

Hamburger Institut für Fortpflanzungsmedizin und Endokrinologie
(Prof. Dr. Heinz Günther Bohnet und Partner)

Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie
(Dr. med. Harald Wilke)

Hamburg

**Untersuchungen zum Verhalten des Thyreoglobulins (Tg) in
Abhängigkeit vom Funktionszustand und den Erkrankungen der
Schilddrüse**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin,
dem Fachbereich der Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von
Jochen Wascher
aus Hamburg

Hamburg 2000

Angenommen vom Fachbereich der Medizin
der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher:

Referent:

Korreferent:

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Physiologie, Pathophysiologie und Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen	1
2a. Physiologie und Funktion der Schilddrüse	1
2b. Pathophysiologie der wichtigsten Schilddrüsenerkrankungen	3
2c. Bildgebende Verfahren und laborchemische Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen	5
3. Material und Methodik	7
3.1 Patientenkollektiv	7
3.2 Laboruntersuchungen	8
3.3 Sonographische Untersuchungen und Ermittlung des Schilddrüsenvolumens	10
3.4 Statistische Analysen	10
4. Ergebnisse	12
4.1 Struma colli diffusa et nodosa	12
4.2 Struma colli nodosa	14
4.3 Struma colli cystica	16
4.4 Erworbene primäre Hypothyreose des Erwachsenen	18
4.5 Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow	21
4.6 Schilddrüsenkarzinome	22

4.7 Verhalten des Serum- Tg bei Schilddrüsenfunktionsstörungen bzw. –erkrankungen in der Schwangerschaft	26
5. Diskussion	29
Zusammenfassung	35
Literatur	36
Lebenslauf	40
Danksagung	41

1. Einleitung

Das Glykoprotein Thyreoglobulin (Tg) wird in relativ großen Mengen in den Thyreozyten synthetisiert; an seinen Tyrosinresten wird Jod gespeichert, ein Vorgang, der vom Jodangebot abhängig ist. Die Synthese und Freisetzung des Tg wird vom Hypophysenvorderlappen mittels der TSH-Sekretion kontrolliert. Die gesunde Schilddrüse sezerniert allenfalls Spuren von Tg ins Blut. Bei Vergrößerung der Interzellularspalten oder Unterbrechungen der Basalmembran der Schilddrüsen-follikelwand kommt es zur sogenannten Leakage. Man kann sagen, daß erhöhte Tg - Serumkonzentrationen Ausdruck einer gestörten Schilddrüsen- Morphologie darstellen. Dieses gilt sowohl für benigne als auch maligne Erkrankungen der Schilddrüse. Die neuere Literatur sieht die Indikation zur Tg - Bestimmung in erster Linie bei der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (**Pfannenstiel et al. 1999, Pschyrembel 1998**). In der Anleitung zur Durchführung des Enzymimmunoassay - Tests der Firma Boehringer/Mannheim werden folgende Indikationen zur Bestimmung des Thyreoglobulins genannt: Neben der Verlaufskontrolle des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms die iatrogene Hyperthyreose beispielsweise nach übermäßiger Jodid - Gabe im Zusammenhang mit Kontrastmitteluntersuchungen sowie die seltene Neugeborenen - Hypothyreose (**Enzymun - Test TG, Prospekt der Firma Boehringer/Mannheim 1998**). Dagegen findet sich in anderen Literaturangaben der Hinweis, daß der Tg- Bestimmung bei der Therapiekontrolle von Strumen unterschiedlicher Genese eine prognostische Bedeutung zukommen könne (**Pfannenstiel 1999, Morita 1989**): Ein Abfall initial erhöhter Tg- Konzentrationen mag ein gutes Ansprechen der Behandlung anzeigen. Ein fehlender Rückgang könnte dagegen als Hinweis für das Vorliegen ausgeprägter morphologische Veränderungen gewertet werden und würde eher als Hinweis auf eine Therapieresistenz gelten. **Hehrmann (1995)** und **Albrecht (1999)** erwähnen, daß zwischen der Strumagröße und der Höhe des Tg- Spiegels eine lineare Korrelation bestehe.

2. Physiologie, Pathophysiologie und Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.

2a. Physiologie und Funktion der Schilddrüse.

Die Schilddrüse liegt anatomisch im vorderen Halsbereich unmittelbar vor der Luftröhre (Trachea). Es handelt sich um eine endokrine anatomisch komplex zusammengesetzte Drüse, die aus den eigentlichen Schilddrüsenzellen sowie anatomisch und funktionell davon unabhängigen Calcitonin produzierenden C- Zellen besteht.

Die Schilddrüsenzellen synthetisieren und sezernieren die Hormone Thyroxin (T₄) sowie Trijodthyronin (T₃) in die Blutbahn. Bei den Schilddrüsenhormonen T₄ und T₃ handelt es sich vereinfacht dargestellt um die vierfach beziehungsweise dreifach jodierte Aminosäure Tyrosin.

Dem entsprechend benötigt die Schilddrüse täglich eine definierte Menge Jod. Für den Erwachsenen werden nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) etwa 150 -300 µg / Tag angegeben (**Breidt et al. 1998**). Bei einfachen oder Mehrlings –

Schwangerschaften kann der Jodbedarf sogar bis zu 300 y und mehr täglich betragen (**Bohnet 1998**).

Aus der Blutbahn wird Jod mittels eines Natrium/Jodidtransporters der Zellmembran gegen einen Konzentrationsgradienten in die Schilddrüsenzelle gepumpt. Der Natrium/Jodidtransporter wird unter anderem vom thyreotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens (TSH) gesteuert. Dieses thyreotrope Hormon TSH ist auch für die Sekretion der Schilddrüsenhormone T3 und T4 verantwortlich. Zwischen der Sekretion des TSH des Hypophysenvorderlappens sowie der Sekretion der Schilddrüsenhormone besteht eine Rückkopplung. Das heißt je mehr Schilddrüsenhormone sezerniert werden, um so niedriger ist der TSH -Wert und umgekehrt. Eine ähnliche Rückkopplung besteht auch zwischen Hypophysenvorderlappen und Zwischenhirn (Hypothalamus).

In der Blutbahn sind Schilddrüsenhormone an Transportproteine gebunden. Im wesentlichen gelangt nur das aus T4 durch Dejodierung entstandene freie T3 in die Zielzellen, in denen es sich mit spezifischen Rezeptoren koppelt. Dort entfalten die Hormon/ Rezeptorkomplexe spezielle Reaktionen, die allgemein gesagt zu einer Beschleunigung des Stoffwechsels führen: Kohlenhydrate werden rascher resorbiert, aus Glykogen wird gesteigert Glucose freigesetzt. Der Proteinstoffwechsel wird insbesondere bei erhöhter Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum beschleunigt. Fette werden mobilisiert, so daß es bei hohen Schilddrüsenhormonwerten im Serum zu einer Gewichtsabnahme kommen kann. Schilddrüsenhormone beeinflussen die Pulsfrequenz, das cardiale Schlagvolumen sowie die Tätigkeit und Funktionen sowohl des zentralen als auch des peripheren Nervensystems. Bei Kindern und Jugendlichen sind Schilddrüsenhormone für die Entwicklung und Reifung des Nervensystems sowie des Skeletts von sehr großer Bedeutung (**Pfannenstiel et al. 1999**).

Synthese der Schilddrüsenhormone unter besonderer Berücksichtigung des Thyreoglobulins.

Bei der Synthese der Schilddrüsenhormone spielt das Thyreoglobulin (Tg) eine wichtige Rolle.

Inzwischen ist bekannt , daß die biochemische Synthese des Thyreoglobulins vom Chromosom 8 " gesteuert " wird. Die genetische Transcription erfolgt über cAMP. Das Tg - Molekül besteht aus 2 identischen Untereinheiten und hat ein Molekulargewicht von 660 kDa. Biochemisch handelte es sich um ein Glykoprotein. Neben anderen Aminosäuren konnten im Thyreoglobulin 134 Tyrosin - Moleküle nachgewiesen werden. Davon sind etwa 20% jodiert (**Torrens 1996**). Thyreoglobulin wird zunächst in den Zellen dann auch in den Follikeln der Schilddrüse gespeichert. Die Sekretion des Tg in die Blutbahn wird vom TSH gesteuert. Der Abbau erfolgt in der Leber mit einer Halbwertszeit von 3 bis 30 Stunden (**Torrens 1996**). **Hocevar (1997)** stellte allerdings in unmittelbare postoperativ erfolgten Untersuchungen eine Halbwertszeit von 65,2 Stunden fest. Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 werden enzymatisch aus dem Thyreoglobulin freigesetzt und in die Blutbahn sezerniert. Dieses gilt entsprechend auch für das Thyreoglobulin selbst. Es kann deshalb ebenfalls in geringen Mengen in der Blutbahn nachgewiesen werden.

Während der Schwangerschaft kommt es im Übergang vom ersten in das zweite Trimenon zu einem Abfall des freien Thyroxin (fT4). Mögliche Ursache ist der Thyroxinbedarf des Feten (**Bohnet 1998**), wobei vorausgesetzt wird, daß Schilddrüsenhormone in dieser Phase der Schwangerschaft plazentagängig sind.

2b. Pathophysiologie der wichtigen Schilddrüsenerkrankungen.

Neben dem Diabetes mellitus gehören in Deutschland Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere die Struma colli, zu den am häufigsten auftretenden endokrinologischen Erkrankungen. Als Struma wird eine tastbare oder sichtbare Vergrößerung eines Teiles der Schilddrüse oder der gesamten Schilddrüse bezeichnet. Seit der Einführung der Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse, die eine wesentlich exaktere Beurteilung des Organs erlaubt, müssen jedoch auch knotige Veränderungen, die palpatorisch oder mittels Inspektion nicht festgestellt werden können, als Struma bezeichnet werden. Die Feststellung einer Struma sagt noch nichts über den Funktionszustand des Organs aus. Eine Vergrößerung, die gleichmäßig das gesamte Organ betrifft, wird als diffuse Struma bezeichnet. Umschriebene Veränderungen in einem oder mehreren Abschnitten werden als Struma colli nodosa bzw. Struma colli multinodosa bezeichnet. Weiterhin kann die Schilddrüse insgesamt vergrößert sein und zusätzlich einen einzelnen Knoten oder zahlreiche knotige Veränderungen aufweisen. In diesem Falle spricht man von einer Struma colli diffusa et nodosa.

Sehr selten kann Schilddrüsengewebe auch außerhalb der Schilddrüse auftreten. Dann handelt es sich um eine dystope Struma (zum Beispiel im Bereich des Zungengrundes).

Ursache der Entwicklung einer Struma colli ist sehr häufig Jodmangel (**Meng 1999**). Auch in Deutschland wird der tägliche Mindestbedarf von 150 µg häufig nicht erreicht, so daß man von einer endemischen Jod- Mangel- Struma spricht. Neue Untersuchungen zeigen, daß zusätzlich aber auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen (**Pfannenstiel 1999**).

Als wichtige Funktionsstörungen der Schilddrüse gelten die Hyperthyreose und die Hypothyreose. Beide Erkrankungen können manifest (mit klinischen Symptomen) oder latent (nur laborchemisch nachweisbar) auftreten.

Bei der Hyperthyreose handelt es sich um eine verstärkte Sekretion der Schilddrüsenhormone, die im Extremfall sogar zur lebensbedrohlichen Vergiftung führen kann (Thyreotoxikose). Ursächlich können verschiedene Faktoren eine Hyperthyreose hervorrufen: Am häufigsten handelt es sich um einen Autoimmun- Prozeß mit Antikörpern gegen den in der Zellwand befindlichen TSH- Rezeptor (Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow). Nicht selten liegt eine hyperthyreote Stoffwechselsituation in einer oder mehreren knotigen Veränderungen des Schilddrüsengewebes vor (unifokales oder multifokale sogenannte autonome

Adenome). Relativ selten ist eine hyperthyreote Stoffwechselsituation bei Schilddrüsenkarzinomen, bei TSH - produzierenden Hypophysentumoren oder (iatrogen) durch übermäßige Jodzufuhr bei einer Kontrastmitteluntersuchung.

Bei der erworbenen primären Hypothyreose des Erwachsenen handelt es sich um einen Minderproduktion von Schilddrüsenhormonen, die eine unzureichende Versorgung aller Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen zur Folge hat. Sehr häufig entwickelt sich eine primäre Hypothyreose beim Erwachsenen als Folge einer chronischen Schilddrüsenentzündung (Autoimmunthyreoiditis Hashimoto). Weiterhin besteht oft nach Strumaresektion (je nach Ausmaß der Operation) eine hypothyreote Stoffwechsellage. Auch nach einer Radiojodtherapie zur Behandlung der Autoimmun - Hyperthyreose entwickelt sich fast immer eine Hypothyreose. Von Bedeutung ist weiterhin extremer Jodmangel in den Endemiegebieten. Seltener ist eine sekundäre Hypothyreose bei verminderter oder fehlender TSH - Sekretion der Hypophyse. Dieses ist bei Hypophysentumoren oder nach operativer Entfernung der Hypophyse der Fall.

Schilddrüsenentzündungen können ebenfalls verschiedene Ursachen haben: Auch bei diesen Erkrankungen spielen sehr oft Autoantikörper, die speziell gegen die Schilddrüse gerichtet sind, eine Rolle. Sehr häufig ist die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto mit Antikörpern gegen Mitochondrien oder Thyreoglobulin der Schilddrüsenzelle. Fast immer läuft diese in der Regel chronische Erkrankung über Jahre ohne klinische Symptomatik ab und führt dann gelegentlich zur primären Hypothyreose des Erwachsenen (siehe oben). Histologisch ist eine Infiltration von Lymphozyten in das Schilddrüsengewebe nachweisbar. Oft besteht auch eine Korrelation mit anderen Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ I, Sjögren- Syndrom u.a.).

Seltener ist die subakute Thyreoiditis de Quervain. Diese mit einer schmerzhaften Schwellung der Schilddrüse einhergehende Erkrankung tritt oft im Anschluß an unterschiedlichen Virusinfekte (Influenza-, Adeno-, Coxsackieviren) auf. Histologisch findet sich eine ausgeprägte Zerstörung von Follikeln. Außerdem können sogenannte "Riesenzellen" auftreten.

Noch seltener ist die bakterielle Thyreoiditis infolge bakterieller Infektion, die ebenfalls mit einer hochgradigen schmerzhaften Schwellung der Schilddrüse, Überwärmung und Rötung des Organs sowie Fieber einhergeht.

Malignome der Schilddrüse sind relativ selten. Sie gehen entweder von den Thyreozyten der Schilddrüse, die das Follikelepithel umkleiden, aus oder (noch seltener) von den parafollikulären C - Zellen. Entsprechend der histologischen Klassifikation der Schilddrüsentumoren der WHO von 1988 unterscheidet man zwischen follikulären, papillären, medullären sowie undifferenzierten (anaplastischen) Karzinomen. Sehr selten sind maligne Lymphome, Fremdmetastasen sowie nicht- epitheliale Tumoren. Häufig kennt man die exakte Ursache der Entstehung der Karzinome nicht. In den letzten Jahren wurden allerdings in Einzelfällen ionisierende Strahlen nach Bestrahlungen im Kopf - und Halsbereich wegen anderer Erkrankungen sowie die Kontamination mit radioaktiven Jodisotopen (zum Beispiel nach der Reaktorkatastrophe in Tschernobyl) als Ursache für die Entstehung von papillären Schilddrüsenkarzinomen bekannt. Weiterhin ist bekannt, daß das sehr seltene C - Karzinom bei entsprechender genetischer Disposition gemeinsam mit anderen multiplen endokrinen Neoplasien (zum Beispiel im Inselzellapparat des Pankreas, im Nebennierenmark) als sogenanntes MEN - Syndrom auftreten kann (**Meng 1999**).

