

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Untersuchung zum Langzeit-Verlauf von Schilddrüsenknoten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julia Katharina Pronath

aus

Burglengenfeld

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Roland Gärtner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Knösel
Priv. Doz. Dr. Walter Koch
Mitbetreuung durch promovierten Mitarbeiter: -

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2013

INHALTSVERZEICHNIS

A	EINLEITUNG	5
B	GRUNDLAGEN	6
I	Definition und Pathogenese von Schilddrüsenknoten	6
II	Definition und Pathogenese der chronischen Autoimmunthyreoiditis	10
III	Zusammenhang Struma – Mammakarzinom	11
IV	Allgemeine Therapiekonzepte benigner Schilddrüsenknoten	12
C	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	14
D	METHODIK	15
I	Patientengut	15
1	Suchverfahren, Ein- und Ausschlusskriterien	15
2	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten	17
3	Anzahl und Beobachtungszeitraum der Schilddrüsenknoten	18
4	Lebensraum der Patienten und Status der Jodidversorgung	18
II	Diagnostik	19
1	Anamnese und klinische Untersuchung	19
2	Sonographie	19
3	Labor	25
4	Szintigraphie	26
5	Feinnadelaspiration	26
III	Therapie	26
IV	Auswertung	27
1	Retrospektive Studie	27
2	Statistische Analyse	28
E	ERGEBNISSE	30
I	Ergebnisse nach Therapieform und Diagnose	30
II	Ergebnisse nach Echogenität	39
III	Ergebnisse nach Perfusionstyp	40
IV	Ergebnisse nach Beobachtungszeitraum	42
V	Ergebnisse nach Operationsstatus der Schilddrüse	43
VI	Ergebnisse nach Geschlecht	44

VII Ergebnisse nach Alter des Patienten	46
VIII Ergebnisse zur Prävalenz des Mammakarzinoms bei Frauen mit benignen Schilddrüsenknoten.....	47
F DISKUSSION	47
I Diskussion der Methodik	47
1 Patientengut.....	47
2 Sonographie, Szintigraphie und Feinnadelaspiration	48
3 Therapie	50
4 Auswertung	51
II Diskussion der Ergebnisse	52
1 Vergleich von Einflussfaktoren und Vorhersageparametern in Studien mit Langzeit-Verlauf	53
(1) Knotencharakteristikum: Echogenität	54
(2) Knotencharakteristikum: Perfusion	56
(3) Knotencharakteristikum: Beobachtungszeitraum	56
(4) Knotencharakteristikum: Operationsstatus der Schilddrüse	57
(5) Knotencharakteristikum: Funktionslage	57
(6) Patientencharakteristikum: Geschlecht.....	58
(7) Patientencharakteristikum: Alter der Patienten.....	59
2 Unbehandelte Knoten	60
3 Schilddrüsenknoten unter unterschiedlichen Therapieformen	63
4 Schilddrüsenknoten bei Autoimmunthyreoiditis	68
5 Diskussion der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Struma und Mammakarzinom	69
G ZUSAMMENFASSUNG	74
H ABBILDUNGSVERZEICHNIS	76
I TABELLENVERZEICHNIS.....	76
J LITERATURVERZEICHNIS.....	79
K DANKSAGUNG	87

A EINLEITUNG

Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten in Jodmangelgebieten ist hoch. Verglichen mit der Situation in den 90er Jahren [77] hat sich die Jodversorgung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland in den letzten Jahren verbessert [56]. Dennoch weisen Schilddrüsenknoten mit einem Durchmesser von über 1 cm in einer Studie in Deutschland eine Prävalenz von 20,2% [111] auf. Studien in europäischen Nachbarländern wie Frankreich oder Italien verzeichnen eine Prävalenz von 34,7% bzw. 33,1% [17, 5].

Mit ca. 95 000 Operationen jährlich zählen Eingriffe an der Schilddrüse zu den häufigsten Operationen in Deutschland [108]. Oftmals wird wegen Schilddrüsenknoten operiert.

Demgegenüber stehen medikamentöse Therapien der Schilddrüsenknoten, die im Laufe der Zeit in Forschung und Praxis einen Wandel erfuhren. Ältere Studien beleuchteten das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten unter TSH-suppressiver Levothyroxin-Therapie über einen Zeitraum von 6 Monaten bis hin zu 1,5-2 Jahren [21, 51, 73, 75, 88, 113, 117]. Untragbare Nebenwirkungen wie Osteoporose und Vorhofflimmern [7, 40, 92, 105] führten dazu, die TSH-suppressive Therapie zu verlassen.

Fortan beschäftigten sich nur wenige Studien mit dem Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten unter leicht TSH-suppressiver Therapie, Jodid-Therapie oder kombinierten, d.h. aus Levothyroxin und Jodid bestehenden, Therapieformen [53, 69]. Auch hier lag die Follow up-Zeit lediglich bei 12 Monaten.

Erst in den letzten Jahren begann sich die Aufmerksamkeit auf den Langzeit-Verlauf unbehandelter Schilddrüsenknoten zu richten [2, 10, 31, 67].

Somit liegen bislang nur wenige Studien vor, die sich der Frage des Langzeit-Verlaufs unbehandelter und insbesondere behandelter Schilddrüsenknoten [87] widmeten.

B GRUNDLAGEN

I Definition und Pathogenese von Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten können einzeln oder multipel in der Schilddrüse auftreten. Eine Einteilung kann unter pathologisch-anatomischen, sonomorphologischen und funktionellen Aspekten erfolgen.

Bei Schilddrüsenknoten können pathologisch-anatomisch Zysten, Pseudo- oder Kolloid-Knoten, echte Adenome sowie Malignome und fokale Entzündungen unterschieden werden, wobei Zysten und Kolloidknoten mit ca. 80% am häufigsten sind [13].

Die Pseudo- oder Kolloidknoten sind benigne. Häufig weisen sie regressive Veränderungen auf. Sonomorphologisch können sie sich echoarm, echogleich oder echoreich im Vergleich zum übrigen Schilddrüsengewebe darstellen. Bei hochgradigen regressiven Veränderungen besitzen sie keine funktionelle Aktivität, ansonsten sind sie funktionell indifferent [13].

Schilddrüsenadenome sind benigne epitheliale Neubildungen, die in der Mehrzahl der Fälle hormonell aktiv sind. Je nach mikro- oder makrofollikulärem Aufbau zeigen sich die Schilddrüsenadenome sonomorphologisch echoarm oder echoreich [13].

Die Einteilung nach Funktionalität richtet sich nach dem Speicherverhalten der Schilddrüsenknoten in der Szintigraphie. Schilddrüsenknoten mit einer im Vergleich zum umliegenden Schilddrüsengewebe verminderten Speicherung des Radionuklids werden als kalte Knoten bezeichnet. Mehrspeichernde Knoten nennt man warme bzw. heiße Knoten. Bei Schilddrüsenknoten, deren maximaler Durchmesser ≤ 1 cm ist, lässt sich in der Schilddrüsenszintigraphie häufig kein Korrelat finden.

Mit 85% machen kalte Knoten den größten Teil der Schilddrüsenknoten aus. In etwa 10% der Fälle weisen die Knoten ein normales Speicherverhalten auf. Lediglich 5% aller Knoten sind heiße Knoten [65].

Wie bereits angedeutet, lässt sich vom funktionellen Erscheinungsbild eines Knotens nicht ohne Weiteres auf das morphologische schließen – auch nicht umgekehrt: hinter einem kalten Knoten kann sich sowohl ein Kolloidknoten als auch ein Schilddrüsenkarzinom verbergen. Ein follikuläres Adenom kann sich in der Szintigraphie kalt, heiß oder indifferent darstellen [64].

Dennoch kann generell davon ausgegangen werden, dass heiße Schilddrüsenknoten benigne sind. Kalte Schilddrüsenknoten sind meist ebenfalls benigne, in seltenen Fällen maligne.

Eine genaue histologisch-morphologische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome und anderer Schilddrüsentumoren kann sich an der Klassifikation der WHO wie in Tabelle B.1 orientieren [25].

Tabelle B.1 Schilddrüsenkarzinome und -tumoren - histologische Klassifikation gemäß WHO 2004 [25]. Schilddrüsenadenome und verwandte Tumoren sind in dieser Darstellung nicht angeführt.

Einteilung	Tumoren
Schilddrüsenkarzinom	<p>papilläres Karzinom follikuläres Karzinom gering differenziertes Karzinom undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom Plattenepithelkarzinom Mukodermoidkarzinom sklerosierendes Mukodermoidkarzinom mit Eosinophilie muzinöses Karzinom gemischtes medulläres und Follikelzell-Karzinom Spindelzelltumor mit thymusähnlicher Differenzierung Karzinom mit thymusähnlicher Differenzierung</p>
andere Schilddrüsentumoren	<p>Teratom primäres Lymphom und Plasmozytom ektopisches Thymom Angiosarkom Tumoren der glatten Muskulatur periphere Nervenscheidentumoren Paragangliom solitärer fibröser Tumor Tumor der follikulären dextrischen Zellen Langerhans-Zell-Histiozytose Metastasen</p>

Weibliches Geschlecht gilt als Risikofaktor für Schilddrüsenknoten. Ergebnisse von Familien- und Zwillingsstudien legen nahe, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf die Entstehung einer Struma haben [16]. Außerdem konnten exogene Faktoren wie Jodmangel [118], Infektionen [37] sowie natürliche oder medikamentöse strumigene Substanzen wie beispielsweise Amiodaron [100] als Risikofaktoren für die Entstehung von Schilddrüsenknoten identifiziert werden. Rauchen begünstigt ebenfalls die Bildung von Schilddrüsenknoten [6].

Obwohl diese Risikofaktoren bekannt sind, sind die Pathomechanismen, die zur Entstehung von Schilddrüsenknoten führen, nicht geklärt. Zur Frage, wie Schilddrüsenknoten entstehen, gibt es mehrere Konzepte.

In Schilddrüsenkarzinomen konnte eine Monoklonalität der Zellen gefunden werden und auch 60% der benignen Schilddrüsenknoten wiesen eine Monoklonalität auf. Dies führte zur Annahme, dass Knoten ihren Ursprung in einer Vorläuferzelle haben, die durch eine somatische Mutation einen Proliferationsvorteil erlangt hat. [64].

Somatische Mutationen können beispielsweise Transport und Stoffwechsel von Jodid ebenso betreffen wie intrazelluläre Signalkaskaden. Somatische Mutationen können also unterschiedliche Gene betreffen und dementsprechend Morphologie und Funktionalität eines Schilddrüsenknotens bestimmen.

Je nach nachdem, ob eine Mutation im Gen des TSH-Rezeptors oder beispielsweise eine Mutation im RET-, BRAF- oder RAS-Gen stattgefunden hat, entsteht ein heißer Knoten oder ein papilläres Schilddrüsenkarzinom.

Das sog. Stammzellkonzept stellt einen neuen Erklärungsansatz zur Pathogenese von Schilddrüsenknoten dar:

In der Schilddrüse konnten adulte Stammzellen nachgewiesen werden, die ein Leben lang vorhanden sind. Sie sind undifferenziert und weisen eine niedrige Teilungsrate auf. Bei der Zellteilung einer adulten Stammzelle entstehen zwei Zellen – eine „Eigenkopie“ (sog. self-renewal) und eine Progenitorzelle. Die Progenitorzelle hat nicht nur einen höheren Differenzierungsgrad, sondern auch eine höhere Teilungsrate als die adulte Stammzelle. Die aus der Zellteilung der Progenitorzelle hervorgehenden Zellen differenzieren schließlich zu Schilddrüsenzellen.

Das Wachstum der undifferenzierten Stamm- und Progenitorzellen wird durch sog. Schutzzellen (engl. niches) kontrolliert. Durch die Schutzzellen werden die Stamm- und Progenitorzellen sowohl von pro-apoptischen als auch von proliferativen Faktoren abgeschirmt. Zudem verhindern die Schutzzellen, dass die Stamm- und Progenitorzellen unkontrolliert differenzieren. Geht die Kontrolle durch die Schutzzellen beispielsweise aufgrund der Induktion einer Apoptose verloren, so kommt es unter dem Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren zu einer starken Proliferation der Stammzellen und folglich der Progenitorzellen. Eine unvollständige Differenzierung dieser Progenitorzellen – beispielsweise bezüglich des Jodstoffwechsels – bei gleichzeitig hoher Teilungsrate könnte die Entstehung von kalten Schilddrüsenknoten erklären [26].

Laut Vassart et al. [107] werden sowohl Wachstum als auch Funktion der Schilddrüse durch TSH kontrolliert. Umstritten ist, ob TSH alleine einen mitogenen Effekt auf Schilddrüsenzellen besitzt. Cheung et al. konnten zeigen, dass sowohl TSH als auch IGF-I (insulin like growth factor I) notwendig waren, um ein Wachstum humanen Schilddrüsengewebes zu erreichen [20]. IGF-I wird auch von Schilddrüsenzellen selbst produziert [114]. Neben IGF-I zählen auch EGF (epidermal growth factor) und FGF (fibroblast growth factor) zu den wichtigen auto- und parakrin wirkenden Wachstumsfaktoren der Schilddrüse [48].

Eine wachstumsregulierende Wirkung hat auch Jodid selbst bzw. in Form von organischen Jodverbindungen, den Jodlipiden. Eine besondere Rolle spielen dabei die δ -Jodlactone. Dies sind Jodlipide, die – von einer Peroxidase katalysiert – durch Jodierung von $\Delta 5$ -ungesättigten Fettsäuren entstehen [9]. An einem ex vivo Modell isolierter Schilddrüsenfollikel vom Schwein konnte gezeigt werden, dass δ -Jodlactone Schilddrüsenzellen in ihrer Proliferation hemmen [29]. δ -Jodlactone wirken vermutlich auf die Phospholipase C vermittelte Signaltransduktion. Ist der intrathyroideale Jodgehalt – z.B. aufgrund einer Jodmangelsituation – erniedrigt, so entfällt auch die Bildung von Jodlipiden und somit die Wachstumshemmung. Die Folge ist eine verstärkte Proliferation der Schilddrüsenzellen. Gleichzeitig fehlt auch der pro-apoptische Effekt von Jodid bzw. δ -Jodlactonen, was die die Bildung von Schilddrüsenknoten und -strumen zusätzlich begünstigt [49].

Der früher stark ausgeprägte Jodmangel in Deutschland stellt somit eine mögliche Ursache für Schilddrüsenknoten und Strumen dar. Jodmangel wurde beispielsweise in einer Studie aus dem Jahr 1992 festgestellt. An fünf Universitäten war in Bayern an einem Kollektiv von 1040 Studenten und Universitätsangestellten (mittleres Alter 27,7 Jahre) die mittlere Jodausscheidung erhoben worden. Die mittlere Jodausscheidung betrug damals $70,7 \pm 42$ μg Jodid/g Kreatinin. Dies entsprach nach WHO-Definition einem Jodmangel Grad I (50 - 100 μg Jod/g Kreatinin)[77].

Nach der zunehmenden alimentären Jodsupplementierung wurde im Jahr 2005 deutschlandweit die Jodidausscheidung von 1538 gesunden 18- bis > 70-Jährigen untersucht. Die mediane Jodidurie lag bei 132 μg Jodid/l und somit im Zielbereich der WHO, die eine Jodidurie von 100 - 200 μg Jodid/l als Optimum definiert. Bei 64% der Studienteilnehmer betrug die Jodidausscheidung ≥ 100 μg Jodid/l, d.h. gemäß der WHO-Kriterien lag bei ihnen kein Jodmangel vor. 23% der Studienteilnehmer hatten einen

milden (50-99 µg Jodid/l) und 10% einen moderaten Jodmangel (20-49 µg Jodid/l). Bei 3% der Beteiligten wurde ein schwerer (< 20 µg Jodid/l) Jodmangel diagnostiziert. Eine Jodidurie von > 200 µg Jodid/l wurde bei 29% der untersuchten Personen festgestellt. Gemäß der WHO besteht somit kein Jodmangel bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland, da über 50% der Stichprobe eine Harnjodidkonzentration von $\geq 100 \mu\text{g I/l}$ und weniger als 20% der Stichprobe eine Harnjodidkonzentration von $< 50 \mu\text{g I/l}$ aufwiesen [56].

Laut Aufschlüsselung der Studienergebnisse nach Bundesländern wurde in Bayern eine mediane Jodidurie von $140 \mu\text{g I/l}$ festgestellt [56].

II Definition und Pathogenese der chronischen Autoimmunthyreoiditis

Die (chronische) Autoimmunthyreoiditis (AIT), die auch als chronische lymphozytäre Thyreoiditis oder Hashimoto-Thyreoiditis bezeichnet wird [86], weist in der Bevölkerung eine Prävalenz von 10% auf [103, 106]. Bevorzugt erkranken Frauen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr [103].

Die Autoimmunthyreoiditis ist klinisch gekennzeichnet durch eine schmerzlose Vergrößerung der Schilddrüse und hohe Konzentrationen an Schilddrüsen-Autoantikörpern, die vornehmlich gegen die Schilddrüsen-Peroxidase und gegen Thyreoglobulin gerichtet sind. Nach anfänglicher Euthyreose oder sogar vorübergehender Hyperthyreose entwickelt sich aufgrund einer zunehmenden Destruktion der Schilddrüse im Verlauf meist eine behandlungsbedürftige Hypothyreose [86].

Pathogenese und Ätiologie der Autoimmunthyreoiditis sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Wahrscheinlich sind im Rahmen einer Hashimoto-Thyreoiditis sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunabwehr am Autoimmungeschehen und der daraus resultierenden Destruktion der Schilddrüse beteiligt [86].

In den letzten Jahren wurden neben dem seit langem bekannten Gen HLA-DR 3 zunehmend weitere HLA-Gene sowie Gene der Immunregulation und Schilddrüsen-spezifische Gene identifiziert, die mit der Autoimmunthyreoiditis assoziiert sind. Neben einer genetischen Prädisposition spielen auch Umweltfaktoren eine wichtige ätiologische Rolle. So wird davon ausgegangen, dass bakterielle oder virale Infektionen – beispielsweise mit dem Hepatitis C-Virus – eine Autoimmunthyreoiditis triggern können. Auch Medikamente wie Amiodaron oder Interferon-alpha begünstigen eine Autoimmunthyreoiditis. Erwähnenswert ist, dass auch Jod – obgleich es für eine normale

Schilddrüsenfunktion unabdinglich ist – eine Autoimmunthyreoiditis induzieren kann, wenn die Jod-Supplementation in Jodmangelgebieten zu exzessiv erfolgt [32].

Sonomorphologisch zeigt sich die Schilddrüse bei einer Autoimmunthyreoiditis von inhomogener Echoarmut und meist klein, selten normal groß oder vergrößert. Initial lässt sich farbdopplersonographisch eine erhöhte Vaskularisation feststellen, die im weiteren Verlauf in eine verminderte Vaskularisation umschlägt [14].

Morphologisch stellt sich die Autoimmunthyreoiditis diffus oder nodulär dar. Einzelne Schilddrüsenknoten treten in 15-52%, multiple Knoten in 10-20% der Fälle auf [70, 30]. Die noduläre Form der Autoimmunthyreoiditis kann rein nodulär erscheinen oder in eine diffuse Form eingebettet sein [3].

Inwieweit sich Entzündung und Knotenbildung gegenseitig beeinflussen oder ob gar einer die Entstehung des anderen bedingt, ist unklar. Auch fehlt es an Untersuchungen zum Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten unter den Entzündungs-Bedingungen einer Autoimmunthyreoiditis.

Da sich im Patientengut der vorliegenden Arbeit auch Patienten mit Schilddrüsenknoten bei Autoimmunthyreoiditis befanden, konnte das Wachstumsverhalten dieser Schilddrüsenknoten ebenfalls analysiert werden.

III Zusammenhang Struma – Mammakarzinom

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Die Zahl der Neuerkrankungen weltweit wird auf 1.152.161 pro Jahr geschätzt [63]. Alleine in Deutschland erkranken jährlich 57.000 Frauen an Brustkrebs. Im Jahr 2004 lebten in Deutschland 386.500 Patientinnen, bei denen in den zehn Jahren zuvor die Diagnose eines Mammakarzinoms gestellt worden war (sog. 10-Jahres-Prävalenz). Dies entsprach 0,9% der weiblichen Bevölkerung in Deutschland [89].

Sowohl Brustkrebs als auch Schilddrüsenenerkrankungen stellen somit häufige Erkrankungen bei Frauen dar. Diese Tatsache gab bereits in der Vergangenheit Anlass zur Frage, ob möglicherweise ein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und funktionellen wie morphologischen Veränderungen der Schilddrüse besteht.

Die Frage, ob eine Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert ist, wird seit Jahren kontrovers diskutiert.

Einige Studien gehen davon aus, dass Hyperthyreoidismus mit einem erhöhten [15, 80] und Hypothyreoidismus mit einem erniedrigten [15, 24] Risiko einhergehen, an einem

Mammakarzinom zu erkranken. Laut Kuijpers et al. [66] dagegen ist das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln, bei Frauen mit Hypothyreoidismus erhöht. Andere Studien fanden bezüglich funktioneller Störungen der Schilddrüse und dem Auftreten von Brustkrebs überhaupt keinen Zusammenhang [62, 98].

In zahlreichen Studien wurden Patientinnen mit Mammakarzinom im Hinblick auf benigne morphologische Schilddrüsenerkrankungen untersucht.

Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Schilddrüsenerkrankungen wie Struma [95, 97], Schilddrüsenknoten [97] und Autoimmunthyreoiditis [44, 97] feststellen konnten, fanden andere Studien durchaus einen Zusammenhang.

Schilddrüsenerkrankungen allgemein traten bei Patientinnen mit Mammakarzinom in der Studie von Giani et al. signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Eine benigne Struma fand sich bei 27,4% der Brustkrebs-Patientinnen und nur bei 11% der Kontrollgruppe [50]. Bei den Brustkrebs-Patientinnen von Symth lag der Anteil an Strumen bei 41,5% [98]. Insbesondere noduläre Strumen sind mit einer Prävalenz von 43% bzw. 50% bei Brustkrebs-Patientinnen signifikant häufiger anzutreffen [52, 104].

Auch die Hashimoto-Thyreoiditis trat bei Brustkrebs-Patientinnen signifikant häufiger auf [50, 52, 61, 104], mitunter etwa doppelt so häufig wie in der Kontrollgruppe (37,7% versus 18,4% bzw. 35,7% versus 16,3%) [52, 61].

Bislang gingen allerdings nur wenige Studien von einem Kollektiv Schilddrüsenerkrankter Frauen aus, um zu ermitteln, wie häufig Brustkrebs bei Frauen auftritt, die benigne morphologische Schilddrüsenveränderungen haben, wie beispielsweise benigne Schilddrüsenknoten.

IV Allgemeine Therapiekonzepte benigner Schilddrüsenknoten

Die medikamentöse Therapie hat zum Ziel, einerseits Bildung neuer Schilddrüsenknoten zu verhindern und andererseits eine Größenkonstanz oder -reduktion bereits bestehender Schilddrüsenknoten zu erreichen. Letzteres soll die Patienten vor klinischen Symptomen wie Druckgefühl und Dyspnoe bewahren und ein Schilddrüsenkarzinom verhindern [85].

Kleine Schilddrüsenknoten (< 1 cm), Knoten ohne Anzeichen einer Größenprogredienz oder bereits lange bestehende, sich nicht verändernde Knoten können in regelmäßigen Verlaufskontrollen beobachtet werden und bedürfen nicht unbedingt einer Therapie [85]. Allerdings liegen bislang wenige Daten bezüglich des Spontanverlaufs von unbehandelten Schilddrüsenknoten vor.

Aufgrund seines Wachstum regulierenden Einflusses stellt Jodid einen wesentlichen Bestandteil in der Behandlung der euthyreoten Struma dar, insbesondere in Jodmangelgebieten. Die Dosis von 200 µg Jodid pro Tag entspricht dem täglichen Jodid-Bedarf eines Erwachsenen [27].

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse ist eine Jodid-Gabe kontraindiziert. Eine relevante Autonomie (Technetium-Uptake 2% im Suppressionszintigramm) stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar. Auch im Falle einer Hyperthyreose ist von einer Jodid-Gabe abzusehen. Eine weitere, allerdings sehr seltene Kontraindikation ist die Dermatitis herpetiformis Duhring [85].

Die Therapie mit Schilddrüsenhormonen basiert auf der Annahme, dass das verstärkte Wachstum der Schilddrüsenknoten von TSH abhängig sei und durch Gabe von Schilddrüsenhormonen der TSH-Spiegel in einem negativen Feedback-Mechanismus nach unten reguliert und so das Wachstum gebremst würde. Über Nebenwirkungen diesbezüglich wurde eingangs berichtet.

Auch eine kombinierte Therapie – bestehend aus Schilddrüsenhormon und Jodid – kommt zum Einsatz. Sie wird vor allem in der Rezidivprophylaxe nach subtotaler Thyreoidektomie durchgeführt.

C ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob benigne, funktionell inaktive Schilddrüsenknoten im Langzeit-Verlauf ihre Größe ändern und ob es einen prädiktiven Wert gibt, der das Wachstumsverhalten beeinflusst.

Die vorliegende retrospektive Untersuchung befasste sich daher mit dem Langzeit-Verlauf benignen, funktionell inaktiver Schilddrüsenknoten im Hinblick auf Größenänderung unter Berücksichtigung unterschiedlicher medikamentöser Therapien – Jodid-Therapie, Schilddrüsenhormon-Therapie oder kombinierte Therapie aus Jodid und Schilddrüsenhormon – sowie unbehandelter Verläufe.

Darüber hinaus erfolgte eine Analyse des Wachstumsverhaltens der benignen, funktionell inaktiven Schilddrüsenknoten in Abhängigkeit von

- Echogenität,
- Perfusion,
- Beobachtungszeitraum,
- Operationsstatus der Schilddrüse,
- Geschlecht der Patienten,
- Alter der Patienten
- gleichzeitigem Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis

Zusätzlich sollte im untersuchten Patientengut das Auftreten eines Mammakarzinoms berücksichtigt werden. Um Hinweise darauf zu erhalten, ob Frauen mit benignen Schilddrüsenknoten möglicherweise häufiger an Brustkrebs erkranken, wurden die Prävalenz des Mammakarzinoms in der weiblichen Allgemeinbevölkerung Deutschlands und die Prävalenz im eigenen – wenn auch verhältnismäßig kleinen – Patientengut miteinander verglichen.

