

Aus dem Funktionsbereich Endokrinologie
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. W. Meng)
der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
(Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. S. Felix)
im Zentrum für Innere Medizin
(Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kraatz)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Strumawachstum; Größenentwicklung und funktionelle Relevanz
von autonomen Schilddrüsenknoten**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
1999

vorgelegt von:
Michael Kirsch
geb. am: 25.06.1970
in: Greifswald

Dekan: Prof. Dr. med. dent. R. Biffar

1. Gutachter: Prof. Dr. med. W. Meng

2. Gutachter: Prof. Dr. med. W. Becker

Raum: Hörsaal HNO-Uniklinik Greifswald

Tag der Disputation: 4. April 2000

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungen	III
1 Einleitung.....	1
2 Aufgabenstellung.....	10
3 Material, Patientengruppen und Methoden.....	11
3.1 Patientengruppen zur Knotengrößenentwicklung	11
3.1.1 Kurzzeitverläufe, Differenzmessungen (Gruppe A).....	11
3.1.2 Langzeitverläufe, Endpunktmessungen (Gruppe B)	13
3.2 Gruppenbildung bei Schilddrüsenknoten	15
3.3 Autonomie und Schilddrüsenfunktion nach Jodbelastung	15
3.4 Reproduzierbarkeit von Ultraschallmessungen.....	16
3.5 Schilddrüsenhormone, TSH, Antikörper	16
3.6 Szintigraphie	17
3.7 Sonographie	18
3.8 Klinische Symptome	18
3.9 Berechnungen	19
4 Ergebnisse.....	21
4.1 Kurzzeitverläufe (Gruppe A)	21
4.1.1 Wachstumsraten von Schilddrüsen und Schilddrüsenknoten	21
4.1.2 Knotengröße und Schilddrüsenhormone bei Autonomie	28
4.2 Langzeitverläufe (Gruppe B).....	30
4.2.1 Knotengröße und Änderung im Zeitverlauf	30
4.2.2 Thyreoidale Tc – Aufnahme (TcTU).....	33
4.3 Autonomie und Schilddrüsenfunktion nach Jodbelastung	34
4.4 Klinische Symptome und Schilddrüsenparameter	36
4.5 Reproduzierbarkeit von Ultraschallmessungen.....	38
5 Diskussion	40

5.1	Wachstumsraten von Schilddrüsen und Schilddrüsenknoten	40
5.2	Autonomievolumen und funktionelle Relevanz	44
5.3	Autonomie und Schilddrüsenfunktion nach Jodbelastung	46
5.4	Klinische Symptome und Schilddrüsenparameter	47
6	Schlußfolgerungen.....	48
7	Zusammenfassung	50
8	Literatur	52
9	Eidesstattliche Erklärung	59
10	Lebenslauf	60
11	Danksagung	62
12	Thesen.....	64

Abkürzungen

A	Autonomie
aad	dekompensiertes autonomes Adenom
aak	kompensiertes autonomes Adenom
aam	multifokale Autonomie
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
DKDP	Differenz des Knotendurchmessers in Prozent
DKDPPA	Differenz des Knotendurchmessers in Prozent per annum
DKVP	Differenz des Knotenvolumens in Prozent
DKVPPA	Differenz des Knotenvolumens in Prozent per annum
Dm	Durchmesser
DVOLP	Differenz des Schilddrüsenvolumens in Prozent
DVOLPPA	Differenz des Schilddrüsenvolumens in Prozent per annum
fT4	freies Thyroxin
Hy	Hyperthyreose
IRMA	Immuno-Radiometrischer Assay
KD	Knotendurchmesser
kk	kalter Knoten
KV	Knotenvolumen
n	Anzahl
po	postoperativ
RIA	Radio-Immuno-Assay
SD	Schilddrüse
Sz	Szintigraphie
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TcTU	99m – Technetiumuptake der Schilddrüse
TcTUs	99m – Technetiumuptake der Schilddrüse unter Suppression

TPO-AK	Thyreoidale Peroxidase-Antikörper
TSH	Thyreoidastimulierendes Hormon
TSH-R-AK	TSH-Rezeptor-Antikörper
US	Ultraschall
VK	Variationskoeffizient
Vol	Volumen
vs	versus
wk	warmer Knoten

1 Einleitung

Ein diagnostisches Paradoxon ist Mitanklaß für diese Arbeit:

Die Strumadiagnostik wird durch Ultraschall und sensitive TSH-Messung erheblich vereinfacht, gleichzeitig ist der Strumaknoten (als Zufallsbefund) häufiger ein diagnostisches Problem, ein „Sandkorn im diagnostischen Getriebe“, besonders in der Akutdiagnostik mit jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln.

Als mögliche Autonomie stellen Strumaknoten bei Jodbelastung ein Gefahrenpotential dar, das zu weiterer diagnostischer Abklärung, zu Kurzzeitprophylaxe/-Therapie oder eventuell zu einer definitiven Schilddrüsenthherapie und Verschiebung der Kontrastmittel-Diagnostik zwingt. Ähnliche Indikatorwirkung kann ein unerwartet supprimierter TSH-Wert haben. Wird eine Notfall-Kontrastmittel-Diagnostik unter Schilddrüsen-Blockade durchgeführt, verlagert sich das diagnostische und therapeutische Problem Strumaknoten auf den nachbetreuenden Arzt. Die vorliegende Arbeit sucht nach Fingerzeigen, die obige Entscheidungsprozesse erleichtern helfen.

Geschichtliches

Courtois entdeckte 1811 das Element Jod. Bereits 1820 führte Coindet eine Jodlösung zur Behandlung von Strumen ein und beschrieb 1821 als deren Nebenwirkung das Auftreten einer hyperthyreoten Symptomatik bei einigen Patienten. Das erste epidemische Auftreten dieses sogenannten Jod-Basedow wurde nach Einführung jodprophylaktischer Maßnahmen in den USA in den 20er Jahren beobachtet (Kohn 1976) und wiederholte sich in den 60er Jahren nach der Jodierung des Brotes in Tasmanien sowie nach Verwendung jodhaltiger Desinfektionsmittel in Molkereibetrieben. Es fiel auf, daß Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose keine Augensymptome aufwiesen. Plummer grenzte 1913 aufgrund histologischer Kriterien den Morbus Basedow von einer derzeit als nichtimmunogene Hyperthyreose bezeichneten Form ab. In das

angloamerikanische Schrifttum ging diese als „toxic nodular goiter“ oder als „Plummer`s disease“ ein. Goetsch beschrieb 1918 das autonome Adenom, das Cope et al. 1947 erstmals in vivo nachweisen konnten. Etwa 20 Jahre danach hat Miller in autoradiographischen Untersuchungen von Knotenstrumen eine im Vergleich zur Umgebung erhöhte Jodaufnahme von Knotenanteilen zeigen können (Miller 1964, 1970). Die Arbeitsgruppe um Studer (1978) differenzierte die verschiedenen Formen der nichtimmunologisch bedingten funktionellen Autonomie der Schilddrüse und konnte nachweisen, daß sich in Knotenstrumen einzelne Zellen oder Zellgruppen sowohl hinsichtlich der Funktion als auch des Wachstums deutlich von den übrigen Zellen unterscheiden (Studer 1978). Bis heute bleibt jedoch die genaue Ätiologie und Pathogenese weitgehend ungeklärt.

Ätiopathogenese

Funktionell autonomes Schilddrüsengewebe unterliegt nicht der hypophysären Regulation durch TSH, was dem normalen Schilddrüsengewebe eine Adaptation an eine Jodbelastung ermöglicht; sowohl die Jodaufnahme als auch die Hormonsynthese und -inkretion der autonomen Zellen sind unabhängig vom Bedarf des Körpers. Funktionell autonome Follikel kommen auch in der gesunden Schilddrüse vor. Sie können Ursprung autonomer Adenome sein, aber auch andere Mechanismen sind wirksam. Die molekularen Ursachen der funktionellen Autonomie und der Knotenentstehung sind noch nicht geklärt (Meng 1997). Mögliche Ursachen einer funktionellen Autonomie sind aktivierende Mutationen des TSH-Rezeptor- oder des Gs-alpha-Gens. Diese Mutationen führen zu einer permanenten Aktivierung des cAMP-Stoffwechselweges in der Schilddrüsenzelle und in der Folge zu einer vermehrten Schilddrüsenhormonproduktion (Derwahl 1998, 1996). Auch ein Einfluß auf das Wachstum der autonomen Adenome wird vermutet (Derwahl 1999, Parma 1993, Van Sande 1995). Das Auftreten dieser somatischen Mutationen wird offensichtlich durch Jodmangel begünstigt, da Schilddrüsenknoten in Jodmangelgebieten insgesamt sehr viel häufiger sind als in Ländern mit hoher Jodidaufnahme, wie z.B. Japan oder den USA (Takeshita 1995,

Djuh 1996). Als weitere Ursachen einer funktionellen Autonomie kommen eine monoklonale Proliferation präexistenter autonomer Zellen mit Wachstumsvorteil und eine polyklonale Proliferation mit Prädominanz autonomer Zellen mit hoher funktioneller Kapazität (polyklonale autonome Adenome) in Frage (Meng 1997). In Abhängigkeit von der Menge autonomen Gewebes, seiner spezifischen Aktivität und der Höhe des aktuellen Jodangebots ergibt sich peripher eine Euthyreose, eine latente oder eine manifeste Hyperthyreose (Meng 1997).

Autonomie

Im Jodmangelgebiet Bundesrepublik stellt die Struma mit Euthyreose die häufigste Schilddrüsenerkrankung dar. Ihre Diagnostik und Therapie wird dadurch erschwert, daß sich in ihr vermehrt funktionell autonome Follikelepithelien entwickeln können. Nach dem szintigraphischen Bild unterscheidet man makroskopisch eine unifokale, multifokale und disseminierte Anordnung. Ob dieser Anordnung eine pathogenetische Bedeutung zukommt, ist nicht geklärt. Die Menge der autonomen Follikelepithelien (autonomes Volumen) bestimmt entscheidend die funktionelle Ausprägung der Autonomie und damit das Risiko der Hyperthyreoseentstehung. Zahlen zur Prävalenz der funktionellen Autonomie reichen von 0,9% bei nicht selektierten Schilddrüsenpatienten aus Regionen mit ausreichender Jodversorgung bis zu 15% (Reinwein 1986, Hamburger 1980, Becker 1986, Pickardt 1987) in Jodmangelgebieten. Man schätzt, daß in der Bundesrepublik die Häufigkeit einer funktionellen Autonomie in Jodmangelstrumen 10 bis 20% beträgt (Bähre 1988, Becker 1986, Emrich 1985, Joseph 1991). Dies beträfe bei einer Strumaprävalenz von bis zu 30% (Meng 1994) bei Erwachsenen über 20 Jahren 1,9 bis 3,8 Millionen Strumaträger (Emrich 1998). Die spontane Hyperthyreoseinzidenz bei unifokaler Autonomie liegt unter 5% (Sandrock 1993, Schaller 1991). Jodsupplementierung bei endemischem Jodmangel sowie Medikamente können das spontane Hyperthyreoserisiko um den Faktor 1,5 bis 3 erhöhen (Beckers 1985, Trautmann 1998).

In Hinblick auf die durch das Hyperthyreoserisiko bedingte unterschiedliche Therapiestrategie ist nicht nur die Erkennung, sondern auch die Abschätzung des Ausmaßes einer funktionellen Autonomie von entscheidender Bedeutung.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer funktionellen Autonomie nimmt mit Lebensalter, Strumavolumen und Nodularität zu (Becker 1992, Becker 1986, Emrich 1985, Emrich 1978, Hillenhirchs 1999), ohne daß diese als Einzelparameter zur Erkennung und Abschätzung des Schweregrades ausreichen. Auch die Sonographie als einfaches morphologisches Diagnostikverfahren ist hierzu nicht in der Lage (Becker 1986, Hillenhirchs 1999). Die Bestimmung des basalen TSH und der TRH-Test als einfache Suchverfahren weisen im Vergleich zur quantitativen Szintigraphie unter Suppression (TcTUs) eine niedrigere Sensivität und Spezifität auf (Becker 1992, Hillenhirchs 1999, Joseph 1980, Müller-Brand 1983, Reiners 1989, Ribka 1985).

Die Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone im Blut ist meist normal. Leicht erhöhte Werte bei klinischer Euthyreose, die bis zu 20% auftreten (Hillenhirchs 1999, Joseph 1980, Reiners 1989, Ribka 1985), weisen auf ein erhöhtes Hyperthyreoserisiko hin. Das Verfahren der Wahl zur Erkennung einer funktionellen Autonomie in der euthyreoten Phase und zur Abschätzung ihres Schweregrades ist die quantitative Szintigraphie unter Suppressionsbedingungen (Joseph 1994, Joseph 1991). Nachdem gezeigt wurde, daß das Hyperthyreoserisiko bei einem TcTUs von 2,0% anzusteigen beginnt und bei einem Wert von 4% über 90% der Patienten hyperthyreot werden oder sind (Emrich 1993), sollte man ab einem TcTUs von 3% eine definitive Therapie durchführen (Emrich 1998). Eine stark eingeschränkte TSH-Reserve und Hormonkonzentrationen im oberen Normbereich oder darüber sollten als zusätzliche Kriterien herangezogen werden.

Der Anteil von Strumapatienten in der euthyreoten Phase hierfür wird mit etwa 20% eingeschätzt (Hillenhirchs 1999). Weiterhin wird die Therapieentscheidung durch die Faktoren Lebensalter, zunehmende Morbidität und erhöhte

Wahrscheinlichkeit einer Applikation jodhaltiger Kontrastmittel oder Medikamente beeinflusst.

Bei dem weitaus größeren Anteil euthyreoter Strumapatienten mit funktioneller Autonomie leichteren Grades ist das Vorgehen weitgehend unklar. Da nur wenige Angaben zur spontanen Entwicklung von Strumen (Größenentwicklung/Autonomiezunahme) vorliegen, ist die Entscheidung zwischen abwartender Haltung, medikamentöser Therapie oder früher definitiver Therapie schwierig.

Struma-/Knoten-Verlaufsentwicklung

Es gibt es wenig exakte Daten über die Verlaufsentwicklung von Strumaknoten. Exakte Untersuchungen mit Größenmessungen und Volumenberechnungen wurden erst durch die verbreitete Ultraschallanwendung im letzten Jahrzehnt ermöglicht, zuvor mit eingeschränkter Aussage durch Flächenmessungen im Szintigramm. Studien über das Wachstumsverhalten von Knoten überblicken daher nur kurze Zeiträume oder sind Schätzungen nach Einzeitmessungen.

In Tabelle 1.1 sind relevante Literaturangaben zur Struma-/Knotengrößendiagnostik und -verlaufsuntersuchung chronologisch mit den angewandten Methoden, Untersuchungszahlen und wesentlichen Aussagen aufgelistet.

Tabelle 1.1: Literaturübersicht zu Struma-/Knotengrößendiagnostik/Verlaufsuntersuchungen

Autor	Jahr	Kurzthema/ Methoden	n	Mo- nate	Ergebnisse
Date	96	Rezidivstrumen/ US, Thyreoglobulin	31	156	-Korrelation SD-Vol – Tg -SD-Vol - Variation 5% (intraindividuell)
Rzepka	94	Rezidivstruma nach T4-Prophylaxe/ US	104	77	-Rezidivrate unter Jod reduziert -SD-Vol-Zunahme mit und ohne Behandlung ohne signifikante Unterschiede -keine Korrelation SD-Vol-Zunahme - Dauer, initiales Vol, Alter -T4-Prophylaxe reduziert die po Rezidivrate
Joseph	94	A-Vol – Schätzung/ Sz, US	131		-lineare Korrelation TcTUs – A-Vol (A-Vol = 2,88TcTUs + 0,09) -Trend A-Vol - SD-Hormone -kritisches A-Vol = 8-12 ml (2,8 cm A-Dm)
Sandrock	93	A-Langzeitverlauf/ US, Sz	389	53	-Hyperthyreoserate 4-10%/Jahr -Trend A-Vol - TT3, TRH -kein Parameter prädiktiv
Rieu	93	Knotenstrumen/ US, Hormone	20		-Korrelation Knoten-Anzahl - TSH, TT3 und fT4 -keine Korrelation US-Daten – SD-Hormone
Emrich	93	A-Vol-Bestimmung/ Sz, US	153		-Korrelation TcTUs – A-Vol (r = 0,93) -A-Vol = 5TcUs(TcU)+0,6 ml -Korrelation A-Vol – fT3 -kritisches A-Vol = 16 ml, Basis-A-Vol = 2,2 ml
Kuma	92	Solitärknotenverlauf/ Palpation initial, US	85	180	-37% Knoten < 3 cm, 63% > 3 cm -Verlauf: 19% größer, 47% unverändert, 20% kleiner, 5% verschwunden
Reverter	92	Solitärknotenverlauf/ US (3x)	40	11	-Knoten-Dm ohne Medikation von 2,8 auf 2,7 cm -Knoten-Dm unter T4 von 2,6 auf 2,5 cm -keine Unterschiede
Schaller	91	aak-Spontanverlauf/ Sz-Fläche (2x)	58	46	-Größenzunahme von 4,6 auf 7,1 qcm -teilweise Dekompensation -bei aad T4-, T3-Anstieg -Hyperthyreoserate = 19% (4,1%/Jahr)
Berghout	90	SD-Vol, Knoten, Funktion/ US	102	42	-Korrelation SD-Vol – Entwicklungszeit, Alter -inverse Korrelation SD-Vol – TSH -4,5% SD-Wachstum/Jahr
Zemella	89	A-Spontanverlauf/ Halsumfang, (US)	90	32	-A-Dm < 2,5 cm keine Hyperthyreose -Wachstumstrend nur bei aad (im Verlauf abnehmend) -Hyperthyreoserate = 5% (2,2%/Jahr) -kritisches A-Vol = 2,5 cm
Heinze	87	A, Radiojodtherapie/ Sz, Palpation	217	86	-A- und SD-Vol-Zunahme mit Alter -aam>aad>aak
Wiener	86	A-Verlauf, spontan/ Sz	74	106	-A-Entwicklung langsam -Hyperthyreoserate 16% nach 8 Jahren (2%/Jahr)
Becker	86	A-Diagnostik/ Sz, US	526		-aak-Vol~6 ml, aad-Vol~12 ml -A-Vol<1 ml immer euthyreot, >18 ml 88% hyperthyreot

Knotenverlaufsuntersuchungen werden vor allem durch das langsame Wachstum erschwert. Intraindividuelle Ultraschallverlaufsuntersuchungen über Jahre liegen deshalb nur spärlich vor oder gehen von ungenaueren Schätzungen des Ausgangszustandes (vor Jahren) aus (siehe Tabelle 1.1). Zum Vergleich müssen Knotengrößenentwicklungen zeitbezogen (zumeist auf 1 Jahr) werden, was wiederum Fehler beinhaltet.

