

Aus dem Medizinischen PräventionsCentrum Hamburg
am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph M. Bamberger

**Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten
in einem Normalkollektiv bei Untersuchung
mit hochauflösender (13MHz) Ultraschalltechnik**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Ulrike Theune
aus
Kassel

Hamburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am: 22.08.2011
Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg
Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Bamberger
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. S. Klutmann
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. F. Beil

**Für meine Eltern
in Liebe und Dankbarkeit**

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	6
1.1 Fragestellung	6
1.2 Jodversorgung in Deutschland	7
1.3 Anatomie und Physiologie der Schilddrüse	11
1.3.1 Topographie der Schilddrüse	11
1.3.2 Physiologie der Schilddrüse	13
1.3.3 Regulation der Schilddrüse	14
1.3.4 Funktion der Schilddrüsenhormone	15
1.4 Krankheitsbilder der Schilddrüse	15
1.4.1 Schilddrüsenvergrößerung	15
1.4.2 Schilddrüsenknoten	16
1.4.3 Schilddrüsenfunktionsstörungen	17
1.4.4 Schilddrüsenmalignome	22
1.5 Schilddrüsendiagnostik	25
2. Probanden, Material und Methoden	26
2.1 Studiendesign	26
2.2 Probandenkollektiv	26
2.3 Diagnostische Methoden	26
2.3.1 Palpation	26
2.3.2 Sonographie	27
2.3.3 Szintigraphie	30
2.3.4 Feinnadelpunktion	32
2.3.5 Laborchemische Parameter	33
2.4 Statistische Auswertung	34
2.5 Literaturrecherche	35

3. Ergebnisse	36
3.1 Probandenkollektiv	36
3.2 Allgemeine Ergebnisse	38
3.3 Schilddrüsenknoten	39
3.4 Schilddrüsengröße	45
3.5 Laborparameter	50
3.6 Szintigraphie und Feinnadelpunktion	55
3.7 Malignität	57
3.8 Direkter Vergleich der Ergebnisse Papillon/MPCH	57
4. Diskussion	59
5. Zusammenfassung	76
6. Literaturverzeichnis	77
7. Anhang	86
7.1 Abkürzungsverzeichnis	86
7.2 Abbildungsverzeichnis	89
7.3 Tabellenverzeichnis	91
7.4 Veröffentlichungen	92
7.5 Danksagung	93
7.6 Lebenslauf	94
7.7 Eidesstattliche Erklärung	95

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Häufigkeit von Schilddrüsenveränderungen bei Patienten, die im Rahmen eines Screenings eine Schilddrüsenuntersuchung mit einem hochauflösenden Ultraschallkopf (13 MHz) erhalten haben.

Die Untersuchung erfolgt vor dem Hintergrund einer zwar mittlerweile verbesserten, aber dennoch langjährigen, inadäquaten Jodversorgung in Deutschland.

Bereits 2004 wurde im Rahmen einer deutschlandweiten Studie mit über 90.000 Teilnehmern eine mit 33 % hohe Knotenprävalenz bekannt. Diese Untersuchungen wurden jedoch mit 7,5 MHz Schallköpfen durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Untersuchungen mit einem hochauflösenden 13 MHz Ultraschallkopf durchgeführt, wobei folgende Fragen beantwortet werden sollten:

- Wie hoch ist die Prävalenz von Schilddrüsenknoten bei einer Untersuchung mit einem 13 MHz Ultraschallkopf?
- Welche Relevanz hat die Detektion von Schilddrüsenknoten in Bezug auf Malignität?
- Wie hoch ist die Prävalenz von Schilddrüsenvergrößerungen?

Ferner gilt es anhand von zusätzlich erfassten Daten (Laborparameter und Body Mass Index) Aussagen zu tätigen über:

- die Häufigkeit von Schilddrüsenfunktionsstörungen in unserem Kollektiv
- eine mögliche Korrelation zwischen Schilddrüsengröße und TSH Werten
- eine mögliche Korrelation zwischen Schilddrüsengröße und Body Mass Index

1.2 Jodversorgung in Deutschland

In der Vergangenheit wurde die Bundesrepublik Deutschland stets zu den Ländern mit einer Jodmangelversorgung gezählt [Gutkunst et al. 1993]. Ein Grund dafür war der „wash out“ des Bodens während der Eiszeit [Lind et al. 2002]. 2005 konnte jedoch erstmalig eine adäquate Jodversorgung nachgewiesen werden [Hampel et al. 2009].

Die Jodausscheidung im Urin ist für epidemiologische Aussagen ein zuverlässiges Maß für die alimentäre Jodversorgung [Hampel et al. 1996], da sich der Organismus normalerweise in einem „steady state“ befindet, in welcher sich Jodaufnahme und Jodausscheidung die Waage halten [Varo et al. 1982]. Da die Jodausscheidung Tagesschwankungen unterliegt [Hampel et al. 1996], sollte der Jodgehalt im 24 h Sammelurin erfasst werden [Wahl et al. 1995], [Manz et al. 2002].

Die WHO empfiehlt eine tägliche Jodaufnahme von 100 bis 200 µg/d, die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) sogar einen Konsum von 180 bis 200 µg/d für Erwachsene. Schwangere und Stillende sollten zwischen 230 und 260 µg Jod am Tag aufnehmen, um ihren Bedarf zu decken.

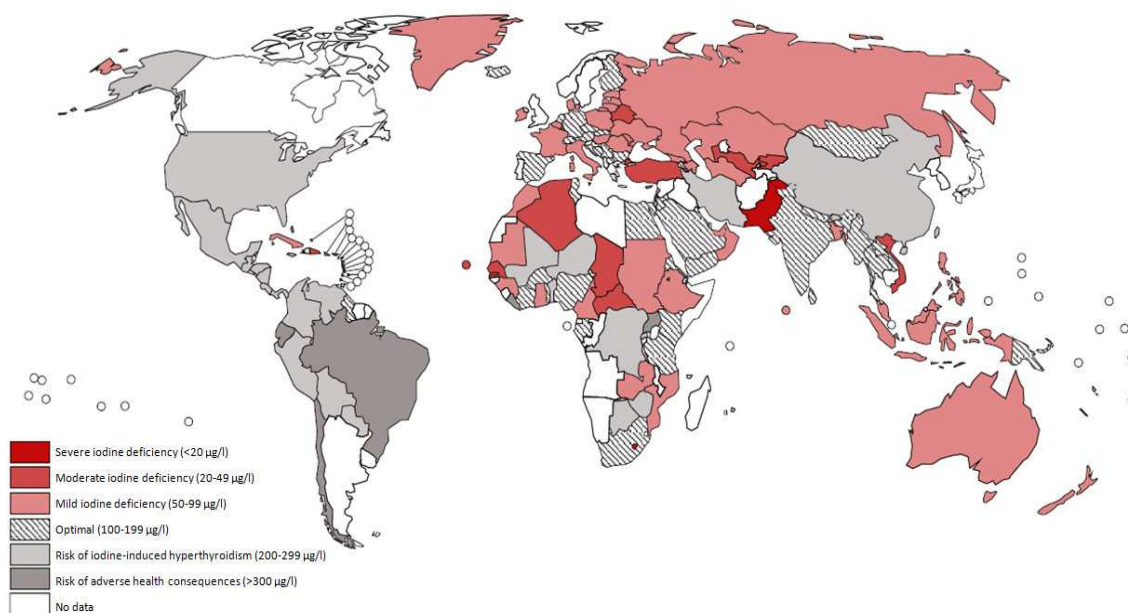


Abb. 1: Jodstatus weltweit [modifiziert nach de Benoist (WHO) et al. 2004].

In Österreich wurde zur Bekämpfung des Jodmangels bereits 1963 gesetzlich ein Zusatz von 10 mg Kaliumjodid/kg Salz [Lind et al. 2002] eingeführt, welches in den Privathaushalten, aber auch in der gesamten Lebensmittelindustrie verwendet werden muss [Heinisch et al. 2002]. Im Jahr 1990 kam es dann zu einer Steigerung auf 20 mg Kaliumjodid/kg Salz [Galvan 1993]. Auch in Schweden wurde das Speisesalz bereits seit den dreißiger Jahren mit zunächst 10 mg, später 20 mg Jod/kg Salz versetzt [Gutekunst et al. 1985]. Seit 1966 wird mit 50 mg Jod/kg Speisesalz, bzw. Salz zur Herstellung von Baby- und Tiernahrung weiter gegen den Jodmangel vorgegangen [Gutekunst et al. 1985]. In den USA [Marine und Kimball 1920] und der Schweiz [Bürgi et al. 1990] wird sogar schon seit den 20er Jahren jodiertes Salz benutzt. In Deutschland hingegen kam es erst Anfang der Achtziger Jahre zu prophylaktischen Maßnahmen, welche in Ost- und Westdeutschland zunächst unterschiedlich waren. Im Westen entfiel 1981 nach der Neufassung der Diätvorschrift der Warnhinweis „nur bei ärztlich festgestellten Jodmangel“ und Salz wurde mit 20 mg Jod/kg Salz versetzt. In der ehemaligen DDR wurde 1983 eine generelle Jodprophylaxe in Form von Jodsalz und jodhaltigen Mineralstoffmischungen bei Nutztieren ab 1986 eingesetzt. Nach der Wiedervereinigung 1989 kam es zu einer Veränderung der Vorschriften über jodiertes Speisesalz und Jodsalz konnte, wenn es deklariert war, in Großküchen eingesetzt werden (BGB Teil I, Nr. 28, vom 19.6.1989). Bei der zweiten Verordnung zur Änderung der Vorschriften über jodiertes Speisesalz (BGB Teil I, Nr. 68, vom 22.12.1993) entfiel 1993 dann die Deklarierungspflicht [Meng und Scriba 2002] und Jodsalz wurde vermehrt in der Lebensmittelindustrie eingesetzt [Völzke et al. 2003].

Dennoch beruht die Verwendung von Jodsalz in Deutschland auf der Basis der Freiwilligkeit [Hampel et al. 1996]. Umfragen zufolge verwenden ca. 85 % der Privathaushalte [Hampel et al. 2009], aber nur ca. 40 % der Nahrungsmittelindustrie [Meng und Scriba 2002] jodiertes Speisesalz.

Die Zahlen belegen, dass sich die Jodversorgung in Deutschland über die letzten Jahrzehnte stetig verbessert hat. Lag die mittlere Jodausscheidung im Urin 1975 noch bei 25-35 µg/g Kreatinin (Jodmangel Grad 2 nach WHO Kriterien)

[Habermann et al. 1975], so lag sie 1993 bereits bei 66 µg I⁻/g Kreatinin, bzw. 44 µg Jod pro Liter Urin [Gutekunst et al. 1993] und 1996 bei durchschnittlich 72,4 µg I⁻/g Kreatinin, entsprechend 69 µg I⁻/L Urin (Jodmangel Grad 1 nach WHO Kriterien) [Hampel et al. 1996]. Im Jahr 2005 konnte im Rahmen einer deutschlandweiten Studie ein Medianwert von 132 µg I⁻/L Urin bei Erwachsenen nachgewiesen werden [Hampel et al. 2009], welcher erstmals im Bereich des von der WHO empfohlenen Optimums von 100 - 200 µg I⁻/L Urin lag. Da bei über 50 % der Stichprobe eine Jodurie ≥ 100 µg I⁻/L Urin nachgewiesen werden konnte, zählt Deutschland somit nach WHO Kriterien nicht mehr als Jodmangelgebiet. Auch bei den Kindern und Jugendlichen konnte 2007 im Rahmen der KiGGS Studie eine mittlere Jodurie von 117 µg/L, welche ebenfalls im Zielbereich liegt, festgestellt werden [Thamm et al. 2007].

Diese Werte widerlegen zwar die Aussage von Hampel (1996), dass ein freiwilliger Gebrauch von jodiertem Speisesalz als Prophylaxe für eine optimale Jodversorgung nicht ausreichend ist, aber dennoch wurde in den vergangenen Jahren viel über die Art und Weise der Jodprophylaxe in Deutschland diskutiert. So erfordert das Freiwilligkeitsprinzip eine kontinuierliche Verbraucheraufklärung und birgt die Gefahr, beim Nachlassen dieser Aktivitäten in einen Stillstand zu gelangen oder gar einen Rückfall in die Jodmangelversorgung zu erleiden [Meng und Scriba 2002]. Reiners et al. (2004) sind der Meinung, dass zu den prophylaktischen Maßnahmen zusätzlich ein generelles Schilddrüsencreening eingeführt werden sollte, um die Effektivität der Prophylaxe zu prüfen und die Jodversorgung zu optimieren. Auch Dunn (2001) erachtet ein Screening zur Sicherung einer optimalen Jodversorgung für sinnvoll, denn letztendlich muss auch eine Überversorgung mit Jod vermieden werden.

Der Zusammenhang zwischen Jodaufnahme und Folgeerkrankungen zeigt sich in einem u-förmigen Kurvenverlauf [Laurberg et al. 2001], daher ist eine ausgewogene Jodversorgung sehr wichtig.

Die häufigste Folgeerscheinung des Jodmangels ist die Struma diffusa [Hetzel und Dunn 1989], [Reincke et al. 2004], welche im Anfangsstadium zunächst eher ein kosmetisches Problem darstellt, aber mit steigendem Wachstum zu Komplikationen

wie der Einengung von Trachea oder Ösophagus führen oder aber die Erkennung eines co-existenten Karzinoms verzögern kann [Vitti 2007]. Im Laufe der Jahre kann sich eine Struma diffusa aber auch in eine Struma nodosa umwandeln [Schumm-Draeger und Müller 2003] mit vermehrt autonomer Funktion der Knoten und möglicher Entwicklung einer zunächst subklinischen, später auch manifesten Hyperthyreose [Reincke et al. 2004]. Bei extremen Jodmangel ($< 25 \mu\text{g Jod}$) kommt es vermehrt zu Hypothyreosen [Laurberg et al. 2001]. Jodmangel bei Schwangeren kann zu Spontanaborten, einer Störung der fetalen Entwicklung und schlimmstenfalls zum Kretinismus des Kindes führen, bei frühkindlichem Jodmangel sind Wachstums- und Entwicklungsstörungen, sowie geistige Retardierung beschrieben [Hetzl und Dunn 1989]. Eine Metaanalyse von Studien, die sich mit Jodmangel und kognitiver Entwicklung beschäftigt haben, hat gezeigt, dass die vom Jodmangel Betroffenen einen um durchschnittlich 13,5 IQ Punkten geringeren IQ hatten als die Vergleichsgruppe mit adäquater Jodversorgung [Bleichrodt und Born 1994].

Aber auch eine übermäßige Versorgung mit Jod kann zu Krankheiten führen. Eine Studie in China hat das Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen in 3 Regionen mit unterschiedlicher Jodversorgung untersucht: Region Panshan mit mildem Jodmangel (mediane Jodausscheidung von $84 \mu\text{g/L Urin}$), Region Zhangwu mit mehr als adäquater Jodversorgung (mediane Jodausscheidung $243 \mu\text{g/L Urin}$) und Region Huanghua mit einer exzessiven Jodversorgung (mediane Jodausscheidung $651 \mu\text{g/L Urin}$). Die Prävalenz von Hypothyreosen (subklinisch und manifest) und Autoimmun-Thyreoiditiden nahm mit zunehmender Jodaufnahme signifikant zu [Teng et al. 2006]. Eine exzessive Jodversorgung begünstigt ebenfalls das Auftreten einer endemischen Struma [Suzuki et al. 1975], [Mu et al. 1987]. In Jodmangelgebieten führt eine übermäßige Jod-Supplementation initial häufig zu jodinduzierten Hyperthyreosen [Stanbury et al. 1998].

Um eine optimale Jodversorgung auch in Zukunft gewährleisten zu können, muss die Bevölkerung weiterhin über die Wichtigkeit einer ausgewogenen (Jod-)Ernährung aufgeklärt werden [Meng und Scriba 2002]. Weiterhin sollte auf ein höheres

Engagement zur Verwendung von Jodsalz in der Lebensmittelindustrie gedrängt werden [Hampel et al. 2009], denn eine ausreichende Jodversorgung ist längst nicht in allen Regionen und Lebensphasen (Schwangerschaft und Stillzeit) gesichert [Meng et al. 2002]. Da Studien wie von Reiners et al. (2004) und Becker et al. (1999) zeigen, dass die Folgen der jahrelangen Minderversorgung mit Jod auch in der jüngeren Bevölkerung immer noch weit verbreitet sind, sollte man über die Einführung eines generellen Schilddrüsen screenings nachdenken, um zum einen die Jodsituation zu monitorieren und zum anderen Schilddrüsen erkrankungen zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln.

1.3 Anatomie und Physiologie der Schilddrüse

1.3.1 Topographie der Schilddrüse

Die schmetterlingsförmige Schilddrüse (*Glandula thyreoidea*) ist eine endokrine Drüse, welche im Trigonum infrahyoideum der Regio colli lokalisiert ist [Blank und Braun 2007]. Sie besteht aus einem rechten und einem linken Schilddrüsenlappen (*Lobus thyreoidalis dexter et sinister*), welche in der Mitte durch eine Enge (*Isthmus*) verbunden sind [Pfannenstiel et al. 1999]. Bei erwachsenen Frauen wiegt die normale Schilddrüse bis 18 g, bei Männern bis zu 25 g [Pfannenstiel et al. 1999], [Reincke et al. 2004], [Blank und Braun 2007]. Umgeben wird die Schilddrüse von einer inneren (*Capsula interna*) und einer äußeren Kapsel (*Capsula externa*), zwischen denen sich die die Schilddrüse versorgenden Gefäß- und Nervenstränge, sowie die vier Parathormon produzierenden Epithelkörperchen, welche der Schilddrüsenrückseite aufsitzen, befinden [Schiebler et al. 2002]. Direkt dorsal an die Schilddrüse angrenzend befindet sich die Trachea, ventral der Schilddrüse die vordere Halsmuskulatur und beidseits lateral liegen die großen Halsgefäße (*A. carotis* und *V. jugularis*) [Blank und Braun 2007].

Die Gefäßversorgung des oberen Schilddrüsenpols erfolgt aus der *A. thyreoidea superior*, welche der *A. carotis externa* entspringt. Die *A. thyreoidea inferior*, ein

Abgang aus dem Truncus thyreocervicalis, versorgt den unteren Teil der Schilddrüse [Blank und Braun 2007].

Sie wird parasymphatisch und sensorisch durch den N. laryngeus superior und den N. laryngeus inferior, welche beide Äste des N. vagus sind, innerviert. Die sympathischen Fasern stammen aus dem Ganglion cervicale superius und ziehen mit den zuführenden Gefäßen zur Schilddrüse [Schiebler et al. 2002].

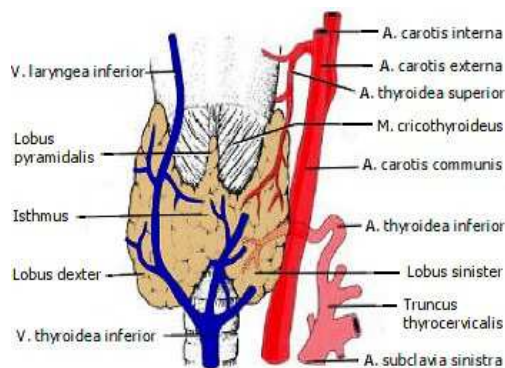


Abb. 2: Blutversorgung der Schilddrüse von vorne [modifiziert nach Schiebler et al. 2002].

Mikroskopisch besteht die Schilddrüse aus vielen kleinen rundlich bis ovalen Follikeln unterschiedlicher Größe (ca. 50 bis 900 μm) [Schiebler et al. 2002]. Diese Follikel sind von einschichtigem Epithel, den Thyreozyten, begrenzt und in ihrem Lumen befindet sich das Kolloid, welches im Wesentlichen aus Thyreoglobulin (Tg) besteht und als extrazellulärer Speicher für die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) dient [Pfannenstiel et al. 1999]. Zwischen den Follikelzellen und Follikeln liegen vereinzelt oder in kleinen Haufen die Calcitonin produzierenden C-Zellen [Schiebler et al. 2002], [Pfannenstiel et al. 1999].

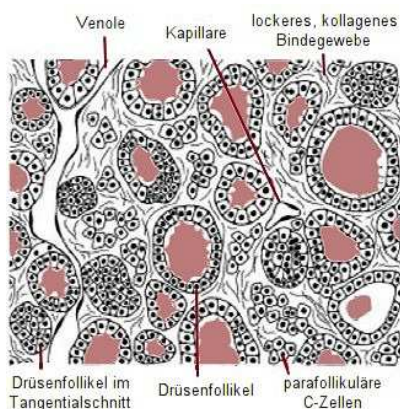


Abb. 3: Mikroskopischer Aufbau der Schilddrüse [modifiziert nach Schiebler et al. 2002].

1.3.2 Physiologie der Schilddrüse

Das mit der Nahrung aufgenommene Jod wird als Iodid vom Dünndarm resorbiert und gelangt über den Blutweg zur Schilddrüse [Pfannenstiel et al. 1999]. Dort wird es aktiv mit Hilfe eines Natrium/Iodid-Symporters gegen ein Konzentrationsgefälle an der basalen Membran der Follikelzelle aufgenommen [Dunn und Dunn 2001], [Voigt 2001], [Pfannenstiel et al. 1999] und gelangt durch den elektrochemischen Gradienten direkt zur apikalen Membran [Dunn und Dunn 2001]. Durch einen Iodid/Chlorid-Antiporter (Pendrin) gelangt das Iodid ins Lumen [Dunn und Dunn 2001], [Voigt 2001], wo es noch nah der apikalen Membran durch die Schilddrüsenperoxidase (TPO), dem Schlüsselenzym der Hormonsynthese [Pfannenstiel et al. 1999], oxidiert und an die Tyrosylreste des Thyreoglobulins (TG) angehängt wird [Voigt 2001].

Das Thyreoglobulin selbst wird in den Thyreozyten synthetisiert und gelangt mittels Exozytose in das Follikellumen [Pfannenstiel et al. 1999].

Bei der Iodination entstehen sowohl monoiodinierte (MIT), als auch diiodinierte Tyrosylreste (DIT) [Voigt 2001], welche weiterhin kovalent an das TG gebunden sind [Pfannenstiel et al. 1999]. 2 DIT werden zu Tetrajodthyronin (T₄) kondensiert. Trijodthyronin (T₃) wird entweder durch die Kondensation eines MIT und eines DIT oder durch Dejodierung von T₄ gebildet [Pfannenstiel et al. 1999].

In Form dieser TG-Moleküle werden T₃ und T₄ im Follikellumen solange gespeichert [Dunn und Dunn 2001] bis durch das TSH ein Reiz zur Sekretion gegeben wird [Pfannenstiel et al. 1999]. Mittels Endozytose werden die TG-Moleküle in die Zelle aufgenommen, wo sie schließlich durch lysosomale Proteasen von T₃ und T₄ getrennt und die Hormone in das Blut abgegeben werden [Voigt 2001].

Im Blut sind T₄ und T₃ zu über 99 % an ein Transporterprotein, das Thyroxin bindende Globulin (TBG), gebunden. Nur ca. 0,03 % des T₄ und 0,3 % des T₃ liegen in der freien, für die Labordiagnostik wichtigen Form als fT₄ und fT₃ vor [Pfannenstiel et al. 1999].

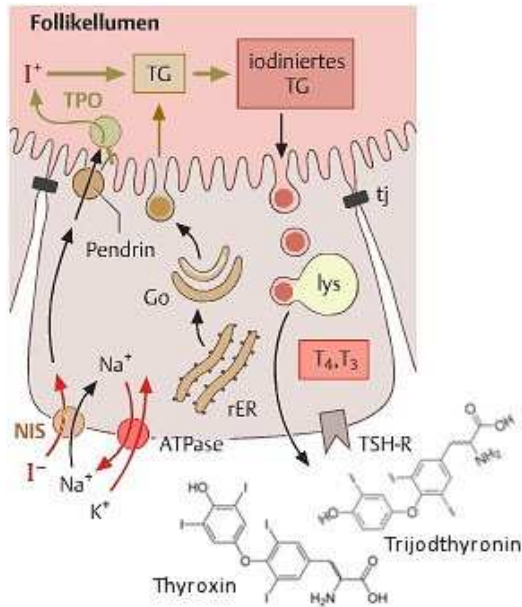


Abb. 4: Jodaufnahme und Hormonsynthese (T3, T4) im Thyreozyten [modifiziert nach Lüllmann-Rauch 2009].

1.3.3 Regulation der Schilddrüse

Die Sekretion der Schilddrüsenhormone T3 und T4 wird über das Thyroidea Stimulierende Hormon (TSH) reguliert, welches in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet wird [Pffannenstiel et al. 1999]. Die Ausschüttung des TSH unterliegt dem Thyrotropin Releasing Hormone (TRH), einem Hormon aus dem Hypothalamus [Reincke et al. 2004].