2c. Bildgebende Verfahren und laborchemische Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.

Die Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen ist in den letzten Jahren zunehmend verfeinert worden. Als sehr wichtiges bildgebendes Verfahren darf die Ultraschalldiagnostik gelten. Auch die Schilddrüsenszintigraphie ist technisch in den letzten Jahrzehnten wesentlich verbessert worden. Diese wird heute aber in der Primärdiagnostik erst bei unklaren sonographischen Befunden eingesetzt. Entsprechend ist es ebenso in der Labordiagnostik zu einer wesentlichen Verbesserung der Untersuchungsmethoden gekommen.

Während bis zum Ende der siebziger Jahre neben der Schilddrüsenszintigraphie vor allem indirekte Untersuchungsmethoden wie beispielsweise der Grundumsatz oder die Messung des zeitlichen Ablaufs der Achillessehnen - Reflexzeit eine wichtige Rolle spielte, wird die Schilddrüsendiagnostik heute direkt nach Erhebung der Anamnese und Feststellung des körperlichen Befundes mittels Sonographie und gezielter Labordiagnostik durchgeführt.

Als „Such – Diagnostik“ im Laborbereich darf die Bestimmung des basalen TSH- 0 sowie des f- T4 gelten. Weitergehend sind dann auch die Bestimmung des f -T3 sowie (im Sinne eines Funktions - Tests nach intravenöser oder intranasaler Gabe des thyreotropen Hormons TRH) zum Ausschluß latenter Hypo- oder Hyperthyreosen die Bestimmung des TSH- 30 Wertes möglich. Schließlich spielt auch die Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper bei der Autoimmunthyreoiditis Hashimoto sowie bei der Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow eine große Rolle.

Diese Untersuchungsmethoden erlauben heutzutage eine sehr präzise Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen .

Im Gegensatz zu den genannten Untersuchungsmethoden besteht heute aber (abgesehen von der postoperativen Kontrolle des Tg als spezifischer Tumormarker für differenzierte Schilddrüsenkarzinome) noch keine weitgehende Klarheit und Übereinstimmung hinsichtlich der Bedeutung der Thyreoglobulinbestimmung bei der Differentialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen.

Dabei ist auch die Labordiagnostik der Tg- Bestimmung inzwischen äußerst präzise geworden. Trotzdem werden Tg- Bestimmungen relativ selten durchgeführt. Bei der Interpretation der Werte ergeben sich Unsicherheiten.

Retrospektive systematisch -statistische Untersuchungen zum Verhalten der Serum- Tg bei unterschiedlichen Erkrankungen der Schilddrüse bzw. deren Therapie liegen bisher noch nicht vor. Weiterhin bestehen auch keine klaren Aussagen über das Verhalten des Serum- Tg bei Schilddrüsenerkrankungen während der Schwangerschaft.

Ziel und Versuch dieser Arbeit ist es, diese Zusammenhänge aufzuklären.

Berücksichtigt werden folgende Schilddrüsenerkrankungen und -funktionsstörungen:

Struma colli diffusa, struma colli nodosa, struma colli cystica, differenzierte

Schilddrüsenkarzinome, Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow, erworbene

Hypothyreose des Erwachsenen. Dabei wird auf die Frage eingegangen, ob Tg nur ein

zuverlässiger Tumormarker bei der Verlaufskontrolle differenzierter Schilddrüsenkarzinomen ist, oder ob es auch bei der Diagnose und Therapie sowie Verlaufskontrollen anderer Schilddrüsenerkrankungen eine Bedeutung hat. Dahingehende Hypothesen von **Pfannenstiel (1999)** und (hinsichtlich der Strumagröße) von **Hehrmann (1995)** sollen überprüft werden. Weiterhin wird das Verhalten der Tg- Spiegel bei Schilddrüsenerkrankungen und -funktionsstörungen während der Gravidität untersucht.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 239 Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen bzw. -erkrankungen, die in den Jahren 1990 - 2000 untersucht und behandelt wurden.

Sämtliche Daten bezüglich der Schwangerschaft wurden im Hamburger Institut für Fortpflanzungsmedizin und Endokrinologie (Professor Bohnet), die außerhalb der Schwangerschaft in der internistisch - endokrinologischen Praxis Dr. Wilke erfaßt.

Dabei handelte es sich um 21 Patienten mit einer Struma colli diffusa et nodosa, davon konnte bei 5 Patienten eine Untersuchung der Tg- Spiegel nach Schilddrüsenresektion erfolgen.

21 Patienten hatten eine Struma colli nodosa. Davon konnten 14 nach einer Schilddrüsenoperation hinsichtlich der Tg- Spiegel untersucht werden.

Bei 12 Patienten lag eine Struma colli cystica vor. Eine postoperative Untersuchung war in diesem Kollektiv nicht möglich, da keine Operation durchgeführt wurde.

Wegen der möglichen Bedeutung des Tg- Spiegels als Tumormarker für maligne Schilddrüsenerkrankungen wurde ein größeres Kollektiv von insgesamt 124 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen untersucht. In diesem Kollektiv waren ebenfalls prae- und postoperative Untersuchungen möglich. Bei diesen Patienten wurde in allen Fällen auch eine postoperative Radiojod - Therapie zur Elimination von Schilddrüsen - Gewebesresten durchgeführt.

Bei 15 Patienten bestand eine Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow; diese Patienten wurden nach Diagnosestellung thyreostatisch behandelt .

18 Patienten hatten eine erworbene primäre Hypothyreose. In diesem Kollektiv wurden die Daten vor und nach Substitutionsbehandlung mit einem Schilddrüsenhormon - Präparat ermittelt.

Bei 28 Schwangeren lagen verschiedene Schilddrüsenerkrankungen (allerdings kein Karzinom) aus dem oben genannten Spektrum vor. Die Auswertung der Daten dieser Patientinnen wurde gesondert durchgeführt. Alle schwangeren Patientinnen erhielten eine Substitutionstherapie mit Jodid und/oder L -Thyroxin. Bei Hyperthyreose wurde eine medikamentöse Thyreostase durchgeführt.

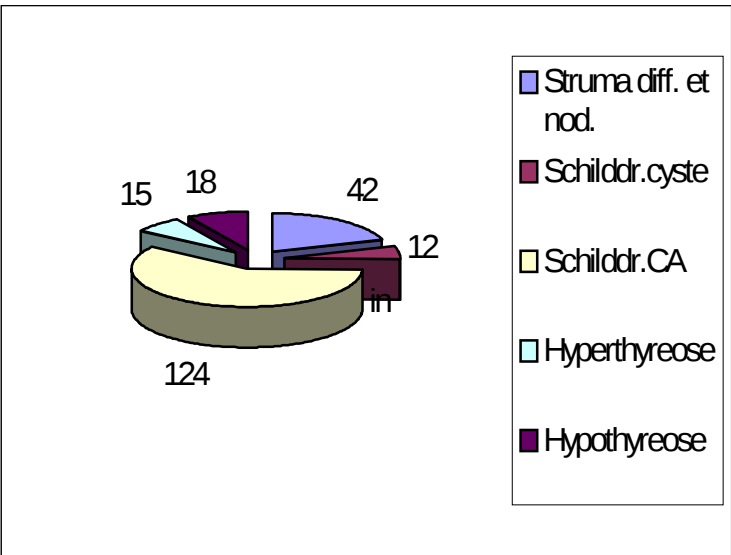


Abbildung 1
Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs (ohne Schwangere) mit Angabe der untersuchten Patientenzahlen n.

3.2 Laboruntersuchungen

Alle Laboruntersuchungen wurden im sogenannten Gemeinschaftslabor der Praxis Dr. Wilke durchgeführt (MED LAB, Würzburg) oder in der Facharztpraxis für Labormedizin Dr. J. Arnold (Würzburg), soweit entsprechende Untersuchungen aufgrund der Kassen - Abrechnung nicht im Gemeinschaftslabor möglich waren. Serumuntersuchungen bei Schwangeren wurden im Labor des Instituts Professor Bohnet durchgeführt.

3.2.1 Bestimmungen des freien T3 und T4 (f T3 und f T4)

Diese Untersuchungen erfolgten mittels eines KIT, der die Durchführung eines Enzymimmunoassays ermöglichte (System Elecsys Fa. Boehringer bzw. Hoffmann La Roche) .
Dabei werden die entsprechenden Hormonparameter unabhängig von Beeinflussungen der Transportproteine erfaßt, d.h. dieser Enzymimmunoassay ist hoch spezifisch. Physiologische, pathologische oder medikamentös bedingte Veränderungen des TBG spielen dabei keine Rolle.

3.2.2. Bestimmungen des thyreotropen Hormons TSH

Dabei handelt es sich um einen Kit der Fa. Chiron. Zur Bestimmung des sensitiven TSH wird ein luminiszierender Enzymimmunoassay verwendet. Dieser Assay ist ebenfalls hoch spezifisch. Abweichend von den Bestimmungen des f T3 und f T4

Enzymimmunoassays kommt ein sogenannter " Sandwich" - Enzymimmunoassay mit zwei unterschiedlichen Antikörpern zur Anwendung.

3.2.3 Untersuchungen mittels TRH- Test

Mit der unter 2.2.2 genannten Methode wird zunächst der basale TSH - Spiegel bestimmt. Nach der Blutentnahme erfolgte die Simulation des TSH mit einem Thyrotropin- releasing- Hormon (TRH) in Form eines Nasenspray. 30 Minuten nach Applikation des Nasenspray wird der TSH- Spiegel erneut bestimmt (TSH 30). Mit dieser Methode kann festgestellt werden ob eine latente hyperthyreote oder hypothyreote Stoffwechsellaage vorliegt. Für den schilddrüsengesunden liegt der basale TSH- Spiegel im Bereich 0,4- 3,5 Mikro IE/ml, der stimulierte im Bereich 5-25 Mikro IE/ml.

Bei der Hyperthyreose ist der TSH- Spiegel 30 Minuten nach Nasenspray supprimiert . Bei der Hypothyreose besteht 30 Minuten nach Gabe des Nasensprays entsprechend ein erhöhter TSH Wert über 25.

3.2.4 Bestimmungen der Schilddrüsenautoantikörper gegen die Thyroxinperoxidase TPO (anti- TPO) bzw. Thyreoglobulin (anti-Tg)

Verwendet wird ebenfalls ein Enzymimmunoassay der Firma Boehringer/ Mannheim. Ähnlich wie bei der TSH Bestimmung handelte es sich um einen " Sandwich" - Assay, der in drei Stufen abläuft. Der Messebereich liegt zwischen 0 und 600 IU/ml. Kreuzreaktionen mit anderen Autoantikörpern sind ausgeschlossen. Die Spezifität liegt bei 98 Prozent. Bei sehr hohen Autoantikörper- Spiegeln ist eine Verdünnung des Serums und somit eine Erweiterung des Messebereiches möglich.

3.2.5 Bestimmungen des TSH - Rezeptor Autoantikörpers (TRAK)

In diesem Falle kommt ein Radioimmunoassay der Firma BRAHMS Diagnostica (vormals Henning Berlin) zur Anwendung. Steigende Mengen an TRAK im Serum führen zu einer Verringerung der Bindung von markiertem TSH an den Rezeptor. Das freie TSH wird von dem an den Rezeptor gebundenen TSH abgetrennt und anschließend zentrifugiert. Nach Entfernen der überstehenden Flüssigkeit (ungebundenes markiertes TSH) erfolgt die Bestimmung des Rezeptor- gebundenen TSH im verbleibenden Regiment über die Bestimmung der Radioaktivität im Gammacounter. Die Menge an TRAK im Serum des Patienten ist umgekehrt proportional zur gemessenen Radioaktivität.

3.2.6 Bestimmung des Thyreoglobulins (Tg)

Dabei handelte sich ebenfalls um einen "Sandwich"-Enzymimmunoassay der Firma Boehringer / Mannheim mit mehreren Antikörpern. Die verwendeten monoklonalen Tg - Antikörper sind hoch spezifisch für Thyreoglobulin.

In einem ersten Schritt wird das Serum mit einer Puffer- Lösung versetzt, sodann erfolgt eine Trennung mittels einer Wasch- Lösung. Nach Hinzufügung eines speziellen Antikörpers erfolgt eine 2. Reaktion und nachfolgend eine weitere Trennung.

Abschließend wird mit einer speziellen Farblösung die Extinktion gemessen, die der Tg - Konzentration proportional ist.

Eine Kreuzreaktion konnte nicht nachgewiesen werden. Weiterhin wurde festgestellt, daß keine Störung durch insgesamt 35 häufig verwendete Arzneimittel entsteht.

Die Wiederauffindung im Bestätigungstest soll zwischen 70 und 130 % betragen.

Als Obergrenze für schilddrüsengesunde Personen wird für diesen Test der Firma Boehringer vom Labor ein Wert von 55 ng/ml angegeben. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 1,0 ng/ml.

3.3 Sonographische Untersuchungen und Ermittlung des Schilddrüsenvolumens

Diese Untersuchungen wurden sowohl an Schwangeren als auch Nichtschwangeren mit einem Ultraschallgerät der Firma KRETZ Typ Combison 100 durchgeführt.

Dabei wurden jeweils die Breite, der Querdurchmesser sowie der Längsdurchmesser für jeden Lappen gesondert ermittelt.

Die Multiplikation mit dem Faktor 0,57 und die Addition der Werte für beide Lappen ist das Volumen.

Veränderungen des Parenchyms wurden wie folgt kategorisiert: Echoarm, echoreich, echogleich, diffus oder knotig, Zysten, Calcifikationen.

3.4 Statistische Analysen

3.4.1 Zweistichproben t-Test für unterschiedliche Varianzen

Mit dieser Funktion und der zugehörigen Formel wird ein t-Test für zwei Stichproben durchgeführt. Dieser als heteroskedastischer t-Test bezeichnete Test geht von der Annahme aus, daß die Mittelwerte zweier Datensätze unterschiedlich sind. Mit t-Testes kann man prüfen, ob die Mittelwerte zweier Stichproben gleich sind. Diesen Test kann man verwenden, wenn die untersuchten Gruppen eindeutig sind. Der Vergleich ist auch möglich, wenn die gleiche Gruppe vor und nach einer Behandlung untersucht wird.

Folgende Formel wird zur Bestimmung des Teststatistikwertes t' verwendet.

$$t' = \frac{\bar{x} - \bar{y} - \Delta_0}{\sqrt{\frac{s_1^2}{m} + \frac{s_2^2}{n}}}$$

Diese Formel ermittelt einen Näherungswert für den Freiheitsgrad. Da das Ergebnis der Berechnung gewöhnlich keine ganze Zahl ist, wird die nächsthöhere ganze Zahl verwendet, um aus der Tabelle t einen kritischen Wert und die Signifikanz zu ermitteln.

3.4.2 Korrelationskoeffizient

Liefert den Korrelationskoeffizienten r einer zweidimensionalen Zufallsgröße. Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten lässt sich feststellen, ob es eine Beziehung zwischen zwei Eigenschaften beziehungsweise Zahlenreihen gibt.