Ähnliche Probleme sind jedoch auch bei der Wachstumsbeurteilung nichtthyreoidaler Tumoren bekannt.

Wachstum nichtthyreoidaler Tumoren

Die Wachstumsdynamik der benignen Tumoren ist wohl wegen der nur geringen Progredienz und häufig fehlender klinischer Relevanz kaum untersucht (Tabelle 1.2) und bietet im Vergleich zu Wachstumsprozessen der Schilddrüse wenig Hilfe.

Tabelle 1.2.: Literaturübersicht Tumorwachstum

Autor	Jahr	Kurzthema/Methoden	n	Ergebnisse
Fournier	94	Mammakarzinoms/ Mammographie, 2-3x in 2 Ebenen	448	-Tumorwachstum anfangs exponentiell -später verlangsamt -von 2 auf 10 mm in 5 Jahren (1-74)
Schotterl	88	Malignes Melanom Lungenmetastasen/ Röntgenmorphometrie	28	-Tumorverdopplungszeit 65 (9-298) Tage (unter Annahme exponentiellen Wachstums)
Hackl	86	Hamartomen der Lunge/ Operationspräparat, Altersvergleich	89	-Tumorverdopplungszeit 3,5 Jahre -Tumor-Dm-Verdopplungszeit bei 20 mm 14 Jahre (große Streuung)

Einfache mathematische Wachstumsmodelle sind oft nur anwendbar, wenn keine signifikanten Zelluntergänge auftreten, also im initialen Tumorstadium (Cowan 1987). Wird eine regelmäßige Teilung aller Tumorzellen ohne „ruhende“ Zellen und Zelluntergänge unterstellt, erwartet man ein exponentielles Wachstum, d. h. die Zunahme des Tumolvolumens erfolgt stets volumenproportional zur vorhandenen Tumormasse. Dieses Modell steht jedoch nicht im Einklang mit einer Vielzahl experimenteller und klinischer Studien, die nahelegen, daß die Wachstumsrate von

Tumoren mit steigender Tumorgroße abnimmt. Tierexperimentelle Untersuchungen, z.B. an schnellwachsenden Mäusetumoren, ergaben in der Regel eine mit zunehmender Größe exponentiell abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit. Logistische Kurven und Gompertz-Kurven werden in der Biologie am häufigsten zur Beschreibung abnehmenden Wachstums benutzt (Fournier 1994). Ein weiteres Wachstumsmodell ist das von-Bertalanffy-Modell.

Mathematische Wachstumsmodelle:

Logistisches Modell: -Verwendung für Beschreibung nicht immunologisch beeinflussten Tumorwachstums

-Grundlage für andere Wachstumsmodelle

von-Bertalanffy-Modell: -anabolische Wachstumsrate proportional zur Tumoroberfläche

-katabolische Wachstumsrate proportional zum Tumolvolumen

Gompertz-Modell: -deutlich adäquatere Beschreibung der Tumorwachstumskinetik als die oben genannten Modelle

-einziges, ausgiebig gegen gemessene Wachstumskurven getestetes Modell (Bajzer 1996)

Einen Überblick über die Wachstumskurven gibt die von Bajzer (1997) entlehnte Abbildung 1.1.

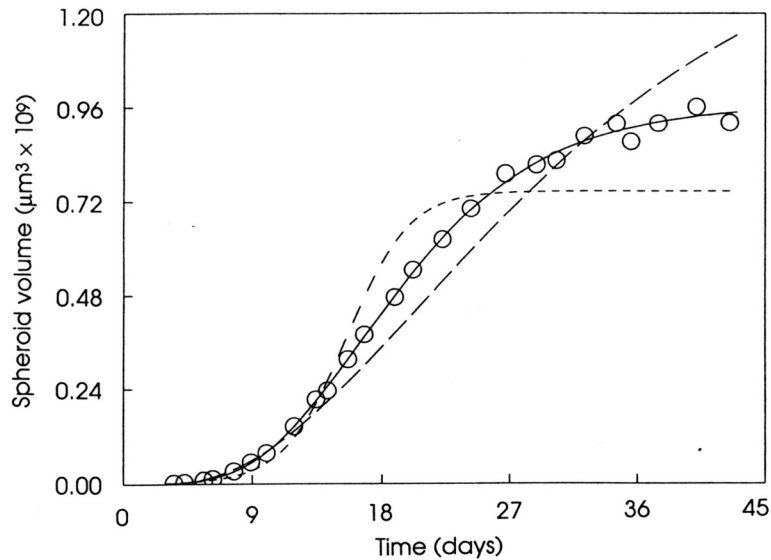


Abb. 1.1: Vergleich der drei „klassischen“ Tumorwachstumsmodelle angewendet auf ein zeitveränderliches Volumen tierischer Adenokarzinomzellen. Durchgezogene Linie: Gompertz-Modell; kurzgestrichelte Linie: Logistisches Modell; langgestrichelte Linie: von Bertalanffy-Modell.

Wachstum im Sinne der Gompertz-Theorie verläuft in der Frühphase sehr schnell (nahezu exponentiell) bis zu einem Beugungspunkt. Jenseits dieses Punktes erfolgt das Wachstum bis zur Annäherung an die maximale Tumorgroße progressiv verlangsamt, was sich als eine horizontale Asymptote (Abb. 1.1) darstellt (Buchanan 1983).

2 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer retrospektiven Analyse von Daten einer umfangreichen Schilddrüsen-Datenbank von Patienten der Schilddrüsen-Spezialambulanz der Klinik für Innere Medizin und der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Greifswald, erhoben von Befunden der Jahre 1991-98.

Folgende Fragestellungen sollten analysiert und beantwortet werden:

- Spontane Größenentwicklung von Strumen und Schilddrüsenknoten
- Knotengröße und funktionelle Relevanz bei SD-Autonomie
- Autonomie und Schilddrüsenfunktion nach Jodbelastung
- Relevanz klinischer Symptome bei Schilddrüsenautonomie
- Reproduzierbarkeit sonographischer Größenmessungen.

3 Material, Patientengruppen und Methoden

3.1 Patientengruppen zur Knotengrößenentwicklung

Die Knotengrößenentwicklung in Strumen verläuft überwiegend langsam, so daß relativ große Zeitintervalle für Verlaufsuntersuchungen erforderlich sind. Es wurden zwei Untersuchungsansätze verfolgt, die sich in zwei selektierten Untersuchungsgruppen widerspiegeln, die nachfolgend charakterisiert werden.

3.1.1 Kurzzeitverläufe, Differenzmessungen (Gruppe A)

Hierbei werden die Knotengrößen-Differenzen (spontanes Knotenwachstum) bei Patienten mit Verlaufskontrollen in Bezug auf die Zeit-Differenzen betrachtet. Es liegen exakte gepaarte Meßwerte vor, allerdings sind die vorliegenden Beobachtungszeiträume relativ kurz (3 Monate bis 5 Jahre).

Bei schrittweiser Verengung der Einschlusskriterien lassen sich aus der Datenbank nachfolgende Untersuchungszahlen herausfiltern.

Tabelle 2.1.: Kurzzeitverläufe, Differenzmessungen (Gruppe A)

<i>Patientenselektion</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Schilddrüsen-Datenbank	16400	100
davon Verlaufsuntersuchungen (follow-up)	2440	15
davon ohne Therapie (Spontanentwicklung)	1034	6
davon Untersuchungsintervall >3 Monate	636	4
davon komplette Daten	448	3

-männlich: 48 (10,7%), weiblich: 400 (89,3%)

-Alter: 52 ± 15 Jahre

Patientenverlaufsuntersuchungen mit Untersuchungsintervallen von unter 3 Monaten (überwiegend Diagnosesicherungsuntersuchungen als Suppressionstests bei Verdacht auf kompensierte Autonomie) wurden ausgeschlossen. Patienten, die zwischenzeitlich kurzfristig (< 3 Monate) thyreostatisch, mit Jodid oder T4 behandelt wurden, blieben eingeschlossen, wurden also als Spontanverläufe (ohne Therapie) gewertet.

Tabelle 2.2.: Prozedere bei Kurzzeitverläufen (Gruppe A)

Kurzzeitverläufe, Differenzmessungen

- prätherapeutisches Follow-up bei Knotenstrumen
- geplante Untersuchungen
- exakte Daten von mindestens 2 Untersuchungen
- bekannte Knoten

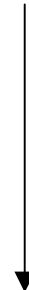
1. Untersuchung:

- US, Sz, TcTU, Hormone
- Zeitintervall
kurz: 19 ± 13 Monate
- intermittierend keine Therapie

2. Untersuchung

- gepaarter Vergleich
- Differenzberechnung
Zeitnormierung
- Wachstumsberechnung / Jahr (% Knotendurchmesser
% Knotenvolumen)

-n = 448



3.1.2 Langzeitverläufe, Endpunktmessungen (Gruppe B)

In einem zweiten Untersuchungsansatz werden Knoten in Rezidivstrumen nach Strumaresektionen betrachtet. Bei der Annahme, daß Rezidivknoten aus kleinen Restknotenanteilen oder kleinen, zum Operationszeitpunkt nicht tastbaren Zweitknoten entstehen, wäre die Knotenentwicklungszeit etwa mit dem postoperativen Zeitintervall gleichzusetzen. In dieser Gruppe können größere Entwicklungszeiträume betrachtet und die Ergebnisse der Erstgruppe auf Gültigkeit im Langzeitbereich überprüft werden. Die schrittweise Filterung zeigt nachfolgende Patientenselektion.

Tabelle 2.3.: Langzeitverläufe, Endpunktmessungen (Gruppe B)

<i>Patientenselektion</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Schilddrüsen-Datenbank	16400	100
davon Patienten mit Zustand nach Strumaresektion	2025	12
davon Strumarezidive	1634	10
davon Knotenstrumen	1196	7
davon ohne Radiojodtherapie	842	5
davon postoperatives Intervall zwischen 1 und 30 Jahren	783	4,8

-männlich: 78 (10%), weiblich: 705 (90%)

-Alter: 56 ± 13 Jahre

Hier erfolgte kein Ausschluß bei teilweise postoperativ erfolgter Rezidivprophylaxe oder sonstiger Schilddrüsenmedikation. Patienten mit einem postoperativen Untersuchungsintervall unter 1 Jahr wurden ausgeschlossen, um Fehler durch relevante postoperative Restknoten zu minimieren.

Tabelle 2.4.: Prozedere bei Langzeitverläufen (Gruppe B)

Langzeitverläufe, Endpunktmessungen

-Knoten in postoperativen Rezidivstrumen

-nur Endpunktdaten exakt erfaßt

(exakte postoperative Daten fehlen)

1. Strumaresektion

Intraoperative Palpation oder

postoperative Untersuchung ohne Knoten

-Zeitintervall

lang (12+/-7 Jahre)

-Hormon-/Jodmedikation eingeschlossen

2. Untersuchung bei Rezidiv

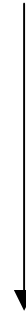
-Vergleich gegen „nahe Null“

kleine postoperative Knoten ~5 mm angenommen

postoperative Zeit als Entwicklungszeit angenommen

-Wachstumsschätzung / Jahr (Knotendurchmesser)

-n = 783



3.2 Gruppenbildung bei Schilddrüsenknoten

Tabelle 2.5.: Knotengruppen

Knotengruppe:	Eigenschaften:
1. Autonome Adenome unifokal	-sonographisch abgrenzbare Knoten, Bezirke
Dekompensiertes autonomes Adenom aad	-hyperfunktioneller „warmer“ Einzelknoten -Suppression des perinodulären Gewebes auf < 20% des Knotenmaximums -supprimiertes TSH
Kompensiertes autonomes Adenom aak	-warmer Einzelknoten -Teilsuppression des perinodulären Gewebes oder -perinoduläres Gewebe nach T4 selektiv suppressierbar -normales oder supprimiertes TSH
Multifokale Autonomie aam	-multiple warme Knoten bei supprimiertem Restparenchym, supprimiertes TSH oder -multiple warme Knoten bei supprimiertem Restparenchym nach T4
2. Warmer Knoten wk	-warmer Knoten suppressierbar durch T4 (oder fehlende Suppressionsszintigraphie) -sonographisch abgrenzbar
3. Kalter Knoten kk	-szintigraphisch hypofunktionseller Knoten -sonographisch abgrenzbar

3.3 Autonomie und Schilddrüsenfunktion nach Jodbelastung

Bei 100 Strumapatienten mit Autonomie konnten Untersuchungsdaten 2-30 Wochen nach Jodbelastung durch Kontrastmittelapplikation erhoben werden. Überweisungsgründe waren überwiegend nach Kontrastmittelapplikation aufgetretene TSH-Suppressionen oder nachträglich diagnostizierte Knotenstrumen. Diese Patientengruppe wurde in Hinblick auf die Beziehung von

Autonomie-Knotengröße und SD-Funktion untersucht, um die kritische Autonomiegröße für das Auftreten einer Hyperthyreose zu ermitteln.

Eine Schilddrüsenblockade mit Irenat war bei diesen Patienten nicht (wissentlich) erfolgt.

3.4 Reproduzierbarkeit von Ultraschallmessungen

Da sich wesentliche Aussagen der Arbeit auf Ultraschallmessungen beziehen, wurden unter Routineuntersuchungsbedingungen mit Einwilligung der Patienten 400 Mehrfachuntersuchungen an 81 Schilddrüsen durchgeführt und methodenkritisch ausgewertet. Die Untersucher waren Fachärzte oder Ärzte in Ausbildung für Nuklearmedizin und hatten Ultraschallerfahrung an über 2000 Patienten. Die Untersuchungen erfolgten mit Zeitintervallen von 20 Minuten bis 3 Tagen. Struma - und Knotenmaße wurden nach der Untersuchung dokumentiert und zur Auswertung in die Datenbank eingegeben. Bei den Kontrolluntersuchungen lagen die Vorergebnisse nicht vor.

3.5 Schilddrüsenhormone, TSH, Antikörper

Die Hormonparameter wurden radioimmunologisch mit Testkit-Bestecks verschiedener Firmen im radiochemischen Labor der Klinik für Nuklearmedizin durchgeführt. Im Untersuchungszeitraum wurden die Methoden nicht gewechselt, ausgenommen die TSH-Bestimmung, die seit 1992 mit einem verbesserten Testkit (supersensitive TSH-Bestimmung) der gleichen Firma erfolgte.

Tabelle 3.4.1 Invitro-Parameter

Parameter	Hersteller-Firma	Methode	Referenzbereich, SI-Einheiten	VK/% bei
DYNO-Test TT3	Henning Berlin	RIA	1,2 – 4,0 nmol/l	8 2,34
DYNO-Test TT4	Henning Berlin	RIA	50 – 160 nmol/l	8 95,5
DYNO-Test FT4	Henning Berlin	RIA	10 – 25 pmol/l	6 17,6
TSH-IRMAclon bis 1991	Henning Berlin	IRMA	0,4 – 4,0 mU/l untere Nachweisgrenze 0,2 mU/l	9 0,14
TSH-IRMAclon supersensitiv ab 1992	Henning Berlin	IRMA	0,4 – 4,0 mU/l untere Nachweisgrenze 0,02 mU/l	8 0,11
TSH-R-AK	Medipan,	RIA	< 10	
TPO-AK	Medipan,	RIA	< 100	

3.6 Szintigraphie

Die Szintigraphie wurde als quantitative Schilddrüsenszintigraphie mit TcTU-Messung an einer Gammakamera an sitzenden Patienten 15 - 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 40 – 60 MBq ^{99m}Tc-Per technetat durchgeführt.