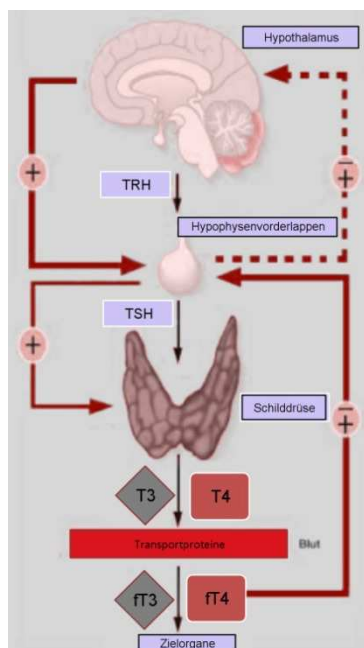


Abb. 5: Regulation der Schilddrüsenhormonausschüttung [modifiziert nach Röher und Schulte 2006].

1.3.4 Funktion der Schilddrüsenhormone

Schilddrüsenhormone haben einen Einfluss auf den Stoffwechsel aller Organsysteme [Reincke et al. 2004]. Sie wirken auf den Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel [Pfannenstiel et al. 1999], steigern dadurch den Sauerstoffverbrauch und die Wärmeproduktion und somit den Grundumsatz [Reincke et al. 2004]. Desweiteren sind sie an der Entwicklung des Zentralen Nervensystems beteiligt [Cooper 2003]. Am Herzen führen sie zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks [Pfannenstiel et al. 1999]. Außerdem beeinflussen sie den Mineralstoffwechsel und somit die Skelettreifung [Reincke et al. 2004].

1.4 Krankheitsbilder der Schilddrüse

1.4.1 Schilddrüsenvergrößerung

Von einer Schilddrüsenvergrößerung (Struma) spricht man, wenn das Schilddrüsenvolumen bei Frauen größer als 18 ml, bei Männern größer als 25 ml ist [Gutekunst et al. 1988], [Reiners et al. 2004], [Blank und Braun 2007]. Die durchschnittliche Schilddrüsengröße in einer Essener Studie betrug bei Frauen 16,3 ml ± 7,4 ml, bei Männern 21,3 ml ± 8,4 ml [Farahati et al. 2006].

Leitsymptome einer stark vergrößerten Schilddrüse (tastbar oder sichtbar) können Druckgefühl, Schluckstörungen, Dyspnoe und Hustenreiz sein [Blank und Braun 2007].

Jodmangel ist der häufigste Auslöser für eine Schilddrüsenvergrößerung [Habermann et al. 1975], [Farahati et al. 2006]. Meist entsteht zunächst durch ein langsames Wachstum der gesamten Schilddrüse eine euthyreote Struma diffusa, welche sich oft im Laufe der Jahre zu einer knotigen Struma nodosa umwandelt [Schumm-Draeger und Müller 2003], bei der es vermehrt zu einer autonomen Funktion der Knoten kommen kann, welche zunächst zu subklinischen, später auch zu manifesten Hyperthyreosen führen können [Reincke et al. 2004]. Als weitere strumigene Noxen werden z.B.

Nikotinkonsum [Barrère et al. 2000], [Farahati et al. 2006] oder einige pflanzliche Nahrungsmittel, wie z.B. Kohl oder Soja diskutiert.

Die Gesamtprävalenz von Schilddrüsenvergrößerungen mit/ohne Knoten liegt in Deutschland zwischen 18 und 50 % [Hampel et al. 1995], [Becker et al. 1999], [Reiners et al. 2004], [Farahati et al. 2006]. Ob generell mehr Frauen oder Männer Strumen aufweisen, darüber gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Eine wesentliche Zunahme der Strumaprävalenz lässt sich aber mit zunehmendem Alter verzeichnen [Hegedüs et al. 1983], [Farahati et al. 2006]. So liegt die Gesamtstrumaprävalenz bei Reiners et al. (2004) bei den Frauen bei 3,5 % in der jüngsten und bei 27,7 % in der ältesten Altersgruppe. Bei den Männern steigt die Prävalenz von 4,5 % auf 25,1 % an. Die darin enthaltene Struma nodosa Prävalenz liegt bei den Frauen je nach Alter zwischen 1,2 und 18,0 %, bei den Männern zwischen 0,5 und 14,5 %.

1.4.2 Schilddrüsenknoten

Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten liegt in Deutschland je nach Untersuchungstechnik zwischen 20 und 50 % [Reiners et al. 2003], [Schmid et al. 2003], [Völzke et al. 2003]. Die Inzidenz steigt bei immer besser werdender Ultraschalltechnik, da somit auch immer kleinere Knoten entdeckt werden können [Tan und Gharib 1997], [Ross 2002].

Knoten können solitär oder multipel [Schmid 1997], mit oder ohne Struma auftreten. Reiners et al. (2004) berichten in ihrer deutschlandweiten PAPILLON Studie über eine Knotenprävalenz von 14,3 % in nicht vergrößerten und einer Prävalenz von 9,1 % in vergrößerten Schilddrüsen, wobei nur Knoten größer 0,5 cm erfasst wurden.

Die Knotenprävalenz nimmt mit abnehmender Jodversorgung, sowie mit ansteigendem Alter zu [Hegedüs 2004]. Desweiteren sind Frauen häufiger betroffen als Männer [Hegedüs 2004]. Bei Reiners et al. 2004 sind bei 8,8 % der unter 25-jährigen

Frauen und 5 % der gleichaltrigen Männer Knoten nachweisbar. Bei den über 55-jährigen sind 44,9 % der Frauen und 32 % der Männer betroffen.

Die meisten Knoten sind asymptomatisch und klein [Datta et al. 2006] und werden oft nur als Zufallsbefund entdeckt [Blank und Braun 2007]. Trotz der hohen Knotenprävalenz in Deutschland ist das Risiko einer malignen Entartung sehr gering [Brander et al. 2000]. Schilddrüsenkarzinome machen hierzulande nur ca. 0,1 bis 1 % aller malignen Entartungen aus [Blank und Braun 2007].

Knoten sind ab einer Größe von ca. 1,5 cm gut zu palpieren [Schneider et al. 1997]. Im Ultraschall können sie bereits ab einer Größe von 2 bis 3 mm entdeckt werden [Simeone et al. 1982]. Dabei können die Knoten im Vergleich zum restlichen Schilddrüsenparenchym sowohl echogleich, echoreicher oder echoärmer sein [Blank und Braun 2007]. Verkalkungen sind sonographisch gut darstellbar [Blank und Braun 2007]. Mit Hilfe des Farbdopplers können Aussagen zur Vaskularisation der Knoten gemacht werden [Erdoğan et al. 2007].

Mit der Tc-Szintigraphie können Aussagen über die Funktion von Schilddrüsenknoten ab einer Größe von ca. 0,8 cm gemacht werden [Becker et al. 1999]. Man unterscheidet zwischen hyperfunktionellen, also mehrspeichernden „heißen“ Knoten, funktionell aktiven „warmen“ und hypofunktionellen „kalten“ Knoten [Schmid 1997].

Mit Hilfe der Feinnadelpunktion (FNP) und Zytologie können Aussagen über die Dignität eines Knotens gemacht werden [Wang et al. 2006].

1.4.3 Schilddrüsenfunktionsstörungen

Hyperthyreose:

Definitionsgemäß spricht man von einer Hyperthyreose, wenn dem Körper zu viele Schilddrüsenhormone zur Verfügung stehen, sei es durch eine Überproduktion, Mehrsekretion oder durch eine exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen [Cooper 2003], [Reincke et al. 2004], [Blank und Braun 2008], [Mitra et al. 2008].

Man unterscheidet zwischen subklinischer Hyperthyreose, bei der das TSH supprimiert ist, fT4 und fT3 aber normwertig sind und manifester Hyperthyreose, wo das TSH supprimiert ist und fT4 und fT3 erhöht sind [Cooper 2003], [Schumm-Draeger und Müller 2003], [Blank und Braun 2008].

Grundsätzlich kann eine Schilddrüsenüberfunktion sowohl mit als auch ohne Struma und/oder Knoten auftreten [Becker et al. 1999].

Klinisch kann sich eine Hyperthyreose durch Symptome wie Unruhe, Gewichtsverlust, Muskelschwäche, Diarrhoen, Schwitzen und Tachykardien bis hin zum Vorhofflimmern äußern [Cooper 2003], [Reincke et al. 2004], [Blank und Braun 2008].

Es gibt verschiedene Ursachen für eine Hyperthyreose:

- **Funktionelle Autonomie der Schilddrüse:** Die Autonomie der Schilddrüse stellt die häufigste Ursache für eine Hyperthyreose in Deutschland dar [Lind et al. 2002], [Schumm-Draeger und Müller 2003]. Ätiologisch liegt zum einen die Jodmangelversorgung in Deutschland, zum anderen eine genetische Disposition zugrunde [Blank und Braun 2008]. Man unterscheidet die zu 25 – 30 % vorkommende unifokale Autonomie, von der mit 50 % am häufigsten auftretenden multifokalen Autonomie [Schumm-Draeger und Müller 2003]. Bei der fokalen Autonomie handelt es sich um solitäre hyperfunktionelle Schilddrüsenknoten, die unabhängig von TSH T3 und T4 produzieren [Reincke et al. 2004]. Autonome Adenome wachsen oft über Jahre und verursachen meist erst ab einer Größe von 2,5 cm eine Hyperthyreose [Blank und Braun 2008].

Eine weitere Form ist die disseminierte Autonomie, die zu ca. 30 % auftritt [Schumm-Draeger und Müller 2003]. Hier ist funktionell autonomes Gewebe in der ganzen Schilddrüse verteilt [Reincke et al. 2004].

Funktionelle Autonomien nehmen mit dem Alter zu und sind bei Frauen häufiger zu finden als bei Männern [Cooper 2003].

Bei Becker et al. 1999 waren über 50 % der autonomen Knoten in der Sonographie echoarm, in der Farbdopplersonographie zeigte sich eine deutliche Hypervaskularisation im Knoteninneren bei unifokalen Autonomien. Szintigraphisch stellen sich fokale Autonomien als hyperfunktionelle „heiße“ Knoten dar [Blank und Braun 2008].

- **Morbus Basedow:** Es handelt sich um eine Autoimmunthyreopathie, bei der Antikörper gegen den TSH-Rezeptor an den Thyreozyten produziert werden, welche das Wachstum und die Funktion der Schilddrüse stimulieren [Cooper 2003]. Durch eine Hyperplasie und Hypertrophie der Schilddrüsenfollikel kommt es zu einer diffusen Struma [Weetman 2000].

Neben den typischen Symptomen einer Hyperthyreose treten bei einer Vielzahl von Patienten eine endokrine Orbitopathie und/oder gelegentlich ein prätibiales Myxödem auf [Cooper 2003]. Insgesamt ist der Basedow durch die Merseburger-Trias Struma, Tachykardie und Exophthalmus gekennzeichnet [Reincke et al. 2004].

Frauen sind vom Morbus Basedow zehnmals häufiger betroffen als Männer [Blank und Braun 2008].

Auskultatorisch ist gelegentlich durch die Hypervaskularisation ein „Schwirren“ über der Schilddrüse zu hören [Reincke et al. 2004].

Sonographisch lassen sich oft echogene Knoten ohne Binnenvaskularisation in einer eher echoarmen, stark durchbluteten Schilddrüse nachweisen [Blank und Braun 2008].

Laborchemisch ist in der Regel eine subklinische oder manifeste Hyperthyreose nachweisbar, in über 80 % lassen sich TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) nachweisen [Weetman 2000], [Cooper 2003].

- **Entzündungen** (siehe: Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen)
- **Hyperthyreosis factitia:** Hierbei handelt es sich um eine übermäßige exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen [Blank und Braun 2008]. Dies kann zum einen iatrogen durch eine Fehldosierung oder Fehlindikation geschehen [Reincke et al. 2004], zum anderen durch Selbstmedikation meist junger

Frauen, die sich damit eine Gewichtsreduktion und mehr Energie versprechen [Mittra et al. 2008].

- **Sekundäre Hyperthyreosen:** Diese sehr seltene Form der Hyperthyreose ist meist auf einen TSH-produzierenden Tumor in der Hypophyse zurückzuführen [Blank und Braun 2008].

Hypothyreose:

Stehen dem Körper zu wenig Schilddrüsenhormone zur Verfügung, spricht man von Hypothyreose [Reincke et al. 2004]. Auch hier unterscheidet man in die Formen der subklinischen Hypothyreose mit erhöhtem TSH, aber normwertigen peripheren Schilddrüsenhormonen und der manifesten Hypothyreose mit erhöhtem TSH und erniedrigten fT4 und fT3 Werten.

Symptome bei Hypothyreose sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsstörungen, Depression, Gewichtszunahme, Kälteintoleranz, Obstipation, trockene, talgige Haut, in schweren Fällen kann ein generalisiertes Myxödem auftreten [Reincke et al. 2004].

Ursachen für erworbene Hypothyreosen können sein:

- **Autoimmunthyreoiditis Typ Hashimoto:** Die Hashimoto-Thyreoiditis ist nach iatrogenen Ursachen der häufigste Auslöser einer Hypothyreose [Sheu und Schmid 2003], [Blank und Braun 2008]. Unterschieden wird hier zwischen der selteneren hypertrophen Hashimoto-Thyreoiditis, welche mit einer Schilddrüsenvergrößerung einhergeht und der häufigeren atrophischen Thyreoiditis, welche mit einer verkleinerten Schilddrüse einhergeht und bei der es sich nicht um das Endstadium der hypertrophen Form handelt, sondern vielmehr um eine eigenständige Variante der Hashimoto-Thyreoiditis [Sheu und Schmid 2003], [Blank und Braun 2008].

Der Erkrankungsgipfel liegt bei etwa 50 Jahren und Frauen sind häufiger betroffen als Männer [Sheu und Schmid 2003], [Takami et al. 2008].

Die Krankheit ist HLA-Dr 3, -DR 4 und -DR 5 assoziiert und kommt häufig mit anderen Autoimmun-Krankheiten vor [Takami et al. 2008]. In 70 – 90 % der Fälle lassen sich Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK) und in 40 – 70 % gegen Thyreoglobulin (Tg-AK) nachweisen [Sheu und Schmid 2003].

Die Hypothyreose entwickelt sich in der Regel sehr langsam, passager kann bei der Hashimoto-Thyreoiditis sogar eine Hyperthyreose auftreten [Blank und Braun 2008]. Die Hashimoto-Thyreoiditis ist nicht schmerzhaft und läuft daher häufig unbemerkt ab. Sie kann sich spontan bessern oder gar ganz ausheilen [Sheu und Schmid 2003]. Die atrophische Form verläuft sehr milde, ist daher häufig ebenfalls nur ein Zufallsbefund [Sheu und Schmid 2003].

Sonographisch zeigt sich ein inhomogen echoarmes Schilddrüsengewebe [Blank und Braun 2008].

- **Weitere Entzündungen** (siehe: Entzündliche Schilddrüsenveränderungen)
- **Postoperativ**
- **Extremer Jodmangel:** Hypothyreosen kommen nur bei sehr ausgeprägtem Jodmangel ($< 25 \mu\text{g/L}$ Urin) vor [Laurberg et al. 2001].
- **Sekundäre Hypothyreosen:** Aufgrund einer sehr seltenen hypothalamisch oder hypophysär bedingten Störung (z.B. Tumor) kommt es durch den TSH-Mangel zu einer fehlenden Stimulation an der Schilddrüse und somit zur Hypothyreose [Reincke et al. 2004].

Entzündliche Schilddrüsenveränderungen:

- **De Quervain Thyreoiditis:** Es handelt sich um eine wahrscheinlich durch Viren hervorgerufene Entzündung der Schilddrüse [Blank und Braun 2008]. Sie tritt bevorzugt bei Frauen zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr und häufig im Sommer auf [Sheu und Schmid 2003], zusätzlich gibt es eine HLA-B 35 Assoziation [Cooper 2003]. Sie verursacht Übelkeit, Abgeschlagenheit, Fieber und starke Schmerzen [Cooper 2003], die häufig ins Gesicht, die Ohren, den Hals oder Thorax ausstrahlen [Sheu und Schmid 2003].

Im Laufe der Erkrankung kann es anfänglich zu einer Hyper-, später zu einer Hypothyreose kommen [Blank und Braun 2008]. Die Erkrankung heilt meist nach Wochen oder Monaten folgenlos aus [Reincke et al. 2004].

- **Strahlenthyreoiditis:** Durch Bestrahlung im Kopf-/Halsbereich kommt es zur Zerstörung der Follikel mit vorübergehend entzündlichen Infiltraten [Sheu und Schmid 2003].
- **Post-partum-Thyreoiditis:** Diese Art der Entzündung ist eine Verlaufsform der Autoimmunthyreoiditis und tritt bei ca. 5 % der Schwangeren nach der Entbindung auf [Blank und Braun 2008]. Zunächst kommt es meist zu einer transienten Hyperthyreose, welche im Anschluss in eine leichte Hypothyreose übergeht und meist nach spätestens einem Jahr in einer Euthyreose mündet [Sheu und Schmid 2003].

1.4.4 Schilddrüsenmalignome

Die Prävalenz der Schilddrüsenkarzinome ist sehr gering [Brander et al. 2000]. Sie macht in Deutschland nur ca. 0,1 – 1 % aller malignen Erkrankungen aus [Blank und Braun 2007]. Im Rahmen der verbesserten diagnostischen Mittel werden sie heute oft als Zufallsbefund entdeckt [Ross 2002], [Reiners et al. 2003].

Es wird unterschieden zwischen differenzierten Karzinomen, zu denen das papilläre und das follikuläre Karzinom zählen, undifferenzierten (anaplastischen) und medullären (C-Zell-) Karzinomen [Schmid et al. 2003]. Als Sonderform der malignen Schilddrüsenerkrankungen sollte hier auch noch kurz das sehr seltene Schilddrüsenlymphom genannt werden, welches auf dem Boden einer Hashimoto-Thyreoiditis entstehen kann [Fehr-Merhof et al. 1999].

Es gibt sowohl klinisch/anamnestisch als auch sonographische Kriterien, die auf Malignome hinweisen, aber keinesfalls beweisend sind. Diese werden im Folgenden stichpunktartig erläutert.

Klinisch-/Anamnestische Malignitätskriterien

- Solitäre Knoten
- Positive Familienanamnese
- Strahlenexposition im Kopf-/Halsbereich
- Schnelles Knotenwachstum
- Alter < 30 Jahre oder > 60 Jahre
- Vergrößerte zervikale Lymphknoten
- Derbe, nicht schluckverschiebliche Knoten

Sonographische Malignitätskriterien

- Solide, echoarme Knoten
- kein Randsaum
- zentrale Vaskularisation
- Kalzifikation
- Unscharfe Randbegrenzung

[Schmid 1997], [Rago et al. 1998], [Papini et al. 2002], [Reiners et al. 2003], [Reiners et al. 2005], [Datta et al. 2006], [Wang et al. 2006], [Blank und Braun 2007], [Ito et al. 2007]

Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist ein von den Follikelzellen ausgehendes Karzinom [Schmid et al. 2003], welches vermehrt in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung auftritt [Williams et al. 1977], [Schmid et al. 2003]. Der Anteil papillärer Schilddrüsenkarzinome liegt in Deutschland zwischen 29 und 66 % [Hölzer et al. 2000], [Schmid et al. 2003], [Farahati et al. 2004]. Der Altersgipfel liegt bei etwa 40 bis 50

Jahren [Hölzer et al. 2000], [Reiners et al. 2005]. Dieses hochdifferenzierte Karzinom weist ein sehr langsames Wachstum auf und hat trotz seiner relativ frühzeitigen Metastasierung in die regionalen Lymphknoten eine gute Prognose [Feldt-Rasmussen 2001], [Blank und Braun 2007] mit einer 10-Jahresüberlebensrate von über 90 % [Hundahl et al. 1998].

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ist ebenfalls ein von den Follikelzellen ausgehender Tumor [Schmid et al. 2003], welcher mit einem Anteil von 27 bis 40 % in Deutschland annähernd so häufig auftritt wie das papilläre Schilddrüsenkarzinom [Hölzer et al. 2000], [Schmid et al. 2003]. In der Regel sind es langsam wachsende Tumoren [Blank und Braun 2007]. Obwohl es hämatogen in Lunge, Gehirn und Knochen metastasiert [Schmid et al. 2003], weist es doch eine gute Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 70 bis 90 % [Blank und Braun 2007] bzw. einer 10-Jahresüberlebensrate von 85 % [Hundahl et al. 1998] auf. Der Altersgipfel befindet sich im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt [Hölzer et al. 2000], [Reiners et al. 2005].

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom zählt zu den undifferenzierten Karzinomen, welches aus den Follikelzellen entspringt [Schmid et al. 2003]. Da es sehr schnell [Datta et al. 2006], diffus und lokal infiltrierend wächst und früh sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasiert [Reincke et al. 2004], weist es eine sehr schlechte Prognose auf [Schmid et al. 2003], [Blank und Braun 2007]. Die 10-Jahresüberlebensrate liegt nur bei ca. 14 % [Hundahl et al. 1998], wobei die meisten Patienten bereits im ersten Jahr versterben [Schmid et al. 2003]. In Deutschland macht es ca. 4 % der Schilddrüsenkarzinome aus und tritt bevorzugt bei älteren Menschen ab 60 Jahren auf [Hölzer et al. 2000], [Reiners et al. 2005].

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist ein von den C-Zellen der Schilddrüse ausgehender Tumor [Schmid et al. 2003], [Reincke et al. 2004]. Ihr Anteil an den Schilddrüsenkarzinomen beträgt ca. 3 – 10 % [Hölzer et al. 2000], [Blank und Braun 2007]. Es tritt zu ca. 80 % sporadisch und zu 20 % familiär gehäuft oft im Rahmen des MEN-Syndrom (Multiple Endokrine Neoplasie) Typ 2a und 2b auf [Blank und Braun 2007]. Es ist ein langsam wachsender Tumor, der lymphogen metastasiert [Schmid et al. 2003] und eine gute Prognose aufweist [Blank und Braun 2007]. Die 10-Jahresüberlebensrate liegt bei ca. 75 % [Hundahl et al. 1998]. Der Altersgipfel liegt bei ca. 45 Jahren für die sporadische und zwischen 20 und 30 Jahren für die familiäre Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms [Hölzer et al. 2000], [Schmid et al. 2003].

1.5 Schilddrüsendiagnostik

Der Vollständigkeit halber sollen hier bereits kurz die unterschiedlichen Untersuchungsverfahren für die Schilddrüse genannt werden.

Neben der non-apparativen Palpation, stehen zur Untersuchung und Diagnostik der Schilddrüse verschiedene apparative Verfahren zur Verfügung. Die wichtigste Rolle spielt dabei heutzutage sicher die Sonographie. Als weiteres bildgebendes Verfahren ist die Schilddrüsenszintigraphie zu nennen. Auch die Feinnadelpunktion von Schilddrüsenknoten mit anschließender zytologischer Untersuchung und die Bestimmung des Schilddrüsenhormonstatus mittels Laborparametern sind wichtige diagnostische Mittel.

Einzelheiten zur Durchführung und Technik der genannten diagnostischen Verfahren befinden sich in Teil 2 (Probanden, Material und Methoden) der vorliegenden Arbeit.

2. Probanden, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Querschnittstudie, bei der vorhandene Untersuchungsdaten von 679 konsekutiven Patienten, die im Zeitraum vom 1. März 2006 bis zum 1. März 2007 im Medizinischen PräventionsCentrum Hamburg vorstellig wurden, ausgewertet worden sind. Diese Daten werden in der vorliegenden Arbeit statistisch analysiert und deskriptiv wiedergegeben.

2.2 Probandenkollektiv

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten über 18 Jahre, die im Zeitraum vom 1. März 2006 bis zum 1. März 2007 im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung im Medizinischen PräventionsCentrum Hamburg am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung erhalten haben.

Insgesamt erfolgte in diesem Zeitraum bei 679 konsekutiven Patienten eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse. 44 dieser Patienten wurden aufgrund vorbeschriebener Schilddrüsenerkrankungen aus der Studie ausgeschlossen.

Somit wurden die Daten von 635 Patienten ohne bekannte Vorerkrankungen hinsichtlich der Schilddrüse ausgewertet.

2.3 Diagnostische Methoden

2.3.1 Palpation

Die Palpation der Schilddrüse erfolgte von dorsal, bei leicht rekliniertem Kopf des Patienten. Man achtete bei der Untersuchung auf Schluckverschieblichkeit, knotige Veränderungen, allgemeine Verhärtungen oder aber Vergrößerung der Schilddrüse.

