

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. Andreas Buck

Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus wäh-
rend thyreosuppressiver Levothyroxintherapie bei Patienten
mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Teresa Künzig

aus Würzburg

Würzburg, Oktober 2014

Referent: Prof. Dr. med. Christoph Reiners

Koreferent: Prof. Dr. med. Martin Fassnacht

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 31.07.2015

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines zum Schilddrüsenkarzinom.....	1
1.1.1 Inzidenz	1
1.1.2 Mortalität.....	2
1.1.3 Ätiologie.....	3
1.1.4 Histologie.....	5
1.1.5 Diagnostik.....	6
1.1.6 Therapie	8
1.2 Schilddrüsenhormone	17
1.2.1 Schilddrüsenhormonsynthese	17
1.2.2 Schilddrüsenhormonsekretion	18
1.2.3 Schilddrüsenhormontransport.....	18
1.2.4 Schilddrüsenhormonmetabolismus.....	19
1.3 Fragestellung	21
2. Material und Methoden.....	22
2.1 Patientenkollektiv	22
2.1.1 Beschreibung der Patienten	22
2.1.2 Behandlung der Patienten	25
2.2 Laboranalyse.....	26
2.2.1 Testbeschreibung des rT3-RIA.....	27
2.2.2 Testbeschreibung des Amerlex-MAB Radioimmunoassays	28
2.2.3 Beschreibung des Analyseautomaten IMMULITE® 2000.....	28
2.3 Statistische Analyse	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Ergebnisse der 1. Studie	30

3.2	Ergebnisse der 2. Studie	34
4.	Diskussion	40
4.1	Bekannte Veränderungen des Schilddrüsenhormonmetabolismus	40
4.2	Interpretation der eigenen Ergebnisse	42
4.3	Limitationen der vorliegenden Arbeit	43
4.4	Ausblick und Forschungsanstöße	44
5.	Zusammenfassung	46
6.	Literaturverzeichnis	48
7.	Abbildungsverzeichnis	59
8.	Danksagung	
9.	Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

Gy	Gray
CT	Computertomographie
TSH	Thyreotropin
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
MRT	Magnetresonanztomographie
FNAZ	Feinnadelaspirationszytologie
N.	Nervus
RIT	Radioiodtherapie
I-131	Iod-131
TG	Thyreoglobulin
TSHR	TSH-Rezeptor
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin = Thyroxin
LT4	Levothyroxin
ft3	freies Triiodthyronin
ft4	freies Tetraiodthyronin
TT3	totales Triiodthyronin
TT4	totales Tetraiodthyronin
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
TPO	Thyreoid-Peroxidase
MIT	Monoiodthyrosin
DIT	Diiodthyrosin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
rT3	reverses T3
5'DI	Typ-I-Deiodinase
5'DII	Typ-II-Deiodinase
5DIII	Typ-III-Deiodinase
3,3'-T2	3,3'-Diiodthyronin
RIA	Radioimmunoassay

1. Einleitung

1.1 Allgemeines zum Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom ist mit einem Anteil von weniger als 1 % an allen bösartigen Tumoren eine seltene Erkrankung [1], dennoch ist es der häufigste maligne endokrine Tumor [2-4]. Es existieren vier verschiedene Arten des Schilddrüsenkarzinoms: einerseits die von den Follikelzellen ausgehenden differenzierten Karzinome, das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom, und andererseits die undifferenzierten Karzinome, das von den parafollikulären C-Zellen ausgehende medulläre und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom. Während die prognostisch günstigen differenzierten Karzinome mit etwa 80 % den Hauptteil aller bösartigen Geschwülste der Schilddrüse ausmachen, sind das medulläre und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom eher selten [5]. Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist ein sehr aggressiver Tumor mit infauster Prognose, der vor allem im höheren Lebensalter auftritt [6].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Folgenden ausschließlich mit den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

1.1.1 Inzidenz

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom tritt zwei- bis viermal häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Während die differenzierten Karzinome in der Kindheit eine Rarität sind, nimmt ihre Inzidenz mit steigendem Alter deutlich zu [1]. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 45-50 Jahre [1-2]. In den letzten drei Jahrzehnten zeigte sich weltweit eine deutliche Zunahme in der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms [4], mit Ausnahme von Schweden, wo sich für Frauen und Männer, und Norwegen und Spanien, wo sich nur für Frauen eine Abnahme der Fälle zeigte [7]. Weltweit kam es dabei vor allem zu einer Zunahme an kleinen, papillären Tumoren mit einem Tumordurchmesser < 2 cm [8]. Noch ist unklar, ob die zunehmende Inzidenz durch Verbesserung der diagnostischen Maßnahmen wie Ultraschall und Punktionszytologie zu verzeichnen ist oder ob es zu einem tatsächlichen Anstieg an Neuerkrankungen in der Bevölkerung kam. Es handelt sich wahrscheinlich um ein multifaktorielles

Geschehen, das in weiteren Studien näher untersucht werden muss [4]. Neuerdings scheint der Inzidenzanstieg jedoch etwas abzubauen [9]. So zeigte sich auch in Bayern im Jahre 2010 nach vielen Jahren erstmals ein Inzidenzrückgang bei Männern mit 5,7/100000 und bei Frauen mit 13,9/100000 im Vergleich zu 2009 mit Inzidenzzahlen von 6,9/100000 bzw. 15,7/100000 [10].

1.1.2 Mortalität

Das Schilddrüsenkarzinom weist insgesamt eine exzellente 5-Jahres-Überlebensrate auf, besonders im Vergleich zu anderen Malignomen [11]. In den vergangenen Jahrzehnten konnte die Mortalität aufgrund früherer Diagnosestellung, effektiverer Therapie und einer Abnahme der Inzidenz des anaplastischen Karzinoms weiter gesenkt werden. So ist das Schilddrüsenkarzinom für nur 0,2-0,3 % aller krebisbedingten Todesfälle verantwortlich [2]. Dabei zeigen Mikrokarzinome mit einem Tumordurchmesser < 1cm die günstigste Prognose und die Mortalitätsrate dieser Patienten ist vergleichbar mit der allgemeinen Bevölkerung [12]. Trotz allgemein guter Prognose gibt es Risikopatienten mit infauster Prognose, so dass in 8-10 % der Fälle Patienten an einem Schilddrüsenkarzinom versterben [13-14]. Diese Patienten gilt es herauszufiltern, um eine möglichst adäquate Therapie zu gewährleisten. Als derartige Risikopatienten zählen Patienten mit hohem Alter bei Diagnosestellung, lokal fortgeschrittenen Tumoren oder Anwesenheit von Fernmetastasen [15]. Besonders das Alter scheint hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen und es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter die Mortalität steigt [16]. Allgemein gilt heute ein fortgeschrittenes Alter > 45-50 Jahre als ein ungünstiger Prognosefaktor [12].

Auch der histologische Typ des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms scheint die Mortalität zu beeinflussen. So zeigen Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom eine etwas bessere 10-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit follikulären Karzinomen, insgesamt variiert sie zwischen 70 und 98 % [17]. Eine Studie aus dem Jahr 2009 [18] zeigt jedoch, dass bei gleichen Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose keine Überlebensunterschiede zwischen papillärem und follikulärem Karzinom vorliegen. Der Grund für die schlechtere Überlebensrate

von Patienten mit einem follikulären Karzinom liegt eher darin, dass dieses erst später diagnostiziert wird und die Krankheit daher schon weiter fortgeschritten ist [18].

Insgesamt ist die Lebenserwartung der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre alt sind, unabhängig vom jeweiligen Krankheitsstadium, bei adäquater Therapie vergleichbar mit der Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung [19-20]. Nur für Patienten ≥ 45 Jahre mit fortgeschrittener extrathyreoidaler Tumorausdehnung, Metastasen der lateralen Lymphknotenkompartimente [19] und/oder Fernmetastasen [19-20] konnte eine im Vergleich zur Gesamtbevölkerung signifikant reduzierte Lebenserwartung nachgewiesen werden.

1.1.3 Ätiologie

Die einzige gesicherte Ursache für die Entstehung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen sind ionisierende Strahlen mit ihren karzinogenen Effekten [12]. Sowohl äußere Bestrahlung der Kopf-Halsregion bei medizinischer Indikation als auch die Strahlenexposition nach den Atombombenexplosionen oder bei Reaktorunfällen führt zu einem erhöhten Risiko, an einem Schilddrüsenmalignom zu erkranken. Wie Ron E. et al. [21] zeigen konnten, steigt dieses Risiko bei Patienten < 15 Jahre ab 0,1 Gy linear zur ausgesetzten Dosis an. Ab hohen Dosen von 10 Gy flacht die Dosis-Risiko-Kurve zunehmend ab [21]. Besonders im Kindesalter ist die Schilddrüse sehr empfindlich gegenüber ionisierender Strahlung. Nach dem Chernobyl-Reaktorunfall 1986 kam es zu einem deutlichen Inzidenzanstieg des papillären Schilddrüsenkarzinoms im Kindesalter. Je jünger die Patienten zum Zeitpunkt des Unfalls waren, desto aggressive Tumore mit rascher lokaler Ausbreitung und Lymphknotenmetastasierung wurden vorgefunden [22-23]. Auch Strahlenbelastung durch wiederholte diagnostische Röntgen- oder CT-Aufnahmen im Kindesalter birgt neben der Entstehung zahlreicher anderer Tumorarten das Risiko der Induktion eines Schilddrüsenkarzinoms [24].

Schon lange ist bekannt, dass Iodmangel die Entstehung von benignen Knoten der Schilddrüse und von Strumen begünstigt [25]. Tierexperimente zeigen auch

eine klare Zunahme von epithelialen Schilddrüsenkarzinomen nach länger bestehendem Ioddefizit bei Mäusen [26-27] und Goldhamstern [28]. Bei Menschen scheint Iod jedoch nicht die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms, sondern eher die Verteilung der histologischen Subtypen zu beeinflussen. So konnte beispielsweise in Iodmangelgebieten in Argentinien und der Schweiz, in denen eine Iodprophylaxe eingeführt wurde, anschließend eine Zunahme der papillären Karzinome und eine Abnahme der aggressiveren follikulären und anaplastischen Tumorarten verzeichnet werden [29]. Ausreichende Iodzufuhr führt somit zu einem Anstieg des Verhältnisses von papillären zu follikulären Karzinomen [30].

Ein weiterer möglicher Risikofaktor für die Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen ist ein erhöhter TSH-Serumspiegel. TSH ist ein bekannter Wachstumsfaktor der Thyreozyten und es gibt Hinweise darauf, dass es eine zentrale Rolle in der Entstehung und Entwicklung der Schilddrüsenmalignome spielt. In einer Studie aus dem Jahr 2008 [31] zeigten Patienten mit überdurchschnittlich hohen Serum-TSH-Konzentrationen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms und höhere TSH-Spiegel korrelierten zugleich mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien. Dieser Zusammenhang wurde durch Feinnadelaspirationszytologie in einer Studie [32] von mehr als 10.000 Patienten mit Schilddrüsenknoten bestätigt: Das Risiko für Malignität war bei Patienten mit höheren TSH-Spiegeln größer.

Da die Inzidenz der Schilddrüsenmalignome bei jungen Frauen im Vergleich zu jungen Männern auffallend hoch ist, ist der Gedanke naheliegend, dass weibliche Geschlechtshormone, wie Östrogene und Progesteron, bei der Entstehung eine Rolle spielen und somit den geschlechterspezifischen Verzerrungseffekt erklären könnten. So zeigt die Studie von Sakoda [33], dass Jugendliche bei Eintreten der Menarche vor dem 12. oder nach dem 14. Lebensjahr, ein 50 % höheres Risiko für papilläre Schilddrüsenkarzinome aufweisen. Auch konnte ein erhöhtes Risiko für Patientinnen mit Multiparität ≥ 5 Kinder und für Gebärende älter als 30 Jahre aufgezeigt werden [34]. Frauen mit langen Menstruationszyklen > 30 Tage scheinen auch häufiger von Schilddrüsentumoren betroffen zu sein. Es muss allerdings in weiteren Studien noch untersucht werden, welche

genaue Rolle Progesteron und das Östrogen-Progesteron-Verhältnis dabei spielen [35].

Noch weitere potentielle Risikofaktoren werden in der Literatur diskutiert, unter anderem Insulinresistenz und Adipositas. Schon lange ist ein Zusammenhang zwischen hohen Insulin- und IGF-1-Spiegeln mit verschiedenen Krebsarten wie Mammakarzinom [36] und kolorektalem Karzinom [37] bekannt. In neueren Studien konnte auch ein Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und differenziertem Schilddrüsenkarzinom gezeigt werden [38-39]. Noch unklar ist die genaue Assoziation zwischen Adipositas und Schilddrüsenmalignomen. Während einige Autoren ausschließlich für adipöse Patientinnen > 45 Jahre ein erhöhtes Schilddrüsenkarzinomrisiko dokumentieren [40-41], berichten Kitahara et al. [42] von einem erhöhten Risiko auch bei Männern und jungen Erwachsenen. Da in Fettgewebe Östrogene produziert werden, haben adipöse Patienten meist erhöhte Östrogenspiegel, die, wie oben bereits erwähnt, wiederum zur Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen beitragen könnten.

1.1.4 Histologie

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist ein meist unbekapselter Tumor, bestehend aus Tumorpapillen. Charakteristisch sind helle, überlappende Zellkerne mit milchglasartiger Erscheinung und Zytoplasmaeinschlüssen [43]. In 20-30 % der Patienten tritt der Tumor multizentrisch auf und in einem Drittel der Fälle bilateral. Der Tumor metastasiert hauptsächlich lymphogen in die regionalen Lymphknoten, seltener in die Lunge [1].

Das follikuläre Karzinom ist auch von den Follikelzellen ausgehend, allerdings unterscheidet es sich vom papillären Tumor durch das Fehlen der typischen Kernveränderungen. Follikuläre Tumore sind bekapselt. Solange die Kapsel intakt ist, spricht man von follikulären Adenomen, erst wenn die Kapsel durchbrochen ist und die Gefäße von Tumorzellen infiltriert sind, spricht man von follikulären Karzinomen. Es existieren zahlreiche Varianten von gutdifferenzierten Formen mit makrofollikulärer Struktur bis hin zu kaum differenzierten Formen mit hohem Grad an Atypie. Eine Variante des follikulären Karzinoms ist der Hürthle-Zell-Tumor, der vor allem aus oxyphilen Zellen besteht [1]. Dieser

zeichnet sich dadurch aus, dass die Zellen kaum oder gar kein Iod aufnehmen. Daher ist diese Tumorart schwer zu therapieren [5]. Follikuläre Karzinome metastasieren häufig hämatogen in Lunge und Knochen [1].

1.1.5 Diagnostik

Die meisten differenzierten Schilddrüsentumore präsentieren sich als asymptomatische Schilddrüsenknoten, die lange Zeit unbemerkt bleiben. Gelegentlich sind die ersten Zeichen eines solchen Schilddrüsenmalignoms Metastasen in Halslymphknoten oder seltener Lungen- oder Knochenmetastasen. Erst in fortgeschrittenen Stadien macht sich der Tumor durch Heiserkeit, Dysphagie, Husten und Dyspnoe bemerkbar [1]. Gelegentlich werden Schilddrüsentumore zufällig bei Tastuntersuchungen des Halses oder neuerdings nebenbefundlich bei Ultraschalluntersuchungen oder CT- und MRT-Aufnahmen entdeckt.

Anamnestic Angaben über Schilddrüsenkrebs bei einem Verwandten ersten Grades [44-45], Bestrahlung der Kopf-Hals-Region im Kindesalter [45] und Ganzkörperbestrahlung aufgrund von Knochenmarktransplantation [46], sollten ebenso wie Exposition gegenüber Strahlung durch Freisetzung von Radioaktivität bei Reaktorunfällen in der Kindheit an Malignität des Schilddrüsenknotens denken lassen [22]. Auch schnelles Wachstum, eine harte und unregelmäßige Konsistenz des Knotens, Heiserkeit des Patienten, Vergrößerung der ipsilateralen Halslymphknoten sowie Verwachsungen des Knotens mit extrathyreoidalem Gewebe sind Hinweise dafür, dass es sich um ein Malignom handeln könnte [45].

Nach der Palpation ist die Sonographie nächster Schritt in der Diagnostik von Schilddrüsenkarzinomen. Dies ist eine kostengünstige und ambulant durchführbare Untersuchungstechnik. Es können damit Bilder in allen drei Dimensionen von Schilddrüse und des gesamten Halses erstellt werden. Dies ermöglicht dem Untersucher, auch kleine, nicht tastbare Tumore der Schilddrüse zu entdecken [47]. Außerdem können Größe und Eigenschaften des dominanten Knotens beurteilt und suspekter Halslymphknoten diagnostiziert werden [45]. Als typische sonographische Merkmale eines bösartigen Tumors gelten Hypoechogenität, Mikroverkalkungen, das Fehlen eines peripheren Halos, irreguläre Tu-

morbegrenzung, vermehrte Ausdehnung in die anterior-posteriore als in die transverse Ebene, vermehrte intranoduläre Durchblutung und Vergrößerung der regionalen Halslymphknoten [47].

Die Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ) ist die präziseste und kostengünstigste Methode, um Schilddrüsenknoten hinsichtlich ihrer Dignität zu unterscheiden [44]. Die diagnostische Punktion wird für alle Knoten > 1 cm empfohlen, außer es konnte vorher mittels Szintigraphie oder Messung eines supprimierten Serum-TSH-Wertes eine Überaktivität des Knotens nachgewiesen werden [45]. Da Knoten < 1 cm ein sehr geringes Risiko der Malignität bergen, empfiehlt sich hier die Durchführung einer FNAZ nur bei verdächtigem Aussehen im Ultraschall oder bei Patienten, die entsprechende Risikofaktoren in der Anamnese aufweisen [44-45]. Dazu sollten mindestens sechs Follikelzellgruppen mit je 10-15 gut erhaltenen Zellen aus zwei verschiedenen Aspirationsstellen des Knotens begutachtet werden [12, 44]. Trotz verbesserter Aspirations-technik und trotz ultraschallgeführter Durchführung sind die Punktate in 15-20 % nicht diagnostisch, da zu wenige Follikelzellen im Punktat enthalten sind [48]. Diese Ergebnislücke betrifft vor allem Knoten aus überwiegend zystischen Bestandteilen [49]. Da immer das Risiko besteht, dass diese punktionszytologisch nicht geklärten Knoten maligne sind, sollte umgehend eine Wiederholung der FNAZ veranlasst werden [44]. Trotz hoher Zuverlässigkeit weist die FNAZ eine nicht vernachlässigbare Falsch-Negativ-Rate von 5 % auf [50]. Daher müssen auch Knoten mit benignem Befund regelmäßig sonographisch kontrolliert und bei Größenzunahme erneut punktiert werden [44].

Ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Funktionsdiagnostik der Schilddrüse ist die Schilddrüsenszintigraphie. Hierbei können mittels Verabreichung von Tc-99m-Perchnetat im Ultraschall oder palpatorisch entdeckte Knoten weiter differenziert werden. Dabei unterscheiden sich „heiße“, stoffwechselaktive Knoten, die den Tracer vermehrt anreichern, von sogenannten „kalten“, stoffwechselinaktiven Knoten, die im Gegensatz zum umliegenden Schilddrüsengewebe kaum radioaktive Substanz speichern. Während kalte Knoten ein relativ hohes Risiko für Malignität aufweisen, sind heiße Knoten fast immer benigne [12].

Neben der apparativen Diagnostik sollte bei jedem Patienten mit Schilddrüsen-

Veränderungen der Serum-TSH-Werte bestimmt werden, um eine vorliegende Schilddrüsen-Überfunktion oder -Unterfunktion zu diagnostizieren [44-45]. Außerdem wird laut Leitlinien die routinemäßige Serum-Calcitonin-Bestimmung zur Früherkennung medullärer Karzinome empfohlen [51].

1.1.6 Therapie

Um die gute Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome zu gewährleisten, müssen diagnostizierte Schilddrüsentumore adäquat behandelt werden. Zu den Standardtherapieverfahren zählen heute, bis auf wenige Ausnahmen, die komplette Thyreoidektomie mit Entfernung der zentralen Lymphknotenkompartimente und die anschließende Radioiodablation. Außerdem spielt die Levothyroxintherapie eine entscheidende Rolle. Seltener zum Einsatz kommen perkutane Strahlentherapie und Chemotherapie [12].

Operation

Grundlegendes Ziel der operativen Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen ist die vollständige Entfernung aller Tumorzellen im Bereich des Halses und der angrenzenden beteiligten Halslymphknoten [1]. Um ein befriedigendes Ergebnis zu erhalten, sollten derartige Tumoroperationen in multidisziplinären Zentren und von erfahrenen Schilddrüsenspezialisten durchgeführt werden [45]. Regelingriff bei diagnostizierten papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinomen ist die vollständige Thyreoidektomie mit Ausräumung des zentralen Lymphknotenkompartiments (Level VI) [44] und bei tastbaren und intraoperativ sichtbaren Lymphknotenmetastasen im Bereich der Arteria carotis die modifizierte radikale Lymphknotendissektion [1]. Im Gegensatz zur weniger radikalen Lobektomie kann durch die Entfernung des gesamten Schilddrüsengewebes ein niedrigeres Rezidivrisiko und eine bessere Überlebenschance der Patienten erreicht werden [52]. So trat in einer Studie von Hay et al. [53] bei 14 % der Patienten nach Hemithyreoidektomie ein Tumorrezidiv auf, während es nur bei 2 % der vollständig thyreoidektomierten Patienten zum erneuten Auftreten der Krebserkrankung kam. Die einzige Ausnahme, bei der die Durchführung einer Lobektomie ausreichend ist, sind unifokale, intrathyreoidal gelegene papilläre Mikrokarzinome mit Durchmesser < 1 cm, ohne Nachweis von Lymphknoten-

oder Fernmetastasen sowie ohne vorausgegangene Kopf- und Halsbestrahlung in der Anamnese [44-45]. In diesem Fall ist auch keine prophylaktische Lymphknotenentfernung nötig, da diese Mikrokarzinome im Gegensatz zu weiter fortgeschrittenen papillären Tumoren extrem selten lymphatische Mikrometastasen absiedeln [44]. Mögliche Komplikationen einer Thyreoidektomie sind Verletzungen des nahe an der Schilddrüse verlaufenden N. laryngeus recurrens mit folglich auftretender Stimmbandlähmung. Durch intraoperatives neurophysiologisches Monitoring kann der Nerv in situ in 99 % bis zum Eintritt in den Kehlkopf dargestellt und somit verschont werden [12]. Durch Reizung des Nervs kommt es jedoch häufig postoperativ zu vorübergehender Heiserkeit und Stimmstörungen, die sich innerhalb weniger Monate spontan bessern. Desweiteren kann es durch Verletzung oder Mitentfernung der Nebenschilddrüsen zum Auftreten von Hypokalzämien kommen. Daher muss am ersten postoperativen Tag das Serum-Kalzium kontrolliert und gegebenenfalls Kalzium substituiert werden [45].

Radioiodtherapie (RIT)

Nach erfolgreicher operativer Beseitigung des Schilddrüsengewebes erfolgt üblicherweise eine ablative RIT. Dies ist eine adjuvante Therapieform, bei der dem Patienten I-131 meist in Form von Natriumiodid als Kapsel verabreicht wird. I-131 ist ein Betastrahler, der eine Reichweite von 2 mm hat und sich ausschließlich in iod-speicherndem Gewebe anreichert [54]. Ziel der Ablation ist es, verbleibende Schilddrüsenreste und nicht sichtbare Mikrometastasen vollständig zu zerstören. Dadurch kann das Langzeitrisiko für das Auftreten von Rezidiven und möglicherweise auch die Mortalitätsrate gesenkt werden [55-56]. Außerdem ermöglicht die vollständige Entfernung des Schilddrüsengewebes eine frühzeitige Erkennung von Rezidiven durch Bestimmung des Serum-TG-Wertes oder auch durch Radioiod-Anreicherung im Schilddrüsenbett in der Kontroll-Ganzkörperszintigraphie [57]. Als dritten Vorteil bewirkt die Ablation, dass sich kleine Metastasen im Halsbereich, die wenig Iod anreichern, wesentlich besser in der diagnostischen I-131-Szintigraphie darstellen lassen, da diese nicht mehr durch die hohe Iodaufnahme der Schilddrüsenüberbleibsel überlagert werden [58-59]. Nach den Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine [54] sollte die Radioiodablation als Standardverfahren bei allen Patienten

mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom an die operative Entfernung der Schilddrüse angeschlossen werden. Ausgenommen davon sind Patienten, bei denen ein unifokales Mikrokarzinom, also ein gut differenziertes papilläres Schilddrüsenkarzinom pT₁N₀M₀ mit einem Durchmesser ≤ 1 cm [12] vorliegt, wobei die Schilddrüsenkapsel nicht beteiligt ist, keine Bestrahlung in der Vorgeschichte des Patienten stattgefunden hat und der Tumor eine günstige Histologie aufweist. Diese Tumore haben alleine durch operative Behandlung eine exzellente Prognose [54].

Die RIT kann auch als kurative oder palliative Behandlungsmethode bei Lokalrezidiven, Lymphknoten- oder Lungenmetastasen eingesetzt werden. Die Wirksamkeit der RIT ist abhängig von den Serum-TSH-Werten des Patienten. Um gute Ergebnisse zu erzielen, wird allgemein vorausgesetzt, dass das TSH auf Werte ≥ 30 mU/l erhöht sein sollte, handfeste Evidenzen hierfür fehlen jedoch. Derartige Werte werden nach Thyreoidektomie meist nach 3-4 Wochen, in denen der Patient keine Hormonersatztherapie erhält, erreicht. Bei wiederholtem Einsatz der RIT muss die LT4-Medikation 3-4 Wochen vor geplanter RIT abgesetzt werden. Alternativ dazu kann dem Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,9 mg rekombinantes humanes TSH i.m. verabreicht und bereits 24 Stunden nach der zweiten Injektion die RIT durchgeführt werden [54]. Vorteil dieser Methode ist, dass der Patient keine unangenehmen Symptome der Hypothyreose durch den Hormonentzug erleiden muss. Außerdem ist die Restkörperaktivität im Vergleich zur RIT unter endogener Stimulation aufgrund der besseren renalen Elimination des I-131 in Euthyreose geringer [60-61]. Nachteile der exogenen Stimulation der Schilddrüse mittels rekombinantem TSH (Thyrogen) sind neben den hohen Kosten dieses Medikaments, die circa 1000 Euro pro Anwendung pro Patient betragen, die begrenzten Anwendungsgebiete: Thyrogen ist in Deutschland arzneimittelrechtlich nur zur Vorbereitung der Radioiodablation und der Ganzkörperszintigraphie, nicht jedoch zur exogenen Stimulation für die Therapie von Metastasen zugelassen [12].

Um die Aufnahme des radioaktiven Iods über den Natrium-Iodid-Sympporter zu gewährleisten, sollte die Aufnahme von konkurrierendem Iod 4-6 Wochen vor RIT vermieden werden. Daher werden in dieser Zeit iodarme Kost und der Ver-

zicht auf die Einnahme iodhaltiger Medikamente wie Amiodaron sowie iodhaltiger Kontrastmittel empfohlen [54].

Gelegentlich kommt es bei der RIT zu Nebenwirkungen, die meist mild und nur vorübergehend auftreten aber dennoch zu beachten sind. Am häufigsten treten dabei Übelkeit und Speicheldrüsenentzündung auf. Prophylaktische Maßnahmen wie Antiemetika, ausreichende Flüssigkeitszufuhr und das Lutschen von Zitronenbonbons sind anzuraten. Bei Verabreichung von hohen Aktivitäten kann die rechtzeitige Gabe von Glukokortikoiden das Auftreten einer seltenen aber schmerzhaften Strahlenthyreoiditis vorbeugen [54, 62]. Während Geschmacks- und Geruchsstörungen eine fast immer auftretende Begleiterscheinung sind, werden Knochenmarksdepression und Hypospermie eher nach Verabreichung hoher kumulativer I-131-Aktivitäten beobachtet [54, 63]. Frauen im gebärfähigen Alter sollten kontrazeptive Maßnahmen noch bis zu 6-12 Monaten nach letzter RIT fortführen, da in der Literatur von einer erhöhten Rate an Aborten nach RIT berichtet wird [64]. Das Auftreten von Zweitkarzinomen und Leukämie als Spätfolge einer RIT ist in der Literatur seit langem umstritten. Während einige Autoren einen kausalen Zusammenhang sehen [65-66], berichten andere Autoren, dass Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom per se, auch ohne RIT, ein erhöhtes Risiko für Zweitkarzinome wie z. B. Mammakarzinome haben, was eventuell durch die gemeinsame Ätiologie oder den gleichen genetischen Mechanismus bei der Entstehung dieser Tumorarten erklärt werden kann [67-68].

Levothyroxintherapie

Ein weiterer wichtiger Baustein in der Behandlung des papillären- und follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist die TSH-suppressive Levothyroxintherapie. Das in der Adenohypophyse gebildete Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) stimuliert die Proliferation von humanen Thyreozyten [69]. Da die differenzierten Schilddrüsenmalignome im Gegensatz zu den undifferenzierten Karzinomen noch ähnliche Eigenschaften wie die ursprünglichen Thyreozyten haben, exprimieren sie auch TSH-Rezeptoren (TSHR) auf der Zellmembran [70]. Über diese TSHR werden die differenzierten Schilddrüsenmalignomzellen mittels TSH durch Aktivierung der cAMP-Kaskade zum Wachstum angeregt [71]. Somit ver-

folgt man mit der Verabreichung von LT4 zwei Ziele: einerseits kann damit der durch die postoperativ fehlende Schilddrüse resultierende Hormonmangel an Triiodthyronin (T3) und Tetraiodthyronin (T4) ausgeglichen werden. Dazu werden die LT4-Dosen so gewählt, dass normale Serumspiegel der Schilddrüsenhormone erreicht werden. Andererseits kann durch den Einsatz höherer LT4-Dosen das TSH-abhängige Wachstum eventuell verbleibender Schilddrüsenzellen oder Mikrometastasen unterdrückt werden, in dem TSH auf Werte $\leq 0,1$ mU/l supprimiert wird [45]. Es konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass eine starke TSH-Suppression auf Werte $\leq 0,1$ mU/l zu einer Abnahme der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit nachgewiesener persistierender Krankheit oder hohem Rezidivrisiko führt [72-73] und dass das Gesamtüberleben durch diese Behandlungsmethode steigt [74]. Auch eine Studie von Diessl et al. [75] postuliert ein verbessertes Gesamtüberleben für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach TSH-suppressiver LT4-Therapie mit TSH-Werten $\leq 0,1$ mU/l, zeigt jedoch gleichzeitig, dass eine stärkere TSH-Suppression auf Werte $\leq 0,03$ mU/l keinen weiteren Überlebensvorteil für die Patienten erbringt und daher nicht zu empfehlen ist. Kein Profit dieser Behandlungsmethode konnte für Low-Risk-Patienten mit ausgeheilter Erkrankung, bei denen also komplette Remission erzielt wurde, nachgewiesen werden. Darunter fallen Patienten, bei denen das Tumorgewebe durch operative Behandlung vollständig entfernt wurde, die in der postablativen Kontrollszintigraphie keine Anreicherung von Radioiod außerhalb des Schilddrüsenbetts und sonographisch keine auffälligen Halslymphknoten zeigen und bei denen das TSH-stimulierte Serum-TG in der nach 6-12 Monaten stattfindenden Kontrolluntersuchung unter der Nachweisgrenze liegt [76]. Während Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom früher lebenslang mit den höchsten verträglichen LT4-Dosen behandelt wurden, wird heute aufgrund der möglichen Nebenwirkungen der LT4-Therapie risikoadaptiert gehandelt. Nach erfolgter Operation und ggf. angeschlossener Ablation wird i.d.R. bei allen Hochrisikopatienten und bei Patienten mit bestehender Krankheitsaktivität eine TSH-suppressive Therapie mit Zielwerten $< 0,1$ mU/l durchgeführt [45]. Bei Patienten, die ein niedriges Risikopotential aufweisen und bei denen in der Kon-

trolluntersuchung nach 6-12 Monaten das Erreichen der vollständigen Remission diagnostiziert wird, ist laut Meinung vieler Autoren eine mildere LT4-Therapie mit TSH-Zielwerten im unteren Normbereich ($< 1,0$ mU/l) ausreichend [45, 77]. Sowohl für die Hormonersatztherapie als auch für die TSH-suppressive Therapie dient als Standardmedikament Levothyroxin. Da es eine lange Halbwertszeit von etwa sechs bis acht Tagen besitzt, ist eine einmalige orale Applikation pro Tag ausreichend, am besten morgens 20-30 Minuten vor dem Frühstück. Die Dosis wird langsam in $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ -Schritten gesteigert, durch regelmäßige Blutentnahmen kontrolliert und je nach angestrebtem TSH-Wert eingestellt. Die benötigte Dosis ist dabei alters- und gewichtsabhängig. Um eine Thyreotoxikose zu vermeiden, sollte fT3 im Normbereich und fT4 im oberen Normbereich liegen [76, 78].

Die richtige Einstellung und Kontrolle dieser Schilddrüsenparameter ist wichtig, um Nebenwirkungen der LT4-Therapie zu vermeiden. Neben typischen Symptomen der Hyperthyreose wird in der Literatur auch von kardialen Nebenwirkungen berichtet. In einer Studie von Sawin et al. [79] werden supprimierte TSH-Werte $\leq 0,1$ mU/l als Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern und den damit verbundenen embolischen Komplikationen bei Patienten > 60 Jahre genannt. Andere Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen subklinischer Hyperthyreose und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität [80], was jedoch durch einige andere Studien widerlegt werden konnte [81-82]. Eine weitere Studie konnte erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei subklinisch hyperthyreoten Patienten bestätigen, allerdings nur bei einer Subgruppe von Patienten mit ischämischer Herzerkrankung [83]. Weitere größere Studien sind nötig, um den genauen Einfluss der LT4-Therapie auf die kardiale Leistungsfunktion zu beurteilen. Des Weiteren scheint die LT4-Therapie den Knochenmetabolismus zu beeinflussen. Es konnte gezeigt werden, dass Schilddrüsenhormone indirekten Einfluss auf den Knochen durch Stimulation der IGF-1-Sekretion und der IGF-1-induzierten Zellproliferation in den Osteoblasten haben [84] und dass TSH-Rezeptoren in menschlichen Osteoblasten und Osteoklasten vorhanden sind und hier direkte Wirkung auf den Knochenmetabolismus zeigen [85]. Einige Autoren postulieren eine Abnahme der Knochendichte als

Folge einer langzeitigen subklinischen Hyperthyreose durch suppressive LT4-Therapie auch in prämenopausalen Frauen [86-87], während andere den Einfluss von Levothyroxin auf die Knochendichte als sehr gering erachten und eher ein hohes Risiko für Patienten mit gleichzeitig bestehendem Östrogendefizit angeben [88]. Durch gleichzeitige Östrogeneinnahme kann dieses Risiko bei postmenopausalen Frauen jedoch nach Schneider et al. [89] gesenkt werden. Daher sollte bei postmenopausalen Risikopatientinnen mit geringer Knochendichte oder Östrogenmangel eine Begleittherapie mittels Östrogenen oder alternativ mittels antiresorptiv wirksamen Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden, um den möglichen ossären Nebenwirkungen der LT4-Medikation entgegenzuwirken [90]. Laut einer Studie von Hellevik et al. [91] besteht die Möglichkeit, dass Patienten mit subklinischer Hyperthyreose ein erhöhtes Krebsrisiko, insbesondere für Bronchial- und Prostatakarzinome, aufweisen. Horne et al. [92] postulieren außerdem ein prothrombotisches Profil für Patienten, die sich einer langfristigen TSH-suppressiven LT4-Therapie unterziehen.

Obwohl zusammenfassend das genaue Ausmaß der potentiellen Nebenwirkungen umstritten ist, sollte - um eventuelle Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden - generell nur die minimale LT4-Dosis eingesetzt werden, die nötig ist, um den TSH-Wert zielentsprechend zu supprimieren.