Bis 1992 wurde mit einer Gammakamera der Firma Siemens mit 30 cm Gesichtsfeld bei hochauflösendem Tc-Kollimator gearbeitet. Zur Bildgebung wurde der innere Gesichtsbereich verwendet.

Ab 1993 arbeiten wir mit einer Spezial-Schilddrüsen-Kamera der Firma Gaede (Gesichtsfeld 20 cm, Spezial-Langlochkollimator).

Die Aufnahmedauer betrug 5 Minuten. Sternum und gegebenenfalls Knoten wurden im Szintigramm markiert.

Der quantitative TcTU (% der applizierten Dosis, zerfallskorrigiert) wurde nach Korrektur der Untergrundstrahlung global für die Gesamtschilddrüse, den rechten und linken Schilddrüsenlappen und regional für szintigraphisch abgrenzbare

Knoten bestimmt (Region of interest-Methode): Referenzbereich in Greifswald 0,5 – 3%).

Das Szintigramm wurde größengerecht mit den Ergebnissen auf einem Farbdrucker ausgegeben.

3.7 Sonographie

Bei der Schilddrüsenultraschallsonographie kam ein Ultraschallgerät der Firma Siemens (Sonoline SL2) mit einem 7 cm Linearschallkopf (7,5 MHz) zum Einsatz, das ab 1991 durch einen Farbdoppler ergänzt wurde.

Die Untersuchung erfolgte am liegenden Patienten bei retroflektiertem Kopf (Halsrolle). Beide Schilddrüsenlappen wurden separat in Längs- und Querrichtung gescannt, um fokale Läsionen nachzuweisen; die Gefäßscheiden wurde nach vergrößerten Lymphknoten abgesucht. Zur Volumetrie wurden die größten Lappen- Längs- sowie Quer- und Tiefendurchmesser eingestellt und markiert, ebenso bei allen größeren (ab etwa 1 cm) Knoten. Bei vorliegendem Szintigramm wurde eine Zuordnung der fokalen Veränderungen angestrebt. Die Dokumentation der Ultraschall-Schnittbilder mit Volumetriemaßen erfolgte mit Thermoprintern. Ab 1992 untersuchten wir nahezu alle Schilddrüsen auch mit dem Ultraschallfarbdoppler, der eine genaue Abgrenzung von kleinen und echogleichen Knoten erlaubt.

3.8 Klinische Symptome

Bei Patienten aus der Gruppe der Langzeituntersuchung (Methode B), die im Verlauf der Knotenentwicklung von der Endokrinologischen Sprechstunde der Klinik für Innere Medizin B (Prof. W. Meng) betreut wurden (n = 79), erfolgte eine

Auswertung der klinisch-anamnestischen Angaben der Patientenunterlagen mit Zuordnung zu folgenden Hauptsymptomengruppen:

1. Allgemeine Symptome: Gewichtsabnahme, Wärmeintoleranz, Schwitzen, Durchfall
2. Cardiale Symptome: Tachykardie, Rhythmusstörungen
3. Psychische Symptome: Unruhe, Nervosität

Als weitere anamnestische Angaben wurden von allen untersuchten Patienten erhoben:

-Alter:	53 ± 12 Jahre
-männlich:	3 Patienten (3,8%)
-weiblich:	76 Patienten (96,2%)
-Zeitraum zwischen erhobenen Beschwerden und nuklearmedizinischer Untersuchung:	0 – 24 Monate

3.9 Berechnungen

-Schilddrüsenvolumen:

SD-Vol (ml) = SD-Lappenvolumen rechts + SD-Lappenvolumen links

-SD-Lappenvolumen (in Anlehnung an Brunn 1981):

= (größter) Längs- x Quer- x Tiefendurchmesser / 2

-Knotenvolumen:

KV (ml) = (größter) Längs- x Quer- x Tiefendurchmesser / 2

-Knotendurchmesser:

KD (mm) = (größter) Längsdurchmesser des Knotens

-Knotenvolumen (Alternativverfahren bei Benutzung nur des Längsdurchmessers; Berechnung als Rotationsellipsoid):

Längsdurchmesser x 0,66 Längs-Dm x 0,66 Längs-Dm / 2

Volumen von Knoten mit einem Längsdurchmesser unter 1 cm blieben unberücksichtigt. Da bei Korrelationsberechnungen auch mit Knotendurchmessern gerechnet wurde, erfolgte bei multifokaler Autonomie eine „korrigierte“ Knotendurchmesseraddition (annähernd volumenproportionale Erhöhung des ersten Knotendurchmessers durch einen kleinen Zweitknoten).

-Autonomievolumen:

A-Vol = Knotenvolumen – liquide Knotenvolumina (geschätzt)

-Statistische Berechnungen:

Statistische Berechnungen (Korrelationsanalysen, Signifikanzberechnungen) wurden mit Hilfe des Statistikpakets der Firma SPSS und mit Excel der Firma Microsoft durchgeführt.

Signifikante Differenzen wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1% angenommen ($p < 0,01$).

Zusammenhänge von Variablen wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten r oder als Quadrat R^2 angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Kurzzeitverläufe (Gruppe A)

In der Gruppe A liegen Verlaufsuntersuchungen von Strumagröße, Knotengröße, TcTU und Hormonparametern in zeitlichen Abständen von 3 Monaten bis 5 Jahren (19 ± 13 Monate) vor.

Mit den erhaltenen Parameterdifferenzen lassen sich folgende Vergleichsbeobachtungen aufstellen:

- Relative Verlaufsänderungen (prozentuale Parameteränderungen in Bezug zur Ausgangsgröße)
- Relative zeitnormierte Verlaufsänderungen (prozentuale Parameteränderung pro Monat oder Jahr Entwicklungszeit; Wachstumsraten)
- Absolute Verlaufsänderungen
- Absolute zeitnormierte Verlaufsänderungen

4.1.1 Wachstumsraten von Schilddrüsen und Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenvolumen – Änderungen

Bei Schilddrüsengrößenänderungen ist die Angabe von Volumendifferenzen gebräuchlich. Sowohl positive als auch negative Größenänderungen sind im Verlauf zu verzeichnen. In der Gesamttendenz sind die Änderungen positiv (Abb. 4.1.1.1). Die Schilddrüsenvolumendifferenzen nehmen mit größeren Zeitintervallen bei großer Variationsbreite langsam stetig zu. Nach Zeitnormierung ergibt sich eine mittlere jährliche Schilddrüsenvolumenzunahme von $4,9 \pm 59\%$ in Bezug auf das Ausgangsvolumen.

Knotengrößen – Änderungen global

Zur Charakterisierung des Knotengrößenverlaufs werden sowohl das Knotenvolumen als auch der (größte) Knotendurchmesser benutzt.

Abb. 4.1.1.2 zeigt die stetige Knotenvolumenzunahme summarisch für alle Knotengrößen und Knotenarten (warme Knoten, autonome Knoten, kalte Knoten) im Entwicklungszeitverlauf. Die zeitnormierte Wachstumsrate der Schilddrüsenknoten ist mit $59 \pm 150\%$ pro Jahr wesentlich ausgeprägter als die des Schilddrüsenvolumens.

Wird mit dem Knotendurchmesser nur eine Dimension betrachtet (Abb. 4.1.1.3), fällt die relative Größenzunahme wesentlich geringer aus und liegt zeitnormiert bei $12 \pm 25\%$ pro Jahr.

Die vergleichende Darstellung der mittleren Wachstumsraten der unterschiedlichen Knotentypen (Abb. 4.1.1.4) zeigt nichtsignifikante Unterschiede zwischen den Knoten mit Tendenz eines schnelleren Wachstums der dekompensierten Autonomen (Beispiel in Abb. 4.1.1.5).

Knotengrößen – Änderungen differenziert

Die starke Streuung der Knotenwachstumsraten in der vorangegangenen Betrachtung beruhen zum großen Teil auf die gemeinsame Beobachtung von Knoten unterschiedlicher Ausgangsgröße.

Setzt man die Knotenwachstumsraten differenziert in Beziehung zur jeweiligen Knotenausgangsgröße (gleiche initiale Knotendurchmesser, Abb. 4.1.1.6), so ergibt sich eine fallende Tendenz der relativen Größenzunahme mit zunehmender Knotenausgangsgröße.

Deutlicher wird der Zusammenhang nach Zeitnormierung (Abb. 4.1.1.7).

Werden anstelle der Knotendurchmesser die Knotenvolumina betrachtet (Abb. 4.1.1.8), so werden die großen relativen Knotenvolumenänderungen in frühen Entwicklungsstadien offensichtlich.

Knotengrößen – Änderungen absolut

Für Risikobetrachtungen bei Autonomen sind absolute Knotenvolumenzunahmen entscheidend.

Das absolute Knotenwachstum in Bezug auf die Ausgangsgröße (gemittelte Knotendurchmesser) zeigt Abb. 4.1.1.9. Hier wird deutlich, daß die oben gefundenen hohen relativen Wachstumsraten in initialen Knotenstadien nur eine geringe absolute Volumenzunahme und die geringen relativen Wachstumsraten bei großen Knoten eine hohe absolute Knotenvolumenzunahme bewirken. Des Weiteren sind kleine Knotendurchmesserzunahmen bei großen Knoten mit hohen absoluten Volumenzunahmen vergesellschaftet.

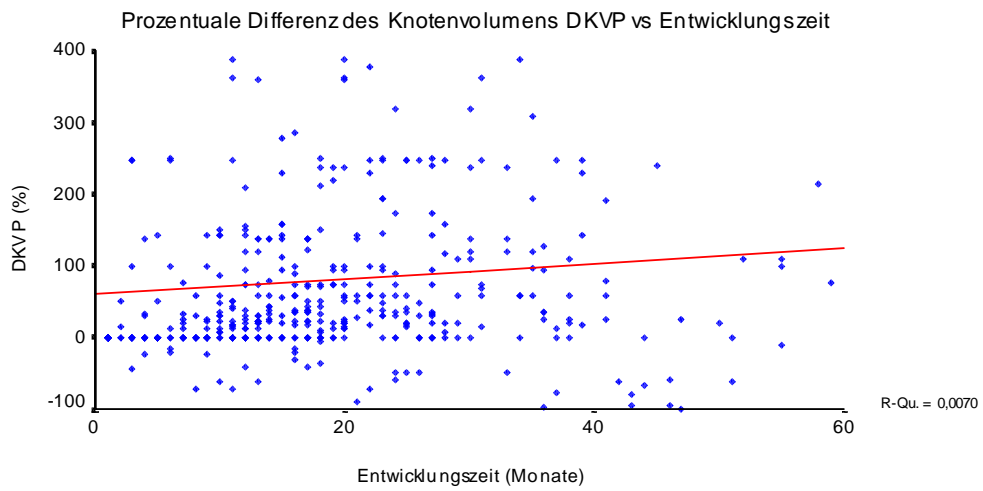
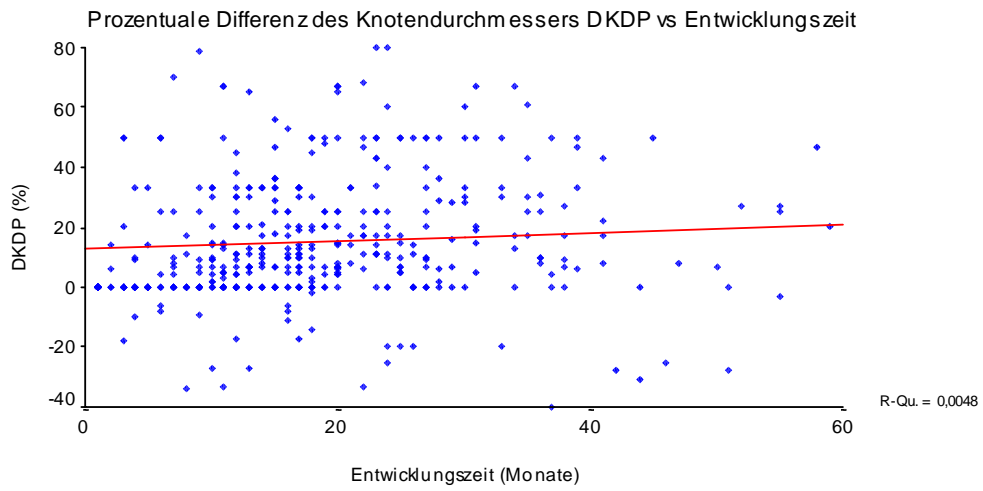
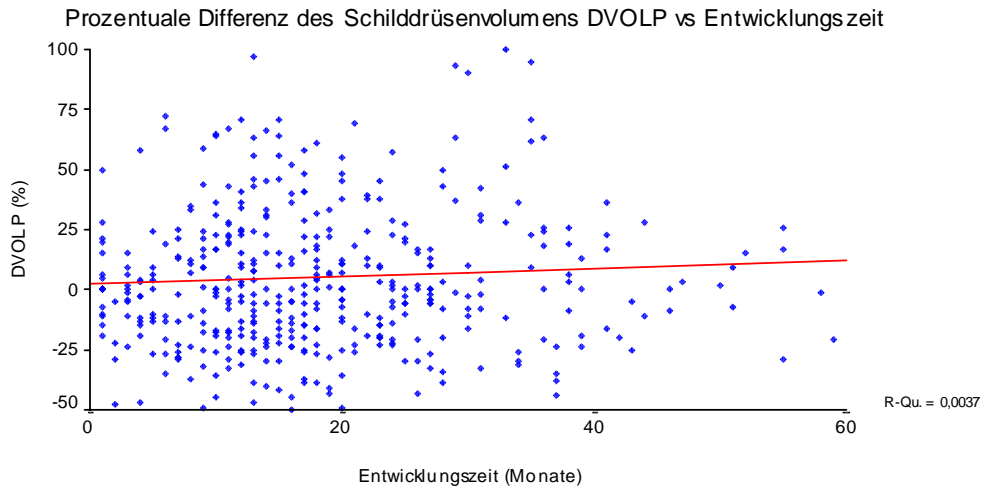


Abb. 4.1.1.1 Prozentuale Differenz des Schilddrüsenvolumens in Beziehung zur Entwicklungszeit

Abb. 4.1.1.2 Prozentuale Differenz des Knotenvolumens in Beziehung zur Entwicklungszeit

Abb. 4.1.1.3 Prozentuale Differenz des Knotendurchmessers in Beziehung zur Entwicklungszeit

**Prozentuale jährliche Änderung der Schilddrüsenvolumen (DVOLPPA),
Knotendurchmesser (DKDPPA), Knotenvolumen (DKVPPA)**

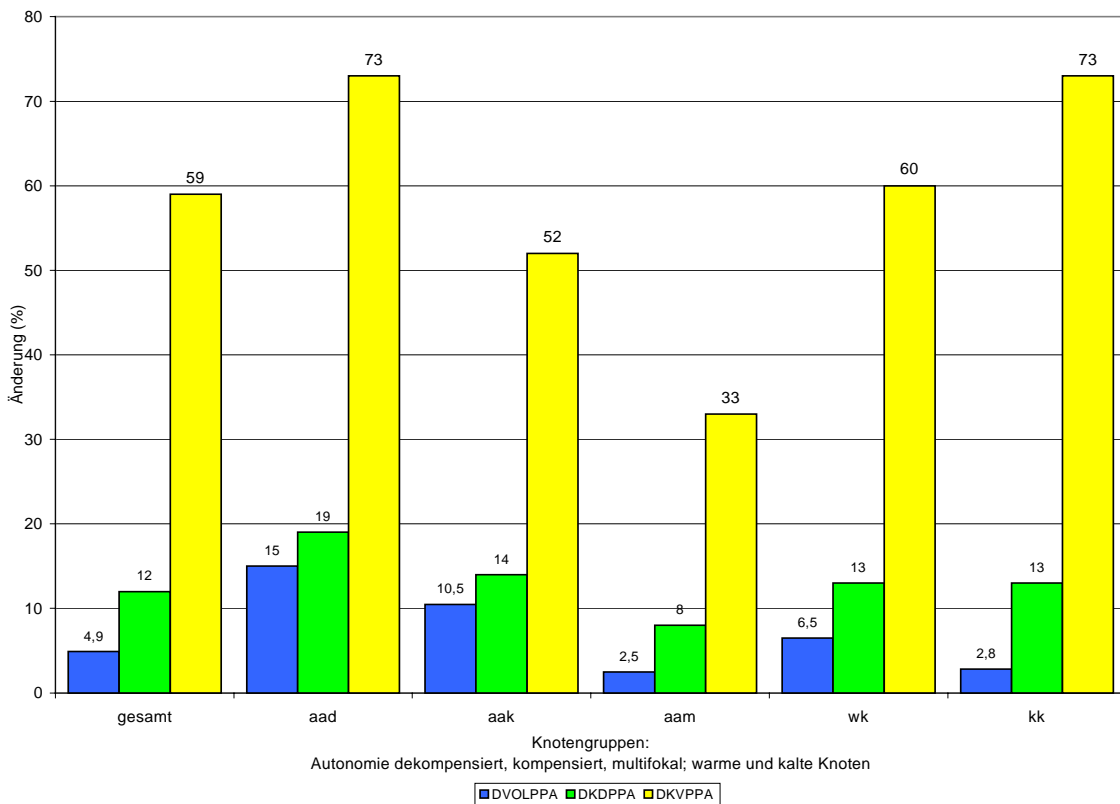


Abb. 4.1.1.4 Vergleich der prozentualen jährlichen Änderung von Schilddrüsenvolumen, Knotendurchmesser und Knotenvolumen nach Knotengruppen