Die 278 Schilddrüsenknoten der vorliegenden Arbeit stammten von 205 Patienten, die sich seit 3,5 Jahren oder länger in regelmäßigen Abständen in der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München zu Kontrolluntersuchungen vorstellten.

D METHODIK

I Patientengut

1 Suchverfahren, Ein- und Ausschlusskriterien

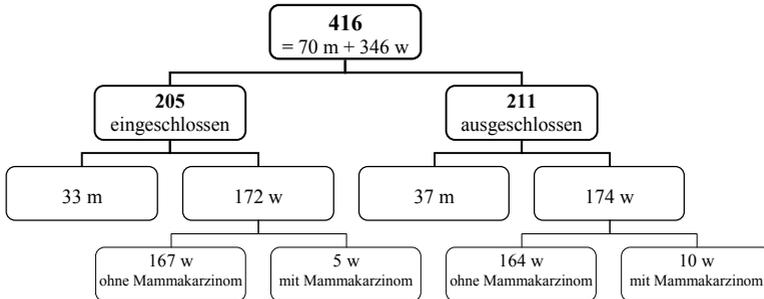
Zunächst wurden Computer-gestützt über den ICD 10-Code 4.02 „Euthyreote Struma“ alle Patienten ermittelt, die sich in den Jahren 2008 und 2009 in der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt zu Kontrolluntersuchungen vorgestellt hatten und bei denen von einer langjährigen Krankengeschichte ausgegangen werden konnte. Dies traf auf 416 Patienten – 70 Männer und 346 Frauen – zu. Anhand der Patientenakten wurde die Krankengeschichte zurückverfolgt und auf Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft (Tabelle D.1). Letztlich konnten 205 Patienten eingeschlossen werden (Abbildung D.1).

Tabelle D.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten mit Schilddrüsenknoten

Einschlusskriterien
Schilddrüsenknoten in normal großen oder vergrößerten Schilddrüsen (> 25 ml bei Männern, > 18 ml bei Frauen), wobei bei jedem einzelnen Schilddrüsenknoten mindestens eine der zwei Dimensionen, aus denen das Produkt gebildet wurde, $\geq 1,0$ cm
Benignität (teils mittels Feinnadelaspiration evaluiert)
funktionell inaktiv (meist mittels Szintigraphie evaluiert)
Euthyreose, d.h. TSH-Wert im Referenzbereich von 0,40 bis 4,0 μ U/ml
Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis mit Schilddrüsenknoten
Diagnose einer Rezidivstruma
Verlauf von mindestens 3,5 Jahren bei fehlender Therapie oder kontinuierlicher Therapie ohne Therapiewechsel
Ausschlusskriterien
Schilddrüsenknoten, bei denen sowohl die maximale Länge als auch die maximale Breite und maximale Dicke < 1,0 cm
Zysten
Malignität
funktionell relevante Autonomie
Hypo- oder Hyperthyreose
andere Schilddrüsenerkrankungen (z.B. Morbus Basedow)
endokrinologische, die Hypophyse betreffende Erkrankungen (z.B. Hypophysenadenom mit partieller Insuffizienz)
Schwangerschaft
mangelhafte Compliance
Therapiewechsel ohne langen zusammenhängenden Verlauf
Verläufe vor und nach einer Schilddrüsenoperation, außer Rezidivstruma
Einnahme strumigener Substanzen (z.B. Lithium)
Extrathyreoidales Malignom mit Chemo- und/oder Strahlentherapie
Sonderfälle (Fibrinkleber, Formalin)
Verlauf von weniger als 3,5 Jahren
lückenhafte Dokumentation

Bei allen Patientinnen mit der Diagnose „Euthyreote Struma“ wurde – unabhängig vom Einschluss zur Analyse der Schilddrüsenknoten – das Auftreten eines Mammakarzinoms bis zum letzten Untersuchungstermin im Jahre 2008, 2009 oder 2010 erfasst. Die Dokumentation bezüglich einer Brustkrebserkrankung beruhte teils auf anamnestischen Angaben der Patientinnen, teils auf vorgelegten Arztbriefen.

Abbildung D.1 Organigramm zu Patientenzahlen, Geschlechterverteilung und Mammakarzinom-Erkrankung.



m: männlich
w: weiblich

Dargestellt ist die ursprüngliche Patientenzahl mit der Diagnose „Euthyreote Struma“, die im Suchverfahren ermittelt worden war. Ein- und Ausschluss erfolgten gemäß der definierten Kriterien (Tabelle D.1). Bei allen Patientinnen mit der Diagnose „Euthyreote Struma“ wurde – unabhängig vom Einschluss zur Analyse der Schilddrüsenknoten – das Auftreten eines Mammakarzinoms bis zum letzten Untersuchungstermin im Jahre 2008, 2009 oder 2010 erfasst. Bei fünf Patientinnen mit Mammakarzinom konnten Schilddrüsenknoten in die Analyse zum Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten eingeschlossen werden. Dabei ging dem Erkrankungs- und Behandlungszeitpunkt des Mammakarzinoms ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum der Schilddrüsenknoten voraus oder die Therapie des Mammakarzinoms hatte sich auf die operative Behandlung ohne nachfolgende Chemo- und/oder Strahlentherapie beschränkt.

Anhand der dokumentierten Befunde und ausgedruckten Ultraschallbilder wurde der erste Patient bzw. der erste Schilddrüsenknoten eines Patienten retrospektiv am 07.04.1989 eingeschlossen. Das letzte Einschlussdatum stellte retrospektiv der 18.09.2006 dar.

Die Diagnose einer Rezidivstruma wurde bei 33 der 205 Patienten gestellt. Insgesamt wurden 42 Knoten eingeschlossen, die sich in Rezidivstrumen fanden.

2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

83,9% (N = 172) der 205 eingeschlossenen Patienten waren Frauen, 16,1% (N = 33) waren Männer. Auch in den einzelnen Therapiegruppen überwog die Anzahl der Frauen (Tabelle D.2).

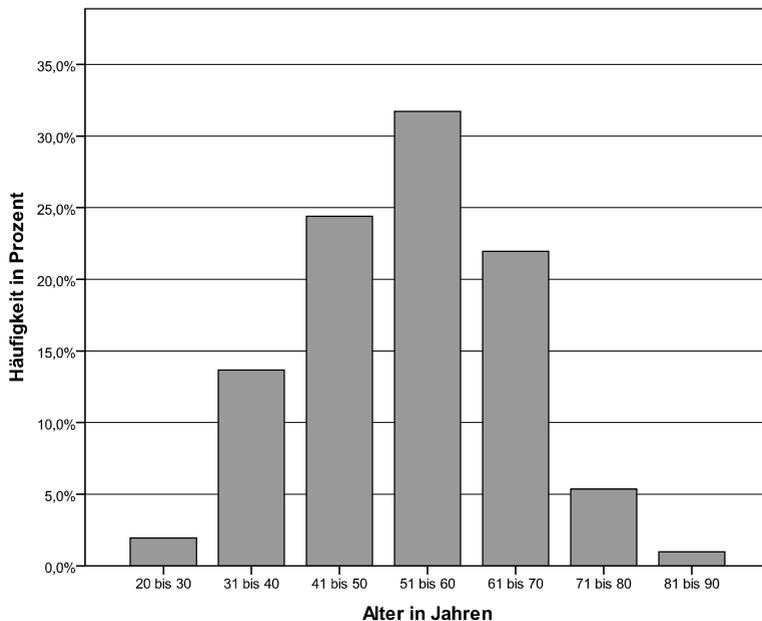
Tabelle D.2 Anzahl und Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses

	Anzahl der Patienten			Alter der Patienten in Jahren (Mittelwert ± SD)
	insgesamt	Männer	Frauen	
alle Patienten	205	33	172 [†]	53,1 ± 11,9
unbehandelt	47	8	39	56,9 ± 12,0
Jodid-Therapie	100	20	80	50,7 ± 11,4
SD-Hormon-Therapie	8	1	7	57,6 ± 18,2
Komb. Therapie	19	1	18	56,0 ± 8,9
bei AIT [†]	34	3	31	53,7 ± 11,6

[†] Zwei der Frauen mit Knoten sowohl in der unbehandelten Gruppe als auch in der Jodid-Therapie-Gruppe, eine Frau mit Knoten sowohl in der Jodid-Therapiegruppe als auch in der Autoimmunthyreoiditis-Gruppe

[†] bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie

Abbildung D.2 Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt des Einschluss



Zum Zeitpunkt als die Schilddrüsenknoten eingeschlossen wurden lag der Häufigkeitsgipfel der Altersverteilung bei $53,1 \pm 11,9$ Jahren (Tabelle D.2 und Abbildung D.2). Der jüngste Patient war 23 Jahre, der älteste Patient 83 Jahre alt. Die Altersverteilung in den einzelnen Therapiegruppen war in etwa gleich.

3 Anzahl und Beobachtungszeitraum der Schilddrüsenknoten

Eingeschlossen wurden 205 Patienten mit insgesamt 278 Referenzknoten (Tabelle D.3).

Tabelle D.3 Anzahl und Beobachtungszeitraum der Schilddrüsenknoten

	Anzahl der Knoten			Beobachtungszeitraum in Jahren (Mittelwert \pm SD)
	insgesamt	bei Männern	bei Frauen	
alle Knoten	278	47	231	$6,6 \pm 2,5$
unbehandelt	62	11	51	$6,6 \pm 2,1$
Jodid-Therapie	141	28	113	$7,0 \pm 2,6$
SD-Hormon-Therapie	10	1	9	$5,7 \pm 1,6$
Komb. Therapie	24	1	23	$7,8 \pm 3,4$
bei AIT [†]	41	6	35	$5,0 \pm 1,3$

[†] bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie

Als Beobachtungszeitraum wurde die unter den vorausgesetzten Einschlusskriterien längst mögliche Zeitspanne gewählt. Zeitpunkt A ist mit dem Einschlussdatum des jeweiligen Schilddrüsenknoten und Zeitpunkt B im Idealfall mit dem letzten Untersuchungstermin im Jahre 2008, 2009 oder 2010 (bis zum 25.08.2010) gleichzusetzen. Der kürzeste Beobachtungszeitraum umfasste 3,5 Jahre, der längste 19,0 Jahre. Im Durchschnitt wurden die Schilddrüsenknoten $6,6 \pm 2,5$ Jahre beobachtet (Tabelle D.3).

4 Lebensraum der Patienten und Status der Jodidversorgung

Die meisten Patienten, die die Schilddrüsenambulanz der Klinik aufsuchten, wohnten in Bayern, vornehmlich in München und Umgebung.

Daten zum Status der Jodversorgung des einzelnen Patienten – wie beispielsweise eine quantitative Bestimmung der Jodausscheidung im Urin (Jodidurie) – lagen für die retrospektive Auswertung nicht vor.

Als Anhaltspunkt für die Jodversorgung der in dieser Arbeit retrospektiv von 1989 bis 2006 im Alter von $53,1 \pm 11,9$ Jahren eingeschlossenen und teils bis 2010 untersuchten Patienten können allerdings Studien dienen, die Aussagen zur Jodversorgung in Bayern während der letzten Jahrzehnte machen.

In einer Studie im Jahr 1992 betrug die mittlere Jodausscheidung $70,7 \pm 42 \mu\text{g}$ Jodid/g Kreatinin. Dies entsprach nach WHO-Definition einem Jodmangel Grad I ($50\text{-}100 \mu\text{g}$ Jod/g

Kreatinin) [77]. Im Jahr 2005 wurde in Bayern eine mediane Jodidurie von 140 μ g I/l festgestellt [56].

II Diagnostik

1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Vorstellung der Patienten in der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt erfolgte oftmals zur Abklärung von Schilddrüsenknoten, die in der Hausarztpraxis als sonographischer Zufallsbefund bei meist asymptomatischen Patienten entdeckt worden waren.

Nach mechanischen Beeinträchtigungen wie Dyspnoe, Globusgefühl und Schluckbeschwerden wurde ebenso gefragt wie nach Symptomen einer Hypo- oder Hyperthyreose. Überdies wurden die Vorerkrankungen und die Familienanamnese erhoben. Stellten sich Patienten im Verlauf wiederholt vor, so wurde zudem nach der regelmäßigen und gewissenhaften Einnahme der Medikamente gefragt.

Bei Anamnese und klinischer Untersuchung wurde stets auf Anzeichen für Malignität – wie beispielsweise palpatorisch derbe und an Größe zunehmende Schilddrüsenknoten in Verbindung mit vergrößerten zervikalen Lymphknoten – geachtet.

Im Falle einer Autoimmunthyreoiditis wurde nach weiteren Autoimmunerkrankungen des Patienten selbst oder seiner Familie gefragt.

Die Dokumentation bezüglich einer Brustkrebskrankung beruhte teils auf anamnestischen Angaben der Patientinnen, teils auf vorliegenden Arztbriefen.

2 Sonographie

Sowohl bei der Erstuntersuchung als auch bei den Kontrolluntersuchungen wurde eine 2D-Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse im B-Mode-Verfahren mit einem Linearschallkopf durchgeführt. Die Sonographie erfolgte zunächst mit dem Ultraschallgerät Sonoline Elegra (Fa. Siemens). Seit 2008 wird das Ultraschallgerät ACUSON (14 MHz Schallkopf, Fa. Siemens) verwendet.

Die Schilddrüsenknoten wurden im Hinblick auf Größe, Echogenität und Perfusion untersucht.

Maximale Länge, Breite und Dicke der Knoten wurden sonographisch ausgemessen. Die Echogenität wurde mit den Begriffen echoarm, echogleich, echodicht oder echokomplex beschrieben. Die Perfusion der Knoten wurde mittels farbkodierter Duplexsonographie bestimmt und gemäß der in Tabelle D.4 dargestellten Einteilung evaluiert.

Tabelle D.4 Einteilung der Perfusionsverhältnisse der Schilddrüsenknoten [91]

Perfusionstyp	Beschreibung
Typ 0	kein sichtbarer Blutfluss
Typ 1	geringer intranodulärer Blutfluss
Typ 2	ausgeprägter zirkulärer Blutfluss (> 25 % der Zirkumferenzen)
Typ 3	wie Typ 2 + wenig intranodulärer Blutfluss
Typ 4	ausgeprägter intranodulärer Blutfluss mit oder ohne arteriovenöse Fisteln

Zudem wurde bei jedem Schilddrüsenknoten auf die in Tabelle D.5 aufgeführten Merkmale als möglicher Hinweis auf ein erhöhtes Malignitätsrisiko geachtet und gegebenenfalls eine Feinnadelaspiration durchgeführt.

Tabelle D.5 Sonographische Malignitätskriterien von Schilddrüsenknoten [42]

Sonographisches Merkmal	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	positiver prädiktiver Wert (%)	negativ prädiktiver Wert (%)
Mikrokalkifikation	26–59	86–95	24–71	42–94
Hypoechoogenität	27–87	43–94	11–68	74–94
Solider Knoten	69–75	53–56	16–27	88–92
intranoduläre Vaskularisation	54–74	79–81	24–42	86–97
Durchmesser a.p. > transversal	33	93	67	75
Begrenzung unregelmäßig oder kein Halo	17–76	39–85	9–60	39–98

Die sonographische Diagnostik erfolgte überwiegend durch einen Untersucher. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da zwischen mehreren Untersuchern in der Regel eine sog. Interobservervariabilität feststellbar ist. Das bedeutet, dass die Messgenauigkeit zwischen verschiedenen Untersuchern unterschiedlich ist. Auch die Messungen ein- und desselben Untersuchers obliegen einer gewissen Variabilität, der sog. Intraobservervariabilität. Bei der Beurteilung von Größenänderungen von Schilddrüsenknoten müssen Intra- und Interobservervariabilität entsprechend Beachtung finden, da sonst Größenänderungen über- oder unterschätzt werden [12].

Obwohl die sonographische Diagnostik der eingeschlossenen Schilddrüsenknoten überwiegend durch einen Untersucher durchgeführt worden war, erschien es interessant, nicht nur die Intraobservervariabilität, sondern auch die Interobservervariabilität zu anderen Kollegen in einem Experiment zu bestimmen.

Zur Ermittlung der Intra- und Interobservervariabilität der Untersucher wurden im November 2010 drei Schilddrüsenknoten-Phantome angefertigt. Ein Wachtelei (Ei W) und zwei Hühnereier unterschiedlicher Volumina (Ei M, Ei L) wurden gekocht, geschält, ausgemessen (Länge, Durchmesser, Volumen) und anschließend – in nahezu gasfreiem

Wasser schwimmend – in Plastikbeutel eingeschweißt. An diesen Phantomen, den Eiern, bestimmten neun Untersucher sonographisch jeweils die maximale Länge und den maximalen Durchmesser (Abbildung D.3 und Abbildung D.4). Der Dotter war vom Eiweiß nicht klar abgrenzbar, weshalb von einer Messung des Dotters abgesehen wurde. Die Untersucher waren für die realen Dimensionen der Phantome verblindet. Für die Messungen wurde das Ultraschallgerät ACUSON (Fa. Siemens) mit einem 18 MHz Schallkopf verwendet.

Abbildung D.3 Ei (L) im Längs- und Querschnitt im Ultraschall

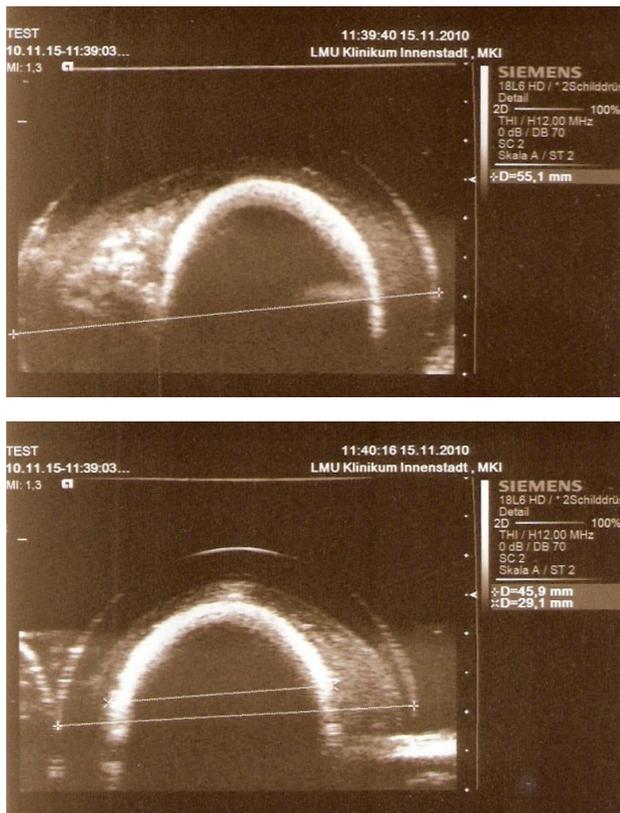


Abbildung D.4 Ei (M) im Längs- und Querschnitt im Ultraschall



Die Phantome wurden durch das Produkt aus der maximalen Länge und dem maximalen Durchmesser in ihrer Größe beschrieben, nicht durch das Volumen.

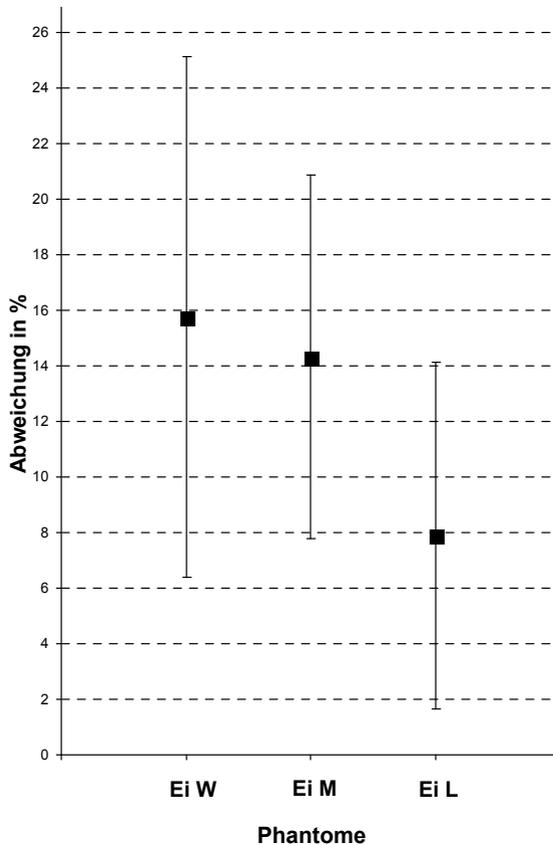
Somit wurden die Schilddrüsenknoten-Phantome in gleicher Weise wie die Schilddrüsenknoten in ihrer Größe charakterisiert (vgl. DIV2 Statistische Analyse, S.28).

Aus der sonographisch gemessenen maximalen Länge und dem maximalen Durchmesser wurde das Produkt (Produkt M) gebildet und die prozentuale Abweichung (A_p) vom realen Produkt (Produkt R = Länge x Durchmesser) des jeweiligen Phantoms nach folgender Formel errechnet [8, 94]:

$$A_p [\%] = \frac{(\text{Produkt M} - \text{Produkt R})}{\text{Produkt R}} \cdot 100$$

Zur Darstellung der Interobservervariabilität zeigt die Abbildung D.5 die Mittelwerte und Standardabweichungen der prozentualen Abweichungen aller Untersucher vom realen Produkt für jedes Phantom.

Abbildung D.5 Interobservervariabilität von neun Untersuchern

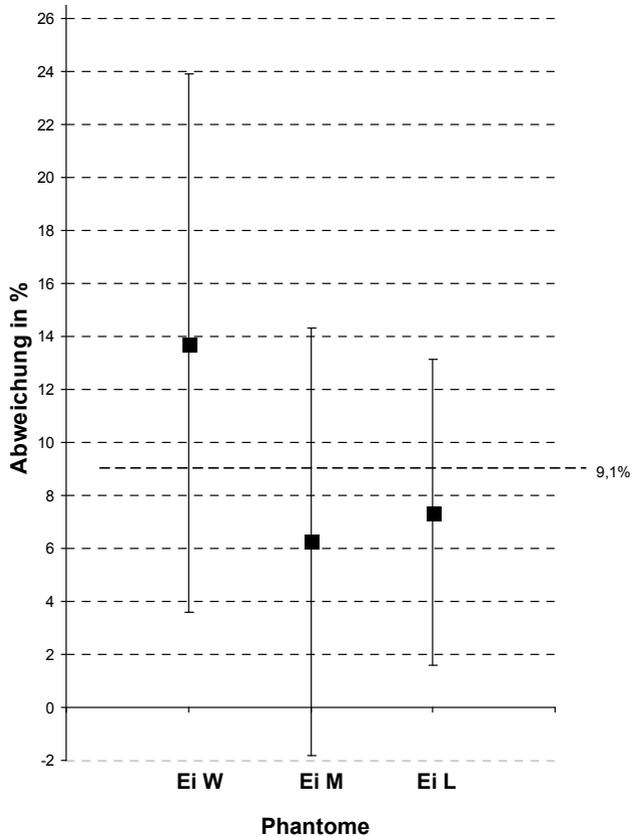


Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Abweichungen vom wahren Produkt (Länge x Durchmesser) des jeweiligen Phantoms. Phantome nach Volumen bzw. Produkt (Länge x Durchmesser) geordnet. Das erste Phantom, ein Wachtelei (Ei W), mit einem Produkt (Länge: 3,3 cm; Durchmesser: 2,4 cm) von 7,92. Das zweite Phantom, ein Hühnerei Klasse Medium (Ei M), mit einem Produkt (Länge: 4,9 cm; Durchmesser: 3,8 cm) von 18,62. Das dritte Phantom, ein Hühnerei der Klasse Large (Ei L), mit einem Produkt (Länge: 5,3 cm; Durchmesser: 4,3 cm) von 22,79.

Die Interobservervariabilität ist mit Mittelwerten von 15,8% (Ei W), 14,3% (Ei M) und 7,9% (Ei L) mit der in anderen Studien vergleichbar. An einem industriell gefertigten Phantom ermittelten Schlögl et al. je nach Volumen der Läsion eine Interobservervariabilität zwischen -13,4% und 11,9% [94]. In der Studie von Erdogan betrug die an einem Patienten bestimmte Interobservervariabilität zwischen zwei Endokrinologen 14,6%

[31]. Papini, Petrucci et al. führten wiederholt Messungen an einem Patienten durch und erhielten einen Variationskoeffizienten von 11,7% [84]. In einer Studie von 1993 ermittelten Papini et al. einen Variationskoeffizienten von $5,5 \pm 3,1\%$ [83]. Andere Studien errechneten für die Volumenbestimmung von Schilddrüsenknoten bei Probanden eine Interobservervariabilität von 48,96% [12].

Abbildung D.6 Intraobservervariabilität des Hauptuntersuchers



Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Abweichungen vom wahren Produkt (Länge x Durchmesser) des jeweiligen Phantoms. Phantome nach Volumen bzw. Produkt (Länge x Durchmesser) geordnet. Das erste Phantom, ein Wachtelei (Ei W), mit einem Produkt (Länge: 3,3 cm; Durchmesser: 2,4 cm) von 7,92. Das zweite Phantom, ein Hühnerei Klasse Medium (Ei M), mit einem Produkt (Länge: 4,9 cm; Durchmesser: 3,8 cm) von 18,62. Das dritte Phantom, ein Hühnerei der Klasse Large (Ei L), mit einem Produkt (Länge: 5,3 cm; Durchmesser: 4,3 cm) von 22,79.

Mittelwert und Standardabweichung aller 33 Messungen (elf pro Phantom) ergaben eine Intraobservervariabilität von $9,1\% \pm 8,6\%$.

Da die sonographische Diagnostik der in die Studie eingeschlossenen und retrospektiv ausgewerteten Schilddrüsenknoten überwiegend von einem Untersucher durchgeführt worden war, wurde dessen Intraobservervariabilität ermittelt (Abbildung D.6). Angesichts der begrenzten Haltbarkeit der Phantome konnten die Messungen lediglich über einen Zeitraum von elf Tagen durchgeführten werden. Um dennoch einen Memory-Effekt möglichst zu vermeiden, erfolgten die sonographischen Messungen jedes Phantoms nur einmal am Tag. Mittelwert und Standardabweichung aller 33 Messungen (elf pro Phantom) ergaben eine Intraobservervariabilität des Hauptuntersuchers von $9,1\% \pm 8,6\%$.