Die Palpation ist eine gute Methode, die jedoch der individuellen Beurteilung und Erfahrung des Arztes unterliegt [Gutekunst et al. 1985].

Schilddrüsenknoten sind ab einer Größe von 1,5 cm gut tastbar, werden aber trotzdem häufig nicht detektiert [Schneider et al. 1997], insbesondere bei kräftiger Halsmuskulatur oder bei retrosternaler Lokalisation bei vergrößerten Schilddrüsen.

Studien zeigten, dass die Schilddrüsengröße bei Palpation um bis zu 30 % unterschätzt wird [Lind et al. 2002].

2.3.2 Sonographie

Die Sonographie ist die Methode der Wahl zur Untersuchung der Schilddrüsentopographie und -morphologie, bei Verdacht auf knotige Veränderungen und Schilddrüsenvergrößerungen [Gutekunst et al. 1988], [Brander et al. 2000], [Lind et al. 2002], [Blank und Braun 2007], [Ito et al. 2007]. Es ist eine leicht durchführbare, nicht-invasive Methode ohne Strahlung [Schneider et al. 1997], [Schlögl et al. 2001], die sofort ein Ergebnis liefert [Rago et al. 1998] und beliebig oft wiederholbar ist [Gutekunst et al. 1988]. Eine Diagnosestellung ist mit der Sonographie allein jedoch nicht möglich, der Befund muss sich immer auf eine Beschreibung der Veränderung beschränken [Gutekunst et al. 1988], ist oft ätiologisch hinweisend, aber zum Teil nicht beweisend.

Die Untersuchung der Schilddrüsen erfolgte durch einen erfahrenen Ultraschalluntersucher (DEGUM III) des Medizinischen PräventionsCentrums Hamburg. Dazu befand sich der Patient in Rückenlage mit leicht nach hinten überstreckten Kopf.

Zur Untersuchung wurde ein Ultraschall-Gerät der DEGUM Stufe III (Siemens Acuson Antares; Fa. Siemens, Erlangen) mit einem hochauflösenden Nahfeldschallkopf (13 MHz Transducer, Linearschallkopf mit virtuellem Sektor) benutzt. Verwendet wurden B-Bild (Graustufen) zur Beurteilung der Echogenität des

Schilddrüsenparenchyms und eventuell vorhandener Knoten, sowie Farbduplex und Power-Mode zur semiquantitativen Beurteilung der Durchblutung.

Grundvoraussetzung für die Beurteilung ist die Kenntnis des sonographischen Normalbefundes [Blank und Braun 2007]. Grundsätzlich sollten in der gleichen Abbildung, sowohl die Schilddrüsenlappen, als auch die angrenzende Muskulatur und Gefäße gezeigt werden [Gutekunst et al. 1988]. Hierbei wird die echoarme Muskulatur als Referenz zur Beurteilung des Schilddrüsenparenchyms herangezogen [Gutekunst et al. 1988], ein Echomuster, welches heller ist als die Muskulatur, wird für das Schilddrüsenparenchym als normal angesehen [Brander et al. 2000]. Flüssigkeiten, wie in Zysten oder Gefäßen, stellen sich echofrei dar [Gutekunst et al. 1988]. Außerdem sollte das Schilddrüsenparenchym homogen und nicht fleckig erscheinen [Gutekunst et al. 1988]. Schilddrüsenknoten können sowohl echoarm, als auch echonormal oder echoreich sein und mit einem hochauflösenden Ultraschallkopf bereits ab einer Größe von 2-3 mm erkannt werden [Simeone et al. 1982]. Kalkige Veränderungen stellen sich im Ultraschall echoreich dar und haben meist eine dorsale Schallauslöschung [Blank und Braun 2007].

Beide Schilddrüsenlappen wurden bei der Ultraschalluntersuchung einzeln in 3 Ebenen vermessen und das Volumen nach der Ellipsoid-Formel (nach Brunn et al. 1981) berechnet. Bei stark vergrößerten Schilddrüsen wurde zur Volumenbestimmung ein 6 MHz Ultraschallkopf benutzt, um Ungenauigkeiten zu vermeiden.

Weiterhin wurde das Schilddrüsenparenchym bezüglich seiner Echo- und Homogenität beurteilt. Eventuelle Knoten wurden ebenfalls vermessen und auch hier die Echogenität (echoarm, isoechogen oder echoreich) bestimmt. Besondere Merkmale, wie z.B. Mikro- oder Makrokalk oder ein vorhandener Halo wurden im Befund verzeichnet.

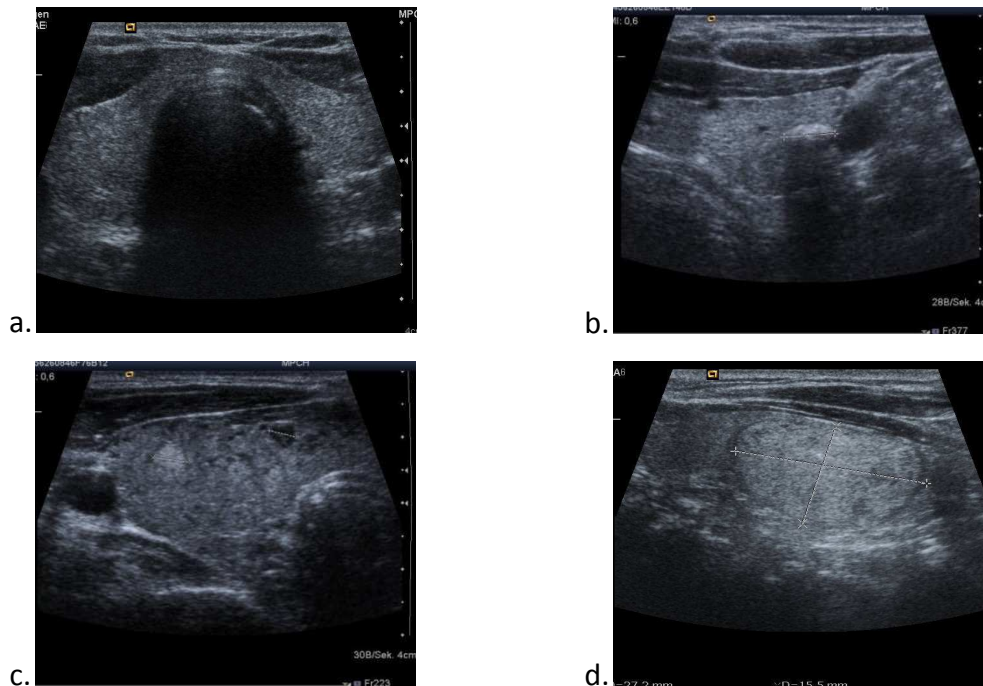


Abb. 6: Sonographie Schilddrüse **a.** Normalbefund, **b.** verkalkter Schilddrüsenknoten mit dorsaler Schallauslöschung, **c.** echoarmer und echoreicher Schilddrüsenknoten nebeneinander in einem Schilddrüsenlappen und **d.** großer echoreicher Schilddrüsenknoten (2,7 x 1,5 cm).

Der **Farbdoppler** gibt wichtige Informationen zur Durchblutung und somit indirekt zur Funktion der Schilddrüse [Blank und Braun 2007], [Erdoğan et al. 2007], sowie zur Vaskularisation einzelner Knoten [Rago et al. 1998].

Eine übermäßige Vaskularisation des Schilddrüsenparenchyms kann z.B. auf einen Morbus Basedow oder eine disseminierte Autonomie der Schilddrüse hinweisen [Blank und Braun 2008].

Eine zentrale Vaskularisation von Knoten wird vermehrt bei Malignomen beobachtet [Papini et al. 2002], [Blank und Braun 2007], wobei hier typischerweise kein Randsaum (Halo) nachzuweisen ist [Rago et al. 1998], kann aber auch hinweisgebend für ein autonomes Adenom sein, insbesondere wenn zusätzlich eine periphere Vaskularisation nachgewiesen werden kann [Becker et al. 1999]. Auch Knoten mit einer rein peripheren Vaskularisation sind Autonomie verdächtig [Blank und Braun 2008].

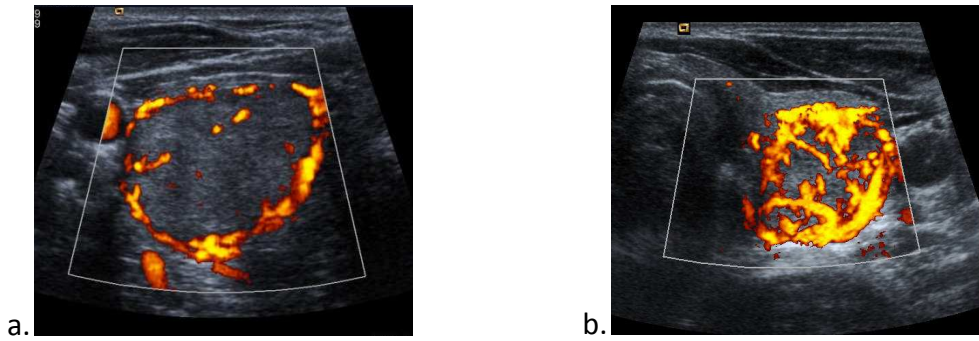


Abb.7: Farbdoppleraufnahme eines Schilddrüsenknotens mit **a.** peripherer Vaskularisation und **b.** zentraler und peripherer Vaskularisation

2.3.3 Szintigraphie

Die Schilddrüsenszintigraphie ist eine Untersuchungsmethode, bei der der Funktionszustand der Schilddrüse, bzw. eines Schilddrüsenknotens dargestellt wird [Erdoğan et al. 2007]. Zur sicheren Darstellung des Funktionsstatus sollte ein Schilddrüsenknoten mindestens einen Durchmesser von 8 mm aufweisen [Becker et al. 1999].

Allen Patienten mit suspekten Befunden (Hypervaskularisation der Schilddrüse als Hinweis auf eine Autoimmunthyreopathie, sowie Knoten mit einem oder mehreren der folgenden Kriterien: Größe > 1 cm, Echoarmut, unscharfe Begrenzung, zentrale Vaskularisation, Mikrokalk) wurde eine weitere Diagnostik mittels Szintigraphie und gegebenenfalls einer Feinnadelpunktion (FNP) zur Abklärung empfohlen.

Für die Schilddrüsenszintigraphie werden Radionuklide, routinemäßig das ^{99m}Tc -Technetium-Per technetat (^{99m}Tc), für besondere Fragestellungen auch ^{123}Jod oder ^{131}Jod , verwendet [Pfannenstiel et al. 1999], [Datta et al. 2006].

Bei ^{99m}Tc handelt es sich um einen Gammastrahler mit relativ geringer Halbwertszeit. Das Radiopharmakon wird dabei intravenös injiziert. Da seine chemischen Eigenschaften dem Jod ähneln, wird es von den Thyreozyten aufgenommen und erreicht bereits nach ca. 15 bis 20 Minuten seine maximale Anreicherung in der Schilddrüse [Pfannenstiel et al. 1999].

Hyperfunktionelle Bereiche stellen sich szintigraphisch mehrspeichernd als sogenannte „heiße“ Knoten dar [Schmid 1997], [Datta et al. 2006] und weisen auf eine autonomes Adenom hin [Toft 2001]. Bei der disseminierten Autonomie zeigt das komplette Schilddrüsenparenchym eine Mehrspeicherung des Radionuklids auf [Reincke et al. 2004]. Hypofunktionelle, „kalte“ Knoten fallen in der Szintigraphie durch eine Minder-, bzw. keine Speicherung des ^{99m}Tc auf [Schmid 1997] und können Anhalt für ein Malignom sein [Blank und Braun 2007]. Etwa 80 bis 90 % der szintigraphisch untersuchten Knoten stellen sich funktionell inaktiv dar, aber nur ca. 5 bis 20 % dieser Knoten sind tatsächlich maligne [Hegedüs 2004], [Datta et al. 2006].

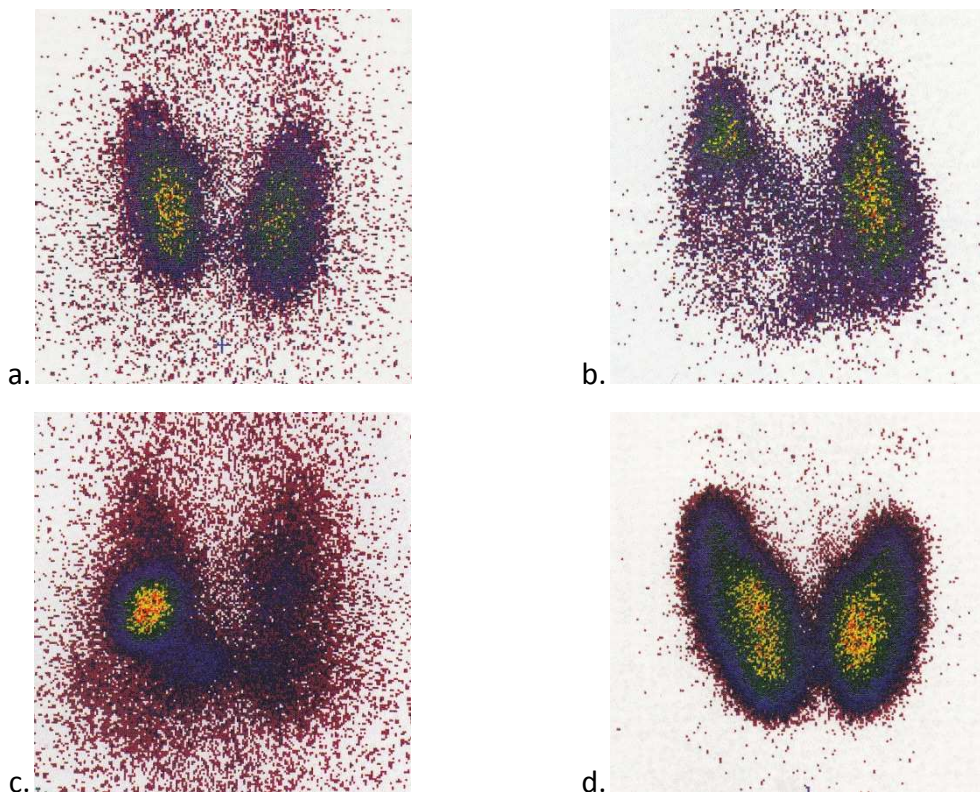


Abb. 8: Schilddrüsenzintigraphie **a.** normaler Tc-Uptake, **b.** hypofunktioneller „kalter“ Knoten, **c.** hyperfunktioneller „heißer“ Knoten (unifokale Autonomie) und **d.** erhöhter Tc-Uptake bei Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow [modifiziert nach Pfannenstiel et al. 1999].

2.3.4 Feinnadelpunktion

Eine schnelle und kostengünstige Methode zur weiteren Abklärung der Dignität eines Knotens stellt die Feinnadelpunktion (FNP) dar [Hegedüs 2004]. Sie weist zudem eine hohe Sensitivität und Spezifität auf [Wang et al. 2006] und ist relativ komplikationsarm durchzuführen [Frates et al. 2005]. Einer FNP sollte eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung, Schilddrüsenzintigraphie und die Bestimmung der laborchemischen Werte vorgeschaltet sein [Pfannenstiel et al. 1999].

Ab wann genau eine FNP als sinnvoll erachtet wird, darüber wird in der Literatur viel diskutiert [Schneider et al. 1997], [Papini et al. 2002], [Frates et al. 2005], [Blank und Braun 2007]. Es gilt jedoch als sicher, dass solitäre, echoarme Knoten, die sich szintigraphisch „kalt“ darstellen, hoch malignomverdächtig sind.

Die FNP wird in der Regel mit einer dünnen Kanüle (ca. 0,6 bis 0,7 mm Außendurchmesser) und einem 10 ml Spritzenkolben durchgeführt [Pfannenstiel et al. 1999]. In Deutschland wird sowohl die Punktion kleinerer Knoten als auch die der größeren, palpablen Knoten standardmäßig unter sonographischer Kontrolle durchgeführt. Das gewonnene Aspirat wird im Anschluss vom Zytopathologen untersucht [Pfannenstiel et al. 1999].

Als Ergebnis der FNP sind vier Aussagen möglich: 1. Maligne, 2. Benigne, 3. Suspekt und 4. Inadäquates Punktionsmaterial [Datta et al. 2006]. War das Punktionsmaterial nicht adäquat, wird in der Regel eine Re-Punktion durchgeführt. Das Ergebnis einer FNP gilt als eine wichtige Entscheidungshilfe für eine OP Indikation [Schmid et al. 2003].

Weder die Schilddrüsenzintigraphie noch die FNP werden im Medizinischen PräventionsCentrum Hamburg durchgeführt.

Für die Studie wurden die betroffenen Patienten telefonisch oder schriftlich kontaktiert, mit der Bitte, uns die entsprechenden Befunde aus den externen Zentren zukommen zu lassen.

2.3.5 Laborchemische Parameter (TSH, fT4, fT3, Schilddrüsenautoantikörper)

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf.

Das hypophysäre **TSH** (Thyreoida-Stimulierendes Hormon = Thyreotropin) wurde im Serum als Basisparameter zur Beurteilung der Schilddrüsenstoffwechsellage bestimmt. Befand sich der Wert außerhalb der Norm, wurden zusätzlich die peripheren Schilddrüsenhormone **fT4** (freies Tetrajodthyronin = Thyroxin) und **fT3** (freies Trijodthyronin) bestimmt, um festzustellen, ob die Schilddrüse ihre Funktion noch kompensieren kann (subklinische Hyper-/ oder Hypothyreose) oder ob (bei nicht normwertigen peripheren Hormonstatus) bereits eine manifeste Hyper-/ oder Hypothyreose vorliegt [Reincke et al. 2004].

Das angewandte Testverfahren im Labor der Uniklinik Eppendorf (UKE) zur Bestimmung von TSH, fT3 und fT4 ist das ElektroChemiLumineszenz-ImmunoAssay (kurz: ECLIA) der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland. Die bei diesem Verfahren festgelegten Referenzbereiche liegen für TSH zwischen 0,27 und 4,2 mU/L, für fT3 zwischen 3,1 und 6,8 pmol/L und für fT4 zwischen 12 und 22 pmol/L.

Bei Verdacht auf eine Autoimmunthyreopathie wurden die Autoantikörper **MAK** (mikrosomale Antikörper = Thyreoperoxidase Antikörper (TPO-AK)), **TRAK** (Thyreotropin-Rezeptor Antikörper) und **Tg-AK** (Thyreoglobulin Antikörper) bestimmt [Reincke et al. 2004].

Die Autoantikörper werden im UKE mittels ELISA der Brahms AG, Henningsdorf, Deutschland bestimmt. Die Normbereiche sind wie folgt definiert: MAK < 35 kU/L, TRAK < 0,9 U/L und Tg-AK < 40 kU/L.

Bei der Autoimmunhyperthyreose vom Typ Basedow lassen sich TRAK in über 90 % der Fälle nachweisen [Cooper 2003]. Zusätzlich können auch MAK und Tg-AK erhöht sein [Reincke et al. 2004].

Bei der Hashimoto-Thyreoiditis ist der MAK-Wert zu 70 bis 90 %, die Tg-AK zu 40 bis 70 % erhöht [Sheu und Schmid 2003]. TRAK werden hier nicht nachgewiesen [Reincke et al. 2004].

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel© 2007 und des Statistikprogrammes SPSS 16.01 für Windows.

Zur deskriptiven Analyse der Daten wurden generell Lage- und Streuungsmaße bestimmt.

Zur Beurteilung der Frage, ob sich die verschiedenen Stichproben bezüglich ihrer Mittelwerte, bzw. Mediane voneinander unterscheiden, nutzten wir die folgenden statistischen Analyseverfahren:

1. Zur Untersuchung der Zusammenhänge von zwei intervallskalierten Variablen nutzten wir Formeln zur Berechnung von Korrelationen und Regressionen.
2. Bei mehr als zwei unabhängigen Variablen nutzten wir die Verfahren der einfachen Varianzanalyse (ANOVA) kombiniert mit dem Lavene-Test auf Varianzhomogenität und den Scheffe-Test.
3. Bei nicht parametrischen Tests fand der Friedmann-Test Verwendung.

Das statistische Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt ($p < 0,05$ = statistisch signifikant).

Neben der tabellarischen Darstellung wurden zur graphischen Veranschaulichung der Daten, insbesondere der Mittelwerte und Streuungsmaße, Whiskers-Box-Plots erstellt.

2.5 Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde mit der Datenbank Pubmed durchgeführt. Gesucht wurde dabei mit den Schlüsselworten: „Thyroid disorders“, „Thyroid nodules“, „Goiter“, „Iodine deficiency“, „Ultrasound AND thyroid“, „high frequency ultrasound“, bzw. „Schilddrüsenerkrankungen“, „Schilddrüsenknoten“, „Struma“, „Jodstatus“, „Schilddrüse AND sonographie“. Limitiert wurde die Suche durch folgende Eingaben: nur englische und deutsche Artikel, Humans und Erwachsene (Alter 19+).

Weitere Artikel wurden per Freitextsuche mit der Internetsuchmaschine „Google scholar beta“ und im Schneeballsystem gefunden.

3. Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten über 18 Jahre, die im Zeitraum vom 1.3.2006 bis zum 1.3.2007 im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung im Medizinischen PräventionsCentrum Hamburg am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung erhalten haben.

Insgesamt erfolgte in diesem Zeitraum bei 679 konsekutiven Patienten eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse. 44 dieser Patienten wurden aufgrund vorbeschriebener Schilddrüsenerkrankungen aus der Studie ausgeschlossen.

Es wurden die Daten von 635 Patienten ohne bekannte Vorerkrankungen hinsichtlich der Schilddrüse ausgewertet. Davon sind 212 Frauen im Alter von 19 bis 86 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $56,6 \pm 11,8$ Jahren, sowie 423 Männer im Alter von 27 bis 93 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von $56,9 \pm 12,0$ Jahren.

	Alter Minimum	Alter Maximum	Alter Mittelwert
Frauen (Anzahl n = 212 (33%))	19	86	$56,6 \pm 11,8$
Männer (Anzahl n = 423 (67%))	27	93	$56,9 \pm 12,0$
Gesamt (Anzahl n = 635 (100%))	19	93	$56,8 \pm 11,9$

Tab. 1: Altersverteilung der Frauen und Männer des Kollektivs.

Die Patienten wurden ähnlich der Papillon-Studie in drei Altersgruppen aufgeteilt: Patienten unter 40 Jahren, zwischen 41 und 60 Jahren und über 60 Jahre.

Insgesamt waren 66 Patienten unter 40 Jahre alt, das entspricht 10 % des Gesamtkollektivs. Davon waren 24 Frauen (11 % aller Frauen) und 42 Männer (10 % aller Männer).

Die stärkste Gruppe war mit 309 Patienten (49 %) die der 41 bis 60-jährigen. Hier waren es jeweils 99 Frauen (47 %) und 210 Männer (50 %).

Über 60 Jahre waren 260 Patienten (41 %), davon 89 Frauen (42 %) und 171 Männer (40 %).

	≤ 40 Jahre	41 bis 60 Jahre	≥ 61 Jahre
Frauen = 212 (33%)	24 (11%)	99 (47%)	89 (42%)
Männer = 423 (67%)	42 (10%)	210 (50%)	171 (40%)
Gesamt = 635 (100%)	66 (10%)	309 (49%)	260 (41%)

Tab. 2: Die Anzahl der Frauen und Männer in den unterschiedlichen Altersstufen absolut und relativ.

3.2 Allgemeine Ergebnisse

Von den 635 in die Studie integrierten Patienten zeigten 191 Patienten (30 %), davon 54 Frauen (25 %) und 137 Männer (32 %), keine Auffälligkeiten an ihrer Schilddrüse. 12 Patienten (2 %), alle männlich (3 %), hatten eine vergrößerte Schilddrüse ohne Knoten. Bei 338 Patienten (53 %), davon 131 Frauen (62 %) und 207 Männer (49 %), zeigten sich Schilddrüsenknoten ohne eine Vergrößerung der Schilddrüse. 94 Patienten (15 %), davon 27 Frauen (13 %) und 67 Männer (16 %), zeigten sowohl eine Vergrößerung der Schilddrüse, als auch Schilddrüsenknoten.