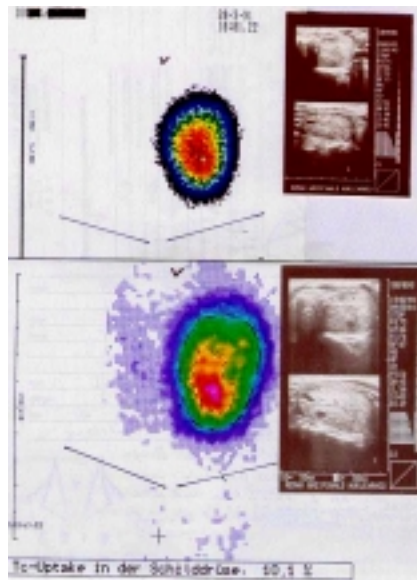
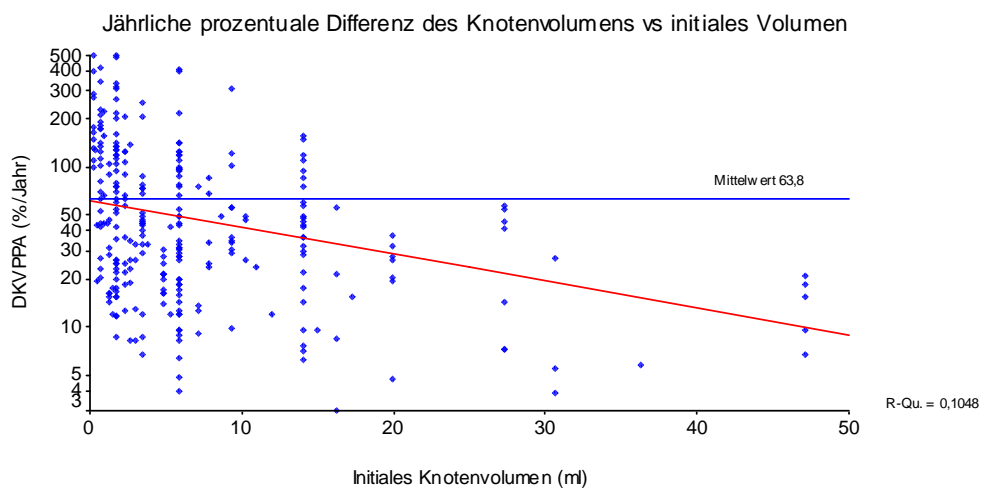
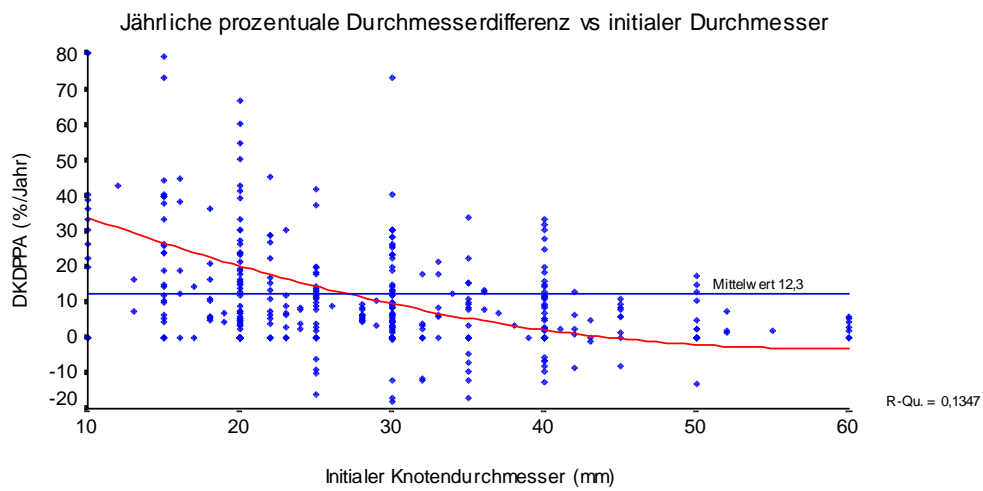
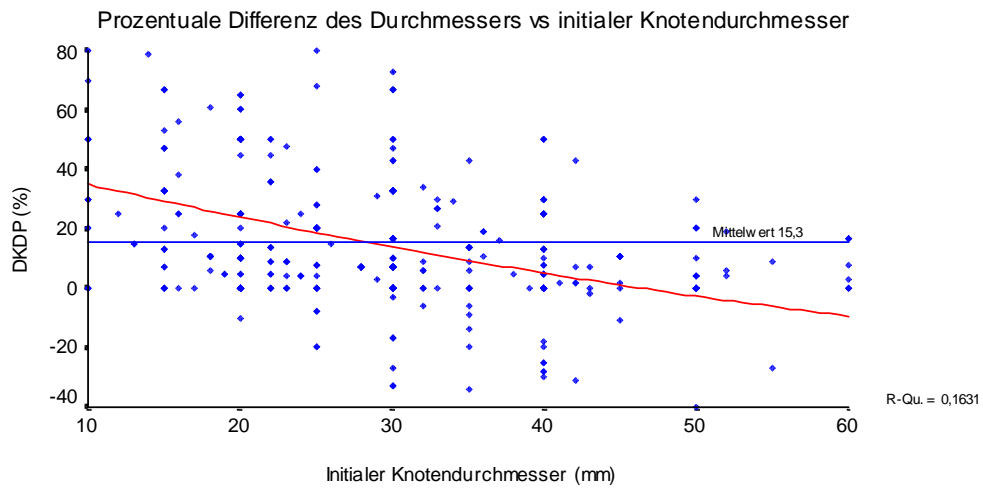


Abb. 4.1.1.5 Beispiel zur Knotengrößenverlaufsmessung in Patientengruppe A Schilddrüsenzintigraphien (links) und Sonographieschnitte (rechts)



- Abb. 4.1.1.6 Prozentuale Differenz des Durchmessers in Beziehung zum initialen Knotendurchmesser
- Abb. 4.1.1.7 Jährliche Wachstumsrate des Durchmessers in Beziehung zum initialen Knotendurchmesser
- Abb. 4.1.1.8 Jährliche Wachstumsrate des Knotenvolumens in Beziehung zum initialen Knotenvolumen

Absolutes Knotenwachstum vs Knotenausgangsgröße

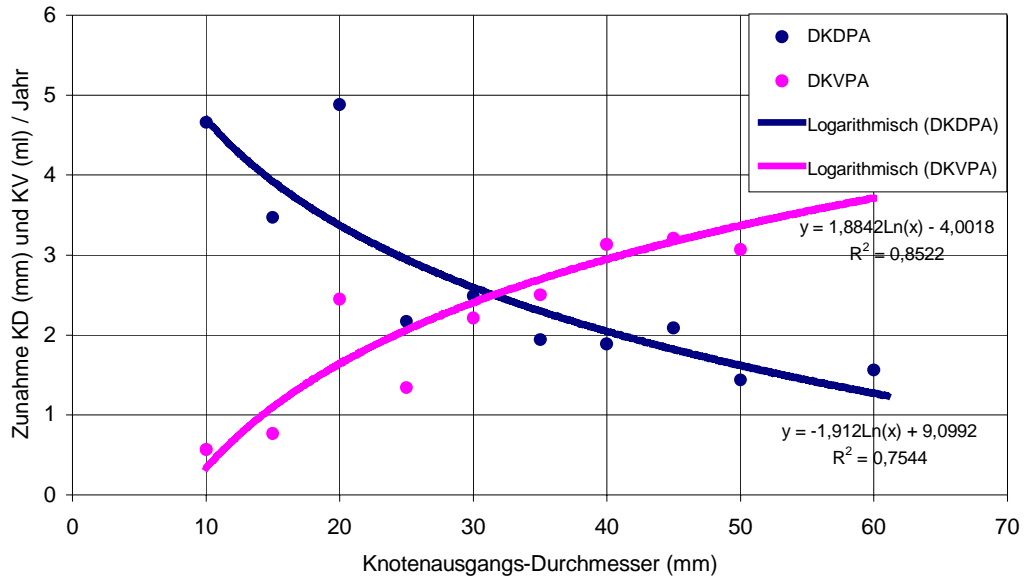


Abb. 4.1.1.9 Absolutes Knotenwachstum in Bezug zur Knotenausgangsgröße
 Knotendurchmesserdiffereenz pro Jahr (DKDPA)
 Knotenvolumendifferenz pro Jahr (DKVPA)

4.1.2 Knotengröße und Schilddrüsenhormone bei Autonomie

Bei der Betrachtung der funktionellen Zusammenhänge zwischen Struma, Hormonspiegel und thyreoidaler ^{99m}Tc -Aufnahme (TcTU) werden 162 Patienten mit exakt untersuchten Autonomien einbezogen.

Thyreoida stimulierendes Hormon (TSH)

Bei allen Strumen mit Autonomien fanden sich niedrignormale, subnormale oder supprimierte TSH-Werte (Abb. 4.1.2.1).

Mit zunehmender Knotengröße fallen die TSH-Werte annähernd linear; ab einem Knotendurchmesser von etwa 25 mm wurden im Mittel supprimierte TSH-Werte gemessen.

Trijodthyronin (T3), Freies Thyroxin (fT4)

Die peripheren Schilddrüsenhormone sind locker positiv linear korreliert mit der Autonomieknotengröße. Für T3 erreicht die Regressionsgerade bei einem Knotendurchmesser von 50 mm hyperthyreote Werte (Abb. 4.1.2.2), fT4 zeigt eine größere Variabilität (Abb. 4.1.2.3).

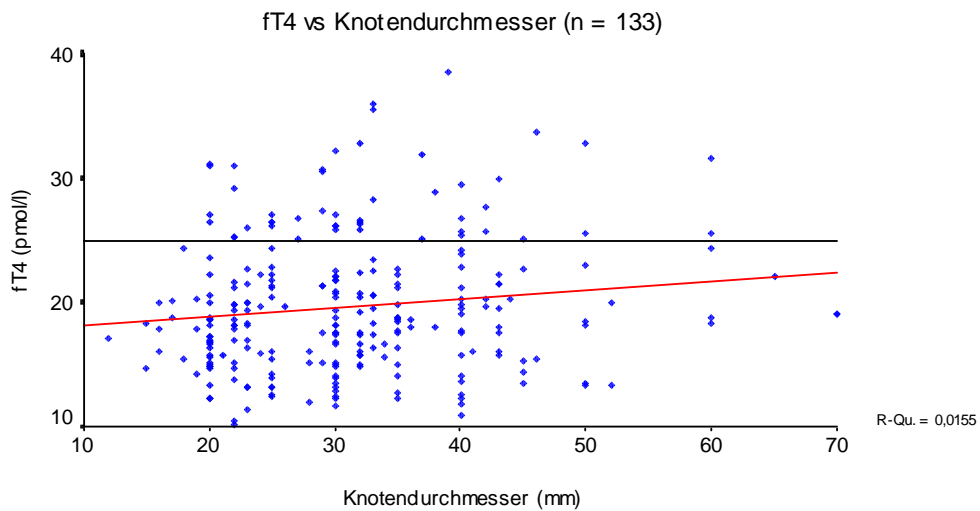
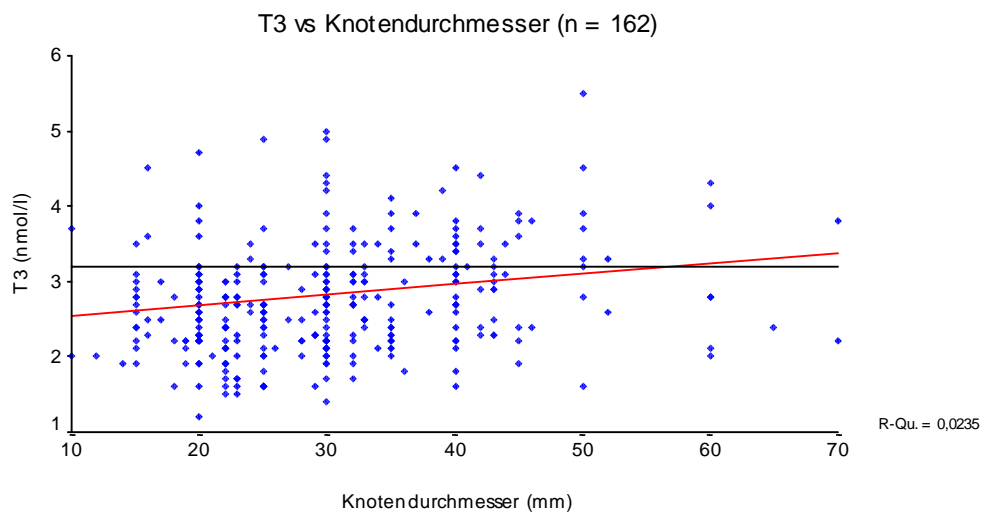
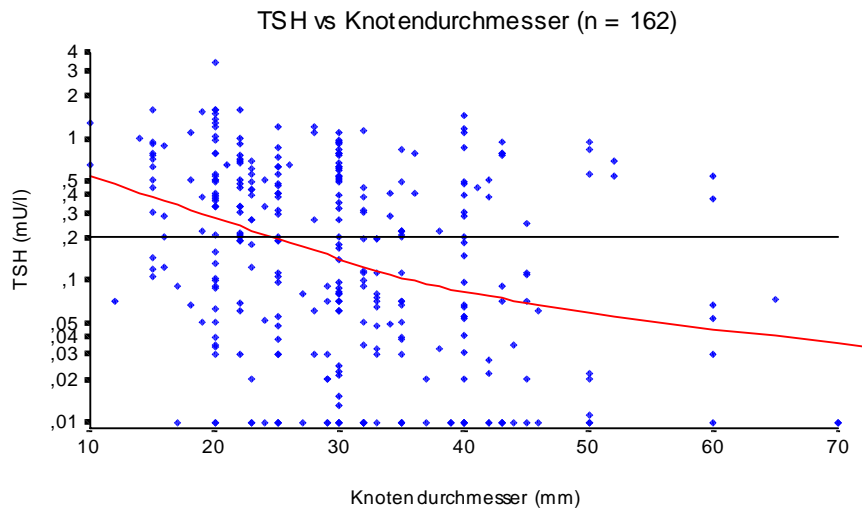


Abb. 4.1.2.1 TSH-Werte in Beziehung zum Knotendurchmesser

Abb. 4.1.2.2 T3-Werte in Beziehung zum Knotendurchmesser

Abb. 4.1.2.3 fT4-Werte in Beziehung zum Knotendurchmesser

4.2 Langzeitverläufe (Gruppe B)

In dieser Untersuchungsgruppe werden Ergebnisse von Langzeitentwicklungen bei Patienten mit früherer Strumaresektion ausgewertet (Beispiel in Abb. 4.2.1.). Als Knotenentwicklungszeit wird der gesamte postoperative Zeitraum angenommen; als Knotenausgangsgröße ein Durchmesser von 5 mm (Vergleich gegen „nahe Null“).

Der TcTU wird mit der der absoluten Knotengröße verglichen.

4.2.1 Knotengröße und Änderung im Zeitverlauf

Die Entwicklung von Rezidivknoten ist anhand der Knotendurchmesser (Abb. 4.2.1.2) und der Knotenvolumen (Abb. 4.2.1.3) im Zeitverlauf dargestellt.

Wird die Änderung des Knotendurchmessers zeitnormiert betrachtet, ergeben sich anfangs große geschätzte jährliche Knotendurchmesserzunahmen (im Mittel 7 mm in 1. Jahr), die im ersten postoperativen Jahrzehnt rasch, später langsamer abnehmen (Abb. 4.2.1.4). Nach 15 Jahren beträgt die errechnete jährliche Knotendurchmesserzunahme 2 mm, also eine Größenänderung, die bei Differenzmessungen der Gruppe A für einen Knotendurchmesser von 40 mm zu erwarten wäre (siehe Abb. 4.1.1.9).

Gemittelt über einen 30jährigen Zeitraum liegen die jährlichen Knotendurchmesserzunahmen bei 3,5 mm.

Signifikante Unterschiede zwischen der Knotenarten sind nicht zu erkennen, aber ähnlich wie in Gruppe A eine Tendenz zu einem rascheren Wachstum von dekompensierten autonomen Adenomen (Abb. 4.2.1.1).