Die Gleichungen zur Berechnung eines Korrelationskoeffizienten r lauten:

$$\rho_{X,Y} = \frac{\text{cov}(X,Y)}{\sigma_X \cdot \sigma_Y}$$

mit

$$\sigma_X^2 = \frac{1}{n} \sum (X_i - \mu_X)^2$$

und

$$\sigma_Y^2 = \frac{1}{n} \sum (Y_i - \mu_Y)^2$$

Ist r im optimalen Fall nahe oder gleich 1 besteht eine signifikante Korrelation, ist r nahe oder gleich 0 besteht keine Korrelation. Für die Berechnung der Signifikanz spielt die Fallzahl eine Rolle. Entsprechende Berechnungen der Signifikanz sind mit Hilfe geeigneter Tabellen (**Wissenschaftliche Tabellen Geigy 1980**) möglich. Die Berechnung von r erfolgte mit Hilfe des Programms Excel® der Firma Microsoft durchgeführt. Dieses gilt auch für die grafischen Darstellungen.

4. Ergebnisse

4.1 Struma colli diffusa et nodosa

Bei den 21 Patienten mit einer Struma colli diffusa et nodosa bestand eine euthyreote Stoffwechsellage. Dieses zeigt der TSH- Funktionstest (TRH- Test mittels Nasenspray) Basal beträgt der TSH- Spiegel im Mittel $1,0 \pm 0,9$ nach Stimulation $10,0 \pm 10,6$ Mikro IE/ ml.

Der Tg- Wert lag im Mittel mit $108 \pm 166,4$ ng/ml entsprechend der vergrößerten Gewebsmasse signifikant über dem Normbereich.

Erhöhte Autoantikörperspiegel wurde nicht nachgewiesen

Abbildung 2 zeigt eine mäßiggradige Erhöhung der der Tg- Werte bei der diffusen struma. Statistisch bestand zwar keine Korrelation zwischen der Höhe des Tg- Spiegels und der Größe der Struma. Aus der beigefügten Tabelle 1 ist aber eindeutig erkennbar, daß bei sehr großen Strumen auch hohe Tg- Werte vorliegen können.

SD- Volumen in ml	Tg (ng/ ml)
42	109
93	463
160	115
30	193
81	91
59	82

Tabelle 1

Beziehung hoher Tg- Werte zum SD- Volumen .

Korrelationskoeffizient $r = 0,10$ (keine Signifikanz)

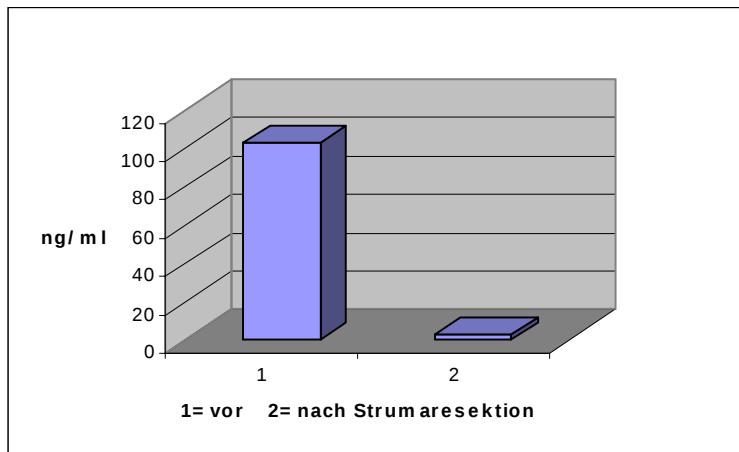


Abbildung 2

Verhalten des Serum-Tg- Spiegels bei der nicht malignen Struma colli diffusa et nodosa vor und nach Schilddrüsenoperation (Referenzwert für Tg bei Schilddrüsengesunden maximal bis 55 ng/ml)

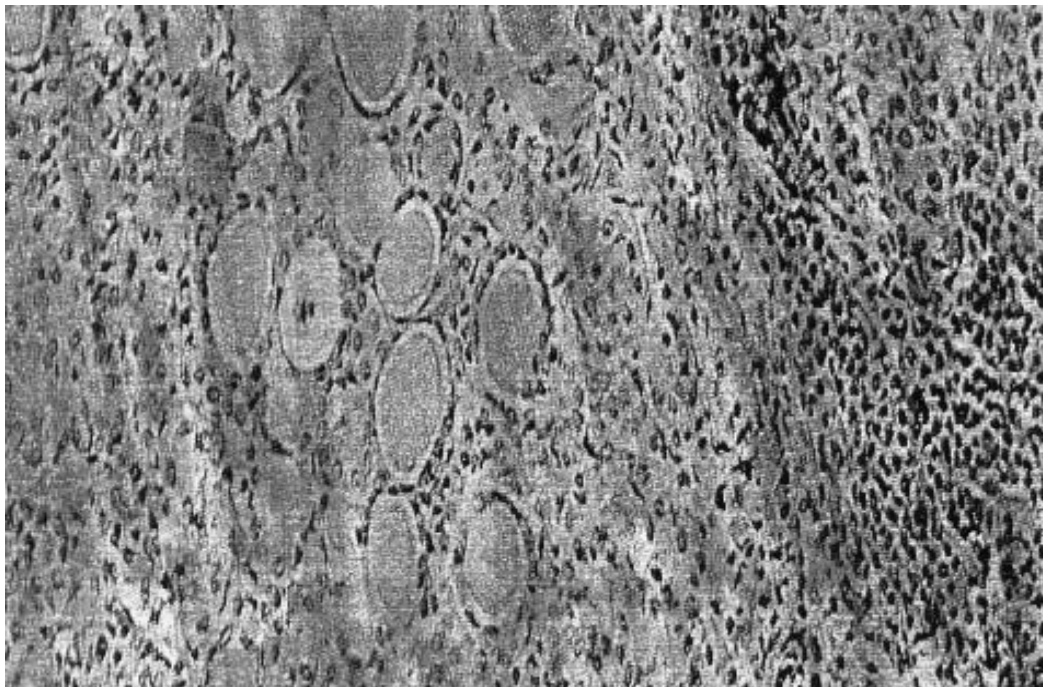


Abbildung 3

Histologisches Bild der Struma colli diffusa

Bei 5 Patienten wurde eine Strumaresektion durchgeführt: Postoperativ war bei diesen Patienten die nochmalige Bestimmung des Tg- Spiegels möglich. Dieser lag jetzt im Vergleich zum praeoperativen Befund mit etwa 2,8 ng/ml statistisch hochsignifikant im untersten Normalbereich, entsprechend etwa der Menge des noch vorhandenen Rest - Gewebes (Abbildung 2).

4.2. Struma colli nodosa

Insgesamt wurden die Daten von 21 Patienten ausgewertet. Die mittlere Strumagröße betrug 44,1 ml. Es bestand eine euthyreote Stoffwechsellage. Dementsprechend war die TSH-Sekretion im TRH- Test unauffällig. Bei diesen gutartigen Schilddrüsenadenomen sind die Tg- Spiegel ähnlich wie bei der Struma colli diffusa et nodosa mäßiggradig erhöht. Bei 14 Patienten wurde eine Strumaoperation durchgeführt. Nach Entfernung des Nodus kommt es zu einem drastischen Abfall des Tg- Spiegels von in Mittel 108,4 ng/ ml präoperativ auf 6,9 ng/ ml postoperativ (Abbildung 4a). Dieses Ergebnis ist statistisch hochsignifikant. Dabei scheint die Höhe der Tg- Spiegel nach der Schilddrüsenoperation etwa proportional zur Menge des entfernten krankhaften Gewebes abzunehmen. Diesbezügliche Angaben über Größe und Gewicht des entfernten Resektats liegen aber leider nicht vor, so daß eine Korrelationsberechnung nicht gemacht werden kann.

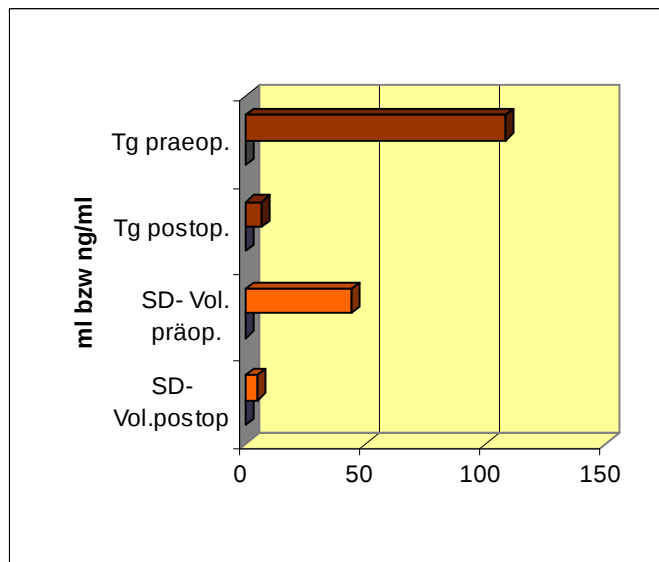


Abbildung 4a

Paralleles Verhalten des Tg (in ng/ ml) und des Schilddrüsenvolumens (in ml) vor und nach Operation der nicht malignen Struma colli nodosa (Mittelwerte, N= 21)

Weiterhin kann bei der Struma colli nodosa eine positive Korrelation zwischen dem Strumavolumen und der Höhe des Serum Tg- Spiegels festgestellt werden (Abbildung 4b). Der Korrelationskoeffizient r liegt für die Beziehung Tg/ Strumagröße bei 0,68 und ist somit signifikant .

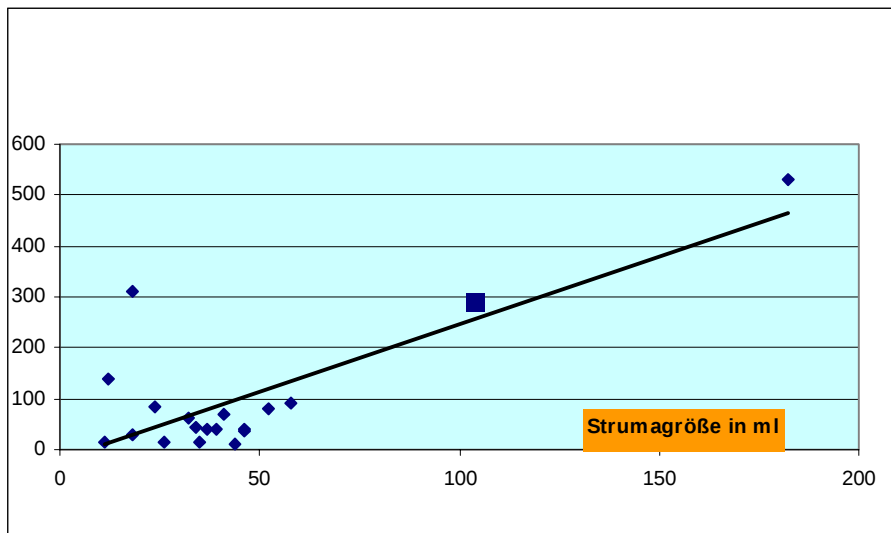


Abbildung 4b

Korrelation zwischen dem Tg - Spiegel (in ng/ml) und der Strumagröße. $r = 0,68$ (Signifikanz)

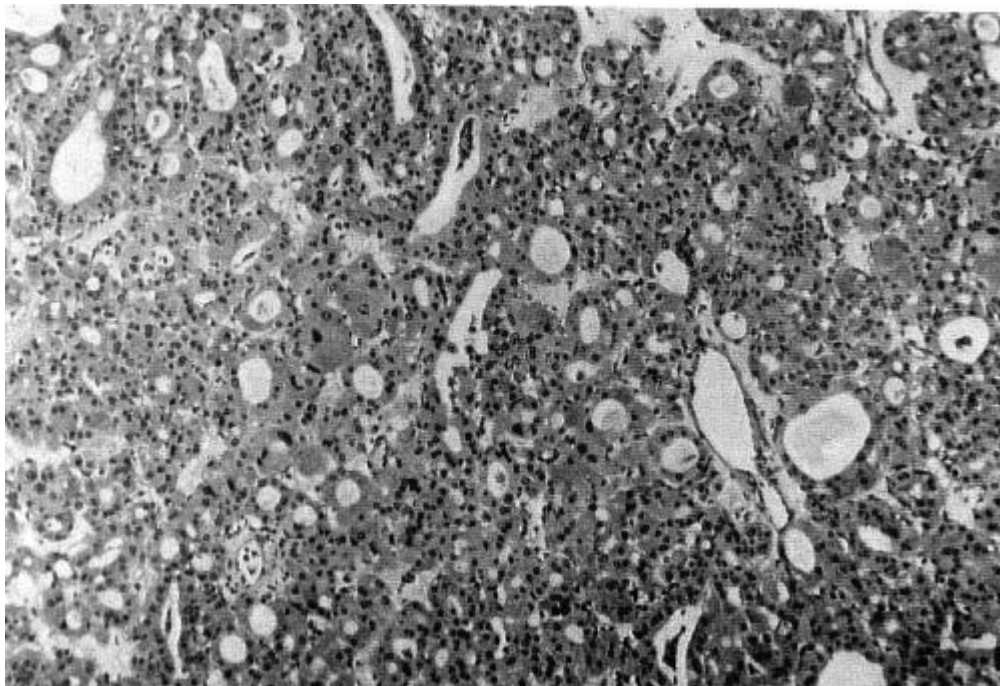


Abbildung 5

Histologisches Bild der Struma colli nodosa

4.3 Struma colli cystica

Ausgewertet werden die Daten von insgesamt 12 Patienten mit isolierten glattwandigen Schilddrüsenzysten. Ebenso liegt hier wie bei der Struma colli diffusa oder der Struma colli nodosa eine euthyreote Stoffwechsellaage mit normalem TRH-Test vor.

Abbildung 6 zeigt, daß bei der Struma colli cystica im Mittel in Relation zum Normalbereich keine Erhöhung der Tg Spiegel besteht. Im Vergleich zu diffusen Strumen oder benignen Schilddrüsenadenomen mit entsprechend vermehrter Gewebsmasse ist der Tg Spiegel bei Zysten in Mittel nur halb so hoch. Er beträgt jetzt nur 50,1 ng/ml, d.h. er liegt im Referenzintervall für schilddrüsengesunde Personen.

Lediglich in einem Einzelfall bestand bei einer 94 jährigen Patientin im Zusammenhang mit einer extrem großen mehrfach gekammerten Schilddrüsezyste ein ausgeprägt erhöhter Tg- Spiegel. Mit Sicherheit lag bei dieser hochbetagten Patientin ein jahrzehntelanger Verlauf der Schilddrüsenerkrankung, bevor sie sich infolge von Kompressionssyndromen im Halsbereich entschloß, ärztliche Behandlung zu erbitten.