Ähnliche Ergebnisse für die Intraobservervariabilität stellten Schlögl, Andermann et al. fest. Neun Untersucher lagen mit ihrer jeweiligen Intraobservervariabilität in einem Bereich zwischen $-9,1\%$ und $16,4\%$ [94]. In der Studie von Zelmanovitz et al. lag die Intraobservervariabilität bei $5,7\%$ [117]. Mainini et al. ermittelten eine Intraobservervariabilität von $5,2 \pm 0,3\%$ [75].

Auffälligerweise war die Abweichung der gemessenen Eigröße von der realen Größe im Mittel stets positiv. Dies ist vermutlich auf einen insgesamt jedoch zu vernachlässigenden geringen systemischen Fehler bei den sonographischen Messungen zurückzuführen, bei denen die leading edge-Methode unberücksichtigt blieb.

3 Labor

Die freien Schilddrüsenhormone sowie TSH wurden mit Hilfe eines automatisierten Lumineszenz-Immunoenzym-Assaysystem (ACS 180, Bayer AG, Ludwigshafen) gemessen. Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase (TPO) und gegen Thyreoglobulin (TG) wurden durch Immunometrische Assays (Byk-Sangtec, München) festgestellt. Falls der gemessene Wert > 40 U/ml war, wurde dies als positiv angesehen.

Tabelle D.6 TSH-Werte ($\mu\text{U/ml}$) in den Therapiegruppen. Referenzbereich: $0,40\text{--}4,0$ $\mu\text{U/ml}$.

Therapiegruppen	N	Mittelwert \pm SD	1. Quartil	2. Quartil (Median)	3. Quartil
alle Knoten	278	$0,98 \pm 0,53$	0,58	0,87	1,29
unbehandelt	62	$0,79 \pm 0,47$	0,48	0,61	1,02
Jodid-Therapie	141	$1,04 \pm 0,53$	0,67	0,90	1,36
SD-Hormon-Therapie	10	$0,75 \pm 0,32$	0,45	0,82	0,96
Komb. Therapie	24	$0,90 \pm 0,43$	0,55	0,97	1,16
bei AIT [†]	41	$1,13 \pm 0,60$	0,71	0,94	1,43

[†] bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie

Tabelle D.6 zeigt die TSH-Werte in den einzelnen Therapiegruppen. Die peripheren Schilddrüsenhormone befanden sich stets im Normbereich. Somit wurden gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien nur euthyreote Patienten analysiert.

4 Szintigraphie

In 183 Fällen wurde die funktionelle Aktivität der Schilddrüsenknoten mittels Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Hauses oder bei niedergelassenen Nuklearmedizinern evaluiert. Die Schilddrüsenknoten waren funktionell inaktiv, d.h. es handelte sich entweder um kalte Knoten, Knoten mit fehlendem szintigraphischen Korrelat oder um teils warme Knoten, die allerdings keine TSH-Suppression im Sinne einer funktionell relevanten Autonomie verursachten. Eine funktionell relevante Autonomie galt als Ausschlusskriterium (Tabelle D.1).

5 Feinnadelaspiration

Traten bei den Schilddrüsenknoten ein signifikantes Wachstum oder malignitätsverdächtige Veränderungen des Ultraschallmusters auf, so wurde eine Feinnadelaspiration mittels einer Nadel von 22 Gauge durchgeführt. Der zytologische Befund ergab in diesen Fällen keinen Hinweis auf Malignität. Die Sensitivität der Feinnadelaspirationszytologie beträgt im Mittel 83%, die Spezifität im Mittel 92% [43].

III Therapie

Kleine Schilddrüsenknoten (< 1 cm), Knoten ohne Anzeichen einer Größenprogredienz oder bereits lange bestehende, sich nicht verändernde Knoten können in regelmäßigen Verlaufskontrollen beobachtet werden und bedürfen nicht unbedingt einer Therapie [85]. Unbehandelt blieben im vorliegenden Patientengut 47 Patienten mit insgesamt 62 Schilddrüsenknoten.

Nach Ausschluss von Kontraindikationen erhielten 100 Patienten mit insgesamt 141 Schilddrüsenknoten 200 µg Jodid pro Tag. Der Anteil von Rezidivstrumen in dieser Therapiegruppe lag bei 9,9%.

Die kleinste Therapiegruppe stellten die acht Patienten mit insgesamt zehn Knoten dar, die nach Ausschluss von Kontraindikationen mit Levothyroxin-Natrium TSH-adaptiert behandelt wurden. Bei zwei der Patienten lag eine Rezidivstruma vor.

Eine kombinierte Therapie bestehend aus Levothyroxin-Natrium und Kalium-Jodid erhielten – von zwei Patienten abgesehen – ausschließlich Patienten mit einer Rezidivstruma. Die Anzahl der Knoten in dieser Gruppe betrug 24. Auch hier wurden Kontraindikationen ausgeschlossen und die Therapie TSH-adaptiert durchgeführt.

41,2% der Patienten mit Schilddrüsenknoten und gleichzeitig bestehender Autoimmunthyreoiditis – d.h. 14 Patienten mit 15 Knoten – wurden aufgrund einer dadurch bedingten Funktionsstörung der Schilddrüse TSH-adaptiert mit Levothyroxin-Natrium substituiert. War die Stoffwechsellage euthyreot, so wurde der Verlauf der Autoimmunthyreoiditis beobachtet. Teilweise setzten die Patienten die Empfehlung, 200 µg Selen pro Tag zu substituieren, um.

Die Schilddrüsenknoten bei gleichzeitig bestehender Autoimmunthyreoiditis wurden als eigenständige Gruppe analysiert, um der Frage nachzugehen, ob Entzündungsprozesse im Schilddrüsengewebe einen möglichen Wachstumsstimulus für Schilddrüsenknoten darstellen.

Zum Zeitpunkt A, dem Einschlussdatum des jeweiligen Knotens, wurde mit der jeweiligen Therapie entweder begonnen oder sie bestand bereits. Die Therapie dauerte bis zum Zeitpunkt B oder darüber hinaus an.

IV Auswertung

1 Retrospektive Studie

Die Evaluation des Langzeitverlaufs der 278 benignen Schilddrüsenknoten in Hinblick auf Größenänderung unter Berücksichtigung unterschiedlicher medikamentöser Therapien erfolgte retrospektiv anhand der dokumentierten Befunde und ausgedruckten Ultraschallbilder.

Zur Charakterisierung der Knoten wurden Echogenität und Perfusionsgrad beachtet.

Nach Echogenität erfolgte die Gruppeneinteilung in „echoarm“, „echogleich-echodicht“, „echokomplex“ und im Verlauf „geänderte Echogenität“. Echogleiche und echodichte Knoten wurden zu einer Gruppe zusammengefasst.

Die Gruppeneinteilung nach Perfusion stützte sich auf den Perfusionsgrad, der sowohl zum Zeitpunkt A als auch zum Zeitpunkt B zutraf; änderte sich die Perfusion im Verlauf, so wurde der Knoten der Gruppe „Perfusionszunahme“ oder „Perfusionsabnahme“ zugeordnet.

Für eine Auswertung des Wachstumsverhaltens in unterschiedlichen Zeiträumen wurde jeder Knoten anhand seines individuellen Beobachtungszeitraumes entweder der Gruppe „Beobachtungszeitraum 3,5 bis 4,9 Jahre“ oder der Gruppe „Beobachtungszeitraum 5,0 bis 9,9 Jahre“ oder der Gruppe „Beobachtungszeitraum 10,0 Jahre und länger“ zugeordnet.

2 Statistische Analyse

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Standardabweichung dargestellt. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der 1., 2. und 3. Quartil angegeben.

An Stelle des Knotenvolumens wurde für jeden einzelnen Schilddrüsenknoten das Produkt aus den zwei der drei Dimensionen Länge, Breite, Dicke (in cm) gebildet, die am größten waren und wovon mindestens eine Dimension $\geq 1,0$ cm. Bezüglich der Länge bestanden häufig Dokumentationslücken. Es wurden überwiegend Breite und Dicke zur Auswertung herangezogen. Jeder Knoten konnte somit zum Zeitpunkt A und Zeitpunkt B durch das jeweilige Produkt in seiner Größe charakterisiert werden. Das Produkt wurde für dimensionslos erklärt, da die Dimension cm^2 für die Auswertung ohne Belang war.

Die prozentuale Größenänderung (G_p), berechnet sich aus folgender Formel:

$$G_p [\%] = \frac{(\text{Produkt B} - \text{Produkt A})}{\text{Produkt A}} \cdot 100$$

Zur Prüfung der Daten auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Das Produkt war zu beiden Zeitpunkten nicht normalverteilt. Nach normalisierender Transformation mit dem natürlichen Logarithmus (ln) konnte der T-Test für zwei verbundene Stichproben zur Ermittlung des Wachstumsverhaltens aller Knoten sowie der Knoten in den einzelnen Therapiegruppen durchgeführt werden.

Der Vergleich der prozentualen Größenänderung der unterschiedlichen Therapiegruppen erfolgte mit dem T-Test für zwei unverbundene Stichproben, da die prozentuale Größenänderung in den einzelnen Gruppen normalverteilt war und Varianzgleichheit herrschte.

Da davon auszugehen war, dass die Zielgröße (prozentuale Größenänderung) möglicherweise nicht nur von der Therapieform, sondern darüber hinaus von weiteren Faktoren abhängt, wurde eine lineare Regression in der sog. „Rückwärts“-Methode durchgeführt.

Die Berechnungen und statistischen Tests sowie die Erzeugung von Diagrammen wurde teils mit Microsoft Excel 2003, teils mit SPSS Version 18.0 durchgeführt.

Die ermittelte Intraobservervariabilität wurde für die Einteilung der Schilddrüsenknoten in die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ verwendet,

eine direkte rechnerische Einbeziehung in die prozentuale Größenänderung der Knoten war aber aus statistischen Gründen nicht möglich.

Dies liegt daran, dass die statistische Bewertung einer Intraobservervariabilität die Gleichheit der zu bewertenden Testobjekte – in diesem Fall die des Untersuchers – voraussetzt. Dies ist angesichts des langen Zeitraums zwischen den beiden Messzeitpunkten, sprich zwischen Zeitpunkt des Laborversuchs und dem Zeitpunkt des ersten von diesem Sonographen ausgemessenen Schilddrüsenknotens vor rund 19 Jahren, nicht gegeben. Aus diesem Grund ist die Variabilität, die in dem Laborversuch anhand eines Schilddrüsenknoten-Phantoms ermittelt wurde, nicht auf die an Schilddrüsenknoten durchgeführten Messvorgänge, die bis zu 19 Jahren zurückliegen, übertragbar.

E ERGEBNISSE

I Ergebnisse nach Therapieform und Diagnose

Der Median für das dimensionslose Produkt zur Charakterisierung der Knotengröße (Berechnung vgl. S. 28) betrug zum Zeitpunkt A 2,02. Dies galt in etwa auch für alle Therapiegruppen. Zum Zeitpunkt A befand sich der größte Knoten mit einem Produkt von 23,04 in der Gruppe der unbehandelten Knoten. Hingegen wies zum Zeitpunkt B die Jodid-Gruppe den größten Knoten mit einem Produkt von 28,05 auf.

Der Median für das dimensionslose Produkt belief sich zum Zeitpunkt B auf 1,96. In allen Therapiegruppen lag das Produkt der kleinsten Knoten zu Beginn zwischen 0,40 und 0,60. Zum Zeitpunkt B war der kleinste Knoten mit einem Produkt von 0,12 in der Gruppe der unbehandelten Knoten zu finden (Tabelle E.1).

Tabelle E.1 Größe der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Therapiegruppen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.

Therapiegruppen	Zeitpunkt	N	Median	Minimum	Maximum
alle Knoten	A	278	2,02	0,40	23,04
	B	278	1,96	0,12	28,05
unbehandelt	A	62	2,10	0,44	23,04
	B	62	2,68	0,12	23,54
Jodid-Therapie	A	141	1,95	0,40	22,94
	B	141	1,87	0,15	28,05
SD-Hormon-Therapie	A	10	2,58	0,60	9,90
	B	10	2,05	1,08	10,24
Komb. Therapie	A	24	1,84	0,50	14,26
	B	24	1,69	0,45	12,88
bei AIT [†]	A	41	1,87	0,50	8,74
	B	41	2,10	0,44	9,43

[†] bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie

Alle 278 Schilddrüsenknoten zeigten in ihrem Wachstumsverhalten keine signifikante Größenänderung. Die einzelnen Therapiegruppen zeigten ebenfalls keine signifikante Größenänderung (Tabelle E.2).

Das Wachstumsverhalten der Knoten in den Therapiegruppen ist in Abbildung E.1 bis Abbildung E.5 dargestellt. Hierzu wurde die Größe, d.h. das dimensionslose Produkt, jedes einzelnen Schilddrüsenknotens zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B aufgetragen. Ansteigende oder abfallende Verbindungslinien stellen demnach eine Wachstumstendenz bzw. eine Größenregression des einzelnen Knotens dar.

Tabelle E.2 Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Therapiegruppen - Signifikanztest

(T-Test für zwei verbundene Stichproben nach normalisierender Transformation der Produkte zum Zeitpunkt A und B in den natürlichen Logarithmus und somit in die Normalverteilung).

Therapiegruppen	Zeitpunkt	N	$\bar{x} \pm SD$	p-Wert	Signifikanz	95% CI der Differenz ^{††}
alle Knoten	A	278	$0,78 \pm 0,83$	0,908	n.s.	[- 0,05807; 0,05163]
	B	278	$0,77 \pm 0,89$			
unbehandelt	A	62	$0,91 \pm 0,91$	0,760	n.s.	[- 0,13504; 0,09911]
	B	62	$0,89 \pm 1,00$			
Jodid-Therapie	A	141	$0,75 \pm 0,84$	0,421	n.s.	[- 0,11745; 0,04930]
	B	141	$0,72 \pm 0,89$			
SD-Hormon-Therapie [#]	A	10	$0,88 \pm 0,82$			
	B	10	$1,05 \pm 0,82$			
Komb. Therapie [#]	A	24	$0,62 \pm 0,83$			
	B	24	$0,62 \pm 1,00$			
bei AIT [†]	A	41	$0,72 \pm 0,65$	0,103	n.s.	[- 0,1767; 0,18467]
	B	41	$0,80 \pm 0,65$			

n.s. nicht signifikant

[†] bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie

^{††} Konfidenzintervall der Differenz (ln Produkt zum Zeitpunkt B – ln Produkt zum Zeitpunkt A)

[#] aufgrund der geringen Fallzahl kein Signifikanztest

Abbildung E.1 Wachstumsverhalten der unbehandelten Schilddrüsenknoten, N = 62

Der Beobachtungszeitraum zwischen Zeitpunkt A und B betrug im Mittel $6,6 \pm 2,1$ Jahre [3,8-12,5 Jahre].

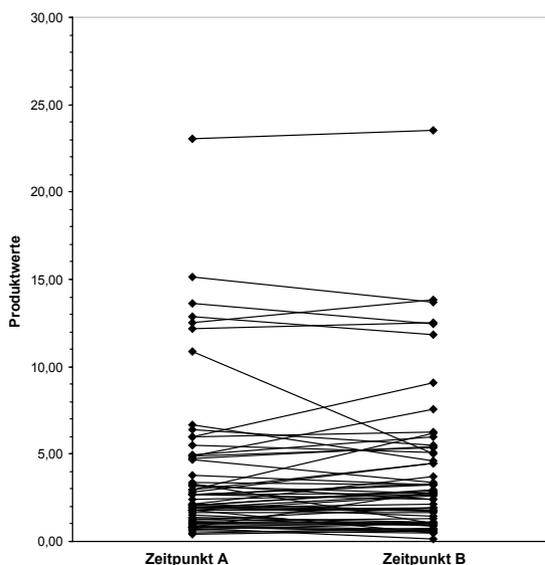


Abbildung E.2 Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten unter Jodid-Therapie, N = 141
 Der Beobachtungszeitraum zwischen Zeitpunkt A und B betrug im Mittel $7,0 \pm 2,6$ Jahre
 [3,5-19,0 Jahre].

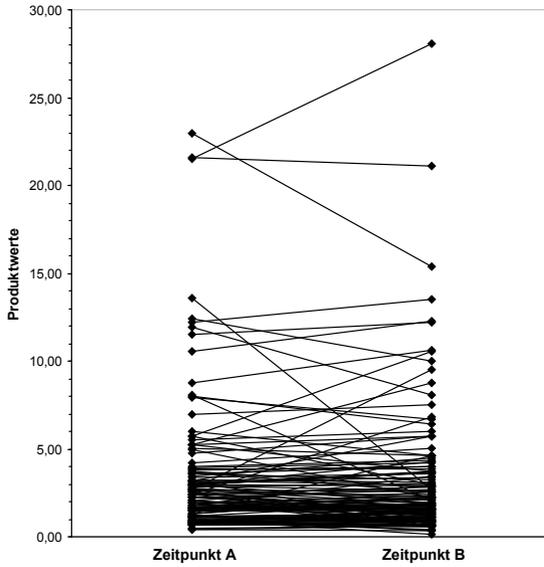


Abbildung E.3 Wachstumsverhalten der Knoten unter Schilddrüsenhormon-Therapie, N = 10
 Der Beobachtungszeitraum zwischen Zeitpunkt A und B betrug im Mittel $5,7 \pm 1,6$ Jahre
 [3,9-8,4 Jahre].

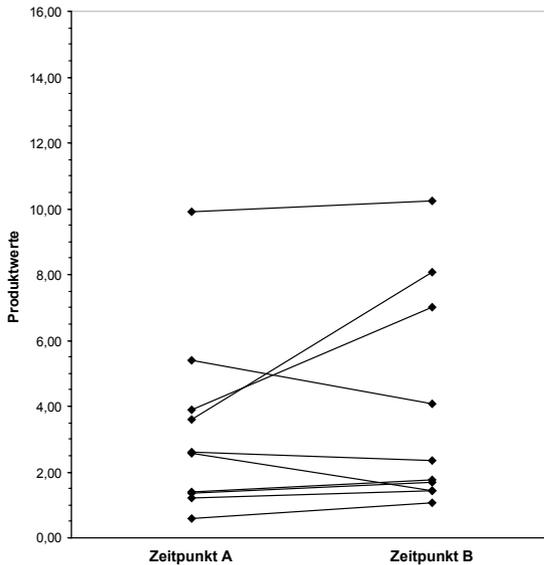


Abbildung E.4 Wachstumsverhalten der Knoten unter kombinierter Therapie, N = 24
 Der Beobachtungszeitraum zwischen Zeitpunkt A und B betrug im Mittel $7,8 \pm 3,4$ Jahre
 [3,7-18,1 Jahre].

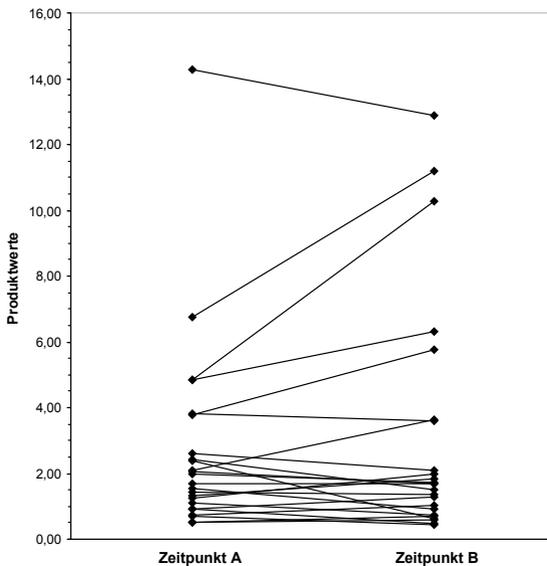
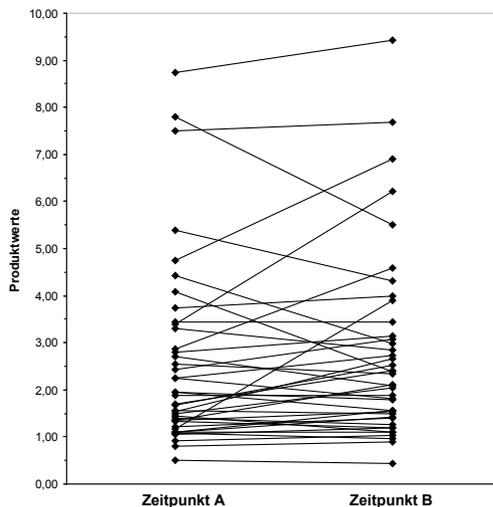


Abbildung E.5 Wachstumsverhalten der Knoten bei Autoimmunthyreoiditis, N = 41
 Der Beobachtungszeitraum zwischen Zeitpunkt A und B betrug im Mittel $5,0 \pm 1,3$ Jahre
 [3,5-9,0 Jahre].



Wie die Abbildung E.1 - Abbildung E.5 veranschaulichen, konnte jeder einzelne Schilddrüsenknoten sowohl zum Zeitpunkt A als auch zum Zeitpunkt B durch ein dimensionsloses Produkt charakterisiert werden. Gemäß der Formel auf S. 28 wurde anschließend für jeden Knoten die prozentuale Größenänderung berechnet. Anhand der prozentualen Größenänderung wurde jeder Schilddrüsenknoten einer der drei Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ oder „gewachsen“ zugeteilt. Die Wachstumskategorien waren zuvor unter Berücksichtigung der Intraobservervariabilität festgelegt worden (Tabelle E.3).

Tabelle E.3 Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“ (prozentuale Größenänderung $\leq -10,00\%$), **„gleichgeblieben“** ($-10,00\% < \text{prozentuale Größen-änderung} < 10,00\%$) **und „gewachsen“** (prozentuale Größenänderung $\geq 10,00\%$).

Therapiegruppen	N	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten	278	96	34,53%	66	23,74%	116	41,73%
unbehandelt	62	21	33,87%	15	24,19%	26	41,94%
Jodid-Therapie	141	51	36,17%	36	25,53%	54	38,30%
SD-Hormon-Therapie	10	3	30,00%	1	10,00%	6	60,00%
Komb. Therapie	24	9	37,50%	4	16,67%	11	45,83%
bei AIT [†]	41	12	29,27%	10	24,39%	19	46,34%

[†] bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

41,73% aller Schilddrüsenknoten, d.h. 116 der insgesamt 278 Schilddrüsenknoten, waren der Kategorie „gewachsen“ zuzuordnen. Dagegen waren 23,73% der Knoten in ihrer Größe „gleichgeblieben“ und 34,53% „geschrumpft“. Die Zahl der Knoten, die keine Wachstumstendenz zeigte, beläuft sich somit auf 162, was 58,27% aller Schilddrüsenknoten entspricht (Tabelle E.3 und Abbildung E.6).

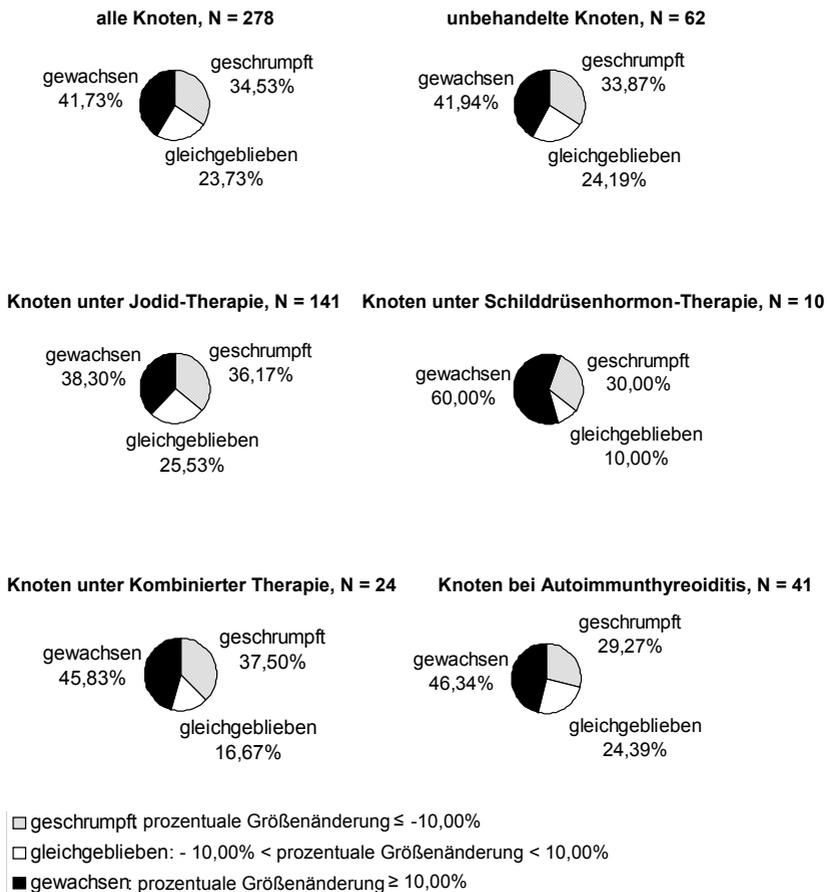
Vergleicht man die Verteilung aller Schilddrüsenknoten auf die Wachstumskategorien jeweils mit der Verteilung der unbehandelten Knoten (N = 62) und der Knoten unter Jodid-Therapie (N = 141), so ergibt sich im Großen und Ganzen ein ähnliches Verteilungsmuster (Abbildung E.6). In der Jodid-Gruppe waren der Anteil an „geschrumpften“ Schilddrüsenknoten um 2,3% und der Anteil an „gleichgebliebenen“ Schilddrüsenknoten um 1,34% höher als in der Gruppe der unbehandelten Schilddrüsenknoten.

Sechs der zehn mit Schilddrüsenhormon behandelten Knoten zeigten eine Wachstumstendenz. Die Kategorie „gewachsen“ nahm in dieser Gruppe demnach den relativ größten Anteil ein.

Im Vergleich mit den anderen Therapiegruppen zeichnete sich die Gruppe der Knoten unter kombinierter Therapie durch die anteilmäßig größte Kategorie „geschrumpft“ (37,50%) aus. Die Kategorie „gewachsen“ betrug in dieser Gruppe 45,83%.

Knoten, die sich in Schilddrüsen mit Autoimmunthyreoiditis befanden, fielen in 46,34% der Fälle in die Kategorie „gewachsen“. Diese Gruppe zeigte somit nach der mit Schilddrüsenhormon-behandelten Gruppe den zweitgrößten Anteil an „gewachsenen“ Knoten (Abbildung E.6).