Perkutane Strahlentherapie

Eine weitere Therapieoption für das Schilddrüsenkarzinom ist die perkutane Strahlentherapie. Diese wird eher selten angewandt, da das differenzierte Schilddrüsenkarzinom als strahlenresistenter Tumor anzusehen ist. Dennoch gibt es Indikationen, die eine externe Strahlentherapie als adjuvante Behandlungsmethode rechtfertigen. Dazu zählen Patienten in fortgeschrittenem, inoperablem Tumorstadium oder mit postoperativ verbliebenem großem Tumorrest, bei denen sich das Tumorgewebe als radioiod-resistent erweist. Neben den radioiod-resistenten Karzinomen ist die perkutane Bestrahlung auch bei Tumorrezidiven der Schilddrüse indiziert. Bei aggressiven Schilddrüsentumoren mit Knochen- oder Lungenmetastasen dient die perkutane Strahlentherapie als palliative Therapieform [93]. Während die externe Bestrahlung früher auch routinemäßig bei Patienten mit lokal invasiven, differenzierten Schilddrüsenkarzino-

men und hohem Lokalrezidivrisiko durchgeführt wurde, ist dies heute nicht mehr anzuraten. Eine multizentrische Studie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zeigte nämlich [94], dass die Radiatio bei diesen Patienten keine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle bewirkt, jedoch toxische Nebenwirkungen mit sich bringt.

Bei nicht operierten Patienten wird im Tumorbett eine Gesamtdosis von 60-70 Gy über 6-7 Wochen angestrebt, während postoperativ bei kleinerer verbleibender Tumormasse nur 50-60 Gy für 5-6 Wochen erforderlich sind [93]. Neben dem Auftreten von akuten Reaktionen wie Dysphagie, Hautreaktionen und Haarausfall im Strahlengebiet kann es zu Langzeitfolgen wie Xerostomie, Lymphödem und im schlimmsten Fall zur Knorpelnekrose des Larynx kommen [12].

Systemische Therapieformen

Trotz der guten Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms gibt es auch Fälle, in denen die oben genannten Standardtherapieverfahren versagen. Dies trifft vor allem auf rezidivierende Schilddrüsentumore sowie bereits metastasierte radioiodrefraktäre Tumore zu. Bei diesen, mit anderen Therapieformen nicht kontrollierbaren Tumoren, kann dann eine systemische Chemotherapie, meist mittels Doxorubicin, angewandt werden [45]. Das Ansprechen der differenzierten Schilddrüsenkarzinome auf Doxorubicin ist jedoch mit Raten von 0-22 % sehr gering und hält auch nur wenige Monate an [95]. Auch eine Kombination von Doxorubicin mit Cisplatin zeigt keine wesentlich besseren Ansprechraten, bringt hingegen aber eine deutlich höhere Toxizität mit sich [96].

Neuere Therapieoptionen wie zielgerichtete Molekulartherapeutika sind eher erfolgsversprechende Anhaltspunkte für die Behandlung des radioiodrefraktären Schilddrüsenkarzinoms. Verschiedene Onkogen-Mutationen spielen bei der Entstehung der differenzierten Schilddrüsenmalignome eine zentrale Rolle. Diese Mutationen verursachen eine kontinuierliche bzw. gesteigerte Aktivierung des Mitogen-aktivierten-Proteinkinase-Pfads, der von immenser Bedeutung für Zellwachstum, -proliferation und -differenzierung der Thyreozyten ist [97]. Bei der Entstehung von papillären Schilddrüsenkarzinomen sind meist Mutationen des B-RAF-Onkogens oder des RET-Protoonkogens vorhanden [98-99], wäh-

rend bei den follikulären Tumoren eher Mutationen des RAS-Onkogens eine entscheidende Rolle spielen [100]. Zahlreiche neue Substanzen aus der Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren, wie beispielsweise Sorafenib, Vemurafenib und Selumetinib, greifen in die Signalkaskade ein und können somit die pathologisch gesteigerte Aktivierung des Pfades bremsen. Für Sorafenib, einen oral einzunehmenden Multikinasehemmer, der unter anderem die B-Typ-RAF-Kinase hemmt und zunächst nur zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms und des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingesetzt wurde, konnte auch ein klinischer Nutzen bei der Behandlung von Patienten mit differenziertem, metastasiertem und radioiodnegativem Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen werden. So zeigt eine Studie von Gupta-Abramson et al. [101] unter Sorafenib-Therapie eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 18 Monaten und liefert damit deutlich bessere klinische Erfolge, als unter Doxorubicin-Therapie aufgezeigt werden konnten. Auch für Vemurafenib, einen selektiven Inhibitor des B-RAF-Onkogens, konnten vielversprechende Ergebnisse für die Behandlung von papillären, metastasierten Schilddrüsenmalignomen mit einer vorhandenen BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen werden [102]. Das zielgerichtete Therapeutikum Selumetinib bewirkt die Redifferenzierung von fortgeschrittenen Schilddrüsentumoren, vor allem solcher mit vorliegender RAS-Mutation, so dass die Radioiodtherapie durch Wiederaufnahme von Iod in die Tumorzellen möglich wird [103].

Zielgerichtete Therapeutika besitzen gegenüber den klassischen Zytostatika neben der besseren Wirksamkeit auch ein geringeres Nebenwirkungsprofil. Dennoch kommt es häufig zu Begleiterscheinungen wie arterieller Hypertonie, gastrointestinalen Beschwerden, Müdigkeit, Hautreaktionen wie beispielsweise das Hand-Fuß-Syndrom und muskuloskelettalen Schmerzen, die die Lebensqualität der Patienten einschränken [101]. Des Weiteren haben die Molekulartherapeutika Einfluss auf den peripheren Schilddrüsenhormonmetabolismus und können eine Hypothyreose bewirken. Für Sorafenib konnte gezeigt werden, dass es den Abbau von T3 und T4 durch Steigerung der Aktivität der Typ-III-Deiodinase begünstigt [104]. Daher muss die Menge des zur Schilddrüsenhor-

monsubstitution nötigen Levothyroxins bei gleichzeitiger Einnahme derartiger Medikamente regelmäßig kontrolliert und angepasst werden.

1.2 Schilddrüsenhormone

Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über die einzelnen Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese, die Hormonsekretion, den Hormontransport und den anschließenden Hormonmetabolismus geben.

1.2.1 Schilddrüsenhormonsynthese

Die von der Schilddrüse produzierten Hormone Triiodthyronin (T₃) und Tetraiodthyronin (T₄) steuern zahlreiche physiologische Vorgänge des Körpers und bewirken besonders die Aktivierung von Stoffwechselprozessen. Ort der Schilddrüsenhormonsynthese sind die Schilddrüsenfollikel, also mikroskopische Bläschen bestehend aus einem einschichtigen polarisierten Epithel, die mit Kolloid gefüllt sind [105]. Wichtige Voraussetzung für die Hormonsynthese ist die ausreichende Iodaufnahme durch die Nahrung. Der tägliche Iodbedarf eines Erwachsenen beträgt laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung [106] rund 200 µg. In der Schwangerschaft sollte die Iodzufuhr aufgrund eines erhöhten Iodbedarfs um 30 µg/d, in der Stillzeit um 60 µg/d gesteigert werden. Im Darm wird das mit der Nahrung aufgenommene Iod fast vollständig in Form von Iodid resorbiert und gelangt über die Blutbahn zur Schilddrüse [107]. Mit Hilfe des Natrium-Iodid-Symporters (NIS), ein in der basolateralen Membran der Thyreozyten lokalisiertes Membranprotein, kann Iodid aktiv gegen einen Konzentrationsgradienten in die Thyreozyten aufgenommen werden [108-109]. In den Thyreozyten werden so 20-50 mal höhere Iodidkonzentrationen als im Plasma erreicht [110]. Das Iodid wird aktiv zunächst durch die Zelle und an der apikalen Membran der Thyreozyten durch einen Pendrintransporter ins Follikellumen transportiert [111-112]. An der apikalen Membran wird Iodid in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid (H₂O₂) zu einem Zwischenprodukt, dem sogenannten „aktiviertem Iod“ oxidiert [113]. Dieses „aktivierte Iod“ wird in Tyrosinreste von Thyroglobulin (TG), einem großen Glykoprotein, welches ausschließlich in Thyreozyten synthetisiert wird [105], eingebaut. Durch diesen Vorgang, der Iodinie-

zung genannt wird und der durch das Enzym Thyreoperoxidase (TPO) katalysiert wird, entstehen die Zwischenprodukte Monoiodtyrosin (MIT) und Diiodtyrosin (DIT). Diese werden anschließend, durch TPO katalysiert, zu den Schilddrüsenhormonen verbunden: zwei Moleküle DIT bilden ein Molekül T4 (3,5,3',5'-Tetraiodthyronin =Thyroxin), jeweils ein Molekül MIT und ein Molekül DIT verbinden sich zu einem Molekül T3 (3,5,3'-Triiodthyronin). Die entstandenen Schilddrüsenhormone bleiben zunächst an Thyreoglobulin gebunden im Follikellumen gespeichert [113].

1.2.2 Schilddrüsenhormonsekretion

Die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone wird durch TSH stimuliert. Dabei wird zunächst das iodierter TG aus dem Follikellumen in die Thyreozyten aufgenommen. Wie Bernier-Valentin et al. zeigen konnten, handelt es sich hierbei um den Prozess der Mikropinozytose, der unter Einbeziehen eines vesikelabhängigen Endozytosepfades stattfindet [114]. Nach Aufnahme in die Thyreozyten wird das iodierter TG durch lysosomale Enzyme hydrolysiert. Neben den Schilddrüsenhormonen T3 und T4 entstehen dabei MIT- und DIT-Reste sowie Peptidfragmente und Aminosäuren. Über die basolaterale Membran der Thyreozyten kommt es, wiederum unter TSH-Stimulation, zur Ausschleußung von T3 und T4. MIT und DIT werden intrazellulär deiodiert und das resultierende Iodid und TG werden wiederverwertet [113]. Die Schilddrüse sezerniert hauptsächlich T4 und nur geringe Mengen an T3. So werden täglich circa 100 µg T4, aber nur etwa 10 µg T3 aus der Schilddrüse freigesetzt [107]. Der größte Teil des stoffwechselaktiveren T3 entsteht durch Deiodinierung von T4 in der Peripherie. Das Verhältnis T3/T4 der thyreoidalen Ausscheidung verändert sich unter dem Einfluss von TSH: hohe TSH-Konzentrationen steigern die Produktion des für die Bildung der Schilddrüsenhormone essentiellen H₂O₂ und begünstigen die thyreoidale Herstellung von T3 im Vergleich zu T4 [5].

1.2.3 Schilddrüsenhormontransport

Die Schilddrüsenhormone liegen im Plasma überwiegend an spezifische Proteine gebunden vor. Dazu gehören das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), das 75 % von T3 und T4 bindet, das Thyroxin-bindende Präalbumin, das circa 10 %

von T4 bindet und eine geringe Affinität für T3 aufweist, und Albumin, das etwa 15 % von T3 und T4 bindet. Nur etwa 0,4 % des T3 und 0,04 % des T4 liegen ungebunden als freie Hormone vor und sind für die Stoffwechselwirkung verantwortlich. Im Blut können sowohl die frei vorliegenden Hormonparameter fT3 und fT4 als auch die Menge der totalen Schilddrüsenhormone TT3 und TT4 gemessen werden. Ungebundenes, freies T3 (fT3) diffundiert in den Zellkern oder entsteht dort durch Deiodinierung von freiem T4 (fT4). Das fT3 bindet dann an Zellkernrezeptoren, wodurch die Expression bestimmter Gene stimuliert beziehungsweise inhibiert wird [113].

1.2.4 Schilddrüsenhormonmetabolismus

Da T3 nur in geringen Mengen von der Schilddrüse sezerniert wird, aber hauptsächlich für die periphere und zentrale Wirkung der Schilddrüsenhormone verantwortlich ist, sind die Umwandlung von T4 in T3 und die anschließende Inaktivierung der Hormone wesentliche Stoffwechselwege im menschlichen Organismus. Diese Vorgänge werden durch verschiedene Selenoenzyme, sogenannte Deiodinasen katalysiert. Deiodinasen sind gewebsspezifisch im Körper vorhanden und steuern dort sowohl Bildung als auch Abbau von aktivem T3 und von biologisch inaktivem reversen T3 (rT3), sowie den Abbau von T4 [115]. Die Typ-I-Deiodinase (5'DI) ist in Leber, Niere, Schilddrüse und Hypophyse vorhanden [115]. Dort bewirkt sie die Konversion von T4 zu T3, indem ein Iodatom von T4 am phenolischen Ring in 5'-Position abgespalten wird. 5'DI sorgt somit für die Bereitstellung des aktiven T3 in der Körperperipherie. Außerdem katalysiert sie die Abspaltung eines Iodatoms in 5'-Position des rT3 und überführt dies dadurch in das ebenfalls inaktive 3,3'-Diodthyronin (3,3'-T2) [105]. Neben 5'DI wandelt auch die Typ-II-Deiodinase (5'DII) T4 in T3 um. Auch diese deiodiert T4 in 5'-Position. Sie ist im Gegensatz zu 5'DI eher im Gehirn, in der Hypophyse und im braunen Fettgewebe lokalisiert, fördert dort die lokale Bereitstellung von T3 und ermöglicht somit die Expression der dort benötigten T3-abhängigen Gene [115]. Im Skelettmuskel trägt die Typ-II-Deiodinase neben der lokalen Bildung auch zur Plasma-T3-Produktion bei [116]. Die Menge des zirkulierenden T4 hat Einfluss auf die Aktivität der 5'DII: erhöhte Aktivität liegt

bei niedrigen T4-Spiegeln vor, während die Deiodinase bei hohen T4-Spiegeln nur wenig aktiv ist. Dieser Regulationsmechanismus schützt das Gehirn vor einer T3-Überflutung [113]. Für rT3 ist 5'DII im Vergleich zu 5'DI nur wenig affin [115].

20 % des von der Schilddrüse sezernierten T4 werden durch Glukuronidierung, Sulfonidierung und Desaminierung in Leber und Niere inaktiviert, die restlichen 80 % werden durch Deiodinierung metabolisiert. Davon werden nur 35 % wie oben beschrieben in T3 umgewandelt, die restlichen 45 % werden durch die Typ-III-Deiodinase (5DIII) zu biologisch inaktivem rT3 überführt [113]. 5DIII deiodiniert in 5-Position des Tyrosyl-Rings und überführt somit T4 in das inaktive rT3, aber auch T3 in das inaktive 3,3'-T2. Damit ist 5DIII das Schlüsselenzym für die Inaktivierung der beiden wirksamen Schilddrüsenhormone T3 und T4 [115]. Unter physiologischen Bedingungen wird 5DIII in der Haut, in der Plazenta, im Uterus schwangerer Frauen, im Gehirn [116] und in der fetalen Leber exprimiert [117]. Durch ihre vorhandene Aktivität in Mikrogliazellen kann das ZNS vor T4-Exzess geschützt werden [113], ihre Anwesenheit in der Plazenta und in der fetalen Leber sorgt für niedrige Serum-T3-Werte beim Fetus [117].

Die folgende Abbildung dient der Veranschaulichung der einzelnen Schritte des Schilddrüsenhormonmetabolismus:

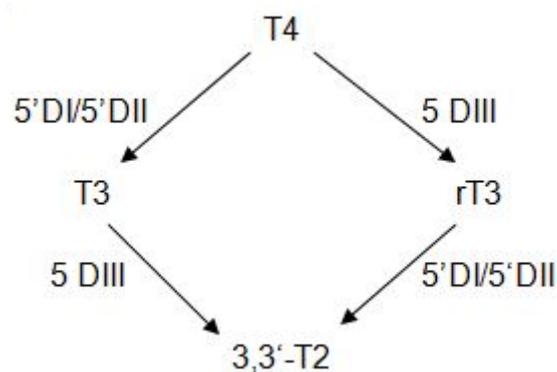


Abbildung 1: Metabolisierung von T4 mittels verschiedener Deiodinasen

1.3 Fragestellung

Für die TSH-suppressive LT4-Therapie, einem wichtigen Bestandteil der Standardtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, konnten Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme wie Knochen [85] und Herz [79] nachgewiesen werden. Ob die durch die Medikation induzierte subklinische Hyperthyreose auch Auswirkungen auf den Schilddrüsenhormonmetabolismus hat, ist bisher noch nicht intensiv genug untersucht worden.

In der Literatur wird von verschiedenen Veränderungen des Schilddrüsenhormonmetabolismus in akuten Krankheitsfällen, die für den Körper eine Stresssituation darstellen, berichtet [118-119]. Auch bei Hyperthyreosen wie Morbus Basedow und Schilddrüsenautonomie sind veränderte Konversionsraten von T4 zu T3 erwähnt worden [120]. Interessant wäre es daher zu wissen, ob auch eine medikamentös induzierte latente Hyperthyreose, wie sie unter TSH-suppressiver Levothyroxintherapie entsteht, zu Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus führt.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob und welche Veränderungen bezüglich des Schilddrüsenhormonmetabolismus und der Hormonkonzentrationen bei thyreoidektomierten Patienten unter langfristiger Einnahme von suppressiver LT4-Medikation auftreten.

2. Material und Methoden

Um herauszufinden, welchen Einfluss die thyreosuppressive Therapie bei Thyreoidektomierten auf den Schilddrüsenhormonmetabolismus hat, wurden zwei Studien durchgeführt.

Ziel der ersten Studie war es zu zeigen, ob es überhaupt zu einer Veränderung im Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone aufgrund von langjähriger TSH-suppressiver Therapie mittels LT4 kommt. Dazu wurden die einzelnen Schilddrüsenparameter fT3, fT4, TT3, TT4, rT3 und TSH nur zu zwei verschiedenen Zeitpunkten gemessen, und zwar am Anfang (Zeitpunkt 1) und zu einem späteren Zeitpunkt (Zeitpunkt 2) in der Nachsorge verschiedener Patienten.

Anhand der zweiten Studie sollte dann mittels serieller Messung der einzelnen Schilddrüsenparameter gezeigt werden, ob es sich bei den Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus um einen kontinuierlichen Prozess handelt, der sich über mehrere Jahre hinweg vollzieht, oder ob die Veränderungen direkt nach Eintreten der Suppression auftreten und es sich somit um einen sprunghaften Prozess handelt.