Bei einer anderen 26 jährigen Patientin handelte es sich (allerdings im Zusammenhang mit einer histologisch nachgewiesenen Autoimmunthyreoiditis mit ausgeprägter Invasion von Lymphozyten in das Gewebe) ebenfalls um eine cystisch-solide Struma mit einem auf das dreifache erhöhten Serum Tg- Spiegel

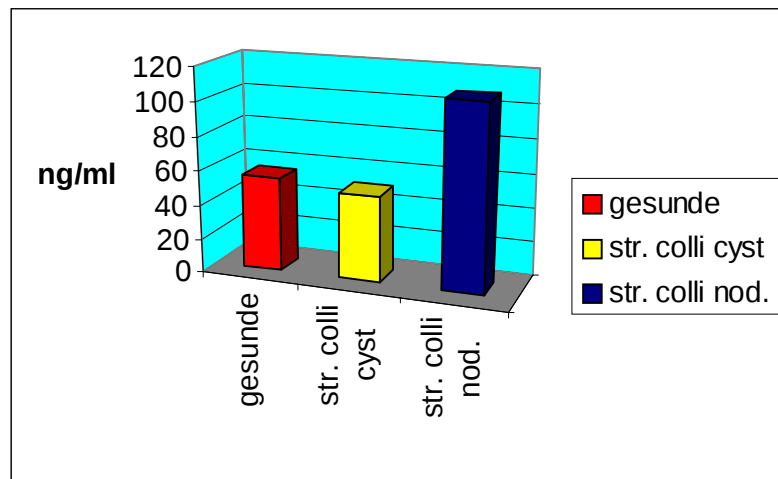


Abbildung 6

Verhalten des Serum Tg- Spiegels bei der struma colli cystica und der struma colli nodosa im Vergleich zum Normalwert der Schilddrüsengesunden.

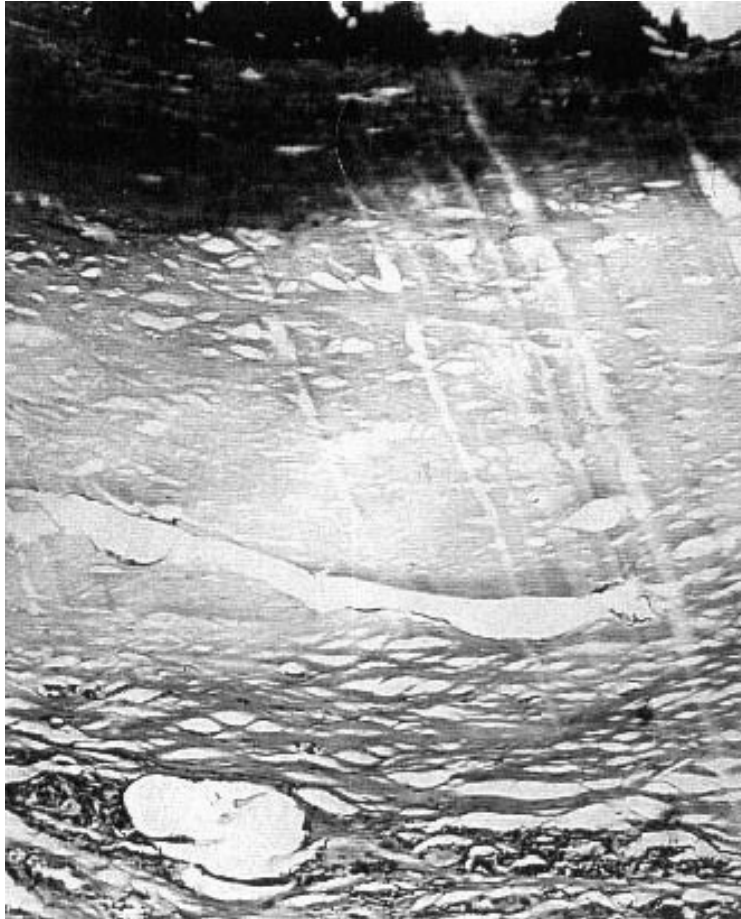


Abbildung 7
Histologisches Bild der Struma colli cystica

4.4 Erworbene primäre Hypothyreose des Erwachsenen

Untersucht wurden 18 Patienten mit einer eindeutig nachgewiesenen primären erworbenen Hypothyreose. Als Kriterien für die Schilddrüsenunterfunktion dienten erhöhte basale bzw. überhöhte stimulierbare TSH- Werte (TSH 0 und 30 Minuten nach Applikation eines TRH- Nasensprays).

Im untersuchten Patientenkollektiv lag der mittlere basale TSH - Wert bei $5,0 \pm 1,8$ (Norm maximal 3,5), 30 Minuten nach Gabe eines TRH - Nasensprays bei $38,7 \pm 20,6$ Mikro IU/ml.

Häufig spielt ursächlich eine Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto mit TPO- sowie Tg- Antikörpern bei der Entwicklung der primären erworbenen Hypothyreose eine Rolle. Als Ursache kann aber auch ein Nachlassen der Organfunktion im Sinne der Entwicklung einer „ausgebrannten Schilddrüse“ bei sonographisch nachweisbaren extremen regressiven Veränderungen infrage kommen.

Abbildung 8 zeigt einen bei den Patienten mit primärer erworbenen Hypothyreose im Mittel einen sehr niedrigen Serum Tg- Spiegel. Der Wert beträgt im Mittel vor Substitution mit Schilddrüsenhormonen 13 nach Substitution 15 ng/ml, das bedeutet, daß die Substitutionsbehandlung mit L- Thyroxin nicht zu einer Veränderung der Thyreoglobulin- Spiegel in diesen Fällen führt.

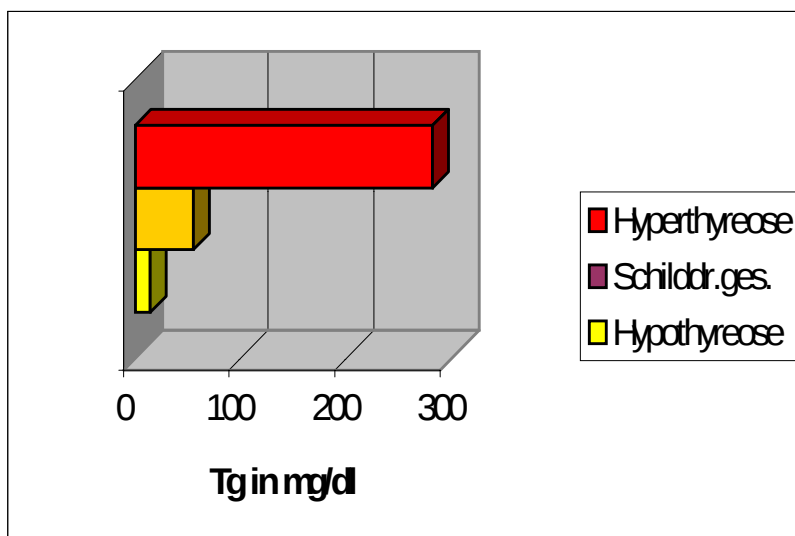


Abbildung 8

Verhalten des Serum Tg- Spiegels bei der erworbenen primären Hypothyreose im Vergleich mit dem oberen Referenzwert schilddrüsengesunder Patienten sowie bei Patienten mit einer Hyperthyreose Morbus Ba

Abbildung 9 gibt wieder, daß bei primären Hypothyreosen insbesondere erhöhte Thyreoglobulin- Auto- Antikörper - Spiegel (anti Tg) vorliegen. Der anti- Tg- Wert liegt im Mittel bei 547 IU/ML, der anti- TPO- Wert nur bei 101 IU/ml.

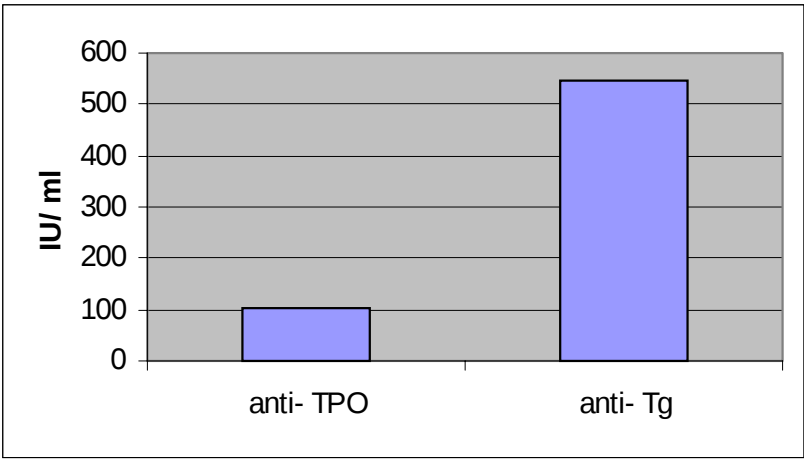


Abbildung 9
Verhalten der Autoantikörperspiegel (anti- TPO und anti- Tg) bei der primären Hypothyreose

Eine statistische Korrelation zwischen der Höhe der Tg -Spiegel und den Thyreoglobulin- Autoantikörperspiegeln konnte nicht nachgewiesen werden.

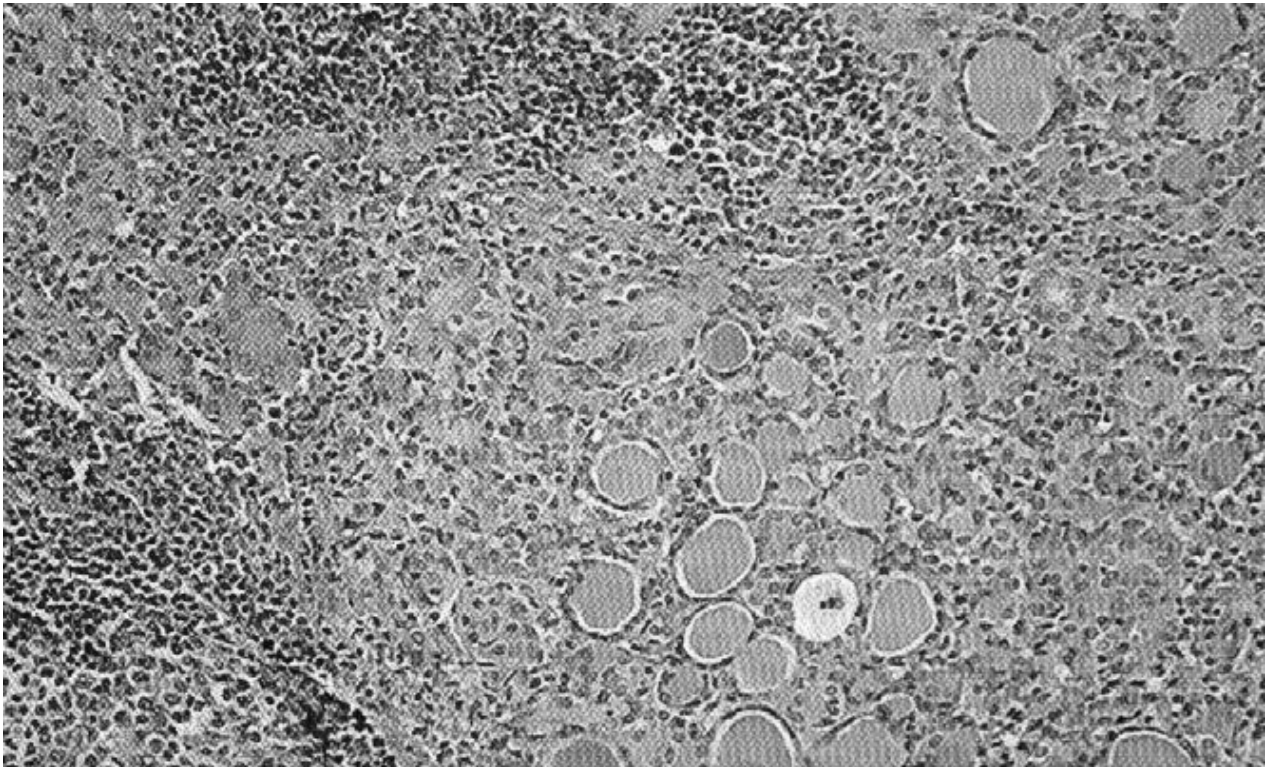


Abbildung 10
Histologisches Bild der Hypothyreose bei Autoimmunthyreoiditis Hashimoto

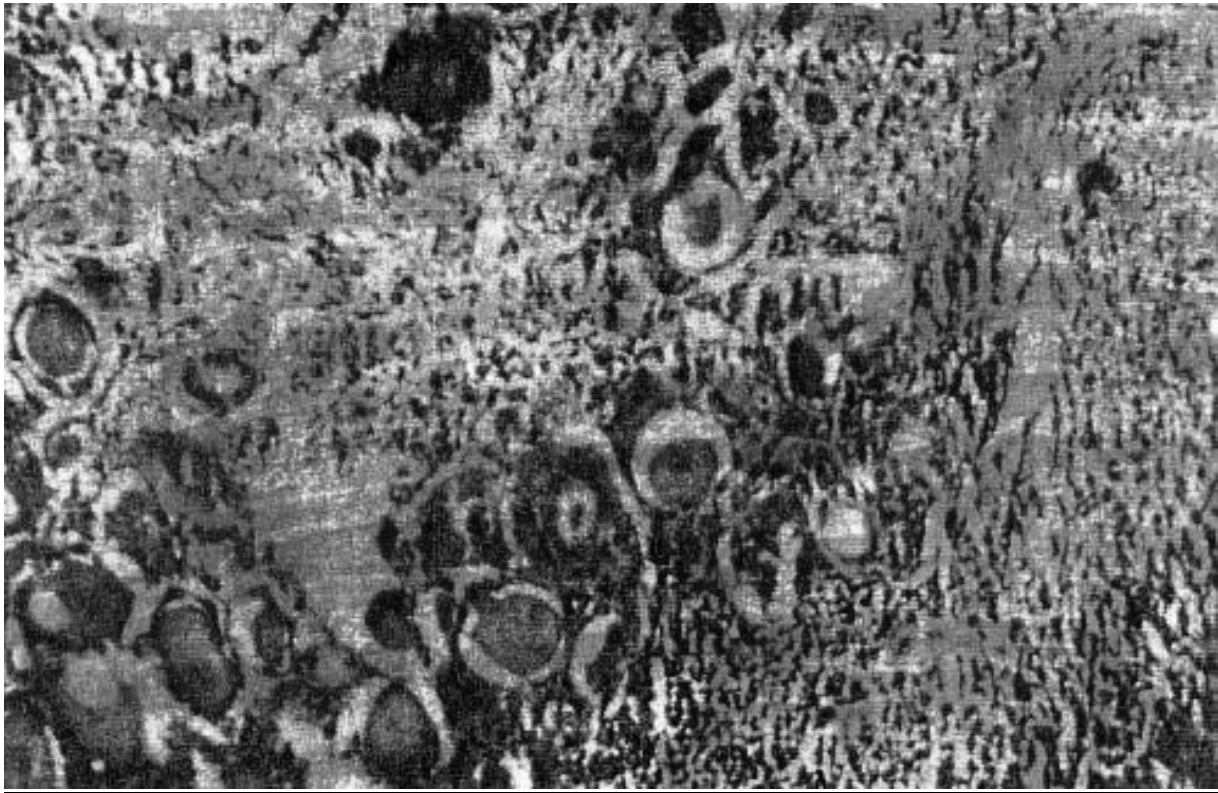


Abbildung 11

Histologisches Bild der Hypothyreose bei Hypoplasie mit regressiven Veränderungen

4.5 Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow

Ausgewertet wurden die Daten von 15 Patienten mit einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow. Als Kriterium dienten ein supprimierter TRH-Test und ein erhöhter TSH- Rezeptorautoantikörper - Wert (TRAK). In Mittel lag der basale TSH - Wert vor Therapie bei 0,4 Mikro IU/ ml (Norm 0,3 bis 3), der TRAK - Wert bei 44 U/l (Norm maximal 10). In der Regel waren auch die T3 - und T4 - Werte erhöht. Weiterhin hatten alle Patienten Symptome einer Hyperthyreose.