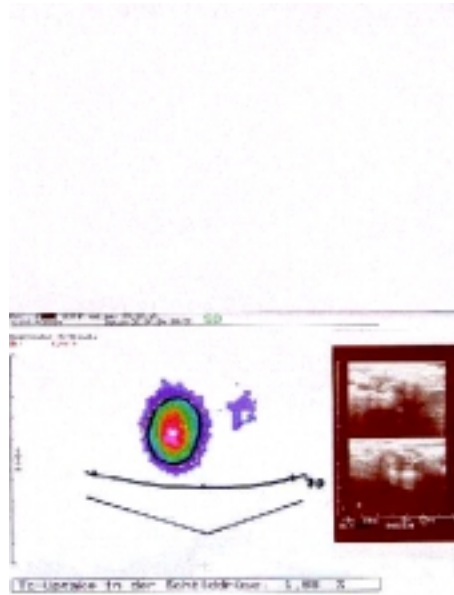


Abb. 4.2.1 Beispiel zur Knotengrößenänderung in Patientengruppe B
Schilddrüsenszintigraphie (unten) und Sonographieschnitte (rechts)

Jährliche Änderung des Knotendurchmessers Absolutwerte (mm)

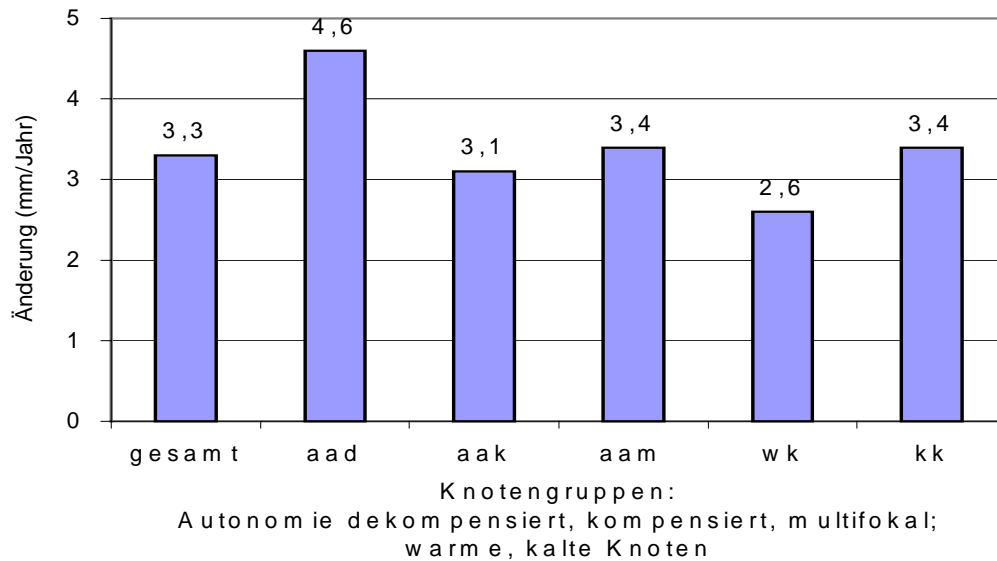
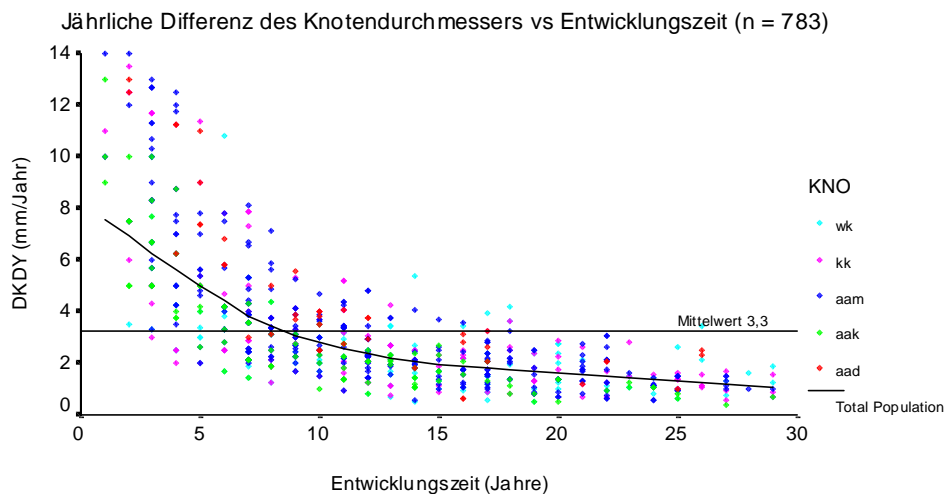
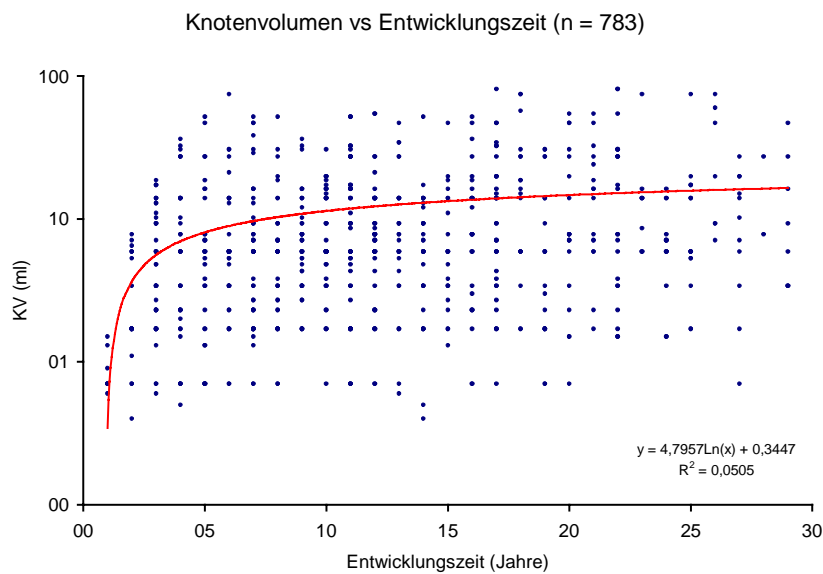
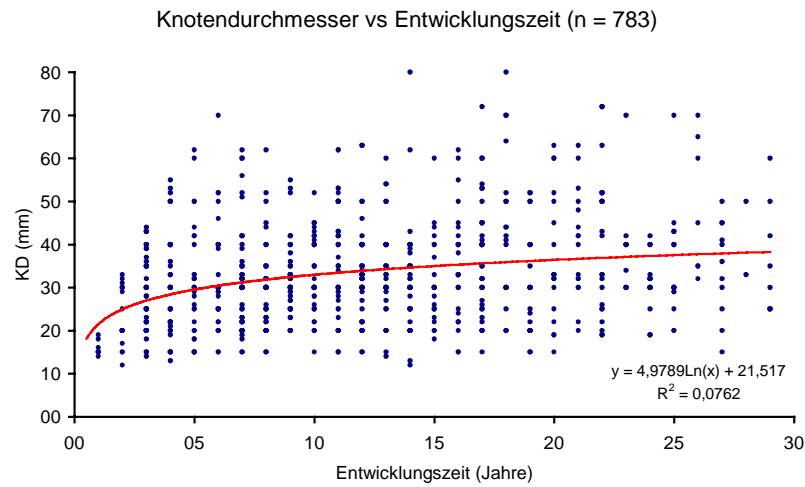


Abb. 4.2.1.1 Jährliche Änderung der Knotendurchmesser (Mittelwerte) bei unterschiedlichen
Knotengruppen



- Abb. 4.2.1.2 Entwicklung der autonomen Rezidivknotendurchmesser (angenommene Daten) im Zeitverlauf nach Strumaresektion
- Abb. 4.2.1.3 Entwicklung der autonomen Rezidivknotenvolumina (angenommene Daten) im Zeitverlauf nach Strumaresektion
- Abb. 4.2.1.4 Jährliche Änderung der Knotendurchmesser (Trendlinie gemeinsam für alle Untergruppen) in Beziehung zur postoperativen Entwicklungszeit

4.2.2 Thyreoidale Tc – Aufnahme (TcTU)

Unter Suppressionsbedingungen stellt der TcTU ein Maß für die funktionelle Autonomie der Schilddrüse dar. Abb. 4.2.2.1 zeigt die Beziehung zwischen TcTUs und Autonomievolumina. Anhand der Gleichung der linearen Regressionsgerade läßt sich das Autonomievolumen abschätzen.

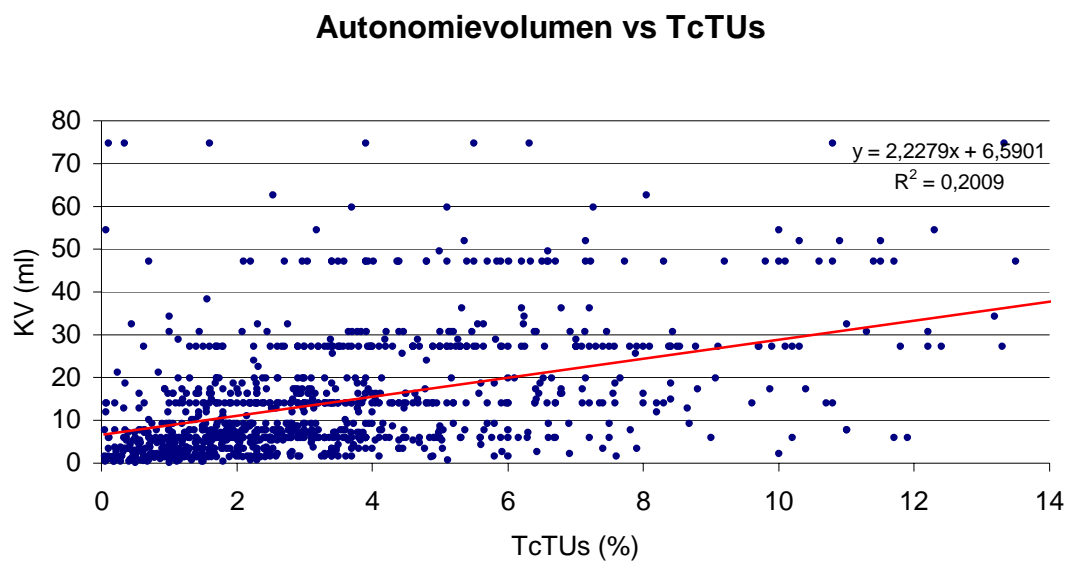


Abb. 4.2.2.1 Autonomievolumen in Beziehung zum TcTUs (TSH \leq 0,3)

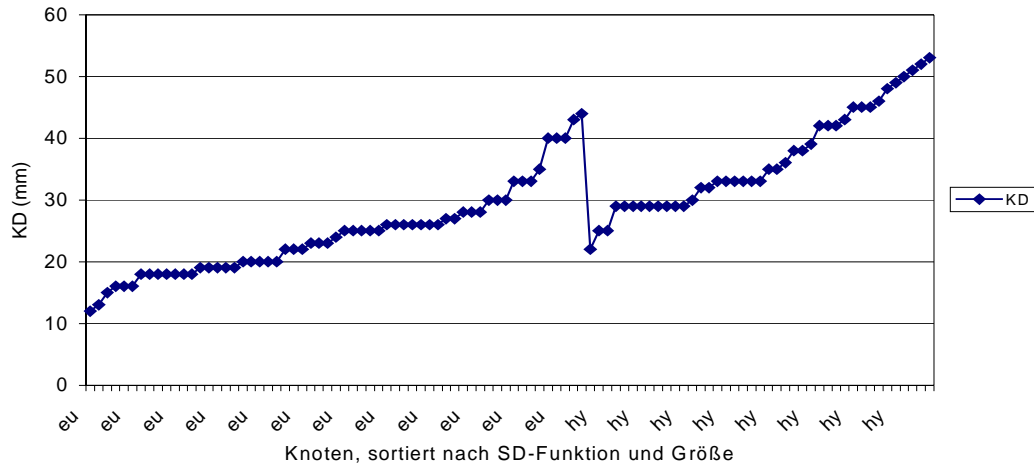
4.3 Autonomie und Schilddrüsenfunktion nach Jodbelastung

Aus der Schilddrüsendatenbank ließen sich 100 Patientenuntersuchungen mit Zustand nach Jodbelastung (überwiegend Kontrastmittelapplikationen vor 2 – 30 Wochen) ohne vorherige Schilddrüsenblockade herausfiltern (0,6% der Gesamtuntersuchungen). Davon waren zum Untersuchungszeitraum 59 euthyreot und 41 hyperthyreot.

Bei Darstellung der doppelt sortierten Patienten (funktions – und knotengrößensortiert) in Beziehung zum Knotendurchmesser (Abb. 4.3.1), wird ersichtlich, daß hyperthyreote Funktionslagen ab einem Knotendurchmesser von etwa 30 mm auftreten.

Abb. 4.3.2 zeigt bei gleicher Patientensortierung das Verhalten der zugehörigen Schilddrüsenfunktionsparameter.

Autonomie-KD vs SD-Funktion nach Jodbelastung (n=100)



Autonomie-Knotendurchmesser vs SD-Hormone und TcTU nach Jodbelastung

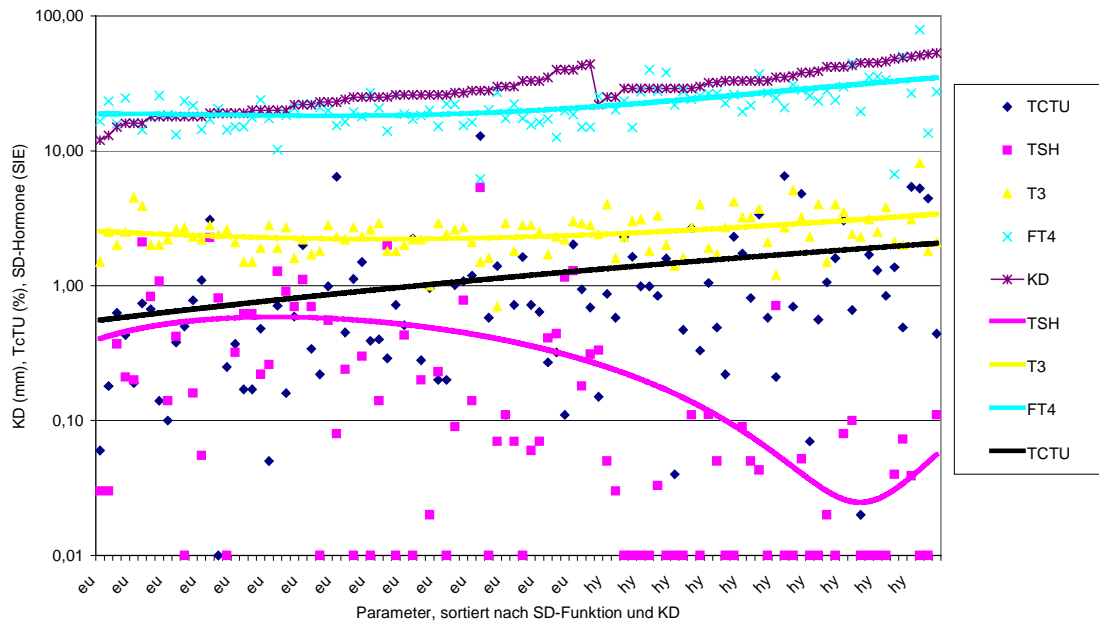


Abb. 4.3.1 Funktions – und knotengrößensortierte Patienten in Beziehung zum Autonomie – Knotendurchmesser

Abb. 4.3.2 Funktions – und knotengrößensortierte Patienten in Beziehung zu den Schilddrüsenfunktionsparametern

4.4 Klinische Symptome und Schilddrüsenparameter

Bei 79 Patienten mit grenzwertig oder leicht hyperthyreoter Struma auf der Grundlage einer Autonomie konnten aus aktuellen Betreuungskarteien klinische Symptome gemessenen Schilddrüsenparametern gegenübergestellt werden.

Die Häufigkeitsverteilung der prävalenten Symptomatik ist in Abb. 4.4.1 dargestellt. Patienten mit Mehrfachsymptomatik gehen dementsprechend in mehr als eine Symptomgruppe ein.

Zwischen der prävalenten Symptomatik bestehen in Bezug zu den Schilddrüsenparametern keine signifikanten Differenzen.

Prävalent allgemeine Symptomatik zeigt gegenüber anderen Symptomgruppen eine Tendenz zu größeren Strumen (Abb. 4.4.2) und zu größeren Knotenwachstumsraten (Abb. 4.4.3).

Auch zur symptomfreien Patientengruppe sind keine relevanten Unterschiede zu erheben.

In Bezug auf die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel und TcTU zeigen sich im Vergleich der Symptomkomplexe keine wesentlichen Differenzen (Abb. 4.4.4).