Abbildung E.6 Verteilung der Knotenanzahl in Prozent auf die Wachstumskategorien



Für jeden Knoten wurde die prozentuale Größenänderung berechnet, d.h. es wurde gemäß der Formel auf S. 28 berechnet, um wie viel Prozent die Knotengröße zum Zeitpunkt B von der Knotengröße zum Zeitpunkt A abwich. Alle 278 Schilddrüsenknoten veränderten sich um $9,85 \pm 49,21\%$ (Tabelle E.4), wobei sich dieses Wachstumsverhalten aller Knoten im T-Test für zwei verbundene Stichproben nach Normalisierender Transformation der Produkte zum Zeitpunkt A und B in den natürlichen Logarithmus und somit in die Normalverteilung als nicht signifikant erwies (vgl. Tabelle E.2, S. 31).

Alle 116 Knoten, die gemäß der Definition der Wachstumskategorien als wachsende Knoten eingestuft worden waren (vgl. Tabelle E.3, S. 34), wuchsen im Mittel um $50,41\%$, wobei die Standardabweichung $47,66\%$ betrug (Tabelle E.4). Die 96 Schilddrüsenknoten, die gemäß der angewendeten Kriterien schrumpften (vgl. Tabelle E.3, S. 34), taten dies im Mittel um $-32,27 \pm 20,35\%$ (Tabelle E.4).

Vergleicht man die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in den jeweiligen Therapiegruppen, so belief sich diese bei den unbehandelten Knoten, den Knoten unter Jodid-Therapie und den Knoten unter der kombinierten Therapie mit $7,64 \pm 46,41\%$ bzw. $8,06 \pm 51,93\%$ bzw. $9,83 \pm 45,82\%$ auf ähnliche Werte. Eine Ausnahme bildeten hier die Knoten bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie, die insgesamt eine Wachstumstendenz um $14,97 \pm 45,81\%$ zeigten. Die größte prozentuale Größenänderung insgesamt war mit $27,95 \pm 52,35\%$ bei den Schilddrüsenknoten unter Schilddrüsenhormon-Therapie zu verzeichnen. Die Knoten, die in dieser Therapiegruppe der Wachstumskategorie „gewachsen“ zuzuordnen waren, zeigten im Mittel eine Größenzunahme um $59,17 \pm 41,94\%$.

Die größte Schrumpfungstendenz unter allen Knoten zeigten die Schilddrüsenknoten unter der kombinierten Therapie.

Die Varianz der prozentualen Größenänderung der Knoten, die gleichblieben, lag stets in dem per definitionem festgelegten Bereich (d. h. der Wachstumskategorie „gleichgeblieben“ entsprechend) zwischen $> -10,00\%$ und $< 10,00\%$ (Tabelle E.4).

Knoten unter Jodid-Therapie sowie Knoten bei Autoimmunthyreoiditis (mit oder ohne Therapie) unterschieden sich in ihrem Wachstumsverhalten jeweils nicht signifikant von den unbehandelten Knoten (Tabelle E.5).

Tabelle E.4 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten.

Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Therapiegruppen	N	geschrumpft um	gleichgeblieben	gewachsen um	Gesamtergebnis
alle Knoten	278	- 32,27 ± 20,35%	- 0,16 ± 6,20%	50,41 ± 47,66%	9,85 ± 49,21%
unbehandelt	62	- 31,69 ± 20,87%	- 2,61 ± 5,69%	45,32 ± 45,27%	7,64 ± 46,41%
Jodid-Therapie	141	- 34,85 ± 22,10%	1,62 ± 6,20%	52,88 ± 52,82%	8,06 ± 51,93%
SD-Hormon-Therapie	10	- 26,32 ± 17,12%	3,43 [†] %	59,17 ± 41,94%	27,95 ± 52,35%
Komb. Therapie	24	- 35,56 ± 18,18%	- 5,23 ± 4,01%	52,44 ± 24,86%	9,83 ± 45,82%
bei AIT [†]	41	- 21,36 ± 9,52%	- 1,19 ± 5,99%	46,43 ± 50,19%	14,97 ± 45,81%

[†] bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie

[#] aufgrund geringer Fallzahl keine Standardabweichung

Tabelle E.5 Vergleich der Therapiegruppen anhand der prozentualen Größenänderung

(T-Test für zwei verbundene Stichproben).

Therapiegruppen	N	x ± SD	p-Wert	Signifikanz	95% CI der Differenz
unbehandelt	62	7,64 ± 46,41%	0,956	n.s.	[-15,54; 14,70]
Jodid-Therapie	141	8,06 ± 51,93%			
SD-Hormon-Therapie [#]	10				
Komb. Therapie [#]	24				
unbehandelt	62	7,64 ± 46,41%	0,432	n.s.	[- 25,77; 11,10]
bei AIT [†]	41	14,97 ± 45,81%			

n.s. nicht signifikant

[†] bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie

[#] aufgrund der geringen Fallzahl kein Signifikanztest

Da davon auszugehen war, dass die Zielgröße (prozentuale Größenänderung) möglicherweise nicht nur von der Therapieform, sondern darüber hinaus von weiteren Faktoren abhängt, wurde eine lineare Regression in der sog. „Rückwärts“-Methode durchgeführt.

In 13 fortlaufenden Modellen wurde für jede der in Tabelle E.6 dargestellten Variablen die Signifikanz getestet und fortlaufend nicht-signifikante Variablen ausgeschlossen.

Im Endmodell ergab sich lediglich für das weibliche Geschlecht ein p-Wert von 0,067, d.h. das weibliche Geschlecht zeigt sich als Einflussfaktor auf die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten leicht signifikant.

Männliches Geschlecht, die Altersklasse „≤ 40 Jahre“ der Patienten, der Beobachtungszeitraum der Schilddrüsenknoten mit 3,5-4,9 Jahren, echoarme Eigenschaften sowie Perfusionstyp 1 der Schilddrüsenknoten und der Status „Nicht-Rezidiv-Struma“ flossen als Konstante in das Modell ein und erwiesen sich als nicht signifikant.

Tabelle E.6 Ergebnisse der linearen Regression in der sog. „Rückwärts“-Methode zur Ermittlung der Signifikanz möglicher Einflussfaktoren auf die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten.

Startmodell	Korrigiertes R ² : -0,012		
Variable	Regressionskoeffizient	Standardisierter Koeffizient Beta	Signifikanz (p-Wert)
Knotencharakteristika			
<i>Echogenität der Knoten</i>			
<i>echogleich-echodicht</i>	3,710	0,033	0,672
<i>echokomplex</i>	1,691	0,017	0,830
<i>Echogenität geändert</i>	7,206	0,041	0,553
<i>Perfusion der Knoten</i>			
<i>Perfusionstyp 2</i>	5,810	0,030	0,637
<i>Perfusionstyp 3</i>	6,748	0,023	0,716
<i>Perfusionsabnahme</i>	10,304	0,078	0,226
<i>Perfusionszunahme</i>	0,325	0,003	0,969
<i>Beobachtungszeitraum der Knoten</i>			
<i>5,0 – 9,9 Jahre</i>	0,605	0,006	0,930
<i>≥ 10,0 Jahre</i>	-15,012	-0,095	0,165
<i>Rezidivstruma</i>	8,462	0,062	0,321
Patientencharakteristika			
<i>weibliches Geschlecht</i>	13,600	0,104	0,098
<i>Altersklasse</i>			
<i>41-59 Jahre</i>	-9,690	-0,98	0,287
<i>≥ 60 Jahre</i>	-13,789	-0,131	0,162
<i>Konstante'</i>	3,590	–	0,781
Endmodell	Korrigiertes R ² : 0,009		
Variable	Regressionskoeffizient	Standardisierter Koeffizient Beta	Signifikanz (p-Wert)
<i>weibliches Geschlecht</i>	14,416	0,110	0,067
<i>Konstante'</i>	-2,125	–	0,766

Dargestellt sind das Start- und Endmodell der linearen Regression in der sog. „Rückwärts“-Methode. Lediglich das weibliche Geschlecht zeigt sich im Endmodell als Einflussfaktor auf die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten leicht signifikant.

'Konstante (nicht signifikant): männliches Geschlecht, Altersklasse „≤ 40 Jahre“ der Patienten, Beobachtungszeitraum mit 3,5- 4,9 Jahren, echoarme Eigenschaften, Perfusionstyp 1 der Schilddrüsenknoten und Status „Nicht-Rezidiv-Struma“.

Ergänzende Erläuterung der statistischen Kenngrößen in der Tabelle E.6: Anhand der Regressionskoeffizienten der einzelnen Variablen lässt sich eine Gleichung aufstellen, mit deren Hilfe die prozentuale Größenänderung eines beliebigen Knotens aufgrund seiner Eigenschaften vorhergesagt werden kann. Am Vorzeichen des Koeffizienten kann ein positiver oder negativer Einfluss abgelesen werden. Im Unterschied zu den Regressionskoeffizienten sind die standardisierten Koeffizienten Beta von der Dimension der erklärenden Variablen unabhängig und damit vergleichbar. Je höher der Koeffizient Beta einer Variablen im Vergleich zu dem einer anderen Variablen, desto bedeutsamer ist die Variable. R^2 ist das Bestimmtheitsmaß [60].

II Ergebnisse nach Echogenität

Unter allen Schilddrüsenknoten fanden sich am häufigsten echokomplexe Knoten. Der zum Zeitpunkt B ermittelte Median für das dimensionslose Produkt lag im Fall der echogleich-echodichten Knoten über dem Median zum Zeitpunkt A, in den anderen Echogenitätsgruppen unterhalb davon. Der größte Knoten zum Zeitpunkt B befand sich in der Gruppe der echogleich-echodichten Schilddrüsenknoten (Tabelle E.7).

Tabelle E.7 Größe der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.

Echogenität	Zeitpunkt	N	Median	Minimum	Maximum
alle Knoten	A	278	2,02	0,40	23,04
	B	278	1,96	0,12	28,05
echoarm	A	63	1,40	0,40	6,76
	B	63	1,40	0,32	11,20
echogleich-echodicht	A	70	1,96	0,50	21,62
	B	70	2,07	0,45	28,05
echokomplex	A	121	2,66	0,50	23,04
	B	121	2,52	0,12	23,54
Echogenität geändert	A	24	2,41	0,60	10,56
	B	24	2,24	0,45	12,25

Die echogleich-echodichten Schilddrüsenknoten waren es auch, bei denen mit 45,71% die meisten Knoten „wuchsen“. Dagegen war der Anteil an „schrumpfenden“ Knoten in der Gruppe der echoarmen Knoten am größten. Addiert man die Anzahl der „geschrumpften“ Knoten und die Anzahl der „gleichgebliebenen“ Knoten innerhalb jeder Echogenitätsgruppe, so liegen allerdings die echokomplexen Schilddrüsenknoten im Vergleich vorne (Tabelle E.8).

Tabelle E.8 Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen.

Echogenität	N	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten	278	96	34,53%	66	23,74%	116	41,73%
echoarm	63	29	46,03%	8	12,70%	26	41,27%
echogleich-echodicht	70	18	25,72%	20	28,57%	32	45,71%
echokomplex	121	42	34,71%	31	25,62%	48	39,67%
Echogenität geändert	24	7	29,17%	7	29,17%	10	41,66%

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

Bei Betrachtung der prozentualen Größenänderung zeichnete sich für die echoarmen Knoten mit $6,96 \pm 41,36\%$ die geringste Wachstumstendenz ab. Hingegen betrug das „Wachstum“ im Mittel $15,18 \pm 55,33\%$, wenn die Schilddrüsenknoten im Verlauf ihre Echogenität änderten. Am stärksten war die prozentuale Größenänderung im Mittel bei den echokomplexen Knoten – sowohl in der Wachstumskategorie „gewachsen“ als auch in der Wachstumskategorie „geschrumpft“ (Tabelle E.9).

Tabelle E.9 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen.

Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Therapiegruppen	N	geschrumpft um	gleichgeblieben	gewachsen um	Gesamtergebnis
alle Knoten	278	- 32,27 ± 20,35%	- 0,16 ± 6,20%	50,41 ± 47,66%	9,85 ± 49,21%
echoarm	63	- 25,41 ± 15,51%	- 0,07 ± 6,53%	45,23 ± 34,73%	6,96 ± 41,36%
echogleich-echodicht	70	- 29,11 ± 17,32%	- 1,40 ± 5,94%	43,96 ± 44,75%	12,21 ± 44,16%
echokomplex	121	- 39,10 ± 23,81%	0,37 ± 6,28%	56,51 ± 51,76%	8,94 ± 54,63%
Echogenität geändert	24	- 27,88 ± 10,14%	1,00 ± 7,06%	55,26 ± 65,88%	15,18 ± 55,33%

Die jeweiligen Echogenitätseigenschaften der Knoten zeigten in der linearen Regression in der sog. „Rückwärts“-Methode keinen signifikanten Einfluss auf die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten (vgl. Tabelle E.6, S.38).

III Ergebnisse nach Perfusionstyp

Die verschiedenen Perfusionstypen waren unterschiedlich häufig. Am häufigsten war der Perfusionstyp 1 (geringer intranodulärer Blutfluss) vertreten (Tabelle E.10).

Der Perfusionstyp 4 trat bei den untersuchten 278 Schilddrüsenknoten nicht auf. Die Knoten, die zum Zeitpunkt A Perfusionsgrad 0 aufwiesen, nahmen im Verlauf in ihrer Perfusion zu und wurden somit der Gruppe „Perfusionszunahme“ zugeordnet.

In der Gruppe der Knoten mit Perfusionstyp 3 waren die kleinsten Knoten zu finden. Der Median für das dimensionslose Produkt war mit 2,94 bzw. 3,20 zum Zeitpunkt A wie zum Zeitpunkt B in der Gruppe der Knoten mit Perfusionstyp 2 am höchsten (Tabelle E.10).

Tabelle E.10 Größe der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Perfusionsgruppen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.

Perfusionstyp	Zeitpunkt	N	Median	Minimum	Maximum
alle Knoten	A	278	2,02	0,40	23,04
	B	278	1,96	0,12	28,05
Perfusionstyp 1	A	157	1,80	0,40	21,62
	B	157	1,76	0,12	28,05
Perfusionstyp 2	A	19	2,94	0,96	23,04
	B	19	3,20	0,70	23,54
Perfusionstyp 3	A	8	1,75	0,50	5,22
	B	8	1,69	0,60	5,70
Perfusionszunahme	A	48	2,17	0,70	22,94
	B	48	2,37	0,48	15,36
Perfusionsabnahme	A	46	2,05	0,44	14,26
	B	46	2,36	0,60	12,88

Der Anteil an „wachsenden“ Knoten war unter den Knoten, deren Perfusion im Verlauf abnahm, mit 45,65% am größten. Dagegen zeigten die Schilddrüsenknoten mit einem Perfusionstyp 2, was einem ausgeprägten zirkulären Blutfluss(> 25 % der Zirkumferenzen) entspricht, die stärkste Schrumpfungstendenz (Tabelle E.11).

Tabelle E.11 Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ in den unterschiedlichen Perfusionsgruppen.

Perfusionstyp	N	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten	278	96	34,53%	66	23,74%	116	41,73%
Perfusionstyp 1	157	57	36,31%	34	21,66%	66	42,03%
Perfusionstyp 2	19	8	42,11%	4	21,05%	7	36,84%
Perfusionstyp 3	8	1	12,50%	4	50,00%	3	37,50%
Perfusionszunahme	48	15	31,25%	14	29,17%	19	39,58%
Perfusionsabnahme	46	15	32,61%	10	21,74%	21	45,65%

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

Knoten, deren Perfusion dem Perfusionstyp 2 oder 3 zuzuordnen war, „wuchsen“ im Durchschnitt um 14,36 % bzw. 15,99%. Eine ähnlich hohe Größenzunahme war bei den Knoten zu beobachten, deren Perfusion im Verlauf abnahm (Tabelle E.12).

Tabelle E.12 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Perfusionsgruppen. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Perfusionstyp	N	geschrumpft um	gleichgeblieben	gewachsen um	Gesamtergebnis
alle Knoten	278	- 32,27 ± 20,35%	- 0,16 ± 6,20%	50,41 ± 47,66%	9,85 ± 49,21%
Perfusionstyp 1	157	- 37,02 ± 22,22%	- 1,07 ± 5,69%	52,08 ± 46,00%	8,22 ± 51,45%
Perfusionstyp 2	19	- 23,99 ± 12,85%	0,16 ± 3,47%	66,30 ± 54,54%	14,36 ± 52,97%
Perfusionstyp 3	8	- 20,41%	0,43 ± 7,52%	48,86 ± 26,72%	15,99 ± 31,92%
Perfusionszunahme	48	- 27,68 ± 16,28%	1,71 ± 6,86%	38,38 ± 26,12%	7,04 ± 33,82%
Perfusionsabnahme	46	- 24,03 ± 15,82%	0,00 ± 7,72%	50,98 ± 66,12%	15,44 ± 56,51%

Ein signifikanter Einfluss des Perfusionstyps auf die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten war im Modell der linearen Regression nicht feststellbar (vgl. Tabelle E.6, S.38).

IV Ergebnisse nach Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum von 86 Schilddrüsenknoten betrug zwischen 3,5 und 4,9 Jahre. Die meisten Schilddrüsenknoten (N = 162) wurden über einen Zeitraum von 5,0 bis 9,9 Jahre beobachtet. Wiederum 30 andere Knoten konnten 10,0 Jahre oder länger in ihrem Wachstum verfolgt werden (Tabelle E.13).

Der Median des dimensionslosen Produkts zum Zeitpunkt A lag in der Gruppe „Beobachtungszeitraum 3,5 bis 4,9 Jahre“ mit 1,78 niedriger als in den anderen beiden Gruppen. Innerhalb dieser Gruppen verschiebt sich der Median für das dimensionslose Produkt zum Zeitpunkt B nach links – wird also kleiner –, während er sich für die Gruppe „Beobachtungszeitraum 3,5 bis 4,9 Jahre“ um 0,04 nach rechts verschiebt (Tabelle E.13).

Tabelle E.13 Größe der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.

Zeitraum	Zeitpunkt	N	Median	Minimum	Maximum
alle Knoten	A	278	2,02	0,40	23,04
	B	278	1,96	0,12	28,05
3,5 bis 4,9 Jahre	A	86	1,78	0,40	22,94
	B	86	1,82	0,35	15,36
5,0 bis 9,9 Jahre	A	162	2,25	0,40	23,04
	B	162	2,03	0,15	28,05
10,0 Jahre und länger	A	30	2,50	0,66	21,62
	B	30	2,04	0,12	21,12

Betrachtet man für die einzelnen Beobachtungszeiträume, wie sich die Schilddrüsenknoten zahlenmäßig auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ verteilen, so war der Anteil an „gewachsenen“ Knoten in der Gruppe, die 3,5 bis 4,9 Jahre lang beobachtet wurde, mit 50,00% am größten. Dagegen zeigten lediglich 33,33% der Knoten mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens 10,0 Jahren ein Knotenwachstum. 66,67% Knoten dieser Gruppe waren der Kategorie „geschrumpft“ oder „gleichgeblieben“ zuzuordnen (Tabelle E.14).

Tabelle E.14 Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ in den unterschiedlichen Zeiträumen.

Zeitraum	N	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten	278	96	34,53%	66	23,74%	116	41,73%
3,5 bis 4,9 Jahre	86	25	29,07%	18	20,93%	43	50,00%
5,0 bis 9,9 Jahre	162	59	36,42%	40	24,69%	63	38,89%
10,0 Jahre und länger	30	12	40,00%	8	26,67%	10	33,33%

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

Nach Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums zeigte sich bei den Knoten in den ersten 9,9 Jahren eine prozentuale Größenzunahme, die im Mittel 11% betrug. Erfolgte die Beobachtung der Knoten über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger, so ergab sich eine Größenkonstanz mit leichter Tendenz zur Größenregression (Tabelle E.15).

Tabelle E.15 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen.

Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Zeitraum	N	geschrumpft um	gleichgeblieben	gewachsen um	Gesamtergebnis
alle Knoten	278	- 32,27 ± 20,35%	- 0,16 ± 6,20%	50,41 ± 47,66%	9,85 ± 49,21%
3,5 bis 4,9 Jahre	86	- 29,55 ± 18,54%	- 0,54 ± 6,14%	39,20 ± 24,65%	10,90 ± 36,32%
5,0 bis 9,9 Jahre	162	- 31,70 ± 19,56%	- 0,38 ± 6,19%	59,40 ± 59,68%	11,46 ± 56,00%
10,0 Jahre und länger	30	- 40,78 ± 26,65%	1,83 ± 6,86%	41,97 ± 20,25%	-1,83 ± 41,24%

Der Regressionskoeffizient und der standardisierte Koeffizient Beta sind im Startmodell der linearen Regression im Falle des Beobachtungszeitraums „10,0 Jahre und länger“ als einziges Knotencharakteristikum mit einem negativen Vorzeichen versehen, d.h. dieser Beobachtungszeitraum hätte gegebenenfalls mit einem hemmenden Effekt auf die Entwicklung der prozentualen Größenänderung einhergehen können. Der Effekt ist im Startmodell nicht signifikant. In den 13 fortlaufenden Modellen der Signifikanztestung wird die Variable „Beobachtungszeitraum“ in den drei bekannten Ausprägungen als nicht-signifikante Variable ausgeschlossen (vgl. Tabelle E.6, S. 38).

V Ergebnisse nach Operationsstatus der Schilddrüse

Sowohl zum Zeitpunkt A als auch zum Zeitpunkt B lag der Median des dimensionslosen Produkts bei den Knoten in den Rezidivstrumen um ca. 0,70 unterhalb des Medians des dimensionslosen Produkts der Knoten in den nativen Strumen. Auch lagen die Knoten in den Rezidivstrumen mit ihren Maximalwerten für das dimensionslose Produkt zu beiden Zeitpunkten unter den Maximalwerten der Knoten in den nativen Strumen, d.h. sie waren kleiner als diese (Tabelle E.16).

Tabelle E.16 Größe der Schilddrüsenknoten in nativen Strumen und in Rezidivstrumen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.

Geschlecht	Zeitpunkt	N	Median	Minimum	Maximum
alle Knoten	A	278	2,02	0,40	23,04
	B	278	1,96	0,12	28,05
in nativen Strumen	A	236	2,10	0,40	23,04
	B	236	2,18	0,12	28,05
in Rezidivstrumen	A	42	1,49	0,50	14,26
	B	42	1,69	0,45	12,88

In Rezidivstrumen zeigten mehr Schilddrüsenknoten ein „Wachstum“ als dies in nativen, nicht-operierten Strumen der Fall war (Tabelle E.17).

Tabelle E.17 Verteilung der Knotenanzahl in nativen Strumen und Rezidivstrumen auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“.

Geschlecht	N	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten	278	96	34,53%	66	23,74%	116	41,73%
in nativen Strumen	236	82	34,75%	58	24,58%	96	40,67%
in Rezidivstrumen	42	14	33,33%	8	19,05%	20	47,62%

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

Im Durchschnitt „wachsen“ Schilddrüsenknoten in Rezidivstrumen um $14,56 \pm 48,06\%$, in nativen Strumen hingegen um durchschnittlich $9,02 \pm 49,47\%$. Wenn Knoten „schrumpften“, so taten sie dies sowohl in den Rezidivstrumen als auch in den nativen Strumen um etwa (-) 33% (Tabelle E.18).

Tabelle E.18 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in nativen Strumen und Rezidivstrumen. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Geschlecht	N	geschrumpft um	gleichgeblieben	gewachsen um	Gesamtergebnis
alle Knoten	278	- 32,27 ± 20,35%	- 0,16 ± 6,20%	50,41 ± 47,66%	9,85 ± 49,21%
in nativen Strumen	236	- 32,05 ± 20,95%	- 0,23 ± 6,30%	49,68 ± 49,77%	9,02 ± 49,47%
in Rezidivstrumen	42	- 33,59 ± 16,99%	0,39 ± 5,80%	53,93 ± 36,74%	14,56 ± 48,06%

Weder der Status einer nativen, nicht-operierten Struma noch der Status einer Rezidivstruma ergab in der linearen Regression einen Anhalt für einen signifikanten Einfluss auf das Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten (vgl. Tabelle E.6 , S.38).

VI Ergebnisse nach Geschlecht

Der Median des dimensionslosen Produkts war bei den Knoten der Männer sowohl zum Zeitpunkt A als auch zum Zeitpunkt B größer als der Median des dimensionslosen

Produkts bei den Knoten der Frauen. Andererseits befand sich der größte Knoten in der Schilddrüse einer Frau (Tabelle E.19).

Tabelle E.19 Größe der Schilddrüsenknoten bei beiden Geschlechtern zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.

Geschlecht	Zeitpunkt	N	Median	Minimum	Maximum
alle Knoten	A	278	2,02	0,40	23,04
	B	278	1,96	0,12	28,05
männlich	A	47	2,40	0,80	23,04
	B	47	2,21	0,35	23,54
weiblich	A	231	1,96	0,40	21,62
	B	231	1,92	0,12	28,05

Im Vergleich zu den Schilddrüsenknoten der Frauen überwog bei den Knoten der Männer der Anteil an „schrumpfenden“ Knoten. Bei den Frauen nahmen 43,72% der Knoten an Größe zu (Tabelle E.20). Dabei „wuchsen“ diese Knoten im Mittel um $52,29 \pm 49,92\%$ (Tabelle E.21).

Tabelle E.20 Verteilung der Knotenanzahl bei beiden Geschlechtern auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“.

Geschlecht	N	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten	278	96	34,53%	66	23,74%	116	41,73%
männlich	47	20	42,56%	12	25,53%	15	31,91%
weiblich	231	76	32,90%	54	23,38%	101	43,72%

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

Die insgesamt 231 Schilddrüsenknoten der Frauen wiesen im Mittel ein Wachstum um 12,29% auf. Dies steht im Gegensatz zu den Schilddrüsenknoten bei den Männern, bei denen die Knoten im Durchschnitt eine Tendenz zur Verkleinerung zeigten (Tabelle E.21).