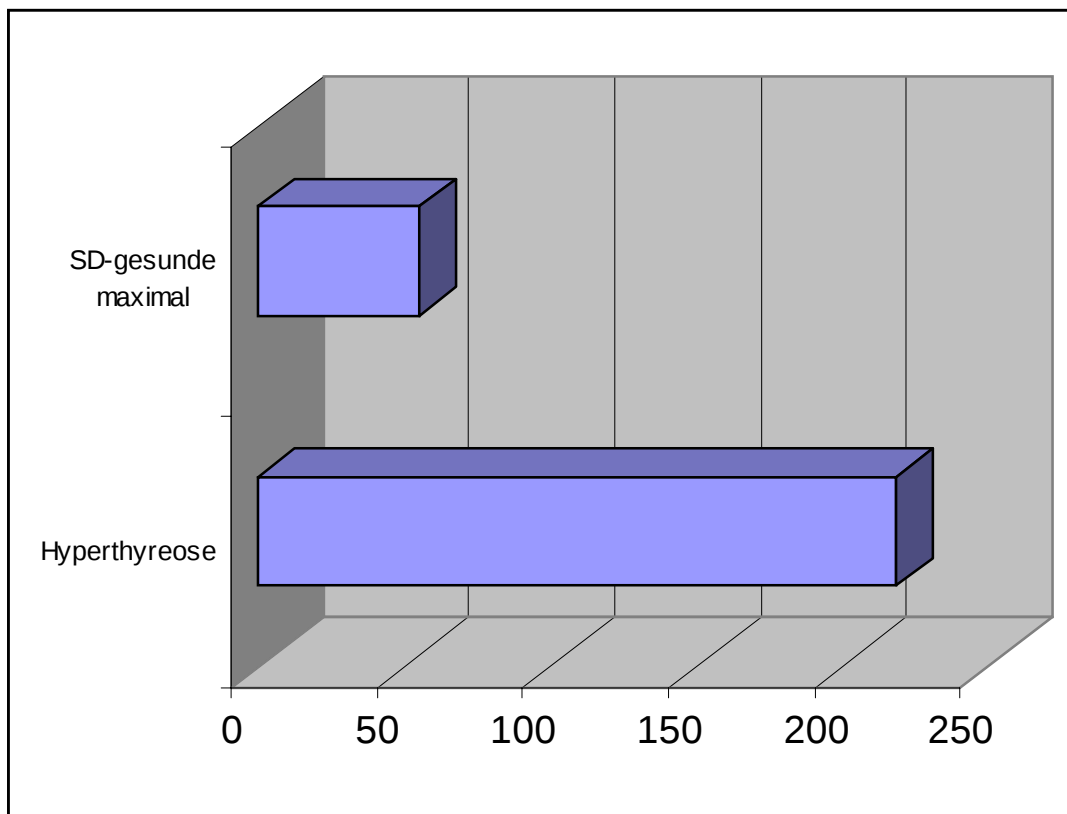


Abbildung 12

Verhalten der Serum- Tg Spiegel in ng/ ml bei der Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow im Vergleich zu schilddrüsengesunden euthyreoten Patienten

Abbildung 12 zeigt bei der Autoimmunhyperthyreose ausgeprägt erhöhte Tg- Spiegel. In Mittel lagen die Tg Spiegel bei 282 ng/ml. Nur in einem Einzelfall bestand ein sehr niedrig normaler Tg - Wert.

In der Regel lagen die Tg- Spiegel in allen anderen Fällen deutlich oder stark über dem oberen Normbereich von 55 ng/ml. In einem Einzelfall wurde unter laufender thyreostatischer Therapie mit Carbimazol ein Wert in Höhe von 2225 ng/ml gemessen.

Bemerkenswert ist auch, daß häufig parallel zu den erhöhten TRAK - Werten ausgeprägt erhöhte Schilddrüsenautoantikörperspiegel gemessen werden: Anti- TPO und anti- Tg liegen in unserem Kollektiv im Mittel bei 203 bzw. 489 I U/ml. Die Untersuchung des Zusammenhanges mittels Berechnung der mathematisch statistischen Korrelation zwischen der Höhe der Tg- Spiegel und den Schilddrüsenautoantikörperspiegeln war wegen zu geringer Anzahl der Daten nicht möglich.

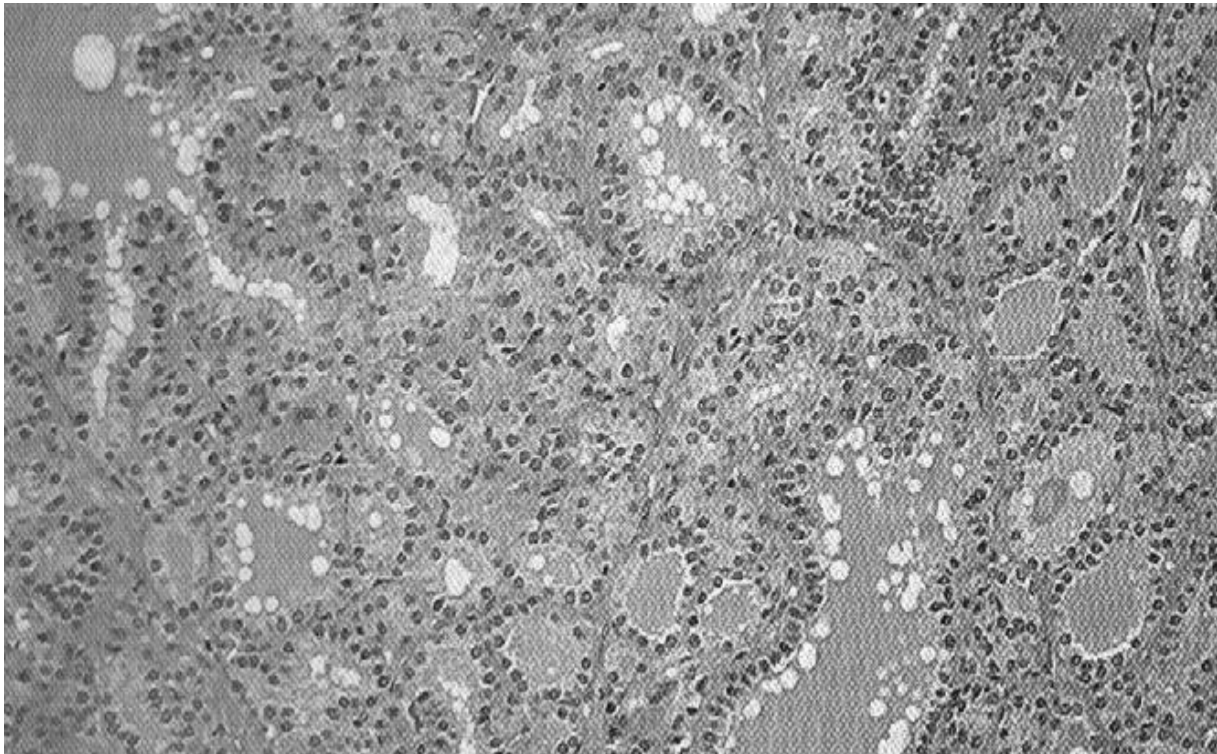


Abbildung 13
Histologisches Bild der Hyperthyreose

Während oder nach Behandlung der Autoimmunhyperthyreose mit thyreostatischer Medikation kommt es bei Ansprechbarkeit der Therapie zum Abfall der T3 - und T4 - Werte aber nicht immer auch zu einer Absenkung der Thyreoglobulin - Spiegel.

4.6 Schilddrüsenkarzinome

Wegen der immer noch weit verbreiteten Meinung , daß das Tg ein für Schilddrüsenkarzinome typischer Tumormarker sei, wurde in diesem Falle ein größeres Patientenkollektiv untersucht. Insgesamt konnten die Daten von 124 Patienten mit unterschiedlichen Schilddrüsentumoren ausgewertet werden.

Die sehr seltenen anaplastischen Karzinome sowie die ebenfalls nicht sehr häufigen C-Zell- Karzinome wurden dabei nicht berücksichtigt.

Insgesamt handelte es sich um 54 papilläre Karzinome 38 follikulär Karzinome sowie 21 gemischt follikulär - papilläre Karzinome. Bei 11 Patienten lag kein histologischer Befund in der Krankenakte vor.

Bei einigen Patienten lag die abschließende histologische Diagnose des Operationspräparates nicht vor, so daß eine entsprechende spezielle Auswertung nicht möglich war.

Im **gesamten** Kollektiv der Karzinompatienten konnte in 81 Fällen eine Tg- Bestimmung durchgeführt werden.

Nur 16 % hatten einen erhöhten Wert über 55 ng/ml. Entsprechend bestand bei 74% ein Wert unter 55 ng/ml , d. h. ein Normalwert.

Unsere Auswertung zeigt , daß bei **papillären** Schilddrüsenkarzinomen im Mittel normale Tg Spiegel bestehen.

Insgesamt wurden präoperativ bei 39 Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen Tg- Bestimmungen durchgeführt.

Nur bei 2 Patienten (ca. 5 %) bestehen präoperativ erhöhte Tg Werte über 55 mg/nl . Dagegen weisen 37 Patienten (ca. 95%) normale Werte auf.

Bei 29 Patienten mit einem **follikulären** Schilddrüsenkarzinomen erfolgte die präoperative Bestimmung des Tg- Spiegels. 6 Patienten hatten bei diesem Karzinom-Typ entsprechend 21% einen erhöhten Wert über 80 ng/ml. 79% wiesen aber ebenfalls bezüglich der Tg-Spiegel normale Werte auf.

Bei insgesamt 11 Patienten mit **einem gemischt papillär - follikulären** Karzinom erfolgte ebenfalls die Tg- Bestimmung:

Dabei ergab sich in 3 Fällen ein positiver Befund entsprechend 27%. In 8 Fällen (73%) war der Befund negativ.

Interessant ist auch das Verhalten der jeweiligen Mittelwerte bei Vorliegen erhöhter Tg Spiegel :

Abbildung 14 zeigt für papilläre Schilddrüsenkarzinome einen Mittelwert von 104 ng/ml, für follikuläre Karzinome 61 ng/ml und für gemischt papilläre - follikuläre Karzinome 209 ng/ml.

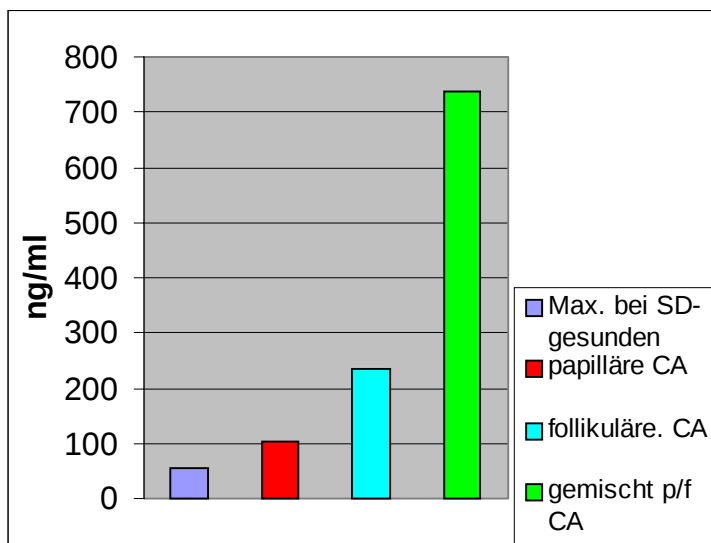


Abbildung 14

Verhalten des mittleren Serum- Tg bei Schilddrüsenkarzinomen in Abhängigkeit von der Histologie

Vergleicht man die Tg Werte vor und nach operativer bzw. nuklearmedizinischer Therapie unter Nichtberücksichtigung der Karzinom - Rezidive (nach Therapie erhöhte Tg Werte) so zeigt sich hier auch ähnlich wie beim Zustand nach der Operation einer benignen Struma colli diffusa oder nodosa ein drastischer Abfall der Thyreoglobulinwerte (Vergleich Abbildung 15) .

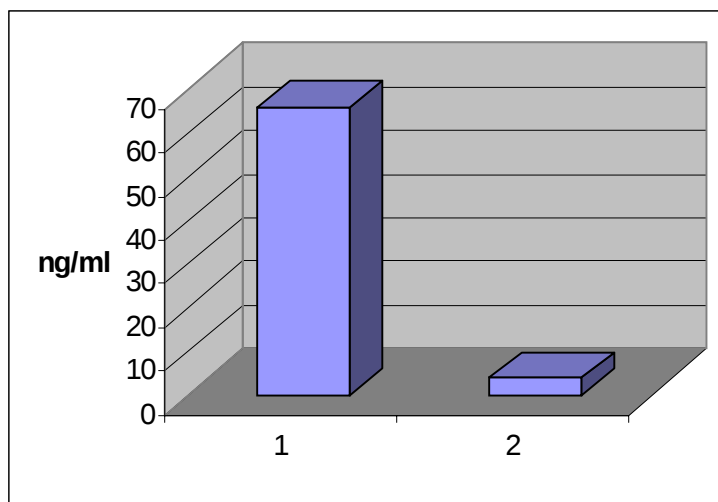


Abbildung 15

Verhalten des Serum - Tg bei Schilddrüsenkarzinomen vor (1) und nach (2) Strumaresektion sowie Radiojodtherapie