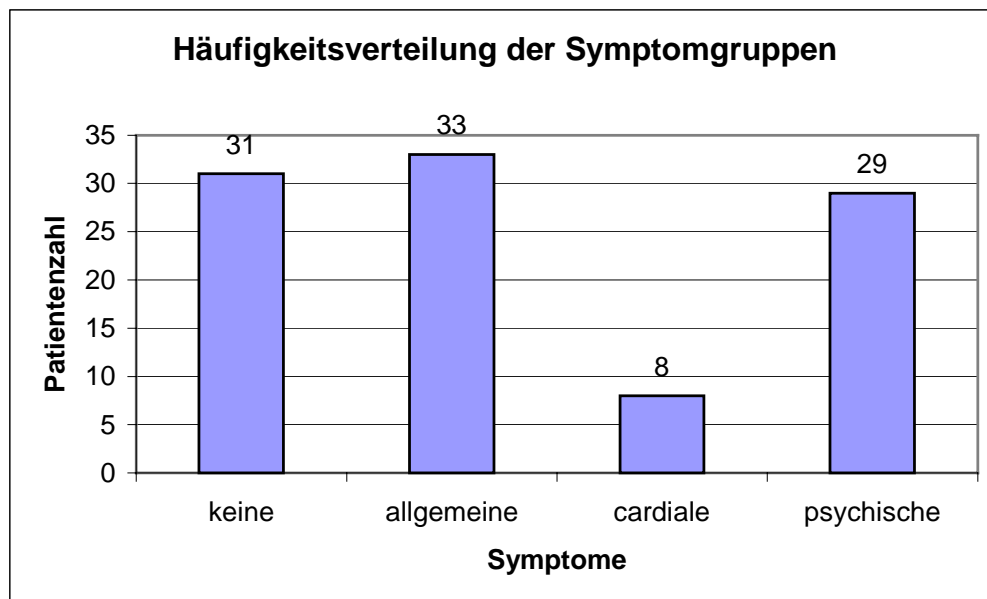


Abb. 4.4.1 Häufigkeitsverteilung der prävalenten Symptome in Gruppen bei Autonomiepatienten (n =79)

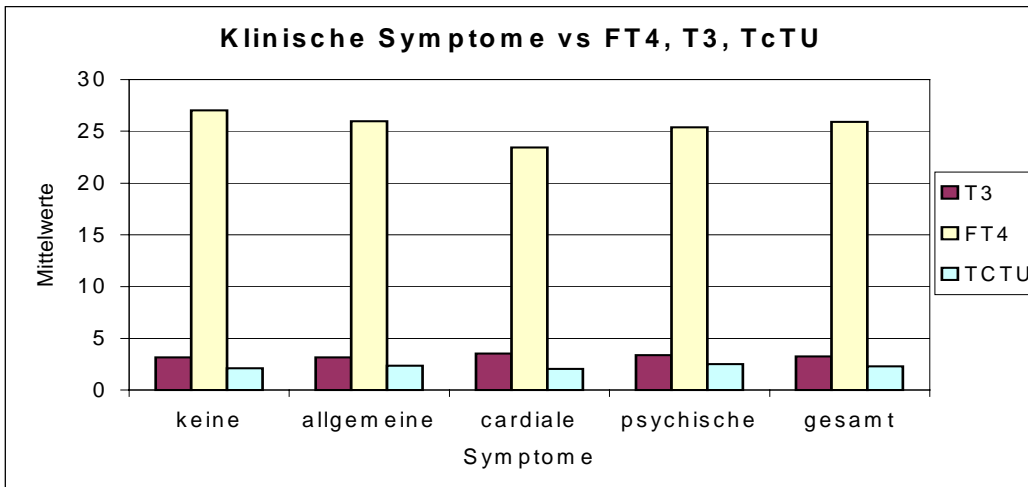
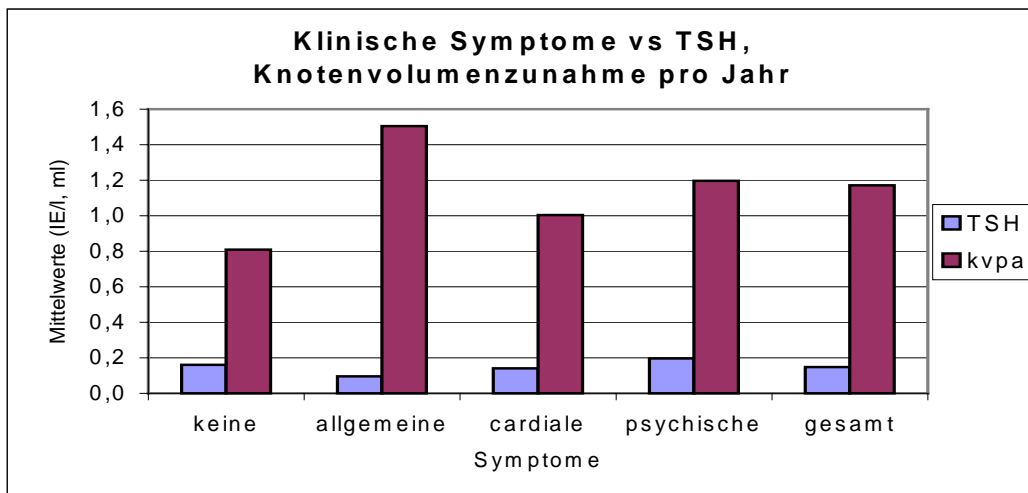
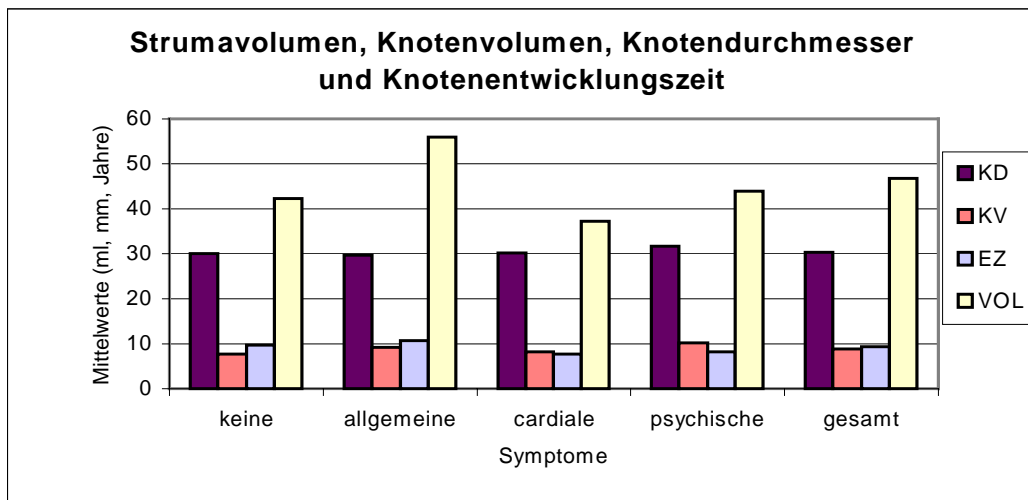


Abb. 4.4.2 Klinische Symptome in Beziehung zum Schilddrüsenvolumen (Vol), Knotenvolumen (KV), Knotendurchmesser (KD) und Knotenentwicklungszeit (EZ)

Abb. 4.4.3 Klinische Symptome in Beziehung zum TSH und zur jährlichen Knotenvolumenzunahme (KVPA)

Abb. 4.4.4 Klinische Symptome in Beziehung zu peripheren Schilddrüsenhormonen fT4 und T3 und zum TcTU

4.5 Reproduzierbarkeit von Ultraschallmessungen

Die umfangreichen Mehrfach–Ultraschallmessungen erlauben die Bestimmung von Variationskoeffizienten getrennt für verschiedene Meßparameter und unterschiedliche Parametergrößen.

Abb. 4.5.1 stellt die interindividuellen Variationskoeffizienten und den gleitenden Mittelwert für die Parameter Schilddrüsenvolumen, Knotenvolumen und Knotendurchmesser dar. Die deutlich geringsten Variationskoeffizienten werden bei der Messung der (größten) Knotendurchmesser und hier im Knotendurchmesserbereich von 30 mm erreicht (VK ~ 6%).

Vergleichsweise hohe Variationskoeffizienten zeigen Mehrfachuntersuchungen bei kleinen (<30ml) und großen (>120ml) Schilddrüsenvolumina (VK ~ 15%) und kleinen (<10ml) Knotenvolumina (VK ~ 25%).

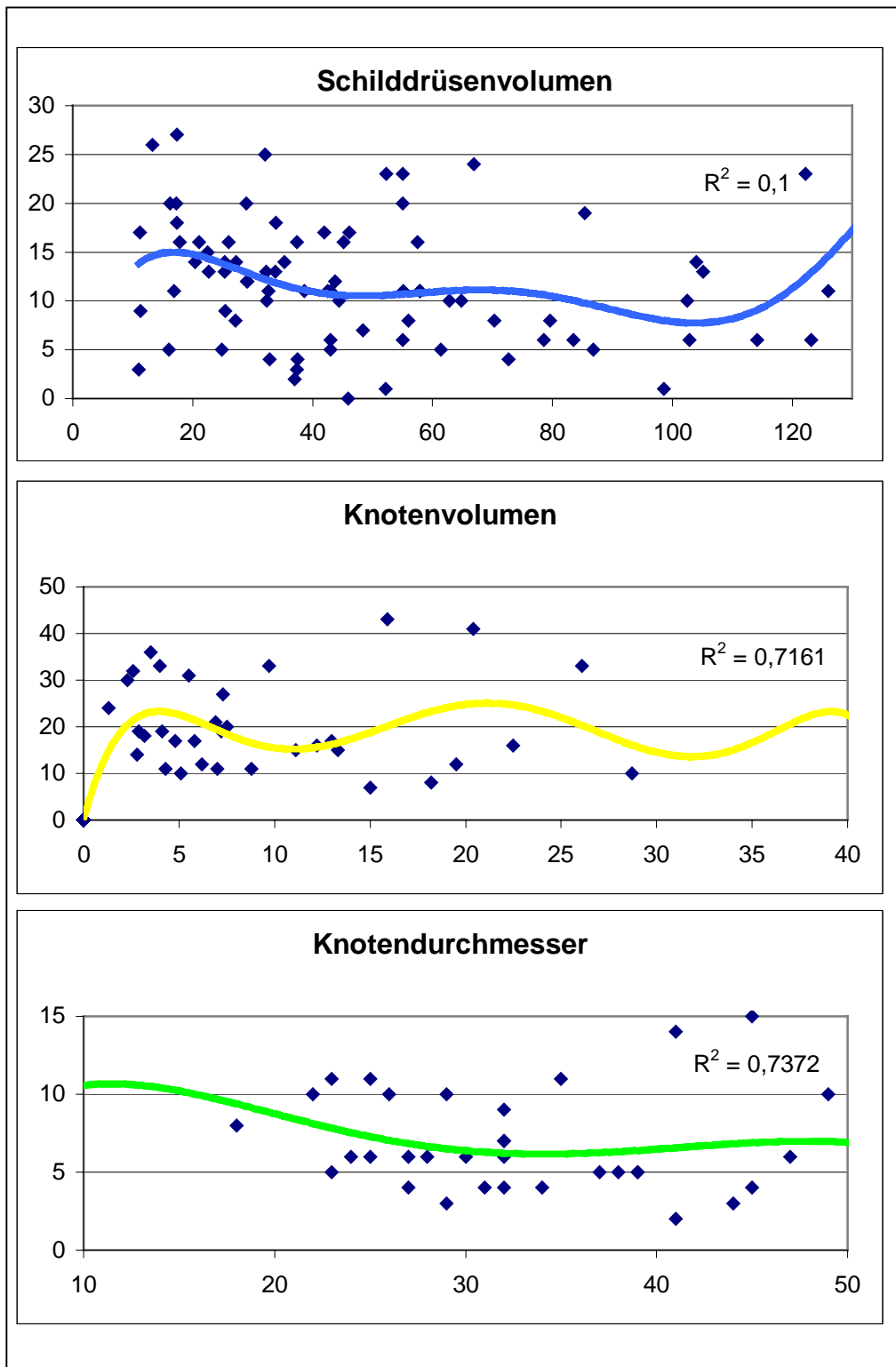


Abb. 4.5.1 Interindividuelle Variationskoeffizienten bei Mehrfachbestimmungen ($n = 400$) aus 81 Schilddrüsenvolumen (ml), Knotenvolumen (ml) und Knotendurchmessern (mm)

5 Diskussion

Dem Kliniker ist die große Variationsbreite der Entwicklung von Strumen geläufig. Während bei juvenilen und diffusen Strumen spontane oder therapiebedingte Rückbildungen auftreten, ist bei Knotenstrumen langfristig eine Befundzunahme zu erwarten.

Subjektive Beschwerden der Patienten, Befundausprägung und Risikobetrachtungen legen nach häufig mehrjähriger medikamentöser Therapie eine definitive Strumatherapie (Operation oder Radiojodtherapie) nahe.

Mit den erhaltenen Untersuchungsergebnissen und Meßdaten wird in der nachfolgenden Diskussion versucht, Strumaentwicklungsabschätzungen und Risikobetrachtungen mit quantitativen Daten zu unterlegen.

5.1 Wachstumsraten von Schilddrüsen und Schilddrüsenknoten

Tabelle 5.1.1 Wachstum von Schilddrüsen und Schilddrüsenknoten

Autor/Jahr	n	Ergebnisse	Bemerkungen
Berghout/ 90	102	-positive Relation von Schilddrüsenvolumen und Entwicklungszeit -4,5% Schilddrüsenwachstum/Jahr	-ungenau (Stumaalter geschätzt, Volumensmessung einmalig)
Schaller/ 91	58	-signifikante Flächenzunahme bei aak und aad -keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Knotengruppen	-Messungen nur im Szintigramm, kein US
Reverter/ 92	40	-Tendenz: diskrete Größenabnahme des Knotendurchmessers und -volumens -keine signifikanten Veränderungen	-zu kurze Beobachtungszeit (10,6 Monate)
Eigene Gruppe A 99	448	-jährliches relatives Wachstum: Schilddrüsenvolumen 5% ± 59 Knotendurchmesser 12% ± 25 Knotenvolumen 59% ± 150 -abnehmende Wachstumsraten mit zunehmender Knotengröße -keine signifikanten Unterschiede zwischen heißen und kalten Knoten	-Differenzmessungen, US
Eigene Gruppe B 99	783	-jährliches absolutes Wachstum: Knotendurchmesser 3 mm (kleine Knoten ~ 7mm, große Knoten ~ 2 mm) -keine wesentlichen Differenzen zwischen den Knotengruppen	-Endpunktmessungen, US

Schilddrüsenvolumen-Änderungen

Schilddrüsengrößenänderungen variieren erheblich. Im zeitlichen Verlauf sind spontane Größenzunahmen und Größenreduktionen zu verzeichnen. Tendenziell ist mit der Zeit eine langsame Größenzunahme zu verzeichnen; im Mittel 4,9% pro Jahr. Bei einer Strumagröße von 40 ml wäre etwa ein Wachstum von 2 ml im Jahr zu erwarten.

Unsere errechnete Wachstumsrate stimmt mit der von Berghout (1990) geschätzten jährlichen Volumenzunahme von 4,5% gut überein. Strumavolumenzunahmen im Zeitverlauf werden auch von Schaller (1991) berichtet. Die von Reverter (1992) beschriebene Tendenz zur Größenabnahme ist sicher auf eine zu kurze Beobachtungszeit (10 Monate) zurückzuführen.

Da der Ultraschall-Meßfehler bei etwa 10% liegt (interindividueller Variationskoeffizient), sind verlässliche mittlere Angaben zur Volumenentwicklung erst bei größeren Zeitintervallen oder Beobachtungszahlen zu erwarten.

Knotengrößen-Änderungen

Knoten wachsen schneller als die Gesamtstrumen.

Im Mittel errechnet sich global für alle Knotengruppen (warme, kalte, Autonomien) eine relative Volumenzunahme von 59% in Bezug auf das Ausgangsvolumen. Das entspricht einer jährlichen Knotendurchmesserzunahme von 12%.

Die große Streuung der mittleren Knotenwachstumsrate wird verständlich, wenn das Wachstum nicht nur zeitbezogen, sondern auch bezogen auf die Knotenausgangsgröße analysiert wird:

die relative Knotengrößenzunahme fällt mit zunehmender Knotenausgangsgröße. Eine Knotenvolumenverdopplung wäre bei einem Ausgangsvolumen von 4 ml in etwa 2 Jahren, bei einem Ausgangsvolumen von 40 ml in etwa 6 – 8 Jahren zu erwarten (Abb. 4.1.1.8).

Vergleichbare Angaben zu Strumaknoten finden sich in der Literatur nicht. Von anderen Tumoren ergab sich in experimentellen und klinischen Studien eine ähnliche Wachstumsdynamik, die ein mit zunehmender Tumorgröße exponentiell

abnehmendes relatives Wachstum nahelegt (Schötterl 1988). Fournier (1994) findet in der Mamma ein anfangs nahezu exponentielles Tumorwachstum, das sich bei Annäherung an die maximale Tumorgöße zunehmend verlangsamt.

Somit sind Strumaknoten im Wachstumsverhalten wohl ähnlich einzuschätzen wie andere Organtumoren. Dafür spricht auch das Fehlen wesentlicher Unterschiede im Wachstumsverhalten der einzelnen Struma-Knotengruppen: hier weisen nur die dekompensierten Autonomien eine Tendenz zur schnelleren Volumenzunahme auf.

Die absoluten Knotenvolumendifferenzen verhalten sich umgekehrt proportional zu den relativen Änderungen und besitzen bei autonomen Knoten ab einem „kritischen“ Volumen klinische Relevanz. Eine 10%-ige Knotenvolumenzunahme bedeutet bei einem Ausgangsvolumen von 4 ml eine Absolutzunahme von 0,4 ml; bei einem Ausgangsvolumen von 40 ml jedoch 4 ml. Erstere wäre bei einer Autonomie (z. B. im Fall einer Jodbelastung) ohne funktionelle Relevanz; letztere könnte zu einem „überkritischen“ Volumen mit Hyperthyreoseentwicklung führen.