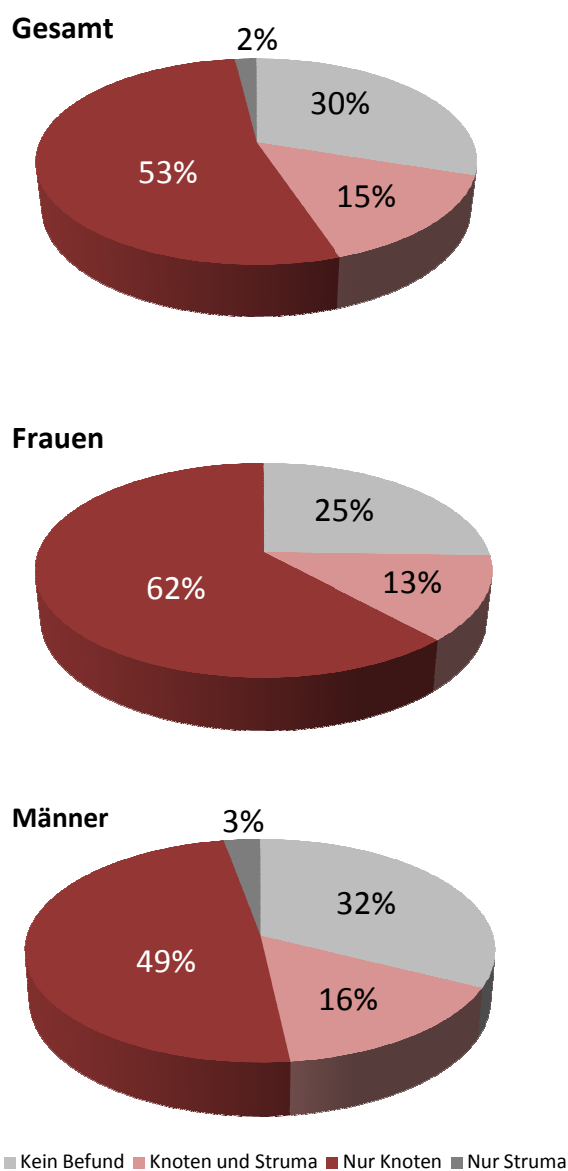


Abb. 9a: Das Verhältnis zwischen Struma, Knoten und Schilddrüsengesunden im Gesamtkollektiv.

Nur Knoten: 53 % Nur Struma: 2 %
Knoten und Struma: 15 %

Kein pathologischer Befund: 30 %

Abb. 9b: Das Verhältnis zwischen Struma, Knoten und schilddrüsengesunden Frauen.

Nur Knoten: 62 % Nur Struma: 0 %
Knoten und Struma: 13 %

Kein pathologischer Befund: 25 %

Abb. 9c: Das Verhältnis zwischen Struma, Knoten und schilddrüsengesunden Männern.

Nur Knoten: 49 % Nur Struma: 3 %
Knoten und Struma: 16 %

Kein pathologischer Befund: 32 %

Wenn man die drei verschiedenen Altersklassen vergleicht, dann fällt auf, dass sowohl bei den Frauen ($p = 0,001$), als auch bei den Männern ($p = 0,001$) die Anzahl der Schilddrüsengesunden im Alter signifikant abnimmt, bzw. dass die Anzahl der Menschen mit Schilddrüsenknoten und die Schilddrüsengröße im Alter zunimmt.

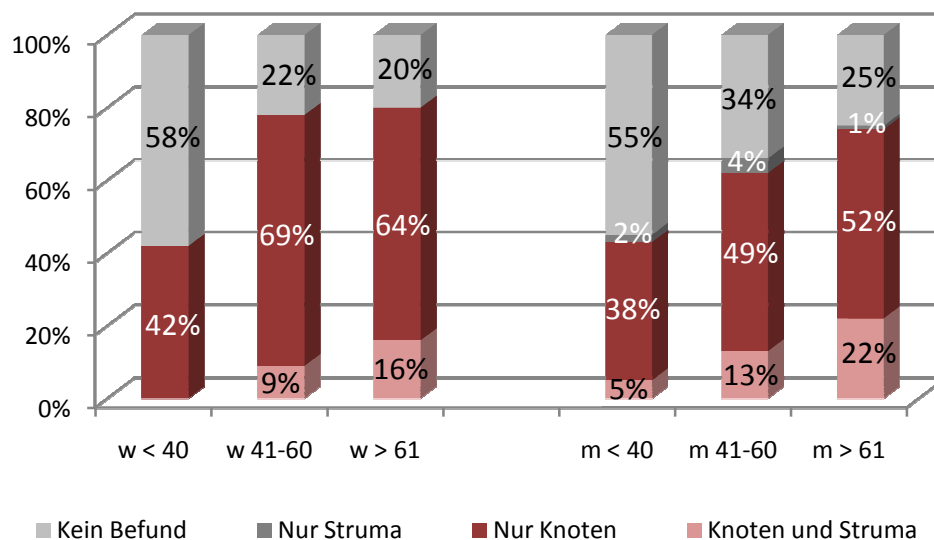


Abb. 10: Die Prävalenz von Struma, Knoten und schilddrüsengesunden Frauen und Männern je Altersklasse.

3.3 Schilddrüsenknoten

Bei 432 Patienten (68 %), davon 158 Frauen (75 %) und 274 Männer (65 %), sind Schilddrüsenknoten entdeckt worden, unabhängig davon, ob gleichzeitig eine Schilddrüsenvergrößerung bestand oder nicht.

Insgesamt konnte man eine deutliche Zunahme der Knotenentstehung mit dem Alter verzeichnen. In der Altersklasse der unter 40-jährigen lag die Zahl der Schilddrüsenknoten insgesamt bei 42 %, wobei Frauen mit 42 % und Männer mit 43 % fast gleichhäufig betroffen waren. Bei den 41- bis 60-jährigen stieg die Gesamtzahl auf 67 %. Die Frauen waren in dieser Altersklasse mit 78 % stärker betroffen, als die gleichaltrigen Männer mit 61 %. Bei den über 61-jährigen war ein weiterer Anstieg auf insgesamt 76 % zu verzeichnen. Auch hier waren die Frauen mit 80 % etwas häufiger als die Männer mit 74 % betroffen.

Dieser Anstieg der Knotenentwicklung mit dem Alter ist als hochsignifikant ($p < 0,000$) zu werten, wobei es zwischen den Geschlechtern wiederum keine signifikanten Unterschiede gab.

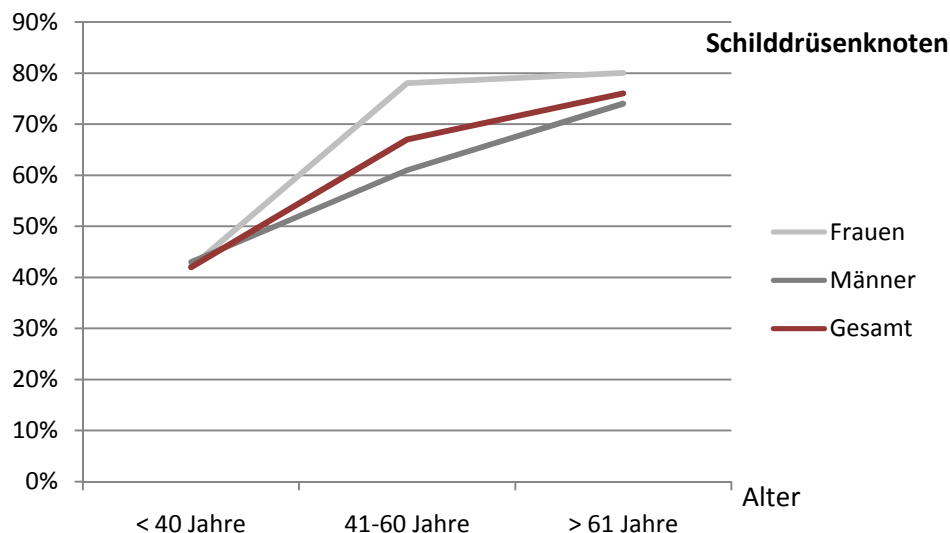


Abb. 11: Zeigt den Anstieg der Schilddrüsenknotenentstehung mit dem Alter für Frauen, Männer und das Gesamtkollektiv.

Wir teilten die Schilddrüsenknoten in drei verschiedene Größen ein: Schilddrüsenknoten < 5 mm, zwischen 5 und 10 mm und > 10 mm.

Insgesamt wurden in 335 Schilddrüsen (53 %), davon bei 126 Frauen (59 %) und bei 209 Männern (49 %), Knoten < 5 mm entdeckt. Die mittelgroßen Knoten zwischen 5 und 10 mm kamen insgesamt in 227 Schilddrüsen (36 %), davon bei 89 Frauen (42 %) und bei 138 Männern (33 %), vor. Knoten über 10 mm wurden in 114 Schilddrüsen (18 %), davon bei 46 Frauen (22 %) und 68 Männern (16 %), gefunden.

Betrachtete man die einzelnen Altersgruppen bei den Frauen, dann stieg zwar der Prozentsatz der kleinen Knoten von 38 % bei den unter 40-jährigen auf 63 % bei den zwischen 41- und 60-jährigen an, fiel dann aber bei den über 61-jährigen wieder leicht ab auf 62 %. Die mittelgroßen Knoten nahmen jedoch mit dem Alter kontinuierlich zu: von 8 % bei den unter 40-jährigen, über 37 % der 41- bis 60-jährigen, bis auf 56 % bei den über 61-jährigen. Ebenso verhielt es sich mit den großen Knoten, welche bei 4 %

der unter 40-jährigen, bei 20 % der 41- bis 60-jährigen und bei 28 % der über 61-jährigen gefunden wurden.

Bei den Männern stieg der Anteil der kleinen Knoten von 36 % bei den unter 40-jährigen, über 47 % der 41- bis 60-jährigen, bis auf 56 % bei den über 61-jährigen kontinuierlich an. Ebenso verhielt es sich mit den mittelgroßen Knoten, hier stieg der Anteil von 14 % bei den unter 40-jährigen, über 29 % der zwischen 41- und 60-jährigen bis auf 42 % bei den über 61-jährigen. Auch der Prozentsatz der großen Knoten nahm von 5 % bei den unter 40-jährigen, über 13 % der 41- bis 60-jährigen bis zu 23 % bei den über 61-jährigen kontinuierlich zu.

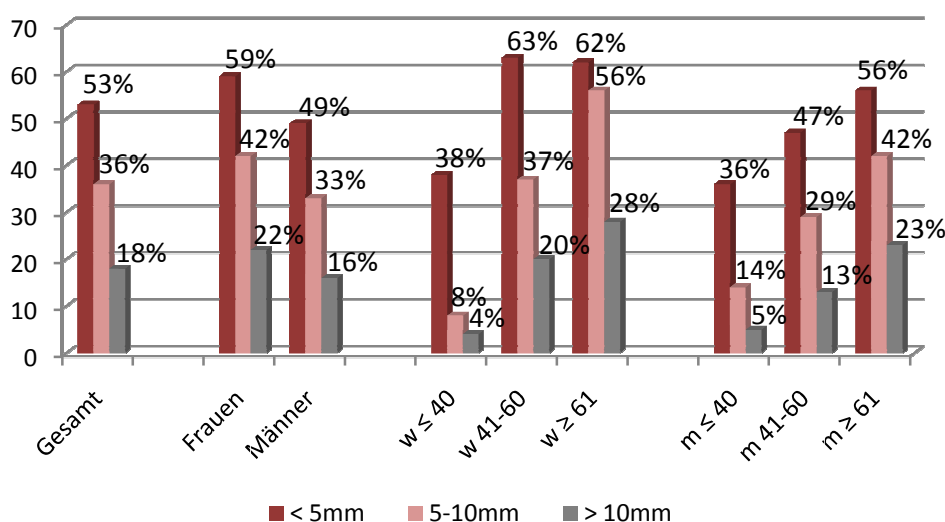


Abb. 12: Prozentsatz der verschiedenen Knotengrößen insgesamt, geschlechterspezifisch und in Altersgruppen unterteilt.

In dem Gesamtkollektiv ist der Anstieg mit dem Alter sowohl bei den kleinen Knoten unter 5 mm ($p = 0,007$), als auch bei den mittleren Knoten zwischen 5 und 10 mm ($p < 0,000$) und den großen Knoten über 10 mm ($p < 0,000$) als signifikant zu werten, wobei zwischen den beiden Geschlechtern selbst kein signifikanter Unterschied auszumachen ist.

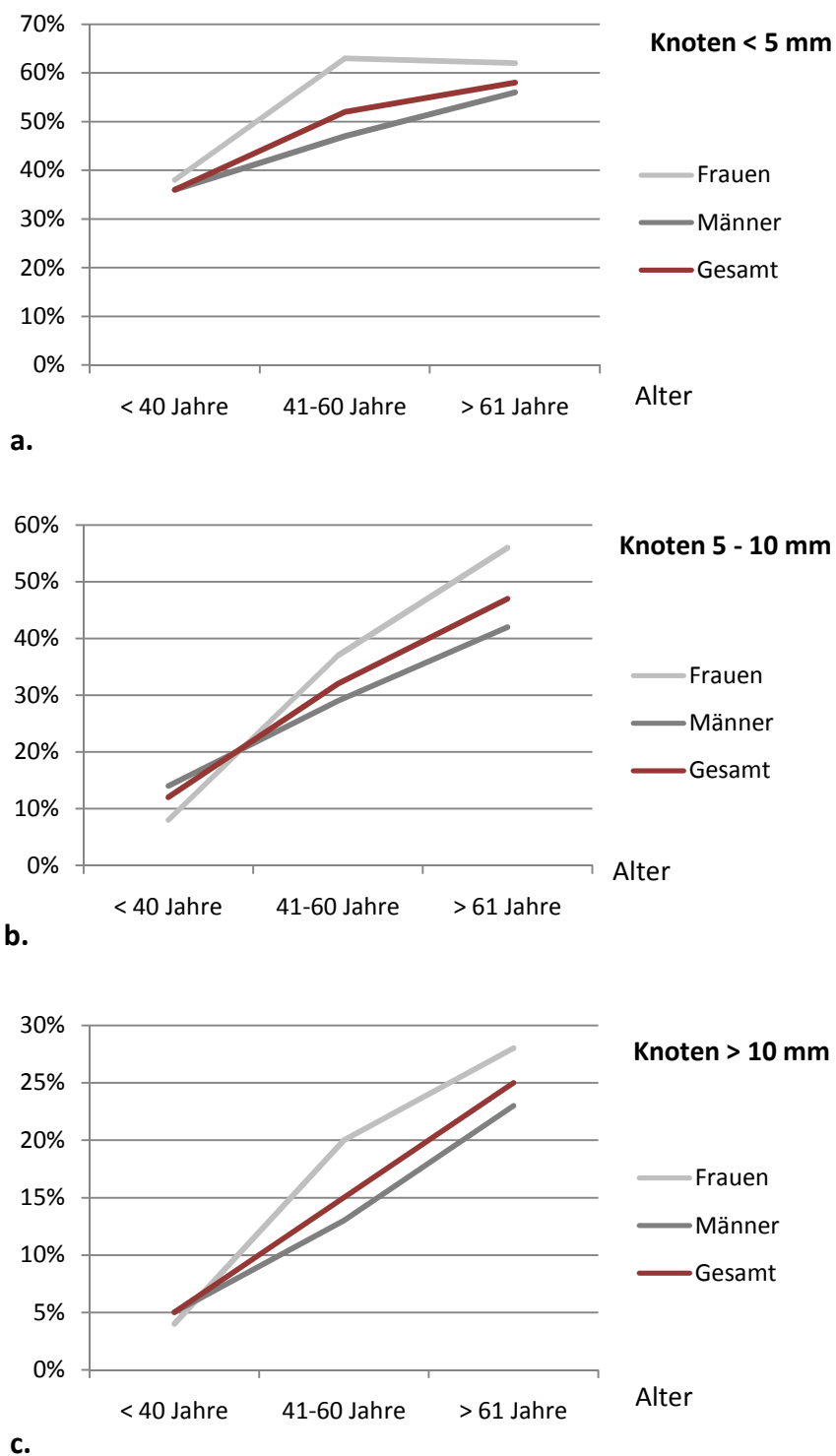


Abb. 13: Zeigt die prozentuale Zunahme der Knoten **a.** < 5 mm, **b.** zwischen 5 und 10 mm und **c.** > 10 mm mit dem Alter für Männer, Frauen und das Gesamtkollektiv.

Meist fanden sich Knoten unterschiedlicher Größe in einer Schilddrüse. Lediglich 160 aller Patienten (37 %) mit Knoten, 49 der Frauen (31 %) und 111 der Männer (41 %),

hatten nur Knoten < 5 mm. Knoten von nur 5 bis 10 mm wiesen 46 der Patienten (11 %), 13 der Frauen (8 %) und 33 der Männer (12 %), auf. 22 aller Knotenpatienten (5 %), 8 der Frauen (5 %) und 14 der Männer (5 %), zeigten Knoten, die nur > 10 mm waren.

112 der Patienten (26 %) mit Knoten, 50 der Frauen (32 %) und 62 der Männer (23 %), hatten kleine Knoten in Kombination mit mittelgroßen Knoten. 23 der Patienten (5 %), davon 12 der Frauen (8 %) und 11 der Männer (4 %), zeigten kleine Knoten in Kombination mit großen Knoten. Mittelgroße und große Knoten kamen bei 29 der Patienten (7 %), 11 der Frauen (7 %) und 18 der Männer (7 %), vor. Eine Kombination aus allen 3 Größen wiesen 40 Patienten (9 %), 15 Frauen (9 %) und 25 Männer (9 %), auf.

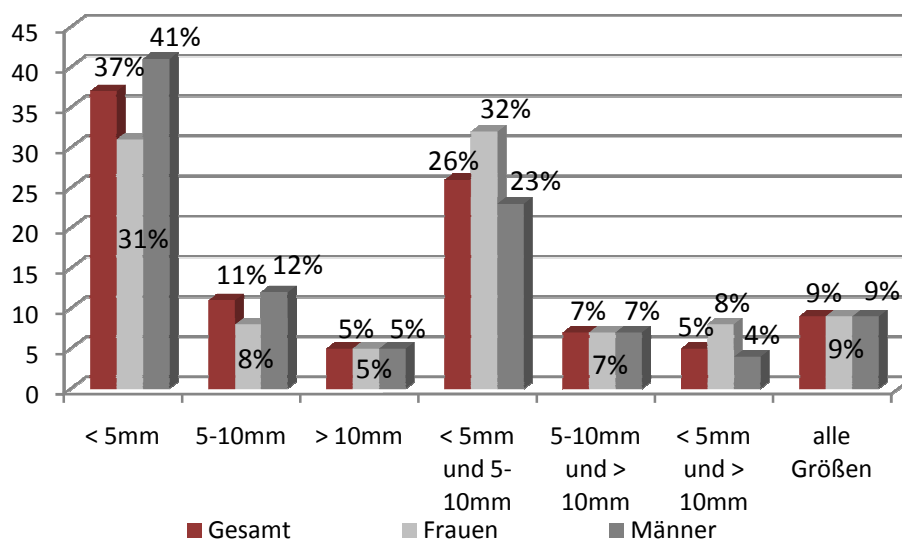


Abb. 14: Die Kombination verschiedener Knoten insgesamt und geschlechterspezifisch in Prozent.

Vaskularisation

50 Patienten (8 %), 28 Frauen (13 %) und 22 Männer (5 %), zeigten eine zentrale Vaskularisation der Schilddrüsenknoten.

Im Gegensatz zu den Männern konnte man bei den Frauen eine Zunahme der zentralen Vaskularisation von Schilddrüsenknoten mit dem Alter verzeichnen. In der

Gruppe der unter 40-jährigen gab es nur eine Frau (4 %) mit zentraler Vaskularisation, bei den 41- bis 60-jährigen waren es bereits 11 Frauen (11 %) und bei den über 61-jährigen sogar 16 Frauen (18 %). Die Männer waren mit 2 (5%) bei den unter 40-jährigen, 16 (8 %) bei den 41- bis 60-jährigen und mit nur 4 (2 %) der über 60-jährigen betroffen. Insgesamt gesehen sind also 5 % der unter 40-jährigen, 9 % der 41- bis 60-jährigen und 8 % der über 61-jährigen betroffen.

Aussagen über Signifikanzen waren aufgrund der zu geringen Gruppenstärken nicht zuverlässig möglich.

95 der Patienten (15 %), 38 Frauen (18 %) und 57 Männer (13 %), zeigten Knoten mit peripherer Vaskularisation.

Auf das Alter verteilt hatten rund 6 % der unter 40-jährigen, 1 Frau (4 %) und 3 Männer (7 %), eine periphere Vaskularisation der Schilddrüsenknoten. 16 %, 23 Frauen (23 %) und 26 Männer (12 %), waren bei den 41- bis 60-jährigen betroffen. Ebenfalls 16 %, 14 Frauen (16 %) und 28 Männer (16 %), waren bei den über 61-jährigen betroffen.

Auch hier galt, dass aufgrund der geringen Gruppenstärken keine zuverlässigen Aussagen über Signifikanzen gemacht werden konnten.

Mikrokalk

In 36 Fällen (6 %), 11 Frauen (5 %) und 25 Männer (6 %), sind Kalzifikationen in den Schilddrüsenknoten gefunden worden.

Betrachtete man auch hier die einzelnen Altersgruppen, sah man weder bei den Frauen noch bei den Männern einen stetigen Anstieg von kalkhaltigen Schilddrüsenknoten mit dem Alter.

Bei den unter 40-jährigen wurden bei insgesamt 6 % der Patienten, 2 Frauen (8 %) und 2 Männern (5 %), Verkalkungen in Schilddrüsenknoten gefunden. Bei den 41- bis 60-jährigen sank die Anzahl der Betroffenen auf 4 %, im Einzelnen waren hier 4 Frauen

(4 %) und 8 Männer (4 %) betroffen. In der Altersklasse der über 61-jährigen stieg die Anzahl der Knoten mit Kalk auf 8 % an, davon waren 5 Frauen (6 %) und 15 Männer (9 %).

Hier waren ebenfalls aufgrund der geringen Patientenzahl der einzelnen Gruppen keine verlässlichen Angaben über Signifikanzen möglich.

3.4 Schilddrüsengröße

Das Schilddrüsenvolumen der untersuchten Frauen lag zwischen 3,3 ml und 54,7 ml, mit einem mittleren Volumen von $12,3 \pm 7,6$ ml, das der Männer zwischen 5,5 ml und 162 ml, mit einem mittleren Schilddrüsenvolumen von $20,5 \pm 14,6$ ml.

Insgesamt wurde bei 106 Patienten (17 %), davon bei 27 Frauen (13 %) und 79 Männern (19 %), eine vergrößerte Schilddrüse festgestellt, unabhängig davon, ob gleichzeitig auch Schilddrüsenknoten vorhanden waren oder nicht.

Die Schilddrüsengröße stieg sowohl bei den Frauen, als auch bei den Männern mit zunehmendem Alter an. Die Größenzunahme ist insgesamt als signifikant ($p = 0,048$) zu werten, wobei hier auch zwischen den Geschlechtern ein hochsignifikanter ($p < 0,000$) Unterschied bestand.

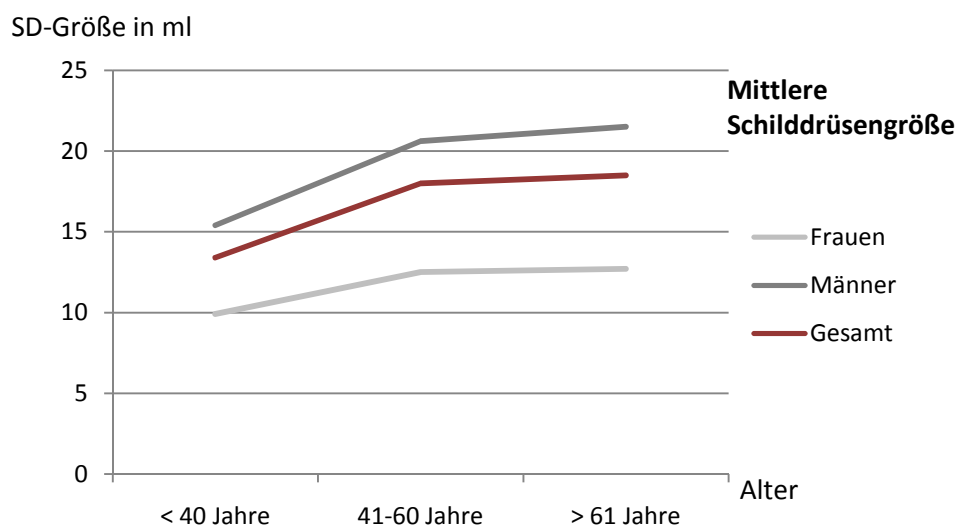


Abb. 15: Zeigt den Anstieg der mittleren Schilddrüsengrößen mit dem Alter für Frauen, Männer und das Gesamtkollektiv.