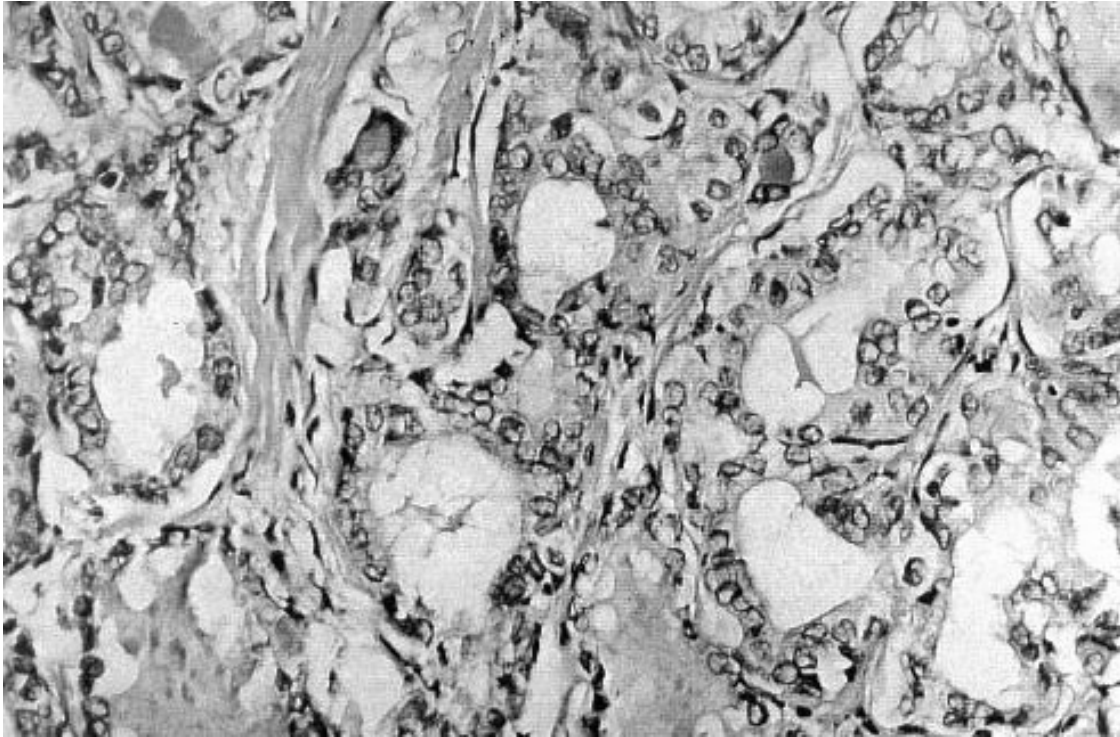


Abbildung 16
Histologisches Bild beim papillären Schilddrüsenkarzinom

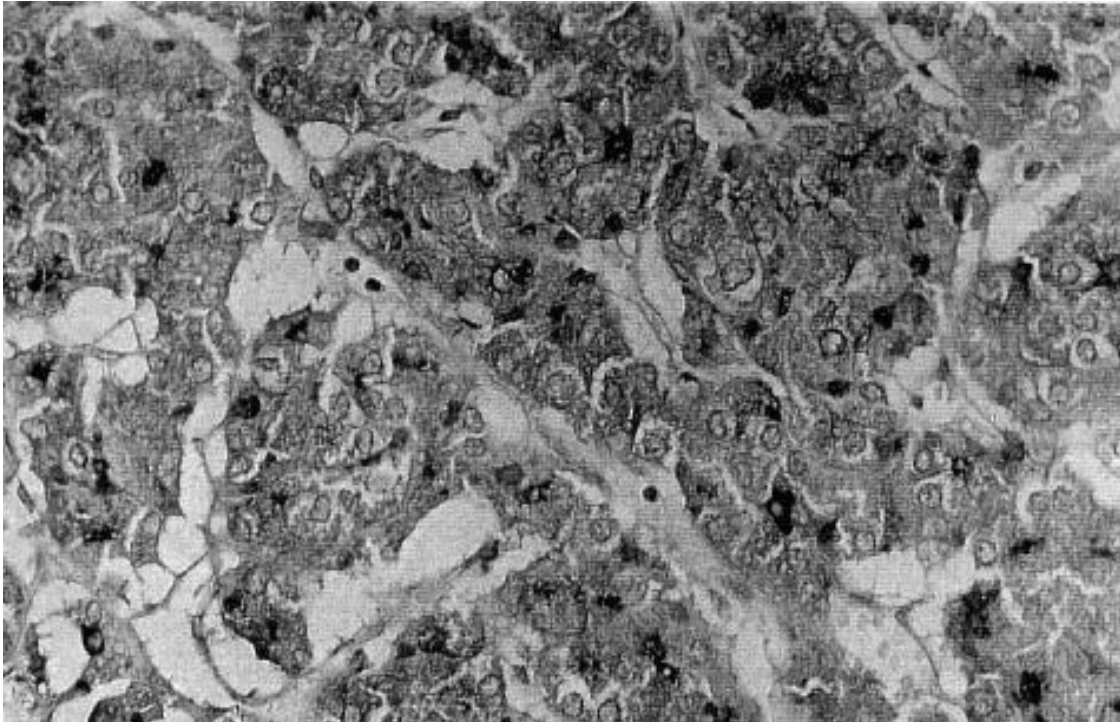


Abbildung 17
Histologisches Bild beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

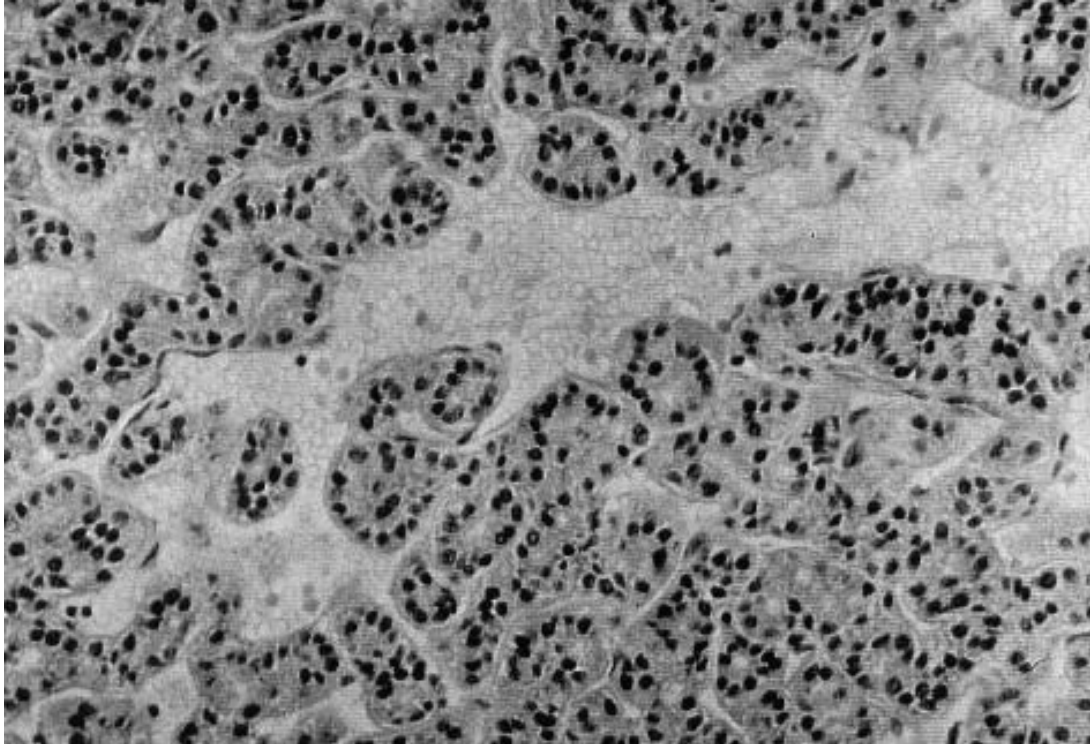


Abbildung 18

Histologisches Bild beim gemischt papillär - follikulären Schilddrüsenkarzinom

Nach der heute üblichen kombinierten chirurgischen Behandlung sowie Radiojodtherapie wird eine hypothyreote Stoffwechsellage herbeigeführt. Dabei wird der Tg- Spiegel nach Möglichkeit auf 0 gesenkt (Abbildung 15).

Die nach dieser Behandlung erforderliche Suppressionstherapie mit einem hoch dosierten L-Thyroxin - Präparat führt nicht zu einem wesentlichen Anstieg der Tg Spiegel, sofern keine Hinweise auf ein Rezidiv oder Metastasen vorliegen.

4. 7 Verhalten des Serum- Tg bei Schwangeren mit Schilddrüsen-funktionsstörungen bzw. - erkrankungen.

Untersucht wurden 28 Schwangere mit Schilddrüsenerkrankungen im unterschiedlichen Gestationsalter: Bei 8 Patientinnen befand sich eine Schilddrüsezyste; 7 Patientinnen hatten ein Autoimmunthyreoiditis Hashimoto. Bei 3 Patientinnen konnten sonographisch regressive Veränderungen der Schilddrüse nachgewiesen werden. 2 Patientinnen hatten eine euthyreote Struma colli diffusa; 3 Patientinnen eine ebenfalls euthyreote Struma colli nodosa. Insgesamt 3 wiesen eine hypothyreote und 2 Patientinnen eine hyperthyreote Stoffwechsellage auf. Abbildung 19 zeigt die prozentuale Verteilung der Erkrankungen im untersuchten Kollektiv mit entsprechender graphischer Darstellung.

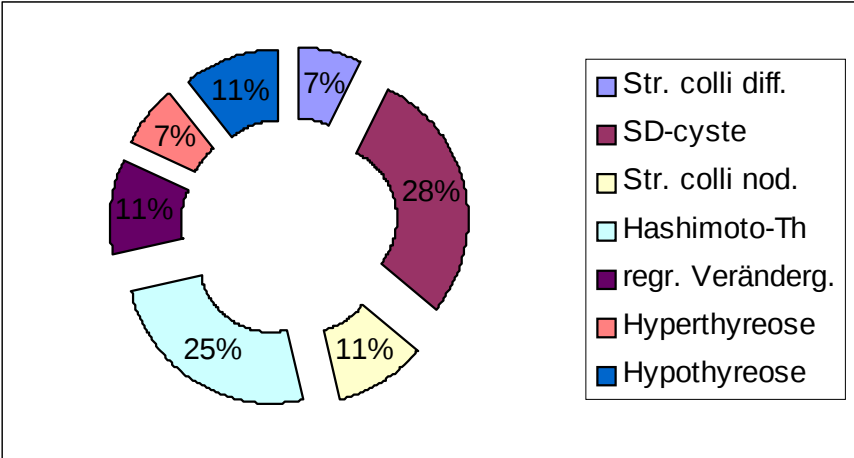


Abbildung 19
Prozentuale Verteilung von Schilddrüsenerkrankungen bei Schwangeren

Untersucht man die Abhängigkeit der Schilddrüsengröße vom Schwangerschafts-
stadium, so ergibt sich im Mittel im ersten Trimenon ein Volumen von 15,8 ml, im
zweiten ein Volumen von 14,0 ml. Zwischen 1. Und 2. Trimenon besteht demnach kein
signifikanter Unterschied. Erst im dritten Trimenon ist ein Volumenanstieg auf 18,3 ml
meßbar.
Dem entspricht auch der Wert des Tg- Spiegels: Abbildung 20 zeigt den etwa analogen
Anstieg des mittleren Tg- Spiegels im dritten Trimenon.

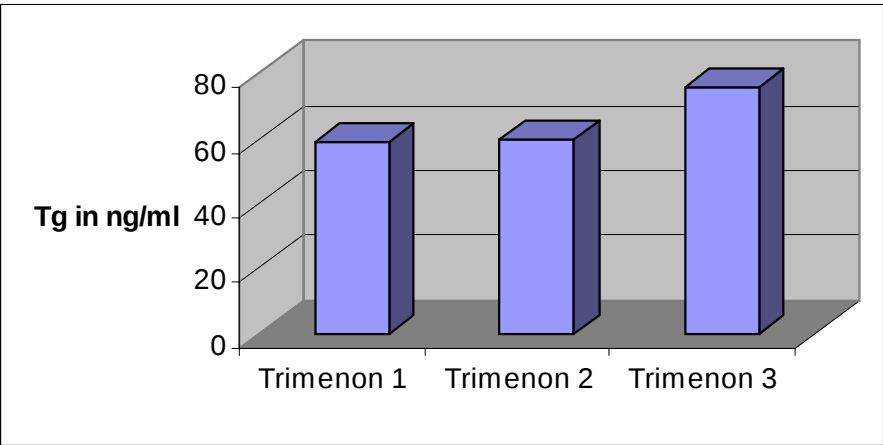


Abbildung 20
Verhalten der Tg- Spiegel bei schilddrüsenerkrankten Schwangeren

Weiterhin kommt es vom 1. zum 3. Trimenon zu einem geringen (ebenfalls nicht
signifikanten) Anstieg des TSH von 0,53 auf 0,58 Mikro IU/ml, während sich f T3 und f
T4 nicht verändern.

Für die Beziehung zwischen der Höhe der Tg- Spiegel und dem Schilddrüsen-volumen gilt im untersuchten Kollektiv das gleiche wie bei nicht- Schwangeren mit Schilddrüsenerkrankungen: Abbildung 21 zeigt analog der Abbildung 4a eine Korrelation zwischen diesen beiden Parametern. Diese ist allerdings statistisch nicht signifikant.

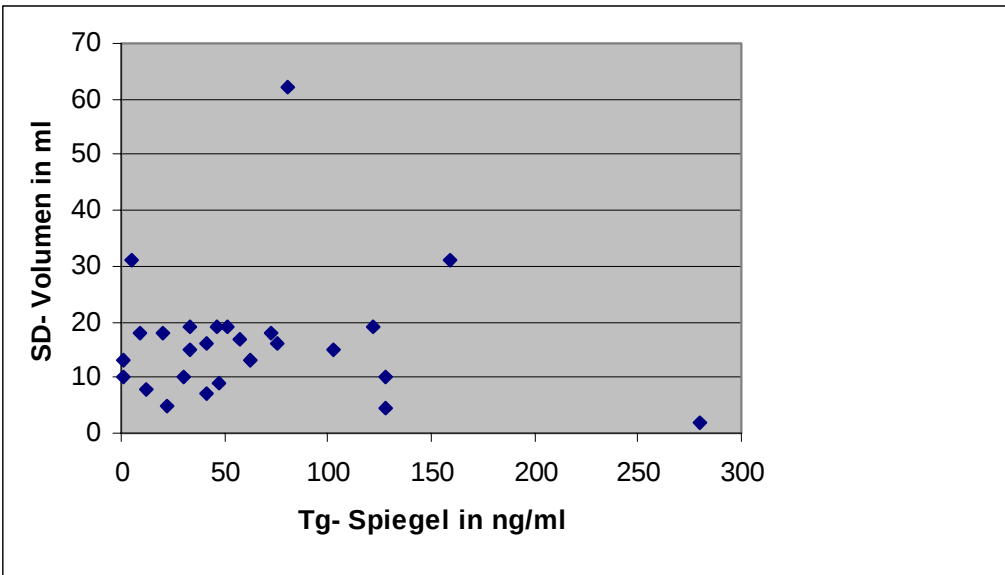


Abbildung 21
Beziehung zwischen Tg-Spiegeln und Schilddrüsenvolumen bei Schwangeren mit Schilddrüsenerkrankungen

Untersucht man die Höhe der Tg- Spiegel in Abhängigkeit von der Diagnose der Schilddrüsenerkrankungen bei den Schwangeren, so ergibt sich ein ähnliche Verteilung wie bei den nicht- Schwangeren.
Abbildung 22 gibt diese Befunde der 28 untersuchten Schwangeren wieder.

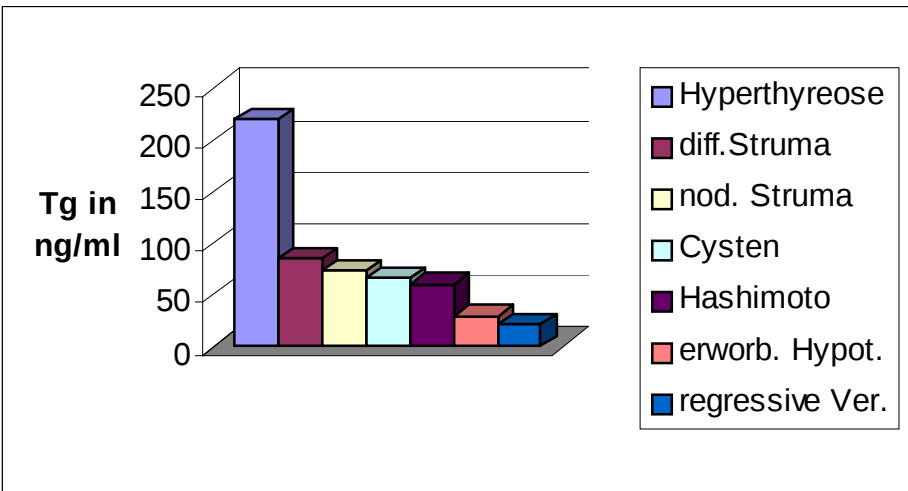


Abbildung 22
Mittlere Höhe der Thyreoglobulin- Spiegel in Abhängigkeit von der Diagnose bei Schwangeren mit Schilddrüsenerkrankungen.