In der klinischen Praxis wird die Knotengröße häufig nicht durch das Knotenvolumen sondern durch den größten Durchmesser charakterisiert. Die Rechtfertigung hierfür ist die einfache Handhabung eines eindimensionalen Einzelwertes bei relativ gleichförmiger Größenentwicklung des ovalen Knotens, bei dem die Kurzachsendurchmesser nur gering differieren.

Unsere Reproduzierbarkeitsuntersuchungen für den Ultraschall ergeben für diesen Parameter mit etwa 6% den kleinsten Variationskoeffizienten und unterstützen somit auch von meßtechnischer Seite dieses Vorgehen (Abb. 4.5.1).

Die Langzeitbeobachtung der Knotengrößenveränderungen (Gruppe B: Knoten in Rezidivstrumen nach Strumektomie) bestätigt die Knotengrößendifferenzmessungen der Gruppe A in der Tendenz weitgehend: hohe relative Wachstumsraten der Knotendurchmesser bei kleinen Knoten; geringere bei älteren, großen Knoten (Abb. 4.2.1.4). Auch hier finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Knotengruppen. Die in Gruppe B errechnete mittlere jährliche Knotendurchmesserzunahme um 3,3 mm entspricht etwa dem mittleren

jährlichen relativen Knotendurchmesserwachstum von 12% bei einem durchschnittlichen Ausgangsdurchmesser von 30 mm.

Fehlerquellen bei der Berechnung der Knotenwachstumsraten dürften in Gruppe A überwiegend bei den relativ kurzen Beobachtungsintervallen, in Gruppe B bei den nur geschätzten initialen Knotengrößen liegen.

5.2 Autonomievolumen und funktionelle Relevanz

Tabelle 5.2.1 Autonomievolumen und funktionelle Relevanz

Autor/ Jahr	N	Ergebnisse	Bemerkungen
Joseph/ 94	131	-lineare Korrelation von TcTUs und Adenomvolumen ($AVol = 2,88TcTUs + 0,09$) -keine Korrelation nur ein Trend zwischen AVol und SD-Hormonen -kritisches Adenomvolumen = 8 - 12 ml entspricht einem Knotendurchmesser von 28 mm	-AVol aus TcTUs berechnet
Emrich/ 93	153	-lineare Korrelation von TcTUs(TcTU) und Adenomvolumen ($r = 0,93$): $AVol = 5TcUs(TcTU) + 0,6$ ml -Relation zwischen AVol und fT3, TRH-Test, nicht bei fT4 -das kritische Volumen von 16 ml führt mit einer Spezifität und Sensitivität von 0,9 zur Hyperthyreose -autonomes Basisvolumen von 2,2 ml bei Schilddrüsengesunden -Hyperthyreose bei kritischem Volumen von 10 – 20 ml; Patienten mit AVol > 10 ml sind hyperthyreose-gefährdet -> definitive Behandlung	
Rieu/93	242	-negative Korrelation von TSH, positive von fT4 und TT3 zur Knotenanzahl, nicht zum Gesamtvolumen der Knoten	
Zemella/ 89	90	-je größer das Adenom, desto hyperthyreoter der Patient -im Einzelfall keine Korrelation von Größe und Hyperthyreosetendenz, da autonome Adenome unterschiedlich aktiv	-Halsumfangmessung -Sonodaten ungenau/ unvollständig
Heinze/ 87	217	-Tendenz zu höheren Adenomgewichten/-volumen mit zunehmendem Dekompensationsgrad	-szintigraphische Messungen und Palpation
Eigene/ 99	783	-lineare Korrelation von TcTU und Autonomievolumen: $AVol = 2,22TcTUs + 6,6$ ml; $R^2 = 0,2$; $r = 0,45$ -negative Korrelation von TSH und Durchmesser: Suppression etwa ab KD > 25 mm -lockere Korrelation T3 bzw. fT4 und Knotengröße: Hyperthyreose ab 40 - 50 mm	

Autonome Schilddrüsenknoten erlangen überwiegend aus funktionellen (oder potentiell funktionellen), selten aus mechanischen Gründen klinische Relevanz. Als Schätzgrößen für die funktionelle Relevanz sind neben klinischer Symptomatik Schilddrüsenhormonwerte und TcTUs (TcTU unter Suppression) geläufig.

Autonomievolumen und Schilddrüsenhormone

TSH

Der TSH-Wert weist die größten Änderungen im Verlauf der Größenzunahme von Autonomieknoten auf. Von (niedrig) normalen Werten bei kleinen (kompensierten) Autonomen fällt der TSH-Wert um 2 Größenordnungen bei großen (dekompensierten) Autonomen. Supprimierte TSH-Werte werden im Mittel ab Knotendurchmessern jenseits von 25 mm gefunden. Diese Tendenz wird (sensitive TSH-Bestimmungsmethoden vorausgesetzt) durchgängig in der Literatur gefunden.

Periphere Schilddrüsenhormone

Zwischen dem Autonomievolumen und den peripheren Schilddrüsenhormonen wird in der Literatur ein positiver Trend beschrieben (Joseph 1994). Emrich (1994) findet eine Relation nur zu fT₃, nicht zu fT₄. Rieu (1993) sieht eine positive Beziehung zur Knotenzahl, nicht jedoch zum Knotenvolumen. Zemella (1989) begründet die in seinen Untersuchungen fehlende Korrelation mit der unterschiedlichen Autonomieaktivität der Knoten.

Unsere Untersuchungen zeigen eine lockere lineare Korrelation des Autonomievolumens (reproduziert als Knotendurchmesser in Abb. 4.1.2.2 und 4.1.2.3) sowohl zu T₃ als auch zu fT₄. Die Beziehung zu T₃ ist enger, besonders im Bereich von Knotengrößen jenseits 30 mm.

Die unterschiedlichen Angaben sind vermutlich durch die Zusammensetzung der Patientenkollektive (bei größeren Autonomievolumina sind eher Korrelationen zu erwarten) und verbesserte TSH-Bestimmungsmethoden der letzten Jahre bedingt. Bei einer Knotendurchmesserverdopplung von 25 auf 50 mm steigt in unseren Untersuchungen T₃ im Mittel um den Faktor 1,4; fT₄ um den Faktor 1,3.

Die starke Variation der peripheren Schilddrüsenhormone dürfte neben der unterschiedlichen autonomen Aktivität der Knoten auch auf die differente Jodversorgung zurückzuführen sein.

TcTUs

Von erfahrenen Forschungsgruppen auf dem Gebiet der Schilddrüsenautonomie (Emrich 1993, Joseph 1994) wird dem thyreoidalen Tc-Uptake unter Suppressionsbedingungen (TcTUs) eine besondere Bedeutung bei der Bestimmung der funktionellen Relevanz einer Schilddrüsenautonomie beigemessen.

Bei fehlender oder schwieriger sonographisch / szintigraphischer Knotenabgrenzbarkeit (disseminierte Autonomie, kleinknotig – multifokale Autonomie) ist der TcTUs in Verbindung mit sensitivem TSH, Schilddrüsenantikörperbestimmung und Klinik die einzige Methode, um eine funktionelle Autonomie nachzuweisen oder auszuschließen.

Die von obigen Arbeitsgruppen aus Korrelationsanalysen abgeleiteten Formeln zur Berechnung des funktionellen Autonomievolumens aus dem TcTUs differieren jedoch um den Faktor 2 (siehe Tabelle 5.2.1).

Die analog aus unseren Untersuchungen hergeleitete Formel (Abb. 4.2.2.1) nähert sich eher der Formel von Joseph, weist jedoch bei gleichem TcTUs (durch eine größere additive Formelkomponente) ein größeres Autonomievolumen aus. Eine differente Jodversorgung wäre eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede.

5.3 Autonomie und Schilddrüsenfunktion nach Jodbelastung

Jodmangel wird als einer der entscheidenden Faktoren bei der Entstehung von Strumen und Entwicklung von Autonomien in Strumen angesehen (Meng 1992, Delange 1989, Gutekunst 1989, Stanbury 1974)

Andererseits kann Jodmangel bei bestehender Autonomie deren funktionelle Relevanz, die Entwicklung einer Hyperthyreose, verhindern oder verzögern (Bähre 1988).

Als „kritisches Autonomievolumen“ wird in der Literatur (Meng 1992) die Autonomiemenge betrachtet, die bei ausreichender Jodversorgung die Potenz zu

einer Hyperthyreoseinduktion besitzt. Nach Joseph (1994) liegt das „kritische Autonomievolumen“ bei 8 – 12 ml (berechnet aus der TcTUs – Formel), nach Emrich (1993) bei 10 – 20 ml.

Unsere Abschätzung des „kritischen Autonomievolumens“ erfolgte auf einem anderen Weg. Wir betrachteten Strumen mit Autonomien nach einer erfolgten (unbeabsichtigten) Jodbelastung und zeigten die (jodinduzierte, maximale ?) Schilddrüsenfunktion in Beziehung zum ultraschallbestimmten Autonomievolumen (siehe Abb. 4.3.2). Dabei ergibt sich ein „kritischer Autonomieknotendurchmesser“ von 28 mm, der etwa einem Volumen von 7 ml entspricht.

5.4 Klinische Symptome und Schilddrüsenparameter

Der klinischen Manifestation der Schilddrüsenüberfunktion, die keineswegs in allen Fällen eintritt, geht meist eine lange Latenzzeit voraus (Joseph 1991, Miller 1978, Sandrock 1993, Wiener 1987). Da in unseren Untersuchungen weder signifikante Unterschiede zwischen den Symptomgruppen noch zwischen symptomatischen und symptomfreien Patienten in Bezug auf Struma-/Knotengröße und Hormonparameter nachweisbar waren, kann die klinische Symptomatik nur Ausgangspunkt für die weitere Schilddrüsendiagnostik sein. Einen Rückschluß auf das Autonomievolumen läßt sie nicht zu.

6 Schlußfolgerungen

Sensitive TSH-Bestimmung und Ultraschallmessungen ermöglichen nach Anamnese und klinischer Symptomatik eine einfache initiale Strumadiagnostik und Verlaufsbeurteilung. Bei der Beurteilung von Struma- und Knotengrößenveränderungen sollte der Ultraschallmeßfehler berücksichtigt werden, der mit 6 – 20% z. T. in der Größenordnung der jährlichen Wachstumsraten liegt.

Knotendurchmesser sind mit der geringsten Variationsbreite bestimmbar.

Ein normaler basaler TSH schließt Über- und Unterfunktion und weitgehend eine funktionell relevante Autonomie aus.

Der Autonomienachweis und der Ausschluß kleiner Autonomien erfordert eine quantitative Szintigraphie unter Suppressionsbedingungen.

Bei beabsichtigter Kontrastmittelapplikation unter Zeitmangel kann bei kleinen euthyreoten Strumen mit Solitärknoten bis 25 mm Durchmesser eine jodinduzierte Hyperthyreoseentwicklung als Folge einer möglichen Autonomie weitgehend ausgeschlossen werden.

Bei großen, alten Strumen muß dagegen mit zusätzlich disseminierten Autonomieanteilen gerechnet werden, die vom Ultraschall nicht erfaßt werden. Hier ist vor Jodbelastung eine Schilddrüsenblockade, besser eine vorherige szintigraphische Abklärung angeraten.

Wegen der überwiegend milden Symptomatik bei subkritischen Autonomievolumina ist eine generelle definitive Therapie durch Operation oder Radiojodtherapie nicht erforderlich; wegen der Häufigkeit von Autonomieanteilen in Strumen auch nicht realisierbar.

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit sollte bereits bei subkritischen Autonomievolumina eine frühzeitige definitive Therapie angestrebt werden.

Neue Richtlinien zum Strahlenschutz ermöglichen seit 1997 einen breiteren und ökonomischeren Einsatz der Radiojodtherapie als in den vorangegangenen Jahren (Dietlein 1998, Reiners 1999)

7 Zusammenfassung

In einer retrospektiven Analyse wurden aus einer Schilddrüsendatenbank (1991 – 1998, 16400 Untersuchungen) die Spontanentwicklung von Strumen und Strumaknoten in Verlaufsmessungen (Kurzzeitverläufe, Differenzmessungen, Gruppe A, n = 448) und in Einmalmessungen (Langzeitverläufe, Endpunktmessungen nach Strumaresektion, Gruppe B, n = 783) untersucht.

Die funktionelle Relevanz von autonomen Strumaknoten wurde durch ihre Beziehung zu TSH, peripheren Schilddrüsenhormonen und TcTU ermittelt.

An 100 Strumapatienten mit Autonomie wurde nach Kontrastmittelapplikation die jodinduzierte Hyperthyreoserate analysiert.

Bei 79 Patienten mit Autonomie erfolgt eine Analyse der klinische Symptomatik.

In 400 Mehrfachuntersuchungen wurden Ultraschallmeßwerte methodenkritisch betrachtet.

Die Untersuchungen ergaben folgende Ergebnisse:

-Knotenstrumen und Schilddrüsenknoten weisen ein spontanes Wachstum mit großer Variabilität auf.

-Die relativen jährlichen Wachstumsraten betragen im Mittel für

Strumavolumen $5 \pm 59\%$

Knotendurchmesser $12 \pm 25\%$

Knotenvolumen $59 \pm 150\%$.

-Die relativen Wachstumsraten sind abhängig von der jeweiligen Knotenausgangsgröße: Kleine Knoten wachsen relativ schneller.

-Zwischen autonomen, warmen und kalten Knoten sind keine signifikanten Wachstumsdifferenzen nachweisbar.

-Die absoluten Knotengrößenzunahmen verhalten sich umgekehrt proportional zu den relativen Wachstumsraten: Gleiche relative Wachstumsraten führen bei großen Knoten zu größeren absoluten Volumenzunahmen.

-In Langzeitverläufen nimmt der Knotendurchmesser im Mittel um 3 mm pro Jahr zu.

-Bei Strumen mit Autonomie sind TSH, T3, fT4 und TcTU mit dem Autonomievolumen korreliert. TSH zeigt die größten Änderungen im Verlauf (Abnahme um etwa 2 Größenordnungen). T3 und fT4 steigen im Verlauf etwa um den Faktor 1,4. TcTUs verläuft proportional zum Autonomievolumen.

-Nach Jodbelastung entwickelten 40% der autonomen Strumen eine Hyperthyreose. Diese tritt erst ab einem Knotendurchmesser von 28 mm (Autonomievolumen > 7 ml) auf.

-Klinische Symptome sind bei Patienten mit Autonomie in etwa 60% nachweisbar. Sie sind wenig spezifisch in Hinblick auf die Autonomiediagnostik.

8 Literatur

1. 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)* 1988; 117: 145-153.
2. Bajzer Z, Vuk-Pavlovic S, Huzak M: Mathematical modeling of tumor growth kinetics. In: Adam AJ, Bellomo N (Hrsg): *A survey of models for tumor-immune system dynamics*. Birkhäuser, Boston–Basel-Berlin 1997, S. 122-126.
3. Becker W, Börner Th, Rendl J: Ist ein TSH-Screening zur Diagnose oder zum Ausschluß der funktionellen Autonomie sinnvoll? *Nuklearmedizin* 1992; 31: 132-136.
4. Becker W, Börner W, Gruber G: Szintigraphie und Sonographie bei der Diagnostik der Schilddrüsenautonomie. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 1630-1635.
5. Beckers C: Frequency of iodine-induced thyreotoxicosis after iodine administration. In: Hall, R., Köbberling, J. (Hrsg): *Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess*. Raven Press, New York 1985, S. 369-382.
6. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL: Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med* 1990; 89: 602-608.
7. Boddenberg B, Serwe D, Schicha H: ^{99m}Tc-uptake und „kritisches“ Volumen bei unifokalen Autonomien in Abhängigkeit vom Funktionszustand. *Nuklearmedizin* 1994; 33: A42.
8. Brunn J, Bloch U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC: Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonography. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1338-1340.
9. Buchanan JB, Spratt JS, Heuser LS: Tumor growth, doubling times, and the inability of the radiologist to diagnose certain cancers. *Radiol Clin North Am* 1983; 21: 115–126.

10. Cowan R, Morris VB: Determination of proliferative parameters from growth curves. *Cell Tissue Kinet* 1987; 20: 153-159.
11. Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Hegedüs L, Graversen HP: Long-term observation of serum thyroglobulin after resection of nontoxic goiter and relation to ultrasonographically demonstrated relapse. *World J Surg* 1996; 20: 351-357.
12. Delange F, Bürgi H: Iodine deficiency disorders in Europe. *Bull World Health Organ* 1989; 67: 317-325.
13. Derwahl M: Editorial: TSH receptor and Gs-alpha gene mutations in the pathogenesis of toxic thyroid adenoma: a cause of notion. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2783-2785.
14. Derwahl M: TSH-Rezeptor-Mutationen in der Pathogenese des autonomen Adenoms, der multifokalen Autonomie und der angeborenen Hyperthyreose. *Z ärztl Fortbild Qual sich* 1999; 93: 25-28.
15. Derwahl M: Von der diffusen Struma zur Knotenstruma. *Der Internist* 1998; 39: 577-583.
16. Dietlein M, Trache LJ, Moka D, Bausche V, Lauterbach KW, Schicha H: Auswirkungen der neuen Entlassungsrichtwerte auf die Kostenstruktur der Radiojodtherapie. *Nuklearmedizin* 1998; 37: 26-33.
17. Djuh YY, Galvin M, Rhooms P, Tuttle M, Guthrie VM, Burch HB: Screening for activating mutations of the human TSH-receptor in autonomously functioning thyroid nodules in a North American population (abstr.). *Thyroid* 1996 (Suppl.): 6: 38.
18. Dorsch TR: Evaluation of thyroid nodules. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 64-66.
19. Emrich D, Bähre M: Autonomy in euthyroid goitre: maladaptation to iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 8: 257-265.
20. Emrich D, Erlenmaier U, Pohl M, Luig H: Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 410-414.
21. Emrich D, Reinhardt M: Ergebnisse der definitiven Behandlung der Autonomie bei Jodmangelstruma. *Nuklearmedizin* 1989; 28: 11-16.