Tabelle E.21 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten bei beiden Geschlechtern. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Geschlecht	N	geschrumpft um	gleichgeblieben	gewachsen um	Gesamtergebnis
alle Knoten	278	- 32,27 \pm 20,35%	- 0,16 \pm 6,20%	50,41 \pm 47,66%	9,85 \pm 49,21%
männlich	47	- 34,08 \pm 19,40%	1,27 \pm 7,05%	37,77 \pm 25,70%	-2,12 \pm 36,53%
weiblich	231	- 31,80 \pm 20,69%	- 0,47 \pm 6,02%	52,29 \pm 49,92%	12,29 \pm 51,13%

Das weibliche Geschlecht als möglicher Einflussfaktor auf das Wachstum von Schilddrüsenknoten erwies sich in der linearen Regression mit der „Rückwärts“-Methode mit einem p-Wert von 0,067 als schwach signifikant (vgl. Tabelle E.6 , S. 38).

VII Ergebnisse nach Alter des Patienten

Bei den unter 40-jährigen Patienten betrug das dimensionslose Produkt der größten Knoten etwa die Hälfte oder ein Drittel des dimensionslosen Produkts der größten Knoten in den anderen Altersklassen (Tabelle E.22).

Tabelle E.22 Größe der Schilddrüsenknoten bei Patienten unterschiedlicher Altersklassen der Patienten zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.

Zeitraum	Zeitpunkt	N	Median	Minimum	Maximum
alle Knoten	A	278	2,02	0,40	23,04
	B	278	1,96	0,12	28,05
unter 40 Jahre alt	A	38	1,96	0,70	8,74
	B	38	1,92	0,15	11,20
40 bis 59 Jahre alt	A	150	2,09	0,40	21,62
	B	150	1,94	0,32	28,05
60 Jahre und älter	A	90	1,96	0,40	23,04
	B	90	2,07	0,12	23,54

Der Anteil an „schrumpfenden“, „gleichbleibenden“ und „gewachsenen“ Knoten war in allen Altersklassen jeweils in etwa gleich (Tabelle E.23).

Tabelle E.23 Verteilung der Knotenanzahl in den unterschiedlichen Altersklassen der Patienten auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“.

Zeitraum	N	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten	278	96	34,53%	66	23,74%	116	41,73%
unter 40 Jahre alt	38	13	34,21%	9	23,68%	16	42,11%
40 bis 59 Jahre alt	150	53	35,34%	35	23,33%	62	41,33%
60 Jahre und älter	90	30	33,34%	22	24,44%	38	42,22%

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

Die Schilddrüsenknoten von Patienten, die jünger als 40 Jahre waren, zeigten mit 18,20% im Mittel die größte Wachstumstendenz. Dagegen blieben Schilddrüsenknoten bei Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, in ihrer Größe nahezu konstant (Tabelle E.24).

Tabelle E.24 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Altersklassen der Patienten. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Zeitraum	N	geschrumpft um	gleichgeblieben	gewachsen um	Gesamtergebnis
alle Knoten	278	- 32,27 ± 20,35%	- 0,16 ± 6,20%	50,41 ± 47,66%	9,85 ± 49,21%
unter 40 Jahre alt	38	- 37,09 ± 21,30%	1,30 ± 5,71%	72,63 ± 59,20%	18,20 ± 63,24%
40 bis 59 Jahre alt	150	- 31,06 ± 19,45%	0,12 ± 6,30%	50,96 ± 54,02%	10,11 ± 51,54%
60 Jahre und älter	90	- 32,34 ± 21,85%	- 1,17 ± 6,35%	40,17 ± 22,53%	5,90 ± 37,19%

Die jeweiligen Altersklassen der Patienten zeigten in der linearen Regression in der sog. „Rückwärts“-Methode keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten (vgl. Tabelle E.6, S. 38).

VIII Ergebnisse zur Prävalenz des Mammakarzinoms bei Frauen mit benignen Schilddrüsenknoten

Die ursprüngliche Anzahl an Patientinnen mit der Diagnose „Euthyreote Struma“, die im Suchverfahren ermittelt worden war, lag bei 346 (vgl. Abbildung D.1, S. 16). Bei 15 der 346 Frauen (4,3%) war das Auftreten eines Mammakarzinoms dokumentiert worden.

Im Durchschnitt waren die Frauen im Alter von 54,07 Jahren an Brustkrebs erkrankt. Sieben der 15 Patientinnen, die aufgrund von Schilddrüsenknoten in der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt betreut wurden, entwickelten im Verlauf ein Mammakarzinom. Darunter befanden sich zwei Frauen mit einer Rezidivstruma. Acht der 15 Patientinnen gaben bereits bei der Erstvorstellung in der Schilddrüsenambulanz an, vor Jahren oder Jahrzehnten an Brustkrebs erkrankt zu sein. Unter ihnen gab es zwei Patientinnen, die zusätzlich zu Schilddrüsenknoten eine Autoimmunthyreoiditis aufwiesen. Ob bei diesen Patientinnen vor dem Zeitpunkt des Mammakarzinoms bereits Schilddrüsenknoten oder eine Autoimmunthyreoiditis bekannt waren, war retrospektiv nicht festzustellen.

F DISKUSSION

I Diskussion der Methodik

Im Folgenden wird die Methodik der vorliegenden Arbeit auch im Vergleich zu anderen Studien beleuchtet.

1 Patientengut

83,9% (N = 172) der 205 eingeschlossenen Patienten waren Frauen, 16,1% (N = 33) Männer. Obgleich zur Untersuchung des Wachstums von Schilddrüsenknoten eine gleichmäßige Geschlechterverteilung wünschenswert erscheint, so spiegelt die vorliegende Geschlechterverteilung das gehäufte Auftreten von Schilddrüsenknoten bei Frauen wider, wie es bereits frühere Studien feststellten [5, 36, 103]. So lag die Prävalenz von Schilddrüsenknoten im Wickham Survey bei Frauen aller Altersklassen bei 5,3%, bei Männern aller Altersklassen bei lediglich 0,8% [103]. Ezzat et al. bestimmten die Prävalenz von Schilddrüsenknoten mittels Palpation und Ultraschall und fanden eine signifikant höhere

Prävalenz bei Frauen als bei Männern [36]. Zum Zeitpunkt A, also zum Zeitpunkt des Einschlusses des Schilddrüsenknotens, waren die Patienten im Durchschnitt $53,1 \pm 11,9$ Jahre alt. Hier bildet sich die hohe Prävalenz der Schilddrüsenknoten im mittleren Lebensalter ab, wie sie aus mehreren Studien bekannt ist. In den klinischen Untersuchungen des Wickham Survey von 1977 lag die mit 1,4% höchste Prävalenz von Schilddrüsenknoten unter Männern bei den 45- bis 54-Jährigen. Bei Frauen zwischen 55 und 64 Jahren betrug die Prävalenz 7,5%, um bei den über 75-Jährigen auf 9,1% anzusteigen [103]. Im Zeitalter des Ultraschalls fanden Knudsen et al. bei 19% der 41-jährigen Frauen und 45% der 71-jährigen Frauen multinoduläre Strumen. Bei den Männern hatten 7% der 41-Jährigen und 22% der 71-Jährigen multinoduläre Strumen [65]. Dass die Prävalenz von Schilddrüsenknoten mit zunehmendem Alter ansteigt, bestätigten Laurberg et al. [71].

Daten zum Status der Jodversorgung des einzelnen Patienten – wie beispielsweise eine quantitative Bestimmung der Jodausscheidung im Urin (Jodidurie) – lagen für die retrospektive Auswertung nicht vor.

Als Anhaltspunkt für die Jodversorgung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten können allerdings Studien dienen, die Aussagen zur Jodversorgung in Bayern während der letzten Jahrzehnte machen.

In einer Studie im Jahr 1992 war an fünf Universitäten in Bayern an einem Kollektiv von 1040 Studenten und Universitätsangestellten (mittleres Alter 27,7 Jahre) die mittlere Jodausscheidung erhoben worden. Die mittlere Jodausscheidung betrug damals $70,7 \pm 42$ μg Jod/g Kreatinin. Dies entsprach nach WHO-Definition einem Jodmangel Grad I (50-100 μg Jod/g Kreatinin) [77].

Angesichts der oben genannten Studien ist davon auszugehen, dass die in der eigenen Arbeit eingeschlossenen Patienten aus München und Umgebung während der Kindheit und Adoleszenz – ja teils sogar bis in das mittlere und höhere Lebensalter hinein – eine ähnlich niedrige Jodversorgung hatten wie die Teilnehmer der genannten Studien.

2 Sonographie, Szintigraphie und Feinnadelaspiration

Die Sonographie bietet im Vergleich zur Palpation ohne Zweifel eine verlässlichere Größenbestimmung von Schilddrüsenknoten. Dennoch stößt auch die Durchführung der Sonographie bisweilen an ihre Grenzen.

Um Schilddrüsenknoten im Querschnitt auszumessen, kann als Anhaltspunkt die Trachea dienen, zu der der Schallkopf im 90° Winkel eingestellt wird. Dies ermöglicht eine relativ exakte und gut reproduzierbare Messung von Breite und Dicke der Schilddrüsenknoten.

Für die Ausrichtung des Schallkopfes in der Längsrichtung hingegen bietet die Anatomie des Halses keine verlässlichen Anhaltspunkte. So gelingt es auch technisch versierten Untersuchern bisweilen nicht, den Längsdurchmesser von Schilddrüsenknoten exakt zu bestimmen, da bereits kleinste, kaum merkliche Abweichungen in der Einstellung des Schallkopfes den Schilddrüsenknoten im Bild leicht schräg anschneiden und der vermeintliche Längsdurchmesser dadurch kleiner wird. Diese messtechnisch bedingten Ungenauigkeiten könnten unter Umständen dazu führen, einem Knoten zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten ein Wachstum oder eine Regression zu attestieren. Es wurden vorwiegend Breite und Dicke zur Auswertung herangezogen und nur selten die Länge, für die die Dokumentation ohnehin häufig Lücken aufwies.

In der Szintigraphie erwiesen sich 183 Schilddrüsenknoten als funktionell inaktiv. In 92 Fällen lag keine Dokumentation einer szintigraphischen Untersuchung vor. Somit ist nicht mit Sicherheit auszuschließen, dass sich unter den eingeschlossenen Schilddrüsenknoten mit peripherer Euthyreose und nicht supprimiertem TSH-Wert womöglich Knoten mit einer funktionell relevanten Autonomie befanden, die wiederum möglicherweise einen Einfluss auf das Wachstumsverhalten dieser Schilddrüsenknoten hatte. Die Notwendigkeit einer Szintigraphie wurde jedoch vom Untersucher unter Berücksichtigung sonographischer Kriterien nicht gesehen. Klinisch relevante autonome Adenome wurden deshalb wohl trotz fehlender Szintigraphie nicht eingeschlossen.

Die Feinnadelaspiration gilt als Goldstandard für die Bestimmung der Dignität eines kalten Schilddrüsenknotens. Die Sensitivität der Feinnadelaspirationszytologie beträgt im Mittel 83%, die Spezifität im Mittel 92% [43]. Aus diesem Grund wird die Feinnadelaspiration in prospektiven Studien häufig im Rahmen des Einschlussverfahrens von kalten, benignen Schilddrüsenknoten angewendet, um deren Dignität zu überprüfen und gegebenenfalls maligne Schilddrüsenknoten zu entdecken.

In der klinischen Praxis hingegen findet die Feinnadelaspiration nicht routinemäßig statt, sondern erfolgt in erster Linie bei szintigrafisch kalten Knoten, die sonographisch suspekt erscheinen.

Da die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für Schilddrüsenkrebs in Deutschland mit 3,5 pro 100 000 bei den Männern und 8,6 pro 100 000 bei den Frauen [90] insgesamt niedrig ist, ist diese Vorselektion der Schilddrüsenknoten sinnvoll, da dadurch die Prätest-Wahrscheinlichkeit erhöht wird [93].

Anders als bei prospektiv durchgeführten Studien wurden in der vorliegenden retrospektiven Auswertung Knoten nur bei Malignitätsverdacht anhand einer Feinnadelaspirationszytologie untersucht. Das bedeutet, dass nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, dass sich unter den vermeintlich benignen Schilddrüsenknoten der vorliegenden Arbeit maligne Knoten befanden. Andererseits kann bei eindeutigen Ultraschallbefunden und unter Berücksichtigung der Malignitätskriterien von Schilddrüsenmalignomen der negative prädiktive Wert 94,8% bzw. 87,8% bei Schilddrüsenknoten \leq bzw. $>1\text{cm}$ betragen [79]. Die Studie von Tae et al. [101] ermittelte sogar einen negativen prädiktiven Wert von 97,8%, was für eine hohe Aussagekraft der Sonographie im Rahmen der Abklärung von Schilddrüsenknoten spricht. In die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv Knoten, die sich im Verlauf malignitätssuspekt zeigten oder operiert wurden, nicht aufgenommen.

3 Therapie

Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung handelt, bleibt offen, ob die medikamentösen Therapieempfehlungen von den Patienten stets suffizient umgesetzt wurden. Die Medikamenteneinnahme und deren Regelmäßigkeit sowie die korrekte Dosierung oblagen im Wesentlichen der Compliance des einzelnen Patienten.

Gaben die Patienten in der Anamnese offen an, das Medikament nur unregelmäßig einzunehmen oder für längere Zeit ganz pausiert zu haben, so wurden sie von der Auswertung ausgeschlossen.

Nahmen die Patienten L-Thyroxin bzw. eine Kombination aus L-Thyroxin und Jodid ein, so fanden regelmäßige TSH-Kontrollen und gegebenenfalls adäquate Dosisanpassungen bei den Hausärzten wie auch in der Ambulanz statt, um den gewünschten euthyreoten TSH-Zielbereich einzuhalten. Insofern bestand hier eine Therapiekontrolle und es ist von einer regelmäßigen Einnahme der Medikation auszugehen. Auch die Tatsache, dass zahlreiche Patienten über mehrere Jahre oder sogar Jahrzehnte hinweg gewissenhaft Wiedervorstellungstermine in den empfohlenen Intervallen vereinbarten und wahrnahmen, mag für eine allgemein hohe Compliance der eingeschlossenen Patienten sprechen.

4 Auswertung

Zur Charakterisierung der Größe eines Schilddrüsenknotens wird üblicher Weise das Knotenvolumen angegeben. Dieses wird anhand der mittels Ultraschall ausgemessenen Länge, Breite und Dicke des Knotens gemäß der Formel von Brunn et al. [18] in Anlehnung an die Rotationsellipsoid-Formel errechnet:

$$\text{Knotenvolumen (ml)} = 0,5 \cdot \text{Länge (cm)} \cdot \text{Breite (cm)} \cdot \text{Dicke (cm)}$$

Es ist weit verbreitet, Schilddrüsenknoten auf diese Weise in ihrer Größe zu charakterisieren. Trotz der mathematisch plausibel erscheinenden Charakterisierung der Knotengröße, stößt die Verwendung des Knotenvolumens in der Praxis an ihre Grenzen – und zwar vor allen Dingen dann, wenn Vergleiche von Knotenvolumina angestellt werden, um das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten beurteilen zu wollen.

Eine Beispielrechnung [39] soll dies verdeutlichen: zu Beginn betrage die Länge eines Schilddrüsenknoten 1,2 cm, die Breite 1,1 cm und die Dicke 0,9 cm. Laut oben angegebener Formel errechnet sich daraus ein Knotenvolumen von 0,594 ml. Bei einer Kontrolluntersuchung desselben Knotens zu einem späteren Zeitpunkt werden folgende Maße erhoben: Länge 1,3 cm, Breite 1,2 cm und Dicke 1,0 cm. Betrachtet man die Ausmaße, so erscheinen die Abweichungen zur vorhergehenden Messung mit jeweils 1 mm gering. Diese Abweichungen könnten alleine durch das Anlegen des Schallkopfes entstanden sein. Doch selbst wenn man von einer präzisen Messung mittels Ultraschall ausgeht und die Abweichungen als reales Knotenwachstum interpretiert, würde man dieses als eher gering einstufen. Berechnet man aber das dazugehörige Knotenvolumen, so liegt dieses bei 0,780 ml. Dies würde einer Volumenzunahme des Knotens um 31,3% im Vergleich zum Ausgangsvolumen entsprechen, was doch sehr viel anmutet.

Aus dieser Beispielrechnung geht hervor, dass die Anwendung des Knotenvolumens zur Charakterisierung der Knotengröße Veränderungen diesbezüglich eher überschätzt und nur ein unbefriedigendes Bild von den wahren Gegebenheiten liefert [39].

In der vorliegenden Arbeit wurde daher an Stelle des Knotenvolumens zur Charakterisierung der Knotengröße ein Produkt aus lediglich zwei Faktoren verwendet. Das Produkt wurde aus den zwei der drei Dimensionen Länge, Breite, Dicke (in cm) gebildet, die am größten waren und wovon mindestens eine Dimension $\geq 1,0$ cm. Das Produkt ist dimensionslos.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass vorwiegend Breite und Dicke zur Auswertung herangezogen wurden und nur selten die Länge.

Angewendet auf das obige Beispiel würde dies einem Produkt von 1,32 ($= 1,2 \cdot 1,1$) zu Beginn, einem Produkt von 1,56 ($= 1,3 \cdot 1,2$) zum späteren Zeitpunkt und somit zu einer Größenzunahme des Knotens um 18,18 % entsprechen.

II Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse des Wachstumsverhaltens der Schilddrüsenknoten allgemein bezüglich unterschiedlicher Knoten- und Patientencharakteristika im Vergleich zu anderen Studien diskutiert. Im Anschluss steht das Wachstumsverhalten unbehandelter und therapierter Schilddrüsenknoten im Mittelpunkt der Diskussion. Schließlich wird erläutert, inwieweit eine gleichzeitig bestehende Autoimmunthyreoiditis auf das Wachstum von Schilddrüsenknoten Einfluss nimmt.

1 Vergleich von Einflussfaktoren und Vorhersageparametern in Studien mit
Langzeit-Verlauf

Tabelle F.1 Vergleich von Einflussfaktoren und Vorhersageparametern für das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten.

	Alexander et al. 2003	Erdogan et al. 2006	Quadbeck et al. 2003	eigene Arbeit
Therapiestatus der Knoten , auf die sich die Vorhersageparameter beziehen	unbehandelt	unbehandelt	funktionell aktive und inaktive Knoten, unbehandelt oder unter L-T ₄ - oder Jodid-Therapie oder Kombination	unbehandelt, unter L-T ₄ - oder Jodid-Therapie oder einer Kombination
Range (Jahre)	¹ / ₁₂ - 5	1-14	3-12	3,5-19
Durchschnitt (Jahre)	1,7	3,3 ± 2,3	4,9 ± 2,6	6,6 ± 2,5
Knotenanzahl (Pat.)	330 (268)	531 (420)	139 (109)	278 (205)
Hauptkriterium	Volumen-zunahme ≥ 15%	Volumen-änderung ≥ 15% (Wachstum)	relatives Risiko einer ≥ 30% Volumenzunahme als Ereignis	prozentuale Größen-änderung
Variable:				
Knotencharakteristika				
Echogenität	n.a.	* (p = 0,0095) [†]	n.a.	n.s.
Perfusion	n.a.	n.a.	n.a.	n.s.
Zeitraum bzw. klassifizierte Zeiträume	* (p < 0,001) [§]	n.s.	* •	n.s.
Rezidivstruma	n.a.	n.a.	n.a.	n.s.
zystischer Gehalt	* (p = 0,01) ^{§§}	n.a.	n.a.	n.a.
initiale Knotengröße	n.a.	n.a.	n.s.	n.a.
Funktionslage				
autonome Funktion	n.a.	n.a.	n.s.	n.a.
TSH	n.s.	n.s.	n.s. [¶]	n.a.
Patienten- charakteristika				
Geschlecht	n.s.	n.s.	n.s.	p = 0,067 für weibliches Geschlecht
Alter bzw. Altersklassen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

[§] Das Knotenvolumen nahm mit der Zeit zu

^{§§} Knoten mit hohem zystischen Gehalt wachsen weniger wahrscheinlich als solide Knoten.

[†] Echoarmes Ultraschallmuster als statistisch signifikanter Vorhersageparameter für Wachstum

[¶] genauer: TSH-Suppression n.s.

• Life-table analysis according to Kaplan-Meier revealed significant nodule growth from 14,4% in the first to 61,2% in the fifth year.

n.a.vom Autor nicht angegeben

Die Datenlage zur Frage, welche endogenen Knoten- oder Patientencharakteristika einen Einfluss auf das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten haben könnten, ist spärlich. Während Brander et al. [10] lediglich eine Charakterisierung der Knoten anhand ihrer Echogenität vornahmen und das jeweilige Wachstumsverhalten über 4,9-5,6 Jahre (im Durchschnitt 5,18 Jahre) beobachteten, prüften Alexander et al. [2], Erdogan et al. [31] und Quadbeck et al. [87] einige Knoten- und Patientencharakteristika als potentielle Einflussfaktoren oder Vorhersageparameter für das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten im Langzeit-Verlauf (Tabelle F.1). Die Schilddrüsenknoten waren dabei je nach Studie unbehandelt [2, 10, 31, 87] oder befanden sich unter Therapie [87]. Quadbeck et al. beschrieben 53 der Schilddrüsenknoten als funktionell inaktiv und 86 als funktionell aktiv. Das TSH der Patienten mit funktionell autonomen Schilddrüsenknoten war entweder supprimiert oder normal. Bei den anderen Studien waren die Patienten stets euthyreot. Angaben zum szintigraphischen Status der Schilddrüsenknoten lagen nicht vor. Eine Feinnadelaspiration wurde bei einem Teil der Knoten [10, 31, 87] durchgeführt. Die untersuchten Knoten wurden als benigne eingeordnet.

(1) Knotencharakteristikum: Echogenität

Die Echogenität als möglicher Vorhersageparameter für das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten wurde bislang nur bei unbehandelten Knoten evaluiert.

In der eigenen Untersuchung stellte unter den unbehandelten Knoten die Gruppe der echogleich-echodichten Knoten mit 54,55% den höchsten Prozentsatz an „gewachsenen“ Knoten – von den zwei der drei Knoten, die im Verlauf ihre Echogenität geändert hatten, einmal abgesehen (Tabelle F.2). Letztere zwei Knoten wiesen zum Zeitpunkt A echogleich-echodichte bzw. echoarme Merkmale auf und stellten sich zum Zeitpunkt B als echokomplexe Knoten dar, die im Verlauf ein „Wachstum“ zeigten.

Betrachtet man im Vergleich dazu alle 278 Knoten, so war die Anzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen homogener verteilt und betrug zwischen 39,67% und 45,71% (Tabelle E.8, S. 40). Im Modell der linearen Regression in der sog. „Rückwärts“-Methode, das für alle 278 Knoten durchgeführt wurde, war die Echogenität der Knoten kein signifikanter Vorhersageparameter für die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten (vgl. S. 38).

Tabelle F.2 Eigene Ergebnisse: Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“ (prozentuale Größenänderung $\leq -10,00\%$), „gleichgeblieben“ ($-10,00\% < \text{prozentuale Größenänderung} < 10,00\%$) und „gewachsen“ (prozentuale Größenänderung $\geq 10,00\%$) in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen (unbehandelte Knoten über gesamtes Zeitraum).

Echogenität	N	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten	62	21	33,87%	15	24,19%	26	41,94%
echoarm	15	6	40,00%	2	13,33%	7	46,67%
echogleich-echodicht	11	2	18,18%	3	27,27%	6	54,55%
echokomplex	33	12	36,37%	10	30,30%	11	33,33%
Echogenität geändert	3	1	33,33%	0	0,00%	2	66,67%

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

Entgegen der eigenen Beobachtung fand sich bei Erdogan et al. mit 40,6% der größte Anteil an „gewachsenen“ Knoten in der Gruppe der echoarmen Knoten (Tabelle F.3). In den von Erdogan et al. durchgeführten logistischen Regressionsmodellen zur Vorhersage von Knotenwachstum ($\geq 15\%$) stellte sich die echoarme Eigenschaft der Schilddrüsenknoten als einziger statistisch signifikanter Vorhersageparameter heraus ($p = 0,0089$ und $p = 0,0095$ im Modell für einzelne Vorhersageparameter bzw. im multi-variablen Endmodell)[31].

Tabelle F.3 Studie von Erdogan et al.: Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“ (volume decrease $\geq 15\%$ und „gewachsen“ (volume increase $\geq 15\%$) in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen (Knoten unbehandelt).

Echogenität	N	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten	531	176	33,1%	162	30,6%	170	32%
echoarm	155	49	31,6%	n.a.	n.a.	63	40,6%
echogleich	118	38	32,2%	n.a.	n.a.	33	28%
echodicht	13	5	38,4%	n.a.	n.a.	4	30,8%
echokomplex	245	84	34,2%	n.a.	n.a.	70	28,6%

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

n.a. vom Autor nicht angegeben

Die Aufschlüsselung in Echogenitätsgruppen bei Brander et al. lässt den größten Anteil an „gewachsenen“ Knoten bei den echodichten Knoten und in der Gruppe der Knoten mit gemischter Echogenität erkennen (Tabelle F.4). Diese Verteilung gleicht – trotz unterschiedlich großer Fallzahlen und unterschiedlich langer Untersuchungsdauer – den eigenen Ergebnissen (Tabelle F.2). Inwieweit die Echogenität oder auch andere Knotencharakteristika als Vorhersageparameter für Größenänderungen zu werten sind, wurde von Brander et al. nicht untersucht.

Tabelle F.4 Studie von Brander et al. 2000: Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“. Keine spezielle Definition der Größenänderung. Entsprechung der maximale Durchmesser beim follow-up nicht dem initialen Durchmesser, wo wurde der Knoten offenbar als geschrumpft oder gewachsen bezeichnet. Die Erstellung der Tabelle erfolgte anhand der Daten im Text.

Echo-genität	N	Geschrumpft ^o		gleichgeblieben		gewachsen		Lost to follow up	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
insgesamt	34	8	24%	4	12%	12	35%	10	29%
echoauslöschend	7	2	28,57%	1	14,29%	2	28,57%	2	28,57%
echoarm	16	5	31,25%	2	12,50%	5	31,25%	4	25,00%
echogleich	3	1	33,33%	0	0,00%	0	0,00%	2	66,67%
echodicht	5	0	0,00%	1	20,00%	3	60,00%	1	20,00%
echokomplex	3	0	0,00%	0	0,00%	2	66,67%	1(OP)	33,33%

^o oder verschwunden

[§] Anzahl in Prozent ausgedrückt

OP Operation

Dass in der vorliegenden Arbeit bei den unbehandelten Schilddrüsenknoten in der Gruppe der echogleich-echodichten Knoten mehr Knoten gemäß unserer Kriterien zu wachsen scheinen als in den anderen Echogenitätsgruppen liegt möglicherweise daran, dass echogleiche Knoten – eben weil sie sich echogleich zum umgebenden Schilddrüsengewebe verhalten – sonographisch schwerer abzugrenzen sind als beispielsweise echoarme Knoten. Andererseits zeigte sich bei der Analyse aller 278 Knoten weder in der Einteilung in Wachstumskategorien noch in der linearen Regression ein signifikantes Wachstumsverhalten echogleich-echodichter Schilddrüsenknoten.