5. Diskussion

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die Thyreoglobulin- Spiegel bei der Struma colli diffusa et nodosa signifikant erhöht sind. **Horster et al. (1983)** berichten, daß das Tg ein gezielter " Marker " für die morphologische Integrität der Schilddrüse sei. Sie stellten ebenfalls fest, daß der Tg- Spiegel bei euthyreoter Struma erhöht ist.

Torrens (1996) erwähnt damit übereinstimmend in einer zusammenfassenden Tabelle, daß die Serum Tg- Spiegel bei der euthyreoten Struma erhöht sind. Weiterhin berichtet **Hehrmann (1995)**, daß zwischen der Höhe des Serum- Thyreoglobulin - Spiegels und dem Schilddrüsenvolumen eine positive Korrelation vorliegt. Dieser Befund kann in unserem untersuchten Patientenkollektiv mittels Berechnung einer signifikanten Korrelationsgeraden bestätigt werden. Zu ähnlichen Untersuchungsergebnisse kommen auch **Horster et al. (1995)** und **Albrecht (1999)**

Nach der Strumaresektion sind die Tg- Spiegel eindeutig erniedrigt. **Horster et al. (1983)** teilen mit, daß der Tg- Spiegel auch nach Strumaoperation erhöht sei. Dieser Sachverhalt kann aufgrund unserer Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Hiermit stimmt überein, daß **Pfannenstiel (1997)** hervorhebt, daß das Tg ein Maßstab für die morphologische Integrität der Schilddrüse sei, und daß der Tg Spiegel sogar nach medikamentöser Verkleinerung der euthyreoten Struma abgesenkt wird. Dieser Befund entspricht auch den Untersuchungsergebnissen von **Morita et al. (1989)**. Eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Tg- Spiegel und dem Strumavolumen vor und nach Schilddrüsenoperationen konnte **Albrecht (1999)** beweisen .

Er untersuchte das Verhalten des Tg bei euthyreoten Strumen prä- und postoperativ und konnte dabei eine lineare Korrelation zwischen der Größe der Struma und dem Tg - Wert feststellen. Die Werte nach der Operation lagen eindeutig im unteren Abschnitt der Korrelationsbeziehung.

Bei der euthyreoten nicht malignen Struma colli nodosa et nodosa ist der Serum- Tg Spiegel ebenso wie bei der Struma colli diffusa mäßiggradig erhöht . Bereits **1979** wiesen **Schneider et al.** auf die klinische Bedeutung der Thyreoglobulin - Bestimmung hin. Sie erwähnen damals aber auch schon, daß evtl. Thyreoglobulin - Antikörper zu falschen Resultaten bei der Thyreoglobulin- Bestimmung führen können. **Hocevar et al. (1998)** untersuchten das Verhalten des Tg bei malignen und nicht malignen Strumaknoten . Sie konnten nachweisen, daß der mittlere Tg- Spiegel bei nicht malignen Knoten zwar erhöht aber eindeutig unter dem Wert der malignen Knoten lag.

Eine Beziehung zwischen dem Thyreoglobulinspiegel und den peripheren Schilddrüsenhormonwerten f-T3 und f-T4 bzw. dem thyreotropen Hormon TSH konnten wir für die Struma colli nodosa nicht nachweisen. Auch **Feldt - Rasmussen (1979)** stellte zwischen der Höhe der Tg- Spiegel sowie den peripheren Schilddrüsenhormon- Spiegeln T3 und T4 keine Korrelation fest. Außerdem bestand keine Korrelation zwischen der Höhe des Tg- Spiegels und dem TSH- Wert.

Ähnlich wie bei der Struma colli diffusa et nodosa kommt es postoperativ zu einem drastischen Abfall der Tg- Spiegel. In Übereinstimmung mit **Albrecht (1999)** bestand auch bei unseren Untersuchungen eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Tg- Spiegel und dem Strumavolumen. Dementsprechend waren die Tg- Werte postoperativ signifikant niedriger als die praeoperativen Serumspiegel.

Zum Verhalten der Tg- Spiegel bei der Struma colli cystica gibt es keine verbindlichen Literaturangaben. Die von uns gemessenen mittleren Thyreoglobulin- Werte liegen im oberen Referenzbereich .

Von Bedeutung können unter Berücksichtigung dieses Befundes Thyreoglobulin - Bestimmungen sein, falls sonographisch zwischen einer nicht malignen echoarmen Zyste und einem fast immer ebenfalls echoarmem Malignom unterschieden werden muß. In diesem Falle kann aber auch die Feinnadelpunktion eine wichtige Hilfestellung sein (**Meng 1999**) .

Pfannenstiel (1999) berichtet, daß Thyreoglobulin auch in das Follikellumen und somit wahrscheinlich auch in Zysten hinein sezerniert wird. Offenbar wird aber über die Zystenwand zur Blutbahn hin keine wesentliche Thyreoglobulin- Menge abgegeben, so daß es nicht zur Erhöhung der Thyreoglobulin- Spiegel im Serum kommt.

Es gibt zahlreiche Hinweise daß der Thyreoglobulin - Spiegel bei der angeborenen (congenitalen) primären Hypothyreose oder Athyreose erniedrigt oder nicht nachweisbar ist. Im Patientengut der internistischen Praxis konnte dieser Befund bei einer weiblichen Patientin bestätigt werden. Verschiedene Autoren berichten über Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Patienten mit angeborener primärer Hypothyreose (**Meng 1999, Javier et al. 1996, Pfannenstiel et al. 1999**). Unsere Untersuchungen zeigen, daß der Thyreoglobulin- Spiegel im Mittel, allerdings nicht in jedem Einzelfall, auch bei der erworbenen primären Hypothyreose des Erwachsenen statistisch signifikant erniedrigt ist. Diesbezüglich gibt es bisher noch keine Literaturangaben. Sehr wahrscheinlich spielt die Verlaufsdauer der Entwicklung einer primären Hypothyreose beim Abfall der Tg- Spiegel eine große Rolle.

Erstmals konnte von uns aufgrund der oben angeführten Untersuchungsergebnisse nachgewiesen werden, daß unter der Substitution der primären Hypothyreose des Erwachsenen mit L-Thyroxin kein wesentlicher Anstieg der Thyreoglobulin- Spiegel meßbar ist. Hierzu gibt es keine Literaturangaben. Dieser Sachverhalt kann beispielsweise bei gutachterlicher Tätigkeit von großer Bedeutung sein.

Eine weitere wichtige klinische Indikationen zur Verlaufskontrolle des Serum- Tg Spiegels ist die Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow. Da diese häufig mit positiven Schilddrüsen - Autoantikörpern anti- TPO und anti- Tg gekoppelt ist, kann es nach längerer thyreostatischer Therapie zu einer Hypothyreose kommen, die dann auch am niedrigen Serum- Tg Spiegel ablesbar wäre. Entsprechende Literaturangaben liegen hierzu ebenfalls nicht vor.

Bei der Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow ist der Tg- Spiegel in Relation zum oberen Referenzbereich des Serum-Thyreoglobulin- Spiegels (55 ng/ml) bei

Schilddrüsengesunden im Mittel ca. fünffach erhöht. Nur in einem Falle konnte ein niedriger normaler Thyreoglobulin- Spiegel nachgewiesen werden.

Auch ca. 4 bis 8 Wochen nach thyreostatischer Therapie überwiegen überhöhte Thyreoglobulin- Spiegel. **Druetta et al. (1999)** konnten zeigen, daß bei der Hyperthyreose eine andere Thyreoglobulin- Molekül- Struktur vorliegt als beim Schilddrüsenkarzinom. In anderen Untersuchungen (**Druetta et al. 1998**) konnten sie zeigen, daß es sich beim Thyreoglobulin im Zusammenhang mit Schilddrüsenkarzinomen um ein homogenes Molekül handelt, während bei der Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow eine heterogene Molekülstruktur vorliegt. **Kim (1988)** weist ebenfalls auf die unterschiedlichen Molekül - Struktur des Thyreoglobulin beim Morbus Basedow im Vergleich zu schilddrüsengesunden Patienten hin.

Auch **leiri (1999)** erwähnt die Bedeutung der Serum- Thyreoglobulinbestimmung als Parameter für die klinische Beurteilung der Autoimmunhyperthyreose. Ähnliche Beobachtungen machten **Izumi et al. (1978)**. Aufgrund unserer Untersuchungen und der bisherigen Literatur kann der Tg- Spiegel im Serum durchaus zur Verlaufskontrolle der Therapieeffizienz bei der Autoimmunhyperthyreose herangezogen werden.

Suzuki et al. (1999) fanden heraus, daß das Thyreoglobulin in den Follikeln zu einer Hemmung der Jodaufnahme in die Zelle führt. Wahrscheinlich spielt dabei die Beeinflussung des Natrium- Jodid Transporters eine Rolle. Dieser Sachverhalt scheint aber nicht für die Autoimmunhyperthyreose zu gelten, da wir auch bei hohen Tg- Spiegel keine Hemmung der Schilddrüsenfunktion feststellen konnten

Über die Bedeutung des Thyreoglobulins als Tumormarker für Schilddrüsenmalignome gibt es eine sehr umfangreiche Literatur.

Bereits **1979** berichten **Schneider et al.**, daß der Serumthyreoglobulinwert sowohl bei benignen als auch bei malignen Schilddrüsentumoren, bei der Hyperthyreose, bei der subakuten Thyreoiditis sowie bei der Struma colli multinodosa erhöht sei.

Hocevar et al. (1998) heben die Bedeutung der praeoperativen Tg- Bestimmung zur Erkennung von Schilddrüsentumoren hervor. Demgegenüber betonen

Quadbeck et al. (1998) in Übereinstimmung mit unseren

Untersuchungsergebnissen ausdrücklich, daß die Bestimmung des Thyreoglobulins als praeoperativer Tumormarker wegen mangelnder Spezifität nicht zu bewerten sei. **Gerfo et al. (1979)** zeigen, daß Tg- Bestimmungen beim Screening zur Entdeckung von Schilddrüsenkarzinomen nicht geeignet seien.

leiri (1999) erwähnt, daß die molekulare Struktur des Thyreoglobulin bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen (Karzinome, Thyreoiditis, regressive Schilddrüsen-erkrankungen sowie Hyperthyreose) für jede dieser einzelnen Erkrankungen spezifisch sei. **Ringel et al. (1998)** konnten nachweisen, daß die Bestimmung der Tg- spezifischen mRNA im Sinne eines Tumormarkers genauer sei, als die direkte Bestimmung des Tg im Serum. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch **Ringel et al. (1999)**. **leiri (1999)** erwähnt, daß das Thyreoglobulin bei Schilddrüsenkarzinomen wesentlich genauer mittels einer PCR - Bestimmung (Polymerase chain reaction) in Thyreocyten, die im peripheren Blut zirkulieren, bestimmt werden kann.

Unsere Untersuchungen zeigen daß das Thyreoglobulin im Serum im Mittel bei papillären Schilddrüsenkarzinomen nicht erhöht ist. **Keen (1999)** weist ebenfalls daraufhin, daß der colorimetrische Nachweis von Thyreoglobulin in Lymphknoten

von metastasierenden papillären Schilddrüsenkarzinomen vorsichtig interpretiert werden muß. **Dralle et al. (1985)** konnten in Übereinstimmung mit unseren Befunden beweisen, daß der immun-histochemische Nachweis von Thyreoglobulin bei papillären Schilddrüsenkarzinomen im Vergleich zu follikulären Schilddrüsenkarzinomen zu niedrigen Werten führt. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch **Shah et al. (1981)**.

Aufgrund unserer Auswertung ist erkennbar, daß follikuläre Schilddrüsenkarzinome höhere Serum Tg-Spiegel aufweisen als papilläre Schilddrüsenkarzinome. Auch diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen von **Dralle et al. (1985)** sowie von **Shah et al. (1981)** überein. Analog zu den Befunden dieser Autoren konnten auch in unserem Kollektiv bei der Mehrzahl der follikulären Schilddrüsenkarzinome normale Thyreoglobulin - Spiegel festgestellt werden. Dieser Befund entspricht der Beobachtung weiterer Autoren (**Bednar et al. 1983**, **Bohm (1999)**, **Van Wyngaarden (1997)**).

Im Vergleich zu papillären Schilddrüsenkarzinomen bestehen auch bei gemischt papillär follikulären Schilddrüsenkarzinomen im Mittel erhöhte Thyreoglobulin Spiegel im Serum. In Einzelfällen werden Werte über 300 ng/ml erreicht. Aber auch in diesem Kollektiv liegen in der Mehrzahl präoperativ Normalwerte vor. Literaturangaben zum Verhalten der Serum- Thyreoglobulin Spiegel in diesem histologisch definierten Kollektiv existieren nicht.

Übereinstimmung besteht bei nahezu allen Autoren dahingehend, daß das Serum-Thyreoglobulin nach einer Operation und Radiojodtherapie zur Verlaufskontrolle von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen als Tumormarker unbedingt geeignet ist.

In der Schwangerschaft kann es zu definierten Veränderungen der Schilddrüsengröße und -funktion kommen. Eine wichtige Rolle spielt dabei der auch in Norddeutschland nachweisbare Jodmangel in der Ernährung (**Pfannenstiel et al. 1997**, **Bohnet 1998**). **Rasmussen et al. (1989a)** untersuchten 20 Schwangere ohne Schilddrüsen - Autoantikörper. Auch diese Autoren stellten etwa in Übereinstimmung mit unseren Befunden eine Größenzunahme von ca. 30% fest. Ebenso übereinstimmend mit den Untersuchungen von **Bohnet et al. (1992)**, die insgesamt 1072 Serumproben von Wöchnerinnen unmittelbar postpartal untersuchen konnten, überwiegt in der Schwangerschaft in unserem Kollektiv deutlich die Hypothyreose in Relation zur eher seltenen Hyperthyreose. Dem entspricht auch der im dritten Trimenon im Mittel angestiegene TSH- Spiegel.

In einer anderen Untersuchung referieren **Rasmussen et al. (1989b)** über einen signifikanten Anstieg des Thyreoglobulins während der Schwangerschaft, der ebenfalls mit einer Größenzunahme der Schilddrüse einhergeht. Sie erwähnen dabei auch einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Thyreoglobulin-Spiegels und dem hormonellen Zyklus der Frau. **Huang et al. (1992)** konnten aber keine Beziehung zwischen der Höhe der Oestrogen- Spiegel und dem Serum-Thyreoglobulin feststellen.

Unsere Untersuchungen zeigen bei Schwangeren mit Schilddrüsenerkrankungen, daß sich die Tg- Spiegel in Relation zur Schilddrüsengröße ähnlich wie bei nicht-Schwangeren verhalten: Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen den Tg-Spiegeln und dem Schilddrüsenvolumen.

Bisher gibt es noch keine Literatur über das Verhalten der Serum- Tg- Spiegel bei unterschiedlichen Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft im Vergleich zu nicht- Schwangeren. Die Auswertung unseres Kollektivs von 28 Schwangeren spiegelt ein ähnliches Verhalten wie bei nicht- Schwangeren wieder: Am höchsten sind die Werte bei der Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow, deutlich niedriger bei der Struma (diffus oder nodös) und am niedrigsten bei der erworbenen primären Hypothyreose bzw. bei Schilddrüsen mit regressiven Veränderungen, die häufig mit einer Hypothyreose einhergehen.

Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie werden die Daten aus zwei endokrinologischen Arztpraxen zum Verhalten des Serum- Thyreoglobulins (Tg) bei unterschiedlichen Schilddrüsenerkrankungen nicht- Schwangerer sowie bei schilddrüsenerkrankten Schwangeren ausgewertet.