22. Emrich D.: Funktionelle Autonomie der Schilddrüse. *Nuklearmedizin* 1994; 33: 263-267.
23. Emrich D, Bähre M, Schicha H: Detection and significance of thyroid autonomy in iodine-deficient goitre. In: Hall R, Köbberling J (Hrsg): *Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess*. Raven Press, New York 1985, S. 261-271.
24. Fournier von D, Abel U, Spratt JA, Anton HW: Wachstumsgeschwindigkeit des Mammakarzinoms, Bedeutung für Früherkennung und Therapieeffekte. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54: 286-290.
25. Gutekunst R, Scriba PC: Goiter and iodine deficiency in Europe. The European Thyroid Association report as updated in 1988. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 209-220.
26. Hackl H: Untersuchungen zur Wachstumsgeschwindigkeit von Hamartomen der Lunge. *Z Erkr Atmungsorgane* 1986; 167: 261-265.
27. Hamburger JI: Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol* 1980; 50: 1089-1093.
28. Heinze HG, Bohn U: Jod¹³¹-Therapie des autonomen Adenoms der Schilddrüse. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 1073-1079.
29. Hillenhirchs H, Emrich D: Jodmangelstruma mit und ohne funktionelle Autonomie. *Nuklearmedizin* 1999, im Druck.
30. Hillenhirchs H, Emrich D: Jodmangelstruma mit und ohne funktionelle Autonomie in der euthyreoten Phase: Ein Vergleich. *Nuklearmedizin* 1998; 37: 95-100.
31. Joseph K, Mahlstedt J, Gonnermann R, Herbert K, Welcke U: Early recognition and evaluation of the risk of hyperthyroidism in thyroid autonomy in an endemic goitre area. *J Mol Med* 1980; 4: 21-37.
32. Joseph K: Estimation of the volume of autonomously functioning thyroid tissue. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 12-19.
33. Joseph K: Nuklearmedizinische Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen – Methoden und Indikationen. *Der Nuklearmediziner* 1993; 16: 13-26.

34. Joseph K: Thyreoidale Autonomie. Therapiewoche 1986: 36: 1711-1723.
35. Joseph K: Allgemeines zur funktionellen thyreoidalen Autonomie. In: Börner, W., Weinheim, B. (Hrsg): Schilddrüse 1989. De Gruyter, Berlin-New York 1991, S. 174-201.
36. Kohn LA: The midwestern American „epidemic“ of iodine induced hyperthyroidism in the 1920s. Bull N Y Acad Med 1976: 52: 770.
37. Kreisig T, Pickardt CR, Bechtner G, Kirsch CM, Knesewitsch P: Global 99m Tc-thyroid uptake (TcTU) in euthyroid goiter and the influence of iodine supply. In: Reinwein D, Scriba PC (Hrsg): The various types of hyperthyroidism. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1990, S. 259-263.
38. Kreissig T, Pickardt CR, Woitl C, Kirsch CM, Knesewitsch P: Regionaler 99mTc-Uptake der Schilddrüse (TcU) in Kombination mit Sonographie bei fokaler Autonomie. In: Börner W, Weinheimer B (Hrsg): Primäre Diagnostik und Verlaufskontrolle der Struma. De Gruyter, Berlin 1991, S. 208-213.
39. Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, Katayama S, Sugawara M: Outcome of long standing solitary thyroid nodules. World J Surg 1992: 16: 583-588.
40. Meng W, Schindler A, Bednar J, Krabbe S, Tuschy U, Ermisch U: Die alimentäre Jodversorgung der Bevölkerung in den neuen Bundesländern nach dem Erliegen der allgemeinen Strumaprophylaxe. Akt Ernähr Med 1994: 19: 18-24.
41. Meng W: Schilddrüse. In: Meng W, Ziegler R (Hrsg): Endokrinologie: Grundlagen Klinik Praxis. Fischer, Jena-Stuttgart-Lübeck-Ulm 1997, S. 162-163.
42. Meng W: Schilddrüsenerkrankungen: Pathophysiologie Diagnostik Therapie. Fischer, Jena-Stuttgart 1992.
43. Miller JM, Block MA: Functional autonomy in the multinodular goitre. JAMA 1970: 214: 535.
44. Miller JM, Horn RC, Block MA: The evolution of toxic nodular goiter. Arch Intern Med 1964: 113: 72.

45. Miller JM: Hyperthyroidism from the thyroid follicle with autonomous funktion. Clin Endocrinol Metab 1978; 7: 177-189.
46. Müller-Brand J, Staub J, Schneider EA, Friedrich R: Vergleich von intravenösem TRH-Test und Schilddrüsensuppressionstest zur Diagnostik der Grenzwerthyperthyreose. Dtsch Med Wochenschr 1983; 108: 1669-1671.
47. Parma J, Duprez L, Van Sande J: Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. Nature 1993; 365: 649-651.
48. 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 1985; 76: 1992-2002.
49. Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B: Schilddrüsenerkrankheiten – Diagnose und Therapie. Berliner Med. Verl.-Anst. 1997.
50. Pickardt CR, Grüters-Kießlich A, Grießendorf M, Hintze G, Horm K, Köbberling J, Meng W, Olbricht T, Reisner C, Schleusener H: Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und die Diagnose von Schilddrüsenerkrankheiten. Der Nuklearmediziner 1994; 17: 329-333.
51. Pickardt CR: Funktionelle Autonomie der Schilddrüse. Med Klin 1987; 82: 499-502.
52. Pickardt CR: Jodexposition und Schilddrüsenautonomie. Der Nuklearmediziner 1998; 12: 205-212.
53. Reiners C, Laßmann M: Radioiodine (I131) treatment of hyperthyroidism: radiation protection and quality assurance. Eur J Nucl Med 1999; 26: 683-685.
54. Reiners C, Martin E, Milani B, Schaede-Cadinas B, Börner W: Wertigkeit von In-vitro-Parametern für die Diagnostik der funktionellen Autonomie. Der Nuklearmediziner 1989; 12: 187-196.
55. Reiners C: Die Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie: Indikationen, Ergebnisse, Risiken. Acta Med Austriaca 1990; 17 (Suppl. 1): 66-69.

56. Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusner H: Hyperthyroidism in Europe: clinical and laboratory data of a prospective multicenter survey. *J Endocrinol Invest* 1986; 9 (Suppl. 2): 1-36.
57. Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A: Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 25-28.
58. Ribka A, Mayr B, Büll U, Leisner B, Scriba PC: Wertigkeit nuklearmedizinischer und endokrinologischer Methoden zur Klassifizierung autonomer Schilddrüsenadenome. *Med Klin* 1985; 74: 511-515.
59. Rieu M, Bekka S, Sambor B, Berrod JL, Fombeur JP: Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 67-71.
60. Rzepka AH, Cissewski K, Olbricht T, Reinwein D: Effectiveness of prophylactic therapy on goiter recurrence in an area with low iodine intake – a sonographic follow-up study. *Clin Invest* 1994; 72: 967-970.
61. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Becker G, Reinwein D: Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 51-55.
62. Schaller U, Hölzel D, Kirsch C, Engelhardt D: Spontanverlauf von kompensierten autonomen Schilddrüsenadenomen. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 786-792.
63. Schötterl HD, Paul E: Untersuchungen zur Wachstumsdynamik maligner Melanome - Bestimmung der Tumorverdopplungszeiten aufgrund morphometrischer Messungen an Röntgenaufnahmen von Lungenmetastasen. *Z Hautkr* 1988; 63: 481-487.
64. Scriba PC: Epidemiology of iodine deficiency in Europe. In: Hall R, Köbberling J (Hrsg): *Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess*. Raven, New York 1985, S. 7-15.

65. Stanbury JB, Ermans AM, Hetzel BS: Endemic goitre and cretinism: Public health significance and prevention. WHO Chron 1974: 28: 220-228.
66. Steiner D, Bauer R: Radiojodtherapie kleiner, unifokaler autonomer Adenome. Nuklearmedizin 1997: 36: 76-80.
67. Studer H, Hunziker HR, Ruchti C: Morphologic and functional substrate of thyrotoxicosis caused by nodular goiters. Am J Med 1978: 65: 227-234.
68. Takeshita A, Nagayama Y, Yokoyama N: Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan. J Clin Endocrinol Metab 1995: 80: 2607-2611.
69. Trautmann M: Häufigkeitsanalyse und Charakteristika von Hyperthyreosen im Umfeld der Jodsupplementierung. Med. Diss., Greifswald 1998.
70. Van Sande J, Parma J, Tonacherra M, Swillens S, Dumont J, Vassart G: Genetic basis of endocrine diseases. J Clin Endocrinol Metab 1995: 80: 2577-2585.
71. Wiener JD: Long-term follow-up in untreated Plummer's disease (Autonomous goiter). Clin Nucl Med 1987: 12: 198-203.
72. Wiener JD: Long-term follow-up of patients with residual thyroid autonomy after surgical treatment of Plummer's disease. Thyroidology 1988: 1: 41-44.
73. Wiener JD: Plummer's disease: localized thyroid autonomy. J Endocrinol Invest 1987: 10: 207-224.
74. Zemella V, Leisner B, Calvi J: Spontanverlauf bei der Schilddrüsenautonomie. Der Nuklearmediziner 1989: 12: 237-249.

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, daß ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und das eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten :

Name : Kirsch
Voname : Michael
geboren am : 25.06.1970
Geburtsort : Greifswald
Staatsbürgerschaft : deutsch
Familienstand : ledig
Eltern : Gudrun Kirsch, Ärztin
Gerhard Kirsch, Arzt
Anschrift : 17489 Greifswald, Marienstraße 26

Ausbildungsdaten :

1977 – 1987 Polytechnische Oberschule Greifswald
1987 – 1989 Abitur an der Erweiterten Oberschule Greifswald
11/89 - 04/90 Grundwehrdienst in Eggesin
05/90 - 09/90 Zivildienst als Hilfspfleger auf der strahlentherapeutischen
Station der Greifswalder Universitätsklinik
09/90 - 09/96 Medizinstudium an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald

Praktika:

09/91 - 10/91 Strahlentherapeutische Abteilung der Universitätsklinik
Greifswald
02/93 - 03/93 Station der Inneren Medizin an der Klinik "Der Westerhof" in
Tegernsee
03/93 - 04/93 Poliklinik der Augenklinik Greifswald
03/94 - 04/94 Innere Medizin (Angiologie) am Evangelischen Krankenhaus
Göttingen Weende

Praktisches Jahr:

- 10/95 - 01/96 Chirurgie am Stadtkrankenhaus von La Chaux-de-Fonds
(Schweiz)
- 02/96 - 05/96 Innere Medizin (Kardiologie) am Universitätskrankenhaus
Montpellier (Frankreich)
- 06/96 - 09/96 Radiologie an der Universitätsklinik Greifswald

AiP am Greifswalder Universitätsklinikum :

- 10/96 - 03/97 Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
- 04/97 - 06/97 Endokrinologie und Kardiologie Klinik für Innere Medizin B
- 07/97 - 03/98 Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
- 04/98 - Assistenzarzt am Institut für Diagnostische Radiologie und
Neuroradiologie der Universität Greifswald

Greifswald, den 15.10.99

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Wieland Meng danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die wertvollen Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse und zur Gestaltung der Arbeit.

Frau Dr. A. Schindler und Frau Dr. M. Trautmann danke ich für die Einarbeitung in die Ultraschalluntersuchungstechnik der Schilddrüse.

Den Mitarbeitern der Schilddrüsen-Spezialambulanz der Klinik für Innere Medizin und der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Greifswald möchte ich für die freundliche Hilfe und Unterstützung beim Auffinden der Patientenakten und Daten danken.

Thesen

zur Dissertation:

Strumawachstum; Größenentwicklung und funktionelle Relevanz von autonomen Schilddrüsenknoten

vorgelegt von:
Michael Kirsch

12 Thesen

1. Wegen des relativ langsamen Strumawachstums und breiter Verfügbarkeit von Ultraschallmeßmethoden erst seit 10-15 Jahren gibt es bisher nur wenige quantitative Daten zur Spontanentwicklung von Schilddrüsenknoten.
2. In der vorgelegten Arbeit werden
 - spontane Größenentwicklung von Strumen und Schilddrüsenknoten,
 - funktionelle und klinische Relevanz von autonomen Schilddrüsenknoten,
 - Verhalten von Schilddrüsenautonomien nach Jodbelastung,
 - und die Reproduzierbarkeit von Ultraschallmessungenuntersucht.
3. Aus Ultraschallverlaufsuntersuchungen von Knoten errechnet sich ein mittleres jährliches Wachstum von Knotenstrumen von etwa 5%.
4. Das relative jährliche Wachstum von Schilddrüsenknoten beträgt
 - bezogen auf den Ausgangsdurchmesser ~ 12%
 - bezogen auf das Ausgangsvolumen ~ 60%.Signifikante Unterschiede zwischen warmen und kalten Knoten sind nicht erkennbar. Dekompensierte autonome Adenome zeigen eine Tendenz zu schnellerem Wachstum.
5. Die Wachstumsraten von Schilddrüsenknoten variieren in Bezug auf ihre jeweilige Ausgangsgröße: Kleine Knoten wachsen relativ schneller.
Eine Knotenvolumenverdopplung wäre bei einem Ausgangsvolumen von 4 ml in etwa 2–3 Jahren; bei einem Ausgangsvolumen von 40 ml in 6–8 Jahren zu erwarten.
6. Die absoluten Knotengrößendifferenzen verhalten sich umgekehrt proportional zu den relativen Wachstumsraten (Eine 10%-ige Knotenvolumenzunahme bedeutet für ein Ausgangsvolumen von 4 ml eine Absolutzunahme von 0,4 ml; für ein Ausgangsvolumen von 40 ml jedoch 4 ml).

Für die funktionelle Relevanz von autonomen Knoten ist die absolute Knotenvolumenzunahme entscheidend.

7. Die Langzeitbeobachtungen von Knotengrößenveränderungen in Rezidivstrumen (im Mittel 12 Jahre nach Strumaresektion) bestätigen annähernd unsere Kurzzeit-Knotendifferenzmessungen. Die mittlere jährliche Knotendurchmesserzunahme in Rezidivstrumen von 3,3 mm entspricht etwa einer 12%-igen jährlichen Knotenwachstumsrate für einen mittleren Ausgangsdurchmesser von 30 mm.
8. Die Reproduzierbarkeitsuntersuchungen der Ultraschallmessungen ergeben für den Knotendurchmesser den geringsten Variationskoeffizienten (6%). Schilddrüsenvolumen (VK 10%) und Knotenvolumen (VK 20%) werden deutlich ungenauer bestimmt.
9. Autonome Schilddrüsenknoten erlangen überwiegend aus funktionellen Gründen klinische Relevanz. TSH weist mit einer Abnahme um etwa 2 Größenordnungen die stärkste Veränderung im Verlauf der Autonomievolumenzunahme auf. Jenseits von etwa 25 mm Knotendurchmesser wird TSH supprimiert.
T3 und fT4 sind mit der Knotendurchmesserzunahme locker positiv korreliert. Die Technetiumaufnahme unter Suppressionsbedingungen (TcTUs) korreliert mit dem Autonomievolumen; TcTUs kommt besonders bei multifokaler/disseminierter Autonomie funktionelle Bedeutung zu. Nach Jodbelastung verliert der TcTU jedoch seine Aussagekraft.
10. Bei autonomen Knotenstrumen kann Jodbelastung eine Hyperthyreose induzieren. Wir fanden bei 100 autonomen Strumen nach Kontrastmitteluntersuchungen 41 jodausgelöste Hyperthyreosen. Unterhalb eines Knotendurchmessers von 28 mm bleibt die Funktionslage euthyreot („Kritischer“ Autonomiedurchmesser; entspricht etwa einem Autonomievolumen von 7 ml).

Der TcTU ist in diesen Fällen häufig falsch niedrig, die Szintigraphie jedoch überwiegend diagnoserelevant. TSH reagiert als empfindlichster Parameter zumeist schon ab 20 mm Knotendurchmesser.

11. Die klinische Symptomatik bei Patienten mit Autonomie ist moderat. Etwa 60% der Patienten weisen allgemeine, psychisch-vegetative oder cardiale Symptome auf. In Hinblick auf die Diagnose Autonomie sind die Symptome unspezifisch, sollten jedoch Anlaß für eine TSH-Bestimmung sein.