(2) **Knotencharakteristikum: Perfusion**

In den eigenen Ergebnissen ist kein Zusammenhang zwischen Perfusion und Größenänderung erkennbar. Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen ist nicht möglich, da das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten bei unterschiedlichen Perfusionstypen bislang kein Gegenstand von Studien war.

(3) **Knotencharakteristikum: Beobachtungszeitraum**

Obwohl die Dauer der jeweiligen Beobachtungszeiträume keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten hatte, ist beachtenswert, dass die Häufigkeit der „wachsenden“ Schilddrüsenknoten mit zunehmender Beobachtungsdauer kleiner und die der „schrumpfenden“ oder „gleichgebliebenen“ Knoten größer wurde. Verfolgte man das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten lediglich über 3,5 Jahre oder bis zu knapp 5 Jahren, so war bei jedem zweiten Knoten ein „Wachstum“ festzustellen. Je mehr Zeit jedoch vergeht, desto mehr Knoten scheinen Einbußen in ihrem Wachstumspotential zu haben und in ihrem Wachstum zu stagnieren oder sogar zu

schrumpfen. Wahrscheinlich häufen sich mit der Zeit immer mehr Mutationen an, die die Empfänglichkeit der Knoten für Wachstumsfaktoren schmälern statt sie zu erhöhen. Vermutlich setzen dann bei vielen Knoten auch regressive Veränderungen ein, die die Schrumpfungstendenz von durchschnittlich - 1,83% erklären, während wenige andere Knoten nach wie vor wachsen.

(4) *Knotencharakteristik: Operationsstatus der Schilddrüse*

Generell entwickelt sich nach einer Struma-Operation bei bis zu 13% der Patienten eine Rezidivstruma [96]. Zur Frage, wie sich diese Knoten allerdings im Langzeit-Verlauf in ihrem Wachstum verhalten, lagen bislang keine Studien vor. Unter den 109 Patienten in der Studie von Quadbeck et al. befanden sich sechs Patienten mit einer Rezidivstruma, eine Analyse des Wachstumsverhaltens der Knoten unter dem Aspekt der Rezidivstruma wurde allerdings nicht durchgeführt. Gemäß den eigenen Ergebnissen wachsen Knoten in Rezidivstrumen häufiger und mit einer etwas stärkeren Wachstumstendenz als Schilddrüsenknoten in nativen, nicht operierten Schilddrüsen, jedoch war der Operationsstatus der Schilddrüse kein signifikanter Vorhersageparameter für das Wachstum von Schilddrüsenknoten.

(5) *Knotencharakteristik: Funktionslage*

Das Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten in Abhängigkeit vom TSH-Spiegel wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. In der Auswertung von Alexander et al. [2], Erdogan et al. [31] und Quadbeck et al. [87] war kein statistischer Zusammenhang diesbezüglich feststellbar.

Da sich die Aufmerksamkeit der vorliegenden Arbeit alleine auf funktionell inaktive Schilddrüsenknoten richtete, entfiel eine Analyse im Hinblick auf eine autonome Funktionslage von Schilddrüsenknoten. Quadbeck et al. [87] untersuchten als einzige Arbeitsgruppe den Einfluss einer funktionellen Autonomie von Schilddrüsenknoten auf deren Wachstumsverhalten und stellten dabei keinen signifikanten Einfluss fest. Dass die funktionelle Autonomie von Knoten deren Wachstum offenbar nicht beeinflusst, ist für die vorliegende Arbeit insofern von Bedeutung, da bei 92 der 278 Schilddrüsenknoten kein szintigraphischer Status dokumentiert worden war. Eine bedeutsame Verzerrung der Gesamt-Ergebnisse durch vermutlich einzelne eingeschlossene Knoten mit funktioneller Autonomie erscheint vor diesem Hintergrund unwahrscheinlich.

(6) *Patientencharakteristikum: Geschlecht*

Während Alexander et al. [2], Erdogan et al. [31] und Quadbeck et al. [87] keinen statistischen Zusammenhang zwischen Knotenwachstum und Geschlecht fanden, stellte sich in der vorliegenden Arbeit das weibliche Geschlecht als schwach signifikanter Einflussfaktor auf die prozentuale Größenänderung heraus ($p = 0,067$). Die Schilddrüsenknoten von Frauen wuchsen im Mittel um $12,29 \pm 51,13\%$.

Dass die Prävalenz von Schilddrüsenknoten bei Frauen höher ist als bei Männern, ist – wie oben bereits ausgeführt – seit langem bekannt. Insbesondere eine Schwangerschaft stellt eine Phase dar, in der bei Frauen aufgrund eines relativen Jodmangels neue Schilddrüsenknoten entstehen und bereits vorhandene Knoten wachsen [68]. Diese Tatsache dürfte allerdings in der vorliegenden Arbeit keine Rolle spielen, da schwangere und stillende Frauen ausgeschlossen wurden.

Dass Schilddrüsenknoten bei Frauen in der vorliegenden Arbeit eher wachsen als bei Männern könnte aber möglicherweise durch einen relevanten Einfluss von Östrogenen auf die Schilddrüsenknoten bei Frauen erklärt werden.

In normalem und neoplastischem Schilddrüsenengewebe des Menschen wurden sowohl Rezeptoren für Östrogene als auch für Androgene entdeckt [78], wobei die Anzahl an Östrogenrezeptoren in neoplastischem Schilddrüsenengewebe höher zu sein scheint als in normalem Schilddrüsenengewebe [115]. In Schilddrüsenzell-Kulturen [46] und im Tiermodell [72] konnte gezeigt werden, dass Östradiol einen proliferativen Effekt auf Schilddrüsenzellen hat.

Chan et al. [19] untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie, inwieweit sich der Östrogen-Metabolismus von Patienten mit uni- oder multinodulärer Struma oder einem papillärem Schilddrüsenkarzinom von dem gesunder Kontrollpersonen unterschied. Im Urin der Studienteilnehmer wurden Östrogenmetabolite bestimmt: 16α -Hydroxyesteron, das als proliferativer Metabolit gilt, und 2-Hydroxyesteron, das als antiproliferativer Metabolit bekannt ist. Bei Patienten mit Struma oder Schilddrüsenkarzinom wurden höhere Spiegel von 16α -Hydroxyesteron als von 2-Hydroxyesteron nachgewiesen, bei den Kontrollpersonen verhielt sich das Messergebnis nahezu umgekehrt. Dies lieferte Hinweise, dass ein im Vergleich zu 2-Hydroxyesteron erhöhter Spiegel von 16α -Hydroxyesteron mit proliferativen Schilddrüsenenerkrankungen assoziiert ist.

Manole et al. [76] berichteten, dass sich sowohl benigne als auch maligne Tumorzellen der menschlichen Schilddrüse mittels 17β -Östradiol zum Wachstum stimulieren ließen. Dies spiegelte sich nicht nur in einer erhöhten Wachstumsrate, sondern auch an einer

gesteigerten Expression des Proteins Zyklin D1 wider, das im Zellzyklus eine Schlüsselrolle bezüglich der Proliferation einnimmt. Über welche Mechanismen genau die proliferative Wirkung von Östrogenen vermittelt wird, ist noch nicht gänzlich aufgeklärt. Offenbar spielt neben den im Zellkern lokalisierten Östrogenrezeptoren auch der Signalweg über die MAP-Kinase eine Rolle [76].

Kürzlich konnte Stanley et al. an Schilddrüsenzellen von Ratten zeigen, dass Testosteron bei beiden Geschlechtern einen proliferativen Effekt auf Thyreozyten hat, während Östradiol eine geschlechtsspezifische Wirkung entfaltet: bei Thyreozyten weiblicher Versuchstiere hatte Östradiol einen spezifischen stimulierenden, bei Thyreozyten männlicher Versuchstiere hingegen einen inhibitorischen Effekt [99].

Als Erklärung dafür, dass sich in der vorliegenden Arbeit das weibliche Geschlecht als schwach signifikanter Einflussfaktor auf die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten erwies, mag vor diesem Hintergrund ein Wachstums-stimulierender Einfluss von Östrogenen auf Schilddrüsenknoten denkbar sein.

Allerdings waren die Patienten – und somit auch die darunter befindlichen Frauen – bei Einschluss im Durchschnitt $53,1 \pm 11,9$ Jahre alt. Das bedeutet, dass sich wohl viele Frauen in der Phase der Prä-Menopause, Menopause oder Post-Menopause befanden, die bekanntlich mit fallenden Östrogen-Spiegeln einhergehen.

(7) *Patientencharakteristik: Alter der Patienten*

Obwohl die jeweiligen Altersklassen der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten nahmen, ist festzuhalten, dass die Wachstumstendenz von Schilddrüsenknoten mit zunehmendem Alter der Patienten geringer wurde.

Mit zunehmendem Lebensalter fallen die Spiegel von IGF-1 und Sexualhormonen ab. So beträgt die durchschnittliche Konzentration an IGF-1 in der 7. Lebensdekade etwa die Hälfte der Konzentration, die in der 3. Lebensdekade feststellbar ist [22]. Es wird berichtet, dass Frauen im ersten Jahr nach Eintritt der Menopause durchschnittlich 80% ihrer Östrogene verlieren [110, 58] und auch der Testosteron-Spiegel fällt in und um die Menopause deutlich ab [74, 58]. Bei Männern nimmt der Testosteron-Spiegel ab dem 40. Lebensjahr um etwa 1-3 % pro Jahr ab [38, 58]. Somit lässt der Einfluss von IGF-1 und Sexualhormonen als bedeutsame Wachstumsfaktoren auch auf die Schilddrüse nach.

Zudem geht bekanntlich auch die thyreotrope Wirkung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit steigendem Lebensalter zurück.

Die unterschiedlichen Wachstumstendenzen der Schilddrüsenknoten in den jeweiligen Altersgruppen können demnach durch die systemischen, altersabhängig unterschiedlich hohen Spiegel der genannten Hormone bedingt sein.

2 Unbehandelte Knoten

Die 62 unbehandelten Schilddrüsenknoten bei 47 Patienten in der vorliegenden Arbeit zeigten bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von $6,6 \pm 2,1$ Jahren im T-Test nach Normalisierender Transformation der Produkte in den natürlichen Logarithmus keine signifikante Größenänderung ($p = 0,760$; vgl. Tabelle E.2, S. 31).

Für einen Vergleich des Wachstumsverhaltens unbehandelter Schilddrüsenknoten im Langzeit-Verlauf stehen die unbehandelte Kontrollgruppe aus der Studie von Papini et al. 1998 [84] sowie Studien zum langjährigen natürlichen, d.h. unbehandelten, Verlauf von Schilddrüsenknoten zur Verfügung [2, 10, 31, 67]. Die Patienten wurden stets als euthyreot beschrieben, alleine Kuma et al. machten keine Angabe zur Funktionslage der Schilddrüse. Eine Szintigraphie wurde nur von Papini et al. durchgeführt, die Schilddrüsenknoten erwiesen sich hierbei als hypofunktionell oder waren nicht sichtbar. Eine Feinnadelaspiration (FNA) erfolgte entweder bei allen Knoten [67, 84] oder bei einem Teil der Knoten [10, 31]. Die evaluierten Knoten wurden als benigne eingestuft. Bei Kuma et al. stellte sich im Verlauf ein Knoten als maligne heraus.

Tabelle F.5 Vergleichende Übersicht über die Anzahl und das durchschnittliche Alter der unbehandelten Patienten in den unterschiedlichen Studien.

	Anzahl der Patienten			Alter der Patienten in Jahren (Mittelwert \pm SD)
	insgesamt	Männer (m)	Frauen (w)	
Papini et al. 1998	41	8	32	$41,90 \pm 12,70$
Alexander et al. 2003	268	24 ^s	244 ^s	47 ± 14
Kuma et al. 1994	134	6	128	$44 \pm 13,5$
Brander et al. 2000	29	n.a.	n.a.	n.a. (zwischen 19 und 50)
Erdogan et al. 2006	420	34	386	$44,45 \pm 9,72$
eigene Arbeit	47	8	39	$56,9 \pm 12,0$

^s aus den Angaben des Autors errechnet
n.a. vom Autor nicht angegeben

In der unbehandelten Kontrollgruppe aus der Studie von Papini et al. [84] nahm das Knotenvolumen in fünf Jahren von durchschnittlich 1,46 ml auf 2,12 ml zu. Diese Größenzunahme erwies sich als signifikant (Tabelle F.6). Von einem signifikanten Wachstum berichteten auch Alexander et al. [2]. In der Studie von Erdogan et al. [31]

hingegen zeigte sich im Durchschnitt eine leichte Tendenz zur Größenabnahme. Ein Signifikanztest hierzu liegt nicht vor. Kuma et al. [67] sowie Brander et al. [10] machten in ihren Veröffentlichungen weder Angaben zur durchschnittlichen Knotengröße noch zu einem Signifikanztest.

Tabelle F.6 Vergleich der Studien im Hinblick auf die Größenänderung benigner unbehandelter Schilddrüsenknoten im Langzeit-Verlauf.

Studie	Dauer (Jahre)	Knotenanzahl (Patienten)	Knotengröße		Größenänderung	Signifikanz (p-Wert)
			Beginn	Ende		
Papini et al. 1998	5	41 (41)	1,46 ± 0,77ml	2,12 ± 1,46 ml	0,66 ml [¶]	* (0,001)
Alexander et al. 2003	1/12 - 5	330 (268)	5,5 ± 9,1 cm ³	n.a.	n.a.	< 0,001
Kuma et al. 1994	9-11	134 (134)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Brander et al. 2000	4,9-5,6	34(29)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Erdogan et al. 2006	1-14	531 (420)	1,94 ± 3,94ml	1,91 ± 3,88 ml	- 0,03ml [¶]	n.a.
eigene Arbeit	6,6 ± 2,1	62 (47)	2,10	2,68	(0,58)	n.s.

[¶] aus den Angaben des Autors errechnet
n.a.vom Autor nicht angegeben

In der vorliegenden Arbeit waren 41,94% der unbehandelten Schilddrüsenknoten der Kategorie „gewachsen“ zuzuordnen. Dieses Ergebnis stimmt in etwa mit dem von Alexander et al. [2] überein. Bei Brander et al. [10] und Erdogan et al. [31] lag der Anteil an gewachsenen Knoten noch niedriger (Tabelle F.7).

Beachtenswert in der eigenen Arbeit ist, dass mit insgesamt 58,06% die Mehrheit der unbehandelten Knoten in ihrer Größe „geschrumpft“ oder „gleichgeblieben“ war.

Somit ergibt sich ein zur Studie von Papini et al. gegensätzliches Bild (Tabelle F.7). Dies ist insbesondere deshalb interessant, da die Einteilung der Schilddrüsenknoten in Wachstumskategorien auf einer sehr ähnlichen Definition der Größenänderung (> 11,7%) basierte. Gleichzeitig bewegten sich auch die Beobachtungsdauer und die Knotenanzahl in einem ähnlichen Rahmen wie in der eigenen Arbeit.

Tabelle F.7 Vergleich der Studien anhand der Verteilung der Anzahl unbehandelter Knoten auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ in Abhängigkeit von der jeweiligen Definition der Größenänderung.

Studie	Range (Jahre)	Knotenanzahl (Patienten)	definierte Größenänderung	geschrumpft		gleichgeblieben		gewachsen	
				Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
Papini et al. 1998	5	41 (41)	> 11,7%	9	22,0%	8	19,5%	24	58,5%
Alexander et al. 2003	1/12 - 5	330 (268)	≥ 15%	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	129	39%
Kuma et al. 1994	9-11	134 (134)	keine Definition	25 [¶]	18,66% [¶]	41 [¶]	30,60% [¶]	23 [¶]	17,16% [¶]
Brander [^] et al. 2000	4,9-5,6	34(29)	keine Definition	8 [¶]	24% [¶]	4 [¶]	12% [¶]	12 [¶]	35% [¶]
Erdogan et al. 2006	1-14	531 (420)	≥ 15%	176	33,1%	162 [¶]	30,6% [¶]	170	32%
eigene Arbeit	3,8-12,5	62 (47)	≥ 10% bzw. ≤ - 10%	21	33,87%	15	24,19%	26	41,94%

n.a. vom Autor nicht angegeben

[¶] aus den Angaben des Autors berechnet; bei Erdogan et al. sind 4,3% und bei Kuma et al. 33,58% aller Knoten „komplett verschwunden“

[^] Anmerkung zu Brander et al.: insgesamt 10 Knoten lost to follow-up

Allerdings handelte es sich bei den Schilddrüsenknoten von Papini et al. um solitäre Knoten, wohingegen die Schilddrüsenknoten in der eigenen Untersuchung in der Regel aus multinodulären Schilddrüsen stammten. Es ist anzunehmen, dass einzelne Schilddrüsenknoten ein höheres Wachstumspotential zeigen als Knoten in multi-nodulären Schilddrüsen.

Gegen diese Hypothese scheinen auf den ersten Blick die Ergebnisse von Kuma et al. zu sprechen. Bei den 134 Schilddrüsenknoten handelte es sich größtenteils (N = 86) um solitäre Knoten, von denen sich lediglich 23,3% vergrößerten. Dass ein relativ niedriger Prozentsatz der solitären Schilddrüsenknoten gewachsen war und gleichzeitig ein hoher Prozentsatz an solitären Knoten eine Verkleinerung oder keine Größenänderung zeigte, mag daran liegen, dass die Beobachtungszeit der Knoten von Kuma et al. im Vergleich zur Beobachtungszeit von Papini et al. etwa doppelt so lange war.

Aus den eigenen Ergebnissen geht hervor, dass bei Schilddrüsenknoten, die zehn Jahre und länger beobachtet wurden, weniger Knoten an Größe zunahmten als dies in den ersten 3,5 bis 5 Jahren der Fall war (vgl. Tabelle E.14, S.43). Offenbar zeigen im Laufe eines langen Beobachtungszeitraums immer weniger Schilddrüsenknoten eine Wachstumstendenz. Viel häufiger kommt es im Laufe der Jahre zu einer Größenkonstanz oder -regression, und zwar offenbar sowohl bei solitären Schilddrüsenknoten als auch bei Knoten in multinodulären Schilddrüsen.

3 Schilddrüsenknoten unter unterschiedlichen Therapieformen

Alle 278 Schilddrüsenknoten in der vorliegenden Arbeit zeigten bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von $6,6 \pm 2,5$ Jahren (Spanne: 3,5 bis 19,0 Jahre) im T-Test nach Normalisierender Transformation der Produkte in den natürlichen Logarithmus keine signifikante Größenänderung ($p = 0,908$; vgl. Tabelle E.2, S. 31).

Die Knoten in den einzelnen Therapiegruppen sowie die Knoten bei gleichzeitig bestehender Autoimmunthyreoiditis zeigten ebenfalls keine signifikante Größenänderung. Die prozentuale Größenänderung aller Schilddrüsenknoten lag im Durchschnitt bei $9,85 \pm 49,21\%$.

Für einen Vergleich des Wachstumsverhaltens von Schilddrüsenknoten im Langzeitverlauf kann zum jetzigen Zeitpunkt die Studie von Quadbeck et al. [87] dienen.

Quadbeck et al. [87] werteten retrospektiv Ultraschallbilder von insgesamt 139 benignen Schilddrüsenknoten von 109 Patienten mit einer uni- oder multinodulären Struma aus. Der Untersuchungszeitraum umfasste mindestens drei und höchstens zwölf Jahre und lag im Durchschnitt bei $4,9 \pm 2,6$ Jahren.

Nach ungefähr drei Jahren nahm die Hälfte der beobachteten Schilddrüsenknoten bezüglich des Knotenvolumens um mindestens 30% zu.

Jedoch ist zu beachten, dass Quadbeck et al. sowohl funktionell aktive als auch funktionell inaktive Schilddrüsenknoten in die Studie einschlossen, wobei 74,4% der funktionell aktiven und 58,5% der funktionell inaktiven Knoten nach fünf Jahren eine Zunahme des Knotenvolumens um mehr als 30% aufwiesen. Der Unterschied zwischen funktionell aktiven und funktionell inaktiven Knoten erscheint groß, obgleich keine Signifikanz festgestellt werden konnte.

Ein anderer Aspekt ist, dass die Patienten von Quadbeck et al. im Durchschnitt mit $49 \pm 12,5$ Jahren bei den Männern und $43 \pm 12,9$ Jahren bei den Frauen deutlich jünger waren als die Patienten in der vorliegenden Arbeit, deren durchschnittliches Alter $53,1 \pm 11,9$ Jahre betrug. Besonders interessant ist, dass die Altersspanne bei den Frauen von Quadbeck et al. zwischen 14 und 73 Jahren lag. Offenbar wurden auch Mädchen und möglicherweise viele jungen Frauen eingeschlossen, während im eigenen Patientengut der Prozentsatz an 20- bis 30-Jährigen bei unter 3% lag und die Patienten nicht jünger als 20 Jahre waren. Zudem war der Frauenanteil unter den Patienten bei Quadbeck et al. mit 87,2% (95 von 109 Patienten) etwas höher war als im eigenen Patientengut (83,9%). Zwar ergab sich auch für Alter und Geschlecht in der Studie von Quadbeck et al. kein signifikanter Einfluss auf das Wachstum der Schilddrüsenknoten; geht man jedoch gemäß

den eigenen Ergebnissen und den bereits an anderer Stelle ausführlich dargelegten Argumenten davon aus, dass das weibliche Geschlecht einen schwach signifikanten Einfluss auf das Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten hat, und Schilddrüsenknoten – trotz fehlender Signifikanz – in jüngerem Lebensalter eher eine Wachstumstendenz zeigen, so könnte dies ein Schritt in die Richtung einer Erklärung sein. Trotzdem findet sich keine befriedigende Erklärung für eine derartig hohe Zunahme des Knotenvolumens von 30%.

Für die folgenden Betrachtungen soll das Augenmerk auf den funktionell inaktiven Knoten liegen. Laut Quadbeck et al. zeigten 31 der 53 funktionell inaktiven Knoten (58,5%) nach fünf Jahren eine Zunahme im Knotenvolumen um mehr als 30%.

Aus den Angaben des Autors zu den funktionell inaktiven Knoten lässt sich ermitteln, wie diese 53 Knoten auf die Therapiegruppen verteilt waren: 15 Knoten blieben unbehandelt, 8 Knoten befanden sich unter Jodid-Therapie und 30 Knoten wurden mit einer Kombination aus L-Thyroxin und Jodid behandelt. Eine Aussage bezüglich des Wachstumsverhaltens innerhalb der einzelnen Therapiegruppen ist allerdings aufgrund fehlender Angaben des Autors nicht möglich.

Diesem Ergebnis von Quadbeck et al. stehen die eigenen Ergebnisse gegenüber.

Führt man für den Beobachtungszeitraum von 3,5 bis 4,9 Jahre alleine eine modifizierte Analyse durch, die nur die auch bei Quadbeck et al. vorkommenden Therapiegruppen berücksichtigt, so zeigten 52,9% der 57 Schilddrüsenknoten ein „Wachstum“, das hier als prozentuale Größenänderung des dimensionslosen Produkts von $\geq 10,00\%$ definiert war (Tabelle F.8). Mit jeweils 57,1% ist der Anteil an „gewachsenen“ Knoten sowohl in der unbehandelten Gruppe als auch in der Gruppe mit der kombinierten Therapie den 58,5% „gewachsenen“ Knoten von Quadbeck et al. ähnlich. Allerdings fällt auf, dass unter Jodid-Therapie der Anteil an „gewachsenen“ Knoten mit 44,4% am kleinsten ist (Tabelle F.8).

Tabelle F.8 Eigene Ergebnisse für den Beobachtungszeitraum 3,5 – 4,9 Jahre. Für den Vergleich mit den Ergebnissen von Quadbeck et al. modifizierte Darstellung von Tabelle E.14 unter Berücksichtigung der einzelnen Therapiegruppen. Verteilung der Knotenanzahl auf die drei dargestellten Therapiegruppen und die zwei Wachstumskategorien „gewachsen“ (prozentuale Größenänderung $\geq 10,00\%$) und „geschrumpft oder „gleichgeblieben“.

Therapiegruppen	N	geschrumpft oder gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten (3,5-4,9)	57	29	47,1%	28	52,9%
unbehandelt	14	6	42,9%	8	57,1%
Jodid-Therapie	36	20	55,6%	16	44,4%
Komb. Therapie	7	3	42,9%	4	57,1%

§ Anzahl in Prozent ausgedrückt

Erweitert man die Analyse um alle unbehandelten Knoten, Knoten unter Jodid-Therapie und Knoten unter kombinierter Therapie, die 5,0 Jahre und länger beobachtet wurden, so vermindert sich der Anteil an „gewachsenen“ Knoten auf 40,09% der nun 227 Knoten. Damit liegt das Ergebnis weit unterhalb von 58,5%. Auch hier ist in der Jodid-Gruppe der Anteil an „gewachsenen“ Knoten mit 38,30% am kleinsten (Tabelle F.9).

Tabelle F.9 Eigene Ergebnisse für alle untersuchten Beobachtungszeiträume. Für den Vergleich mit den Ergebnissen von Quadbeck et al. modifizierte Darstellung von Tabelle E.3. Verteilung der Knotenanzahl auf die drei dargestellten Therapiegruppen und die zwei Wachstumskategorien „gewachsen“ (prozentuale Größenänderung $\geq 10,00\%$) und „geschrumpft oder gleichgeblieben“.

Therapiegruppen	N	geschrumpft oder gleichgeblieben		gewachsen	
		Anzahl	Prozent [§]	Anzahl	Prozent [§]
alle Knoten ^A	227	136	59,91%	91	40,09%
unbehandelt	62	36	58,06%	26	41,94%
Jodid-Therapie	141	87	61,70%	54	38,30%
Komb. Therapie	24	13	54,17%	11	45,83%

^A Anmerkung: gemeint sind hier alle Knoten, die den Gruppen „unbehandelt“, „Jodid“-Therapie oder kombinierter Therapie zugeordnet sind. Es handelt sich stets um funktionell inaktive Knoten.