Da das Universitätsklinikum Würzburg ein tertiäres Referenzzentrum für Behandlung und Nachsorge von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ist, kommen jährlich zahlreiche Patienten zur Behandlung und zu Kontrolluntersuchungen in das Klinikum. Der Krankheitsverlauf und die Labordaten der Patienten werden im Würzburger Tumorregister dokumentiert. Mithilfe der Daten dieses Tumorregisters war es möglich, geeignete Patienten auszuwählen und genauere Daten über sie zu gewinnen.

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Beschreibung der Patienten

Im folgenden Abschnitt werden die Patienten der beiden Studien beschrieben.

Studie 1:

In die Untersuchungsreihe wurden Blutseren von 61 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Dabei handelte es sich um 49

Frauen und 12 Männer. Bei 19 Patienten lag ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom vor, bei 41 Patienten ein papilläres Karzinom und bei einem Patienten lag ein gering differenziertes insuläres Schilddrüsenkarzinom vor. All diese Patienten besuchten die Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg zur regelmäßigen Nachsorge nach erfolgter Thyreoidektomie und anschließender Radioiodbehandlung. Die Seren wurden zu zwei Zeitpunkten anhand der folgenden Kriterien ausgewählt:

Zeitpunkt 1: - entnommen innerhalb eines Jahres nach I-131- Ablation

- TSH-Wert < 0,3 mIU/l
- Rekrutierungszeitraum 1999-2002

Zeitpunkt 2: - letzte verfügbare Probe mit TSH-Wert < 0,3 mIU/l

- mindestens drei Jahre lang protokollierte, ununterbrochene TSH-suppressive LT4-Therapie
- Rekrutierungszeitraum der Proben 2005-2009

Genauere Details über die in dieser Studie miteinbezogenen Patienten sind in Tabelle 1 zu sehen. Das jeweilige Körpergewicht konnten für die beiden Zeitpunkte durch retrospektive Analyse der Patientendaten erfasst werden.

Tabelle 1: Patienten der 1. Studie

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	p-Wert
Anzahl der Patienten	61		
Histologie:			
- Anzahl der papillären Karzinome	42		
- Anzahl der follikulären Karzinome	19		
Geschlecht:			
- Anzahl männlicher Patienten	12		
- Anzahl weiblicher Patienten	49		
Mittleres Körpergewicht (kg)	76.3	78.2	0.62
Median des Alters	45,45 Jahre	53,0 Jahre	
Median der vergangenen Zeit nach Ablation	0,15 Jahre	7,6 Jahre	

Studie 2:

Insgesamt wurden hier 134 Blutseren untersucht. Der Rekrutierungszeitraum der Proben lag zwischen 2007 und 2010. Die Seren stammten von 24 Patienten mit der Diagnose eines papillären oder eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Das Patientenkollektiv zählte sieben Männer und 17 Frauen. Bei den 19 Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom handelte es sich um sechs Männer und 13 Frauen. Unter den fünf Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom war einer männlich und vier weiblich.

Ausgesucht wurden Patienten, von denen mindestens drei Seren im Anschluss an die letzte Hypothyreose vorhanden waren, deren TSH-Wert $< 0,3$ mIU/l betrug und somit anzeigte, dass sich der Patient unter TSH-suppressiver LT4-Therapie befand. Der Zeitraum zwischen Hypothyreose und nachfolgendem Entnahmezeitpunkt des ersten folgenden Serums durfte höchstens neun Monate betragen. Als Kriterien für die Hypothyreose galten ein TSH-Wert $> 5,0$ mIU/l

zusammen mit einem fT4-Wert ≤ 11 pmol/l und einem fT3-Wert $\leq 2,5$ pmol/l. In Tabelle 2 sind die Daten der Patienten der zweiten Studie zusammengefasst.

Tabelle 2: *Patienten der 2. Studie*

Anzahl der Patienten	24
Histologie:	
- Anzahl der papillären Karzinome	19
- Anzahl der follikulären Karzinome	5
Geschlecht:	
- Anzahl männlicher Patienten	7
- Anzahl weiblicher Patienten	17
Median der Anzahl der Proben pro Patient	6 (3-8)
Median der vergangenen Zeit nach letzter Hypothyreose	1,17 (0,11-3,74) Jahre
Median der Anzahl der stattgefundenen Hypothyreosen bis zur letzten Hypothyreose	2 (1-4)
Median der vergangenen Zeit zwischen Ablation und 1. Probe in Jahren	1.02 (0,51-1,65) Jahre

2.1.2 *Behandlung der Patienten*

Bei allen Patienten beider Studien erfolgte nach Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms die vollständige Thyreoidektomie mit nachfolgender Radioiodbehandlung und suppressiver LT4-Therapie. Die LT4-Dosis richtete sich nach dem jeweiligen TSH-Wert; dabei zeigten TSH-Werte $\leq 0,1$ mIU/l eine ausreichende TSH-Suppression an.

Nach circa sechs Monaten wurde die medikamentöse Levothyroxinbehandlung für vier Wochen unterbrochen, oder alternativ dazu eine exogene Stimulation

mittels rekombinantem TSH eingeleitet, und anschließend eine Thyreoglobulin-Messung und eine Iod-131-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt. Waren diese beiden Untersuchungen unauffällig, so kamen die Patienten der ersten Studie zu einer zweiten Kontrolluntersuchung im hypothyreoten Zustand innerhalb der ersten zwei Jahre nach Radioiodbehandlung. Wenn jedoch entweder TG nachweisbar war oder die Ganzkörperszintigraphie Herde mit pathologischer I-131-Aufnahme zeigte, so wurde Iod-131 erneut in einer therapeutischen Aktivität verabreicht. Bei den Patienten der zweiten Studie wurde aufgrund aktualisierter Leitlinien generell nur noch eine unauffällige Kontrolle gefordert.

Sobald bei den Patienten der ersten Studie bei zwei aufeinanderfolgenden Kontrolluntersuchungen, bei den Patienten der zweiten Studie bereits nach einer Kontrolle, im hypothyreoten Zustand keine Pathologie im Sinne von Tumorresiduen festgestellt werden konnte, kamen die Patienten fünf Jahre lang halbjährlich, anschließend jährlich, zur Nachsorge in die Klinik für Nuklearmedizin, wo eine körperliche Untersuchung, ein Ultraschall des Halses und eine Thyreoglobulin-Messung durchgeführt wurden. Währenddessen unterzogen sich die Patienten weiterhin der medikamentösen thyreosuppressiven LT4-Therapie. Wurden bei den Kontrollen TSH-Werte $\geq 0,1$ mIU/l gemessen, so wurde die LT4-Dosis erhöht. Erniedrigt wurde die LT4-Dosis bei denjenigen Patienten mit supprimiertem TSH, deren fT3-Spiegel über dem oberen Referenzwert (7,6 pmol/l im Universitätsklinikum Würzburg) lagen.

2.2 Laboranalyse

Studie 1:

Die ausgewählten Blutseren wurden mit Hilfe verschiedener Testverfahren auf die einzelnen Laborparameter hin untersucht.

Die Werte der Hormonparameter fT3 und fT4 wurden durch einen manuellen Amerlex MAB Radioimmunoassay (RIA) (TrinityBiotech, Brayco.Wicklow, Ireland) ermittelt. Das reverse Triiodthyronin (rT3) wurde durch einen weiteren manuellen RIA (Biocode-Hycel, Liege, Belgium) gemessen. Die Bestimmung von TT3, TT4 und TSH erfolgte mit dem Lumineszenz-Vollautomaten IMMULITE® 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany). Bei

allen Messmethoden wurden die Proben in einem einzigen Durchlauf mit Testkits aus derselben Charge gemessen.

Studie 2:

Hier wurde nur das rT3 mit Hilfe eines manuellen Radioimmunoassays (Biocode-Hycel, Liege, Belgium) bestimmt. Die Messung aller anderen Laborparameter, die bei diesem Experiment von Interesse waren, also fT3, fT4, TT3, TT4, TSH und TBG, erfolgte mit dem Analyseautomaten IMMULITE® 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany). Wie bei der ersten Studie wurden auch hier alle Proben in einem einzigen Durchlauf mit Kits aus derselben Charge gemessen.

2.2.1 Testbeschreibung des rT3-RIA

Bei diesem Radioimmunoassay handelt es sich um eine kompetitive Nachweismethode zur quantitativen Bestimmung des reversen Triiodthyronins. Dabei wird zu dem im Serum enthaltenen Hauptantigen rT3 ein weiteres, mit Iod-125 markiertes rT3-Antigen, ein sogenanntes Tracerantigen, hinzugegeben. Zu diesem Gemisch wird dann ein Antikörper hinzugefügt, der selektiv beide Antigene bindet. Bei Raumtemperatur muss das Gemisch dann drei Stunden einwirken, damit sich die entsprechenden Immunkomplexe ausbilden [121]. Da weniger Antikörper als Antigene vorliegen, bildet sich ein Gleichgewicht zwischen gebundenem und freiem markiertem Zweitantigen. Mit Hilfe von Polyethylenglykol werden anschließend die Antigen-Antikörper-Komplexe ausgefällt und somit erfolgt die Trennung der gebundenen von der ungebundenen Radioaktivität [122]. Durch Zentrifugation können die Immunkomplexe nun gesammelt werden und der Überstand kann vorsichtig dekantiert oder aspiriert werden. Die Radioaktivität der entstandenen Antikörper-Tracer-Komplexe wird mit Hilfe eines Gamma-Zählers gemessen [121]. Sie ist umgekehrt proportional zur rT3-Konzentration der jeweiligen Probe [122]. Anhand der vom Testhersteller mitgelieferten Standardproben, d.h. Lösungen mit bekannter Menge an rT3, wird ein Radioaktivitäts-Konzentrationsprofil, auch Standardkurve genannt, erstellt. Mit der Standardkurve kann durch die gemessene Radioaktivität der einzelnen Proben nun die rT3-Konzentration dieser Proben ermittelt werden [121].

2.2.2 Testbeschreibung des Amerlex-MAB Radioimmunoassays

Der in Studie 1 zur Bestimmung von fT3 und fT4 angewandte, manuelle Amerlex-MAB Radioimmunoassay beruht auf demselben Prinzip wie der in 2.2.1 beschriebene rT3-RIA. Auch hier wird ein mit Iod-125 markierter anti-T3- bzw. anti-T4-Antikörper als Tracer hinzugefügt. Die Trennung der gebundenen von der ungebundenen Radioaktivität sowie die Auswertung erfolgt analog der bereits oben beschriebenen Vorgehensweise.

2.2.3 Beschreibung des Analyseautomaten IMMULITE® 2000

Der Immulite 2000 dient der Durchführung von Chemilumineszenz-Immunoassays und basiert auf dem Prinzip eines Sandwich-Assays: Der zu bestimmende Analyt wird dabei an eine mit Antikörpern beschichtete Polystyrolkugel (Festphase) gebunden. Anschließend kommt ein weiterer, mit alkalischer Phosphatase markierter Antikörper hinzu, der auch an die zu bestimmende Substanz bindet, sodass der Analyt als ein immobilisierter Immunkomplex vorliegt. Durch schnelle Rotation des Reaktionsgefäßes wird die ungebundene Phase von der festen Phase abgetrennt. Durch einen Waschvorgang wird die ungebundene Phase dann aus dem Reaktionsgefäß entfernt. Die Menge der gebundenen Substanz kann dann durch die Zugabe eines Dioxetransubstrates über Lichterzeugung ermittelt werden. Die Anzahl der pro Sekunde registrierten Lichtsignale ist proportional zu der Menge an gebundener alkalischer Phosphatase und somit proportional zur Menge des zu bestimmenden Analyten. Anhand der gespeicherten Standardkurven kann dann die Konzentration des Analyten festgelegt werden [125].

2.3 Statistische Analyse

Die Analysen wurden unter Verwendung von Microsoft Excel 2003 (Microsoft corp., Redmond, WA, USA) und SPSS 17.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. *P*-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant erachtet. Die Normalverteilung der Variablen wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests geprüft. Die Werte zum Zeitpunkt 1 und 2 wurden mit dem gepaarten t-Test für normal verteilte Variablen verglichen. Für nicht normal verteilte Variablen wurde der Wilcoxon-Test angewandt.

3. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel in verschiedenen Beziehungen zueinander aufgezeigt. Zunächst werden die Ergebnisse der ersten Studie, dann die der zweiten Studie präsentiert.

3.1 Ergebnisse der 1. Studie

Die folgende Tabelle enthält einige Daten der Patienten der ersten Studie sowie die verschiedenen Labormesswerte zum Zeitpunkt 1 und 2 und die Ergebnisse der Unterschiedlichkeitstests zwischen den beiden Zeitpunkten.

Tabelle 3: Daten der Patienten der 1. Studie

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	p-Wert
Median der Dauer der kontinuierlichen LT4-Therapie	0,15 (0,07-0,74) Jahre	4,7 (3,1-8,7) Jahre	
Mittlere Levothyroxin-Dosierung (µg)	174	171	0,66
Mittlere Levothyroxindosis/kg (µg)	2,32	2,24	0,32
Mittlere Werte freies T3 (pg/l)	6,8	5,2	<0,001
Mittlere Werte freies T4 (pg/l)	27,7	26,6	0,06
Mittlere Werte totales T3 (nmol/l)	2,25	1,75	<0,001
Mittlere Werte totales T4 (nmol/l)	169	151	<0,001
Mittlere Werte totales rT3 (ng/ml)	0,45	0,48	0,2
Mittlere TSH-Werte (mIU/l)	0,07	0,04	<0,001

Wie in Tabelle 3 zu sehen ist, waren zwischen den beiden Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Levothyroxindosis oder Körpergewicht vorhanden. Ebenso waren keine signifikanten Unterschiede in fT4- und rT3-Spiegeln zu beobachten. TT3 und fT3 zeigten dagegen ebenso wie TT4 und TSH zum Zeitpunkt 2 signifikant reduzierte Werte im Vergleich zum Zeitpunkt 1.

Einfluss der LT4-Dosis pro kg auf die Schilddrüsenhormonspiegel

Um einen beachtlichen Einfluss der LT4-Dosis-Veränderungen auf die Schilddrüsenhormonspiegel auszuschließen, wurde die Beziehung zwischen diesen beiden Variablen näher untersucht. Dabei zeigten sich zwischen den beiden Zeitpunkten keine signifikanten Veränderungen in dem Verhältnis zwischen der LT4-Dosis pro kg Körpergewicht, die von den Patienten eingenommen wurde, und den resultierenden fT4-Spiegeln ($P = 0,83$).

Ausschluss von Veränderungen der TBG-Spiegel

Obwohl nicht genug Serum vorhanden war, um die TBG-Spiegel direkt zu bestimmen, können sie trotzdem aus dem Verhältnis von gebundenem zu freiem Schilddrüsenhormonspiegel abgeleitet werden, da dieses ja ausschließlich vom TBG-Spiegel abhängig ist. Da das Verhältnis TT3 zu fT3 keine signifikanten Veränderungen ($P = 0,52$) zwischen Zeitpunkt 1 und 2 aufweist, können große Veränderungen der TBG-Spiegel somit praktisch ausgeschlossen werden.

Beziehung zwischen TT4, fT4 und TT3, fT3-Spiegeln

TT3- und fT3-Spiegel waren, im Vergleich zum 1. Zeitpunkt, zum Zeitpunkt 2 signifikant erniedrigt. Dies zeigte sich auch in einer erheblichen, signifikanten Erhöhung sowohl des Verhältnisses von TT4 zu TT3 als auch des Verhältnisses von fT4 zu fT3 (beide $P < 0,001$). Letzteres ist in Abbildung 2 dargestellt.

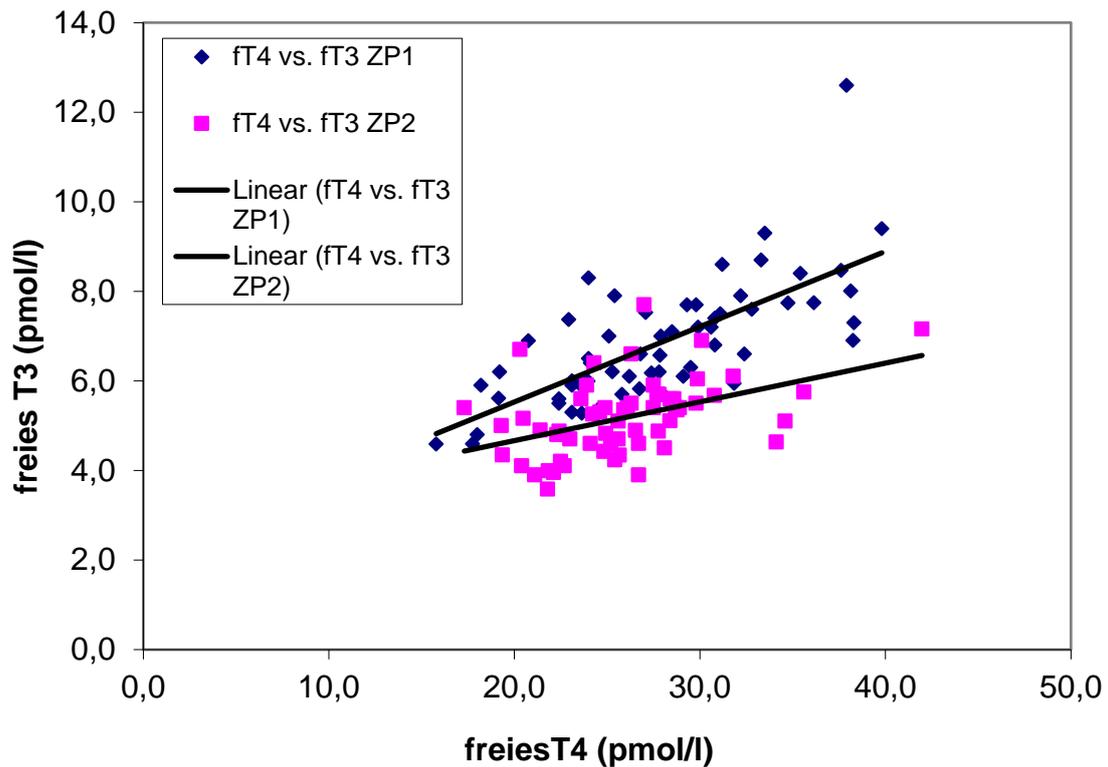


Abbildung 2: Verhältnis von fT4 zu fT3 zum Zeitpunkt 1 (ZP1) und zum Zeitpunkt 2 (ZP2)

Beziehung zwischen TT4, fT4 und rT3-Spiegeln

Obwohl sich die Serumspiegel von fT4 und rT3 zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 nicht signifikant verändert haben, zeigte sich eine Änderung des Verhältnisses der beiden Variablen zueinander: Die durchschnittliche Verhältniszahl von 64 wurde mit der Zeit auf 57 reduziert ($P = 0,004$). Dies zeigt eine relative Zunahme der rT3-Produktion an. Wie in Abbildung 3 dargestellt, konnte dieser relative rT3-Anstieg durch eine signifikante Abnahme des Verhältnisses TT4 zu rT3 um 16 % bestätigt werden ($P < 0,001$).