Alle Frauen unter 40 Jahren hatten eine normwertig große Schilddrüse mit einem Volumen zwischen 4,7 ml und 17 ml, mittleres Volumen $9,9 \pm 3,2$ ml. In der Altersgruppe von 41 bis 60 Jahren gab es Volumina von 3,7 ml bis zu 54,7 ml, mittleres Volumen $12,5 \pm 8,4$ ml. 11 von den Frauen dieser Altersstufe (11 %) hatten eine vergrößerte Schilddrüse. In der Gruppe der über 61-jährigen lagen die Volumina zwischen 3,3 ml und 43,4 ml, das mittlere Volumen lag bei $12,7 \pm 7,4$ ml. Hier waren es 16 Frauen (18 %), die eine Struma aufwiesen.

Bei den Männern unter 40 Jahren lagen die Schilddrüsen volumina zwischen 6,7 ml und 35,5 ml, mittleres Volumen $15,4 \pm 6,3$ ml. Hier gab es bereits 3 Männer (7 %) mit einer Struma. In der Gruppe der 41- bis 60-jährigen lagen die Volumina zwischen 7,5 ml und 162 ml, mit einem mittleren Volumen von $20,6 \pm 15,2$ ml. 36 der Männer in dieser Gruppe (17 %) wiesen vergrößerte Schilddrüsen auf. Die Männer über 61 Jahre hatten Schilddrüsengrößen von 5,5 ml bis zu 101,2 ml, mittleres Volumen $21,5 \pm 15,1$ ml. Hier waren es 40 Männer (23 %) mit einer Schilddrüsenvergrößerung.

	Minimale SD-Größe	Maximale SD-Größe	Mittlere SD-Größe und Standardabweichung	Struma Anteil
Frauen	3,3 ml	54,7 ml	$12,3 \pm 7,6$ ml	13%
w ≤ 40 Jahre	4,7 ml	17,0 ml	$9,9 \pm 3,2$ ml	0%
w 41-60 Jahre	3,7 ml	54,7 ml	$12,5 \pm 8,4$ ml	11%
w ≥ 61 Jahre	3,3 ml	43,4 ml	$12,7 \pm 7,4$ ml	18%
Männer	5,5 ml	162,0 ml	$20,5 \pm 14,6$ ml	19%
m ≤ 40 Jahre	6,7 ml	35,5 ml	$15,4 \pm 6,3$ ml	7%
m 41-60 Jahre	7,5 ml	162,0 ml	$20,6 \pm 15,2$ ml	17%
m ≥ 61 Jahre	5,5 ml	101,2 ml	$21,5 \pm 15,1$ ml	23%
Gesamt	3,3 ml	162,0 ml	$17,7 \pm 13,3$ ml	17%

Tab. 3: Die Verteilung der Schilddrüsengrößen insgesamt, geschlechterspezifisch und in unterschiedlichen Altersklassen.

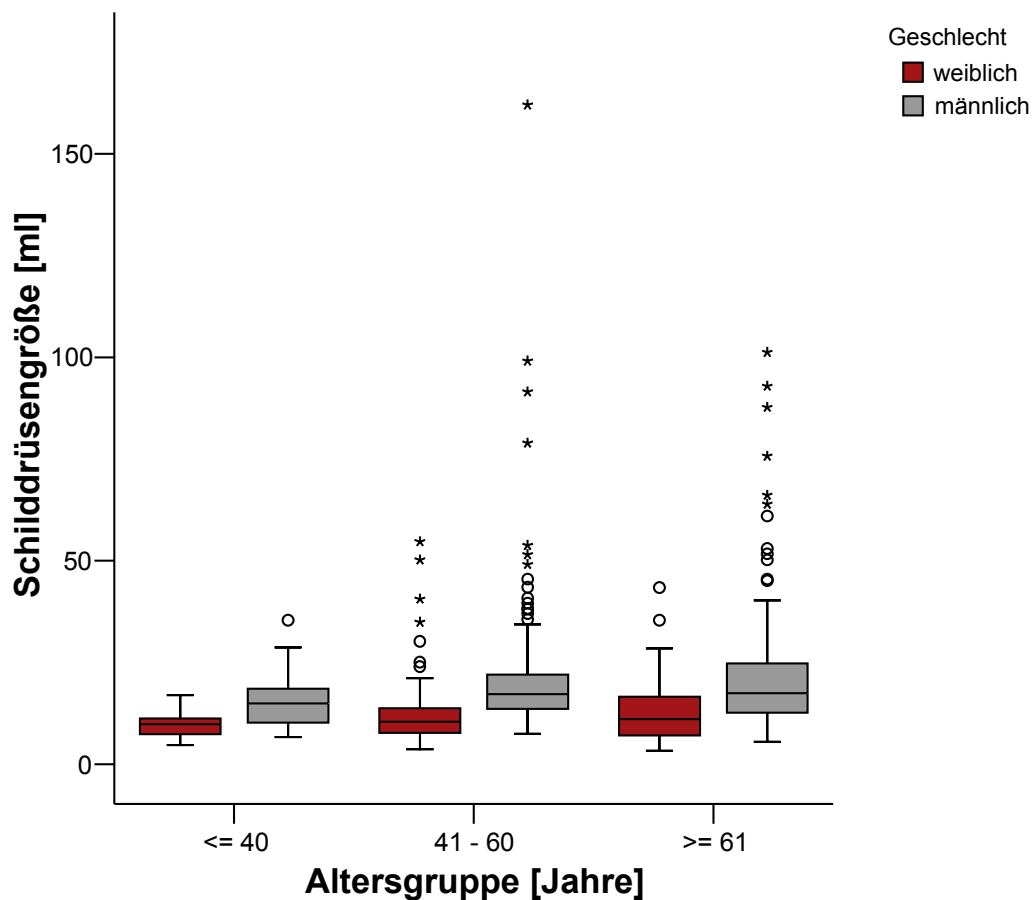


Abb. 16: Boxplots Schilddrüsengröße für die einzelnen Altersgruppen und nach Geschlecht getrennt (O = Ausreißer; * = Extremausreißer).

Schilddrüsengröße und BMI

BMI

Bei den Patienten wurde auch der Body Mass Index (BMI) bestimmt, welcher sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat ergibt.

$$\text{BMI} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m)}$$

Laut WHO liegen die Normwerte für den BMI geschlechterunabhängig zwischen 18,5 und 25. Bei Werten unter 18,5 spricht man von Untergewicht, bei Werten über 25 von Übergewicht, bei Werten über 30 von Adipositas. Die deutsche Gesellschaft für

Ernährung unterscheidet bei den Normwerten zwischen Männern und Frauen. Hier liegen die Normwerte bei den Frauen zwischen 19 und 24 und bei den Männern zwischen 20 und 25.

Insgesamt lagen die Werte aus dem Patientenkollektiv zwischen 15,9 und 42,8 mit einem Mittelwert von 25,5 und einer Standardabweichung von 3,6. Bei den Frauen wurden BMIs zwischen 15,9 und 37,0 ermittelt. Mit einem mittleren BMI von $23,8 \pm 3,7$ lagen die Frauen durchschnittlich im Bereich der Norm. Bei den Männern wurden BMIs zwischen 15,9 und 42,8 verzeichnet. Bei einem mittleren BMI von $26,3 \pm 3,3$ waren die Männer insgesamt im leicht übergewichtigen Bereich.

In den einzelnen Altersklassen lagen die Frauen mit den mittleren BMI-Werten von $23,2 \pm 3,3$ der unter 40-jährigen, $23,9 \pm 3,9$ der 41- bis 60-jährigen und $24,0 \pm 3,5$ der über 61-jährigen alle im Normalbereich.

Bei den Männern lagen lediglich die unter 40-jährigen mit einem mittleren BMI von $24,9 \pm 2,4$ gerade noch im Normalbereich. Der BMI der 41 bis 60-jährigen war mit durchschnittlich $26,3 \pm 3,3$ ebenso leicht erhöht, wie der der über 61-jährigen mit einem mittleren BMI-Wert von $26,6 \pm 3,5$.

	BMI minimal	BMI maximal	Mittlerer BMI und Standardabweichung
Frauen	15,9	37,0	$23,8 \pm 3,7$
w ≤ 40 Jahre	17,5	31,1	$23,2 \pm 3,3$
w 41-60 Jahre	17,0	37,0	$23,9 \pm 3,9$
w ≥ 61 Jahre	15,9	34,1	$24,0 \pm 3,5$
Männer	15,9	42,8	$26,3 \pm 3,3$
m ≤ 40 Jahre	20,2	29,5	$24,9 \pm 2,4$
m 41-60 Jahre	18,8	37,7	$26,3 \pm 3,3$
m ≥ 61 Jahre	15,9	42,8	$26,6 \pm 3,5$
Gesamt	15,9	42,8	$25,5 \pm 3,6$

Tab. 4: Zeigt die minimalen, maximalen und mittleren BMI-Werte für Männer und Frauen je Altersstufe und des Gesamtkollektivs.

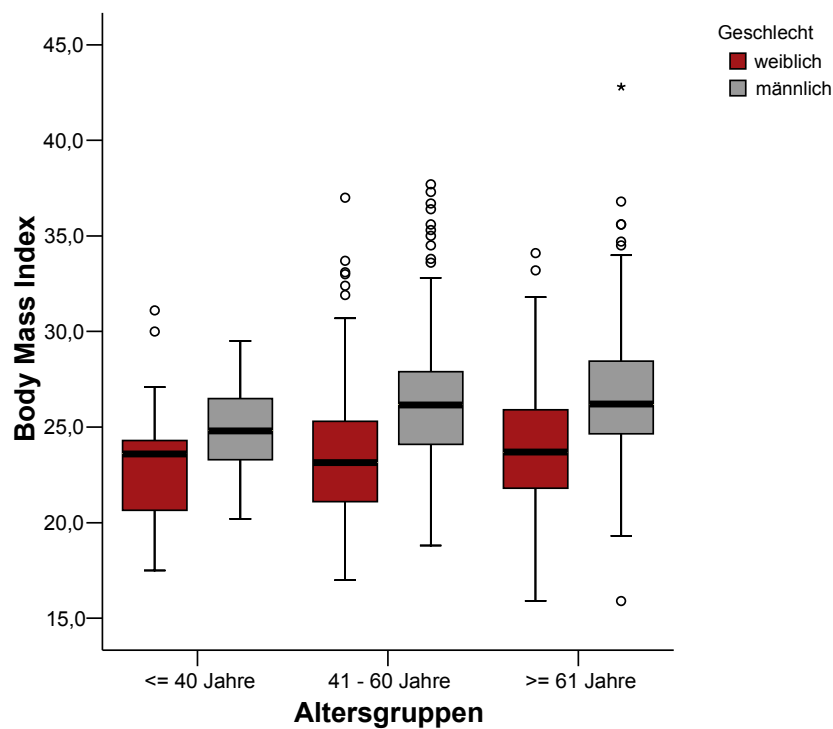


Abb. 17: Boxplots für die BMI Verteilung der einzelnen Altersgruppen und nach Geschlecht getrennt. (O = Ausreißer; * = Extremausreißer)

Die BMIs der Patienten wurden mit den Schilddrüsengrößen korreliert und es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen beiden Größen. Das Schilddrüsenvolumen nahm mit steigendem BMI hochsignifikant ($p < 0,000$) zu.

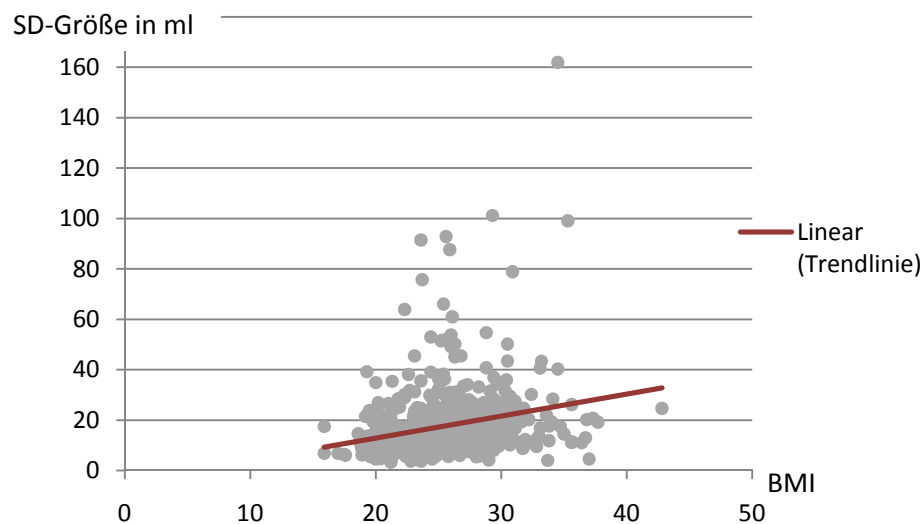


Abb. 18: Zeigt den Zusammenhang zwischen Schilddrüsengröße und BMI

3.5 Laborparameter

10 Patienten, 5 Frauen und 5 Männer, lehnten eine Blutentnahme ab. Bei den übrigen 625 Patienten, 207 Frauen und 418 Männern, wurde der TSH-Wert und gegebenenfalls fT4, fT3 und die Schilddrüsenantikörper MAK, TRAK und Tg-AK bestimmt.

TSH

600 Patienten (96 %), davon 195 Frauen (94 %) und 405 Männer (97 %), zeigten normale TSH-Werte (0,27 – 4,2 mU/L).

16 Patienten (3 %), davon 8 Frauen (4 %) und 8 Männer (2 %), hatten erhöhte TSH-Werte. 9 Patienten (1 %), davon 4 Frauen (2 %) und 5 Männer (1 %), wiesen erniedrigte TSH-Werte auf. Der mittlere TSH-Wert lag bei $1,57 \pm 1,0$ mU/L, wobei der mittlere TSH-Wert der Frauen mit $1,74 \pm 1,16$ mU/L nicht signifikant höher als der der Männer mit $1,49 \pm 0,91$ mU/L war.

In den unterschiedlichen Altersklassen lagen die TSH-Werte der unter 40-jährigen Frauen zwischen 0,59 und 3,56 mU/L, der mittlere TSH-Wert lag bei $1,85 \pm 0,70$ mU/L. Alle TSH-Werte in dieser Gruppe waren innerhalb der Norm. Bei den Männern dieser Altersklasse lagen die TSH-Werte zwischen 0,70 und 5,94 mU/L mit einem Mittelwert von $1,70 \pm 1,01$ mU/L. Hier war bei 2 % der Männer eine Erhöhung des TSH-Wertes zu verzeichnen. Der mittlere Gesamt-TSH-Wert in dieser Altersstufe lag bei $1,75 \pm 0,91$ mU/L.

Bei den 41- bis 60-jährigen lag der mittlere TSH-Wert bei $1,53 \pm 0,93$ mU/L. Die Frauen wiesen hier TSH-Werte zwischen 0,16 und 8,36 mU/L auf mit einem Mittelwert von $1,77 \pm 1,17$ mU/L. Darunter waren jeweils 2 % mit erniedrigtem und 2 % mit erhöhtem TSH-Wert. Bei den Männern liegen die TSH-Werte zwischen 0,15 und 4,98 mU/L, mittlerer Wert $1,42 \pm 0,77$ mU/L. Hier fanden sich jeweils 1 % mit erniedrigtem und 1 % mit erhöhtem TSH-Wert.

Die über 61-jährigen Frauen wiesen TSH-Werte von 0,02 bis 6,79 mU/L auf. Der Mittelwert lag bei $1,68 \pm 1,24$ mU/L. 2 % hatten hier erniedrigte und 7 % erhöhte Werte. Die Männer zeigten Werte zwischen 0,02 und 8,87 mU/L, mit einem mittleren TSH-Wert von $1,54 \pm 1,02$ mU/L. Darunter waren jeweils 2 % mit erniedrigtem und 2 % mit erhöhtem TSH-Wert. Der mittlere TSH-Wert in dieser Altersgruppe insgesamt lag bei $1,58 \pm 1,10$ mU/L.

	TSH minimal [mU/L]	TSH maximal [mU/L]	Mittelwert und Standardabweichung	Anzahl erniedrigter TSH-Werte	Anzahl erhöhter TSH-Werte
Frauen	0,02	8,36	$1,74 \pm 1,16$ mU/L	2%	4%
w < 40 J.	0,59	3,56	$1,85 \pm 0,70$ mU/L	0%	0%
w 41-60 J.	0,16	8,36	$1,77 \pm 1,17$ mU/L	2%	2%
w > 61 J.	0,02	6,79	$1,68 \pm 1,24$ mU/L	2%	7%
Männer	0,02	8,87	$1,49 \pm 0,91$ mU/L	1%	2%
m < 40 J.	0,70	5,94	$1,70 \pm 1,01$ mU/L	0%	2%
m 41-60 J.	0,15	4,98	$1,42 \pm 0,77$ mU/L	1%	1%
m > 61 J.	0,02	8,87	$1,54 \pm 1,02$ mU/L	2%	2%
Gesamt					
w + m	0,02	8,87	$1,57 \pm 1,00$ mU/L	1%	3%
< 40 J.	0,59	5,94	$1,75 \pm 0,91$ mU/L	0%	2%
41-60 J.	0,15	8,36	$1,53 \pm 0,93$ mU/L	1%	2%
> 61 J.	0,02	8,87	$1,58 \pm 1,10$ mU/L	2%	4%

Tab. 5: Zeigt die minimalen, maximalen und mittleren TSH-Werte und Standardabweichungen pro Geschlecht und Altersgruppe, sowie die Anzahl der erniedrigten oder erhöhten TSH-Werte in Prozent.

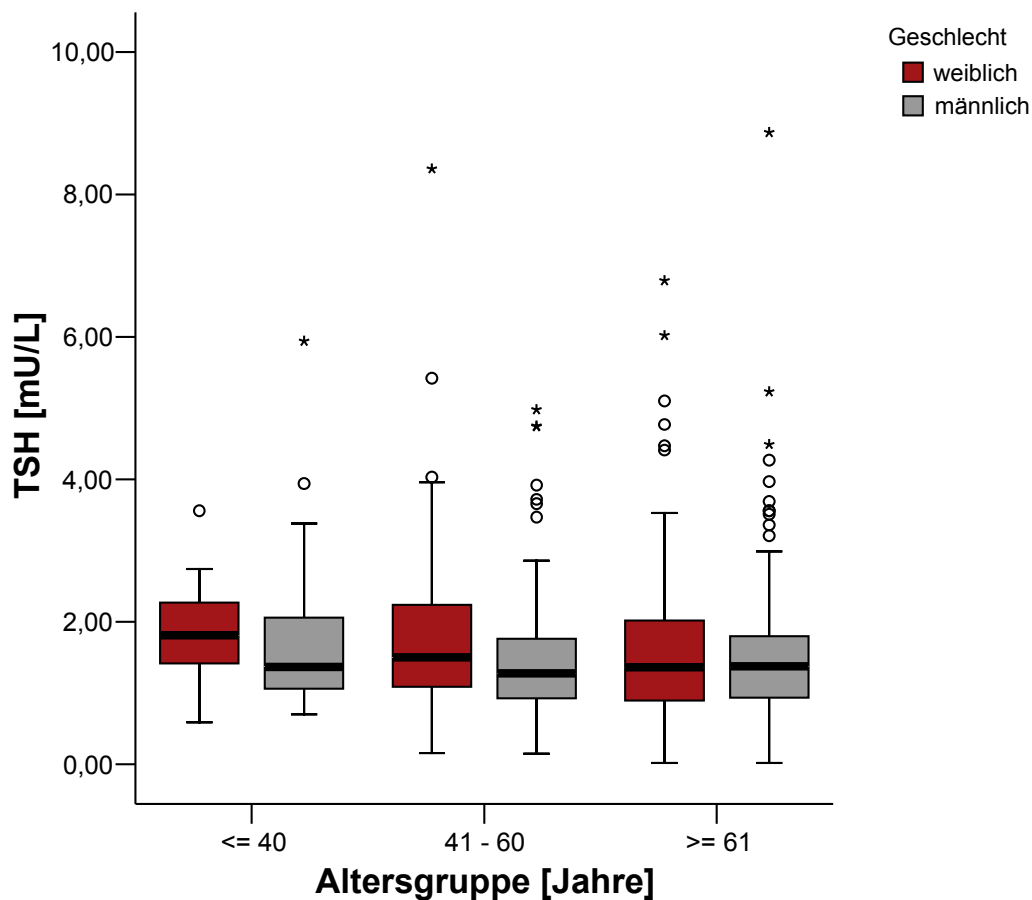


Abb. 19: Boxplots TSH Werte je Altersgruppe und Geschlecht getrennt (O = Ausreißer; * = Extremausreißer)

TSH und Schilddrüsengröße

7 der 9 Patienten (78 %), davon 3 Frauen und 4 Männer, mit erniedrigtem TSH-Wert wiesen eine vergrößerte Schilddrüse auf. Die mittlere Schilddrüsengröße der Patienten mit erniedrigtem TSH-Wert lag bei $42,6 \pm 24,4$ ml. Im Einzelnen betrug das mittlere Schilddrüsenvolumen der Frauen $32,7 \pm 11,1$ ml und das der Männer $50,6 \pm 30,3$ ml.

Die 16 Patienten mit erhöhtem TSH-Wert, jeweils 8 Frauen und 8 Männer, zeigten eher kleine Schilddrüsen. Hier lag das mittlere Volumen insgesamt bei $9,9 \pm 4,3$ ml, das sind $8,4 \pm 3,4$ ml für die Frauen und $11,5 \pm 4,7$ ml für die Männer.

Tatsächlich zeigte die Statistik eine hochsignifikante ($p < 0,000$), negative Korrelation (Korrelationskoeffizient = $- 0,305$) zwischen den TSH-Werten und den Schilddrüsengrößen der Patienten.

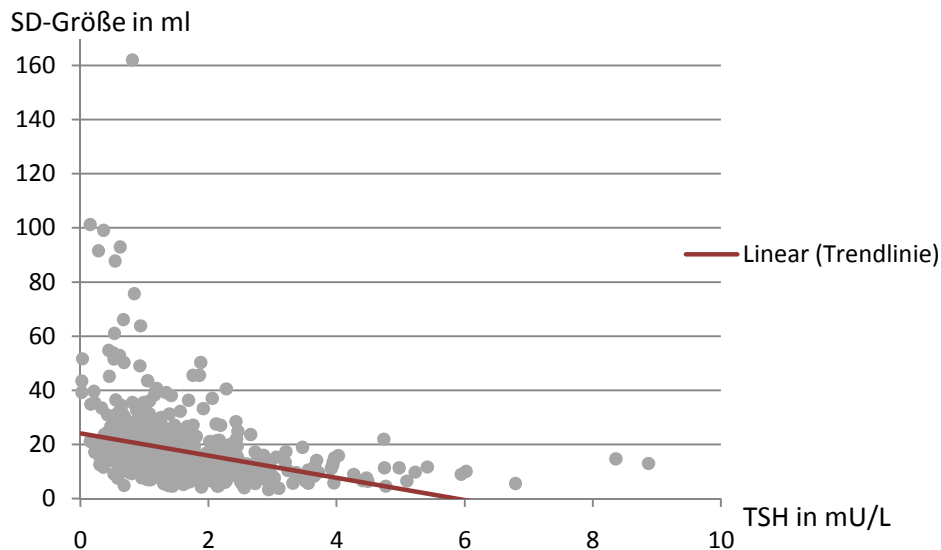


Abb. 20: Zeigt das Verhältnis zwischen Schilddrüsengröße und TSH-Wert.

ft4, ft3 und Schilddrüsenantikörper

Bei 117 Patienten (19 %), davon 53 Frauen (26 %) und 64 Männer (15 %), wurde der ft4 Wert (Referenzbereich: 12 – 22 pmol/L) gemessen, bei 105 dieser Patienten (17 %), davon 46 Frauen (22 %) und 59 Männer (14 %), wurde zusätzlich auch der ft3 Wert (Referenzbereich: 3,1 – 6,8 pmol/L) bestimmt.

Der mittlere ft4 Wert lag für beide Geschlechter zusammen bei $16,4 \pm 3,2$ pmol/L. Insgesamt wiesen die Frauen mit $15,8 \pm 2,0$ pmol/L einen etwas niedrigeren Mittelwert auf als die Männer mit $16,9 \pm 3,8$ pmol/L.

Für ft3 betrug der Mittelwert bei den Frauen $4,9 \pm 0,7$ pmol/L und $5,4 \pm 0,6$ pmol/L bei den Männern. Das ergab insgesamt einen mittleren ft3-Wert von $5,2 \pm 0,7$ pmol/L.

In 16 Fällen (3 %), davon 11 Frauen (5 %) und 5 Männer (1 %), wurden die Werte der mikrosomalen Antikörper (MAK), der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) und der

Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK) bestimmt. 11 dieser Patienten befanden sich in euthyreoter Stoffwechsellage. Hier war bei Verdacht auf eine Autoimmunthyreopathie aufgrund sonographischer Auffälligkeiten wie einer echoarmen, inhomogenen Schilddrüsenstruktur, hypovaskularisierten Schilddrüsengewebes oder einer besonders kleinen Schilddrüse die Indikation zur Bestimmung der Antikörper gegeben.

