregulation of Thyroxine to Triiodothyronine Conversion in Man. *Hormone and Metabolic Research Suppl. Series* 14: 74-78 (1983)
- 31)Olbricht T, Hoff HG:** Factors affecting thyroid gland volume. A contribution to the epidemiology of struma. *Med Klin* 83: 279-284 (1988)
- 32)Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, DumontJ, Vassart G:** Somatic mutations in the Thyreotropin receptor Gene cause hyperfunctioning thyroid Adenomas. *Nature* 365: 649-651 (1993)
- 33)Peter HJ, Gerber H, Studer H, Smeds S:** Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. A study on growth and function of thyroid tissue transplanted onto nude mice. *J Clin Invest* 76: 1992-2002 (1985)
- 34)Peter HJ, Studer H. Groscurth P:** Autonomous growth, but not autonomous function, in embryonic human thyroids. A clue to

- understanding autonomous goitre growth? *J Clin Endocrinol Metab* 66: 968-997 (1988)
- 35) Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B:** Schilddrüsenerkrankungen Diagnose und Therapie. 3. Aufl., Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH
Seiten: 140, 172, 174, 175, 250 (1997)
- 36) Purves HD:** The aetiology and prophylaxis of endemic goiter and cretinism. *New Zeal Med J* 80: 477-479 (1974)
- 37) Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E:** Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr* 53: 401-407 (1999)
- 38) Reinhardt T, Hogerle M, Trupkovic T, Krause TM, Moser E:** 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: 1475-1481 (1998)
- 39) Reinwein D, Benker G, Jockenhövel G:** Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel. 4. Aufl., Thieme-Verlag, Seite 24 (2000)
- 40) König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusner H:** Klinische Aspekte der Hyperthyreose in Gebieten unterschiedlicher Jodversorgung Ergebnisse einer europäischen prospektiven Studie. *Schweiz Med Wochenschr* 117: 1245-1255 (1987)
- 41) Rendl J, Juhran N, Reiners C:** Thyroid volumes and urinary iodine in German schoolchildren. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109: 8-12 (2001)
- 42) Rendl J., Seybold S. Börner W:** Urinary Iodine Determined by Reversed – Phase HPLC with Electrochemical Detection. *Clin Chem* 40: 908-913 (1994)
- 43) Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D:** Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol Copenh* 128: 51-55 (1993)
- 44) Schaller U, Moser E, Hölzel D, Engelhardt D:** Follow-up of untreated solitary compensated autonomous thyroid adenomas. *Acta Endocrinol Suppl.:* S32-33 (1989)
- 45) Sherwin JR, Tong W:** The actions of iodine and TSH on thyroid cells showing a dual control system for the iodine pump. *Endocrinology* 4: 1465-1474 (1974)

- 46)Spelsberg F, Negele T:** Karrikatur aus „Simplicissimus“ 1925. *Die Schilddrüse. Wort und Bild Verlag, 1. Auflage, Seit. 35 (1997)*
- 47)Studer H, Peter HJ, Gerber H:**
 Natural Heterogeneity of Thyroid cells: the Basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev* 10: 125-135 (1989)
- 48)Studer H, Kohler H, Bürgi H:** Iodine deficiency.: in Greer MA, Solomon DH: *Handbook of physiology. Baltimore: Williams and Wilkins: „Tierversuche an Mäusen“ 303-328 (1974)*
- 49)Studer H:** Der Kropf: vom Epiphänomen des Jodmangels zum benignen Tumor. *Schweiz Med Wochenschr* 125: 1379-1387(1995)
- 50)Tseng Y-C L, Lahiri S, Jackson S, Burman KD, Wartofsky L:** Endothelin Binding to Receptors and Endothelin Production by Human Thyroid Follicular Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 76:156-161(1993)
- 51)Trülzsch B, Krohn K Wonerow P, Chey S, Holapfel H-P, Ackermann F, Führer D, Paschke R:** Detection of TSH receptor and Gs-alpha mutations in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis. *J Mol Med* 78: 684-691 (2001)
- 52)Vidor GI, Stewart JC, Wall JR, Wangel A, Hetzel BS:** Pathogenesis of iodine-induced thyreotoxicosis. Studies in Northern Tasmania *J Clin Endocrinol Metab* 37: 901-909 (1973)
- 53)Wolff J:** Transport of iodine and other anions in the thyroid gland. *Physiol Rev* 44: 45-57 (1964)
- 54)Xu F, Sullivan K, Houston R, Zhao J, May W, Maberty G:** Thyroid volumes in US and Bangladeshi schoolchildren - comparison with European schoolchildren. *Eur J Endocrinol* 140: 498-504 (1999)

7.1 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. U. Loos für die Überlassung des Promotionsthemas und für seine kontinuierliche Betreuung, besonders für sein Wohlwollen und seine Geduld,

Herrn Professor Rendl, Nuklearmedizin, früher in Würzburg tätig, mittlerweile in Karlsruhe, der ganz ohne Eigeninteresse seine Patientendaten über das Würzburger Kollektiv zur Verfügung gestellt hat,

dem Laborteam des Schilddrüsenlabors, der Schilddrüsenambulanz und den Damen aus dem Archiv der medizinischen Klinik des Oberen Eselsbergs, für ihre Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung,

meinen lieben Eltern, ohne die ich nicht wäre, was ich heute bin, besonders für ihre moralische und finanzielle Unterstützung während meines Studiums,

meinem unvergleichlichen Ehemann Andreas Unger, der mich immer wieder motiviert hat, die Arbeit fertigzustellen,

und nicht zuletzt meinem Freund Sönke Schönauer, der mir mit der statistischen Auswertung behilflich war.

7.2 LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Unger (geb. Thoma)
Vorname: Timea Elisabeth
Geburtsdatum/ort: 29.03.72 Sathmar/Rumänien

Anschrift: Geibelstr.16
50931 Köln
0221/2828961

Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

1979-1984 Deutsche Grund- und Gesamtschule in
Sathmar/Rumänien
1984-1991 Gymnasium Weingarten
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

1991-1998 Medizinstudium an der Universität Ulm
Abschluss: Staatsexamen Humanmedizin

Praktisches Jahr:

04/1997-04./1998 Innere Medizin und Hals-, Nasen-, Ohren-
heilkunde im Bundeswehrkrankenhaus
Ulm
Chirurgie am Universitätskrankenhaus
der MEDUNSA in Pretoria/ Rep.
Südafrika

Weiterbildung :

seit 09/1998 in der Weiterbildung zur Hals-, Nasen-,
Ohrenärztin, zur Zeit tätig in der HNO-
Klinik Mönchengladbach bei Prof. Vollrath

Köln, 08.10.2004