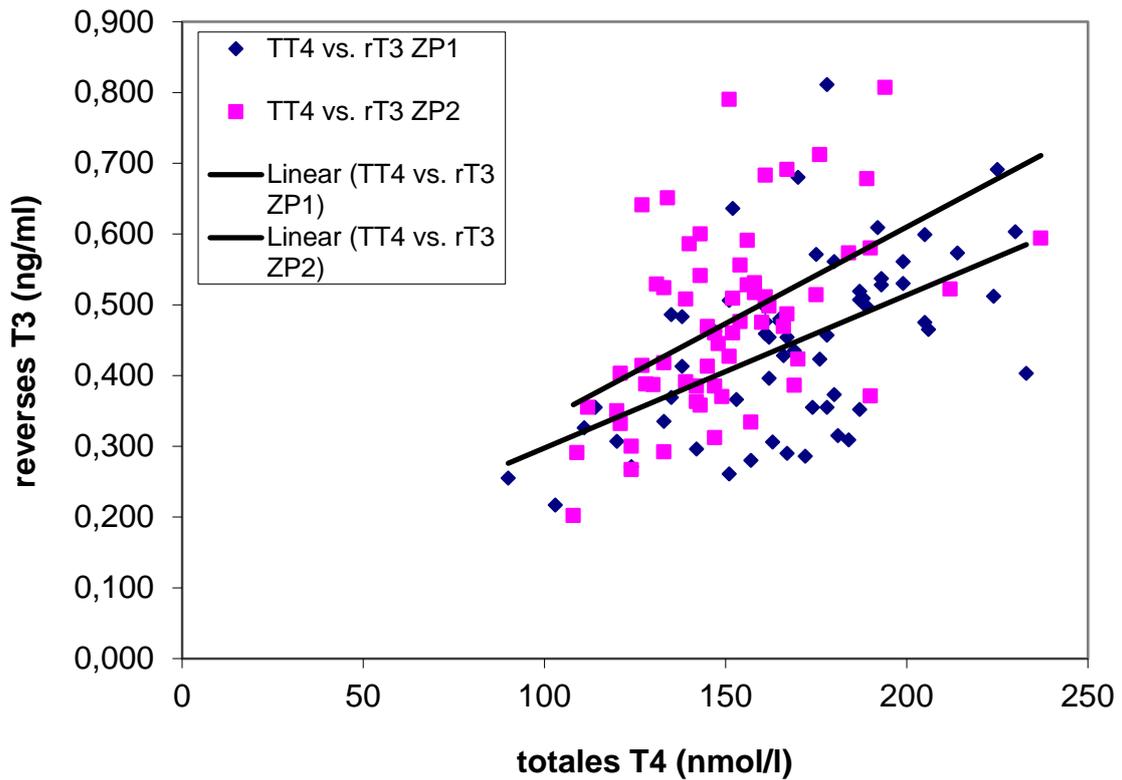


Abbildung 3: Verhältnis von totalem Serum-T4 zu rT3 zum Zeitpunkt 1 und zum Zeitpunkt 2

Beziehung zwischen TT3, fT3 und rT3-Spiegeln

Das Verhältnis von TT3 zu rT3 zeigte über den Zeitraum von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 2 eine beträchtliche und signifikante Abnahme ($P < 0,001$). Selbiges ist über das Verhältnis von fT3 zu rT3 zu berichten. Aufgrund besserer graphischer Anschaulichkeit wird in Abbildung 4 das Verhältnis von rT3 zu fT3 dargestellt, was dementsprechend zunimmt.

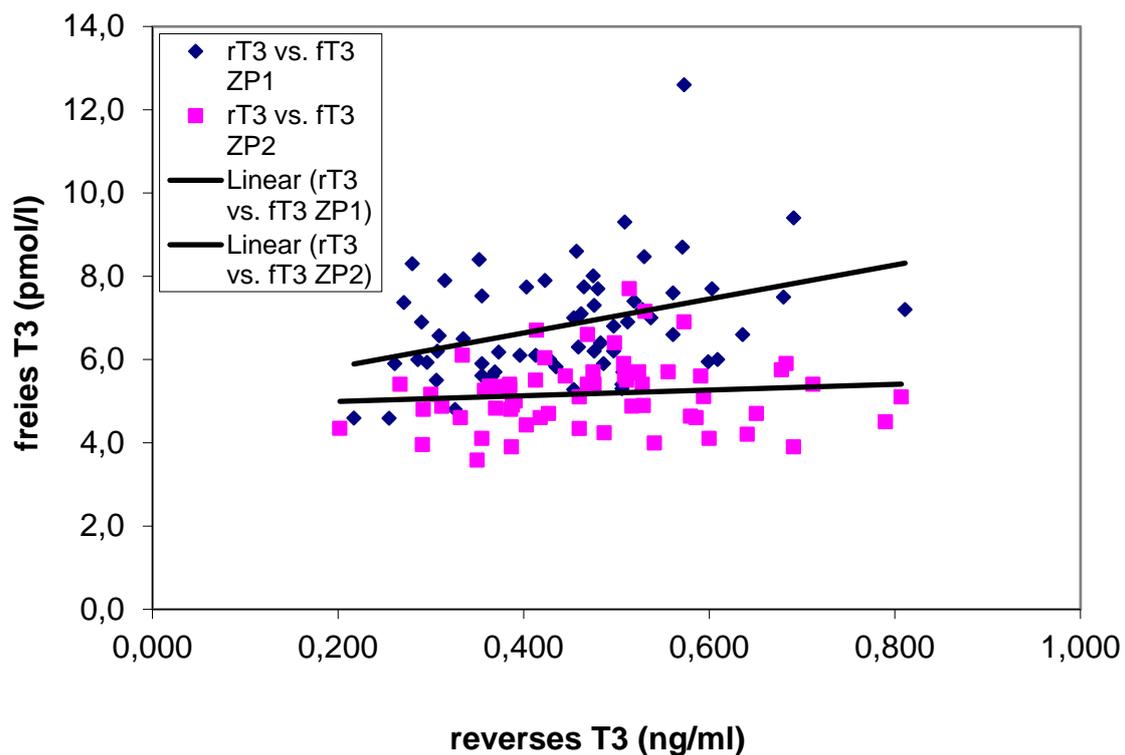


Abbildung 4: Verhältnis von rT3 zu ft3 zum Zeitpunkt 1 und zum Zeitpunkt 2

3.2 Ergebnisse der 2. Studie

Wie in Tabelle 2 in 2.1.1 zu sehen ist, lag die mediane Anzahl der Proben pro Patient in dieser Studie bei sechs, wobei die mediane vergangene Zeit nach letzter Hypothyreose 1,17 Jahre betrug. Der durchschnittliche Entnahmezeitpunkt aller Proben lag 1,35 Jahre nach letzter Hypothyreose. Die mediane vergangene Zeit zwischen letzter Hypothyreose und erster entnommener Probe lag bei 0,25 Jahren, die mediane vergangene Zeit zwischen letzter Hypothyreose und der letzten entnommenen Probe betrug 2,21 Jahre.

In Abbildung 5 ist zu sehen, dass die Levothyroxindosis pro kg Körpergewicht im zeitlichen Verlauf von vier Jahren trendmäßig um knapp 20 % abnahm. Der Serumspiegel von ft4 sank parallel dazu, wie in Abbildung 6 dargestellt, auch um circa 20 % innerhalb von vier Jahren nach letzter Hypothyreose. In den ersten ein bis zwei Jahren, in denen der Entnahmezeitpunkt der meisten gemessenen Proben lag, zeigten sich jedoch sowohl in der LT4-Dosis/kg als auch in den ft4-Spiegeln keine wesentlichen Veränderungen.

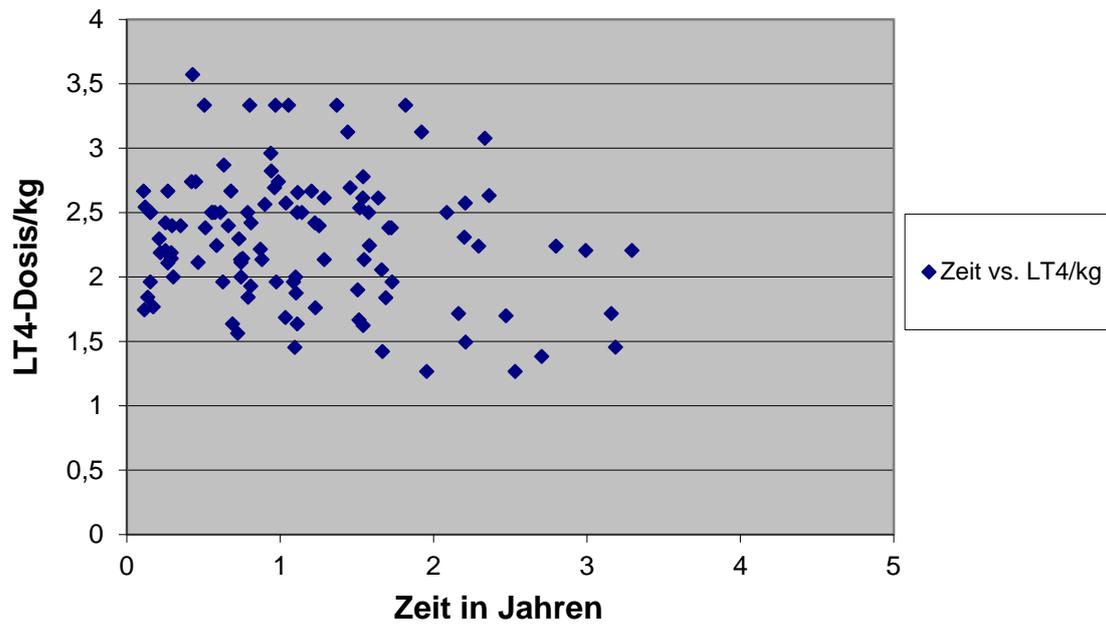


Abbildung 5: Zeit in Jahren vs. Levothyroxindosis pro kg Körpergewicht

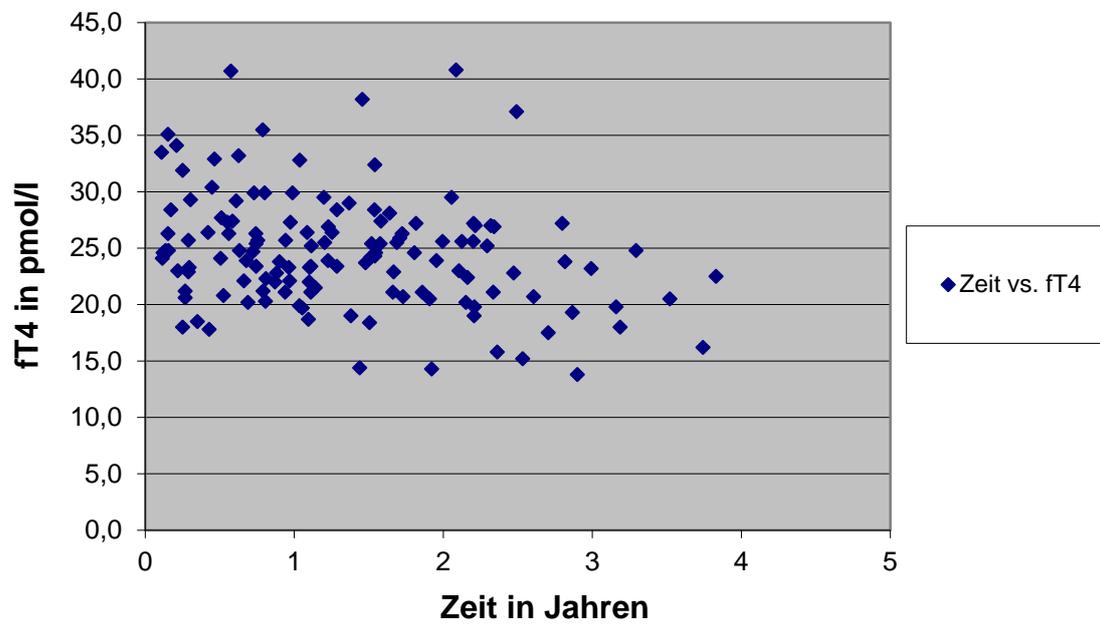


Abbildung 6: Zeit in Jahren vs. fT4 in pmol/l

Der TT4-Spiegel zeigte im Gegensatz zum fT4-Spiegel und der LT4-Dosis innerhalb der ersten vier Jahre nach Hypothyreose keine erkennbaren Veränderungen, was sich mit dem in Abbildung 7 dargestellten, trendmäßig leichtem Anstieg des TBG-Spiegels in diesem Zeitraum erklären lässt.

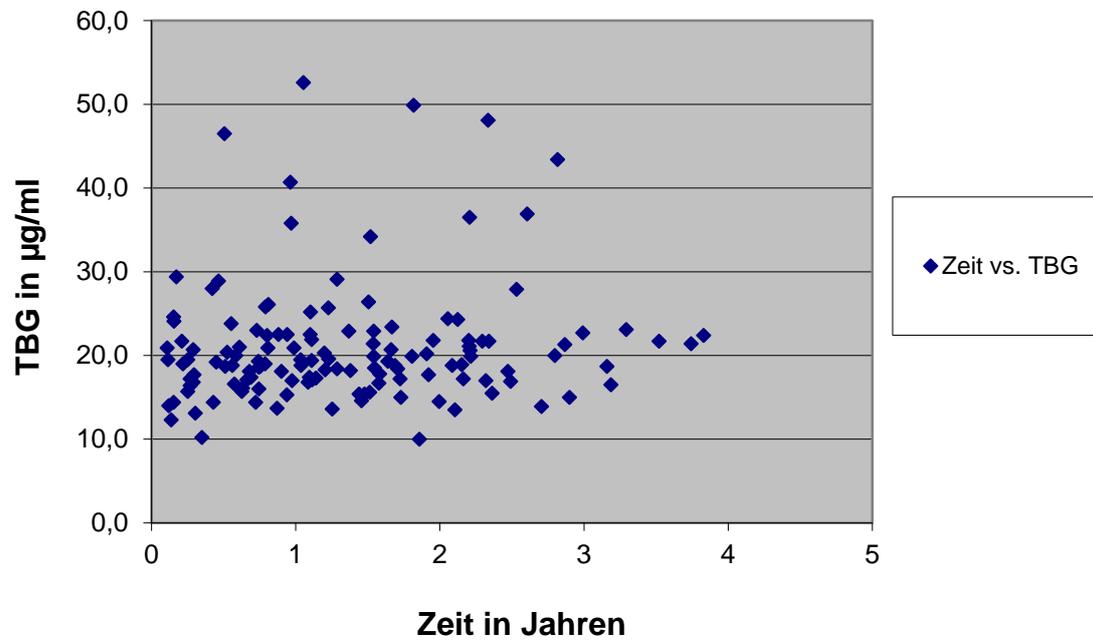


Abbildung 7: Zeit in Jahren vs. TBG in µg/ml

Während die langfristige Beobachtung in Studie 1 eine relative Zunahme der rT3-Spiegel zeigte, konnte in der kurzfristigen Beobachtung in Studie 2 keine wesentliche Veränderung der rT3-Spiegel detektiert werden (siehe Abbildung 8).

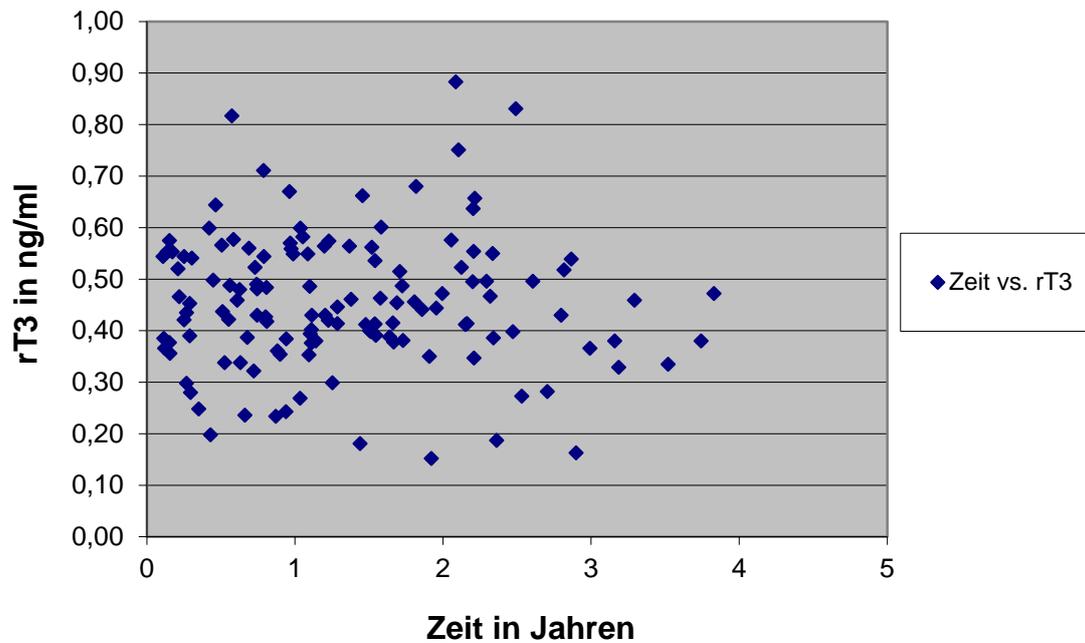


Abbildung 8: Zeit in Jahren vs. rT3 in ng/ml

Selbiges ist für das Verhältnis von TT4 zu rT3 zu sagen. Auch hier konnten, wie in Abbildung 9 zu sehen, keine trendmäßigen Veränderungen in den ersten zwei Jahren nach letzter Hypothyreose aufgezeigt werden, wohingegen sich in der langfristigen Beobachtung in Studie 1 eine signifikante Abnahme des Verhältnisses zeigte.