In 6 Fällen (1 %), 4 Frauen (2 %) und 2 Männer (< 1 %), waren die MAK erhöht. Bei 2 von diesen Patienten, je eine Frau und ein Mann, waren zusätzlich auch die Tg-AK positiv. Erhöhte TRAK konnten bei keinem der Patienten nachgewiesen werden.

Hyperthyreose

Wie bereits erwähnt wiesen 9 Patienten (1 %), davon 4 Frauen (2 %) und 5 Männer (1 %), einen erniedrigten TSH-Wert auf. Jedoch hatte nur einer dieser Patienten zusätzlich erhöhte fT4 und fT3 Werte und somit eine manifeste Hyperthyreose. Seine Schilddrüse war außerdem mit 39,2 ml vergrößert und er hatte Schilddrüsenknoten von über 10 mm Durchmesser, welche teilweise kalzifiziert und peripher vaskularisiert waren.

Die übrigen 8 Patienten, 4 weiblich und 4 männlich, hatten normwertige fT4 und fT3 Werte und somit eine subklinische Hyperthyreose. 6 von ihnen, 3 Frauen und 3 Männer, hatten vergrößerte Schilddrüsen mit Knoten größer 10 mm.

2 der Patienten mit subklinischer Hyperthyreose, 1 Frau und 1 Mann, zeigten in der Schilddrüsenszintigraphie heiße Knoten im Sinne einer fokalen Autonomie der Schilddrüse.

Die Autoantikörper wurden in 2 der 9 Fälle bestimmt, wobei beide normale Werte aufzeigten.

Hypothyreose

16 der Patienten (3 %), 8 Frauen (4 %) und 8 Männer (2 %), zeigten erhöhte TSH-Werte ($> 4,2$ mU/L). Alle 16 hatten normwertige ft4 und ft3 Werte und somit eine subklinische Hypothyreose. Die Schilddrüsenvolumina der Patienten waren alle im Normbereich. Lediglich ein Patient hatte einen Knoten von über 10 mm mit peripherer Vaskularisation. 7 weitere Patienten, 4 weiblich und 3 männlich, zeigten mittlere und kleine Knoten. Eine der 4 Frauen zeigte eine Randvaskularisation an den Knoten, einer der Männer hatte eine zentrale Vaskularisation.

Bei insgesamt 3 der 16 Patienten, einer Frau und 2 Männern, waren die Autoantikörper bestimmt worden. Lediglich einer der 3 (männlich) zeigte erhöhte MAK Werte und es wurde die Diagnose einer atrophischen Hashimoto-Thyreoiditis gestellt.

Milde subklinische Hypothyreose

27 Patienten (4 %), 13 Frauen (6 %) und 14 Männer (3 %), hatten TSH-Werte zwischen 3 und 4,2 mU/L, welches nach neuen Studien, bereits als milde Form einer subklinischen Hypothyreose gewertet wird.

Bei 5 von diesen Patienten, 3 Frauen und 2 Männer, sind aufgrund sonographischer Auffälligkeiten, die auf ein autoimmun Geschehen hinweisen könnten (echoarme Struktur, verkleinerte SD, Hypervaskularisation), die Schilddrüsenantikörper bestimmt worden. 2 dieser Frauen hatten erhöhte MAK Werte und einer der Männer sowohl erhöhte MAK, als auch erhöhte Tg-AK. Auch hier wurde die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis gestellt.

3.6 Szintigraphie und Feinnadelpunktion (FNP)

Allen Patienten mit suspekten Schilddrüsenultraschallbefunden wurde eine weitere Diagnostik, wie z.B. eine Szintigraphie und gegebenenfalls eine FNP empfohlen. Da

diese Untersuchungen nicht im Medizinischen PräventionsCentrum Hamburg durchgeführt werden, waren wir auf die freiwillige Zustellung der Befunde vom Patienten zur weiteren Auswertung angewiesen.

Von den 59 betroffenen Patienten (9 %) wurde von 9 Patienten berichtet, dass sie trotz der Empfehlung keine weiteren Untersuchungen durchführen lassen wollten. Bei 3 Patienten lag der Befund noch nicht im PräventionsCentrum vor. 25 Szintigraphiebefunde lagen zur Auswertung vor. Von den restlichen 22 Patienten war aufgrund frustraner Kontaktaufnahme nicht bekannt, ob eine weitere Diagnostik stattgefunden hatte.

Von den 25 Patienten (4 % des Gesamtkollektivs) wiesen 19 sonographisch Knoten größer 10 mm auf, welche sich echoarm oder inhomogen darstellten und teilweise Kalk, zentrale Vaskularisation und/oder eine unscharfe Begrenzung enthielten.

Die Knoten der anderen 6 Patienten waren kleiner 10 mm, stellten sich aber ebenfalls echoarm mit Kalk, zentraler Vaskularisation und/oder unscharfer Begrenzung dar.

Bei 9 Patienten (1 %), 4 Frauen (2 %) und 5 Männern (1 %), waren in der Szintigraphie kalte Knoten festgestellt worden. 8 der Patienten war daraufhin eine FNP empfohlen worden. Bei 3 Patienten, einer Frau und 2 Männern, waren keine Anzeichen auf Malignität entdeckt worden. 3 weitere Ergebnisse, bei einer Frau und 2 Männern, standen bei Ende der Auswertungen noch aus. Aufgrund von unbrauchbarem Punktionsmaterial musste die FNP bei 2 Patienten, je eine Frau und ein Mann, wiederholt werden. Auch die Wiederholungsergebnisse lagen bis zum Ende der Studie noch nicht vor.

Bei 3 Patienten (< 1 %), 2 Frauen und ein Mann, waren heiße Knoten im Sinne einer fokalen Autonomie in der Szintigraphie festgestellt worden. Bei einer weiteren Patientin war die Diagnose einer disseminierten Schilddrüsenautonomie gestellt worden. Bei diesen Patienten gab es keine Indikation für eine FNP.

Die restlichen 12 Patienten zeigten normofunktionelle Knoten in der Szintigraphie. Auch hier war kein Anlass für eine FNP gegeben.

3.7 Malignität

Bis zum Abschluss dieser Studie konnte bei keinem der 635 eingeschlossenen Patienten ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass in diesem Zeitraum (1.3.2006 bis 1.3.2007) bei einem Patienten aus dem Ursprungskollektiv ein Schilddrüsenkarzinom entdeckt worden ist. Dieser Patient war jedoch aufgrund vorbeschriebener Schilddrüsenauffälligkeiten aus der Studie ausgeschlossen worden.

Insgesamt sind in den Jahren von 2006 bis dato ungefähr 4000 Patienten untersucht worden. Schilddrüsenkarzinome sind dabei in einer Häufigkeit von 1:1000 entdeckt worden.

3.8 Direkter Vergleich der Ergebnisse Papillon/MPCH

	Papillon	MPCH
Anzahl (n)	83.757 (96.278)	635 (679)
Frauenanteil	54 %	33 %
Männeranteil	46 %	67 %
Altersdurchschnitt	41,4 ± 10,6 Jahre	56,7 ± 11,9 Jahre
Pathologische Befunde	33,1 %	70 %
Knoten insges. (+/- Struma)	23,4 %	68 %
Knoten < 5mm	Nicht bestimmt	53 %
Knoten 5 bis 10 mm	10 %	36 %
Knoten > 10 mm	11,9 %	18 %
Knoten (ohne Struma)	14,3 %	53 %
Struma insges. (+/- Knoten)	18,8 %	17 %
Struma (ohne Knoten)	9,7 %	2 %
Malignität	0,018 % (? %)	0 % (0,15 %)
Ultraschallkopf	7,5 MHz	13 MHz

Tab. 6: Vergleich der Ergebnisse der Papillon Studie mit den Ergebnissen des MPCHs.

	Papillon	MPCH
Anzahl (n)	572	625
Dysfunktion insgesamt	7,2 %	4,2 %
Subklin. Hypothyreose	2,3 %	2,6 % (+ 4,3 % TSH 3 – 4,2 mU/L)
Manifeste Hypothyreose	0 %	0 %
Subklin. Hyperthyreose	4,5 %	1,4 %
Manifeste Hyperthyreose	0,4 %	0,2 %

Tab.7: Schilddrüsendysfunktionen im Vergleich Papillon Studie (Subgruppe) und MPCH Daten.

4. Diskussion

Unsere Untersuchungsergebnisse weisen pathologische Schilddrüsenbefunde bei 70 % der teilnehmenden Probanden auf. Diese hohe Anzahl war in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse der Papillon Studie mit 33,1 % pathologischer Schilddrüsenveränderungen nicht erwartet worden. Ein wesentlicher Unterschied zur Papillon Studie (7,5 MHz) war die Untersuchung mit einem 13 MHz Ultraschallkopf.

Dass Schilddrüsenknoten ein häufiger Befund bei Schilddrüsenuntersuchungen sind oder aber zufällig als Nebenbefund anderer Untersuchungen im Halsbereich entdeckt werden [Tan und Gharib 1997], [Frates et al. 2005], ist bekannt. Ihr Auftreten hängt im Allgemeinen von der alimentären Jodversorgung ab [Reiners et al. 2003], d.h. mit abnehmender Jodversorgung treten vermehrt Knoten auf [Hegedüs 2004]. Deutschland zählte bis 2005 zu den Ländern mit einer inadäquaten Jodversorgung [Hampel et al. 2009]. Je nach Studie wird in Deutschland die Prävalenz für Schilddrüsenknoten zwischen 20 und 50 % angegeben [Reiners et al. 2003], [Schmid et al. 2003], [Völzke et al. 2003]. Die Untersuchungen wurden hierbei mit einem 5 MHz (Völzke et al. 2003), bzw. 7,5 MHz (Reiners et al. 2003) Ultraschallkopf durchgeführt.

Die Knotenprävalenz in unserem Kollektiv betrug unabhängig davon, ob gleichzeitig eine Schilddrüsenvergrößerung vorlag oder nicht, 68 %. Die Untersuchungen wurden, wie bereits eingangs erwähnt, mit einem 13 MHz Ultraschallkopf durchgeführt. Mit diesem war es möglich, selbst kleinste Schilddrüsenknoten (1 – 2 mm im Durchmesser) zu erfassen. Die Initiative Papillon berichtet seinerzeit von einer Gesamtknotenprävalenz von nur knapp 23 % in ihrem über 60.000 Menschen umfassenden Kollektiv [Reiners et al. 2003]. Neben der Tatsache, dass in der Papillon Studie die Untersuchungen mit einem 7,5 MHz Ultraschallkopf durchgeführt worden sind, war ein wesentlicher Unterschied, dass Schilddrüsenknoten, anders als in unserer Studie, erst ab einer Größe von 5 mm aufwärts in die Auswertungen einbezogen worden sind. Ein Großteil (53 %) der detektierten Knoten in der vorliegenden Arbeit hatte eine Größe kleiner 5 mm. Wären diese Knoten nicht mit in die Auswertung einbezogen worden, wäre in etwa ein vergleichbareres Ergebnis erzielt worden.

In der Regel treten Schilddrüsenknoten häufiger bei Frauen als bei Männern auf [Schmid 1997], [Fleischmann und Hardmeier 1999], [Hegedüs 2004]. Diese Aussage konnte in unserer Studie bestätigt werden, denn die Frauen wiesen mit 75 % weitaus häufiger Schilddrüsenknoten auf als die Männer (65 %). Auch bei Papillon konnte dieses beschrieben werden, wenn auch aufgrund der oben genannten Auswertungskriterien in einem niedrigeren Prozentsatz (Frauen 26,7 %; Männer 19,8 %) [Reiners et al. 2003].

Desweiteren sollen mit zunehmendem Alter mehr Menschen von Schilddrüsenknoten betroffen sein [Schneider et al. 1997], [Brander et al. 2000], [Hegedüs 2004], [Frates et al. 2005]. Auch dieser Trend aus den vorausgegangenen Studien konnten in unserer Arbeit eindeutig nachgewiesen werden. Denn sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern konnte, im Einklang mit der Papillon Studie [Reiners et al. 2004], eine signifikante Zunahme der Knotenprävalenz mit dem Alter verzeichnet werden. Möglicherweise ist diese Entwicklung bereits auf den ehemaligen Jodmangel in Deutschland zurückzuführen. Eine (freiwillige) Substitution von Jod wurde erst in den 80er Jahren schleichend eingeführt. Ältere Menschen waren zu der Zeit aber teilweise schon Jahrzehnte lang Jod minderversorgt und bereits bestehende Jodmangel-Folgeerkrankungen wie Strumen und/oder Knoten sind nicht oder aber nur ansatzweise reversibel [Heinisch et al. 2002].

Die meisten Schilddrüsenknoten sind asymptomatisch [Datta et al. 2006] und können in der Regel erst ab einer Größe von 1,5 cm gut palpiert werden [Schneider et al. 1997]. Die Sonographie ist daher das Mittel der Wahl zur Detektion und Beurteilung von Knoten [Gutekunst et al. 1988], [Ito et al. 2007]. Mit immer weiter entwickelten diagnostischen Methoden, wie zum Beispiel dem von uns verwendeten hochauflösenden 13MHz Ultraschallgerät, können immer kleinere Knoten entdeckt werden [Tan und Gharib 1997], [Ross 2002], [Kang et al. 2004].

Welche Relevanz hat aber nun das Auffinden dieser zum Großteil sehr kleinen Knoten? Denn auch wenn Schilddrüsenknoten bei einem hohen Anteil der Bevölkerung detektiert werden, so weist nur ein geringer Teil der Knoten eine Malignität auf

[Brander et al. 2000], [Frates et al. 2005], [Datta et al. 2006]. In Deutschland machen Schilddrüsenkarzinome nur etwa zwischen 0,1 und 1,5 % aller malignen Erkrankungen aus [Schmid 1997], [Reiners et al. 2003], [Blank und Braun 2007]. In der Initiative Papillon lag die Malignitätsrate des Kollektivs bei 0,015 % [Reiners et al. 2003]. Je nach Jodsituation sind in anderen Ländern die Knoten- und Malignitätsraten unterschiedlich verteilt und lassen einen Vergleich nicht immer zu. In Frankreich liegt die Prävalenz für Schilddrüsenknoten bei knapp 35 % [Bruneton et al. 1994]. Eine Schweizer Studie berichtet mit 39 % von einer ähnlichen Knotenprävalenz, 1,9 % dieser Knoten waren primär maligne [Fleischmann und Hardmeier 1999]. Tan und Gharib verfassten 1997 ein Review über diverse, überwiegend US-amerikanische Studien, die sich mit zufällig entdeckten SD-Knoten, sogenannter „Incidentalomas“, beschäftigt haben. Darin wird von einer Knotenprävalenz zwischen 19 - 67 % berichtet, mit einer Malignitätsrate zwischen 0,4 und 13 %. Diese Zahlen werden durch zwei weitere US-amerikanische Studien bestätigt: so geben Gharib und Papini (2007) eine Prävalenz von 5 % für palpable und 50 % für sonographisch entdeckte Knoten an und Alexander et al. (2004) weisen eine Malignitätsrate von 11 % der detektierten Knoten auf. Brasilien weist bei einer überdurchschnittlichen Jodversorgung ($> 300 \mu\text{g/L}$) mit 17 % [Tomimori et al. 1995], [deBenoist et al. (WHO) 2004], ebenso wie Südkorea mit 13,4 % eine vergleichsweise geringere Knotenprävalenz auf, wobei die Malignitätsrate in Südkorea mit 28,8 % alarmierend hoch ist [Kang et al. 2004].

Das Procedere nach der häufig zufälligen Entdeckung von Schilddrüsenknoten wird nach wie vor kontrovers diskutiert [Tan und Gharib 1997], [Kang et al. 2004], [Datta et al. 2006] und auch das Risiko einer weiterführenden Diagnostik oder gar Behandlung und der damit verbundenen Komplikationsrate gegen das doch hierzulande sehr geringe Risiko einer malignen Erkrankung sollte genau abgewogen werden [Feldt-Rasmussen 2001]. Deshalb werden kleine Knoten unter 0,8 cm meistens nicht therapiert, jedoch in regelmäßigen Abständen sonographisch kontrolliert [Reiners et al. 2003], [Blank und Braun 2007]. Erdoğan et al. (2006) haben in einer Langzeitstudie über 40 Monate die Entwicklung von benignen Knoten beobachtet und festgestellt, dass sich nur ein Drittel der Knoten über diesen Zeitraum vergrößert hat, ein Drittel der Knoten ist ungefähr

gleich groß geblieben und ein weiteres Drittel hat sogar an Größe wieder abgenommen.

Ein besonderes Augenmerk sollte allerdings auf Patienten mit Risikofaktoren für Schilddrüsenkarzinome gelegt werden. Dazu zählen unter anderem eine Strahlenexposition im Kopf-/Halsbereich während der Kindheit [Reiners et al. 2005] oder ein (medulläres) Schilddrüsenkarzinom in der Familienanamnese [Schmid 1997], [Blank und Braun 2007]. Solitäre Knoten bei unter 30 oder über 60-jährigen, die zudem ein schnelles Wachstum aufweisen, können ebenfalls hinweisgebend auf ein malignes Geschehen sein [Schmid 1997], [Blank und Braun 2007].

Desweiteren sind in einigen Studien sonographische Kriterien definiert worden, die zwar kein sicheres Zeichen für ein Malignom darstellen, jedoch gehäuft bei Malignomen aufgetreten sind. Dazu zählen solide, echoarme Knoten, Knoten mit unscharfer Randbegrenzung, eine zentrale Vaskularisation, Mikrokalzifikationen und ein fehlender Randsaum (Halo-Zeichen) [Rago et al. 1998], [Papini et al. 2002], [Reiners et al. 2003], [Datta et al. 2006], [Wang et al. 2006], [Blank und Braun 2007], [Ito et al. 2007]. Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert variieren jedoch von Studie zu Studie [Frates et al. 2005] und lassen keinen eindeutigen Schluss auf die Dignität eines Schilddrüsenknoten zu.

Eine schnelle und relativ kostengünstige Methode, um die Dignität eines Knotens festzustellen, stellt die Feinnadelpunktion (FNP) dar [Hegedüs 2004], [Wang et al. 2006]. Sie weist zudem eine hohe Sensitivität und Spezifität auf [Wang et al. 2006], [Blank und Braun 2007] und ist relativ komplikationsarm durchzuführen [Frates et al. 2005].

In der Literatur wird viel darüber diskutiert, ab wann eine weitere Abklärung von Schilddrüsenknoten mittels FNP erfolgen sollte. Papini et al. (2002) kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass bei allen echoarmen Knoten zwischen 8 und 15 mm mit unscharfer Randbegrenzung, zentraler Vaskularisation oder Mikrokalk eine FNP erfolgen sollte. Die „Society of Radiologists in Ultrasound“ geben nach ihrer Konsens-Konferenz folgende Empfehlungen: dringende Abklärung empfohlen bei

solitären, soliden Knoten über 1,5 cm oder bei solitären Knoten über 1 cm mit Mikrokalk; Abklärung empfohlen bei solitären Knoten mit gemischt festen und zystischen Anteilen oder solitäre, zystische Knoten mit fester Wandbegrenzung über 2 cm, außerdem bei schnell wachsenden, solitären Knoten. Bei multiplen Knoten sollte eine Abklärung erfolgen, wenn einer der Knoten eines der oben aufgeführten Merkmale aufweist. Unnötig erscheinen jedoch FNP's bei überwiegend zystischen Läsionen, die keine weiteren Merkmale aufweisen [Frates et al. 2005]. Blank und Braun (2007) postulieren, dass die Indikation zur FNP bei echoarmen Knoten über 0,8 cm bereits großzügig gestellt werden sollte. Laut deutscher Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik bestehen die Indikationen für eine FNP bei klinisch und/oder sonographisch malignomverdächtigen (nicht näher definiert) Knoten > 1 cm, bei schnell wachsenden umschriebenen Veränderungen in der SD, bei V.a. ein Tumorrezidiv bei Patienten mit behandelten Schilddrüsenkarzinom. Ferner bei Verdacht auf intrathyreoidale Metastasen, bei umschriebenem Herdbefund und Metastasen eines unbekanntem Primärtumors, als Entlastungspunkt im Sinne einer Therapie bei großen, mechanisch wirksamen Schilddrüsenzysten, zur Sicherung unklarer Fälle einer subakuten Thyreoiditis oder chronisch lymphozytären Thyreoiditis [Dietlein et al. 2003].

Eine weitere Untersuchungsmethode stellt die Schilddrüsenszintigraphie dar. Sie wird häufig noch vor einer FNP durchgeführt und gibt Auskunft über den Funktionszustand der Schilddrüse, bzw. der Schilddrüsenknoten [Erdoğan et al. 2007]. Sogenannte „heiße“ Areale weisen mit der vermehrten Aufnahme des Radionuklids auf funktionell aktive Knoten hin, wo hingegen „kalte“ Knoten weniger oder gar kein Radionuklid speichern und somit funktionell inaktiv sind [Datta et al. 2006]. Knoten mit Minderspeicherung sind immer malignitätsverdächtig und sollten mit einer FNP abgeklärt werden. 80 bis 90 % der Knoten stellen sich szintigraphisch „kalt“ dar, aber nur ca. 5 bis 20 % davon sind tatsächlich maligne [Hegedüs 2004], [Datta et al. 2006]. Mehrspeichernde Areale sind Anzeichen für eine Autonomie der Knoten, bzw. des umliegenden SD-Gewebes [Toft 2001].

59 Patienten aus unserem Kollektiv wurde aufgrund suspekter Sonographiebefunde eine weitere Schilddrüsenabklärung mittels Szintigraphie und/oder FNP empfohlen. Da diese Untersuchungen selbst nicht im MPCH stattfinden, waren wir auf die freiwillige Mitteilung der Befunde angewiesen. Trotz telefonischer Kontaktaufnahme mit den betroffenen Patienten war der Rücklauf der Szintigraphiebefunde äußerst gering. Einige der Patienten sind der Empfehlung einer weiteren Abklärung aus diversen Gründen nicht nachgekommen. Letztendlich lagen uns mit 25 Befunden weniger als 50 % der möglichen Befundanzahl zur Auswertung vor. Szintigraphisch wurde dabei in 4 Fällen Schilddrüsenautonomen detektiert. Bei 8 von 9 Patienten mit szintigraphisch entdeckten kalten Knoten wurde im Anschluss eine FNP durchgeführt. Aber auch hier war der Befundrücklauf sehr gering. Erfreulicherweise konnte jedoch bei keinem der 3 vorliegenden Befunde zytologisch ein Anhalt für ein malignes Geschehen gesehen werden. Fraglich bleibt allerdings, ob sich anhand der wenigen vorliegenden Befunde zuverlässige Aussagen über das Gesamtkollektiv machen lassen.

Der Vollständigkeit halber sollen an dieser Stelle noch weitere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) erwähnt werden. Diese Verfahren können zwar generell für Schilddrüsenuntersuchungen genutzt werden, werden jedoch nicht routinemäßig eingesetzt [Hegedüs 2004], da diese Untersuchungsmethoden zum einen sehr aufwendig in der Durchführung, zum anderen mit erheblichen Kosten verbunden sind [Reiners et al. 2004] bei nur geringer Ortsauflösung. Beim CT kommt zusätzlich eine hohe Strahlenbelastung für den Patienten hinzu [Reiners et al. 2004]. Dennoch können auch diese Verfahren im weiteren Verlauf der Schilddrüsendiagnostik indiziert sein, wenn es z.B. darum geht, die Ausdehnung einer retrosternalen Struma, bzw. eine mögliche Einengung oder Infiltration von Trachea oder Ösophagus zu beurteilen [Datta et al. 2006]. Für unser Kollektiv waren zwar weder CT noch MRT Untersuchungen notwendig, aber dennoch waren Schilddrüsenvergrößerungen (bei Frauen > 18 ml; bei Männern > 25 ml) als eine der häufigsten Folgeerkrankungen des Jodmangels bei unseren Patienten mit 17 % weit verbreitet.

Die mittlere Schilddrüsengröße in unserem Kollektiv lag bei insgesamt 17,7 ml. Dabei war die mittlere Größe mit 12,3 ml bei den Frauen deutlich kleiner als bei den Männern mit einer mittleren Größe von 20,5 ml. In Spanien, einem Land mit ausreichender Jodversorgung und einer Jodurie von 154 µg/L, lag die mittlere Schilddrüsengröße mit 8,22 ml deutlich unter unserem Wert. Die Männer wiesen mit durchschnittlich 9,87 ml ebenso wie die Frauen mit 6,57 ml nur ca. die Hälfte des mittleren Schilddrüsenvolumens aus unserer Studie auf [Maravall et al. 2004]. Ähnlich niedrige Volumina wurden in anderen Ländern mit seit längerer Zeit bestehender, ausreichender Jodversorgung festgestellt: in den Niederlanden lag das mittlere Schilddrüsenvolumen bei 10,7 ml (Frauen 8,7 ml, Männer 12,7 ml) [Berghout et al. 1987], in Schweden bei 10,1 ml [Gutekunst et al. 1986]. Im Gegensatz zu der bereits oben erwähnten spanischen Studie von Maravall et al. (2004), konnte in unserem Kollektiv ebenso wie in der Papillon Studie [Reiners et al. 2004] sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern eine signifikante Größenzunahme der Schilddrüse mit steigendem Alter verzeichnet werden.