§ Anzahl in Prozent ausgedrückt

Worauf ist die Diskrepanz in der Kategorie „gewachsen“ beim Vergleich beider Studien zurückzuführen? Eine Erklärung könnte sein, dass sich die Verteilung der Knoten auf die Therapiegruppen in beiden Studien wesentlich unterscheidet. So ist zwar bei Quadbeck et al. der Anteil der Knoten, die mit Jodid und Schilddrüsenhormon in Kombination behandelt werden, groß. Aber lediglich 8 der 53 Knoten (15,1%) wurden unter alleiniger Jodid-Therapie betrachtet. Im eigenen Patientengut hingegen stellte gerade die Jodid-Gruppe mit 36 von 57 bzw. in der erweiterten Analyse mit 141 von 227 Knoten die größte aller Therapiegruppen dar.

Des Weiteren ist der Beobachtungszeitraum zu beachten. Aus der Studie von Quadbeck et al. geht hervor, wie viele Knoten nach fünf Jahren gewachsen sind. Angaben zum

Wachstumsverhalten jenseits dieser fünf Jahre, die einem interessanten Vergleich dienen könnten, liegen allerdings nicht vor.

Obgleich die statistischen Analysen der eigenen Ergebnisse weder der Jodid-Therapie noch dem Beobachtungszeitraum eine signifikante Bedeutung beimaßen, so tragen die beiden angeführten Aspekte möglicherweise zu der Diskrepanz zwischen der Studie von Quadbeck et al. und den eigenen Untersuchungen bei.

In der eigenen Untersuchung belief sich die prozentuale Größenänderung bei den unbehandelten Knoten (N = 62), den Knoten unter Jodid-Therapie (N = 141) und den Knoten unter der kombinierten Therapie (N = 24) mit $7,64 \pm 46,41\%$ bzw. $8,06 \pm 51,93\%$ bzw. $9,83 \pm 45,82\%$ auf ähnliche Werte. Eine Ausnahme bildeten hier die Knoten bei Autoimmunthyreoiditis mit oder ohne Therapie (N = 41), die insgesamt eine Wachstumstendenz von $14,97 \pm 45,81\%$ zeigten. Die größte prozentuale Größenänderung insgesamt war mit $27,95 \pm 52,35\%$ bei den Schilddrüsenknoten unter Schilddrüsenhormon-Therapie (N = 10) zu verzeichnen.

Knoten unter Jodid-Therapie sowie Knoten bei Autoimmunthyreoiditis (mit oder ohne Therapie) in der eigenen Arbeit unterschieden sich in ihrem Wachstumsverhalten jeweils nicht signifikant von den unbehandelten Knoten. Für die Knoten unter der kombinierten Therapie und der Schilddrüsenhormon-Therapie wurde aufgrund der geringen Fallzahlen kein Signifikanztest durchgeführt.

Um Aufschlüsse über das Wachstumsverhalten von benignen, kalten Schilddrüsenknoten unter unterschiedlichen Therapieformen zu erhalten, wurde kürzlich die groß angelegte, prospektive LISA-Studie [53] durchgeführt. Die Therapiearme umfassten eine Behandlung mit Jodid, mit L-Thyroxin oder mit einer Kombination aus L-Thyroxin und Jodid. Zudem gab es eine Placebogruppe. Signifikante Volumenabnahmen der Knoten wurden in allen drei Therapiegruppen beobachtet. Überdies war ein – wenn auch nicht-signifikanter – Trend zur Volumenabnahme bei Placebopatients festzustellen. Das mittlere Knotenvolumen reduzierte sich im Verlauf der Studie um - 5,2% in der Placebogruppe, um - 9,0% unter Jodid-Therapie, um - 12,1% unter L-Thyroxin und um - 21,6% unter der Kombination aus L-Thyroxin und Jodid. Im direkten Vergleich war die Kombination aus L-Thyroxin und Jodid den Monotherapien jeweils mit L-Thyroxin oder Jodid überlegen [53].

Der LISA-Studie und der eigenen Arbeit ist gemeinsam, dass bei den Schilddrüsenknoten kein signifikantes Wachstum festgestellt werden konnte – im Gegenteil: während die Schilddrüsenknoten in der eigenen Arbeit keine signifikante Größenänderung – weder im Sinne einer Größenzunahme noch einer Größenabnahme – zeigten, wurde bei den Knoten der LISA-Studie im Durchschnitt sogar eine signifikante Volumenabnahme in den Therapiegruppen festgestellt.

Dass die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in der vorliegenden Arbeit für alle Therapiegruppen leicht im Plus und in der LISA-Studie eher im Minus lag, mag mehrere Gründe haben. So waren beispielsweise die Anzahl der Patienten bzw. Schilddrüsenknoten in der LISA-Studie für jede einzelne Therapiegruppe höher und die Verteilung ausgewogener als dies in der eigenen Arbeit der Fall war. Dies kann möglicherweise die stark diskordanten Ergebnisse bezüglich der Schilddrüsenhormon-Therapie und der Kombinationstherapie aus L-Thyroxin und Jodid erklären. Womöglich war auch die Compliance der Patienten – im Bewusstsein Teilnehmer einer prospektiven Studie zu sein – in der LISA-Studie höher als in der retrospektiv ausgewerteten eigenen Arbeit.

Der größte Unterschied zwischen der LISA-Studie und der vorliegenden Arbeit besteht allerdings im Beobachtungszeitraum: die Ergebnisse der LISA-Studie wurden nach lediglich einem Jahr erhoben. Dies kann keinesfalls als Langzeit-Verlauf bezeichnet werden. Insofern lassen sich die Ergebnisse ohnehin schlecht einander gegenüberstellen, möchte man eine vergleichende Aussage zum Langzeit-Verlauf von Schilddrüsenknoten treffen. Dennoch gibt es zwei Aspekte, die nicht nur in der einjährigen LISA-Studie, sondern auch im Langzeit-Verlauf der Schilddrüsenknoten in der eigenen Arbeit ins Auge fallen.

Betrachtet man die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in der eigenen Arbeit, so fällt stets auf, dass die Mittelwerte relativ klein sind, die Standardabweichungen jedoch sehr groß. Sie liegen meist zwischen 40 - 50%. Dies deutet auf eine hohe individuelle Variabilität der Größenänderung hin. Messfehler und die in der eigenen Arbeit aus statistischen Gründen nicht mögliche Einbeziehung der Intraobservervariabilität in die Berechnung der Knotengröße sind als Fehlerquellen denkbar. Interessant ist allerdings, dass in der LISA-Studie ebenfalls eine hohe individuelle Variabilität der Knotengröße festgestellt wurde [53]. Die Autoren vermuteten auch hier Messfehler bei der Bestimmung der Knotengröße mittels Ultraschall. Anhand der Ergebnisse der parallel durchgeführten Phantomuntersuchungen kamen sie jedoch zu dem Schluss, dass Messfehler keine

hinreichende Erklärung für die Variabilität darstellten und dass andere Faktoren für die Variabilität des Knotenwachstums verantwortlich sein müssten. Hierfür konnte in der LISA-Studie kein Einflussfaktor festgestellt werden [112].

Die hohe individuelle Variabilität der Knotengröße kommt in der vorliegenden Arbeit auch darin zum Ausdruck, dass es in jeder Therapiegruppe stets einen nicht unerheblichen Prozentsatz an Knoten gab, die der Wachstumskategorie „gewachsen“ zuzuordnen waren, obwohl die Größenänderung insgesamt nicht signifikant und auch die durchschnittliche prozentuale Größenänderung nicht groß war. So waren beispielsweise 38,30% der Schilddrüsenknoten unter Jodid-Therapie der Wachstumskategorie „gewachsen“ zuzuschreiben, obwohl die Größenänderung insgesamt nicht signifikant war. Diese Feststellung deckt sich weitestgehend mit der Feststellung in der LISA-Studie. In der LISA-Studie wurde bei 37,37% der Patienten in der Jodid-Gruppe, bei 36,89% der Patienten L-Thyroxin-Gruppe und bei immerhin noch 26,70% der Patienten mit einer Kombinationstherapie aus L-Thyroxin und Jodid eine Zunahme des Knotenvolumens festgestellt, obwohl das mittlere Knotenvolumen abnahm [53, 54].

Selbst wenn also die Größenänderung der Schilddrüsenknoten nicht signifikant ist und die durchschnittliche prozentuale Größenänderung klein erscheint (wie in der eigenen Arbeit) oder wenn das mittlere Knotenvolumen sogar signifikant abnimmt (wie in der LISA-Studie), so gibt es offenbar doch immer Schilddrüsenknoten, die entgegen dem gesamten Trend ein hohes Wachstumspotential zeigen und – wie es ein Autor der LISA-Studie formuliert – „selbst unter bestmöglicher medikamentöser Therapie nicht selten weiterwachsen“ [112].

Eine Fortsetzung der LISA-Studie als Longitudinalstudie wäre wünschenswert, denn Ergebnisse zum Langzeit-Verlauf von Schilddrüsenknoten wären von großem Interesse.

4 Schilddrüsenknoten bei Autoimmunthyreoiditis

Im T-Test für zwei verbundene Stichproben nach normalisierender Transformation der Produkte zum Zeitpunkt A und B in den natürlichen Logarithmus konnte keine signifikante Größenänderung der 41 Schilddrüsenknoten bei Autoimmunthyreoiditis festgestellt werden. Die prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten bei Autoimmunthyreoiditis lag bei $14,97 \pm 45,81\%$ und unterschied sich damit nicht vom Wachstumsverhalten unbehandelter Schilddrüsenknoten ohne Autoimmunthyreoiditis.

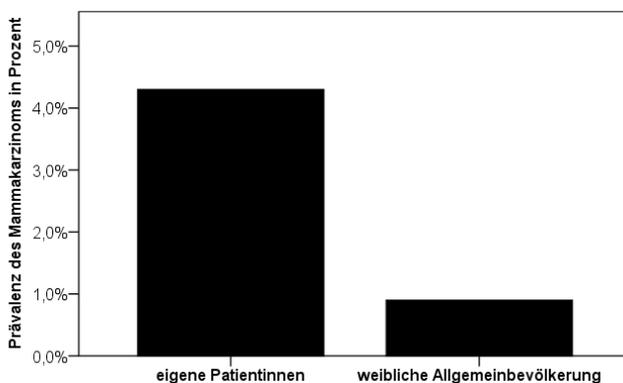
Anders als in anderen Geweben, bei denen es nach pathophysiologischen Konzepten unter lokalen Entzündungsbedingungen zu einer Steigerung der Proliferationsrate und damit zu einer Hyper- oder Neoplasie kommt [23, 41], scheint die Autoimmunthyreoiditis nach dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstum von Schilddrüsenknoten zu haben. Möglicherweise hätte aber auch die Fallzahl größer sein müssen, um einen derartigen Effekt aufdecken zu können.

Brander et al. [10] schlossen zwar Schilddrüsenknoten bei Autoimmunthyreoiditis in ihre Studie ein, führten allerdings keine separate Analyse dieser Knoten bezüglich des Wachstumsverhaltens durch. Andere vergleichbare Studien liegen bisher nicht vor.

5 Diskussion der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Struma und Mammakarzinom

Die Prävalenz des Mammakarzinoms war bei den eigenen Patientinnen (N = 346) mit benignen Schilddrüsenknoten mit 4,3% höher als die 10-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms in der weiblichen Bevölkerung Deutschlands, die im Jahr 2004 bei 0,9% [89] lag (Abbildung F.1).

Abbildung F.1 Prävalenz des Mammakarzinoms bei den eigenen Patientinnen mit benignen Schilddrüsenknoten (Diagnose „Euthyreote Struma“) und bei der weiblichen Bevölkerung Deutschlands.



Die Prävalenz des Mammakarzinoms war bei den eigenen Patientinnen (N = 346) mit 4,3% höher als die Prävalenz des Mammakarzinoms in der weiblichen Bevölkerung Deutschlands, die im Jahr 2004 bei 0,9% [89] lag.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen von Muller et al. [81]. Die italienische Arbeitsgruppe fand unter den 622 Patientinnen mit benignen Schilddrüsenerkrankungen in 6,11% der Fälle die Diagnose Mammakarzinom. Diese Prävalenz war signifikant höher als die Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung Italiens (2,07%; $p = 0,0002$). Zwischen den einzelnen Diagnosegruppen, die Morbus Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis und noduläre Struma mit oder ohne Schilddrüsen-Autoantikörper umfassten, unterschied sich die Prävalenz von Brustkrebs nicht. In der Gruppe der Patientinnen mit nodulärer Struma ($N = 245$) fand sich die Diagnose Mammakarzinom bei 12 Patientinnen. Dies entspricht einer Prävalenz von 4,9% und stimmt nahezu mit der Prävalenz von 4,3% überein, die bei den Patientinnen der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt in München erhoben wurde.

Der kausale Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen – insbesondere benignen Schilddrüsenknoten – und Mammakarzinom ist bislang nicht geklärt. Es gilt den gemeinsamen Nenner zu finden, der eine Erklärung für die Erkrankung beider Organe liefert. In diesem Kontext werden unter anderem oftmals Sexualhormone, vor allem Östrogene, angeführt, da sich entsprechende Rezeptoren bei benignen und malignen Tumoren der Schilddrüse finden lassen [78] und bekannt ist, dass das Mammakarzinom häufig durch Sexualhormone beeinflusst wird [57].

Denkbar wäre aber zum Beispiel auch, dass bestimmte Umweltbedingungen einen Einfluss auf beide Drüsen ausüben und die genannten Erkrankungen verursachen oder zumindest begünstigen.

Schon seit längerem steht daher der Jodmangel als möglicher gemeinsamer Pathomechanismus im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen. Unter Jodmangelbedingungen ließen sich in Ratten hyperplastische Veränderungen und Atypien in der Brustdrüse induzieren, wohingegen bei den ausreichend mit Jod versorgten Ratten derartige Veränderungen kaum nachweisbar waren [33, 34]. Außerdem bildeten sich lobuläre Hyperplasien, die durch Jodmangel induziert worden waren, unter der Gabe von Jod (J_2) zurück [35]. In Ratten mit chemisch induzierter Karzinogenese der Brustdrüsen senkte die kontinuierliche Gabe von Jod (J_2) die Inzidenz des Mammakarzinoms effektiv (30% versus 72,7% in der unbehandelten Kontrollgruppe) [47].

Mittlerweile ist bekannt, dass elementares Jod (J_2) wahrscheinlich über erleichterte Diffusion in die Zellen der Brustdrüse gelangt [4]. Die Untersuchungen bezüglich der Aufnahme und Wirkung von Jod wurden inzwischen auf humane Brustkrebszelllinien

ausgedehnt. Untersuchungen an humanen Brustkrebszelllinien (MCF-7) ergaben, dass Jod anti-proliferativ und pro-apoptotisch wirkt. Überdies können MCF-7-Zellen durch 6-iodo-5-hydroxy-eicosapentaensäure (Jodlacton) in ihrem Wachstum gehemmt werden [4]. Offenbar entfalten Jod und Jodlactone nicht nur an Schilddrüsenzellen anti-proliferative und pro-apoptotische Wirkung [29], sondern auch an Brustdrüsenzellen.

Hier wird die besondere physiologische Bedeutung von Jod nicht nur für die Schilddrüse, sondern auch für die Brustdrüse ersichtlich.

Geht man daher von einer pathophysiologischen Bedeutung des Jodmangels sowohl für Schilddrüsenerkrankungen als auch für Brustkrebs aus, so überrascht es vielleicht nicht, dass die Prävalenz des Mammakarzinoms bei Frauen mit benignen Schilddrüsenknoten gegenüber der in der Allgemeinbevölkerung erhöht ist, wie es im eigenen Patientengut und auch bei den Patientinnen von Muller et al. in Italien der Fall war. Deutschland wie Italien sind seit langem als Jodmangelgebiete bekannt [1, 55], auch wenn sich langsam eine verbesserte Jodversorgung abzeichnet [56].

Gleichzeitig geht aus epidemiologischen Studien hervor, dass die Inzidenz und die Prävalenz des Mammakarzinoms in südostasiatischen Ländern am niedrigsten sind. Japan weist diesbezüglich die niedrigste Inzidenz auf [63]. Auch in Taiwan, erkrankten Frauen mit einer Inzidenz von 15-20 pro 100 000 deutlich seltener an Brustkrebs als in der westlichen Welt [116]. Seit langem wird angenommen, dass dies unter anderem auf die jodreiche Ernährung zurückzuführen ist, da in der traditionellen Küche Südostasiens viele Speisen mit Meeresalgen zubereitet werden, die reich an elementarem Jod wie auch an Jod-Protein- und Jod-Fett-Verbindungen sind [45].

Vor diesem Hintergrund erscheint allerdings die Prävalenz des Mammakarzinoms bei den japanischen Patientinnen der Arbeitsgruppe um Nio [82] mit 16,4% (N = 33) ungewöhnlich hoch. In der Studie waren 201 ehemalige Patientinnen der chirurgischen Abteilung befragt worden, die aufgrund benigner oder maligner Tumoren oder Tumorartiger Läsionen an der Schilddrüse operiert worden waren. 23,9% der Patientinnen gaben an, an einem nicht-thyroidalen Malignom erkrankt zu sein. Brustkrebs wurde mit insgesamt 16,4% am häufigsten genannt. Die höchste Brustkrebsrate (21,3%) wiesen die Patientinnen mit adenomatöser Struma auf. Die Prävalenz des Mammakarzinoms erscheint insbesondere deshalb ungewöhnlich hoch, da die Autoren selbst von einer guten Jodversorgung der Region (Shimane Präfektur) ausgehen. Ein Grund für die hohe Brustkrebsrate könnte sein, dass es sich in der Studie an einer chirurgischen Klinik in

gewisser Weise um ein selektioniertes Patientengut handelte, zumal nur Patientinnen eingeschlossen wurden, bei denen einst eine Schilddrüsenoperation notwendig geworden war. Unter den Diagnosen der insgesamt 201 Patientinnen fanden sich 65 Schilddrüsenkarzinome, 68 Adenome, 61 adenomatöse Strumen und sieben Fälle chronischer Thyreoiditis. Patientinnen mit benignen Schilddrüsenenerkrankungen, die lediglich beobachtet oder medikamentös hätten behandelt werden können, kamen in der Studie nicht vor.

Unabhängig von der guten Jodversorgung Japans spielt in diesem speziellen Patientengut möglicherweise in erster Linie eine genetische Prädisposition für die Entwicklung benigner und maligner Tumoren eine Rolle. Denn es wurde auch berichtet, dass drei der 33 Brustkrebspatientinnen (operiert jeweils aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms, eines Adenoms oder einer adenomatösen Struma) zusätzlich zu Brustkrebs an einem weiteren extra-thyreoidalen Malignom (Osteosarkom, Magenkarzinom, Kolonkarzinom) erkrankt waren [82].

Eine erste Studie [109] untersuchte den Einfluss von Jod auf die Proliferationsrate von Mammakarzinomen. Dazu wurden Frauen mit der bioptisch gesicherten Diagnose Mammakarzinom neoadjuvant für zwei bis fünf Wochen mit 5 mg Jod (LugolKI/I₂:3/1) behandelt. Unter dieser Therapie lag die Proliferationsrate im Tumorgewebe niedriger als in der Placebo-Gruppe ($0,46 \pm 0,19$ vs. $1,61 \pm 0,39$).

Neben dem therapeutischen Einsatz von Jod (J₂) beim Mammakarzinom wird auch die Möglichkeit einer Radiojodtherapie analog zur Radiojodtherapie der Schilddrüse diskutiert [28]. Die Idee hierzu basiert darauf, dass die Zellen in der Brustdrüse auch Jodid (J⁻) aufnehmen können. Jodid (J⁻) wird dabei – wie in der Schilddrüse – über einen Natrium-Jodid-Symporter transportiert. Beachtenswert ist, dass der Natrium-Jodid-Symporter bei gesunden Brustdrüsen lediglich gegen Ende der Schwangerschaft und während der Laktation, überdies jedoch bei ca. 80% der Mammakarzinome exprimiert wird [102].

Mehren sich in künftigen Studien die Hinweise auf Erfolge in der Therapie des Mammakarzinoms durch Jod selbst, so wäre eine Behandlung durch Jod besonders effektiv, da die Einnahme dieses natürlichen Spurenelementes wohl nicht nur therapeutischen, sondern bereits präventiven Charakter hätte.

Alles in allem deuten die bisherigen Studien – ob auf epidemiologischer oder zellulärer bzw. molekularbiologischer Ebene – stark darauf hin, dass der Jodmangel eine Schlüsselrolle sowohl bei Schilddrüsenenerkrankungen als auch beim Mammakarzinom

spielen könnte. Wenn dem tatsächlich so wäre, würde dies neue Optionen nicht nur im Hinblick auf die Therapie, sondern bereits im Hinblick auf die Prävention des Mammakarzinoms bieten.

G ZUSAMMENFASSUNG

Die Prävalenz von benignen Schilddrüsenknoten in Jodmangelgebieten ist hoch. Zum Langzeit-Verlauf von Schilddrüsenknoten lagen bisher nur wenige Studien vor.

Anhand von Ultraschallbildern, die bei nahezu jährlichen Kontrolluntersuchungen von einem Untersucher angefertigt worden waren, wurden in der vorliegenden Arbeit retrospektiv insgesamt 278 benigne, funktionell inaktive Schilddrüsenknoten von 205 Patienten (172 Frauen, 33 Männer, im Durchschnitt 53 ± 12 Jahre alt) im Hinblick auf Größenänderung und unter Berücksichtigung unterschiedlicher medikamentöser Therapien sowie unbehandelter Verläufe analysiert. Die Beobachtungszeit betrug im Durchschnitt $6,6 \pm 2,5$ Jahre, mindestens jedoch 3,5 Jahre und höchstens 19,0 Jahre.

An Stelle des Knotenvolumens zur Charakterisierung der Knotengröße wurde ein dimensionsloses Produkt aus lediglich zwei Faktoren verwendet. Das Produkt wurde aus den zwei der drei Dimensionen Länge, Breite, Dicke (in cm) gebildet, die am größten waren und wovon mindestens eine Dimension $\geq 1,0$ cm. Meist wurde das Produkt aus Breite und Dicke gebildet. Die an einem Schilddrüsenknoten-Phantom ermittelte Intraobservervariabilität betrug $9,1\% \pm 8,6\%$.

100 Patienten mit 141 Schilddrüsenknoten wurden mit $200 \mu\text{g}$ Jodid pro Tag behandelt, während 62 Schilddrüsenknoten unbehandelt blieben. Bei 34 Patienten bestand neben den Schilddrüsenknoten eine Autoimmunthyreoiditis, die bei Hypothyreose mit L-Thyroxin substituiert wurde. Wenige Schilddrüsenknoten wurden mit L-Thyroxin ($N=10$) oder einer kombinierten Therapie ($N=24$) – bestehend aus Jodid und L-Thyroxin – behandelt.

Im Durchschnitt nahmen die Schilddrüsenknoten um $9,85 \pm 49,21\%$ an Größe zu. Im T-Test nach normalisierender Transformation der Produkte in den natürlichen Logarithmus zeigte sich jedoch keine signifikante Größenänderung ($p = 0,908$; vgl. Tabelle E.2, S. 31). In den einzelnen Therapiegruppen sowie bei gleichzeitig bestehender Autoimmunthyreoiditis war ebenfalls keine signifikante Größenänderung der Knoten feststellbar. In der linearen Regression in der sog. „Rückwärts“-Methode erwiesen sich Eigenschaften wie Echogenität, Perfusion der Knoten oder der Operationsstatus der Schilddrüse nicht als signifikante Vorhersageparameter für das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten. Das weibliche Geschlecht hat im Vergleich zum männlichen Geschlecht einen schwach signifikanten, Wachstum fördernden Einfluss auf Schilddrüsenknoten ($p = 0,067$), was möglicherweise auf die höheren Östrogen-Spiegel bei Frauen und deren Wachstum stimulierenden Effekt zurückzuführen ist. Trotz fehlender Signifikanz ist festzuhalten, dass die Wachstumstendenz von Schilddrüsenknoten im jungen Lebensalter relativ hoch ist und

mit zunehmendem Alter der Patienten geringer wird. Der Alters-physiologische Abfall von Wachstumsfaktoren wie IGF-1, TSH und Sexualhormonen könnte hierfür verantwortlich sein. Obwohl die Dauer der jeweiligen Beobachtungszeiträume keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstumsverhalten der Knoten nahm, ist beachtenswert, dass die Anzahl der „wachsenden“ Knoten mit zunehmender Beobachtungsdauer kleiner und die der „shrumpfenden“ oder „gleichgebliebenen“ Knoten größer wurde.

Die Patienten der vorliegenden Arbeit hatten ihre Kindheit und Adoleszenz sowie das mittlere Erwachsenenalter in einem Jodmangelgebiet verbracht. Vermutlich waren die Schilddrüsenknoten im jungen Lebensalter in erster Linie aufgrund des Jodmangels entstanden. Unter dem Einfluss der in dieser Lebensspanne physiologisch hohen Spiegel an Wachstumsfaktoren wie IGF-1, TSH und Sexualhormonen, bei den Frauen insbesondere der Östrogene, nahmen die Schilddrüsenknoten – bei gleichzeitig mangelnder Wachstumsregulation durch Jod – an Größe zu. Unter der im mittleren Lebensalter durchgeführten Therapie mit Jodid zeigte sich keine signifikante Größenänderung. Dies kann als Erfolg der Jodid-Therapie bei bereits bestehenden Knoten gewertet werden und für eine anti-proliferative und pro-apoptische Wirkung von Jodid auch bei bereits bestehenden Schilddrüsenknoten sprechen, sofern sich diese nicht durch Mutationen dem Einfluss von Jodid entziehen. Interessanterweise bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Wachstumsverhaltens der Knoten unter Jodid-Therapie im Vergleich zu unbehandelten Knoten. Jod bzw. Jodid mag daher mehr Bedeutung in der Prävention von Schilddrüsenknoten als in der Behandlung bereits vorhandener Knoten haben. Zur Vorbeugung von Schilddrüsenknoten erscheint daher eine optimale Jodversorgung wichtig, die bereits vor oder während der Schwangerschaft beginnt und sich im Kindes- und Jugendalter sowie im Erwachsenenalter fortsetzt.