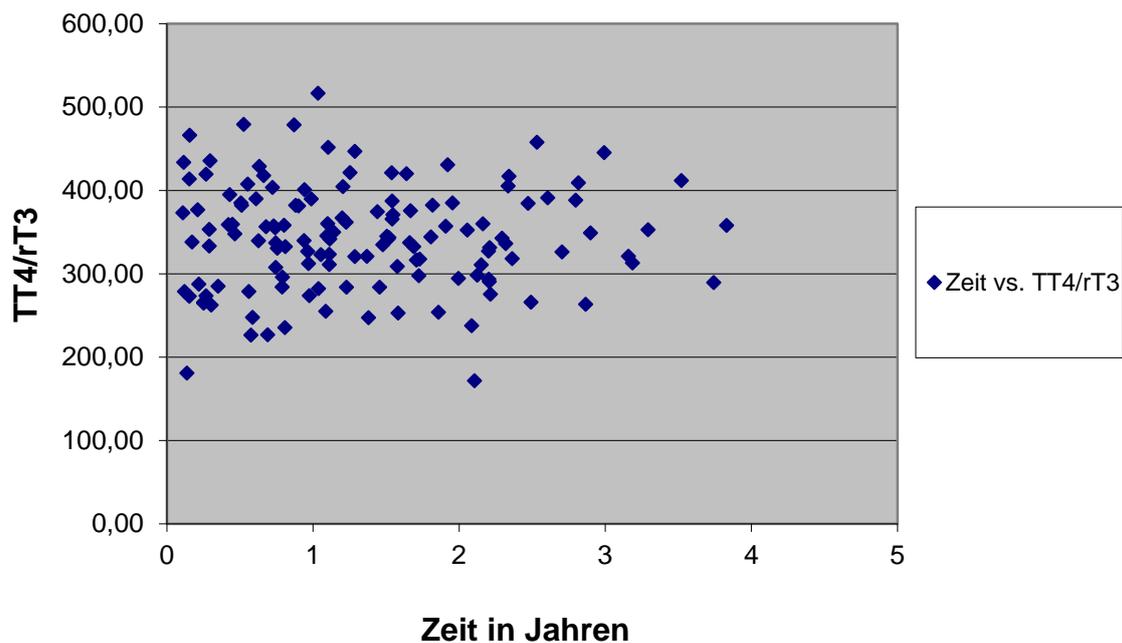


Abbildung 9: Zeit in Jahren vs. Verhältnis von TT4 zu rT3

Während in Studie 1 eine signifikante Zunahme des Verhältnisses von TT4 zu TT3 innerhalb der vergangenen Zeit zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 aufgezeigt wurde, konnten im kurzfristigen Beobachtungszeitraum der Studie 2 diesbezüglich keine Veränderung nachgewiesen werden. So zeigt sich im Streudiagramm in Abbildung 10 eine gleichmäßige Verteilung der Werte im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach letzter Hypothyreose, was dem durchschnittlichen Entnahmezeitpunkt aller Proben entspricht.

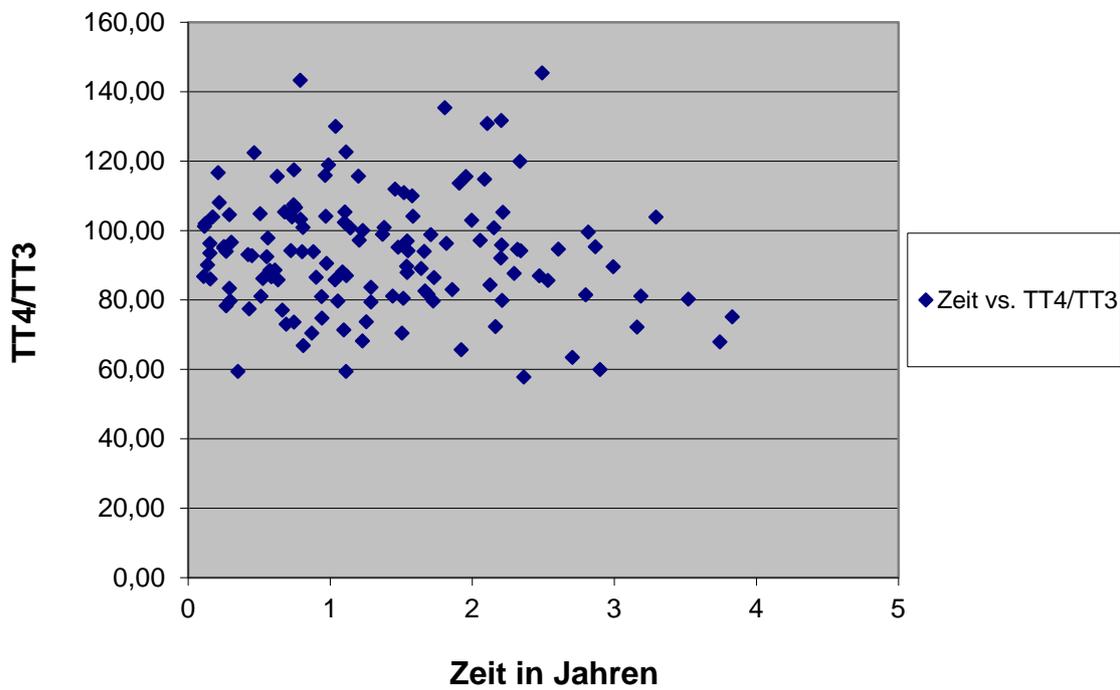


Abbildung 10: Zeit in Jahren vs. Verhältnis von TT4 zu TT3

Auch die weiteren in dieser Studie untersuchten Parameter, also die Serumspiegel von fT3, fT4 und TSH, zeigten in diesem kurzen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich ein bis zwei Jahren keine wesentlichen Veränderungen.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt klare Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus unter TSH-suppressiver Levothyroxintherapie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Ziel der Arbeit war es vor allem herauszufinden, ob diese Veränderungen sprunghaft oder kontinuierlich auftreten. Hierbei zeigten sich in Studie 2 keine plötzlichen, innerhalb von wenigen Jahren, auftretenden Veränderungen, sondern die in Studie 1 beobachteten Veränderungen der Schilddrüsenhormonwerte scheinen in einem kontinuierlichen, über viele Jahre andauernden Prozess abzulaufen.

Im Folgenden werden die erarbeiteten Ergebnisse mit Studien anderer Autoren verglichen, bewertet und interpretiert sowie Schlussfolgerungen gezogen.

4.1 Bekannte Veränderungen des Schilddrüsenhormonmetabolismus

Der in 1.2.4 beschriebene Schilddrüsenhormonmetabolismus findet unter physiologischen Bedingungen in euthyreoten Organismen statt. In der Literatur werden jedoch mehrere Umstände aufgezeigt, bei denen es zu Veränderungen in diesen Stoffwechselprozessen kommen kann.

Peeters et al. [119] berichten von einer schnellen Abnahme des Serum-T3-Spiegels kombiniert mit einem raschen Anstieg des rT3-Spiegels bei Patienten mit akuter oder länger bestehender, schwerer, intensivmedizinisch Behandlungspflichtiger Erkrankung. Gleichzeitig konnten sie bei diesen Patienten eine verminderte Aktivität der Typ-I-Deiodinase in der Leber, eine reduzierte Aktivität der Typ-II-Deiodinase im Skelettmuskel sowie eine in gesunden Individuen dort nicht vorhandene, induzierte Aktivität der Typ-III-Deiodinase in Leber und Skelettmuskel nachweisen [119]. Trotz Veränderung der Schilddrüsenhormonspiegel kommt es bei diesem „euthyroid sick syndrom“ nicht zu einem, wie zu erwartenden, Anstieg des Serum-TSH-Spiegels, sondern TSH zeigt normale bis niedrig-normale Werte auf [118, 126]. Während bei milder Erkrankung die Serum-T4-Spiegel eher hoch bis normal sind, zeigen sich bei moderater Erkrankung, nach unkomplizierten Operationen oder beim Fasten normale T4-Spiegel

und mit zunehmender Schwere der Erkrankung sinken die Serumspiegel des totalen T4 [127] und auch die Serum-fT4-Spiegel immer weiter ab [116]. Patienten mit solch stark veränderten Schilddrüsenhormonkonstellationen weisen eine erhöhte Mortalität auf [128]. Es ist unklar, ob es sich bei diesen Hormonveränderungen mit abnehmenden T3-Spiegeln um eine vorteilhafte Adaption des Körpers an den kritischen Zustand handelt, um den Körper in dieser Situation vor einem Hyperkatabolismus zu bewahren, oder ob es eine Fehlanpassung ist, die zur Verschlechterung des Krankheitszustandes führt [129].

Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus konnten auch bei hyperthyreoten Patienten mit Morbus Basedow oder Schilddrüsenautonomie festgestellt werden. Normalerweise entstehen 80 % des Serum-T3 durch Deiodinierung in der Peripherie und nur 20 % stammen direkt aus der Schilddrüse [116], davon werden zwei Drittel vom TG abgespalten und ein Drittel entsteht durch intrathyreoidale Iodabspaltung aus T4 [130-131]. Bei hyperthyreoten Patienten sind die Serum-T3-Spiegel im Vergleich zu den angehobenen Serum-T4-Spiegeln unverhältnismäßig stark erhöht [132-133]. Laurberg et al. [120] konnten zeigen, dass dabei der größte Anteil des erhöhten Serum-T3 aus der Schilddrüse selbst stammt, indem dort die Aktivität der Typ-I-Deiodinase hochreguliert ist und somit intrathyreoidal mehr T3 durch Deiodinierung von T4 entsteht.

In infantilen Hämangiomen konnte eine stark erhöhte Aktivität der Typ-III-Deiodinase nachgewiesen werden. Durch die Inaktivierung von T3 und T4 mittels 5DIII resultieren stark hypothyreote Zustände und die betroffenen Patienten benötigen hohe Dosen an Levothyroxin, um euthyreot zu werden [134].

Außerdem wird berichtet, dass Amiodaron in den Schilddrüsenhormonstoffwechsel eingreift. Aufgrund des hohen Iodgehalts führt das Antiarrhythmikum zu Veränderungen des Iodhaushaltes. Daneben bewirkt es, dass ähnliche Hormonkonstellationen wie beim „euthyroid sick syndrom“ vorliegen: Unter Amiodarontherapie zeigen Patienten einen Abfall des T3 und des fT3, während es zum Anstieg der T4- und der rT3-Konzentration kommt [135-136]. Es wird vermutet, dass Amiodaron die Typ-I-Deiodinase, vielleicht auch die Typ-II-Deiodinase hemmt [116].

Dies sind die wichtigsten bekannten Veränderungen, die unter bestimmten Bedingungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus auftreten können.

Die medikamentös induzierte latente Hyperthyreose, die in dieser Arbeit im Vordergrund steht, kann nicht mit anderen Hyperthyreosen wie Morbus Basedow oder Schilddrüsenautonomie verglichen werden, denn in letzteren Fällen ist noch eine Schilddrüse vorhanden und die T4-T3-Konversionsrate ist bei diesen Patienten dadurch erhöht, dass die Typ-I-Deiodinase in der Schilddrüse selbst hochreguliert wird [120]. Da die Schilddrüse jedoch bei thyreoidektomierten Patienten fehlt, kann in diesen Patienten der Schilddrüsenhormonstoffwechsel in nicht-thyreoidalen Geweben unbeeinflusst untersucht werden.

4.2 Interpretation der eigenen Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie 1 zeigen ähnliche Änderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus, wie auch beim „euthyroid-sick-syndrom“ auftreten: Über einen Beobachtungszeitraum von mindestens drei Jahren unter thyreosuppressiver LT4-Therapie zeigten sich ebenso wie bei akuten oder chronischen bedrohlichen Krankheitszuständen, dem in der Literatur als „euthyroid-sick-syndrom“ beschriebenen Krankheitsbild, eine beachtliche Abnahme der T3-Spiegel und eine relative Zunahme der rT3-Spiegel. Trotz niedriger T3-Spiegel kam es zu einer Abnahme der TSH-Serumwerte. All diese Veränderungen ereigneten sich bei konstanter exogener LT4-Zufuhr mit weitgehend unveränderten T4-Spiegeln.

In Studie 2, bei welcher der durchschnittliche Entnahmezeitpunkt der Proben 1,35 Jahre nach durchgehender LT4-Einnahme lag, konnten keine wesentlichen oder signifikanten Veränderungen, somit auch keine Abnahme der T3-Spiegel oder Zunahme der rT3-Spiegel aufgezeigt werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus unter Levothyroxintherapie kontinuierlich, über viele Jahre hinweg ereignen, und nicht plötzlich, bereits nach kurzer Dauer der LT4-Einnahme und Einstellung der TSH-Suppression auftreten.

Die in Studie 1 beobachteten Veränderungen sind nicht ganz so dramatisch, wie sie z.B. beim „euthyroid-sick-syndrom“ beschrieben werden. Dennoch las-

sen sie sich am besten durch eine kombinierte Herunterregulierung der Typ-I-Deiodinase und der Typ-II-Deiodinase und eine gleichzeitig stattfindende Hochregulierung der Typ-III-Deiodinase erklären. Eine isolierte Herunterregulierung der Typ-I- und der Typ-II-Deiodinase mit folglich reduzierter Konversion von T4 zu T3 hätte zu einer signifikanten Zunahme der TT4- und fT4-Serumspiegel geführt, da die LT4-Einnahme unverändert blieb. Eine ausschließlich stattfindende Hochregulierung der Typ-III-Deiodinase hätte zu einer signifikanten Abnahme der T4-Spiegel geführt.

Wenn man die Parallele zwischen dieser Studie und dem „euthyroid-sick-syndrom“ beobachtet, kann angenommen werden, dass eine kombinierte 5'DI/5'DII-Herunterregulierung abläuft. Dies muss allerdings in weiteren Studien untersucht werden.

Alles in allem dürften die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hinweisen, dass ein Schutzmechanismus existieren könnte, der durch verschiedene Formen des physikalischen Stresses, egal ob durch schwere Krankheit oder künstlich erzeugte Hyperthyreose, ausgelöst wird, und der den Körper vor den schädlichen Einflüssen der verstärkten Hormonzufuhr schützen soll.

4.3 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Nicht unerwähnt sollten die Limitationen dieser Arbeit bleiben.

Ein Kritikpunkt der ersten Studie ist die Aufbewahrung der Serumproben; diese wurden, teilweise 10 Jahre lang, nur bei -20 °C gelagert. Zur Durchführung einer Qualitätskontrolle wurden die fT3- und fT4-Spiegel erneut mit den selben Testkits, mit denen auch die Originalmessungen durchgeführt wurden, gemessen und mit den klinischen Originalergebnissen verglichen. Während die Korrelationskoeffizienten für fT3 und fT4 zum Zeitpunkt 1 bei 0,91 und 0,80 (Amerlex Assays) lagen, betragen sie zum Zeitpunkt 2 nur noch 0,74 und 0,63 (DPC Immulite Assays). Die schlechtere Korrelation mit den Originalmessungen bei den Messungen von Zeitpunkt 2 spricht gegen eine zeitbedingte Verschlechterung der Proben, da man sonst eher erwartet hätte, dass die Korrelationskoeffizienten der Messungen von Zeitpunkt 1 niedriger wären als die von Zeitpunkt 2.

Die Seren der zweiten Studie dagegen wurden bei -60 °C gelagert. Bei derart

tiefen Temperaturen ist eine Verschlechterung der Probenqualität über die Zeit hinweg als unwahrscheinlich anzusehen.

Für die zweite Studie ist jedoch die geringe Patientenzahl als ein Kritikpunkt zu nennen. Durch ein zwischen Studie 1 und Studie 2 aufgetretenes technisches Problem sind leider alle Seren, welche vor März 2007 akquiriert wurden, verloren gegangen. Somit standen zum Zeitpunkt der Durchführung der zweiten Studie noch passende Seren von insgesamt nur 24 Patienten zur Verfügung.

Des Weiteren ist anzumerken, dass in Studie 1 die Werte der Hormonparameter fT3 und fT4 mittels eines manuellen Amerlex MAB Radioimmunoassay bestimmt wurden, während diese in Studie 2 durch den Analyseautomaten IMMULITE® 2000 gemessen wurden, da die Produktion der in Studie 1 verwendeten Assays eingestellt wurde. Durch das Fehlen der erfahrungsgemäß etwas stabileren Assays der ersten Studie sind in Studie 2 geringe Abweichungen der Werte von fT3 und fT4 möglich.

4.4 Ausblick und Forschungsanstöße

Gerade für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ist es von Interesse, den Schilddrüsenhormonstoffwechsel unter der z. T. jahrzehntelangen thyreosuppressiven Levothyroxintherapie weiter aufzudecken. Durch Beobachtung einer Parallele zwischen dem „euthyroid-sick-syndrom“ und der vorliegenden Arbeit, wurde auf eine kombinierte 5'DI/5'DII-Herunterregulierung geschlossen. Dies muss in weiteren Studien noch bewiesen werden, beispielsweise unter Verwendung von sulfatiertem T4, welches ausschließlich von der Typ-I-Deiodinase zu T3 metabolisiert wird, nicht jedoch mittels der Typ-II-Deiodinase [137].

Die Aufdeckung des wahren Metabolismus ist von Interesse, um langfristig einen Weg der TSH-Suppression ohne Notwendigkeit der Entstehung einer potentiell schädlichen, medikamentös induzierten latenten Hyperthyreose zu finden. Eine direkte Hemmung der entsprechenden Deiodinasen wäre hierbei ein eventuell relevanter Ansatzpunkt.