Die Gesamtstrumaprävalenz betrug in der Papillon Studie knapp 19 % [Reiners et al. 2003] unabhängig davon, ob gleichzeitig knotige Veränderungen vorlagen oder nicht [Reiners et al. 2003 und 2004]. Wir erzielten mit 17 % ein vergleichbares Ergebnis.

In unserer Studie waren die Männer mit einer Strumaprävalenz von insgesamt 19 % hochsignifikant häufiger betroffen als die Frauen mit einer Gesamtstrumaprävalenz von 13 %. Und auch bei PAPILLON gab es 20,4 % Männer und nur 17,1 % Frauen mit einer Schilddrüsenvergrößerung [Reiners et al. 2003 und 2004].

Parallel zu den steigenden Schilddrüsenvolumina mit zunehmendem Alter, stieg entsprechend auch der Strumaanteil mit dem Alter an. Zu erwähnen sei hier vielleicht, dass es bei uns in den 6 verschiedenen Gruppen (jeweils Frauen und Männer in 3 verschiedenen Altersklassen), lediglich eine Gruppe (Frauen ≤ 40 Jahre) gab, bei der die Schilddrüsengrößen komplett im Normbereich lagen. In allen anderen Gruppen konnten Strumen nachgewiesen werden. Auch bei Papillon stieg die Strumaprävalenz mit dem Alter an [Reiners et al. 2004]. Interessanterweise wiesen bei Reiners et al.

(2004) gerade in der jüngsten Altersgruppe mehr Frauen als Männer Schilddrüsenvergrößerungen auf.

Differenziert man die Schilddrüsenvergrößerungen weiter in Struma diffusa (SD-Vergrößerungen ohne Knoten) und Struma nodosa (SD-Vergrößerungen mit Knoten) und vergleicht die Ergebnisse, wie zuvor getan, mit den Ergebnissen der Papillon Studie, so sind prozentuale Unterschiede zu erkennen.

Von einer Struma diffusa waren bei Papillon insgesamt 10 %, oder im einzelnen 7,7 % der Frauen und 12 % der Männer, betroffen [Reiners et al. 2003]. In unserem Kollektiv konnte eine Struma diffusa nur in 2 % der Fälle nachgewiesen werden. Diese 2 % entfielen auf Männer, denn interessanterweise hatte keine der Frauen „nur“ eine Schilddrüsenvergrößerung. Der Anteil der Patienten mit einer Struma nodosa lag bei uns mit insgesamt 15 %, bzw. 13 % der Frauen und 16 % der Männer, wesentlich höher als bei Papillon. Dort lag der Gesamtanteil bei 8,8 %. Frauen wiesen allerdings im Gegensatz zu unserem Patientengut bei Papillon mit 9,4 % häufiger eine Knotenstruma auf als Männer mit 8,4 % [Reiners et al. 2003]. Die zum Teil erheblichen prozentualen Unterschiede zwischen den beiden Studien lassen sich am ehesten auf die bereits weiter oben im Text erwähnten unterschiedlichen Kriterien bei der Befunderhebung zurückführen, d.h. kleinere Knoten wurden entdeckt und einbezogen und deshalb häufiger eine Struma nodosa als eine Struma diffusa diagnostiziert.

Neben der Tatsache, dass eine unzureichende Jodversorgung für die Entstehung einer Struma hauptverantwortlich ist [Hetzl und Dunn 1989], [Reincke et al. 2004], haben sich einige Studien damit beschäftigt, welche anderen Einflussmöglichkeiten auf die Größe der Schilddrüse eine Rolle spielen [Hegedüs et al. 1983], [Barrère et al. 2000], [Farahati et al. 2006]. Raucher scheinen zum Beispiel eine signifikant größere Schilddrüse zu haben als Ex- oder Nichtraucher [Barrère et al. 2000], [Farahati et al. 2006]. Außerdem scheinen bestimmte Nahrungsmittel wie Kohl oder Soja strumigene Noxen zu enthalten. In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu wissen, ob z.B. Veganer aufgrund ihrer verminderten Aufnahme jodhaltiger Lebensmittel wie z.B. Seefisch, aber gleichzeitiger häufigerer Aufnahme eben dieser strumigenen

Lebensmittel vermehrt vergrößerte Schilddrüsen aufweisen oder nicht. Ein weiterer Faktor, der mit Schilddrüsenvergrößerungen in Verbindung steht, ist das zunehmende Alter [Hegedüs et al. 1983], [Farahati et al. 2006]. Während wir keine Untersuchungen im Zusammenhang zwischen Rauchen und der Schilddrüsengröße der Probanden durchgeführt haben, konnten wir jedoch eine Zunahme des Schilddrüsenvolumens mit steigendem Alter, wie bereits oben beschrieben, bestätigen. Bei der Korrelation zwischen steigendem Alter und zunehmender Schilddrüsengröße spielt gewiss die Jodversorgung eine entscheidende Rolle. Denn auch wenn die Jodaufnahme momentan in Deutschland im optimalen Bereich liegt, so hatten es jedoch gerade die Mittelalten und Alten Jahrzehnte lang mit einer inadäquaten Jodversorgung zu tun und eine über die Jahre entstandene Schilddrüsenvergrößerung verkleinert sich nicht merklich durch eine „plötzlich“ einsetzende bessere Jodversorgung [Heinisch et al. 2002]. Ob generell mehr Frauen oder Männer Strumen aufweisen, darüber gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Bei Heinisch et al. (2002) waren mit 34,3 % die Frauen häufiger betroffen als die Männer mit einer Strumaprävalenz von nur 21,3 %. In einer deutschen Studie, bei der die Strumaprävalenz bei über 60-jährigen ermittelt worden ist, lagen die Frauen mit einer Prävalenz von 54,2 % deutlich höher als die Männer mit 22,5 % [Hintze et al. 1991]. Andere Studien wiesen so wie wir vermehrt Schilddrüsenvergrößerungen bei Männern nach [Völzke et al. 2003], [Reiners et al. 2004], [Farahati et al. 2006]. Bei Hampel et al. (1995) war die Häufigkeit von Strumen nahezu gleich (51 % Männer, 49 % Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren).

Hegedüs et al. führten 1983 Untersuchungen im Zusammenhang zwischen Schilddrüsengröße und Gewicht durch und stellte eine signifikante positive Korrelation fest. Gutekunst et al. kamen 1985 bei dem Vergleich von Schilddrüsenvolumina bei deutschen und schwedischen Schulkindern ebenfalls zu diesem Schluss, auch wenn hier die Korrelation zwischen SD-Größe und Körpergewicht nur schwach positiv war. In unserer Studie haben wir die Schilddrüsengröße mit dem BMI, bei dem das Gewicht im Verhältnis zur Körpergröße steht, korreliert. Das Ergebnis zeigte eine hochsignifikante positive Korrelation. Auch bei Barrère et al. (2000) war die Korrelation zwischen Schilddrüsengröße und BMI signifikant positiv. In diesem Zusammenhang muss

allerdings hinterfragt werden, ob alle Strumen mit zunehmenden Alter auch wirklich Jodmangelstrumen im eigentlichen Sinne sind? Denn unsere Auswertungen haben ergeben, dass auch der BMI mit zunehmendem Alter sowohl bei Frauen als auch bei Männern ansteigt. Haben Menschen mit größerer Körpermasse vielleicht in Relation dazu einfach nur größere Schilddrüsen? Oder aber unterliegen Menschen mit höherem BMI ähnlich wie Schwangere oder Stillende einem erhöhten individuellen Jodbedarf? Haben in unserem Kollektiv vielleicht deshalb mehr Männer als Frauen vergrößerte Schilddrüsen, weil sie auch nachgewiesenermaßen einen höheren BMI als die Frauen hatten? Diese Fragen lassen sich jedoch alleine anhand unserer Daten ohne weitere zusätzliche Informationen nicht sicher klären.

Neben dem BMI haben wir die Schilddrüsengröße auch mit dem TSH-Wert korreliert. Hier stellten wir eine hochsignifikante negative Korrelation fest. Auch Barrère et al. (2000) und Maravall et al. (2004) kamen bei ihren Untersuchungen zu diesem Ergebnis. Bei Völzke et al. (2003) zeigten die Strumapatienten mit einem medianen TSH-Wert von 0,51 mU/L ebenfalls niedrigere Werte als die Patienten mit normwertigen Schilddrüsenvolumen (Median TSH 0,76 mU/L). Andere Studien konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen TSH und Schilddrüsengröße nachweisen [Hegedüs et al. 1983], [Berghout et al. 1987], [Gutekunst et al. 1986], wobei die Ergebnisse dieser letztgenannten Studien schon über 2 Jahrzehnte zurückliegen. Die Jodsituation war damals noch eine komplett andere, jodiertes Speisesalz zur freiwilligen Substitution wurde zu dieser Zeit gerade erst eingeführt. Möglicherweise würden auch diese Ergebnisse heute anders ausfallen.

Im Angesicht der enorm hohen Anzahl an strukturell-pathologischen Veränderungen der Schilddrüse, darf man jedoch ihre Funktion nicht außer Betracht lassen. Schilddrüsenfunktionsstörungen konnten bei nur 4 % unserer Patienten detektiert werden. Die deutschlandweite Papillon Studie untersuchte bei einer Subgruppe von 572 Freiwilligen im Raum Würzburg ebenfalls die Schilddrüsenfunktion anhand von Laborwerten und fand Funktionsstörungen in 7,2 % der Fälle [Reiners et al. 2004].

Weder bei Papillon noch in der vorliegenden Arbeit konnte eine manifeste Hypothyreose detektiert werden. Die Anzahl der subklinischen Hypothyreosen in den beiden Kollektiven war mit 2,3 % bei Papillon und 2,6 % bei uns nahezu gleich. Die Referenzbereiche für TSH waren in unserem Labor zwischen 0,27 und 4,2 mU/L festgelegt. Die häufigste Ursache neben einer iatrogen verursachten Hypothyreose ist hierzulande die Autoimmunthyreoiditis, bei welcher Antikörper gegen TPO (bzw. MAK) und Tg nachgewiesen werden können [Blank und Braun 2008]. Diese Marker konnten bei Papillon zu 13,3 % (TPO-AK) und 10,5 % (Tg-AK) nachgewiesen werden [Reiners et al. 2004]. Bei unseren Patienten ließen sich lediglich bei einem Patienten erhöhte MAK-Werte nachweisen. Allerdings sind in unserem Kollektiv nicht bei jedem Patienten routinemäßig die Antikörper mitbestimmt worden, sondern nur bei jenen, bei denen es einen Anhalt für ein autoimmunes Geschehen gab. Aus diesem Grund wurde bei einigen unserer Patienten mit einer sonographisch auffälligen Schilddrüsenstruktur (echoarm, verkleinert, Hypovaskularisation) auch bei euthyreoter Stoffwechsellage Antikörper bestimmt. Bei 3 dieser Patienten konnten ebenfalls erhöhte MAK-Werte, bei 2 weiteren erhöhte MAK und Tg-Ak gefunden werden. Die TSH Werte dieser Patienten lagen im Bereich zwischen 3 und 4,2 mU/L, welches einen weiteren Anstoß zur der bereits bestehenden Diskussion um die Reduzierung des aktuellen TSH Referenzbereiches bietet, welche zum Ziel hat, dass bereits milde subklinische Hypothyreosen frühzeitig erkannt und vor allem behandelt werden können, noch bevor es zu strukturellen Veränderungen an der Schilddrüse oder anderen Folgeerkrankungen führt. Bei unseren Probanden wiesen 4,3 % der Fälle TSH-Werte in diesem Bereich zwischen 3 und 4,2 mU/L auf. Die aus einer Hypothyreose resultierenden Erkrankungen sind recht weitläufig. So kann das Herz-Kreislaufsystem mit Bradykardien, KHK oder Hypotonie ebenso wie das Nervensystem mit depressiver Verstimmung, Gedächtnisschwäche, Verlangsamung oder Hypoflexie betroffen sein. Auch auf andere Organsysteme wie den Magen- und Darmtrakt, die Haut und Hautanhangsgebilde oder das Blut hat die Stoffwechsellage einen Einfluss [Pffannenstiel et al. 1999]. Inwiefern unsere Patienten von eventuellen

Folgeerkrankungen betroffen waren, dazu wurden für diese Arbeit keine Daten ausgewertet.

Der Anteil an Hyperthyreosen war in unserem Kollektiv gering. So konnte anhand der Laborwerte bei 1,4 % der Patienten eine subklinische und bei 0,2 % der Patienten eine manifeste Hyperthyreose ausgemacht werden. Mit 0,4 % war auch der Anteil an manifesten Hyperthyreosen bei Papillon äußerst gering. Eine subklinische Hyperthyreose konnte jedoch bei 4,5 % der Untersuchten festgestellt werden [Reiners et al. 2004] und somit 3-mal häufiger als in unserem Kollektiv.

Die häufigste Ursache ist eine Funktionelle Autonomie der Schilddrüse [Lind et al. 2002], [Schumm-Draeger und Müller 2003]. In unserem Kollektiv wurden bei 3 Patienten szintigraphisch heiße Knoten im Sinne einer fokalen Autonomie diagnostiziert, bei einer weiteren Patientin wurde eine disseminierte Autonomie festgestellt. Becker et al. (1999) haben sich in diesem Zusammenhang mit der zentralen Hypervaskularisation von Schilddrüsenknoten beschäftigt und in ihrer Studie herausgefunden, dass eine Mehrdurchblutung (Farbdoppleruntersuchung) im Knoteninneren stark hinweisgebend auf eine Autonomie des Knotens ist. Von 120 Patienten mit szintigraphisch gesicherten Autonomien, konnte bei 116 ebenfalls eine zentrale Mehrdurchblutung der Knoten festgestellt werden. Wir konnten nur bei einem der heißen Knoten eine Mehrdurchblutung des Knoteninneren mit dem Farbdopplergerät nachweisen. Erwähnt werden sollte an dieser Stelle allerdings nochmals, dass sich längst nicht alle Patienten mit einer Empfehlung zur Szintigraphie dieser Untersuchung unterzogen haben. Desweiteren waren wir auf die freiwillige Zusendung der Szintigraphiebefunde von Seiten der Patienten angewiesen, da diese Untersuchungen nicht im MPCH durchgeführt werden. Jedoch kamen weniger als 50 % der Patienten dieser Bitte nach, so dass die Ergebnisse dieser Auswertung leider nicht repräsentativ sind.

Als weiteren möglichen Auslöser einer Hyperthyreose ist die Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow zu nennen [Cooper 2003]. TR-Antikörper, die beim Morbus Basedow

in über 80 % der Fälle erhöht sind [Weetmann 2000], [Cooper 2003], konnten jedoch bei keinem unserer Patienten nachgewiesen werden.

Zusammenfassend ist hier also noch einmal zu sagen, dass in unserem Kollektiv, welches mit einem hochauflösenden 13 MHz Ultraschallkopf untersucht worden ist, in 70 % der Fälle pathologische Veränderungen an der Schilddrüse festgestellt werden konnte. 68 % entfielen dabei auf knotige Veränderungen, welche zum größten Teil jedoch kleiner als 5 mm im Durchmesser waren. Der Anteil an Schilddrüsendysfunktionen war mit insgesamt 4 % relativ gering.

Die Tatsache jedoch, dass der überwiegende Teil der Schilddrüsenknoten in nicht vergrößerten Schilddrüsen nachgewiesen werden konnte, stellt das derzeit allgemein akzeptierte pathophysiologische Stufenmodell zur Strumigenese und Knotenbildung (Jodmangel → diffuse Schilddrüsenvergrößerung → Knotenbildung) zumindest in Frage.

Kritikpunkte

Im folgenden Abschnitt sollen mögliche Kritikpunkte der Arbeit erwähnt und diskutiert werden. Zunächst soll dabei auf das Probandenkollektiv eingegangen werden. Da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt, waren die jeweiligen Gruppen nicht aufeinander abgestimmt und die Gruppenstärken unterschieden sich sowohl zwischen den beiden Geschlechtern, als auch in den jeweiligen Altersstufen. So war der Männeranteil mit 67 % etwa doppelt so hoch wie der Frauenanteil mit 33 %. Sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen war jeweils die mittlere Altersklasse (41 bis 60 Jahre) mit 50 % (Männer), bzw. 47 % (Frauen) die stärkste Gruppe. Die unter 40-jährigen waren mit 10 % Männer- und 11 % Frauenanteil die Gruppen mit den wenigsten Probanden. Nach streng statistischen Kriterien wären die Ergebnisse also nicht als generell zulässig zu werten. Dennoch stimmen die Ergebnisse mit der allgemeinen Studienlage größtenteils überein.

Die Ergebnisse unserer Studie werden in der vorliegenden Arbeit stets mit den Ergebnissen der Papillon Studie verglichen. Streng genommen ist auch dieser Vergleich nicht immer passend. Zwar teilten wir unsere Probanden ebenso wie Papillon in 3 verschiedene Altersklassen pro Geschlecht ein, doch entsprachen unsere Altersklassen nicht exakt den Altersklassen bei Papillon. Damit in unserem wesentlich kleineren Patientenkollektiv ausreichend große Gruppen mit einer gewissen Aussagekraft zustande kommen konnten, unterschied sich die Einteilung wie folgt: jüngste Gruppe bei Papillon 18 bis 30 Jahre, bei uns 18 bis 40 Jahre; mittlere Altersstufe bei Papillon von 31 bis 45 Jahre, bei uns von 41 bis 60 Jahre; älteste Gruppe bei Papillon Patienten zwischen 46 und 65, bei uns alle mit einem Alter ab 61 Jahre. Somit entspricht unsere mittlere Altersgruppe schon nahezu der ältesten Gruppe bei Papillon. Nichts desto trotz konnte in beiden Studien eine Zunahme der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen (Struma und Knoten) mit zunehmenden Alter nachgewiesen werden. Und auch die Geschlechterpräferenz für die jeweiligen Erkrankungen stimmte überein. Ergänzt werden sollte hier noch die Feststellung, dass sich Sonographiebefunde häufig nur schwer miteinander vergleichen lassen, da die Sonographie sehr abhängig vom Untersucher und vom benutzten technischen Equipment ist.

Desweiteren stammte unser Patientengut überwiegend aus dem Großraum Hamburg, bzw. Norddeutschland. Prinzipiell könnte man also behaupten, dass die Ergebnisse der Studie keine repräsentativen Aussagen zur gesamtdeutschen Situation zulassen. Anders jedoch als noch vor knapp 30 Jahren, als sich die Jodsalzprophylaxe gerade im Anfangsstadium befand und regionale Unterschiede gerade um Bezug auf die Schilddrüsengröße (Zunahme der Schilddrüsengröße von Norden nach Süden) nachzuweisen waren [Gutekunst et al. 1985], lassen sich heute anhand verschiedener Studien keine größeren regionalen Unterschiede aufweisen. Bei Papillon lagen die Prävalenzen für pathologische Befunde in den Regionen Nord, Süd, Ost und West jeweils zwischen 30 und 40 %. Bei den mittleren Schilddrüsenvolumina war kaum ein Größenunterschied vorhanden (17,8 ml Nord; 17,5 ml Süd; 16,5 ml Ost; 16,7 ml West).

Die Knoten zeigten allerdings eine etwas niedrigere Prävalenz im Bereich Nord-West (Nord 8,7 %; West 7,4 %) als im Südosten (Süd 10,5 %; Ost 11,4 %).

Als weiteren Kritikpunkt könnte man die Auswertung der Laborwerte nennen. Es wurde zwar bei allen Patienten, die einer Blutuntersuchung zugestimmt haben (alle bis auf 10), TSH als Basisparameter für die Schilddrüsendiagnostik bestimmt, fT4 und fT3 wurde jedoch nur in einigen Fällen bestimmt. Zum einen bei denjenigen, bei denen der TSH-Wert außerhalb der Norm lag, zum anderen aber auch bei einigen Patienten, wo es im Nachhinein keinen ersichtlichen Grund zur Bestimmung der peripheren Hormonwerte gab. Dasselbe gilt für die Bestimmung der Schilddrüsenantikörper. Auch hier wurden neben den begründeten Fällen (TSH und periphere Hormone außerhalb der Norm; sonographisch verdächtig für Autoimmunerkrankung) auch in einigen anderen Fällen die Autoantikörper bestimmt. Ob dieses eventuell auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten hin erfolgte, konnte bei der Auswertung nicht nachvollzogen werden. Im Allgemeinen wäre es für eine sichere Interpretation jedoch sinnvoll gewesen, wenn man entweder alle Schilddrüsenparameter bei allen Patienten bestimmt oder aber, um keine hohen unnötigen Kosten zu verursachen, feste Kriterien zur Bestimmung der Parameter definiert hätte.

Ähnliches gilt für die Auswertung der Szintigraphie und FNP Befunde. Auch hier sind die Ergebnisse aufgrund des äußerst geringen Rücklaufes der Untersuchungsbefunde nicht sehr aussagekräftig. Da diese weitergehenden Untersuchungen jedoch nicht im Medizinischen PräventionsCentrum selbst durchgeführt werden, blieb uns nur auf die freiwillige Mitarbeit beim Rücksenden der Befunde zu vertrauen. Desweiteren wurden unsererseits ja lediglich Empfehlungen für eine weitergehende Diagnostik ausgesprochen. Auch hier ist es jedem Patienten selbst überlassen, ob er diese durchführen lässt oder nicht. Hier kommen also 2 Fehlerquellen zusammen, auf die wir keinen Einfluss nehmen konnten. Aber auch wenn diese Ergebnisse nicht für einen deutschland- oder gar weltweiten Vergleich geeignet sind, war es für unser Zentrum durchaus von Interesse, wie viele Patienten von bestimmten Merkmalen (heiße/kalte

Knoten) betroffen waren. Auch, dass in keinem der Fälle eine Malignität nachzuweisen war, war ein erfreuliches Ergebnis.

Als letzten Punkt seien da noch die Lebens- und Ernährungsgewohnheiten unserer Probanden zu nennen. Diese Kriterien wurden zwar bei der Anamneseerhebung abgefragt und dokumentiert, jedoch sind diese Punkte nicht in die Auswertungen miteinbezogen worden. Primär sollte die Frage nach der Häufigkeit von Schilddrüsenveränderungen beantwortet werden und nicht, was die individuellen Einflussfaktoren für z.B. die Schilddrüsenvergrößerungen der jeweiligen Patienten sind. Im Nachhinein wäre es interessant zu wissen gewesen, inwiefern die Ernährungsgewohnheiten (jodhaltige Lebensmittel wie Seefisch oder Jodsalz oder aber die Häufigkeit des Verzehrs strumigener Substanzen wie Kohl oder Soja) und der Nikotinkonsum, der ja in verschiedenen Studien einen Einfluss auf die Schilddrüsengröße aufgezeigt hat [Barrère et al. 2000], [Farahati et al. 2006], bei unseren Patienten eine Rolle gespielt hätten. Weitere Untersuchungen, bzw. Auswertungen zu diesen Zusammenhängen könnten jedoch auch als Ansatz für eine weitere Arbeit dienen.

Trotz dieser Kritikpunkte sind die Hauptergebnisse und -aussagen der vorliegenden Arbeit, nämlich dass ein sehr hoher Prozentsatz von pathologischen Schilddrüsenveränderungen, insbesondere knotigen Veränderungen, betroffen ist, durchaus aussagekräftig und für den (inter-)nationalen Vergleich geeignet.