Die Prävalenz des Mammakarzinoms war bei den eigenen Patientinnen (N = 346) mit benignen Schilddrüsenknoten mit 4,3% höher als die 10-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms in der weiblichen Bevölkerung Deutschlands, die im Jahr 2004 bei 0,9% [89] lag. In Kenntnis von molekularbiologischen Studien, die Jod auch eine anti-proliferative und pro-apoptische Wirkung auf die Brustdrüse zuschreiben, kann Jodmangel als möglicher gemeinsamer Pathomechanismus bei der Entstehung von Schilddrüsenknoten und Mammakarzinom angenommen werden.

H ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung D.1 Organigramm zu Patientenzahlen, Geschlechterverteilung und Mammakarzinom-Erkrankung.....	16
Abbildung D.2 Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt des Einschluss.....	17
Abbildung D.3 Ei (L) im Längs- und Querschnitt im Ultraschall.....	20
Abbildung D.4 Ei (M) im Längs- und Querschnitt im Ultraschall.....	22
Abbildung D.5 Interobservervariabilität von neun Untersuchern.....	23
Abbildung D.6 Intraobservervariabilität des Hauptuntersuchers.....	24
Abbildung E.1 Wachstumsverhalten der unbehandelten Schilddrüsenknoten, N = 62.....	31
Abbildung E.2 Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten unter Jodid-Therapie, N = 141.....	32
Abbildung E.3 Wachstumsverhalten der Knoten unter Schilddrüsenhormon-Therapie, N = 10.....	32
Abbildung E.4 Wachstumsverhalten der Knoten unter kombinierter Therapie, N = 24.....	33
Abbildung E.5 Wachstumsverhalten der Knoten bei Autoimmunthyreoiditis, N = 41.....	33
Abbildung E.6 Verteilung der Knotenanzahl in Prozent auf die Wachstumskategorien.....	35
Abbildung F.1 Prävalenz des Mammakarzinoms bei den eigenen Patientinnen mit benignen Schilddrüsenknoten (Diagnose „Euthyreote Struma“) und bei der weiblichen Bevölkerung Deutschlands.....	69

I TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle B.1 Schilddrüsenkarzinome und -tumoren - histologische Klassifikation gemäß WHO 2004 [25]. Schilddrüsenadenome und verwandte Tumoren sind in dieser Darstellung nicht angeführt.....	7
Tabelle D.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten mit Schilddrüsenknoten.....	15
Tabelle D.2 Anzahl und Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses.....	17
Tabelle D.3 Anzahl und Beobachtungszeitraum der Schilddrüsenknoten.....	18
Tabelle D.4 Einteilung der Perfusionsverhältnisse der Schilddrüsenknoten [91].....	20
Tabelle D.5 Sonographische Malignitätskriterien von Schilddrüsenknoten [42].....	20
Tabelle D.6 TSH-Werte ($\mu\text{U/ml}$) in den Therapiegruppen.....	25
Tabelle E.1 Größe der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Therapiegruppen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.....	30
Tabelle E.2 Wachstumsverhalten der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Therapiegruppen – Signifikanztest.....	31
Tabelle E.3 Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“ (prozentuale Größenänderung $\leq - 10,00\%$), „gleichgeblieben“ ($- 10,00\% < \text{prozentuale Größenänderung} < 10,00\%$) und „gewachsen“ (prozentuale Größenänderung $\geq 10,00\%$).....	34
Tabelle E.4 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten.....	37

Tabelle E.5 Vergleich der Therapiegruppen anhand der prozentualen Größenänderung.....	37
Tabelle E.6 Ergebnisse der linearen Regression in der sog. „Rückwärts“-Methode.....	38
Tabelle E.7 Größe der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.....	39
Tabelle E.8 Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen.....	40
Tabelle E.9 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen.....	40
Tabelle E.10 Größe der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Perfusionsgruppen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.....	41
Tabelle E.11 Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ in den unterschiedlichen Perfusionsgruppen.....	41
Tabelle E.12 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Perfusionsgruppen. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.....	41
Tabelle E.13 Größe der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.....	42
Tabelle E.14 Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ in den unterschiedlichen Zeiträumen.....	43
Tabelle E.15 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen.....	43
Tabelle E.16 Größe der Schilddrüsenknoten in nativen Strumen und in Rezidivstrumen zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.....	44
Tabelle E.17 Verteilung der Knotenanzahl in nativen Strumen und Rezidivstrumen auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“.....	44
Tabelle E.18 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in nativen Strumen und Rezidivstrumen. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.....	44
Tabelle E.19 Größe der Schilddrüsenknoten bei beiden Geschlechtern zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.....	45
Tabelle E.20 Verteilung der Knotenanzahl bei beiden Geschlechtern auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“.....	45
Tabelle E.21 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten bei beiden Geschlechtern. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.....	45
Tabelle E.22 Größe der Schilddrüsenknoten bei Patienten unterschiedlicher Altersklassen der Patienten zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B, dargestellt durch das dimensionslose Produkt.....	46
Tabelle E.23 Verteilung der Knotenanzahl in den unterschiedlichen Altersklassen der Patienten auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“.....	46
Tabelle E.24 Prozentuale Größenänderung der Schilddrüsenknoten in den unterschiedlichen Altersklassen der Patienten. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.....	46
Tabelle F.1 Vergleich von Einflussfaktoren und Vorhersageparametern für das Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten.....	53

Tabelle F.2 Eigene Ergebnisse: Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“ (prozentuale Größenänderung $\leq -10,00\%$), „gleichgeblieben“	55
Tabelle F.3 Studie von Erdogan et al.: Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“ (volume decrease $\geq 15\%$) und „gewachsen“ (volume increase $\geq 15\%$) in den unterschiedlichen Echogenitätsgruppen (Knoten unbehandelt)	55
Tabelle F.4 Studie von Brander et al. 2000: Verteilung der Knotenanzahl auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“. Keine spezielle Definition der Größenänderung. Entsprechung der maximale Durchmesser beim follow-up nicht dem initialen Durchmesser, wo wurde der Knoten offenbar als geschrumpft oder gewachsen bezeichnet. Die Erstellung der Tabelle erfolgte anhand der Daten im Text.	56
Tabelle F.5 Vergleichende Übersicht über die Anzahl und das durchschnittliche Alter der unbehandelten Patienten in den unterschiedlichen Studien	60
Tabelle F.6 Vergleich der Studien im Hinblick auf die Größenänderung benigner unbehalteter Schilddrüsenknoten im Langzeit-Verlauf	61
Tabelle F.7 Vergleich der Studien anhand der Verteilung der Anzahl unbehalteter Knoten auf die Wachstumskategorien „geschrumpft“, „gleichgeblieben“ und „gewachsen“ in Abhängigkeit von der jeweiligen Definition der Größenänderung	62
Tabelle F.8 Eigene Ergebnisse für den Beobachtungszeitraum 3,5 – 4,9 Jahre. Für den Vergleich mit den Ergebnissen von Quadbeck et al. modifizierte Darstellung von Tabelle E.14 unter Berücksichtigung der einzelnen Therapiegruppen. Verteilung der Knotenanzahl auf die drei dargestellten Therapiegruppen und die zwei Wachstumskategorien „gewachsen“ (prozentuale Größenänderung $\geq 10,00\%$) und „geschrumpft oder „gleichgeblieben“	65
Tabelle F.9 Eigene Ergebnisse für alle untersuchten Beobachtungszeiträume. Für den Vergleich mit den Ergebnissen von Quadbeck et al. modifizierte Darstellung von Tabelle E.3. Verteilung der Knotenanzahl auf die drei dargestellten Therapiegruppen und die zwei Wachstumskategorien „gewachsen“ (prozentuale Größenänderung $\geq 10,00\%$) und „geschrumpft oder gleichgeblieben“	65

J LITERATURVERZEICHNIS

- 1 **Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A** 1999 The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 84:561–566
- 2 **Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet, PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E** 2003 Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 138:315–318
- 3 **Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T, Szabunio MM, Hildbolt CF, Mandel SJ, Cronan JJ** 2010 Hashimoto thyroiditis: part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol* 195:208–215
- 4 **Arroyo-Helguera O, Anguiano B, Delgado G, Aceves C** 2006 Uptake and antiproliferative effect of molecular iodine in the MCF-7 breast cancer cell line. *Endocr Relat Cancer* 13:1147–1158
- 5 **Bartolotta TV, Midiri M, Runza G** 2006 Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. *Radiol Med* 111:989–998
- 6 **Bertelsen JB, Hegedüs L** 1994 Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 4:327–331
- 7 **Biondi B, Fazio S, Carella C** 1993 Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 77:334–338
- 8 **Bland JM, Altman D** 1986 Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet* 1:307–310
- 9 **Boeynaems JM, Watson JT, Oates JA, Hubbard WC** 1981 Iodination of docosahexaenoic acid by lactoperoxidase and thyroid gland in vitro: formation of an iodolactone. *Lipids* 6:323–327
- 10 **Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM** 2000 Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 215: 801–806
- 11 **Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM** 1991 Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 181: 683–687
- 12 **Brauer VF, Eder P, Miehle K, Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R** 2005 Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid* 15:1169–1175
- 13 **Braun B, Günther, Schwerk** 2009 *Ultraschalldiagnostik – Lehrbuch und Atlas, Schilddrüse – Teil 2, 41. Ergänzungslieferung 03/09, S. 62–63*
- 14 **Braun B, Günther, Schwerk** 2009 *Ultraschalldiagnostik – Lehrbuch und Atlas, Schilddrüse – Teil 2, 42. Ergänzungslieferung 06/09, S. 138–139*
- 15 **Brinton LA, Hoffman DA, Hoover R, Fraumeni JF Jr** 1984 Relationship of thyroid disease and use of thyroid supplements to breast cancer risk. *J Chronic Dis* 37:877–893

- 16 **Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L** 1999 Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3071–3075
- 17 **Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou 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
- 18 **Brunn J, Block U, Bos U, Kunze WP, Scriba PC** 1981 Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-Time-Sonographie. *Dtsch Med Wochenschrift* 106:1338–1340
- 19 **Chan EK, Sepkovic DW, Yoo Bowne HJ, Yu GP, Schantz SP** 2006 A hormonal association between estrogen metabolism and proliferative thyroid disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134:893–900
- 20 **Cheung NW, Lou JC, Boyages, SC** 1996 Growth hormone does not increase thyroid size in the absence of thyrotropin: a study in adults with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1179–1183
- 21 **Cheung PS, Lee JM, Boey JH** 1989 Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study. *World J Surg* 13:818–821; discussion 822
- 22 **Corpas E, Harman SM, Blackman MR** 1993 Human growth hormone and human aging. *Endocrine Reviews* 14:20–39
- 23 **Coussens LM, Werb Z** 2002 Inflammation and cancer. *Nature* 420:860–867
- 24 **Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau SW, Bevers T, Strom S, Patangan M, Hsu L, Krishnamurthy S, Theriault RL, Hortobagyi GN** 2005 Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer* 103:1122–1128
- 25 **DeLellis RA et al.**, Kapitel 2 Tumours of the thyroid and parathyroid, S. 49–134 in: DeLellis RA, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, International Academy of Pathology, International Association for the Study of Lung Cancer 2004 Pathology and genetics of tumours of endocrine organs, IARC Press, Lyon
- 26 **Derwahl M**, Kapitel 1.2 Schilddrüsenknoten und die Knotenstruma als Stammzellerkrankung, S. 25 – 31 in: Grüßendorf M, Schilddrüse 2011 – Therapie der diffusen und nodösen Struma im Wandel der Zeiten, lehmanns media
- 27 **Deutsche Gesellschaft für Ernährung**, Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr – Jod <http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=4&page=2> am 30.12.2012
- 28 **Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, Ginter CS, Carrasco N** 2003 The Sodium/Iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance *Endocr Rev* 24:48–77
- 29 **Dugrillon A, Bechtner G, Uedelhoven WM, Weber PC, Gärtner R** 1990 Evidence that an iodolactone mediates the inhibitory effect of iodide on thyroid cell proliferation but not on adenosine 3',5'-monophosphate formation. *Endocrinology* 127:337–334
- 30 **Erdogan M, Erdem N, Cetinkalp S, Ozgen AG, Saygili, Yilmaz C, Tuzun M, Kabalak T** 2009 Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey. *Endocrine* 36:486–490

- 31 **Erdogan MF, Gursoy A, Erdogan G** 2006 Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. *Clin Endocrinol* 65:767–771
- 32 **Eschler DC, Hasham A, Tomer Y** 2011 Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 41: 190–197
- 33 **Eskin BA, Bartuska DG, Dunn MR, Jacob G, Dratman MB** 1967 Mammary gland dysplasia in iodine deficiency. *JAMA* 200:115–119
- 34 **Eskin BA, Shuman R, Krouse T, Merion JA** 1975 Rat mammary gland atypia produced by iodine blockade with perchlorate. *Cancer Res* 35:2332–2339
- 35 **Eskin BA, Grotkowski CE, Connolly CP, Ghent WR** 1995 Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biol Trace Elem Res* 49:9–18
- 36 **Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD** 1994 Thyroid incidentalomas: Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 154:1838–1840
- 37 **Farwell AP, Braverman LE** 1996 Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 29:541–556
- 38 **Feldman HA, Longcope C, Derby CA** 2002 Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:589–598
- 39 **Finke, Reinhard** 2010 Sonographische Diagnostik der Schilddrüsenknoten in: 4. Intensivkurs Schilddrüsenenerkrankungen – Programm und Tagungsunterlagen
- 40 **Franklin J, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates G, Parle J, Lilley J, Heath D, Sheppard M** 1992 Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 340:9–13
- 41 **Franks AL, Slansky JE** 2012 Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res.* 32:1119–1136
- 42 **Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al.** 2005 Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 237:794–800
- 43 **Führer D**, Kapitel 17 Der Schilddrüsenknoten, S. 146–153 in: Allolio B, Schulte HM 2010 *Praktische Endokrinologie*, 2. Auflage, Elsevier Verlag, München.
- 44 **Fukuda A, Hirohata T, Noguchi S, Ikeda M, Matsuo K, Yoshida A** 1987 Risks for malignancies in patients with chronic thyroiditis: a long-term follow-up study. *Jpn J Cancer Res* 78:1329–1334
- 45 **Funahashi H, Imai T, Tanaka Y, Tsukamura K, Hayakawa Y, Kikumori T, Mase T, Itoh T, Nishikawa M, Hayashi H, Shibata A, Hibi Y, Takahashi M, Narita T** 1999 Wakame seaweed suppresses the proliferation of 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene-induced mammary tumors in rats. *Jpn J Cancer Res* 90:922–927
- 46 **Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL** 1999 Estradiol increases proliferation and down regulates the sodium/iodine symporter gene in FRTL-5-cells. *Endocrinology* 140:5705–5711

- 47 **García-Solis P, Alfaro Y, Anguiano B, Delgado G, Guzman RC, Nandi S, Díaz-Muñoz M, Vázquez-Martínez O, Aceves C** 2005 Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis by molecular iodine (I₂) but not by iodide (I⁻) treatment. Evidence that I₂ prevents cancer promotion. *Mol Cell Endocrinol* 236:49–57
- 48 **Gartner R** 1992 Thyroid growth in vitro. *Exp Clin Endocrinol* 100:32–35
- 49 **Gärtner R, Dugrillon A** 1998 Vom Jodmangel zur Struma – Pathophysiologie der Jodmangelstruma. *Internist* 39:566–573
- 50 **Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, Cecchetti D, Martino E, Pinchera A** 1996 Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 81:990–994
- 51 **Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA** 1987 Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 317:70–75
- 52 **Gogas J, Kouskos E, Tseleni-Balafouta S, Markopoulos C, Revenas K, Gogas G, Kostakis A** 2001 Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 27:626–630
- 53 **Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K, on behalf of the LISA investigators** 2011 Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2786–2795
- 54 **Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K, on behalf of the LISA investigators** 2011 Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2786–2795; Supplemental data
- 55 **Gutekunst R, Scriba PC** 1989 Goiter and iodine deficiency in Europe. The European Thyroid Association report as updated in 1988. *J Endocrinol Invest.* 12:209–220
- 56 **Hampel R, Bennöhr G, Gordalla A, Below H** 2010 Urinary iodide excretion in adults in Germany 2005 meets WHO target. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118:254–257
- 57 **Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT** 1982 Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 42:3232–3239
- 58 **Horstman AM, Dillon EL, Urban RJ, Sheffield-Moore M** 2012 The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67:1140–1152
- 59 **Itoh K, Maruchi N** 1975 Breast cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 2:1119–1121
- 60 **Janssen J, Laatz W** 2009 Kapitel 17 Lineare Regression. In: *Statistische Datenanalyse mit SPSS*. 7. Auflage, Springer. S. 407–447
- 61 **Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z, Lánská V, Smutek D, Potlukova E, Antosova M** 2007 Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep* 18:1603–1611

- 62 **Kalache A, Vessey MP, McPherson K** 1982 Thyroid disease and breast cancer: findings in a large case-control study. *Br J Surg* 69:434–435
- 63 **Kamangar F, Dores GM, Anderson WF** 2006 Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 24:2137–2150
- 64 **Karger S, Krause K, Führer D** 2006 Molekulare Pathogenese von Schilddrüsentumoren. *Dtsch Med Wochenschr* 131:1671–1674
- 65 **Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jørgensen T** 2000 Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 142:224–230
- 66 **Kuijpers JLP, Nyklictek I, Louwman MWJ, Weetman TAP, Pop VJM, Coebergh JWW** 2005 Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid* 15:1253–1259
- 67 **Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, Miyauchi A, Sugawara M** 1994 Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up. *World J Surg* 18:495–498
- 68 **Kung AWC, Chau MT, Lao TT, Tam SCF, Low LCK** 2002 The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1010–1014
- 69 **La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A** 1995 Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med* 122:1–8
- 70 **Lai SM, Chang TC, Chang CC, Kuo SH, Chen FW** 1990 Sonographic presentation in autoimmune thyroiditis. *J Formos Med Assoc* 89: 1057–1062
- 71 **Laurberg P, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Knudsen N, Pedersen I, Rasmussen L, Carlé A, Vejbjerg P** 2006 The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *European Journal of Endocrinology* 155:219–228
- 72 **Lima LP, Barros IA, Lisbôa PC, Araújo RL, Silva AC, Rosenthal D, Ferreira ACF, Carvalho DP** 2006 Estrogen effects on thyroid iodide uptake and thyroperoxidase activity in normal and ovariectomized rats. *Steroids* 71:653–659
- 73 **Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G** 1997 Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 7:691–697
- 74 **Longcope C** 1998 Androgen metabolism and the menopause. *Semin Reprod Endocrinol* 16:111–115
- 75 **Mainini E, Martinelli I, Morandi G, Villa S, Stefani I, Mazzi C** 1995 Levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodule. *J Endocrinol Invest* 18:796–799
- 76 **Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M** 2001 Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1072–1077
- 77 **Metges CC, Greil W, Gärtner R, Rafferzeder M, Linseisen J, Woerl A, Wolfram G** 1996 Influence of knowledge on iodine content in foodstuffs and prophylactic usage of iodized salt on urinary iodine excretion and thyroid volume of adults in southern Germany. *Z Ernährungswiss* 35:6–12

- 78 **Miki H, Oshimo K, Inoue H, Morimoto T, Monden Y** 1990 Sex hormone receptors in human thyroid tissues. *Cancer* 66:1759–1762
- 79 **Moon HG, Jung EJ, Park ST, Ha WS, Choi SK, Hong SC, Lee YJ, Joo YT, Jeong C, Choi DS, Ryoo JW** 2007 Role of ultrasonography in predicting malignancy in patients with thyroid nodules. *World J Surg* 31:1410–1416
- 80 **Moseson M, Koeng KL, Shore RE, Pasternack BS** 1993 The influence of medical conditions associated with hormones on the risk of breast cancer. *Int J Epidemiol* 22:1000–1009
- 81 **Muller I, Pinchera A, Fiore E, Belardi V, Rosellini V, Giustarini, Giani C** 2011 High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 34:349–352
- 82 **Nio Y, Iguchi C, Itakura M, Toga T, Hashimoto K, Koike M, Omori H, Sato Y, Endo S** 2009 High incidence of synchronous or metachronous breast cancer in patients with malignant and benign thyroid tumor or tumor-like disorders. *Anticancer Res* 29:1607–1610
- 83 **Papini E, Bacci V, Panunzi C, Pacella CM, Fabbrini R, Bizzarri G, Petrucci L, Giammarco V, La Medica P, Masala M** 1993 A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:507–513
- 84 **Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbrini R, Pacella CM** 1998 Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 83:780–783
- 85 **Paschke R, Brabant G, Dralle H, Reinert C** Kapitel 3.4 Struma diffusa und Knotenstruma, S. 83–89 in: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie 2010 Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Thieme, Stuttgart
- 86 **Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE** 2003 Thyroiditis: *N Engl J Med* 348:2646–2655
- 87 **Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Ma K, Hoermann R** 2002 Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110:348–354
- 88 **Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A** 1992 Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:25–28
- 89 **Robert Koch-Institut** 2010 Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin
- 90 **Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.** 2012 Krebs in Deutschland 2007/2008. RKI, Berlin
- 91 **Römmler J, Reincke M** 2010 Neues aus der Endokrinologie. *Bayerisches Ärzteblatt* 65:224–230
- 92 **Sawin C, Geller A, Wolf P, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson P, Benjamin E, D'Agostino R** 1994 Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331:1249–1252

- 93 **Schicha H, Hellmich M, Lehmacher W, Eschner W, Schmidt M, Kobe C, Schober O, Dietlein M** 2009 Should all patients with thyroid nodules ≥ 1 cm undergo fine-needle aspiration biopsy? *Nuklearmedizin* 48:79–83
- 94 **Schlögl S, Andermann P, Luster M, Reiners C, Lassmann M** 2006 A novel thyroid phantom for ultrasound volumetry: determination of intraobserver and interobserver variability. *Thyroid* 16:41–46
- 95 **Schottenfeld D** 1968 The relationship of breast cancer to thyroid disease. *J Chronic Dis* 21:303–313
- 96 **Seiler CA, Glaser C, Wagner HE** 1996 Thyroid gland surgery in an endemic region. *World J Surg* 20:593–597
- 97 **Simon MS, Tang M-TC, Bernstein L, Norman SA, Weiss L, Burkman RT, Daling JR, Deapen D, Folger SG, Malone K, Marchbanks PA, McDonald JA, Strom BL, Wilson HG, Spirtas R** 2002 Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1574–1578
- 98 **Smyth PP, Smith DF, McDermott EW, Murray MJ, Geraghty JG, O’Higgins NJ** 1996 A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 81:937–941
- 99 **Stanley JA, Aruldas MM, Yuvaraju PB, Banu SK, Anbalagan J, Neelamohan R, Annapoorna K, Jayaraman G** 2010 Is gender difference in postnatal thyroid growth associated with specific expression patterns of androgen and estrogen receptors? *Steroids* 75:1058–1066
- 100 **Surks MI, Sievert R** 1995 Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 333:1688–1694
- 101 **Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, Lee JM, Kang M, Cha BY, Son HY, Lee KW, Kang SK** 2007 Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 17:461–466
- 102 **Tazebay UH, Wapnir IL, Levy O, Dohan O, Zuckier LS, Zhao QH, Deng HF, Amenta PS, Fineberg S, Pestell RG, Carrasco N** 2000 The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nat Med* 6:871–878
- 103 **Tunbridge WM, Evered DC, Hall R** 1977 The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 7:481–493
- 104 **Turken O, Narin Y, Demirbas S, Onde ME, Sayan O, Kandemir EG, Yaylci M, Ozturk A** 2003 Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res* 5: R110-113
- 105 **Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY** 1996 Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4278–4289
- 106 **Vanderpump, MPJ** 2011 The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 99:39–51
- 107 **Vassart G, Dumont JE** 1992 The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev* 13:596–611

- 108 **Vauth C, Greiner W, Graf von Schulenburg JM**, Kapitel 1.8 Aktuelle Ergebnisse einer Krankheitskostenstudie zu Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland, S. 47–54 in: Hehrmann R, Ploner O, Schilddrüse 2005 – Hypothyreose, de Gruyter
- 109 **Vega-Riveroll L, Rojas-Aguirre J, Romero-Romo J, Delgado G, Mondragon P, Aceves C** 2007 Apoptotic and antiproliferative effects of iodine supplements on human breast cancer tumors. *Thyroid Suppl ATA P* 112
- 110 **Vina J, Sastre J, Pallardo FV, Gambini J, Borrás C** 2006 Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens. *Free Radic Res* 40:1359–1365
- 111 **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
- 112 **Wegscheider K**, Kapitel 4.2 LISA-Studie: Subanalysen, S. 113–119 in: Grufendörf M, Schilddrüse 2011 – Therapie der diffusen und nodösen Struma im Wandel der Zeiten, lehmanns media
- 113 **Wémeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, Vlaeminck-Guillem V** 2002 Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4928–4934
- 114 **Williams DW, Williams ED, Wynford-Thomas D** 1988 Loss of dependence on IGF-1 for proliferation of human thyroid adenoma cells. *Br J Cancer* 57:535–539
- 115 **Yane K, Kitahori Y, Konishi N, Okaichi K, Ohnishi T, Miyahara H, Matsunaga T, Lin JC, Hiasa Y** 1994 Expression of the estrogen receptor in human thyroid neoplasmas. *Cancer Lett* 84:59–66
- 116 **Yang PS, Yang TL, Liu CL, Wu CW, Shen CY** 1997 A case-control study of breast cancer in Taiwan – a low-incidence area. *Br J Cancer* 75:752–756
- 117 **Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL** 1998 Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3881–3885
- 118 **Zimmermann MB** 2009 Iodine deficiency. *Endocr Reviews* 30:376–408

K DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Reincke danke ich für das Entgegenkommen, an seiner Klinik die Dissertation durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gärtner, der mir das Thema der vorliegenden Arbeit überließ. Seine wertvollen Ratschläge, seine Unterstützung, die er mir bei auftretenden Problemen jederzeit zuteil werden ließ, und seine Korrekturen haben mir bei der Anfertigung der Dissertation sehr geholfen.

Nicht zuletzt möchte ich den weiteren Mitarbeitern an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München für ihre wohlwollende Hilfsbereitschaft danken.

Eidesstattliche Versicherung

Pronath, Julia Katharina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Untersuchung zum Langzeit-Verlauf von Schilddrüsenknoten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Weiden i.d. Oberpfalz, 28.04.2013

Julia Katharina Pronath