In näherer Zukunft könnten kardiale und ossäre Nebenwirkungen der thyreosuppressiven Levothyroxintherapie durch Reduktion der LT4-Dosen vermindert

werden, ohne dabei den TSH-suppressiven Effekt zu beeinträchtigen.

Diese Arbeit verdeutlicht, dass die Reduktion der LT4-Dosis aufgrund des kontinuierlichen, über viele Jahre hinweg verlaufenden Prozesses der Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus nach und nach in kleinen Schritten erfolgen muss, damit die TSH-Suppression adäquat, also den Therapiezielen entsprechend, aufrecht erhalten werden kann.

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit

Der Einfluss langfristiger thyreosuppressiver Levothyroxintherapie auf den Schilddrüsenhormonmetabolismus bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ist bisher unbekannt. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob und welche Änderungen der Schilddrüsenhormonparameter nach langfristiger LT4-Einnahme auftreten. Anhand der zweiten Studie sollte ermittelt werden, ob diese Veränderungen plötzlich und sprunghaft auftreten oder ob es sich dabei um einen kontinuierlichen Prozess handelt.

Patienten, Material, Methoden

Das Kollektiv der ersten Studie bestand aus 61 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Für jeden dieser Patienten wurden eingefrorene Seren von zwei verschiedenen Zeitpunkten ausgewählt: Zeitpunkt 1 (entnommen innerhalb des ersten Jahres nach I-131-Ablation; TSH-Wert $< 0,3$ mIU/l; Rekrutierungszeitraum 1999-2002) und Zeitpunkt 2 (letzte verfügbare Probe mit TSH-Wert $< 0,3$ mIU/l; mindestens drei Jahre lang protokollierte, ununterbrochene LT4-Therapie; Rekrutierungszeitraum 2005-2009). Die Hormonspiegel von TSH, reversem T₃, TT₃ und TT₄ und weiterer Parameter wurden zum Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 gemessen und die Beziehung dieser Parameter zueinander wurde analysiert.

In der zweiten Studie bildeten 24 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom das Patientenkollektiv. Auch hier wurden gefroren gelagerte Blutproben nach bestimmten Kriterien ausgewählt und untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, von denen mindesten drei Seren im Anschluss an die letzte Hypothyreose vorhanden waren, die unter thyreosuppressiver Therapie entnommen wurden, so dass eine serielle Messung durchgeführt werden konnte. Der Zeitraum zwischen Hypothyreose und nachfolgendem Entnahmezeitpunkt des ersten folgenden Serums durfte höchstens neun Monate betragen. Die mediane Anzahl der vorhandenen Proben lag bei sechs, die mediane vergangene Zeit nach letzter Hypothyreose betrug 1,17 Jahre. Es wurde der zeitliche Verlauf der bestimmten Hormonparameter analysiert.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der ersten Studie zeigten signifikant erniedrigte TT3-, TT4- und TSH-Spiegel zum Zeitpunkt 2 ($P < 0,001$), während LT4-Dosis, Körpergewicht und rT3-Spiegel zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 konstant blieben. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in dem Verhältnis der LT4-Dosis pro kg Körpergewicht zu den fT4-Spiegeln ($P = 0,83$). Das Verhältnis von TT4 zu TT3 war zum Zeitpunkt 2 erhöht ($P < 0,001$), während das Verhältnis von TT4 zu rT3 und das Verhältnis von TT3 zu rT3 zum Zeitpunkt 2 signifikant erniedrigt waren.

Im kurzen Beobachtungszeitraum der zweiten Studie zeigten sich innerhalb der ersten 1,35 Jahre, in denen der durchschnittliche Entnahmezeitpunkt der Proben lag, keine wesentlichen Veränderungen bezüglich der LT4-Dosis pro kg Körpergewicht, der fT4-Spiegel, der rT3 Spiegel, des Verhältnisses von TT4 zu rT3 oder des Verhältnisses von TT4 zu TT3.

Fazit

Es lässt sich schlussfolgern, dass nach langfristiger TSH-suppressiver Levothyroxintherapie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom signifikante Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus auftreten, die am besten durch eine kombinierte Herunterregulierung der Typ-I- und der Typ-II-Deiodinase und einer Hochregulierung der Typ-III-Deiodinase zu erklären sind. Diese Veränderungen treten nicht plötzlich und sprunghaft auf sondern ereignen sich eher in einem kontinuierlichen Prozess über viele Jahre hinweg.

6. Literaturverzeichnis

1. Schlumberger M. J., *Papillary and follicular thyroid carcinoma*. N.Engl.J.Med., 1998. 338(5): p. 297-306.
2. Busnardo B., D. De Vido, *The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma*. Biomed.Pharmacother., 2000. 54(6): p. 322-326.
3. Vanderpump M. P., *The epidemiology of thyroid disease*. Br Med Bull, 2011. 99: p. 39-51.
4. Pellegriti G., F. Frasca, C. Regalbuto, S. Squatrito & R. Vigneri, *Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors*. J Cancer Epidemiol, 2013. 965212, DOI: 10.1155/2013/965212.
5. Verburg A., *Clinical studies on treatment and follow-up in the differentiated thyroid carcinoma*, (PrintPartners Ipskamp B.V., Enschede, 2008).
6. Chiacchio S., A. Lorenzoni, G. Boni, D. Rubello, R. Elisei & G. Mariani, *Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment*. Minerva Endocrinol, 2008. 33(4): p. 341-357.
7. Kilfoy B. A., T. Zheng, T. R. Holford, X. Han, M. H. Ward, A. Sjodin, Y. Zhang, Y. Bai, C. Zhu, G. L. Guo & N. Rothman, *International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002*. Cancer Causes Control, 2009. 20(5): p. 525-531.
8. Davies L., Hg. Welch, *Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002*. JAMA, 2006. 295(18): p. 2164-2167.
9. Sassolas G., Z. Hafdi-Nejjari, L. Remontet, N. Bossard, A. Belot, N. Berger-Dutrieux, M. Decaussin-Petrucci, C. Bournaud, J. L. Peix, J. Orgiazzi & F. Borson-Chazot, *Thyroid cancer: is the incidence rise abating?* Eur J Endocrinol, 2009. 160(1): p. 71-79.
10. *Jahresbericht 2012 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern*, (Krebsregister Bayern, 2012).
11. Cossu A., M. Budroni, P. Paliogiannis, G. Palmieri, F. Scognamillo, R. Cesaraccio, F. Attene, M. Trignano & F. Tanda, *Epidemiology of thyroid cancer in an area of epidemic thyroid goiter*. J Cancer Epidemiol, 2013. 584768, DOI: 10.1155/2013/584768.
12. Reiners C., *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms*. Vol. 3. (UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2010).
13. Sherman S. I., J. D. Brierley, M. Sperling, K. B. Ain, S. T. Bigos, D. S. Cooper, B. R. Haugen, M. Ho, I. Klein, P. W. Ladenson, J. Robbins, D. S. Ross, B. Specker, T. Taylor & H. R. Maxon, *Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome*. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer, 1998. 83(5): p. 1012-1021.
14. Robbins J., M. J. Merino, J. D. Boice, Jr., E. Ron, K. B. Ain, H. R. Alexander, J. A. Norton & J. Reynolds, *Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm*. Ann Intern Med, 1991. 115(2): p. 133-147.
15. Tennvall J., A. Biorklund, T. Moller, J. Ranstam & M. Akerman, *Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid*

- carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up.* Cancer, 1986. 57(7): p. 1405-1414.
16. Konturek A., M. Barczynski, W. Nowak & P. Richter, *Prognostic factors in differentiated thyroid cancer--a 20-year surgical outcome study.* Langenbecks Arch Surg, 2012. 397(5): p. 809-815.
 17. Gilliland F. D., W. C. Hunt, D. M. Morris & C. R. Key, *Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991.* Cancer, 1997. 79(3): p. 564-573.
 18. Verburg F. A., U. Mader, M. Luster & C. Reiners, *Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases.* Eur J Endocrinol, 2009. 160(4): p. 619-624.
 19. Verburg F. A., U. Mader, K. Tanase, E. D. Thies, S. Diessl, A. K. Buck, M. Luster & C. Reiners, *Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients \geq 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(1): p. 172-180.
 20. Vrachimis A., B. Riemann, J. Gerss, T. Maier & O. Schober, *Peace of mind for patients with differentiated thyroid cancer?* Nuklearmedizin, 2013. 52(4): p. 115-120.
 21. Ron E., J. H. Lubin, R. E. Shore, K. Mabuchi, B. Modan, L. M. Pottern, A. B. Schneider, M. A. Tucker & J. D. Boice, *Thyroid cancer after exposure to external radiation - A pooled analysis of 7 studies.* Radiation Research, 1995. 141(3): p. 259-277.
 22. Pacini F., T. Vorontsova, E. P. Demidchik, E. Molinaro, L. Agate, C. Romei, E. Shavrova, E. D. Cherstvoy, Y. Ivashkevitch, E. Kuchinskaya, M. Schlumberger, G. Ronga, M. Filesi & A. Pinchera, *Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France.* J.Clin.Endocrinol.Metab, 1997. 82(11): p. 3563-3569.
 23. Farahati J., E. P. Demidchik, J. Biko & C. Reiners, *Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus.* Cancer, 2000. 88(6): p. 1470-1476.
 24. Ron E., *Cancer risks from medical radiation.* Health Phys, 2003. 85(1): p. 47-59.
 25. Farahati J., M. Geling, U. Mader, M. Mortl, M. Luster, J. G. Muller, M. Flentje & C. Reiners, *Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995.* Thyroid, 2004. 14(2): p. 141-147.
 26. Fang W. T., B. S. Qao & J. B. Wang, *Iodine deficiency induces thyroid cancer in rats and mice.* Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 1994. 16(5): p. 341-344.
 27. Schaller R. T., Jr., J. K. Stevenson, *Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice.* Cancer, 1966. 19(8): p. 1063-1080.

28. Fortner J. G., P. A. George & S. S. Sternberg, *Induced and spontaneous thyroid cancer in the Syrian (golden) hamster*. *Endocrinology*, 1960. 6: p. 364-376.
29. Feldt-Rasmussen U., *Iodine and cancer*. *Thyroid*, 2001. 11(5): p. 483-486.
30. Harach H. R., D. A. Escalante, A. Onativia, J. Lederer Outes, E. Saravia Day & E. D. Williams, *Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1985. 108(1): p. 55-60.
31. Haymart M. R., D. J. Repplinger, G. E. Levenson, D. F. Elson, R. S. Sippel, J. C. Jaume & H. Chen, *Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(3): p. 809-814.
32. Fiore E., T. Rago, M. A. Provenzale, M. Scutari, C. Ugolini, F. Basolo, G. Di Coscio, P. Berti, L. Grasso, R. Elisei, A. Pinchera & P. Vitti, *Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role*. *Endocr Relat Cancer*, 2009. 16(4): p. 1251-1260.
33. Sakoda L. C., P. L. Horn-Ross, *Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study*. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2002. 11(1): p. 51-57.
34. Memon A., M. Darif, K. Al Saleh & A. Suresh, *Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East*. *Int J Cancer*, 2002. 97(1): p. 82-89.
35. Horn-Ross P. L., A. J. Canchola, H. Ma, P. Reynolds & L. Bernstein, *Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California Teachers Study cohort*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. 20(8): p. 1751-1759.
36. Hankinson S. E., W. C. Willett, G. A. Colditz, D. J. Hunter, D. S. Michaud, B. Deroo, B. Rosner, F. E. Speizer & M. Pollak, *Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer*. *Lancet*, 1998. 351(9113): p. 1393-1396.
37. Ma J., M. N. Pollak, E. Giovannucci, J. M. Chan, Y. Tao, C. H. Hennekens & M. J. Stampfer, *Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91(7): p. 620-625.
38. Rezzonico J. N., M. Rezzonico, E. Pusiol, F. Pitoia & H. Niepomnische, *Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma*. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009. 7(4): p. 375-380.
39. Shih S. R., W. Y. Chiu, T. C. Chang & C. H. Tseng, *Diabetes and thyroid cancer risk: literature review*. *Exp Diabetes Res*, 2012. 578285, DOI: 10.1155/2012/578285.
40. Guignard R., T. Truong, Y. Rougier, D. Baron-Dubourdieu & P. Guenel, *Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia*. *Am J Epidemiol*, 2007. 166(10): p. 1140-1149.

41. Mijovic T., J. How, M. Pakdaman, L. Rochon, O. Gologan, M. P. Hier, M. J. Black, J. Young, M. Tamilia & R. J. Payne, *Body mass index in the evaluation of thyroid cancer risk*. *Thyroid*, 2009. 19(5): p. 467-472.
42. Kitahara C. M., E. A. Platz, L. E. Freeman, A. W. Hsing, M. S. Linet, Y. Park, C. Schairer, A. Schatzkin, J. M. Shikany & A. Berrington De Gonzalez, *Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. 20(3): p. 464-472.
43. Thomas C., *Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik*. Vol. 14. (Schattauer GmbH, Stuttgart, 2006).
44. Cooper D. S., G. M. Doherty, B. R. Haugen, R. T. Kloos, S. L. Lee, S. J. Mandel, E. L. Mazzaferri, B. Mciver, F. Pacini, M. Schlumberger, S. I. Sherman, D. L. Steward & R. M. Tuttle, *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2009. 19(11): p. 1167-1214.
45. Pacini F., M. Schlumberger, H. Dralle, R. Elisei, J. W. Smit & W. Wiersinga, *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. *Eur.J Endocrinol.*, 2006. 154(6): p. 787-803.
46. Curtis R. E., P. A. Rowlings, H. J. Deeg, D. A. Shriner, G. Socie, L. B. Travis, M. M. Horowitz, R. P. Witherspoon, R. N. Hoover, K. A. Sobocinski, J. F. Fraumeni, Jr. & J. D. Boice, Jr., *Solid cancers after bone marrow transplantation*. *N Engl J Med*, 1997. 336(13): p. 897-904.
47. Sipos J. A., *Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer*. *Thyroid*, 2009. 19(12): p. 1363-1372.
48. Gharib H., J. R. Goellner, *Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal*. *Ann.Intern.Med.*, 1993. 118(4): p. 282-289.
49. Alexander E. K., J. P. Heering, C. B. Benson, M. C. Frates, P. M. Doubilet, E. S. Cibas & E. Marqusee, *Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(11): p. 4924-4927.
50. Ylagan L. R., T. Farkas & L. P. Dehner, *Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases*. *Thyroid*, 2004. 14(1): p. 35-41.
51. *Leitlinie 088-002 „Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen“, Version vom 09.11.2012, URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-002l_S2k_Maligne_Schilddr%C3%BCsenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf. Zuletzt aufgerufen am 24.10.2014.*
52. Bilimoria K. Y., D. J. Bentrem, C. Y. Ko, A. K. Stewart, D. P. Winchester, M. S. Talamonti & C. Sturgeon, *Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer*. *Ann Surg*, 2007. 246(3): p. 375-384.
53. Hay I. D., C. S. Grant, E. J. Bergstralh, G. B. Thompson, J. A. Van Heerden & J. R. Goellner, *Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma?* *Surgery*, 1998. 124(6): p. 958-964.
54. Luster M., S. E. Clarke, M. Dietlein, M. Lassmann, P. Lind, W. J. Oyen, J. Tennvall & E. Bombardieri, *Guidelines for radioiodine therapy of*

- differentiated thyroid cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 35: p. 1941-1959.
55. Samaan N. A., P. N. Schultz, R. C. Hickey, H. Goepfert, T. P. Haynie, D. A. Johnston & N. G. Ordonez, *The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. 75(3): p. 714-20.
 56. Mazzaferri E. L., S. M. Jhiang, *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. Am.J.Med., 1994. 97(5): p. 418-428.
 57. Maxon H. R., H. S. Smith, *Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer*. Endocrinol.Metab Clin.North Am., 1990. 19(3): p. 685-718.
 58. Sherman S. I., E. T. Tielens, S. Sostre, M. D. Wharam, Jr. & P. W. Ladenson, *Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma*. J.Clin.Endocrinol.Metab, 1994. 78(3): p. 629-634.
 59. Cailleux A. F., E. Baudin, J. P. Travagli, M. Ricard & M. Schlumberger, *Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer?* J.Clin.Endocrinol.Metab, 2000. 85(1): p. 175-178.
 60. Pacini F., P. W. Ladenson, M. Schlumberger, A. Driedger, M. Luster, R. T. Kloos, S. Sherman, B. Haugen, C. Corone, E. Molinaro, R. Elisei, C. Ceccarelli, A. Pinchera, R. L. Wahl, S. Leboulleux, M. Ricard, J. Yoo, N. L. Busaidy, E. Delpassand, H. Hanscheid, R. Felbinger, M. Lassmann & C. Reiners, *Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(3): p. 926-932.
 61. *Natriumjodid (131I) "BSM"-Kapsel T - Pharmazie.com, URL: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/19/4-00019.pdf>. Zuletzt aufgerufen am 24.10.2014.*
 62. Pacini F., M. Schlumberger, C. Harmer, G. G. Berg, O. Cohen, L. Duntas, F. Jamar, B. Jarzab, E. Limbert, P. Lind, C. Reiners, Franco F. Sanchez, J. Smit & W. Wiersinga, *Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report*. Eur.J.Endocrinol., 2005. 153(5): p. 651-659.
 63. Pacini F., M. Gasperi, L. Fugazzola, C. Ceccarelli, F. Lippi, R. Centoni, E. Martino & A. Pinchera, *Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine*. J Nucl Med, 1994. 35(9): p. 1418-1422.
 64. Schlumberger M., F. De Vathaire, C. Ceccarelli, M. J. Delisle, C. Francese, J. E. Couette, A. Pinchera & C. Parmentier, *Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients*. J Nucl Med, 1996. 37(4): p. 606-612.
 65. Rubino C., F. De Vathaire, M. E. Dottorini, P. Hall, C. Schwartz, J. E. Couette, M. G. Dondon, M. T. Abbas, C. Langlois & M. Schlumberger,

- Second primary malignancies in thyroid cancer patients.* Br.J.Cancer, 2003. 89(9): p. 1638-1644.
66. Brown A. P., J. Chen, Y. J. Hitchcock, A. Szabo, D. C. Shrieve & J. D. Tward, *The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer.* J.Clin.Endocrinol.Metab, 2008. 93(2): p. 504-515.
 67. Verkooijen R. B., J. W. Smit, J. A. Romijn & M. P. Stokkel, *The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer.* Eur.J.Endocrinol., 2006. 155(6): p. 801-806.
 68. Bhattacharyya N., W. Chien, *Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006. 115(8): p. 607-610.
 69. Roger P., M. Taton, J. Van Sande & J. E. Dumont, *Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro.* J Clin Endocrinol Metab, 1988. 66(6): p. 1158-1165.
 70. Ichikawa Y., E. Saito, Y. Abe, M. Homma, T. Muraki & K. Ito, *Presence of TSH receptor in thyroid neoplasms.* J Clin Endocrinol Metab, 1976. 42(2): p. 395-398.
 71. Clark O. H., P. L. Gerend, P. Goretzki & R. A. Nissenson, *Characterization of the thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in neoplastic human thyroid tissue.* J Clin Endocrinol Metab, 1983. 57(1): p. 140-147.
 72. Mazzaferri E. L., R. L. Young, *Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients.* Am J Med, 1981. 70(3): p. 511-518.
 73. Young R. L., E. L. Mazzaferri, A. J. Rahe & S. G. Dorfman, *Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients.* J.Nucl.Med., 1980. 21(8): p. 733-737.
 74. Jonklaas J., N. J. Sarlis, D. Litofsky, K. B. Ain, S. T. Bigos, J. D. Brierley, D. S. Cooper, B. R. Haugen, P. W. Ladenson, J. Magner, J. Robbins, D. S. Ross, M. Skarulis, H. R. Maxon & S. I. Sherman, *Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy.* Thyroid, 2006. 16(12): p. 1229-1242.
 75. Diessl S., B. Holzberger, U. Mader, I. Grelle, J. W. Smit, A. K. Buck, C. Reiners & F. A. Verburg, *Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma.* Clin Endocrinol (Oxf), 2012. 76(4): p. 586-592.
 76. Biondi B., S. Filetti & M. Schlumberger, *Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment.* Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2005. 1(1): p. 32-40.
 77. Schlumberger M., G. Berg, O. Cohen, L. Duntas, F. Jamar, B. Jarzab, E. Limbert, P. Lind, F. Pacini, C. Reiners, F. S. Franco, A. Toft & W. M. Wiersinga, *Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective.* Eur.J.Endocrinol., 2004. 150(2): p. 105-112.

78. Chaukar D. A., A. D. Deshmukh & M. R. Dandekar, *Management of thyroid cancers*. Indian J Surg Oncol, 2010. 1(2): p. 151-162.
79. Sawin C. T., A. Geller, P. A. Wolf, A. J. Belanger, E. Baker, P. Bacharach, P. W. Wilson, E. J. Benjamin & R. B. D'agostino, *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons*. N Engl J Med, 1994. 331(19): p. 1249-1252.
80. Parle J. V., P. Maisonneuve, M. C. Sheppard, P. Boyle & J. A. Franklyn, *Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study*. Lancet, 2001. 358(9285): p. 861-865.
81. Cappola A. R., L. P. Fried, A. M. Arnold, M. D. Danese, L. H. Kuller, G. L. Burke, R. P. Tracy & P. W. Ladenson, *Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults*. JAMA, 2006. 295(9): p. 1033-1041.
82. Walsh J. P., A. P. Bremner, M. K. Bulsara, P. O'leary, P. J. Leedman, P. Feddema & V. Michelangeli, *Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease*. Arch Intern Med, 2005. 165(21): p. 2467-2472.
83. Iervasi G., S. Molinaro, P. Landi, M. C. Taddei, E. Galli, F. Mariani, A. L'abbate & A. Pingitore, *Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients*. Arch Intern Med, 2007. 167(14): p. 1526-1532.
84. Pepene C. E., C. H. Kasperk, J. Pfeilschifter, I. Borcsok, L. Gozariu, R. Ziegler & T. Seck, *Effects of triiodothyronine on the insulin-like growth factor system in primary human osteoblastic cells in vitro*. Bone, 2001. 29(6): p. 540-546.
85. Abu E. O., S. Bord, A. Horner, V. K. Chatterjee & J. E. Compston, *The expression of thyroid hormone receptors in human bone*. Bone, 1997. 21(2): p. 137-142.
86. Ross D. S., R. M. Neer, E. C. Ridgway & G. H. Daniels, *Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine*. Am J Med, 1987. 82(6): p. 1167-1170.
87. Paul T. L., J. Kerrigan, A. M. Kelly, L. E. Braverman & D. T. Baran, *Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women*. JAMA, 1988. 259(21): p. 3137-3141.
88. Mikosch P., B. Jauk, H. J. Gallowitsch, W. Pipam, E. Kresnik & P. Lind, *Suppressive levothyroxine therapy has no significant influence on bone degradation in women with thyroid carcinoma: a comparison with other disorders affecting bone metabolism*. Thyroid, 2001. 11(3): p. 257-263.
89. Schneider D. L., E. L. Barrett-Connor & D. J. Morton, *Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly men*. Arch Intern Med, 1995. 155(18): p. 2005-2007.
90. Mikosch P., B. Obermayer-Pietsch, R. Jost, B. Jauk, H. J. Gallowitsch, E. Kresnik, G. Leb & P. Lind, *Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment*. Thyroid, 2003. 13(4): p. 347-356.

91. Hellevik A. I., B. O. Asvold, T. Bjoro, P. R. Romundstad, T. I. Nilsen & L. J. Vatten, *Thyroid function and cancer risk: a prospective population study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18(2): p. 570-574.
92. Horne M. K., 3rd, K. K. Singh, K. G. Rosenfeld, R. Wesley, M. C. Skarulis, P. K. Merryman, A. Cullinane, R. Costello, A. Patterson, T. Eggerman, D. M. Bernstein, F. Pucino & G. Csako, *Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic?* *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(9): p. 4469-4473.
93. Mazzarotto R., M. G. Cesaro, O. Lora, D. Rubello, D. Casara & G. Sotti, *The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer*. *Biomed.Pharmacother.*, 2000. 54(6): p. 345-349.
94. Biermann M., M. Pixberg, B. Riemann, A. Schuck, A. Heinecke, K. W. Schmid, N. Willich, H. Dralle & O. Schober, *Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer - results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial*. *Nuklearmedizin*, 2009. 48(3): p. 89-98.
95. Baudin E., M. Schlumberger, *New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma*. *Lancet Oncol*, 2007. 8(2): p. 148-156.
96. Williams S. D., R. Birch & L. H. Einhorn, *Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial*. *Cancer Treat Rep*, 1986. 70(3): p. 405-407.
97. Fassnacht M., M. C. Kreissl, D. Weismann & B. Allolio, *New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies*. *Pharmacol Ther*, 2009. 123(1): p. 117-141.
98. Kimura E. T., M. N. Nikiforova, Z. Zhu, J. A. Knauf, Y. E. Nikiforov & J. A. Fagin, *High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signalling pathway in papillary thyroid carcinoma*. *Cancer Res.*, 2003. 63 (7): p. 1454-1457.
99. Fagin J. A., *Genetics of papillary thyroid cancer initiation: implications for therapy*. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2005. 116: p. 259-271.
100. Vasko V., M. Ferrand, J. Di Cristofaro, P. Carayon, J. F. Henry & C. De Micco, *Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors*. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 2003. 88(6): p. 2745-2752.
101. Gupta-Abramson V., A. B. Troxel, A. Nellore, K. Puttaswamy, M. Redlinger, K. Ransone, S. J. Mandel, K. T. Flaherty, L. A. Loevner, P. J. O'dwyer & M. S. Brose, *Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. 26(29): p. 4714-4719.
102. Kim K. B., M. E. Cabanillas, A. J. Lazar, M. D. Williams, D. L. Sanders, J. L. Ilagan, K. Nolop, R. J. Lee & S. I. Sherman, *Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring BRAF(V600E) mutation*. *Thyroid*, 2013. 23(10): p. 1277-1283.
103. Ho A. L., R. K. Grewal, R. Leboeuf, E. J. Sherman, D. G. Pfister, D. Deandreis, K. S. Pentlow, P. B. Zanzonico, S. Haque, S. Gavane, R. A. Ghossein, J. C. Ricarte-Filho, J. M. Dominguez, R. Shen, R. M. Tuttle, S. M. Larson & J. A. Fagin, *Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer*. *N Engl J Med*, 2013. 368(7): p. 623-632.

104. Abdulrahman R. M., H. Verloop, H. Hoftijzer, E. Verburg, G. C. Hovens, E. P. Corssmit, C. Reiners, H. Gelderblom, A. M. Pereira, E. Kapiteijn, J. A. Romijn, T. J. Visser & J. W. Smit, *Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(8): p. 3758-3762.
105. Siegenthaler W., H. Blum, *Klinische Pathophysiologie*. Vol. 9. (Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2006).
106. *Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Jodarme Diät*, URL: <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=282>. Zuletzt aufgerufen am 24.10.2014.
107. Büll U., H. Schicha, H. J. Biersack, W. H. Knapp, C. Reiners & O. Schober, *Nuklearmedizin*. Vol. 3. (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999).
108. Smanik P. A., Q. Liu, T. L. Furminger, K. Ryu, S. Xing, E. L. Mazzaferri & S. M. Jhiang, *Cloning of the Human Sodium Iodide Symporter*. Biochem.Biophys.Res.Comm., 1996. 226(2): p. 339-345.
109. Dai G., O. Levy & N. Carrasco, *Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter*. Nature, 1996. 379(6564): p. 458-460.
110. Berson S. A., R. S. Yalow, *The iodide trapping and binding functions of the thyroid*. J Clin Invest, 1955. 34: p. 186-204.
111. Rodriguez A. M., B. Perron, L. Lacroix, B. Caillou, G. Leblanc, M. Schlumberger, J. M. Bidart & T. Pourcher, *Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes*. J Clin Endocrinol.Metab, 2002. 87(7): p. 3500-3503.
112. Yoshida A., S. Taniguchi, I. Hisatome, I. E. Royaux, E. D. Green, L. D. Kohn & K. Suzuki, *Pendrin is an iodide-specific apical porter responsible for iodide efflux from thyroid cells*. J Clin Endocrinol.Metab, 2002. 87(7): p. 3356-3361.
113. Spinas G. A., S. Fischli, *Endokrinologie und Stoffwechsel*. Vol. 1. (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001).
114. Bernier-Valentin F., Z. Kostrouch, R. Rabilloud & B. Rousset, *Analysis of the thyroglobulin internalization process using in vitro reconstituted thyroid follicles: evidence for a coated vesicle-dependent endocytic pathway*. Endocrinology, 1991. 129(4): p. 2194-2201.
115. Köhrle J., *The selenoenzyme family of deiodinase isozymes controls local thyroid hormone availability*. Rev Endocr Metab Disord, 2000. 1(1-2): p. 49-58.
116. Bianco A. C., D. Salvatore, B. Gereben, M. J. Berry & P. R. Larsen, *Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases*. Endocr Rev, 2002. 23(1): p. 38-89.
117. Richard K., R. Hume, E. Kaptein, J. P. Sanders, H. Van Toor, W. W. De Herder, J. C. Den Hollander, E. P. Krenning & T. J. Visser, *Ontogeny of iodothyronine deiodinases in human liver*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(8): p. 2868-2874.
118. Peeters R. P., P. J. Wouters, H. Van Toor, E. Kaptein, T. J. Visser & G. Van Den Berghe, *Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are*

- associated with postmortem tissue deiodinase activities.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(8): p. 4559-4565.
119. Peeters R. P., P. J. Wouters, E. Kaptein, H. Van Toor, T. J. Visser & G. Van Den Berghe, *Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(7): p. 3202-3011.
 120. Laurberg P., H. Vestergaard, S. Nielsen, S. E. Christensen, T. Seefeldt, K. Helleberg & K. M. Pedersen, *Sources of circulating 3,5,3'-triiodothyronine in hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(6): p. 2149-2156.
 121. *Testanleitung rT3 RIA BC1115en*, 2009.
 122. Reiners C., I. Sieper & G. Simons, *Schilddrüsendiagnostik: Diagnose und Therapiekontrolle*, S.20, (Behringwerke AG, Liederbach, 1994).
 123. *Testanleitung Amerlex-MAB* FT3 Kit*, Kodak Clinical Diagnostics LTD: Amersham UK.
 124. *Testanleitung Amerlex-MAB* FT4 Kit*, Kodak Diagnostik (Deutschland) GmbH.
 125. *Verfahrensanweisung Immundiagnostik Immulite 2000*, 2010, Endo-/NUK-Labor Würzburg.
 126. Van Den Berghe G., F. De Zegher, J. D. Veldhuis, P. Wouters, S. Gouwy, W. Stockman, F. Weekers, M. Schetz, P. Lauwers, R. Bouillon & C. Y. Bowers, *Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues.* Clin Endocrinol (Oxf), 1997. 47(5): p. 599-612.
 127. Docter R., E. P. Krenning, M. De Jong & G. Hennemann, *The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism.* Clin Endocrinol (Oxf), 1993. 39(5): p. 499-518.
 128. Slag M. F., J. E. Morley, M. K. Elson, T. W. Crowson, F. Q. Nuttall & R. B. Shafer, *Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality.* JAMA, 1981. 245(1): p. 43-45.
 129. De Groot L. J., *Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(1): p. 151-164.
 130. Laurberg P., *Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in thyroid secretion.* Metabolism, 1984. 33(4): p. 379-392.
 131. Schimmel M., R. D. Utiger, *Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. Review of recent findings and their clinical implications.* Ann Intern Med, 1977. 87(6): p. 760-768.
 132. Larsen P.R., *Triiodothyronine: review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man.* Metabolism, 1972. 21(11): p. 1073-1092.
 133. Woeber K. A., *Triiodothyronine production in Graves' hyperthyroidism.* Thyroid, 2006. 16(7): p. 687-690.
 134. Huang S. A., H. M. Tu, J. W. Harney, M. Venihaki, A. J. Butte, H. P. Kozakewich, S. J. Fishman & P. R. Larsen, *Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas.* N Engl J Med, 2000. 343(3): p. 185-189.

135. Wiersinga W. M., M. D. Trip, *Amiodarone and thyroid hormone metabolism*. Postgrad Med J, 1986. 62(732): p. 909-914.
136. Burger A., D. Dinichert, P. Nicod, M. Jenny, T. Lemarchand-Beraud & M. B. Vallotton, *Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones*. J Clin Invest, 1976. 58(2): p. 255-259.
137. St Germain D. L., *Iodothyronine deiodinase*. Trends Endocrinol Metab, 1994. 5(1): p. 36-42.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Metabolisierung von T4 mittels verschiedener Deiodinasen ..	20
Abbildung 2:	Verhältnis von fT4 zu fT3 zum Zeitpunkt 1 (ZP1) und zum Zeitpunkt 2 (ZP2)	32
Abbildung 3:	Verhältnis von totalem Serum-T4 zu rT3 zum Zeitpunkt 1 und zum Zeitpunkt 2.....	33
Abbildung 4:	Verhältnis von rT3 zu fT3 zum Zeitpunkt 1 und zum Zeitpunkt 2	34
Abbildung 5:	Zeit in Jahren vs. Levothyroxindosis pro kg Körpergewicht ...	35
Abbildung 6:	Zeit in Jahren vs. fT4 in pmol/l	35
Abbildung 7:	Zeit in Jahren vs. TBG in µg/ml.....	36
Abbildung 8:	Zeit in Jahren vs. rT3 in ng/ml.....	37
Abbildung 9:	Zeit in Jahren vs. Verhältnis von TT4 zu rT3.....	38
Abbildung 10:	Zeit in Jahren vs. Verhältnis von TT4 zu TT3.....	39

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die durch inhaltliche Unterstützung und konstruktive Kritik zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Dr. med. Chr. Reiners für die Überlassung und Betreuung meines Themas, sowie für die Übernahme des Referates.

Einen besonderen Dank möchte ich an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Erik Verburg richten, der mich zu jeder Zeit unterstützt hat und mir bei allen Arbeitsschritten eine große Hilfe war.

Mein Dank gilt auch Frau Inge Grelle für die hilfreiche Einführung in die labormedizinische Arbeit und die nette Unterstützung bei den sorgsam durchzuführenden Laboruntersuchungen.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Ehemann für ihre verständnisvolle Unterstützung während meines gesamten Studiums.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Teresa Künzig
Geburtsdatum	23.01.1987
Geburtsort	Würzburg

Schulbildung

09/1993-07/1997	Adalbert-Stifter-Grundschule Würzburg
09/1997-06/2006	Friedrich-Koenig-Gymnasium, Würzburg
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/2006–04/2007	Studium Chemie, Hf, Diplom an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
04/2007-06/2013	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2009	Erstes Staatsexamen
05/2013	Zweites Staatsexamen
12/2010-12/2013	Promotion an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg zum Thema: Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus während thyreosuppressiver Levothyroxintherapie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom
Seit 01/2014	Assistenzärztin in der Neurologie des Krankenhauses der Stiftung Juliusspital, Würzburg

Praktisches Jahr

- | | |
|-----------------|--|
| 02/2012–06/2012 | 1. Tertial: Chirurgie, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spanien |
| 06/2012–10/2012 | 2. Tertial: Innere Medizin, Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt |
| 10/2012–01/2013 | 3. Tertial: Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg |

Famulaturen

- | | |
|-----------------|--|
| 09/2009-10/2009 | Anästhesiologische Gemeinschaftspraxis Dres. Gatzemberger, Balla, Wildgans, Schuler, Jakob, Würzburg |
| 03/2010 | Kinderarztpraxis Dres. Sack/Glotzbach-Sack/Kozuschek, Würzburg |
| 08/2010-10/2010 | Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg |
| 03/2011-04/2011 | Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg |

Pflegepraktika

- | | |
|-----------------|------------------------------------|
| 09/2006-10/2006 | Missionsärztliche Klinik, Würzburg |
| 11/2006-12/2006 | Missionsärztliche Klinik, Würzburg |
| 01/2007-02/2007 | Theresienklinik, Würzburg |

Würzburg, den 28.10.2014

Teresa Künzig