Insgesamt werden 239 Patienten, davon 28 Schwangere, untersucht.

Auf Grund dieser Daten besteht bei kleinen **euthyreoten Strumen bis ca. 90 ml** im Mittel ein mäßig erhöhter Tg- Spiegel. Bei sehr **großen Strumen** (Volumen über 90ml) ist der Tg- Spiegel im Mittel signifikant stärker erhöht .

Bei der **benignen Struma colli nodosa** ist der Tg- Spiegel im Mittel mäßig erhöht und etwa doppelt so hoch wie bei **blandem Schilddrüsenzysten**. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Strumagröße und der Höhe des Serum- Tg- Spiegels.

Bei **multiplen sehr großen Zysten** oder bei einer gleichzeitig bestehenden Autoimmun- Erkrankung der Schilddrüse (**Thyreoiditis Hashimoto**) kann der Tg- Spiegel allerdings auch erhöht sein.

Bei der erworbenen **primären Hypothyreose** (oft Folge einer Autoimmun- Thyreoiditis Hashimoto) sind die Tg- Spiegel im Mittel statistisch signifikant erniedrigt. Es besteht aber keine Korrelation zwischen der Höhe der Tg- Spiegel und der Höhe der Autoantikörperspiegel, speziell der Thyreoglobulin Antikörper - Spiegel (anti- Tg).

Die **Substitution der erworbenen primären Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonen** führt **nicht** zu einer Erhöhung der Tg- Spiegel.

Bei **Autoimmun - Hyperthyreosen** ist der Tg- Spiegel statistisch signifikant erhöht. Der Vergleich mit Schilddrüsenkarzinomen zeigt, daß der Serum Tg- Spiegel bei dieser Erkrankung auch bei Analyse einzelner Daten praktisch immer erhöht ist.

Die **Behandlung der Autoimmun - Hyperthyreosen mit thyreostatischer Medikation** kann zu einer Normalisierung der Tg- Spiegel führen. Häufig werden aber auch nach Einleitung der thyreostatischen Therapie noch erhöhte Werte festgestellt

Aufgrund der Auswertung der vorliegenden Daten zeigt sich, daß der Tg- Spiegel **nur bei follikulären oder gemischt papillär- follikulären Schilddrüsenkarzinomen** im Mittel, aber **nicht bei papillären Karzinomen** erhöht ist. Die Einzelanalyse der Daten zeigt aber, daß der Serum- Tg - Spiegel in der Mehrzahl der Fälle bei Karzinomen im Normalbereich liegt. Insofern ist die Behauptung, daß der Tg- Spiegel ein Tumormarker für die Primärerkrankung differenzierter Schilddrüsenkarzinome sei, sicher unrichtig.

Im Verlauf der **Gravidität** kommt es im dritten Trimenon bei Patientinnen mit einer Schilddrüsenerkrankung zu einer etwa parallelen Zunahme der Strumagröße sowie der Höhe der Serum- Tg- Spiegel um etwa 30%.

Sehr hohe Tg- Werte werden auch in der Schwangerschaft bei der Autoimmun- hyperthyreose Morbus Basedow gemessen. Mäßig erhöhte Werte finden sich bei der euthyreoten Struma, signifikant erniedrigte Werte dagegen bei Schilddrüsen mit regressiven Veränderungen oder erworbenen primären Hypothyreosen.

Die Höhe der Serum- Tg Spiegel wird mäßig durch das Schwangerschaftsstadium, sehr wesentlich aber analog dem Verhalten bei nicht- Schwangeren **durch die Art der Schilddrüsenerkrankung** bestimmt.

Zusammenfassend kann gesagt werden daß die **alleinige** Bestimmung der Tg- Spiegels hinsichtlich der Differentialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen **keinen großen Stellenwert** hat. Insbesondere zeigen die Untersuchungen, daß das Tg allenfalls bei follikulären oder gemischt follikulär - papilläre Karzinomen als Tumormarker in der postoperativen Verlaufskontrolle und nach Radiojodtherapie eine Bedeutung hat.

Insofern ist das Tg sicher kein zuverlässiger und ausschließlicher Tumormarker. Von größerer Bedeutung sind aber die Veränderungen bei der Über - oder Unterfunktion der Schilddrüse. Dieses gilt analog auch für das Verhalten der Tg- Spiegel in der Schwangerschaft.

Die Befunde weisen darauf hin, daß die Höhe des Tg- Spiegels sowohl vom Funktionszustand (hypothyreote oder hyperthyreote Stoffwechsellaage?) als auch vom sonographischen Befund (Größe des Organs, Binnenstruktur?) und letzten Endes von der klinischen Diagnose der Schilddrüsenerkrankung bestimmt wird. Die Schwangerschaft hat nur einen geringen Einfluß auf die Höhe des Tg- Spiegels.

Literatur

Albrecht, Th. (1999) Vergleich der schilddrüsenspezifischen Laborparameter unter invasiv -operativer und während medikamentös-thyreostatischer Therapie und Bezug zur histologischen Diagnose. *Med. Dissertation, Hamburg*

Bednar, J., Nemec, J., Zamrazil, V., Vana, S., Pohunova, D., Rohling, S. (1983) Serum thyroglobulin determinations in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin 22: 204-211*

Bohnet, H.G., Knuth, U.A., Seeler, M.J., Stranzinger, J. (1992) Schilddrüsenkrankheiten in der Schwangerschaft und Stillperiode. In: Schilddrüse und Zeiten hormoneller Umstellung: Pubertät, Schwangerschaft und Klimakterium. 11. Wiesbadener Schilddrüsengespräche. Hrsg.: P. Pfannenstiel. Pmi Verlag, Frankfurt am Main, S. 54-58

Bohnet, H.G. (1998) Differentialtherapie der euthyreoten Struma – Besonderheiten in der Schwangerschaft. In: Jod und Schilddrüse, Hrsg. Chr. Reiners und B. Weinheimer, Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York, S. 154-157

Bourel, F., Hoff, M., Regis, H., Courri re Ph., Caron, Ph. (1998) Immunoradiometric assay of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinomas: Need for thyroglobulin recovery tests. *Clin. Chem. Lab. Med. 36: 725-730*

Breidt, M., Wahl, R., Kallee, E. Jodid-Substitution zur Struma-Prophylaxe mit 200 y täglich oder 1500 y w chentlich?. In: Jod und Schilddrüse, Hrsg. Chr. Reiners und B. Weinheimer, Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York, S. 137-141

Date, J., Feldt-Rasmussen, U., Blichert-Toft, M., Hegedus, L., Graversen, H.P. (1996) Long-term observation of serum thyroglobulin after resection of non-toxic goiter and relation to ultrasonographically demonstrated relapse. *World J. Surg. 20: 351-356*

Dralle, H., Schwarzrock, R., Lang, W., et al. (1985) Comparison of histology and immunohistochemistry with thyroglobulin serum levels and radioiodine uptake in recurrences and metastases of differentiated thyroid carcinomas. *Acta Endocrinol. (Copenh.) 108: 504-510*

Druetta, L., Bornet, H., Sassolas, G., Rousset, B. (1999) Identification of thyroid hormone residues on serum thyroglobulin in thyroid diseases. *Eur. J. Endocrinol. 140: 457-467*

Druetta, L., Croizet, K., Bornet, H., Rousset, B. (1998) Analyses of the molecular forms of serum thyroglobulin from patients with Graves' disease, subacute thyroiditis or differentiated thyroid cancer by velocity sedimentation on sucrose gradient and Western blot. *Eur. J. Endocrinol. 139: 498-507*

Enzymun - Test® Faltblatt im Testkit der Fa. Boehringer/ Mannheim 1997

Feldt-Rasmussen, U., Bech, K., Date, J. (1979) Serum thyroglobulin in patients with toxic and non-toxic goitres compared to sex- and age-matched control subjects. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 91: 264-270

Friedberg, C. (1997) Thyreoglobulin - Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Diagnostica Dialog* 3: 7-9

Gerfo, P.L., Colacchio, T., Colacchio, D., Feind, C. (1979) Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. *JAMA* 241: 923-924

Hara, Y., Tanikawa, T., Sakatsume, Y., Sato, K., Ikeda, H., Ishii, J., Akamine, K., Murayama, Y., (1986) Decreased serum thyroglobulin levels in the late stage of pregnancy. *Acta Endocrinol.. (Copenh.)* 113: 418-423

Hedinger, Chr., Williams, E.D., Sobin, L.H., et al. (1988) In: Histological typing of thyroid tumours. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 2. Auflage

Hehrmann, R. (1995) Ursachen, Erkennung, Verhütung und Behandlung. In: Schilddrüsenerkrankungen, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 2. Auflage

Hocevar, M., Auersperg, M. (1998) Role of serum thyroglobulin in the pre-operative evaluation of follicular thyroid tumours. *Eur. J. Surg. Oncol.* 24: 553-557

Horster, F.A., Wildmeister, W., Beysel, D. (1987) Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. *Scripta Medica Merck*, Seite 12-18, Heft 2

Huang, M.W., Chang, T.C., Huang, M.J. (1992) Effect of estrogen on the serum level of thyroglobulin. *J. Formos. Med. Ass.* 91: 5-8

Ieiri, T. (1999) Serum thyroglobulin measurement and its clinical significance. *Nippon Rinsho* 57: 1800-1805

Izumi, M., Larsen, P.R. (1978) Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine, and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis. *Metabolism* 27: 449-460

Keen, C.E., Szakacs, S., Okon, E., Rubin, J.S., Bryant, B.M. (1999) Ca¹²⁵ and thyroglobulin staining in papillary carcinomas of thyroid and ovarian origin is not completely specific for site of origin. *Histopathology* 34: 113-117

Kim, P.S., Dunn, A.D., Dunn, J.T. (1988) Altered immunoreactivity of thyroglobulin in thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67: 161-168

McDougall, I.R. (1997) ^{131}I treatment of ^{131}I negative whole body scan, and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: what is being treated? *Thyroid* 7: 669-672

Meng, W. (1999) Die Krankheiten der Schilddrüse Urban und Fischer Verlag, Jena,

Morita, T., et al. (1989) Veränderungen des Serum-Thyreoglobulins während der Levothyroxinbehandlung solitärer Schilddrüsenknoten. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69: 227-230

Negele, T., Spelsberg, F. (1998) Levothyroxin oder die Kombination aus Jodid und Levothyroxin als Prophylaxe der Rezidivstruma im Jodmangelgebiet. In: Jod und Schilddrüse, Hrsg. Chr. Reiners und B. Weinheimer, Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York, S. 154-157

Niederau, C.M., Uhl, W. (1997) Enzymun –Test® TG: Results from External Evaluation. *Anticancer Research* 17: 3141-3144

Parkes, A.B., Black, E.G., Adams, H., John, R., Richards, C.J., Hall, R., Lazarus, J.H. (1994) Serum thyroglobulin: an early indicator of autoimmune post partum thyroiditis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 41: 9-14

Pfannenstiel, P., Hotze, L.A., Saller, B. (1999) Schilddrüsenkrankheiten, Diagnose und Therapie, BMV Verlag Berlin, 4. Auflage

Pschyrembel (1998) Thyreoglobulin. Pathol. Bedeutung: Bestimmung von Thyreoglobulin im Serum als Tumormarker beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. In: Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, New York S. 1572

Quadbeck, B., Mann, K. (1998) Die maligne Struma. Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. *TumorDiagnostik & Therapie* 19: (Sonderdruck aus Heft 3) 56

Rasmussen, N.G. Hornnes, P.J., Hefedus, L. (1989a) Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: the goitrogenic effect of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160 (Pt 1): 1216-1220

Rasmussen, N.G., Hornnes, P.J., Hegedus, L. Feldt-Rasmussen U. (1989b) Serum thyroglobulin during the menstrual cycle, during pregnancy, and post partum. *Acta Endocrinol. (Copenhagen)* 121(2): 168-173

Ringel, M.D., Ladenson, P.W., Levine, M.A. (1998) Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 4435-4442

Ringel, M.D., Balducci-Silano, P.L., Anderson, J.S., Spencer, C.A., Silverman, J., Sparling, Y.H., Francis, G.L., Burman, K.D., Wartofsky, L., Ladenson, P.W., Levine, M.A., Tuttle, R.M. (1999) Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction of circulating thyroglobulin messenger ribonucleic acid for monitoring patients with thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 4037-4042

Schneider, A.B., Ikekubo, K. (1979) Measurement of thyroglobulin in the circulation: clinical and technical considerations. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 9: 230-235

Shah, D.H., Dandekar, S.R., Jeevanram, R.K., et al. (1981) Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: histological and metastatic classification. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 98: 222-226

Spencer, C.A., Takeuchi, M., Kazarosyan, M. (1996) Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clinical Chemistry* 42: 164-173

Spencer, C.A., Takeuchi, M., Kazarosyan, M., Wang, C.C., Guttler, R.B., Singer, P.A., Fatemi, S., LoPresti, J.S., Nicoloff, J.T. (1998) Serum thyroglobulin autoantibodies : prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 1121-1127

Suzuki, K., Mori, A., Saito, J., Moriyama, E., Ullianich, L., Kohn, L.D. (1999) Follicular thyroglobulin suppresses iodide uptake by suppressing expression of the sodium/iodide symporter gene. *Endocrinology* 140: 5422-5430

Torrens, J.I., Burch, H.B. (1996) Serum thyroglobulin measurement: Utility in clinical practice. *The Endocrinologist* 6: 125-144

Wissenschaftliche Tabellen Geigy (1980) Teilband Statistik 8. Auflage, CIBA-GEIGY Limited Basle: 61-62, 209

Wyngaarden, K. van, McDougall, I.R. (1997) Is serum thyroglobulin a useful marker for thyroid cancer in patients who have not had ablation of residual thyroid tissue? *Thyroid* 7: 343-346

Lebenslauf

Name	Jochen Wascher
Eltern	Irmgard Wascher, geb. Wilke, Hans-Jürgen Wascher
Geburtsdatum/-ort	17. 11.1962 / Hamburg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Wohnort	Manteuffelstr. 52, 28203 Bremen
Familienstand	ledig
1969 - 1973	Grundschule Bindfeldweg in Hamburg
1974 - 1982	Gymnasium Bondenwald in Hamburg, Abitur
1982	Sanitätsschule der Luftwaffe
1983-1989	Studium der Zahnmedizin in Hamburg (UKE)
1989	Staatsexamen
1989 - 1990	Stabsarzt bei der Luftwaffensanitätsstaffel/ Radar Führungsabteilung 13
1990	Ernennung zum Oberstabsarzt
1990 - 1992	Assistentztätigkeit bei den Zahnärzten Dr. Hemken sowie Dr. Maj in Bremen
1992 - 1997	Praxisgemeinschaft mit Dr. Maj in Bremen
seit Juli 1997	Niederlassung, eigene Zahnarztpraxis in 28197 Bremen

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die durchgehende Betreuung meiner Arbeit möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Bohnet bedanken.

Auch den verständnisvollen Mitarbeiterinnen der Praxis, die mir bei den Recherchen sehr geholfen haben, gilt mein Dank.

Herr Dr. Wilke hat mich bei der Analyse der Daten sowie bei der Auswertung der Akten seiner Praxis engagiert unterstützt und mir viele Anregungen gegeben.

Frau Monika Ührer erledigte umfangreiche Schreibarbeiten für mich. Auch ihr danke ich für die Zeit und Mühe, die sie bei der Fertigstellung dieser Arbeit geduldig aufgewendet hat.