Fazit

Der Anteil an pathologischen Schilddrüsenveränderungen in der vorliegenden Arbeit hat das erwartete Ergebnis weit übertroffen. Dieses ist nicht zuletzt auf die stetig verbesserten technischen Methoden und den von uns verwendeten 13 MHz Ultraschallkopf zurückzuführen. Aber auch andere Studien aus den letzten Jahren haben gezeigt, dass die Folgen der jahrelangen Jodminderversorgung, besonders bei älteren Menschen, aber auch in der jüngeren Bevölkerung noch weit verbreitet sind

[Becker et al. 1999], [Reiners et al. 2004]. In diesem Zusammenhang sollte man die Art und Weise der Jodprophylaxe in Deutschland nochmals überdenken. Eine freiwillige Substitution von Jod scheint nicht immer ausreichend zu sein. Bestimmte Gruppen (Schwangere, Stillende, evtl. Raucher, Übergewichtige oder Veganer) unterliegen einem erhöhten individuellen Bedarf, der häufig nicht ausreichend gedeckt wird. Da der Jodmangel neben den weitverbreiteten Erkrankungen wie Knoten und/oder Strumen auch noch andere ernst zunehmende Folgen, wie z.B. Spontanaborte, mentale Retardierung oder gar Kretinismus haben kann, sollte die Diskussion über eine staatliche Einführung einer Jodsubstitution neu entfacht werden. Die Befürchtung, dass dadurch ein erhöhtes Auftreten anderer Schilddrüsenerkrankungen wie Hyperthyreosen bedingt wird, ist zwar berechtigt, jedoch konnten diverse Studien nachweisen, dass dieses ein transientes Problem darstellt. Auch ein erwarteter Shift im Karzinomtyp von papillär zu follikulär bleibt abzuwarten.

5. Zusammenfassung

Bei unseren Untersuchungen mit einem hochauflösenden 13 MHz Ultraschallkopf wurden bei 70 % der Probanden pathologische Schilddrüsenbefunde erhoben, welches ein erwartetes vergleichbares Ergebnis mit der Papillon Studie (7,5 MHz Ultraschall) von 33 % bei weitem übertrifft.

Im Einzelnen konnten bei uns Schilddrüsenknoten in 68 % der Fälle detektiert werden. Frauen waren dabei signifikant häufiger betroffen als Männer und es konnte eine Zunahme mit dem Alter beobachtet werden. Der Großteil der Knoten (53 %) wies jedoch eine Größe kleiner 5 mm auf und bedurfte außer einer regelmäßigen sonographischen Kontrolle keiner weiteren Abklärung. Bei Knoten, die einer weiteren Diagnostik wie Szintigraphie und/oder Feinnadelpunktion unterlaufen sind, konnten in unserem Kollektiv bis zum Ende der Studie keine malignen Entartungen festgestellt werden. Es konnten jedoch in 4 Fällen Schilddrüsenautonomien nachgewiesen werden. Der Anteil der Strumen war mit 17 % vergleichbar mit den Ergebnissen der Papillon Studie (18,8 %). Auch hier stieg der Anteil der Strumen im höheren Lebensalter an und ebenso wie bei Papillon waren Männer häufiger betroffen als Frauen. Ein positiver Zusammenhang zwischen Schilddrüsengröße und Body Mass Index war ebenfalls zu verzeichnen. Zudem gab es eine negative Korrelation zwischen Schilddrüsengröße und TSH-Wert. Trotz des sehr hohen Anteils an pathologischen Schilddrüsenbefunden in der Sonographie war die Anzahl der Schilddrüsenfunktionsstörungen mit 4 % gering.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen ebenso wie vorausgegangene Studien, z.B. Papillon oder Becker et al. (1999), dass die Folgen der jahrelangen Minderversorgung mit Jod in der Bevölkerung noch weit verbreitet sind. Folglich sollte die Freiwilligkeit der Jodprophylaxe nochmals überdacht werden. Vielleicht sollte doch eine generelle, staatliche Jodsubstitution, wie es bereits in vielen Ländern der Fall ist, eingeführt werden, damit eine ausreichende Versorgung für alle, gerade aber auch für Gruppen mit erhöhtem Bedarf, z.B. Schwangere, Stillende, Veganer oder Raucher, gewährleistet ist und somit die Anzahl der Schilddrüsenerkrankungen auch in Zukunft noch reduziert werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- **Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Atri A** 2004 Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 14:953-958
- **Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, Hercberg S** 2000 Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol* 52:273-278
- **Becker D, Lohner W, Martus P, Hahn EG** 1999 Farbdopplersonographische Detektion von fokalen Schilddrüsenautonomien. *Ultraschall in Med* 20:41-46
- **Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL** 1987 Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:273-280
- **Blank W und Braun B** 2008 Sonografie der Schilddrüse – Teil 2: Schilddrüsenentzündungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Interventionen. *Ultraschall in Med* 29:128-155
- **Blank W und Braun B** 2007 Sonografie der Schilddrüse. Teil 1 – Untersuchungstechnik, Normalbefund, Struma diffusa und Struma nodosa. *Ultraschall in Med* 28:554-575
- **Bleichrodt N, Born MP** 1994 A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury JB (ed) *The damaged brain of iodine deficiency*. (Cognizant Communication, New York S. 195-200)
- **Brander AEE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM** 2000 Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: A 5-year follow-up. *Radiology* 215:801-806
- **Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mouroou MY** 1994 Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med.* 13:87-90

- **Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC** 1981 Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch. Med. Wschr.* 106:1338-1340
- **Bürigi H, Supersaxo Z, Selz B** 1990 Iodine deficiency diseases in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: review with some new goiter prevalence data. *Acta Endocrinol (Copenh)* 123:577-590
- **Cooper DS** 2003 Hyperthyroidism. *Lancet* 362:459-468
- **Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J** 2006 Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surg Oncol* 15:33-42
- **Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.** 2008 Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: Jod. Von der Homepage: <http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=4&page=2>
- **Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.)** 2003 Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik. http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild_diagn.php?navId=53
- **Dunn JT** 2001 Guest editorial: Correcting Iodine deficiency is more than just spreading around a lot of Iodine. *Thyroid* 11:363-364
- **Dunn JT, Dunn AD** 2001 Update on intrathyroidal Iodine metabolism. *Thyroid* 11:407-414
- **Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G** 2007 Color flow doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 17:223-228
- **Erdoğan MF, Gursoy A, Erdoğan G** 2006 Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 65:767-771
- **Farahati J, Wegschneider K, Christ K, Gilman E, Oing W** 2006 Gender-specific determinants of goiter. *Biol Trace Elem Res* 113:223-230
- **Farahati J, Geling M, Mäder U, Mörtl M, Luster M, Müller JG, Flentje M, Reiners C** 2004 Changing trends of incidence and prognosis of thyroid

- carcinoma in Lower Franconia, Germany, from 1981 – 1995. *Thyroid* 14:141-147
- **Fehr-Merhof A, Flury R, Rüttimann S** 1999 Von der Hashimoto-Thyreoiditis zum B-Zell-Lymphom der Schilddrüse. *Schweiz Med Wochenschr* 129:883-889
 - **Feldt-Rasmussen U** 2001 Iodine and cancer. *Thyroid* 11:483-486
 - **Fleischmann A, Hardmeier T** 1999 Die autoptisch normale Schilddrüse: ein relativ seltener Befund. *Schweiz Med Wochenschr* 129:873-882
 - **Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN** 2005 Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 237:794-800
 - **Galvan G** 1993 Iodine supply and struma in Austria. *Acta Med Austriaca* 20:3-5
 - **Gharib H, Papini E** 2007 Thyroid nodules: clinical importance, assessment and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:707-735
 - **Gutekunst R, Magiera U, Teichert H-M** 1993 Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland *Med Klin* 88:525-528
 - **Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P** 1988 Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse. *Dtsch. med. Wschr* 113:1109-1112
 - **Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich H-J, Wood WG, Scriba PC** 1986 Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol (Copenh)* 112:494-501
 - **Gutekunst R, Smolarek H, Wächter W, Scriba PC** 1985 Strumaepidemiologie. *Dtsch. med. Wschr.* 110: 50-54
 - **Habermann J, Heinze HG, Horn K, Kantlehner R, Marschner I, Neumann J, Scriba PC** 1975 Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch. med. Wschr.* 100:1937-1945

- **Hampel R, Bennöhr G, Gordalla A, Below H** 2009 Jodidurie bei Erwachsenen in Deutschland 2005 im WHO-Zielbereich *Med Klin* 104:425-428
- **Hampel R, Kühlberg T, Zöllner H, Klinko D, Klein K, Pichmann E-G, Kramer A** 1996 Aktueller Stand der alimentären Iodversorgung in Deutschland. *Z Ernährungswiss* 35:2-5
- **Hampel R, Kühlberg T, Klein K, Jerichow J-U, Pichmann E-G, Clausen V, Schmidt I** 1995 Strumaprävalenz in Deutschland größer als bisher angenommen. *Med Klin* 90:324-329
- **Hegedüs L** 2004 The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764-1771
- **Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen JM** 1983 The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 56:260-263
- **Heinisch M, Kumnig G, Asböck D, Mikosch P, Gallowitsch H-J, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O, Lind P** 2002 Goiter prevalence and urinary iodide excretion in a formerly iodine-deficient region after introduction of statutory iodization of common salt. *Thyroid* 12: 809-814
- **Hetzel BS, Dunn JT** 1989 The iodine deficiency disorders: Their nature and prevention. *Annu Rev Nutr* 9:21-38
- **Hintze G, Windeler J, Baumert J, Stein H, Kobberling J** 1991 Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices. *Acta Endocrinol (Copenh)* 124: 12-18
- **Hölzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J, Stewart AK, Hundahl SA for the U.S. and German Thyroid Cancer Group** 2000 Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. *Cancer* 89:192-201
- **Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR** 1998 A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 83:2638-2648

- **Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M, Murata N, Morita S, Kobayashi K, Miyauchi A** 2007 Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological and histological findings. *Thyroid* 17:1269-1276
- **Kang HW, No JH, Chung JH, Min Y-K, Lee M-S, Lee M-K, Yang JH, Kim K-W** 2004 Prevalence, Clinical and Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Incidentalomas. *Thyroid* 14:29-33
- **Laurberg P, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S** 2001 Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 11:457-469
- **Lind P, Kumnig G, Heinisch M, Igerc I, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O, Aigner H** 2002 Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 12:903-907
- **Lüllmann-Rauch R** 2009 Schilddrüse. In: Lüllmann-Rauch R (Hrsg) Endokrine Organe. Thieme, Stuttgart (Histologie, 3., überarbeitete Auflage S. 434)
- **Manz F, Böhmer T, Gärtner R, Grossklaus R, Klett M, Schneider R** 2002 Quantification of iodine supply: representative data on intake and urinary excretion from the German population in 1996. *Ann Nutr Metab* 46:128-138
- **Maravall FJ, Gómez-Arnáiz N, Gumá A, Abós R, Soler J, Gómez JM** 2004 Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population. *Horm. Metab. Res.* 36:645-649
- **Marine D, Kimball OP** 1920 Prevention of simple goiter in man. *Arch Intern Med* 25:661-672
- **Meng W, Scriba PC** 2002 Jodversorgung in Deutschland. *Dtsch. Ärzteblatt* 99:2560-2564
- **Mittra ES, Niederkohr RD, Rodriguez C, El-Maghraby T, McDougall IR** 2008 Uncommon causes of thyrotoxicosis. *J Nucl Med* 49:265-278
- **Mu L, Derun L, Chengyi Q, Peiyong Z, Qidong Q, Chunde Z, Qingzhen J, Huaixing W, Eastman CJ, Boyages SC, Collins JK, Jupp JJ, Maberly GF** 1987

- Endemic goiter in Central China caused by excessive iodine intake. *Lancet* 1:257-259
- **Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM** 2002 Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1941-1946
 - **Pfannenstiel P, Hotze L-A, Saller B** 1999 Anatomie der Schilddrüse. In: Berlin H (Hrsg.) Pathophysiologische Grundlagen. Berliner Med. Verl.-Anst., Berlin (Schilddrüsenerkrankungen Diagnose und Therapie, 4. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage, S. 21-23)
 - **Pfannenstiel P, Hotze L-A, Saller B** 1999 Physiologie der Schilddrüse. In: Berlin H (Hrsg.) Pathophysiologische Grundlagen. Berliner Med. Verl.-Anst., Berlin (Schilddrüsenerkrankungen Diagnose und Therapie, 4. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage, S.23-36)
 - **Pfannenstiel P, Hotze L-A, Saller B** 1999 In-vivo-Diagnostik. In: Berlin H (Hrsg.) Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen. Berliner Med. Verl.-Anst., Berlin (Schilddrüsenerkrankungen Diagnose und Therapie, 4. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage, S.86-99 und 111-113)
 - **Pfannenstiel P, Hotze L-A, Saller B** 1999 Hypothyreose. In: Berlin H (Hrsg.) Schilddrüsenerkrankungen. Berliner Med. Verl.-Anst., Berlin (Schilddrüsenerkrankungen Diagnose und Therapie, 4. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage, S.247-250)
 - **Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A** 1998 Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 138:41-46
 - **Reincke M, Gain T, Bottermann P** 2004 Schilddrüsenerkrankungen . In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hrsg.) Endokrine Erkrankungen. Urban & Fischer Verlag München, Jena (Innere Medizin, 5., vollständig überarbeitete Auflage, S. 1450-1476)

- **Reiners C, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U** 2005 Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologie* 11:11-19
- **Reiners C, Wegschneider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger P-M** 2004 Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: Ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 14:926-932
- **Reiners C, Schumm-Draeger P-M, Geling M, Mastbaum C, Schönberger J, Laue-Savic A, Hackethal K, Hampel R, Heinken U, Kullak W, Linke R, Uhde W** 2003 Schilddrüsenultraschallscreening (Initiative Papillon) *Internist* 44:412-419
- **Röher H-D, Schulte K-M** 2006 Physiologie der Schilddrüse. In: Siewert JR (Hrsg) Schilddrüse. Springer, Berlin Heidelberg New York (Chirurgie, 8., komplett überarbeitete Auflage, S. 501)
- **Ross DS** 2002 Editorial: Nonpalpabel Thyroid Nodules – Managing an Epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1938-1940
- **Schiebler TH, Schmidt W, Arnold G, Beier HM, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann H-J, Kühnel W, Steiniger B, Winckler J, van der Zypen E, Zilles K** 2002 Organe des Halses. In: Schiebeler TH, Schmidt W (Hrsg) Kopf und Hals. Springer, Berlin Heidelberg New York (Anatomie, 8. Auflage, S.456-458)
- **Schlögl S, Werner E, Lassmann M, Terekhova J, Muffert S, Seybold S, Reiners C** 2001 The use of three-dimensional ultrasound for thyroid volumetry. *Thyroid* 11:569-574
- **Schmid KW, Sheu S-Y, Görges R, Ensinger C, Tötsch M** 2003 Tumoren der Schilddrüse. *Pathologie* 24:357-372
- **Schmid KW** 1997 Knoten in der Schilddrüse – Differentialdiagnostische Leitlinien. *Pathologie* 18:301-312
- **Schneider AB, Bekerman C, Leland J, Rosengarten J, Hyun H, Collins B, Shore-Freedman E, Gierlowski TC** 1997 Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: Comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4020-4027

-
- **Schumm-Draeger P-M, Müller O-A** 2003 Hyperthyreose – Der konkrete Fall, Diagnostik der Hyperthyreose, Therapie der Hyperthyreose. *Dtsch. med. Wschr.* 128:495-502
 - **Sheu S-Y, Schmid KW** 2003 Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen. *Pathologie* 24:339-347
 - **Simeone JF, Daniels GH, Mueller PR, Maloof F, Van Sonnenberg E, Hall DA, O'Connell RS, Ferrucci JT jr, Wittenberg J** 1982 High-resolution real-time sonography of the thyroid. *Radiology* 145:431-435
 - **Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, Vidor G, Braverman LE, Medeiros-Net G** 1998 Iodine-Induced Hyperthyroidism: Occurrence and Epidemiology. *Thyroid* 8:83-100
 - **Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y** 1975 "Endemic coast goiter" in Hokkaido, Japan. *Acta Endocrinol* 50:161-176
 - **Tan GH, Gharib H** 1997 Thyroid Incidentalomas: Management Approaches to Nonpalpable Nodules Discovered Incidentally on Thyroid Imaging. *Ann Intern Med* 126:226-231
 - **Takami HE, Miyabe R, Kameyama K** 2008 Hashimoto's thyroiditis. *World J Surg* 32:688-692
 - **Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C** 2006 Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 354:2783-2792
 - **Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkötter K-P, Völzke H** 2007 Jodversorgung in Deutschland - Ergebnisse des Jodmonitorings im Kinder und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 50:744-749
 - **Toft AD** 2001 Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 345:512-516
 - **Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G** 1995 Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 5:273-276

- **Varo P, Saari E, Paaso A, Koivistoinen P** 1982 Iodine in Finnish foods. *Internat J Vit Nutr Res* 52:80-89
- **Vitti P** 2007 Iodine deficiency disorders. *UpToDate* Version 15.3 <http://www.uptodate.com/contents/iodine-deficiency-disorders>
- **Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W** 2003 The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 13:803-810
- **Voigt K** 2001 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System. In: Klinke R und Silbernagel S (Hrsg.) Endokrines-System. Thieme, Stuttgart New York (Lehrbuch der Physiologie, 4. korrigierte Auflage, S. 480-481)
- **Wahl R, Pilz-Mittenburg KW, Heer W, Kallee E** 1995 Iodgehalt in der Nahrung und Ausscheidung von Iod im Harn. *Z Ernährungswiss* 34:269-276
- **Wang N, Xu Y, Ge C, Guo R, Guo K** 2006 Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma. *Head Neck* 28:1077-1083
- **Weetmann AP** 2000 Grave's disease. *N Engl J* 343:1236-1248
- **WHO** de Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H (Editors) 2004 Iodine status worldwide WHO - Global Database on Iodine Deficiency *Department of Nutrition for Health and Development, World Health Organization, Geneva*
- **Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W** 1977 Thyroid cancer in iodide rich area: A histopathological study. *Cancer* 39:215-222

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DIT	diiodinierte Tyrosylreste
ECLIA	ElektroChemiLumineszenz-ImmunoAssay
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
et al.	et alii (= und andere)
Fa	Firma
FNP	Feinnadelpunktion
fT3	Freies Trijodthyronin
fT4	Freies Tetrajodthyronin (=Thyroxin)
Go	Golgi-Apparat
HLA-B	Humanes Leukozyten Antigen (Spezifität B)
HLA-DR	Humanes Leukozyten Antigen (Spezifität DR)
I ⁻	Jodid
IQ	Intelligenzquotient
K ⁺	Kalium

KHK	Koronare Herzkrankheit
kU	Kilo-Unit
L	Liter
lys	Lysosomen
m	männlich
MAK	Mikrosomale Antikörper
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
MIT	moniodinierte Tyrosylreste
ml	Milliliter
MPCH	Medizinisches PräventionsCentrum Hamburg
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
mU	Milli-Unit
N.	Nervus
Na ⁺	Natrium
NIS	Natrium/Jodid-Symporter
pmol	Picomol
rER	rauhes Endoplasmatisches Retikulum
SD	Schilddrüse
T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin (=Thyroxin)
Tg	Thyreoglobulin
Tg-AK	Thyreoglobulin Antikörper
tj	Tight junction

TPO	Thyroid Peroxidase
TPO-AK	Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (<u>T</u> hyroid <u>P</u> eroxidase)
TRAK	<u>T</u> SH <u>R</u> ezeptor <u>A</u> ntikörper
TRH	<u>T</u> hyreotropin- <u>R</u> eleasing- <u>H</u> ormon
TSH	<u>T</u> hyreoidea- <u>S</u> timulierendes <u>H</u> ormon
U	Unit
UKE	Universitätsklinik Eppendorf
V.	Vena
w	weiblich
WHO	World Health Organisation (= Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
^{99m}Tc	^{99m}Tc Technetium-Per technetat
%	Prozent

7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Jodstatus weltweit [modifiziert nach de Benoist et al. (WHO) 2004].
- Abbildung 2: Blutversorgung der Schilddrüse von vorne [modifiziert nach Schiebler et al. 2002].
- Abbildung 3: Mikroskopischer Aufbau der Schilddrüse [modifiziert nach Schiebler et al. 2002].
- Abbildung 4: Jodaufnahme und Hormonsynthese (T3, T4) im Thyreozyten [modifiziert nach Lüllmann-Rauch 2009].
- Abbildung 5: Regulation der Schilddrüsenhormonausschüttung [modifiziert nach Röher und Schulte 2006].
- Abbildung 6: Sonographie Schilddrüse a) Normalbefund, b) verkalkter Schilddrüsenknoten mit dorsaler Schallauslöschung, c) echoarmer und echoreicher Schilddrüsenknoten nebeneinander in einem Schilddrüsenlappen und d) großer echoreicher Schilddrüsenknoten (2,7 x 1,5 cm).
- Abbildung 7: Farbdoppleraufnahme eines Schilddrüsenknotens mit a) peripherer Vaskularisation und b) zentraler und peripherer Vaskularisation.
- Abbildung 8: Schilddrüsenszintigraphie a) normaler Tc-Uptake, b) hypofunktionaler „kalter“ Knoten, c) hyperfunktioneller „heißer“ Knoten (unifokale Autonomie) und d) erhöhter Tc-Uptake bei Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow [modifiziert nach Pfannenstiel et al. 1999].
- Abbildung 9: a) Das Verhältnis zwischen Struma, Knoten und Schilddrüsengesunden im Gesamtkollektiv, b) Das Verhältnis zwischen Struma, Knoten und schilddrüsengesunden Frauen und c) Das Verhältnis zwischen Struma, Knoten und schilddrüsengesunden Männern.

Abbildung 10: Die Prävalenz von Struma, Knoten und schilddrüsengesunden Frauen und Männern je Altersklasse.

Abbildung 11: Zeigt den Anstieg der Schilddrüsenknotenentstehung mit dem Alter für Frauen, Männer und das Gesamtkollektiv.

Abbildung 12: Prozentsatz der verschiedenen Knotengrößen insgesamt, geschlechterspezifisch und in Altersgruppen unterteilt.

Abbildung 13: Zeigt die prozentuale Zunahme der Knoten a) < 5 mm, b) zwischen 5 und 10 mm und c) > 10 mm mit dem Alter für Männer, Frauen und das Gesamtkollektiv.

Abbildung 14: Die Kombination verschiedener Knoten insgesamt und geschlechterspezifisch in Prozent.

Abbildung 15: Zeigt den Anstieg der mittleren Schilddrüsengrößen mit dem Alter für Frauen, Männer und das Gesamtkollektiv.

Abbildung 16: Boxplots Schilddrüsengröße für die einzelnen Altersgruppen und nach Geschlecht getrennt.

Abbildung 17: Boxplots für die BMI Verteilung der einzelnen Altersgruppen und nach Geschlecht getrennt.

Abbildung 18: Zeigt den Zusammenhang zwischen Schilddrüsengröße und BMI.

Abbildung 19: Boxplot TSH je Altersgruppe und Geschlecht getrennt.

Abbildung 20: Zeigt das Verhältnis zwischen Schilddrüsengröße und TSH-Wert.

7.3 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Altersverteilung der Frauen und Männer des Kollektivs.
- Tabelle 2: Die Anzahl der Frauen und Männer in den unterschiedlichen Altersstufen absolut und relativ.
- Tabelle 3: Die Verteilung der Schilddrüsengrößen insgesamt, geschlechterspezifisch und in unterschiedlichen Altersklassen.
- Tabelle 4: Zeigt die minimalen, maximalen und mittleren BMI-Werte für Männer und Frauen je Altersstufe und des Gesamtkollektivs.
- Tabelle 5: Zeigt die minimalen, maximalen und mittleren TSH-Werte und Standardabweichungen pro Geschlecht und Altersgruppe, sowie die Anzahl der erniedrigten oder erhöhten TSH-Werte in Prozent.
- Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse der Papillon Studie mit den Ergebnissen des MPCHs.
- Tabelle 7: Schilddrüsendysfunktionen im Vergleich Papillon Studie (Subgruppe) und MPCH Daten.

7.4 Veröffentlichungen

Teile der Arbeit wurden 2007 in Form eines Posters mit dem Titel „Prevalence of Thyroid Nodules with High Frequency (13 MHz) Ultrasound examination“ unter meiner Mitarbeit auf dem EUROSON Ultraschall Kongress in Leipzig (19th Congress of EFSUMB) veröffentlicht.

Desweiteren wurde 2009 ein Artikel zu der vorliegenden Arbeit in einem internationalen Journal publiziert:

Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM (2009) Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 39(8):699-706

7.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med Bamberger für die Bereitstellung des Themas und seine stets freundliche und offene Art und natürlich Frau Dr. med Sabine Guth für die super liebe Betreuung, ihre stets positiven und motivierenden Worte gerade in Zeiten, in denen man am liebsten alles hingeschmissen hätte.

Bedanken möchte ich mich auch bei den übrigen Mitarbeitern des MPCH für ihre Mithilfe bei der Datenerhebung und dafür, dass sie mich immer freundlich willkommen heißen haben.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Galach für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken ohne die ich es wirklich schwer gehabt hätte.

Danke an die Probanden für Überlassung der Daten und die Mitarbeit bei der Rücksendung der externen Untersuchungsergebnisse.

Und nicht zu vergessen 1000 Dank an Alexander und meine Hamburger Mädels Nina und Petra für den seelischen Beistand, die unendlich große Motivation, fürs Zuhören, Aushalten und da sein. Danke!

7.6 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf hier nicht angezeigt

7.7 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr der Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Datum und Unterschrift: