

**Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Chr. Reiners

Vergleich der Wirksamkeit zweier verschieden dosierter  
Levothyroxin-Iodid-Kombinationen in der Therapie der  
euthyreoten diffusen Struma

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Michael Kreißl

aus Weißenburg in Bayern

Würzburg, Februar 2003

---

Referent: Professor Dr. med. Chr. Reiners  
Koreferent: Professor Dr. med. B. Allolio  
Dekan: Professor Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 2003

Der Promovend ist Arzt

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2. PATIENTEN UND METHODIK</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1. Patienten</b> .....	<b>8</b>
<b>2.2. Durchführung der Untersuchung</b> .....	<b>11</b>
2.2.1. Eingangsuntersuchung (T1).....	11
2.2.2. Untersuchung zu Therapieende (T2) .....	12
2.2.3. Untersuchung zu Studienende (T3) .....	12
<b>2.3. Untersuchungs- und Messmethoden</b> .....	<b>13</b>
2.3.1. Körperliche Untersuchung.....	13
2.3.2. Intrathyreoidale Iodkonzentration .....	13
2.3.3. Sonografie.....	16
2.3.4. Hormonkonzentrationen und Thyreoglobulin .....	17
2.3.5. Iodbestimmung im Serum und Urin .....	17
<b>2.4. Statistische Methoden</b> .....	<b>19</b>
<b>3. ERGEBNISSE DER EINGANGSUNTERSUCHUNG</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1. Allgemeine Untersuchung</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2. Vorerkrankungen</b> .....	<b>22</b>
<b>3.3. Begleitmedikation</b> .....	<b>23</b>
<b>3.4. Messergebnisse der Aufnahmeuntersuchung</b> .....	<b>23</b>
<b>3.5. Vergleichbarkeit der Therapiegruppen</b> .....	<b>29</b>
<b>4. ERGEBNISSE IM STUDIENVERLAUF</b> .....	<b>31</b>
<b>4.1. Allgemeine Untersuchung</b> .....	<b>31</b>
<b>4.2. Verträglichkeit</b> .....	<b>32</b>
<b>4.3. Therapieabbrüche und Compliance</b> .....	<b>33</b>
<b>4.5. Intrathyreoidale Iodkonzentration (IC)</b> .....	<b>34</b>
4.5.1. IC nach drei Monaten Therapie (T2).....	34
4.5.2. IC nach sechs Monaten (T3).....	34
<b>4.6. Schilddrüsenvolumen</b> .....	<b>37</b>
<b>4.7. Gesamtiodgehalt der Schilddrüse</b> .....	<b>42</b>

<b>4.8. Iodausscheidung im Spontanurin (UI)</b> .....	<b>44</b>
<b>4.9. Iodkonzentration im Serum (SI)</b> .....	<b>47</b>
<b>4.10. Hormonkonzentrationen</b> .....	<b>49</b>
4.10.1. Thyroidea Stimulating Hormone (TSH).....	49
4.10.2. Freies Triiodthyronin (FT3).....	51
4.10.3. Freies Thyroxin (FT4) .....	54
<b>4.11. Thyreoglobulin im Serum</b> .....	<b>56</b>
<b>4.12. Schilddrüsen-Antikörper</b> .....	<b>59</b>
<b>5. DISKUSSION</b> .....	<b>64</b>
<b>5.1. Eingangsuntersuchung</b> .....	<b>64</b>
5.1.1. Allgemeine Untersuchung .....	64
5.1.2. Schilddrüsenvolumen .....	65
5.1.3. Intrathyreoidale Iodkonzentration (IC).....	65
5.1.4. Gesamtiodgehalt der Schilddrüse .....	68
5.1.5. Iodausscheidung im Spontanurin (UI).....	68
5.1.6. Iodkonzentration im Serum (SI) .....	70
5.1.7. Hormonkonzentrationen .....	70
5.1.8. Thyreoglobulin (TG) .....	71
5.1.9. Schilddrüsen-Antikörper .....	72
<b>5.2. Untersuchungsergebnisse im Studienverlauf</b> .....	<b>73</b>
5.2.1. Intrathyreoidale Iodkonzentration (IC).....	73
5.2.2. Schilddrüsenvolumen .....	76
5.2.3. Gesamtiodgehalt der Schilddrüse .....	80
5.2.4. Iodausscheidung im Spontanurin (UI).....	81
5.2.5. Iodkonzentration im Serum (SI) .....	82
5.2.6. Hormonkonzentrationen .....	83
5.2.7. Thyreoglobulin (TG) .....	84
5.2.8. Schilddrüsen-Antikörper .....	84
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>86</b>
<b>7. ANHANG</b> .....	<b>89</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>94</b>

## Abkürzungen

2-IHDA	2-Iodhexadecanal
5'DI	5' Deiodase
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
bFGF	basic fibroblastic growth factor
BMI	Body Mass Index
cAMP	zyclisches Adenosinmonophosphat
CT	Computertomografie
EIA	Enzyimmunoassay
FT3	Freies Triiodthyronin im Serum
FT4	Freies Thyroxin im Serum
HPLC	Hochdruck Flüssigkeits Chromatografie
I	Iodid
IC	Intrathyreoidale Iodkonzentration
IGF1	Insulin-Like-Growth-Factor 1
IRMA	Immunoradiometrischer Assay
MW	Mittelwert
mRNA	messenger Ribonnukleinsäure
N	Stichprobengrösse
NADPH	Nicotinamiddiphosphat
NIS	Natriumiodidsymporter
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
RFA	Röntgenfluorerszenzanalyse
SD	Standardabweichung
SI	Iodkonzentration im Serum
SPART	Solid Phase Antigen Radioimmunometric Technique
SV	Sarkoplasmatisches Vesikel
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TG	Thyreoglobulin
TG-AK	Antikörper gegen Thyreoglobulin
TGFβ	Transforming Growth Factor β
TPO	Thyreoidale Peroxidase
TPO-AK	Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreoidea Stimulating Hormone
TSHr	TSH-Rezeptor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung



## 1. Einleitung

Neben dem Diabetes mellitus gehören Erkrankungen der Schilddrüse zu den häufigsten Störungen des endokrinen Systems. Mit regionalen Unterschieden nimmt die Iodmangelstruma – im Volksmund auch als „Kropf“ bezeichnet – die bedeutendste Stellung innerhalb der Thyreopathien ein, sowohl was die Häufigkeit, als auch was die gesundheitsökonomische Bedeutung angeht.

Laut der Weltgesundheitsorganisation leiden weltweit ca. eine Milliarde Menschen an Iodmangel; 200 Millionen davon weisen eine Struma auf. Die Therapie dieser und der daraus folgenden Erkrankungen wie autonomen Adenomen oder der Hypothyreose verursacht jedes Jahr enorme Kosten. Aus diesem Grund wurde von vielen Ländern, unter anderem den USA und der Schweiz, die allgemeine Iodsalzprophylaxe bereits vor Jahrzehnten eingeführt. Iodmangelstrumen sind dort aus diesem Grund eine Seltenheit.

In Deutschland war die allgemeine Iodierung des Speisesalzes lange Zeit aus rechtlich-politischen Gründen nicht durchführbar. Seit 1989 haben sich die Möglichkeiten der freiwilligen Iodprophylaxe dank einer Änderung der gesetzlichen Vorgabe jedoch verbessert. Seither darf iodiertes Speisesalz zur industriellen Herstellung von Lebensmitteln und Kantinensalzen verwendet werden. Die gesonderte Kennzeichnungspflicht für Nahrungsmittel mit iodiertem Salz entfiel 1993 zugunsten eines Hinweises im Zutatenverzeichnis, bei loser Ware wie Brötchen war ebenfalls keine Kenntlichmachung mehr erforderlich.

Diese Maßnahmen führen zu deutlichen Erfolgen bei der individuellen Iodsalzprophylaxe vor allem bei Kindern (56, 80, 103). Dennoch muss Deutschland bei insgesamt noch nicht ausreichender Iodversorgung als Strumaendemiegebiet angesehen werden (20, 22, 24, 27, 29, 36, 62, 63). Neueren epidemiologischen Studien zufolge liegt die Prävalenz der Iodmangelstruma in der Bevölkerung immer noch bei 20 – 40 % (20, 24, 25, 27, 28, 36, 63, 94). Damit ist die Iodmangelstruma die häufigste Erkrankung eines endokrinen Organs in der Bundesrepublik Deutschland. Die Behandlung der Iodmangelstruma vor dem Auftreten von Komplikationen, wie fokaler und disseminierter Autonomen sowie großer Knotenstrumen (9), ist also von enormem gesundheitsökonomischen Interesse, insbesondere in Deutschland.

## 1. Einleitung

---

Im Laufe der Zeit kamen hierbei verschiedene Therapiekonzepte zur Anwendung, die stark von der jeweiligen Vorstellung über die Pathogenese der Struma bestimmt waren.

Bereits zu Beginn des Jahrhunderts wurde von Marine (61) ein Zusammenhang von Iodmangel und hyperplastischen Veränderungen der Schilddrüse wissenschaftlich belegt. Es zeigte sich dabei eine negative Korrelation von intrathyreoidalen Iodgehalt und Schilddrüsengröße. Die genauen Gründe für diesen Zusammenhang konnte man damals jedoch nicht aufklären.

Mit der Entdeckung des hypophysären Regelkreises rückte die regulative und strumigene Wirkung des TSH in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. In der Annahme, dass das bei Iodmangel erhöhte TSH bzw. die erhöhte TSH-Empfindlichkeit wichtigster Faktor in der Strumapathogenese sei, wurde bis Ende der 80er Jahre durch Gabe von Schilddrüsenhormonen TSH-suppressiv behandelt (4).

Mitte der achtziger Jahre erkannte man anhand von Zellkulturen, Tiermodellen und auch prospektiver klinischer Studien den intrathyreoidalen Iodmangel als einen weiteren, vielleicht sogar den wichtigsten Faktor in der Pathogenese der Struma. Während die TSH-Stimulation vorwiegend zu einer Hypertrophie der Thyreozyten führt, induziert der Iodmangel sowohl eine Hypertrophie als auch eine Hyperplasie der Follikelzellen.

Durch alleinige TSH-Suppression mittels Levothyroxin ist dieser Effekt des Iodmangels nicht kompensierbar. Hierbei nimmt vorwiegend die Hypertrophie der Thyreozyten ab, was zu einer Reduktion des Schilddrüsenvolumens führt. Der intrathyreoidale Iodmangel verstärkt sich jedoch dabei.

Durch eine Behandlung mit Kombinationen aus Levothyroxin und Kaliumiodid oder höheren Dosen reinem Kaliumiodids konnte man ähnliche Volumenreduktionen erzielen wie durch eine thyreosuppressive Therapie (58, 59, 88, 95). Hier wurden jedoch sowohl Hypertrophie, als auch Hyperplasie günstig beeinflusst. Vor allem unter der reinen Iodbehandlung nahm der intrathyreoidale Iodgehalt sogar zu, es traten aber in Studien unter hohen Dosen zytotoxische Effekte auf (58, 59, 60, 96, 100).

Es wurden zahlreiche vergleichende kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Levothyroxin, Iodid und Kombinationspräparaten aus beidem am Menschen durchgeführt. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die erzielte Volumenreduktion, die intrathyreoidale Iodkonzentration und die Rezidivrate gelegt.



# 1. Einleitung

Im Allgemeinen zeigte sich eine Gleichwertigkeit aller drei Therapieformen in Bezug auf die Volumenreduktion (11, 23, 39, 44, 49, 54, 65, 71, 92).

Bei der alleinigen TSH-suppressiven Therapie mit Levothyroxin kam es - wie im Tiermodell - zu einer Iodverarmung der Schilddrüse (54) und zur Bildung von Rezidiven (11, 71).

Mit der Klonierung des Natrium-Iodid-Symporters (NIS) gelang es im Jahre 1996, den Mechanismus der Iodaufnahme in die Zelle weitgehend zu klären. Dabei wird ein Iodidion zusammen mit zwei Natriumionen in die Zelle transportiert. Die Natrium-Kalium-ATPase, welche die Natriumionen wieder unter Energieverbrauch aus der Zelle entfernt und so das Konzentrationsgefälle aufrecht erhält, dient hierbei indirekt als Motor des Iodidtransports (Abb.1). Bei vermindertem TSH-Basissspiegel zeigte sich bei Ratten eine reduzierte Expression des NIS-Gens (41, 45, 55, 67), was den oben erwähnten negativen Effekt der TSH-suppressiven Therapie auf den intrathyreoidalen Iodgehalt beim Menschen erklären könnte. Daneben scheinen diverse Zytokine den NIS zu beeinflussen (47, 46, 64, 91). Leider existieren bisher noch keine Studien, welche die intrathyreoidale Iodkonzentration beim Menschen mit der Expression des NIS in Beziehung setzen.

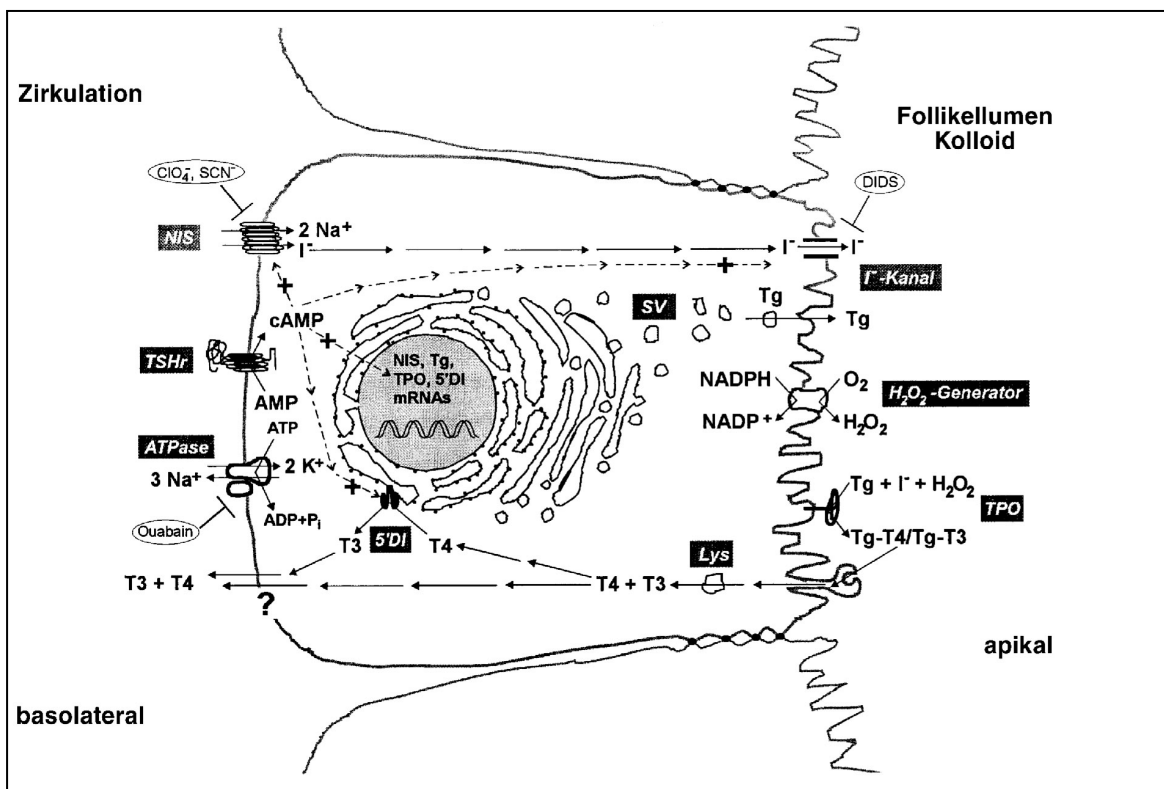


Abb. 1: Schema der Iodaufnahme und -Verstoffwechslung in der Schilddrüse. (46)

## 1. Einleitung

---

Ebenfalls einige Erklärungen zu den früher beobachteten Effekten liefern einige neuere Studien. Sie heben die Bedeutung des intrathyreoidalen Iodgehalts (IC) in der Pathophysiologie der Struma klar hervor (19, 21).

Iod greift auf vielen Ebenen in das Regelwerk von Second Messengern und Wachstumsfaktoren ein. So kann das proliferationsfördernde Gewebshormon IGF1 (insulin-like-growth-factor 1) von Thyreozyten nur bei Iodverarmung und gleichzeitiger TSH-, bzw. cAMP-Stimulation gebildet werden (21, 97). Die intrathyreoidale Freisetzung von bFGF (basic fibroblastic growth factor), der Endothelzellen und Fibroblasten zur Zellteilung anregt, ist invers zur Iodkonzentration reguliert (21, 36). Weitere Faktoren, die das Wachstum der Thyreozyten beeinflussen, sind der proliferationsfördernde EGF (epidermal growth factor) und das einzige bisher bekannte, die Zellteilung hemmende Gewebshormon TGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) (21).

Der intrathyreoidale Iodgehalt beeinflusst außerdem über iodierter Aldehyde wie das 2-Iodhexadecanal (2-IHDA) und Iodlipide wie das  $\delta$ -Iodlakton in vielfältiger Weise die Funktion und Proliferation der Thyreozyten (10, 21). Dabei scheint das 2-IHDA über eine Hemmung von Adenylatcyclase, von NADPH-Oxidase und thyreoidaler Peroxidase (TPO) eine negative regulative Wirkung auf die Schilddrüsenhormonproduktion und -freisetzung auszuüben. Dem  $\delta$ -Iodlakton hingegen wird ein hemmender Einfluss auf die Wirkung proliferativer Wachstumsfaktoren zugeschrieben (Abb. 2).

Die Rolle sowohl der Wachstumsfaktoren als auch der Iodlipide in der Pathogenese der euthyreoten Struma ist zurzeit noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand weiterer Studien.

## 1. Einleitung

---

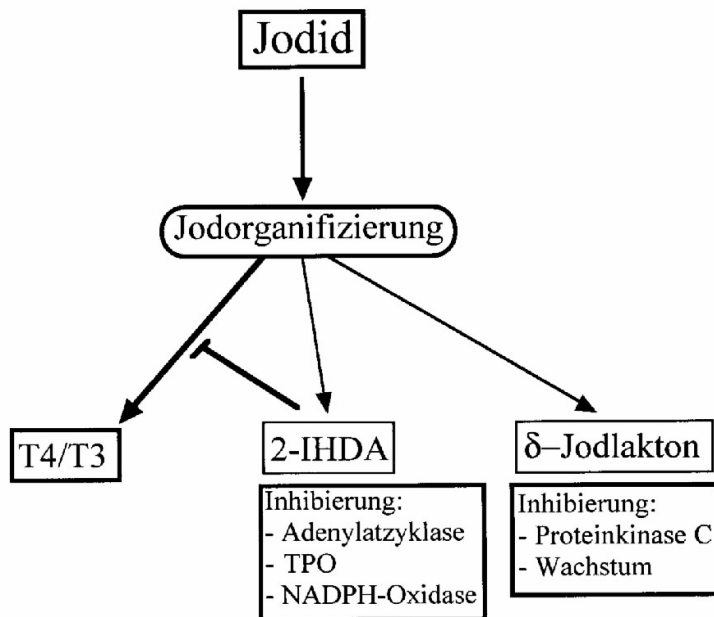


Abb. 2: Wirkungswege von Iodid in der Schilddrüse (nach Gärtner (21))

Aufgrund der Erkenntnisse über die Bedeutung des intrathyreoidalen Iodgehaltes wird Levothyroxin als Monotherapeutikum in der Behandlung der diffusen Iodmangelstruma heute als nicht mehr indiziert betrachtet (2). Ziel einer Strumabehandlung ist es, nicht nur eine Volumenreduktion der Schilddrüse zu erreichen, sondern vor allem den intrathyreoidalen Iodmangel als zugrunde liegende Ursache für die Hyperplasie zu beseitigen.

Entsprechend steht die Therapie mit Kombinationspräparaten oder Iodid vermehrt im Vordergrund. Iodid in den Dosierungen 100 - 200 µg pro Tag, bzw. 1,53 mg pro Woche findet vor allem in der Therapie und Prophylaxe der kindlichen und juvenilen Struma Verwendung sowie in der (Rezidiv-) Prophylaxe beim Erwachsenen.

Mit zunehmendem Alter ist der Erfolg einer alleinigen Behandlung mit Iodid häufig nicht befriedigend (50, 84, 89). Oft bedarf es hoher Iodiddosen (500 µg pro Tag) um eine ausreichende Volumenreduktion zu erreichen (53, 65). Im Tiermodell wurden Zellnekrosen (58, 59, 88, 96, 98, 100), beim Menschen Autoantikörperbildung (49) gegen Schilddrüsenantigene bzw. eine Progression einer bestehenden Autoimmunthyreopathie (78) beobachtet. Als weitere unerwünschte Wirkungen der reinen Therapie mit Iodid können, abhängig von der Dosis, in bis zu 5 % der Fälle (28, 89, 93) iodinduzierte Hyperthyreosen oder Iodakne auftreten.

## 1. Einleitung

---

Unter der Vorstellung, sowohl den Hyperplasie-, als auch den Hypertrophiereiz von der Schilddrüse zu nehmen und außerdem einen raschen und dauerhaften Therapieerfolg mit wenig Nebenwirkungen zu erzielen, wurde deshalb bei Erwachsenen ohne Autonomien der Schilddrüse seit Mitte der achtziger Jahre zunehmend das damals einzige in Deutschland zugelassene Kombinationspräparat mit der Dosierung 100 µg Levothyroxin plus 100 µg Iodid angewandt. Diverse Studien am Menschen bestätigten dessen Wirksamkeit und Stellenwert in der Strumatherapie (33, 34, 84, 92).

Eine vom xenotransplantierten Mausmodell (59, 88, 95) her erwartete Erhöhung des Iodgehaltes der Schilddrüse unter Therapie blieb jedoch aus (84, 85).

Es liegt nahe zu vermuten, dass der Levothyroxinanteil der Präparate die Aufnahme des Iodidanteiles in die Schilddrüse verhindert und somit eine kausale Behandlung der Struma auf lange Sicht nicht möglich ist.

In einer jüngeren Studien am xenotransplantierten Mausmodell erwies sich eine niedrigere Levothyroxindosis, kombiniert mit einem höheren Iodidanteil (Levothyroxin / Iodidverhältnis: 1:2), in Hinsicht auf den intrathyreoidalen Iodgehalt und die Volumenreduktion gegenüber anderen Kombinationen als überlegen (90).

Medikamente, die die Wirkstoffe Iodid und Levothyroxin in unterschiedlichen Verhältnissen enthalten, sind erst seit 1996 in Deutschland zugelassen. Bisher existierten zum Vergleich von Kombinationspräparaten beim Menschen nur Studien zur Wirksamkeit auf Schilddrüsenvolumen und basales TSH (16, 42). Über den Verlauf der intrathyreoidalen Iodkonzentration, sowie anderer Parameter wie Uriniod und Hormonwerte unter Therapie und während einer sich daran anschließenden Nachbeobachtungsphase ohne Therapie, gibt es keine Erkenntnisse. Mit der in dieser Dissertation beschriebenen Studie soll diese Lücke geschlossen werden.

Bei den untersuchten Kombinationspräparaten handelte es sich um 75 µg Levothyroxin plus 150 µg Iodid (Wirkstoffverhältnis 1:2) sowie um 100 µg Levothyroxin plus 100 µg Iodid (Wirkstoffverhältnis 1:1).

Das Ziel dieser Studie ist es zu klären,

- ob die intrathyreoidalen Iodkonzentrationen sich im Verlauf unterschiedlich entwickeln.

## 1. Einleitung

---

- unter welcher Medikation eine stärkere bzw. dauerhaftere Volumenreduktion zu erzielen ist.
- ob es einen signifikanten Unterschied in der Rezidivhäufigkeit gibt, der sich mit der intrathyreoidalen Iodkonzentration korrelieren lässt.
- ob eine Beziehung zwischen Entwicklung der intrathyreoidalen Iodkonzentration und der Iodausscheidung besteht.

Die Studie wurde als prospektive, randomisierte, doppelblinde, monozentrische Therapiestudie an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg in Zusammenarbeit mit der Firma Henning Berlin GmbH durchgeführt. Vorgesehen waren 2 x 20 Patienten, die vor Therapiebeginn, nach dreimonatiger Therapiedauer und nach einer weiteren dreimonatigen Nachbeobachtungsphase ohne Medikation untersucht werden sollten.

## 2. Patienten und Methodik

---

### 2. Patienten und Methodik

#### 2.1. Patienten

Bei der Auswahl der Studienpatienten waren einige Ein- und Ausschlusskriterien zu beachten.

Eingeschlossen in die Studie wurden junge, nicht schilddrüsenpezifisch behandelte Patientinnen im Alter von 20 - 40 Jahre mit euthyreoter diffuser Struma ohne tastbare Knoten.

Allgemeine Ausschlusskriterien stellten die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage, die Unfähigkeit, die Kriterien des Prüfplanes zu erfüllen (z.B. Zeitmangel) sowie Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch dar. Daneben galt das Vorliegen von Kontraindikationen für die geplanten Untersuchungen als weiterer Ausschlussgrund. Hierunter fällt insbesondere das Bestehen oder Eintreten einer Schwangerschaft.

Anamnestisch wurde vor Studienbeginn eine Behandlung mit Levothyroxin, Iodid oder einer Kombination aus beidem in den letzten drei Monaten sowie eine weniger als drei Monate zurückliegende Iodkontamination z.B. durch Röntgenkontrast- oder Desinfektionsmittel ausgeschlossen. Bekannte Schilddrüsenfunktionsstörungen im Sinne einer Hyper- oder Hypothyreose, fokale oder disseminierte Autonomien, Immunthyreopathie, andere endokrinologische Erkrankungen und schwere chronische oder die Lebenserwartung limitierende Erkrankungen sollten bei keiner Patientin vorliegen, ebenso wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung und chronische Erkrankungen, die den Schilddrüsenhormonmetabolismus beeinflussen können. Zu den weiteren anamnestisch zu eruiierenden Ausschlusskriterien zählten chirurgische Eingriffe am Verdauungstrakt mit Ausnahme der Appendektomie, bekannte Blutgerinnungsstörungen, Iodallergie und Dermatitis herpetiformis Duhring.

## 2. Patienten und Methodik

---

Bei der ersten Untersuchung galt es außerdem laborchemisch und sonografisch weitere Ausschlussgründe für die Studie festzustellen. Von besonderem Interesse hierbei waren vor allem Schilddrüsenfunktionsstörungen, Autoimmunthyreoiditiden und grob pathologische Veränderungen der Schilddrüse laut Sonografiebefund (z.B. solitärer Herdbefund von mehr als 8 mm Durchmesser). Durch Bestimmung des Iodgehaltes im Spontanurin in Abhängigkeit von Kreatiningehalt wurde ein unbewusster Iodexzess weitgehend ausgeschlossen. Die Iodausscheidung sollte unter 150 µg Iod/g Kreatinin liegen.

Ein bedingtes Ausschlusskriterium war die Einnahme von Medikamenten und Substanzen innerhalb von 60 Tagen vor Beginn der Studie, die eine Interaktion mit den zu untersuchenden Präparaten eingehen können, wie z. B. Antidiabetika, Lithium, Kortikosteroide und Antikoagulantien.

Zur Rekrutierung unbehandelter Strumapatientinnen für die Studie bot die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg von November 1996 bis Dezember 1997 für Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren eine kostenlose sonografische Untersuchung der Schilddrüse an, welche mit einer Kurzanamnese zur Ernährung und familiären Strumabelastung verbunden war. Im Rahmen dieses Screenings wurde das Schilddrüsenvolumen sonografisch nach Brunn (5) bei über 300 Frauen ermittelt.

Stieß man bei der Screeninguntersuchung auf Teilnehmerinnen, deren Schilddrüsenvolumen über dem von Gutekunst et al. (26) publizierten Strumagrenzwert von mehr als 18 ml lagen, und keine Herdbefunde mit einem Durchmesser > 8 mm aufwiesen, so wurde nach einem Aufklärungsgespräch die Studienteilnahme angeboten. Anschließend erfolgte die erste Untersuchung (siehe 2.2.1.) mit ausführlicher Anamnese und Bestimmung der Kreatinin-, Serumhormon-, Serumiod- und Uriniodkonzentrationen, sowie Schilddrüsenautoantikörpertiter. Ergaben sich hierbei keine Gründe für einen Ausschluss, so wurde die Patientin in die Studie aufgenommen und die Therapie begonnen. Insgesamt fanden sich so 36 Studienteilnehmerinnen.

Hinzu kamen acht Strumapatientinnen, die von in Würzburg niedergelassenen Kollegen an die Uniklinik überwiesen wurden. Bei ihnen fanden dieselben Ein- bzw. Ausschlusskriterien Anwendung; die Studie lief in gleicher Weise ab.

## 2. Patienten und Methodik

---

Besonders erwähnt werden soll an dieser Stelle ein Subkollektiv von 50 Frauen aus dem oben erwähnten Screeningkollektiv, die sich vor Bestimmung des Schilddrüsenvolumens zu weiteren Untersuchungen bereit erklärt hatten. Für sie galten die selben Ausschlusskriterien (in Bezug auf Medikamenteneinnahme und Vorerkrankungen, s. o.) und es kamen die selben Untersuchungsmethoden zur Anwendung wie in der Aufnahmeuntersuchung (s. 2.2.1.) zur Therapiestudie. Primäres Ziel der Untersuchung dieses sowohl Strumapatientinnen als auch Schilddrüsen gesunde enthaltenden Kollektives war es, Referenzdaten zu dem eigenen reinem Strumakollektiv zu gewinnen und die intrathyreoidale Iodkonzentration mit der Iodurie in Beziehung zu setzen.

Bei 41 dieser Teilnehmerinnen zeigte sich keine Struma. Die neun Strumapatientinnen des Subkollektives wurden nach einem Aufklärungsgepräch und Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien in die eigene Therapiestudie aufgenommen. Die Ergebnisse aus der Untersuchung des Subkollektives, wie auch des gesamten Screeningkollektives werden ausführlich in der Dissertationsarbeit von Ott-Tiemann (66) dargestellt und im Folgenden noch des Öfteren als Referenzdaten für ein Schilddrüsen gesunde und Strumapatientinnen enthaltendes Normal- bzw. ein Nicht-Struma-Kollektiv zitiert.

Die Zuteilung der Patientinnen zu dem jeweiligen Präparat erfolgte nach einem Randschlüssel, der erst nach Abschluss der Studienuntersuchungen bekannt gegeben wurde.

Die beiden untersuchten Therapeutika setzen sich folgendermaßen zusammen:

**Medikament A: 75 µg Levothyroxin und 150 µg Iodid (Verhältnis 1:2).**

Hilfsstoffe: Leichtes basisches Magnesiumcarbonat, Maisstärke, Maisquellstärke, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, hydriertes Rizinusöl, Natriumthiosulfat.

**Medikament B: 100 µg Levothyroxin und 100 µg Iodid (Verhältnis 1:1).**

Hilfsstoffe: Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Cellulose, D-Mannitol.



## 2. Patienten und Methodik

---

Jede Patientin konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Der Leiter der Studie hatte stets die Möglichkeit die Studie bei jeder einzelnen Patientin zu unterbrechen falls schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten oder offensichtliche Noncompliance vorlag.

Regulär war die Studie mit der Abschlussuntersuchung nach sechs Monaten beendet.

### 2.2. Durchführung der Untersuchung

Bei allen Patientinnen lief die Studie in gleicher Weise ab.

#### 2.2.1. Eingangsuntersuchung (T1)

Die Eingangs- bzw. Aufnahmeuntersuchung (T1) begann mit einer Anamneserhebung, wobei vor allem auf Vorerkrankungen, Allergien und Medikamenteneinnahme während der letzten sechs Monate geachtet wurde, eine Schwangerschaft wurde anamnestisch ausgeschlossen.

Danach folgte die körperliche Untersuchung, bei der Blutdruck, Puls, Gewicht, Körpergröße sowie Größe, Konsistenz, Lage und Verschieblichkeit der Schilddrüse festgestellt wurden. Der Body-Mass-Index wurde mittels der Formel

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\left(\text{Körpergröße (m)}\right)^2} \text{ bestimmt.}$$

Besonderes Augenmerk galt den klinischen Zeichen einer Hyper- oder Hypothyreose: Durchfall bzw. Obstipation, Wärme- bzw. Kälteempfindlichkeit, Hyperaktivität bzw. Lethargie, Tachy-/Bradykardie, Haarausfall und Tremor.

Sodann wurden sonografisch Größe, Lage und Echomuster der Schilddrüse ermittelt und nach Strukturveränderungen des Organs gesucht.

Daran schloss sich die Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration mittels Röntgenfluoreszenzanalyse an.

Im Rahmen der funktionellen Diagnostik wurden drei Blutproben zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen (FT3, FT4 und TSH), des Antikörperstatus (TPO-AK und

## 2. Patienten und Methodik

---

TG-AK), des Serumioids und des Thyreoglobulins (TG) entnommen. Aus zwanzig Milliliter Spontanurin ermittelten wir den Kreatinin- und Uriniodgehalt.

Am Ende der Untersuchung erhielten die Patientinnen die Prüfmedikation sowie ein Blatt, auf dem der Zeitpunkt der täglichen Medikamenteneinnahme zu dokumentieren war. Anschließend wurden die Studienteilnehmerinnen nochmals auf die Wichtigkeit der regelmäßigen morgendlichen Tabletteneinnahme ca. eine halbe Stunde vor dem Frühstück mit einem Schluck Wasser hingewiesen. Bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, von Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme sowie bei der Notwendigkeit einer medikamentösen Begleittherapie sollte außerdem sofort der Leiter der Studie verständigt werden.

### 2.2.2. Untersuchung zu Therapieende (T2)

Nach drei Monaten Therapie gestaltete sich die Untersuchung weitestgehend wie die Eingangsuntersuchung. Bei der Anamnese wurde besonderer Wert auf die Verträglichkeit der Medikation, Erkrankungen während der Einnahme, veränderte Lebens- und Essgewohnheiten sowie Symptome einer Hyperthyreose gelegt. Die regelmäßige und korrekte Einnahme des Therapeutikums wurde mit Hilfe des ausgefüllten und unterschriebenen Einnahmebogens überprüft. Daran schlossen sich körperliche Untersuchung, Blut- und Urinabnahme, sonografische Schilddrüsenvolumetrie und die Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration an. Die Kreatininbestimmung im Spontanurin entfiel, wie auch bei der Abschlussuntersuchung.

### 2.2.3. Untersuchung zu Studienende (T3)

Die Anamneseerhebung nach der Nachbeobachtungsphase von drei Monaten hatte das Ziel, veränderte Lebens- und Essgewohnheiten, Erkrankungen und vor allem das Auftreten von Rezidiven zu erkennen. Die Vorgehensweise war sonst analog zur jener der Untersuchungstermine T1 und T2.

Die Vereinbarung der Untersuchungstermine erfolgte nach Möglichkeit in exakt dreimonatigem Abstand (90 Tage). Eine Differenz zwischen tatsächlichem und geplantem Untersuchungstermin von bis zu fünf Tagen galt als tolerierbar.

## 2. Patienten und Methodik

---

### 2.3. Untersuchungs- und Messmethoden

#### 2.3.1. Körperliche Untersuchung

Bei der unter Punkt 2.2.1 ausführlich dargestellten Erhebung der körperlichen Befunde fand der Anamnese- und Untersuchungsbogen der Schilddrüsenambulanz der Nuklearmedizin Würzburg Anwendung (s. Anhang Abb. 27 + 28).

#### 2.3.2. Intrathyreoidale Iodkonzentration

Die Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration war für diese Studie von besonderer Wichtigkeit. Sie wurde mit Hilfe eines sensitiven und präzisen Analysesystems, das auf dem Prinzip der Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA) beruht, erfasst. Diese Messmethode, die 1968 (31) erstmals Einzug in Medizin und Forschung fand, wurde in den folgenden Jahrzehnten weiterentwickelt. Das stabile Iod ( $^{127}\text{I}$ ) in der Schilddrüse wird durch Röntgen- (oder  $\gamma$ -) Strahlen geeigneter Energie, z.B. die des  $^{241}\text{Am}$ , seinerseits zur Emission einer charakteristischen Röntgenstrahlung angeregt. Die Energie der emittierten charakteristischen Röntgenstrahlung, der  $K_{\alpha}$ -Linie des Iods, beträgt 28,6 keV, wobei die Impulsrate dieser Fluoreszenzstrahlung sich nach Korrektur der Schwächungs- und Volumeneffekte proportional zur Iodkonzentration verhält.

Bis zum Ende der 80er Jahre nutzten viele auf dem Gebiet der Schilddrüsenforschung tätige Gruppen von Wissenschaftlern und Ärzten die RFA zur Klärung verschiedener Fragestellungen (1, 8, 17, 35, 37, 40, 51, 52, 54, 70, 101). Hierbei wurde meist ein kommerziell erhältliches RFA-Gerät genutzt (ORTEC Fluorescent-Scanner-System 4820), das mit Americiumquellen von relativ hoher Aktivität von insgesamt 592 GBq arbeitete.

Da zur Zeit in Deutschland kein kommerzielles Gerät zur Röntgenfluoreszenzanalyse mehr erhältlich ist, fand eine Eigenentwicklung der Arbeitsgruppe von Prof. Reiners an den Universitätskliniken Essen und Würzburg (7, 75, 76, 77) Anwendung.

Die Strahlenquelle aus  $^{241}\text{Am}$  mit einer Aktivität von 11,1 GBq ist kollimiert und senkrecht zu dem ebenfalls kollimierten Reinstgermanium-(HPGe)-Detektor angeordnet. Weitere Bestandteile der Messapparatur sind ein Vielkanalanalysator sowie ein PC 80/486 als Auswerteeinheit. Die Positionierung und die Lagebestimmung der Schilddrüse geschieht mittels Sonografie (Picker LC 7000A mit 5 MHz Schallkopf) und

## 2. Patienten und Methodik

---

angekoppeltem elektromagnetischen 3-D-Sensor System (Insidetrak, Polhemus). Dem Mittelpunkt des größten horizontalen Querschnittes jedes Schilddrüsenlappens können so Raumkoordinaten zugeordnet werden. Es wird sodann der Achsenschnittpunkt von Detektor und Quelle PC-gestützt genau zu diesen Koordinaten bewegt (Abb. 3). Die Schwächungstiefen für Quellen- und detektierte Streustrahlung können an genormten Skalen abgelesen und nach Abgleich mit den Tiefenwerten im Ultraschall in den Rechner eingegeben werden (Abb. 4). Die während der ein- bis fünfminütigen Messung durch den Vielkanalanalysator registrierte Impulsrate, als Integral des  $K_{\alpha}$ -Peaks (Abb. 5) dividiert durch die Zeit, wird durch den Computer schwächungs- und volumenkorrigiert und so die intrathyreoidale Iodkonzentration in Milligramm pro Milliliter Schilddrüsengewebe bestimmt. Das Zielvolumen entspricht dabei einer Kugel von 15 mm Durchmesser.

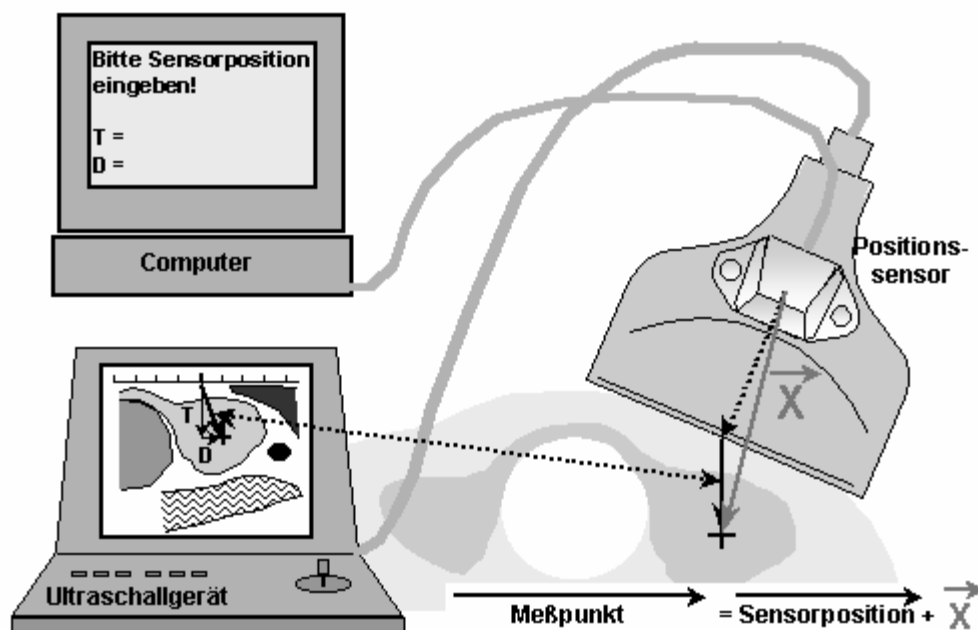


Abb. 3: Bestimmung des Messpunktes

## 2. Patienten und Methodik

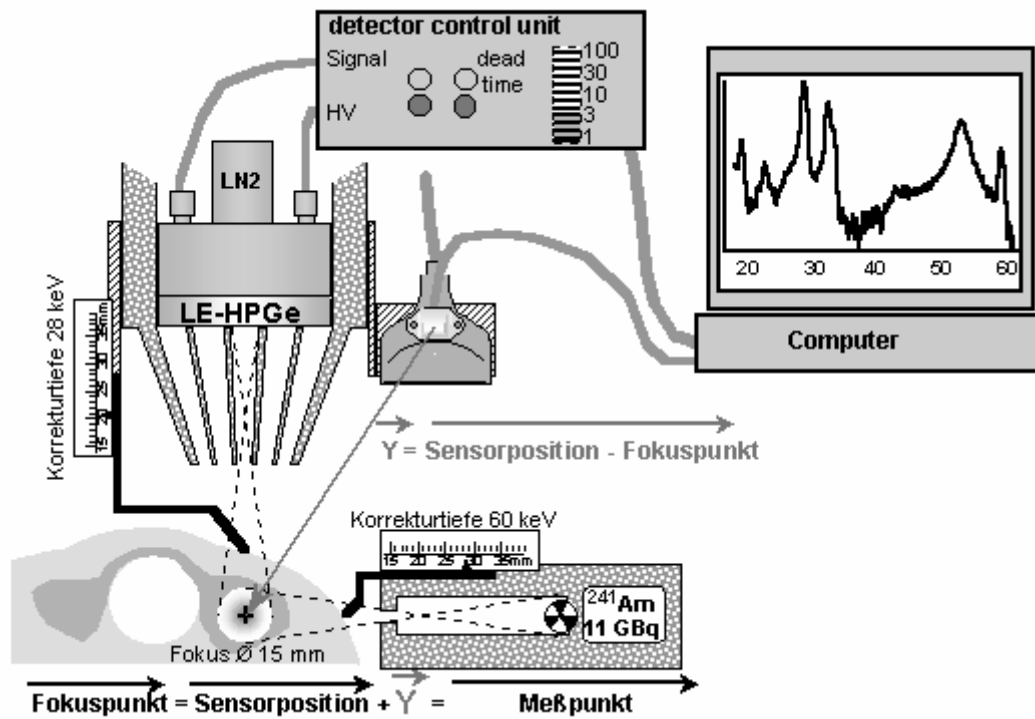


Abb. 4: Aufbau der Messapparatur

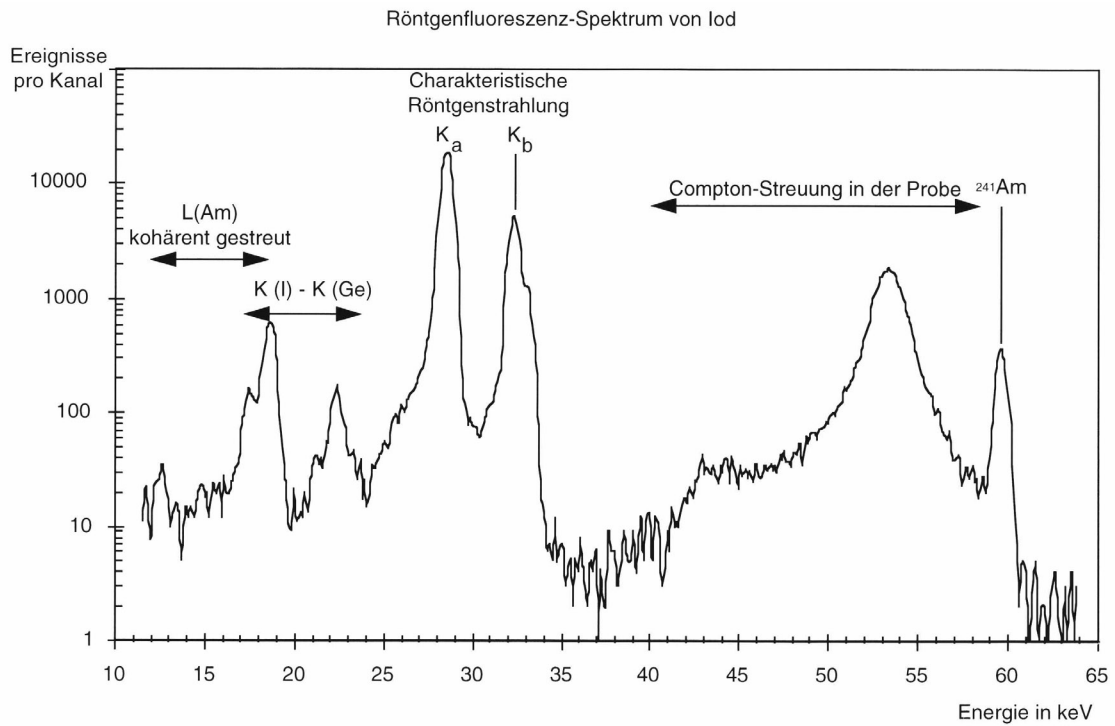


Abb. 5: Typisches Röntgenfluoreszenzspektrum aus (75)

## 2. Patienten und Methodik

---

Jeder Schilddrüsenlappen wird separat gemessen und anschließend die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration als Mittelwert der beiden Messergebnisse bestimmt. Bei den folgenden Werten für die intrathyreoidalen Iodkonzentration handelt es sich stets um den Mittelwert aus der Doppelbestimmung.

Abb. 29 im Anhang dieser Arbeit zeigt das Messprotokoll für einen Schilddrüsenlappen.

Die Messungen finden stets in Rückenlage mit überstrecktem Hals statt.

Die Strahlenexposition der Schilddrüse pro Untersuchung beträgt etwa 6  $\mu$ Sv. Dies entspricht etwa 0,5 % der Dosis eines konventionellen 99m-Technetium-Szintigramms (75) und stellt einen Bruchteil der Exposition früherer RFA-Messapparaturen dar.

Die Erkennungsgrenze des Systems in-vivo liegt bei 0,010 Milligramm Iod pro Milliliter Schilddrüsengewebe. Der statistische, messtechnisch bedingte Fehler liegt unter 3 %. Zur Bestimmung der In-vivo-Präzision wurden je zehn Date-to-date-Messungen an drei gesunden Personen durchgeführt. Wie auch bei der Analyse der Doppelbestimmungen (Messwerte an beiden Schilddrüsenlappen einer Person) während der Studie ergab sich stets eine durchschnittliche mittlere Standardabweichung von 15 %.

Der intrathyreoidale Gesamtiodgehalt errechnet sich durch Multiplikation der mittleren intrathyreoidalen Iodkonzentration mit dem sonografisch bestimmten Schilddrüsenvolumen.

### 2.3.3. Sonografie

Für die Sonografie wurden kommerzielle Geräte der Firma Siemens (Sonoline II) mit 7,5 und 5 MHz Schallköpfen (Realtime-Scanner) benutzt. Die Volumenbestimmung erfolgte seitengetreunt nach der von Brunn et al. (5) publizierten Methode. Mittels des 7,5 MHz Schallkopfes ermittelt man die Tiefen- und Breitenausdehnung T [cm] und B [cm] des jeweiligen Schilddrüsenlappens. Anschließend bestimmt man mit dem 5 MHz Schallkopf die Länge des Lappens (L) in cm.

Das Volumen des Lappens errechnet sich dann aus der Formel:  $V_{Lappen} = \frac{1}{2} * T * B * L$

Der mittlere Fehler dieses Verfahrens liegt bei etwa 16 % (5).

## 2. Patienten und Methodik

---

### 2.3.4. Hormonkonzentrationen und Thyreoglobulin

Die Schilddrüsenhormone FT3 und FT4, TSH, sowie Schilddrüsenantikörper (TPO-AK und TG-AK) und Thyreoglobulin im Serum [TG] wurden vom Laboratorium der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg mit kommerziellen Assays (Immunoradiometric Assays, Radioimmunoassays) ermittelt (Tab. 1).

Um eventuelle Störungen durch Autoantikörper in der Thyreoglobulin-Konzentrationsbestimmung im Serum aufzudecken, wurde die individuelle Wiederfindung von Thyreoglobulin festgestellt. Der erlaubte Bereich war  $100 \pm 30\%$ .

### 2.3.5. Iodbestimmung im Serum und Urin

Die Bestimmung der Iodkonzentration im Spontanurin [UI] wurde ebenfalls vom Laboratorium der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg vorgenommen. 21 von 44 Proben aus der Aufnahmeuntersuchung wurden mit Hilfe der von Sandell und Kolthoff 1937 (86) erstmals beschriebenen Cer-Arsenit-Methode analysiert. Bei allen anderen kam eine an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg entwickelte Methode zur Anwendung, die nach dem Prinzip der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatografie (HPLC) arbeitet (82). Die HPLC-Methode misst dabei nur das ungebundene Iod, während mit der Cer-Arsenit-Methode auch Gebundenes nachzuweisen ist. Beide Methoden liefern trotzdem laut Rendl et al. (82) vergleichbare Ergebnisse und zeigen eine gute Korrelation ( $r = 0,96$ ). Für die HPLC spricht die höhere Sensitivität von  $0,04 \mu\text{mol Iod/l}$ . Die zur Aufnahmeuntersuchung (Einschlusskriterium: Iodausscheidung  $\leq 150 \mu\text{gI/g Kreatinin}$ ) nötige Bestimmung des Kreatinins im Urin fand im Zentrallabor der Uniklinik Würzburg statt.

Die Serum-Iodkonzentration [SI] wurde im Laboratorium der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin mit der oben erwähnten, auf die Serumiodbestimmung nach Rendl et al. (81) adaptierten HPLC-Methode ermittelt. Hierzu werden die Proben zunächst über eine Membran ultrazentrifugiert. Nach Aufkonzentration kann das anorganische Iod in der HPLC gemessen werden. Die Methode ist mit einer Nachweisgrenze von  $0,05 \mu\text{g/dl}$  ( $0,004 \mu\text{mol Iod/l}$ ) hochsensitiv (81).

## 2. Patienten und Methodik

Tab. 1 gibt eine Übersicht über die einzelnen Laborwerte, ihre Abkürzungen, die verwendeten Tests, die Normbereiche und die Einheiten.

Test		Prinzip	Testbezeichnung	Normbereich	Einheit
<b>FT4</b>	freies Thyroxin	SPART	Amerlex FT4	11 – 23	pmol/l
<b>FT3</b>	freies Triiodthyronin	SPART	Amerlex FT3	3,4 - 7,6	pmol/l
<b>TSH</b>	Thyroidea stimulating Hormone	IRMA	DYNotest TSH1 *	0,3 – 4	mU/l
<b>TPO-AK</b>	Thyroidea Peroxidase Antikörper	EIA	Synelisa TPO-AK	< 100	IU/l
<b>TG-AK</b>	Thyreoglobulin Antikörper	EIA	Synelisa TG-Ak	< 100	IU/l
<b>TG</b>	Thyreoglobulin	IRMA	DYNOtest TG-S	< 50	ng/ml
<b>TG-WF</b>	Thyreoglobulin Wiederfindung			70 – 130	%
<b>UI</b>	Iodkonzentration im Spontanurin	Cer-Ars./ HPLC		-	µg/dl
<b>Kreatinin</b>		Jaffe- Reaktion		30 - 130	mg/dl
<b>SI</b>	Iodkonzentration im Serum	HPLC		-	µg/dl

\* Test der 3.Generation; Nachweisgrenze: 0,03 mU/l

Tab. 1: Laborparameter, ihre Nachweisverfahren, Testkits, Normwerte und Einheiten



## 2. Patienten und Methodik

---

### 2.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgt auf „intention-to-treat“-Basis, d.h. auf Basis aller randomisierten Patienten. Fehlende Messwerte werden hierbei als solche ausgewiesen und nicht ersetzt.

Das mit Medikament A behandelte Subkollektiv wird in der Auswertung auch als Gruppe A bezeichnet, das mit B behandelte, Gruppe B.

Verlaufsparameter werden als verbundene Stichproben mit exakten Wilcoxon-Rangtests gegen die Nullhypothese „Keine Veränderung in der Zeit“ (d.h. zu erwartende Differenz gleich Null bzw. zu erwartende Differenz der Logarithmen gleich Null bei Prozentangaben) getestet. Die zugehörigen p-Werte finden sich in der Zeile der Teilstichprobe.

Vergleiche zwischen den Therapiegruppen werden bei allen geordneten Skalen mittels exakter zweiseitiger Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt (Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ). Bei dichotomen Variablen spezialisiert dieser zu Fishers exaktem Test. Die zugehörigen p-Werte finden sich zwischen den Zeilen bzw. Spalten der Teilstichproben.

Bei einigen Untersuchungsparametern wurde wegen ihrer rechtsschiefen Verteilung mit einem deutlich über dem Median liegenden arithmetischen Mittel, eine logarithmische Transformation der individuellen Messwerte durchgeführt.

Nach der Transformation erfolgte die Anwendung der oben erwähnten Testverfahren auf sie, bzw. ihre Veränderungen im Studienverlauf.

In den Tabellen wurde auf eine separate Auflistung der logarithmierten Messgrößen zugunsten der Vergleichbarkeit der Daten und der Übersichtlichkeit verzichtet. Die Veränderung des Medians ist bei diesen Größen häufig in der Aussagekraft dem arithmetischen Mittel überlegen.

Die Kenngrößen der Differenzen der Untersuchungsparameter über die Zeit, d.h. von Untersuchungszeitpunkt zu Untersuchungszeitpunkt, finden sich in Kapitel 4 in der unteren Hälfte der jeweiligen Tabelle.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte der Differenzen ist zu beachten, dass hier die Differenz der Mittelwerte nicht immer dem Mittelwert der Differenzen entspricht, weil sich

## 2. Patienten und Methodik

---

über die Dauer der Studie die Zahl der Studienteilnehmerinnen (Stichprobengröße N) verringert.

Extremwerte gingen bis auf eine Ausnahme (siehe 3.4.) in die Statistik ein.

Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten für die einzelnen Parameter erfolgte nach Pearson und Spearman. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die beiden Subkollektive zusammengeführt. Die maximale Stichprobengröße lag bei  $N = 44$ , die minimale bei  $N = 41$ . Der Übersichtlichkeit und des Umfangs wegen werden in diesem Kapitel lediglich die für die Studie wichtigen oder signifikanten Korrelationen dargestellt und erläutert. Eine Auflistung der berechneten Korrelationen findet sich im Anhang (Tab. 24 + 25).

Der Schwellenwert für den Korrelationskoeffizienten zur Ablehnung der Nullhypothese „R ist nicht von Null verschieden“ auf dem Signifikanzniveau 5 % bzw. 1 % ist abhängig von der Stichprobengröße. Bei mehreren pro Messgröße bestimmten Korrelationen ist ein zufällig signifikantes Ergebnis wahrscheinlicher, weshalb zusätzlich eine Korrektur nach der Bonferroni-Ungleichung erfolgte, in Abhängigkeit von der Anzahl der bestimmten Korrelationen. Es wurde zweiseitig getestet. Tab. 2 stellt die Schwellenwerte der Niveaus 5 % und 1 % des Korrelationskoeffizienten in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und der Anzahl der pro Zielgröße bestimmten Korrelationen dar. Praktisch bedeutet dies, dass der Betrag des Koeffizienten den jeweiligen Wert über- bzw. unterschreiten muss, um mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) von Null verschieden zu sein. Zur besseren Übersicht sind signifikante Korrelationen in den Tabellen fett gedruckt.

## 2. Patienten und Methodik

		Stichprobengröße (N)			
p	Anzahl der Korr.	41	42	43	44
0,05	3	±0,379	±0,374	±0,370	±0,365
	5	±0,408	±0,403	±0,398	±0,393
	6	±0,417	±0,412	±0,407	±0,403
0,01	3	±0,464	±0,458	±0,453	±0,448
	5	±0,489	±0,483	±0,477	±0,471
	6	±0,496	±0,490	±0,485	±0,479

Tab. 2: Schwellenwerte des Korrelationskoeffizienten bei verschiedenen Signifikanzniveaus und Anzahl der Korrelationsbestimmungen

Die grafische Darstellung von Verläufen quantitativer Größen über die Zeit erfolgte aufgeschlüsselt in beide Gruppen mittels Box-Plot. Dabei stellt die Box die 25 bzw. 75 %-Quartile dar, die Whiskers die einfache Standardabweichung um den durch einen Punkt dargestellten Mittelwert. Der Median wird durch einen Strich in der Box abgebildet (Abb. 6).

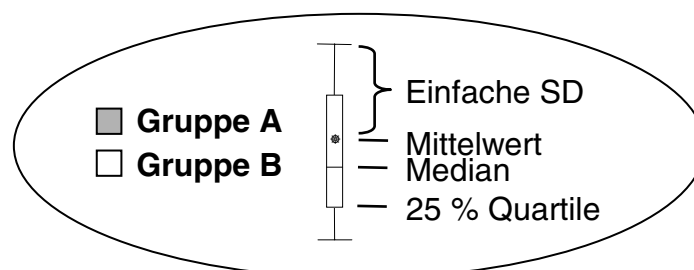


Abb. 6: Legende in der Darstellung der Verläufe der Kenngrößen

In den Korrelationsdiagrammen sind die beiden Gruppen durch verschiedene Punktarten dargestellt; wie oben erwähnt, wurden für die Berechnung der Korrelationen jedoch beide Kollektive zusammengeführt.

Die statistische Auswertung der Studiendaten erfolgte mit den Statistikprogrammen Microsoft Excel 7.0, SPSS für Windows 10.0 und Statistica für Windows 5.0 sowie durch die Firma Wegscheider Biometrie und Statistik GmbH, Berlin.

### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

---

### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

#### 3.1. Allgemeine Untersuchung

In Tab. 3 sind die allgemeinen Patientendaten aufgeführt. Das Alter lag zwischen 20 und 36 Jahren und betrug im Durchschnitt 25,2 Jahre. Der Body-Mass-Index (BMI) bewegte sich zwischen 18 und 28 kg/m<sup>2</sup> und lag im bei Mittel 22,9 kg/m<sup>2</sup>.

Die Patientinnen wiesen im Schnitt eine Pulsfrequenz von 76,5 ± 8,7 1/min (MW ± SD) auf. Eine arterielle Hypertonie mit einem Blutdruck systolisch > 150 mm Hg oder diastolisch > 95 mm Hg zeigte sich bei keiner Studienteilnehmerin.

Patientendaten					
	N	Mittelwert	SD	Median	Spannweite
Größe [cm]	44	169,7	5,0	169	158 - 181
Gewicht [kg]	44	66,0	7,8	65	52 - 85
Alter [Jahre]	44	25,2	3,6	25	20 - 36
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	44	22,9	2,7	22,2	18,0 - 28,7
Puls [1/min]	44	76,5	8,7	80	56 - 88

Tab. 3: Ergebnisse der allgemeinen Untersuchung

#### 3.2. Vorerkrankungen

37 der Patientinnen (84,1 %) wiesen Vorerkrankungen auf. Am häufigsten wurde von Operationen, Allergien (je 29,5 %) und Augen/HNO-Erkrankungen (20,5 %) berichtet. Keine der Erkrankungen stellte ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme dar.

Die körperliche Untersuchung führte bis auf pathologische Schilddrüsenbefunde im Sinne einer Struma kaum zu pathologischen Ergebnissen. Keines davon wirkte sich auf die Studienteilnahme aus.

### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

---

#### 3.3. Begleitmedikation

48 % der Patientinnen (21) nahmen zu Studienbeginn Medikamente als Begleittherapie ein. In 62 % dieser Fälle handelte es sich um Ovulationshemmer. Keine der Begleitmedikationen entsprach einem Ausschlusskriterium für die Studie.

#### 3.4. Messergebnisse der Aufnahmeuntersuchung

Die intrathyreoidale Iodkonzentration wies innerhalb des Kollektivs eine relativ große Spannweite auf und erstreckte sich von 0,184 mg/ml bis zu 1,30 mg/ml (Abb. 7). Der Mittelwert lag bei 0,666 mg/ml, die Standardabweichung (SD) bei 0,248 mg/ml.

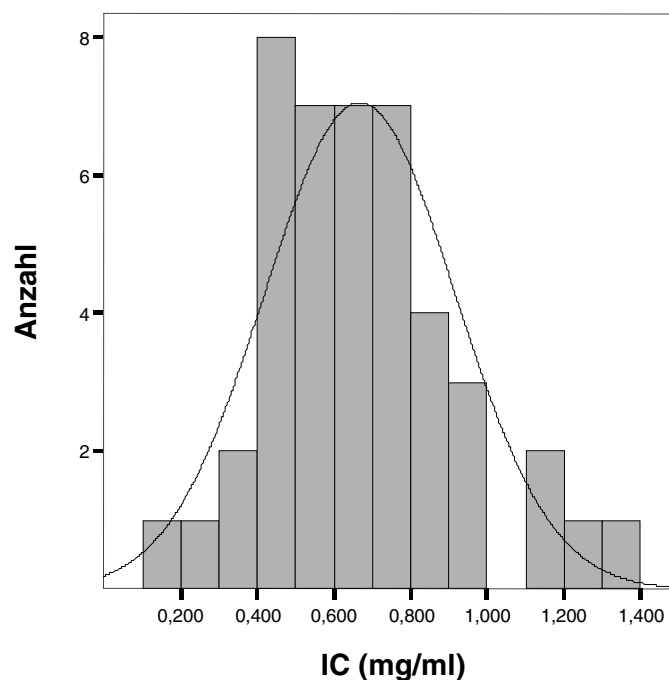


Abb. 7: Verteilung der Messwerte für die IC im Patientengut

Die sonografisch bestimmten Schilddrüsenvolumina lagen zwischen 18,1 und 40,5 ml. Wegen der rechtsschiefen Verteilung mit nur 4,5 % der Strumen größer als 30 ml lagen der Mittelwert bei 22,3 ml und der Median bei 21,4 ml mit einer Standardabweichung von 4,11 ml (s. Tab. 4, Abb. 8). Mit  $r=-0,305$  war die Korrelation zu der IC knapp nicht signifikant (Tab. 25, Abb. 9).

### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

---

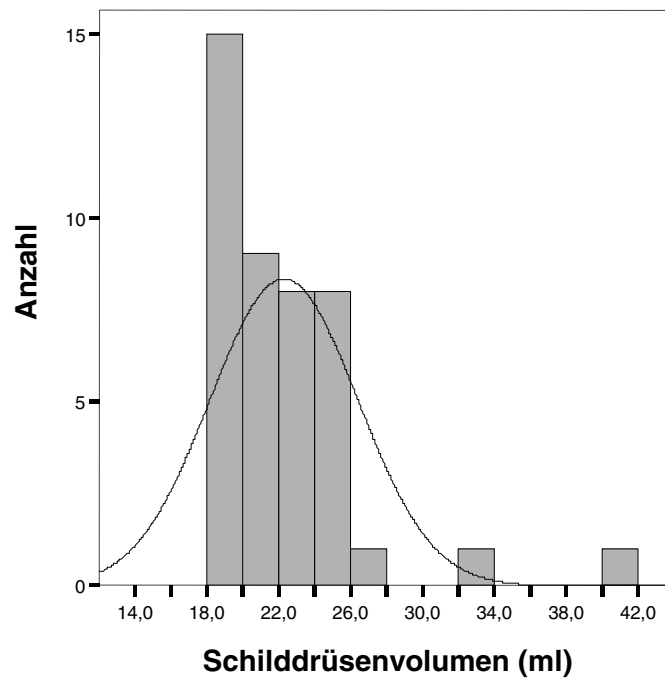


Abb. 8: Verteilung der Messwerte des Schilddrüsenvolumens im Patientengut

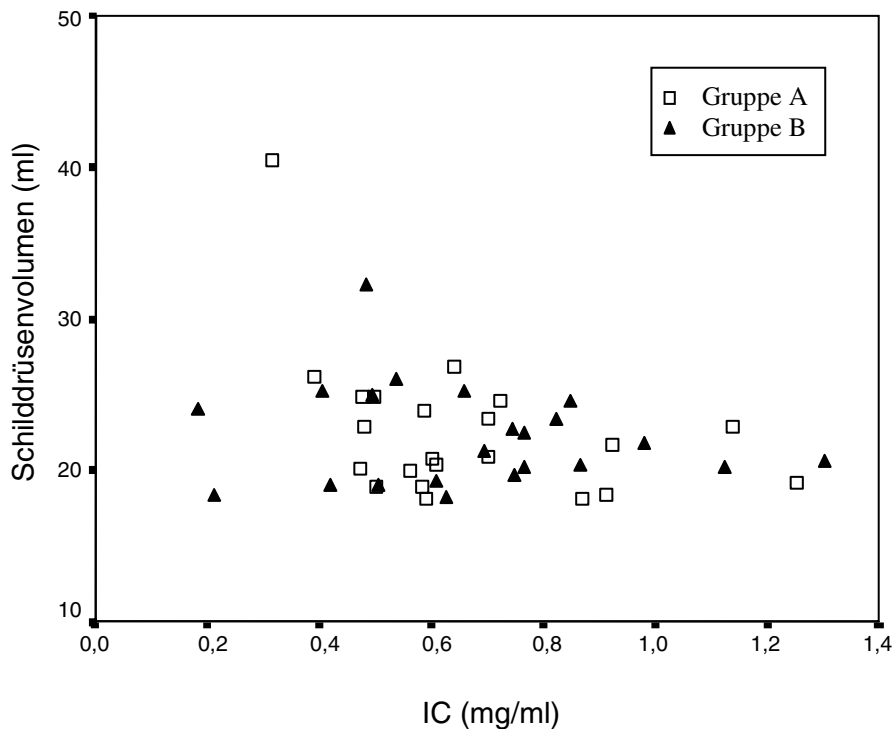


Abb. 9: Korrelation zwischen der IC und dem Schilddrüsenvolumen zu Studienbeginn

Der Gesamtjodgehalt der Schilddrüse variierte zwischen 3,8 mg und 26,8 mg, mit dem Mittelwert bei 14,6 mg. Die nicht unerhebliche Streubreite (Standardabweichung: 5,05 mg)

### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

---

ist vor allem in der sehr unterschiedlichen intrathyreoidalen Iodkonzentration begründet, die in die Berechnung des Gesamtiodgehalts eingeht.

Die Iodausscheidung (UI) lag im Mittel bei 7,39 µg/dl (Median: 6,79 µg/dl) und streute stark (Standardabweichung: 5,1 µg/dl).

Zur Beurteilung der Iodversorgung eines Kollektivs bedient man sich häufig des Iod-Kreatinin-Quotienten. Nach den WHO-Kriterien für Iodmangel (69, Tab. 4) waren nur 14 Patientinnen (32 %) ausreichend mit Iod versorgt. Bei allen anderen war die Versorgung mangelhaft, 2 (5 %) litten bei einem Iod-Kreatinin-Quotienten von unter 25 µg/g sogar unter einen Iodmangel III. Grades, 8 (19 %) an einem Iodmangel II. Grades und immerhin 19 (44 %) an einem Iodmangel I. Grades (vgl. Abb. 10).

Ein Iod-Kreatinin-Wert ging wegen eines zugrunde liegenden unplausibel niedrigen Kreatinin-Wertes von 20,6 mg/dl nicht in die Wertung ein. Der Uriniodwert (UI) der betreffenden Patientin lag mit 6,5 µg/dl klar unter dem Durchschnitt, weshalb sie und zwei weitere Studienteilnehmerinnen mit einem geringfügig über 150 µg/g liegenden Iod-Kreatinin-Quotienten in die Studie aufgenommen wurden.

Iodmangel	Iodausscheidung i. U.
Grad I	50 - 100 µg I/g Kreatinin
Grad II	25 - 50 µg I/g Kreatinin
Grad III	< 25 µg I/g Kreatinin

Tab. 4: WHO-Klassifikation der Iodmangels (68)

### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

---

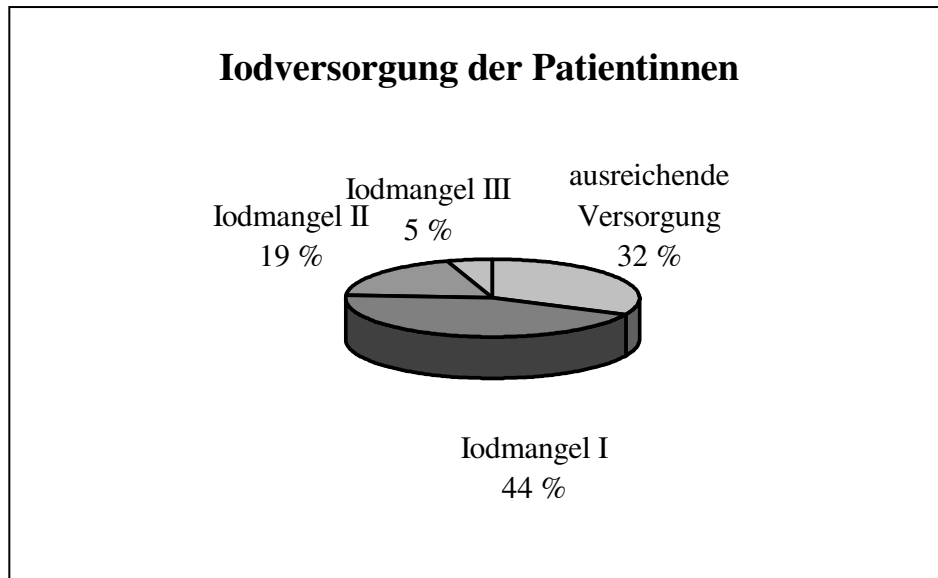


Abb. 10: Iodversorgung der Patienten (Grade nach WHO)

Sowohl für die absolute, als auch für die kreatininbezogene Iodkonzentration im Spontanurin, fand sich keine signifikante Korrelation zur IC (Tab. 25).

Die Iodkonzentration im Serum (SI) betrug im Mittel bei  $1,39 \pm 0,48$  ng/dl (Median: 3,44 ng/l; Tab. 5).

Der basale TSH-Wert schwankte mit einer Standardabweichung von 0,64 mU/l um den Mittelwert von 1,30 mU/l (Median: 1,10 mU/l). Alle Werte lagen im Normbereich von 0,3 – 4,0 mU/l.

Die Konzentrationen der Laborparameter FT3 und FT4 streuten um den Mittelwert  $4,58 \pm 0,51$  pmol/l bzw.  $14,93 \pm 2,61$  pmol/l.

Bei einer Patientin fanden sich sowohl der FT3-, als auch der FT4-Wert geringfügig unter dem Normbereich; der TSH-Wert und die Sonografie waren unauffällig. Nachdem der TRH-Test zu einem normalen TSH-Anstieg führte, wurde die Patientin in die Studie aufgenommen. Zwei weitere Studienteilnehmerinnen mit leicht erniedrigten FT4-Werten aber unauffälligem TSH traten ebenfalls in die Studie ein. Die niedrigen Werte sind hier wohl eher als Normvarianten anzusehen.

Die TG-Wiederfindung bewegte sich stets innerhalb des erlaubten Bereichs von 70 – 130 %, sodass alle Thyreoglobulinbestimmungen gewertet werden konnten.



### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

---

Der Mittelwert lag bei  $20,4 \pm 18,2$  ng/ml (Median: 12,0 ng/ml; Tab. 5; Abb. 11). Lediglich 3 Patientinnen (7 %) überschritten die Normgrenze von 50 ng/ml geringfügig.

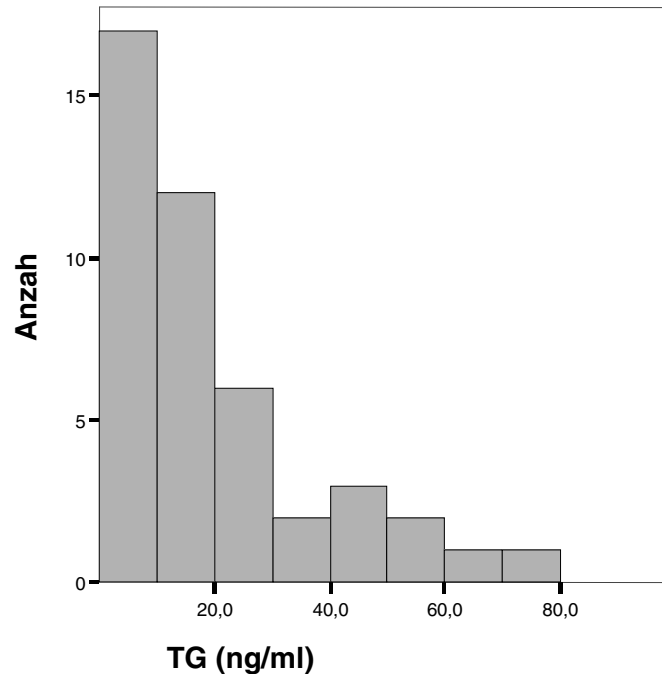


Abb. 11: Verteilung der Messwerte des Thyreoglobulins im Serum im Patientengut

Die Antikörperwerte wiesen eine erhebliche Streubreite mit einigen Ausreißern auf. Der Mittelwert für den TPO- bzw. TG-Antikörpertiter lag bei 39,1 respektive 77,5 IU/l (Mediane: 8,0 bzw. 30,5 IU/l). Der Grenzwert von 100 IU/l wurde bei den TPO-Antikörpern von 2 (4,5 %), bei den TG-Antikörpern von 7 (16 %) Patientinnen überschritten. Bei keiner fanden sich weitere klinische oder laborchemische Anzeichen für das Bestehen einer Autoimmunthyreoiditis.

### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

	N	MW	SD	Median	Spannweite
IC [mg/ml]	44	0,666	0,249	0,618	0,184 - 1,30
Schilddrüsen-Vol. [ml]	44	22,3	4,1	21,4	18,1 - 40,5
Schilddr.-Gesamtiodgehalt [mg]	44	14,57	5,05	14,31	3,81 - 26,7
UI [µg/dl]	44	7,39	5,19	6,79	1,03 - 23,4
Iod/Kreatinin-Quotient [µg/g]	43*	81,4	52,3	73,5	12,1 - 164,8*
SI [µg/dl]	44	1,39	0,48	1,27	0,75 - 3,44
TSH basal [mU/l]	44	1,30	0,64	1,10	0,3 - 2,9
FT3 [pmol/l]	44	4,58	0,51	4,70	3,3 - 5,6
FT4 [pmol/l]	44	14,93	2,61	15,0	9,3 - 22,1
TG [ng/ml]	44	20,4	18,2	12,0	1,0 - 78,0
TG-Wiederfindung [%]	44	97,2	6,0	98	85 - 107
TPO-Antikörper [IU/l]	44	39,1	148,7	8,0	0 - 989
TG-Antikörper [IU/l]	44	77,5	136,1	30,5	0 - 645

\* ein Extremwert von 315,5 µg/g wurde wegen eines unplausibel niedrigen Kreatininwertes von 20,6 mg/dl nicht gewertet.

Tab. 5: Zusammenstellung der Messergebnisse des Gesamtkollektives

Bei allen Messgrößen, bis auf die intrathyreoidale Iodkonzentration, den Gesamtiodgehalt, das FT3 und das FT4, lagen die arithmetischen Mittel deutlich oberhalb der Mediane, und die Verteilungen waren rechtsschief (man betrachte hierzu auch die jeweiligen Spannweiten; Tab. 5). Für diese Messgrößen liegt eine Betrachtung der logarithmisch transformierten Werte nahe.

### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

---

#### 3.5. Vergleichbarkeit der Therapiegruppen

Die Tab. 6 und 7 enthalten Vergleiche der Ausgangswerte zwischen den Therapiegruppen. Einen signifikanten, wenn auch mit 3 cm vernachlässigbaren Unterschied gab es lediglich in der mittleren Körpergröße. Anamnestisch wurde mit drei in Gruppe A über signifikant weniger Allergien berichtet als in Gruppe B mit zehn ( $p < 0,05$ ). In den übrigen Größen gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede, insbesondere nicht in der intrathyreoidalen Iodkonzentration, dem Schilddrüsenvolumen und den Laborparametern. Bei zwei Patientinnen, entsprechend 5 %, fanden sich erhöhte Konzentrationen von TPO-Antikörpern; bei 11 %, also fünf Patientinnen stellten wir einen über der Normgrenze liegenden TG-Antikörpertiter fest.

		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>Größe [cm]</b>	<b>Präparat A</b>	22	171,3	4,7	171	<b>0,046</b>
	<b>Präparat B</b>	22	168,1	4,9	168	
<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Präparat A</b>	22	67,0	8,3	67	0,254
	<b>Präparat B</b>	22	65,0	7,3	64	
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Präparat A</b>	22	24,2	2,6	25	0,209
	<b>Präparat B</b>	22	26,2	4,3	25	
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	<b>Präparat A</b>	22	22,9	2,9	21,8	0,732
	<b>Präparat B</b>	22	23,0	2,5	22,5	
<b>Puls [1/min]</b>	<b>Präparat A</b>	22	76,0	8,2	80	0,438
	<b>Präparat B</b>	22	76,9	9,4	78	

Tab. 6: Vergleichbarkeit der Therapiegruppen: Ergebnisse der allg. Untersuchung

### 3. Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>IC [mg/ml]</b>	<b>Präparat A</b>	22	0,660	0,233	0,597	0,650
	<b>Präparat B</b>	22	0,672	0,270	0,677	
<b>Schilddr.-Vol. [ml]</b>	<b>Präparat A</b>	22	22,5	4,8	21,3	0,977
	<b>Präparat B</b>	22	22,1	3,3	24,5	
<b>Schilddr.-Gesamtiod [mg]</b>	<b>Präparat A</b>	22	14,43	4,49	12,63	0,634
	<b>Präparat B</b>	22	14,71	5,66	15,04	
<b>UI [µg/dl]</b>	<b>Präparat A</b>	22	6,67	5,03	6,05	0,286
	<b>Präparat B</b>	22	8,11	5,37	7,30	
<b>SI [µg/dl]</b>	<b>Präparat A</b>	22	1,36	0,57	1,27	0,519
	<b>Präparat B</b>	22	1,42	0,40	1,25	
<b>TSH basal [mU/l]</b>	<b>Präparat A</b>	22	1,40	0,61	1,2	0,211
	<b>Präparat B</b>	22	1,20	0,67	1,0	
<b>FT3 [pmol/l]</b>	<b>Präparat A</b>	22	4,54	0,49	4,4	0,466
	<b>Präparat B</b>	22	4,62	0,54	4,7	
<b>FT4 [pmol/l]</b>	<b>Präparat A</b>	22	15,00	2,89	14,7	0,885
	<b>Präparat B</b>	22	14,86	2,37	15,1	
<b>TG [ng/ml]</b>	<b>Präparat A</b>	22	19,70	16,35	15,0	1,000
	<b>Präparat B</b>	22	21,14	20,29	11	
<b>TPO-Antikörper [IU/l]</b>	<b>Präparat A</b>	22	20,1	33,4	8,0	0,663
	<b>Präparat B</b>	22	57,4	213,5	8,0	
<b>TG-Antikörper [IU/l]</b>	<b>Präparat A</b>	22	77,2	131,7	36,5	0,760
	<b>Präparat B</b>	22	77,8	149,3	32,5	

Tab. 7: Vergleichbarkeit der Therapiegruppen: Messwerte der Aufnahmeuntersuchung

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

#### 4.1. Allgemeine Untersuchung

Die durchschnittliche Pulsfrequenz blieb in beiden Therapiegruppen, sowohl nach der Therapie als auch zu Studienende, annähernd gleich. Signifikante Unterschiede waren sowohl im Verlauf, als auch im Vergleich zwischen den beiden Gruppen nicht auszumachen (Tab. 8). Eine Pulserhöhung im Sinne einer Tachykardie wurde zum Ende der Therapie bei keiner Studienteilnehmerin beobachtet. Lediglich nach der Auswaschphase überschritten zwei mit Präparat A behandelte Frauen diesen Wert mit 100 bzw. 96 Schlägen pro Minute, ohne jedoch weitere klinische und laborchemische Zeichen einer Hyperthyreose aufzuweisen.

<b>Puls (1/min)</b>			
	<b>T1: MW ± SD</b>	<b>T2: MW ± SD</b>	<b>T3: MW ± SD</b>
<b>Präparat A</b>	76,0 ± 8,2	77,9 ± 8,0	77,4 ± 11,7
<b>Präparat B</b>	76,9 ± 9,4	74,9 ± 8,4	73,6 ± 9,7

Tab. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Pulsfrequenz in den Therapiegruppen zu den Untersuchungszeitpunkten

Ähnlich wie die Herzfrequenz blieb auch das Gewicht der Studienteilnehmerinnen im Verlauf weitgehend konstant (Tab. 9). Statistisch bedeutsame Veränderungen waren nicht festzustellen. Nur bei drei Patientinnen schwankte das Körpergewicht von Untersuchung zu Untersuchung um mehr als drei Kilogramm. Während eine Patientin in Gruppe A unter Therapie gewollt vier Kilogramm verlor, reduzierte sich das Körpergewicht bei zwei Teilnehmerinnen aus Gruppe B während der Medikamenteneinnahme ungewollt um den selben Betrag. Bei einer von ihnen war diese Reduktion verknüpft mit weiteren Zeichen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (siehe Kap. 4.2.).

<b>Gewichtsveränderungen (kg)</b>			
	<b>T2-T1: MW ± SD</b>	<b>T3-T2: MW ± SD</b>	<b>T3-T1: MW ± SD</b>
<b>Präparat A</b>	-0,45 ± 1,37	0,43 ± 1,62	-0,08 ± 1,96
<b>Präparat B</b>	-0,27 ± 1,75	0,45 ± 1,19	0,25 ± 1,25

Tab. 9: Mittelwerte der individuellen Gewichtsveränderungen während der Studie

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

### 4.2. Verträglichkeit

Acht Patientinnen berichteten über Symptome, die als unerwünschte Arzneimittelwirkungen gewertet werden können. Meist traten sie zu Beginn der Medikamenteneinnahme auf, waren nur schwach ausgeprägt und klangen innerhalb weniger Wochen wieder ab. Nur eine der Patientinnen nahm während der Therapie Kontakt zum Leiter der Studie auf, weil sie sich unwohl fühlte. Nachdem sowohl die klinische Symptomatik, als auch die Laborparameter für das Vorliegen einer milden Hyperthyreose sprachen, wurde sie aus der Studie ausgeschlossen (siehe hierzu 3.2.).

In Tab. 10 finden sich die Beschwerden der einzelnen Patientinnen in den jeweiligen Therapiegruppen.

	Präparat A		Präparat B		
	Beschwerde(n)	Dauer*	Beschwerde(n)	Dauer*	
<b>Pat. 1</b>	- Schlafstörungen	ca. 2 Wochen	- innere Unruhe, Nervosität, Pulserhöhung	ca. 2 Wochen	<b>Pat. 1</b>
<b>Pat. 2</b>	- Übelkeit	ca. 2 Wochen	- Palpitationen	ca. 2 Wochen	<b>Pat. 2</b>
<b>Pat. 3</b>	- leichter Haarausfall	ca. 3 Monate	- Palpitationen	ca. 2 Wochen	<b>Pat. 3</b>
			- Palpitationen, Gewichtsab- nahme, Dia- rrhøe, Nervo- sität, Wärme- empfindlichkeit **	bis zum Absetzen der Medikation	<b>Pat. 4</b>
			- vermehrtes Schwitzen	ca. 2 Wochen	<b>Pat. 5</b>

\* Dauer ab Einnahme der Medikation

\*\* bei der Patientin wurde die Studie wegen UAW abgebrochen

Tab. 10: Von den Patienten berichtete Beschwerden während der Medikamenteneinnahme

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

### *4.3. Therapieabbrüche und Compliance*

Ein Abbruch der Studie erfolgte in drei Fällen. Eine Patientin aus der Gruppe B schied aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach circa zwei Monaten Therapie aus der Studie aus (siehe 4.2.).

Bei zwei weiteren Patientinnen, je eine aus beiden Gruppen, stellte sich während der Therapiephase eine Schwangerschaft ein, sodass auch sie nach ca. 12 Wochen unter Medikation ausgeschlossen werden mussten.

Vor Ausschluss unterzogen sich alle Patientinnen noch einmal einer Untersuchung, die sich analog zur T2-Untersuchung gestaltete.

Bei den Schwangeren wurde wegen der Strahlenexposition auf die Durchführung der RFA verzichtet.

Da die Auswertung der Daten auf „intention-to-treat“-Basis geschah, und sich die Ausschlüsse im letzten Drittel der Therapiephase ereigneten, gingen alle Daten der betroffenen Patientinnen in die Statistik ein.

Alle anderen Patientinnen bestätigten schriftlich, ihre Medikation regelmäßig und ordnungsgemäß eingenommen zu haben. Sie erschienen ohne Ausnahme pünktlich zu den Untersuchungsterminen.

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

### 4.5. Intrathyreoidale Iodkonzentration (IC)

#### 4.5.1. IC nach drei Monaten Therapie (T2)

In Gruppe A nahm die durchschnittliche Iodkonzentration im Laufe von drei Monaten Therapie geringfügig von 0,661 auf 0,668 mg/ml zu. Intraindividuell stieg die Iodkonzentration im Mittel um 0,011 mg/ml (im Median um 0,025 mg/ml). In Gruppe B hingegen fiel die mittlere Iodkonzentration ebenfalls geringfügig von 0,672 auf 0,627 mg/ml ab. Der intraindividuelle Unterschied betrug hier -0,041 mg/ml (Median: -0,009 mg/ml). Keine der Veränderungen des Iodgehaltes war statistisch signifikant. Zwischen den beiden Gruppen ließ sich kein relevanter Unterschied der intrathyreoidalen Iodkonzentrationen ausmachen ( $p=0,784$ ).

Trotz der gegenläufigen Entwicklung in beiden Therapiegruppen fiel der Unterschied im Verlauf der intrathyreoidalen Iodkonzentrationen nicht groß genug aus, um statistisch greifbar zu werden (Tab. 11; Abb. 12).

#### 4.5.2. IC nach sechs Monaten (T3)

Nach der dreimonatigen Auswaschphase nahm die Iodkonzentration in Gruppe A im Vergleich zu dem nach der Therapie (T2) erreichten Wert leicht ab. Die mittlere Iodkonzentration sank auf 0,637 mg/ml, intraindividuell im arithmetischen Mittel um 0,031 mg/ml (Median: 0,028 mg/ml). Damit lag sie auch unter dem vor Therapie (T1) gemessenen Wert von 0,661 mg/ml.

Über den gesamten Studienzeitraum gesehen, reduzierte sich der Iodgehalt bei den Patientinnen im Schnitt um 0,021 mg/ml (Median: 0,004 mg/ml), keine der Entwicklungen war statistisch von Bedeutung.

In Gruppe B blieb die durchschnittliche Iodkonzentration über den Nachbeobachtungszeitraum hinweg annähernd konstant. Bei der Betrachtung der Einzelverläufe war auch eine Erhöhung des Iodgehaltes von im Schnitt 0,018 mg/ml festzustellen (Median: 0,048 mg/ml). Allerdings war dieser Effekt zu klein um die unter Therapie aufgetretene Reduktion der Iodkonzentration auszugleichen, so dass es über den gesamten Studienzeitraum zu einer durchschnittlichen Verringerung des Iodgehaltes der



#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

Schilddrüse von 0,035 mg/ml (Median: 0,028 mg/ml) kam. Dieser Unterschied ließ sich allerdings statistisch nicht sichern.

Sowohl für den Verlauf der Iodkonzentrationen während der Auswaschphase (T3-T2), als auch über den gesamten Zeitraum von sechs Monaten (T3-T1) ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beide Therapeutika die intrathyreoidale Iodkonzentration nicht zu steigern vermochten, jedoch auch zu keiner bedeutsamen Iodverarmung der Schilddrüse führten (Tab. 11, Abb. 12).

Intrathyreoidale Iodkonzentration (mg/ml)						
		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	0,660	0,233	0,597	0,650
	<b>Präparat B</b>	22	0,672	0,270	0,677	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,668	0,238	0,704	0,784
	<b>Präparat B</b>	21	0,628	0,278	0,630	
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,637	0,252	0,603	0,867
	<b>Präparat B</b>	20	0,630	0,272	0,600	
<b>T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,011	0,013	0,025	0,545
	<b>Präparat B</b>	21	-0,041	0,138	-0,009	0,272
<b>T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,032	0,152	-0,028	0,452
	<b>Präparat B</b>	20	0,018	0,101	0,048	0,277
<b>T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,021	0,210	-0,004	1,000
	<b>Präparat B</b>	20	-0,035	0,134	-0,016	0,388

Tab. 11: Übersicht über die Verteilung der IC (mg/ml) in den beiden Kollektiven zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

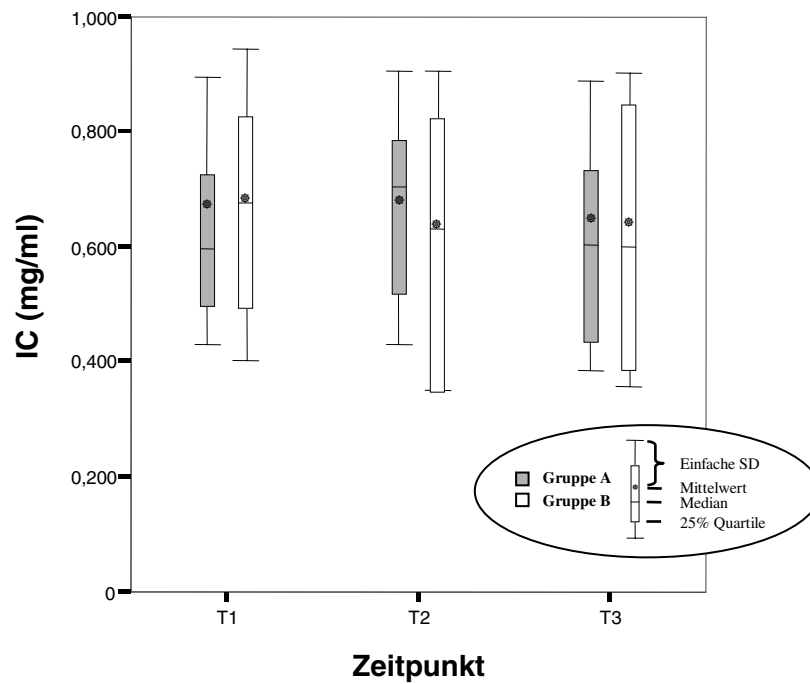


Abb. 12: Entwicklung der intrathyreoidalen Iodkonzentration während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

### **4.6. Schilddrüsenvolumen**

Das sonografisch bestimmte Schilddrüsenvolumen nahm nach drei Monaten Therapie in beiden Therapiegruppen hochsignifikant ab ( $p < 0,001$ ). Die Behandlung mit Präparat A führte zu einer Volumenreduktion von durchschnittlich 14,8 %; die Gabe von Präparat B zu einer etwas stärkeren Größenverringerng von 17,3 %. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ist jedoch statistisch nicht bedeutsam ( $p = 0,171$ ; Tab. 12).

Betrachtet man die Entwicklung des Schilddrüsenvolumens in den beiden Therapiegruppen über die sechs Monate, so ist bei beiden ebenfalls eine hochsignifikante Volumenreduktion ( $p < 0,001$ ) von 18,5 % bei Präparat A und 16,9 % bei Präparat B festzustellen. Dies bedeutet, dass in nicht signifikantem Ausmaß während der Auswaschphase in Gruppe A die Schilddrüse eine weiterwährende Tendenz zur Volumenabnahme zeigte, in Gruppe B im gleichen Zeitraum die Schilddrüsengröße hingegen in etwa konstant blieb (Abb. 13).

Eine statistische Signifikanz besteht für diese relativ geringen Unterschiede zwischen den Therapiegruppen jedoch nicht. (Tab. 12)

Eine Rezidivbildung im Sinne einer Volumenzunahme von mehr als 10 % gegenüber dem durch die Therapie erreichten Wert (T2) war im Subkollektiv A bei zwei (9,5 %) im Subkollektiv B bei fünf Patientinnen (25 %) zu verzeichnen, der Unterschied in der Rezidivhäufigkeit ist jedoch statistisch nicht relevant ( $p = 0,238$ ).

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

Schilddrüsenvolumen (ml)							
		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert	
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	22,5	4,8	21,3	0,977	
	<b>Präparat B</b>	22	22,1	3,3	24,5		
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	22	19,12	3,76	18,2	0,589	
	<b>Präparat B</b>	22	18,27	2,97	18,3		
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	18,38	5,11	16,8	0,540	
	<b>Präparat B</b>	20	18,49	3,54	18,7		
<b>ln T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	0,163	0,076	-0,158	<b>&lt;0,001</b>	0,171
	<b>Präparat B</b>	22	-0,192	0,076	-0,188	<b>&lt;0,001</b>	
<b>ln T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,215	0,151	-0,200	<b>&lt;0,001</b>	0,600
	<b>Präparat B</b>	20	-0,191	0,102	-0,177	<b>&lt;0,001</b>	
<b>ln T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,048	0,149	-0,006	0,412	0,430
	<b>Präparat B</b>	20	-0,001	0,119	0,003	1,000	

Tab. 12: Die Schilddrüsenvolumina im Studienverlauf und logarithmierte intraindividuelle Differenz

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

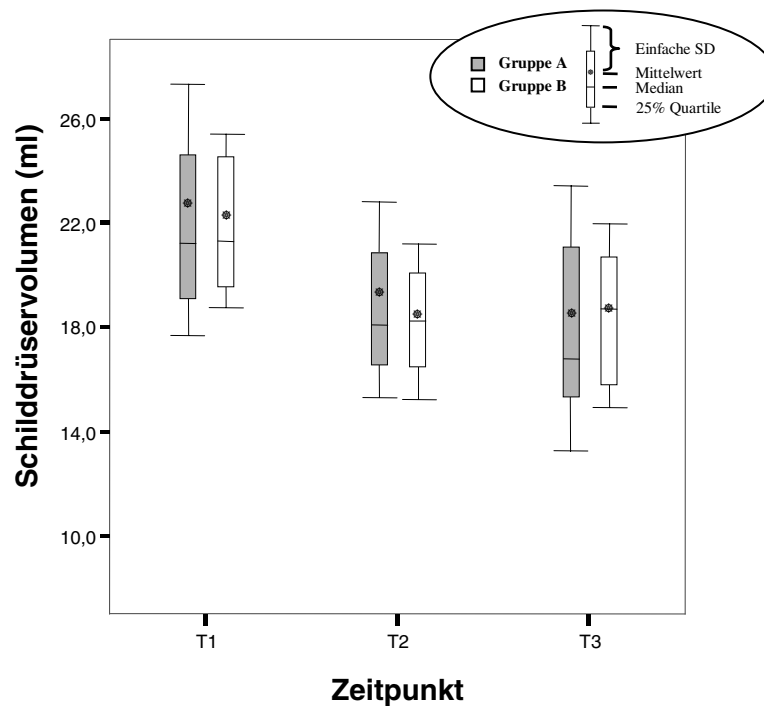


Abb. 13: Entwicklung des Schilddrüsenvolumens während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

Betrachtet man die Korrelationen mit der IC, so scheint sich vor allem die intrathyreoidale Iodkonzentration zu Studienanfang auf das Schilddrüsenvolumen auszuwirken. Mit  $r=-0,463$  fand sich sowohl eine signifikante Korrelation zu dem Schilddrüsenvolumen zu Studienende (Tab. 24; Abb. 14), als auch mit  $r=-0,540$  zu der Volumenzunahme nach der Behandlung (Abb. 15).

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

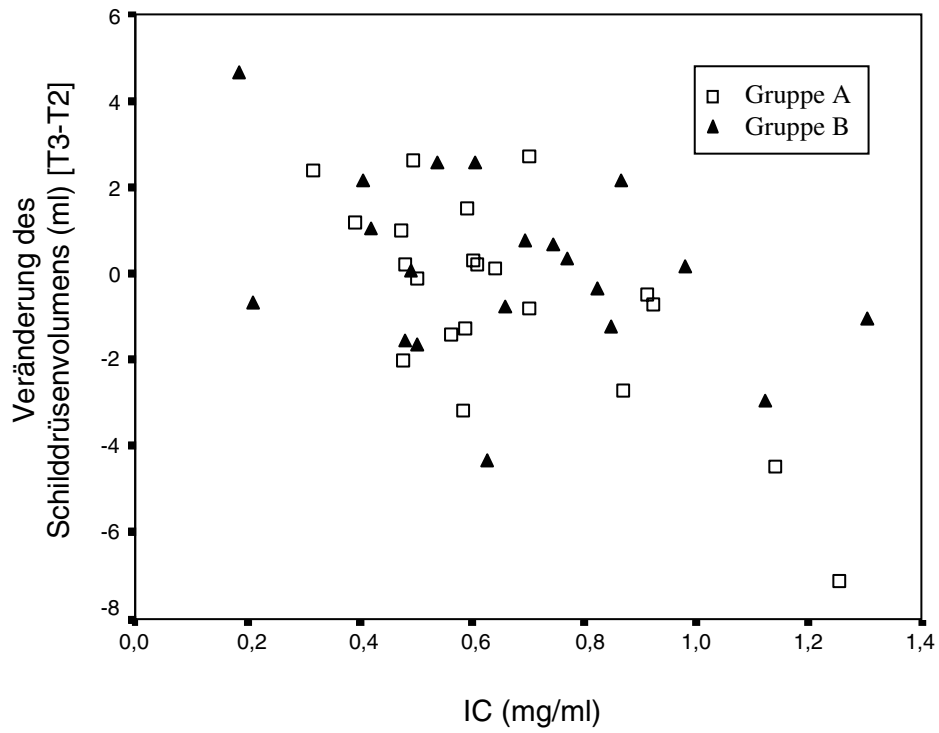


Abb. 14: Korrelation zwischen der IC und der Veränderung des Schilddrüsenvolumens nach der Behandlung

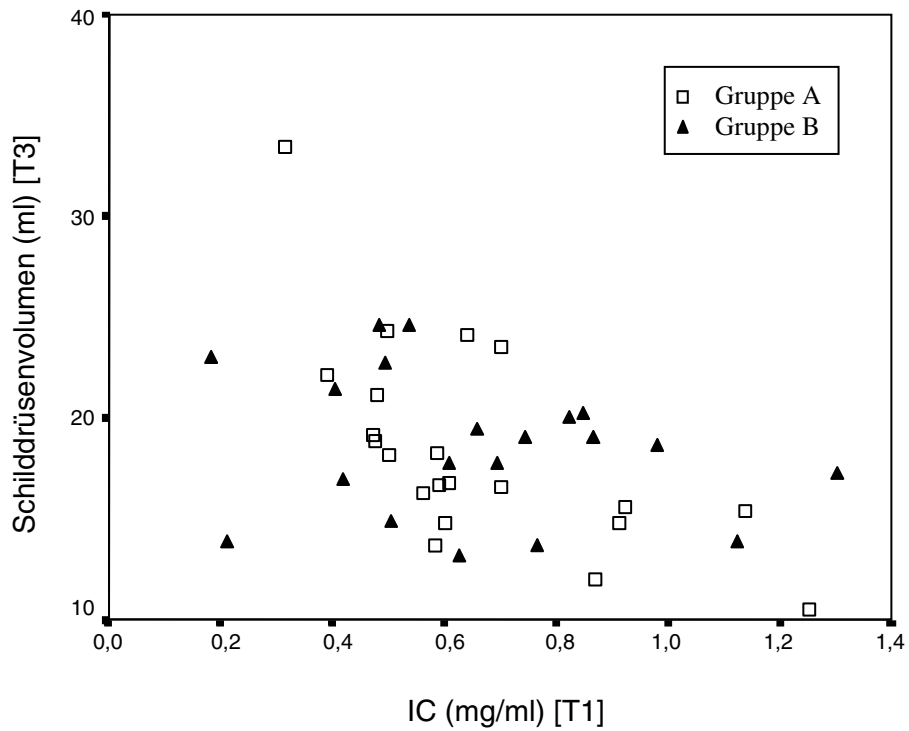


Abb. 15: Korrelation zwischen der IC und dem Schilddrüsenvolumen nach der Behandlung

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

Eine signifikante Korrelation ergab sich mit  $r=0,425$  zwischen der Volumenabnahme unter Behandlung und dem Alter der Patientinnen (Tab. 24; Abb. 16).

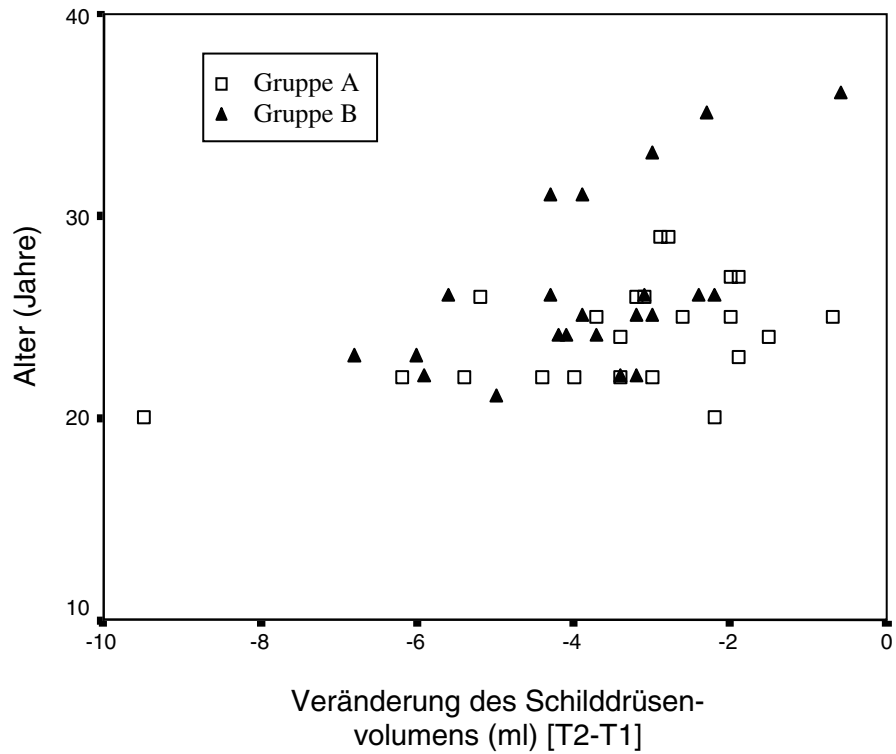


Abb. 16: Korrelation zwischen dem Alter und der Abnahme des Schilddrüsen- volumens während der Behandlung

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

### 4.7. Gesamtiodgehalt der Schilddrüse

Unter Therapie nahm der Gesamtiodgehalt der Schilddrüse in beiden Therapiegruppen sowohl über die ersten drei Monate (T1-T2), wie über sechs Monate (T1-T3) hochsignifikant ab. Die Abnahme nach drei Monaten war in Gruppe B mit 3,2 mg gegenüber 2,0 mg in Gruppe A deutlicher ausgeprägt. Über den gesamten Studienzeitraum hinweg glich sich dieser Unterschied jedoch aus. Der Iodgehalt der Schilddrüse verringerte sich bei beiden um ca. 3 mg.

Zwischen den beiden Therapeutika ließ sich, nicht zuletzt wegen der großen Streubreite der Werte, kein signifikanter Unterschied ausmachen (Tab. 13; Abb. 17).

Gesamtiodgehalt (mg)						
		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	14,43	4,49	12,63	0,634
	<b>Präparat B</b>	22	14,71	5,66	15,04	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	12,22	4,26	11,36	0,881
	<b>Präparat B</b>	21	11,55	5,24	13,09	
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	11,11	3,65	10,84	0,708
	<b>Präparat B</b>	20	11,55	4,98	12,03	
<b>T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	-2,05	2,92	-1,68	<b>0,003</b>
	<b>Präparat B</b>	21	-3,16	2,33	-2,52	<b>&lt;0,001</b>
<b>T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	-3,16	4,43	-2,38	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Präparat B</b>	20	-3,09	3,34	3,65	<b>&lt;0,001</b>
<b>T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	-1,11	3,16	-1,30	0,147
	<b>Präparat B</b>	20	0,26	2,38	0,66	0,199

Tab. 13: Schilddrüsenesamtiodgehalt und Veränderungen desselben im Lauf der Studie



## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

Da sich im Laufe der Studie die intrathyreoidale Iodkonzentration in beiden Therapiegruppen nur relativ geringfügig änderte, spiegelt die grafische Darstellung des Gesamtiodgehaltes hauptsächlich die Entwicklung des Schilddrüsenvolumens wider (Abb. 13; siehe 4.6.).

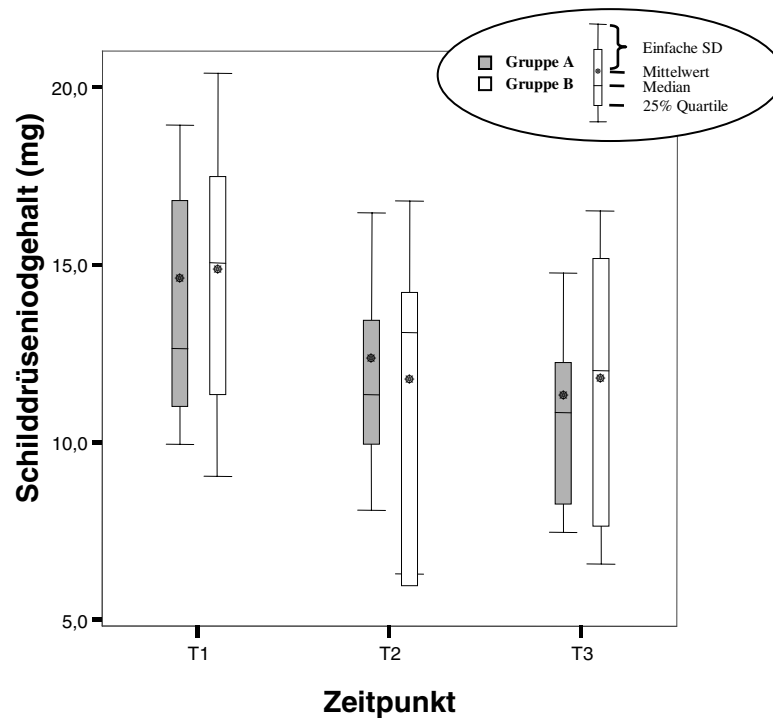


Abb. 17: Entwicklung der Schilddrüseniodgesamtgehalten während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

### 4.8. Iodausscheidung im Spontanurin (UI)

In beiden Gruppen nahm die Iodausscheidung über die ersten drei Monate signifikant zu, nach Absetzen der Medikation in geringerem Umfang - aber dennoch signifikant - wieder ab (Tab. 14; Abb. 18).

Die Zunahme unter Therapie war in Gruppe A stärker ausgeprägt, der Unterschied zum Subkollektiv B nicht signifikant. Über den gesamten Studienzeitraum hinweg nahm die Iodausscheidung in beiden Gruppen zu. Allerdings lag hier nur in Gruppe A eine signifikante Entwicklung vor ( $p=0,042$ ).

Einen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte man jedoch statistisch nicht nachweisen.

Iodausscheidung im Spontanurin ( $\mu\text{g/dl}$ )						
		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	6,67	5,03	6,05	0,286
	<b>Präparat B</b>	22	8,11	5,37	7,30	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	22	25,72	15,03	26,54	0,986
	<b>Präparat B</b>	22	26,99	19,94	25,56	
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	10,24	5,85	9,10	0,872
	<b>Präparat B</b>	20	9,87	5,29	9,66	
<b>In T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	1,45	1,09	1,52	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Präparat B</b>	22	1,13	0,84	1,23	<b>&lt;0,001</b>
<b>In T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,57	1,17	0,86	<b>0,042</b>
	<b>Präparat B</b>	20	0,26	0,64	0,24	0,090
<b>In T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,88	1,04	-0,84	<b>0,016</b>
	<b>Präparat B</b>	20	-0,918	0,69	-0,98	<b>&lt;0,001</b>

Tab. 14: Iodausscheidung im Urin und logarithmierte Differenzen derselben im Verlauf der Studie

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

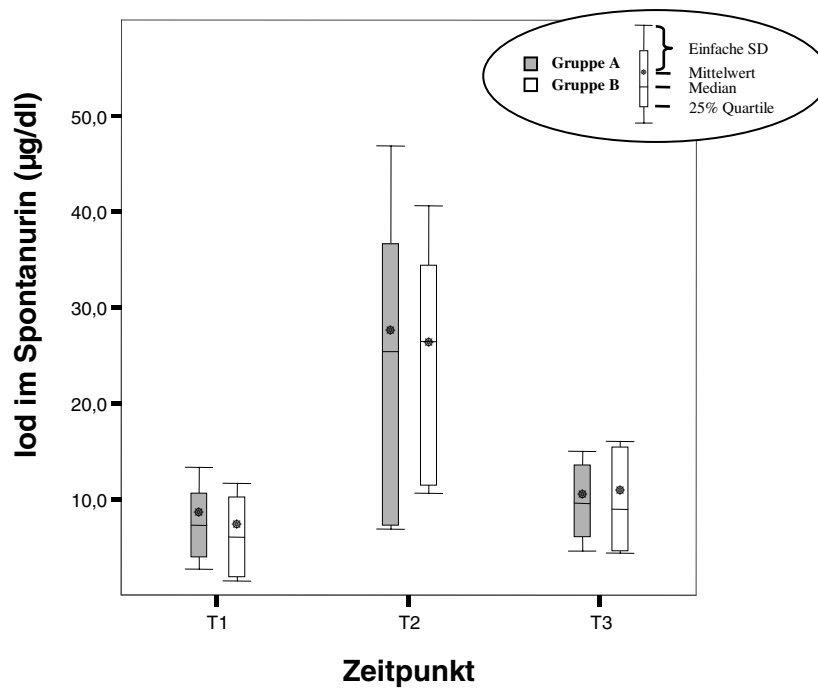


Abb. 18: Entwicklung der Iodausscheidung im Spontanurin während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Iodausscheidung im Spontanurin und der IC ließ sich nicht sichern (Tab. 25; Abb. 19).

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

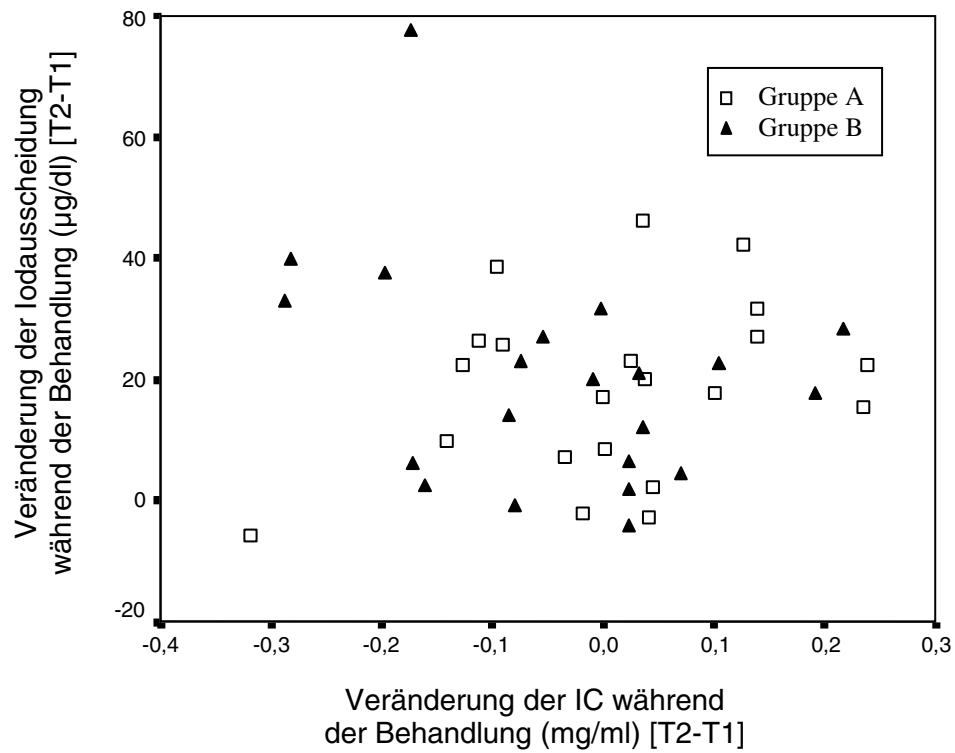


Abb. 19: Korrelation zwischen der Veränderung der Iodausscheidung während der Behandlung und Veränderung der IC während der Behandlung

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

### 4.9. Iodkonzentration im Serum (SI)

In beiden Gruppen war sowohl nach drei Monaten unter Medikation, als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikante Abnahme der Konzentration an freiem Iod im Serum feststellbar. Die Reduktion war unter Präparat A geringer, der Unterschied zu Präparat B aber nicht signifikant (Tab. 15; Abb. 20).

Iodkonzentration im Serum ( $\mu\text{g/dl}$ )						
		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	1,36	0,57	1,27	0,519
	<b>Präparat B</b>	22	1,42	0,40	1,25	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	22	1,12	0,39	1,03	0,714
	<b>Präparat B</b>	22	1,06	0,36	1,02	
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,99	0,36	0,89	0,732
	<b>Präparat B</b>	20	0,93	0,28	0,84	
<b>ln T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	-0,19	0,45	-0,28	<b>0,023</b>
	<b>Präparat B</b>	22	-0,30	0,38	-0,31	<b>0,002</b>
<b>ln T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,33	0,32	-0,40	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Präparat B</b>	20	0,42	0,32	-0,51	<b>&lt;0,001</b>
<b>ln T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,14	0,46	-0,08	0,304
	<b>Präparat B</b>	20	-0,16	0,42	-0,09	0,969

Tab. 15: Iodkonzentration im Serum und logarithmierte Differenzen derselben im Verlauf der Studie

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

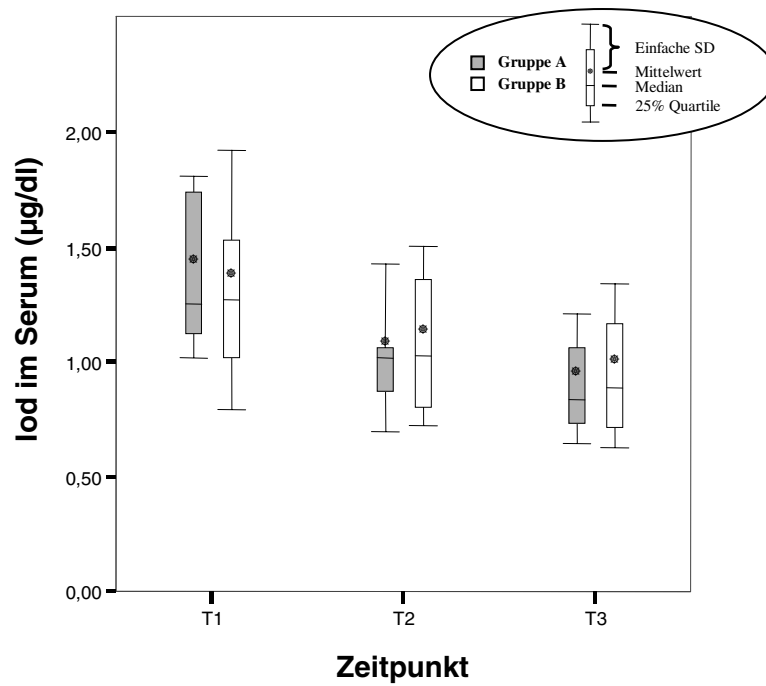


Abb. 20: Entwicklung der Iodkonzentration im Serum während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

### 4.10. Hormonkonzentrationen

#### 4.10.1. Thyroidea Stimulating Hormone (TSH)

In beiden Gruppen sanken die TSH-Basalspiegel im Serum unter Medikation signifikant und stiegen nach Absetzen der Medikation wieder an. Zu Studienabschluss waren die Werte nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert verändert (Abb. 21).

Unter Präparat B lagen die Werte nach drei Monaten signifikant niedriger als unter Präparat A. Der Unterschied in den Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten ist dementsprechend nicht signifikant (Tab. 16).

Dagegen war die Zunahme des basalen TSH nach Absetzen der Medikation unter Präparat B signifikant stärker ausgeprägt als unter Präparat A ( $p=0,025$ ).

Ein subnormaler TSH-Wert mit unter 0,3 mU/l Serum lag in Gruppe A bei 13 Patientinnen (59 %) vor, 10 (45 %) davon waren mit einem TSH von unter 0,1 mU/l TSH-supprimiert. In Kollektiv B unterschritten 17 (77 %) den unteren Normwert für das TSH, 16 davon (73 %) wiesen eine TSH-Suppression von unter 0,1 mU/l auf. Der Unterschied in der Anzahl der TSH-Supprimierten lag mit  $p=0,062$  im Bereich der Signifikanzgrenze.

Nach der Auswaschphase kehrten die TSH-Werte aller mit Präparat A behandelten Patientinnen in den Normbereich zurück. Im Kollektiv B blieb eine Teilnehmerin mit einem TSH-Wert von 0,2 mU/l subnormal. Es waren jedoch keine weiteren laborchemischen oder klinischen Auffälligkeiten festzustellen.

Des Weiteren wurde zur Abschlussuntersuchung bei einer Patientin aus der Gruppe A ein erstmalig mit 0,1 mU/l erniedrigtes TSH beobachtet. Wie auch in der anderen Gruppe gab es auch hier - bis auf eine Erkältung zum Untersuchungszeitpunkt - keine weiteren Besonderheiten seitens der Untersuchungsparameter, so dass von einer normalen Schwankung des TSH ausgegangen werden konnte. Nachkontrollen ergaben unauffällige Messwerte.

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

Thyroidea Stimulating Hormone (mU/ml)						
		N	Mittelwert*	SD*	Median	p-Wert*
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	1,40	0,61	1,2	0,211
	<b>Präparat B</b>	22	1,20	0,67	1,0	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	22	0,30	0,34	0,15	<b>0,040</b>
	<b>Präparat B</b>	22	0,13	0,18	0,05	
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,99	0,39	1,0	0,186
	<b>Präparat B</b>	20	1,27	0,68	1,3	
<b>ln T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	-2,15	1,17	-2,48	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Präparat B</b>	22	-2,69	1,01	-2,96	<b>&lt;0,001</b>
<b>ln T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,41	0,88	-0,12	0,133
	<b>Präparat B</b>	20	-0,04	0,50	-0,05	0,262
<b>ln T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	1,83	1,43	1,87	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Präparat B</b>	20	2,79	1,24	3,23	<b>&lt;0,001</b>

\* Lag der TSH-Wert unterhalb der Nachweisgrenze des Tests (0,03 mU/ml), wurde er für die Berechnung der Stichprobenkennzahlen gleich 0,03 mU/ml gesetzt.

Tab. 16: TSH-Konzentration im Serum und logarithmierte Differenzen derselben im Verlauf der Studie



## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

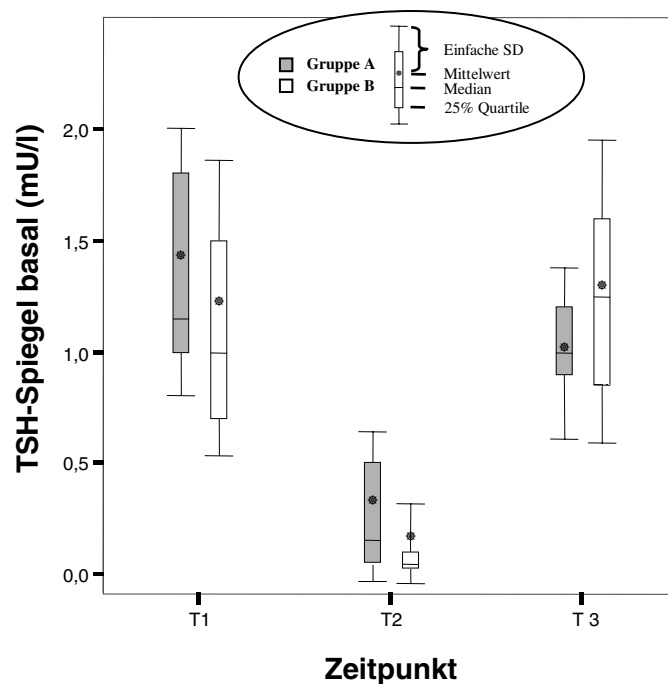


Abb. 21: Entwicklung des basalen Spiegels des TSH im Serum während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

### 4.10.2. Freies Triiodthyronin (FT3)

Die FT3-Werte stiegen in beiden Gruppen signifikant an und sanken nach Absetzen der Medikation wiederum signifikant ab (Abb. 22). Betrachtet man den gesamten Beobachtungszeitraum, so waren die Werte zu Studienende gegenüber den Ausgangswerten nicht signifikant verschieden (Tab. 17). Sowohl der Anstieg, als auch der Abfall waren unter Präparat B stärker ausgeprägt; der Unterschied zu Präparat A war jedoch auf dem Niveau  $\alpha < 0,05$  statistisch nicht signifikant.

Bei einer Patientin ließ sich nach drei Monaten Therapie mit Präparat A eine mit 8,2 pmol/l leicht über die obere Normgrenze von 7,6 pmol/l liegende Konzentration an FT3 im Serum festzustellen. Auch die Konzentration an FT4 bewegte sich mit 28 pmol/l deutlich über dem Normbereich, das TSH war mit weniger als 0,03 mU/l vollständig supprimiert. Die körperliche Untersuchung der subjektiv beschwerdefreien Patientin erbrachte keine weiteren Hinweise auf das Bestehen einer klinisch manifesten Hyperthyreose. Es folgte der Ausschluss der Patientin aus der Studie, regelmäßige nachfolgende Kontrollen der In-vitro-Parameter zeigten eine Normalisierung der Stoffwechsellage (s. Kap 4.3.).

In der Untersuchung zu Studienabschluss fanden sich in dem Kollektiv B zwei Teilnehmerinnen mit FT3-Werten knapp unter der Norm (3,1 bzw. 3,2 pmol/l) bei sonst

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

normalen Laborwerten und unauffälliger Klinik. Auch hier war eine medikamentöse Intervention nicht von Nöten.

Freies Triiodthyronin (pmol/l)						
		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	4,54	0,49	4,4	0,466
	<b>Präparat B</b>	22	4,62	0,54	4,7	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	22	5,35	0,98	5,1	0,254
	<b>Präparat B</b>	22	5,64	0,99	5,5	
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	4,52	0,62	4,6	0,742
	<b>Präparat B</b>	20	4,41	0,59	4,4	
<b>T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	0,81	1,11	0,7	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Präparat B</b>	22	1,02	1,07	1,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,00	0,61	-0,1	0,925
	<b>Präparat B</b>	20	-0,13	0,65	-0,1	0,413
<b>T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,85	1,21	-0,6	<b>0,001</b>
	<b>Präparat B</b>	20	-1,24	1,02	-1,0	<b>&lt;0,001</b>

Tab. 17: FT3-Konzentration im Serum und Differenzen derselben im Verlauf der Studie

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

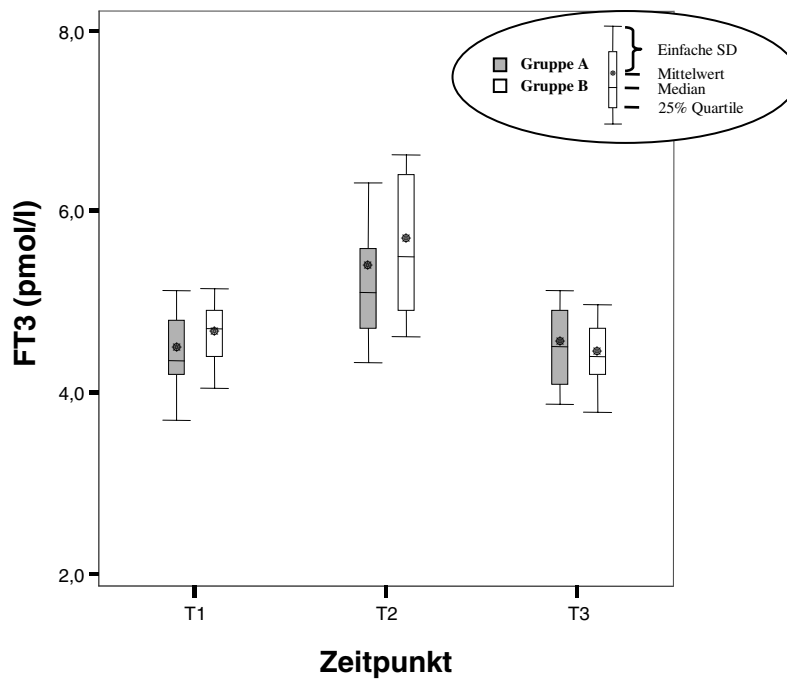


Abb. 22: Entwicklung der Konzentration von freiem Triiodthyronin während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

### 4.10.3. Freies Thyroxin (FT4)

Der Verlauf der FT4-Werte glich in beiden Gruppen weitgehend dem der FT3-Werte. Jedoch kehrte die mittlere Thyroxin-Konzentration im Serum nach sechs Monaten noch nicht völlig zu den Ausgangswerten zurück (Abb. 23). Von statistischer Signifikanz war diese Entwicklung ebenso wie der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch nicht (Tab. 18).

Freies Thyroxin (pmol/l)						
		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	15,00	2,89	14,7	0,885
	<b>Präparat B</b>	22	14,86	2,37	15,1	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	22	20,5	3,1	21,1	-
	<b>Präparat B</b>	22	22,0	4,9	21,9	-
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	16,3	3,8	15,2	-
	<b>Präparat B</b>	20	15,7	2,7	15,4	-
<b>T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	5,5	3,6	5,4	<0,001
	<b>Präparat B</b>	22	7,2	4,4	6,2	<0,001
<b>T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	1,4	3,2	1,7	0,101
	<b>Präparat B</b>	20	1,1	2,6	0,1	0,213
<b>T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	-4,4	4,6	-3,7	<0,001
	<b>Präparat B</b>	20	-6,2	5,6	-6,2	<0,001

Tab. 18: FT4-Konzentration im Serum und Differenzen derselben im Verlauf der Studie

# 4. Ergebnisse im Studienverlauf

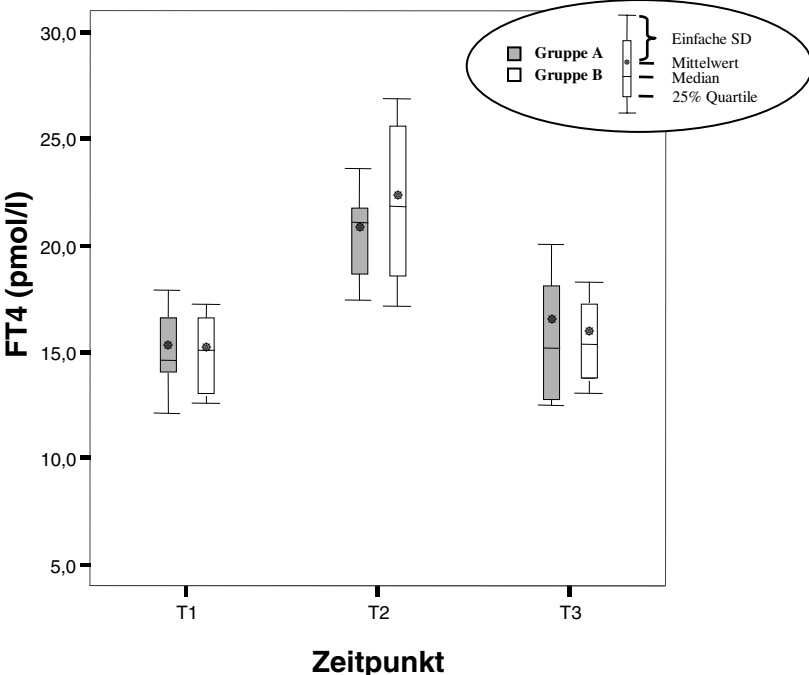


Abb. 23: Entwicklung der Konzentration von freiem Thyroxin im Serum während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

### *4.11. Thyreoglobulin im Serum*

Bei der Bestimmung der Thyreoglobulinkonzentration im Serum (TG) lag in allen Fällen eine ausreichende Wiederfindung von 70 bis 130 % vor. So konnten alle Werte in die Auswertung eingehen. Die Verläufe der Thyreoglobulinkonzentrationen, wie auch die Werte an sich, variierten sehr stark (Abb. 24).

Unter Therapie nahm die mittlere TG-Konzentration bei Präparat A leicht ab, während sie unter Präparat B zunahm. Für Präparat B war diese Veränderung nicht signifikant. Die Reduktion unter Präparat A lag mit  $p = 0,059$  knapp im nicht signifikanten Bereich.

Dagegen erhöhte sich die mittlere TG-Konzentration in Gruppe B über die gesamte Studiendauer signifikant ( $p=0,032$ ). Bei Präparat A war zwar in diesem Zeitraum auch ein Anstieg der TG-Konzentration nachweisbar, aber statistisch nicht zu sichern. Auch für den Unterschied der Therapiegruppen ergab sich keine Signifikanz (Tab. 19).

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

Thyreoglobulin im Serum (ng/ml)						
	N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert	
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	19,70	16,35	15,0	1,000
	<b>Präparat B</b>	22	21,14	20,29	11	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	22	17,2	16,9	8,6	0,669
	<b>Präparat B</b>	22	22,9	27,3	16,0	
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	22,1	25,8	17,0	0,383
	<b>Präparat B</b>	20	29,8	28,1	17,5	
<b>ln T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	-0,21	0,57	-0,13	0,059
	<b>Präparat B</b>	22	-0,08	0,64	0,21	0,539
<b>ln T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	-0,03	0,83	0,23	0,603
	<b>Präparat B</b>	20	0,28	0,49	0,36	<b>0,007</b> 0,355
<b>ln T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,18	0,96	0,48	0,179
	<b>Präparat B</b>	20	0,38	0,61	0,42	<b>0,007</b> 0,826

Tab. 19: TG-Konzentration im Serum und logarithmierte Differenzen derselben im Verlauf der Studie

## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

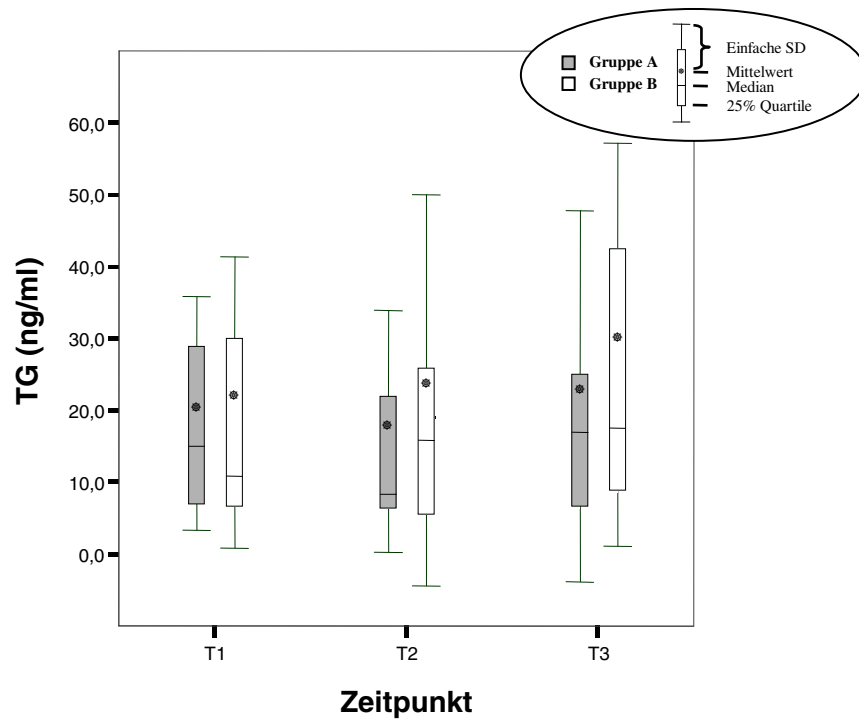


Abb. 24: Entwicklung der Konzentration von freiem Thyreoglobulin im Serum während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen



## 4. Ergebnisse im Studienverlauf

---

### *4.12. Schilddrüsen-Antikörper*

Die Antikörperkonzentrationen im Serum wiesen in beiden Gruppen eine erhebliche Schwankungsbreite mit rechtsschiefer Verteilung auf.

Über die Dauer der Studie hinweg war in Kollektiv A ein statistisch bedeutsamer Anstieg der beiden Parameter zu verzeichnen. Im Gegensatz hierzu blieben die Konzentrationen in Gruppe B unter Therapie konstant bzw. fielen sogar ab, um nach der Behandlung signifikant wieder anzusteigen (Abb. 25 + 26). Gruppenunterschiede waren jedoch nicht feststellbar (Tab. 20 + 21). Die medianen Antikörperkonzentrationen zu Studienende bewegten sich in beiden Gruppen über denen zu Studienbeginn.

Betrachtet man die Häufigkeit einer erstmalig erhöhten Antikörperkonzentration ( $> 100$  IU/l) in den beiden Kollektiven, so spiegelt sich hier andeutungsweise die am Konzentrationsverlauf gemachte Beobachtung wieder, ohne jedoch statistisch greifbar zu werden. Zu einem TPO-Antikörperanstieg über die Norm kam es lediglich einmal unter Therapie in Gruppe A. Oberhalb des Referenzbereiches gelegene TG-Antikörperkonzentrationen ließen sich erstmals nach Behandlung in Kollektiv A dreimal und in B zweimal feststellen, zusätzlich überschritten vier Patientinnen aus Gruppe B die Normgrenze während der Nachbeobachtungsphase.

In keinem Fall sanken Antikörperwerte wieder unter den Grenzwert ab. Die anderen Messparameter und die Klinik ergaben bei keiner der Patientinnen Hinweise auf das Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis.

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

TPO-Antikörper (IU/l)						
		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	20,1	33,4	8,0	0,663
	<b>Präparat B</b>	22	57,4	213,5	8,0	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	22	27,2	41,7	10,5	0,442
	<b>Präparat B</b>	21	24,7	60,3	9,0	
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	50,7	131,5	14,0	0,638
	<b>Präparat B</b>	20	34,7	85,0	14,0	
<b>ln T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	0,28	1,25	0,09	0,289
	<b>Präparat B</b>	21	-0,21	1,18	-0,29	0,266
<b>ln T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,70	0,97	0,97	<b>0,007</b>
	<b>Präparat B</b>	20	0,23	1,08	0,32	0,341
<b>ln T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	0,44	1,26	0,45	0,143
	<b>Präparat B</b>	20	0,49	0,85	0,20	<b>0,028</b>

Tab. 20: Titer der TPO-Antikörper im Serum und logarithmierte Differenzen derselben im Verlauf der Studie

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

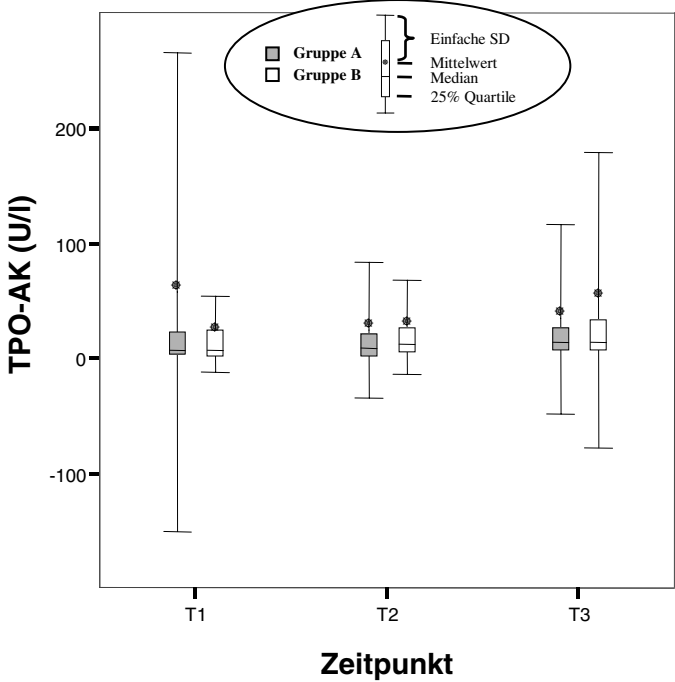


Abb. 25: Entwicklung der TPO-Antikörpertiter während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

TG-Antikörper (IU/l)						
		N	Mittelwert	SD	Median	p-Wert
<b>T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	77,2	131,7	36,5	0,760
	<b>Präparat B</b>	22	77,8	149,3	32,5	
<b>T2</b>	<b>Präparat A</b>	22	82,3	136,1	23,5	0,287
	<b>Präparat B</b>	21	38,1	42,3	28,0	
<b>T3</b>	<b>Präparat A</b>	21	101,5	110,2	59,0	0,315
	<b>Präparat B</b>	20	78,0	78,6	52,0	
<b>ln T2-T1</b>	<b>Präparat A</b>	22	0,18	1,77	0,21	0,601
	<b>Präparat B</b>	21	-0,56	2,00	-0,20	0,198
<b>ln T3-T1</b>	<b>Präparat A</b>	21	1,12	1,77	0,87	<b>0,010</b>
	<b>Präparat B</b>	20	0,37	1,46	0,66	0,243
<b>ln T3-T2</b>	<b>Präparat A</b>	21	1,01	1,63	0,93	<b>0,016</b>
	<b>Präparat B</b>	20	1,08	1,98	0,63	<b>0,007</b>

Tab. 21: Titer der TG-Antikörper im Serum und logarithmierte Differenzen derselben im Verlauf der Studie

#### 4. Ergebnisse im Studienverlauf

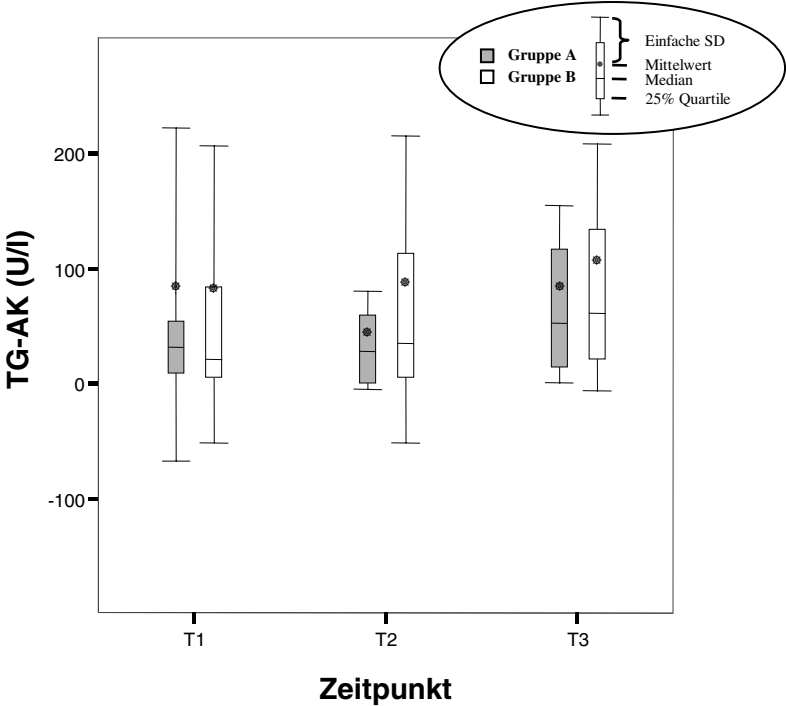


Abb. 26: Entwicklung der TG-Antikörpertiter während des Studienzeitraumes in den beiden Gruppen

### 5. Diskussion

#### 5.1. Eingangsuntersuchung

Zunächst sollen die Daten der ersten Studienuntersuchung diskutiert und hierbei insbesondere auch Unterschiede und Übereinstimmungen zu einem Normal- bzw. Nicht-Strumakollektiv hervorgehoben werden. Dieses Normalkollektiv von 50 Personen, welches eine zufällige Bevölkerungsstichprobe in der Altersklasse 20 – 40 Jahre aus Unterfranken repräsentiert, enthielt 9 Strumapatientinnen und wurde in analoger Weise von Ott-Tiemann an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg in den Jahren 1997/98 untersucht (66). Bis auf das Vorhandensein einer Struma galten für diese ebenfalls mittels Röntgenfluoreszenzanalyse Untersuchten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass diese neun Strumapatientinnen aus Ott-Tiemanns Normalkollektiv ebenfalls in diese Studie eingeschlossen wurden.

Um die Ergebnisse dieser Untersuchung adäquat deuten zu können, ist es nötig, die Anfangsvoraussetzungen zu kennen. Deshalb sollen in der Diskussion der Eingangsuntersuchung vorrangig die Gemeinsamkeiten und Unterschiede des Studienkollektivs zu dem Nicht-Struma Kollektiv von Ott-Tiemann und den Kollektiven anderer Therapiestudien herausgearbeitet werden.

##### 5.1.1. Allgemeine Untersuchung

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 25,2 Jahre und unterschied sich damit nicht wesentlich von dem im Normalkollektiv mit 24,7 Jahren und dem Nicht-Struma-Kollektiv mit 24,4 Jahren (66). Die Werte von Größe, Gewicht und BMI zeigten keine über die Maßen vom Normalen abweichenden Werte. Mit einer BMI-Spannweite von 18 – 28,7 kg/m<sup>2</sup> war keine der Patientinnen deutlich über- bzw. untergewichtig. Anamnestische und körperliche Hinweise auf eine Hyperthyreose, wie Haarausfall, Nervosität, bzw. Tachykardie > 90 1/min oder Hypertension fanden sich nicht.

Obwohl 84,1 % der Untersuchten Vorerkrankungen angaben, stellte keine ein Ausschlusskriterium für die Studie dar (siehe 2.1.2.).

## 5. Diskussion

---

### 5.1.2. Schilddrüsenvolumen

Das sonografisch ermittelte Schilddrüsenvolumen lag im Mittel bei 22,3 ml und wies eine rechtsschiefe Verteilung mit einem Maximalwert von 40,5 ml auf. Damit hatte das Studienkollektiv im Schnitt ein wesentlich kleineres Volumen als das Patientengut anderer Therapiestudien (13, 16, 23, 29, 42, 49, 50, 65, 71, 85, 89, 92). Wie aus Tab. 23 (Kap. 5.2.2.) ersichtlich, schwankte das Ausgangsvolumen meist zwischen 35 und 45 ml. Lediglich Hotze et al. (33) und Leisner (53) behandelten ähnlich kleine Strumen. Berücksichtigt werden sollte auch, dass in den meisten Studien sowohl Männer als auch Frauen mit unterschiedlicher Volumenverteilung behandelt wurden und der obere Normwert für das Schilddrüsenvolumen bei Männern 25 ml beträgt. Dies wirft bei vielen Studien das Problem des Strumagrenzwertes auf, weil man aus Gründen der statistischen Vergleichbarkeit einen Grenzwert, meist 25 ml, für zwei verschiedene Kollektive, das männliche und das weibliche, heranzieht.

### 5.1.3. Intrathyreoidale Iodkonzentration (IC)

Die intrathyreoidale Iodkonzentration (IC) lag im Mittel bei 0,665 mg/ml Schilddrüsenewebe, wies jedoch eine erhebliche Streuung mit einer Standardabweichung von 0,248 mg/ml auf. Erstaunlicherweise bestand zu dem Nicht-Struma-Kollektiv von Ott-Tiemann (66) mit einem Mittelwert von 0,674 mg/ml ( $\pm 0,299$  mg/ml) kein großer Unterschied. Diese Ergebnisse stehen im deutlichen Kontrast zu denen anderer Studien (Tab. 22).

## 5. Diskussion

Autor/Jahr	Untersuchungsort	Methode	IC (mg/ml)	
			Normalkollektiv (n)	Strumen (n)
Ermans 1968 (12)	Belgien	Chromatografie	0,620 (9)	-
Fisher & Oddie 1969 (15)	USA	Chromatografie	1,03 (8)	-
Imamura 1979 (35)	Japan	RFA	w 0,67±0,03 (14) m 0,40±0,25 (16)	0,3-1,5
Jonckheer 1983 (37)	Belgien	RFA	0,3±0,1 (10)	-
Joseph 1986 (38)	Deutschland / Marburg	quant. CT	0,37±0,0	0,27±0,04
Kreisig et al. 1992 (50)	Deutschland	Grauskalen-Ultraschall	-	0,44±0,06 (14)
Leisner 1985 (54)	Deutschland / München	RFA	0,370±0,08 (49)	0,290±0,110 (65)
Ott-Tiemann 1998 (66)	Deutschland / Würzburg	RFA	(o. Struma) 0,665±0,274 (41)	-
Reiners 1995 (76)	Deutschland / Essen	RFA	0,325±134 (149)	diffus:0,21±0,13 (44) knotig: 0,26±0,15 (60)
Reinwein 1976 (79)	Deutschland / Essen	Chem. Analyse	-	0,112±0,014 (35)
Saller 1992 (85)	Deutschland	RFA	-	0,35±0,14 (12)
Eigene Daten	Deutschland / Würzburg	RFA	-	0,666±0,248 (44)

Tab. 22: Aufstellung der Messergebnisse für die IC anderer Arbeitsgruppen

Bei der Interpretation ist zu beachten, dass es sich bei dem Iodgehalt der Schilddrüse (IC) nicht um eine fixe Größe handelt, sondern um einen Parameter, der sich in ständigem Fluss befindet und von zahlreichen endogenen und exogenen Faktoren beeinflusst wird.

Die normale IC beträgt hier in Regionen ohne Iodmangel wie Japan oder den USA circa 0,6 – 1,0 mg/ml, in Deutschland als Iodmangelgebiet mit 0,3 – 0,4 mg/ml deutlich weniger. Bei Strumen liegt er deutlich darunter; in Deutschland bei etwa 0,1 – 0,35 mg/ml (siehe Tab. 22). Sowohl die Messwerte von Ott-Tiemann (66) für das Nicht-Struma-Kollektiv, als auch die eigenen für ein Kollektiv von Strumapatientinnen, bewegen sich auffällig über den zuvor in Deutschland gemessenen Werten.



## 5. Diskussion

---

Ein Grund hierfür mag die Altersstruktur der Studienpatientinnen sein. Wie Leisner bereits 1985 (53) feststellte, nimmt der intrathyreoidale Iodgehalt in Strumen mit zunehmendem Alter ab. Er bestimmte damals den Wert für Referenzpersonen mit normal großen Schilddrüsen (mittleres Alter: 25,2 Jahre) mit  $0,370 \pm 0,08$  mg/ml und für Strumen (mittleres Alter: 38,5 Jahre) mit  $0,290 \pm 0,110$  mg/ml, stellte jedoch auch noch einen signifikanten Unterschied zwischen über 50-jährigen und unter 40-jährigen Strumapatienten fest. Dies bedeutet, dass sich in einem jungen Strumakollektiv, wie dem dieser Studie mit 25,2 Jahren, die IC durchaus der IC des Referenzkollektivs nahe kommen kann.

Bei der Interpretation des Iodgehaltes der Schilddrüse ist also immer auch das Alter des Kollektivs zu berücksichtigen. Bei Reinwein et al. (79), die eine mittlere IC von  $0,112 \pm 0,014$  mg/ml ermittelten, lag das Durchschnittsalter bei 48,5 Jahren.

Reiners et al. (76) bestätigten 1995 die von Leisner gemachte Beobachtung. Auch hier lag das mittlere Alter des Strumakollektivs mit 44,5 Jahren mehr als 13 Jahre über dem des Referenzkollektivs mit 31,7 Jahren und der Struma-IC-Wert von 0,21- 0,26 deutlich unter dem Referenzwert von 0,33 mg/ml.

Im Studienkollektiv ließ sich die Altersabhängigkeit der IC wohl aufgrund des schmalen Altersspektrums von nur 20 bis 36 Jahren nicht belegen (siehe Kapitel 3.4.).

Ein weiterer Grund für die von Reiners mit einem fast baugleichen Gerät gemessenen sehr niedrigen IC-Werte liegt in einem systematischen Fehler des Essener RFA-Gerätes, das, wie sich im Nachhinein herausstellte, um den Faktor 1,8 zu niedrige Werte lieferte (76).

Zudem fand sich eine eindeutige Abhängigkeit der IC vom Schilddrüsenvolumen.

Sehr große Schilddrüsen mit 60 ml Volumen enthielten pro Milliliter mit 0,1 mg im Schnitt wesentlich weniger Iod als kleine um 20 ml Volumen mit 0,25 mg/ml. Das Schilddrüsenvolumen der Studienteilnehmerinnen variierte jedoch lediglich zwischen 18,1 und 40,5 ml. Wie bereits oben erwähnt, fehlten in unserem Kollektiv sehr große Schilddrüsen, im Gegensatz zu den in Tab. 22 erwähnten Strumakollektiven. So maßen bei Reiners die Strumen im Schnitt 34,6 ml (99), bei Saller et al. 36 ml (85), also deutlich mehr als in dieser Studie.

## 5. Diskussion

---

Bei relativ geringer Schwankungsbreite des Schilddrüsenvolumens im Patientengut ließ sich ein signifikant häufigeres Zusammentreffen von größeren Schilddrüsen mit einer niedrigen IC knapp nicht bestätigen (Kap. 3.4.).

### 5.1.4. Gesamtiodgehalt der Schilddrüse

Der Schilddrüseniodgesamtgehalt errechnete sich aus dem sonografischen Schilddrüsenvolumen multipliziert mit der IC. Vor allem aufgrund der großen Schwankungsbreite der IC streute dieser Parameter sehr stark um den Mittelwert von 14,6 mg. Der von Ott-Tiemann (66) ermittelte Wert liegt mit  $9,3 \pm 4,5$  wegen der geringeren Schilddrüsengröße bei nur wenig höherer IC deutlich niedriger. In der Literatur finden sich zu dem Gesamtiodgehalt nur wenige und zum Teil widersprüchliche Angaben. So bestimmten Jonckeer et al. (37) in einem Kollektiv von „Normalpatienten“, welches allerdings auch Strumen enthielt, einen mittleren Gesamtiodgehalt mit  $6,6 \pm 2,6$  mg. Bei Palmer (68) hingegen lag der Gesamtiodgehalt mit  $6,7 \pm 2,1$  mg für Strumapatienten in der gleichen Größenordnung. Die Interpretation der Messergebnisse ist aufgrund der unklaren Datenlage nur sehr eingeschränkt möglich.

### 5.1.5. Iodausscheidung im Spontanurin (UI)

Durch die Bestimmung der Iodausscheidung im Spontanurin sollte eine übermäßige Iodexposition der eigenen Studienteilnehmerinnen vor Studienbeginn ausgeschlossen (siehe Kapitel 2.1.2.) und der Verlauf der Therapie überwacht werden. Dabei wurde der diureseunabhängigere Iod-Kreatininquotient zum Ausschluss einer Iodkontamination nur zur Aufnahmeuntersuchung gebildet. Entsprechend erfolgte eine Bestimmung des Urin-Kreatininwertes nur einmal zu Studienanfang.

Im weiteren Studienverlauf ging es nicht mehr um die Überprüfung von Ausschlusskriterien; deshalb wurde später nur noch die Iodmenge pro Volumeneinheit Urin betrachtet.

Im Mittel lag im Studienkollektiv mit Iod-Kreatininquotienten von  $81,4 \mu\text{g/g}$  ein Iodmangel I. Grades laut WHO vor, bei einem durchschnittlichen Uriniodgehalt von  $7,39 \mu\text{g/dl}$ . Damit war die Iodversorgung der Strumapatientinnen schlechter, als die des

## 5. Diskussion

---

Nicht-Struma-Kollektivs von Ott-Tiemann (66) mit 103,8 µg/g Kreatinin. Epidemiologische Daten vom Alter her vergleichbarer deutscher normaler Referenzkollektive (29, 62, 63) der Jahre 1992 bis 1996 liefern ähnliche Werte wie die des Studienkollektives. Jüngere Daten wie die von Ott-Tiemann (66) oder Willgerodt (103) aus dem Jahre 1997 spiegeln die verbesserte Iodversorgung der Bevölkerung wieder. Die von Förster et al. 1998 (16) und Ugur et al. (99) in ihren Strumakollektiven gemessenen Werte bewegen sich in etwa in der gleichen Höhe, wie die der Studienpatientinnen - sehr im Gegensatz zu den 1985 von Hintze et al. bestimmten extrem niedrigen Zahlen (30).

Insgesamt ist demzufolge von einer absoluten (nach WHO-Kriterien) und einer relativen Minderversorgung der Studienteilnehmerinnen mit Iod im Verhältnis zur altersgleichen Normalbevölkerung auszugehen.

Betrachtet man die Iodausscheidung der einzelnen Patientinnen so lag bei Zweien ein Iodmangel III. Grades vor, während 14 ausreichend versorgt schienen. Bei der Deutung ist zu beachten, dass es sich um Messungen im Spontanurin handelt, die nur einen kurzen Zeitabschnitt abdecken und von Tag zu Tag stark schwanken können. Deshalb ist es hier sinnvoller, die Kenngrößen eines Kollektivs zu interpretieren als die individuellen Werte.

Die etwas genauere 24-Stunden-Urin-Iodbestimmung wurde, wie in den meisten bisherigen Vergleichsstudien auch, wegen der schlechten Praktikabilität nicht durchgeführt.

Betrachtet man die nicht kreatininkorrigierten Werte der Iodausscheidung im Spontanurin, so ergibt sich ein ähnliches Bild. Hierbei finden die ebenfalls von der WHO (102) publizierten, nur auf Kollektive anwendbaren, Interventionsschwellen Anwendung. Von einem Iodmangel wird hier ab einem Iodgehalt von im Median 100 µg/l (10 µg/dl) ausgegangen, bis 50 µg/l (5 µg/dl) liegt ein leichtes, bis 20 µg/l (2 µg/dl) ein mittleres und darunter ein schweres Ioddefizit vor. Die Iodausscheidung im Spontanurin in den beiden Studienkollektiven entsprach demzufolge einem leichten Iodmangel.

Eine Zielsetzung dieser Studie war es, die Iodausscheidung mit der intrathyreoidalen Iodkonzentration zu korrelieren. Es konnte jedoch sowohl für den Iod-Kreatininquotienten, als auch für die Iodkonzentration im Urin kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Diese Beobachtung machte auch Ott-Tiemann in ihrem Nicht-Struma-Kollektiv (66). Im Gegensatz hierzu zeichnete sich bei Ugur (99) ein linearer, signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Größen ab.

## 5. Diskussion

---

Bei der Interpretation gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass in sein Kollektiv von euthyreoten Strumen auch knotig veränderte Schilddrüsen eingeschlossen wurden; außerdem war die IC seiner Patienten bei vergleichbarer Iodversorgung (gemessen an der Iodausscheidung im Spontanurin/g Kreatinin) deutlich geringer, als in der eigenen Studie.

### 5.1.6. Iodkonzentration im Serum (SI)

Die Bestimmung des freien Iods im Serum wird im Gegensatz zur Iodausscheidung im Spontanurin nicht in der Routine-Schilddrüsendiagnostik durchgeführt. Für das Verständnis des Iodstoffwechsels und der Pathophysiologie der Struma ist jedoch die Erfassung des anorganisch im Serum vorhandenen Iods erforderlich. Für die Iodmangelstruma gilt ein Zusammentreffen von niedrigem Serumiod- und niedrigem Uriniodspiegel sowie normaler Konzentrationen von Plasma-Protein-gebundenem radioaktivem und chemischen Iods und erhöhtem thyreoidalen Uptake von radioaktivem Iod als charakteristisch und kommt bei keiner anderen Schilddrüsenerkrankung in dieser Konstellation vor (48). Aufgrund technischer Schwierigkeiten und der Notwendigkeit der Entnahme einer Blutprobe liegen nur wenige Untersuchungen zu diesem Parameter vor. Der eigene Messwert ist mit 1,39 µg/dl deutlich höher als die zuvor in Iodmangelkollektiven gemessenen Konzentrationen (48, 57, 73).

### 5.1.7. Hormonkonzentrationen

Die Konzentration an freien Schilddrüsenhormonen FT3 und FT4 lag bei fast allen Studienpatientinnen im Normalbereich. Lediglich zwei unterschritten die Normwerte geringfügig ohne jedoch objektivierbare klinische oder weitere laborchemische Zeichen einer Schilddrüsenunterfunktion aufzuweisen.

Die Mittelwerte unterschieden sich nur minimal von denen von Ott-Tiemann am Nicht-Struma-Kollektiv gemessenen (66).

Über die Regulation der Iodaufnahme in die Schilddrüsenzelle beeinflusst das TSH eine der wichtigsten Zielgrößen der Studie, die IC. Aus diesem Grunde ist das Verhalten der Konzentrationen des basalen TSH im Serum von nicht unerheblicher Bedeutung.

## 5. Diskussion

---

Wie zuvor bereits erwähnt, fördert ein hoher TSH-Spiegel die Aufnahme von Iodid in die Zelle, während sich niedrige TSH-Werte über eine Hemmung des Iodtransports negativ auf den Iodgehalt der Schilddrüse auswirken (19).

Im Studienkollektiv ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der IC und den TSH-Werten. Dies kann zum einen durch die sämtlich im Normbereich liegenden TSH-Konzentrationen bedingt sein, zum anderen ist zu vermuten, dass es noch andere Einflussgrößen gibt, die die IC beeinflussen. Die Tatsache, dass keine überhöhten TSH-Werte gemessen wurden, steht im Einklang mit zahlreichen anderen Studien (33, 71).

### 5.1.8. Thyreoglobulin (TG)

Beim Thyreoglobulin handelt es sich um ein Protein, das vorwiegend intrathyreoidal vorkommt. Es dient als Speicherform für das T3 und T4 im Lumen der Schilddrüsenfollikel. Physiologischerweise findet es sich nur in geringen Mengen in der Blutbahn, wohin es über Sekretion durch Thyreozyten oder durch die Schädigung von Schilddrüsenfollikeln gelangt (6).

In der Routine wird dieser Parameter seit langem bei der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms als wichtigster Tumormarker bestimmt; als Indikator für den Untergang von Thyreozyten leistet er in der Diagnostik von benignen Schilddrüsenerkrankungen ebenfalls gewisse Dienste. Eine Iodmangelstruma geht oft mit erhöhten TG-Werten im Serum einher, wobei wiederum multinodöse Strumen höhere Werte aufweisen als diffuse oder uninodöse (14, 18, 43, 74, 87). Aufgrund seiner geringen Spezifität, der Überlegenheit der Sonografie und seiner hohen Schwankungsbreite – sowohl interindividuell als auch im Verlauf - gehört dieser Parameter nicht zur Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle der endemischen, diffusen Struma. In klinischen Studien zur Strumatherapie, die ganze Kollektive betrachten, hat die Bestimmung dieses Messwertes aufgrund seiner Aussagekraft über Veränderungen in Morphologie der Thyreozyten jedoch durchaus ihre Berechtigung (18).

## 5. Diskussion

---

Im Studienkollektiv schwankte der Wert erwartungsgemäß stark um den Mittelwert 20,4 ng/ml. Es handelte sich dabei um eine rechtsschiefe Verteilung mit einem Median bei 12,0 ng/ml. Die stets normale Wiederfindung macht eine Störung der Messungen durch Interferenz mit Autoantikörpern unwahrscheinlich.

Verglichen mit dem Nicht-Struma-Kollektiv von Ott-Tiemann (66), das einen Mittelwert von  $10,2 \pm 8,8$  ng/ml, ebenfalls mit rechtsschiefer Verteilung, aufwies, lagen somit die eigenen Ergebnisse - wie erwartet - höher.

Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen bei der Untersuchung von Strumakollektiven fallen die gemessenen Werte jedoch eher gering aus (14, 18, 33, 87). Schaede-Candinas et al. (87), Hotze et al. (33) und Feldt-Rasmussen et al. (14) bestimmten mittlere TG-Konzentrationen von 30 bis 50 ng/ml, bei Gärtner (18) lag der Median bei 42 ng/ml. Die Diskrepanz zwischen diesen und den eigenen Ergebnissen ist wohl am ehesten mit der unterschiedlichen Strumagröße zu erklären. Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei dem Studienkollektiv um Patientinnen mit vergleichsweise kleinen Strumen. Das mittlere Volumen der oben erwähnten Strumakollektive bewegte sich jedoch größtenteils deutlich über dem eigenen. Entsprechend höher fielen auch die TG-Werte aus.

### 5.1.9. Schilddrüsen-Antikörper

Die Prävalenz erhöhter Antikörpertiter gegen Schilddrüsenantigene (TPO- und TG-AK) bewegte sich mit 5 % respektive 11 % im Rahmen der publizierten Daten für Patientenkollektive mit endemischer Struma und mit normalgroßen Schilddrüsen (104). Die Häufigkeit erhöhter Titer lag hier bei mehr als 10 % bzw. etwa 10 %. Paradoxe Weise ist die Prävalenz erhöhter Thyreoglobulinantikörper im Nicht-Strumakollektiv von Ott-Tiemann (66) mit 24 % deutlich höher als im eigenen; die Häufigkeit erhöhter TPO-Antikörper lag mit 5 % gleich hoch. Ob es sich hierbei um eine zufällige Beobachtung handelt, oder ob es eine kausale Begründung dafür gibt, ist unklar.

## 5. Diskussion

---

### 5.2. Untersuchungsergebnisse im Studienverlauf

#### 5.2.1. Intrathyreoidale Iodkonzentration (IC)

Die intrathyreoidale Iodkonzentration war eine der Hauptzielgrößen dieser Studie. Entsprechend galt ihrem Verlauf in den beiden Therapiegruppen größtes Interesse.

Um einen dauerhaften Effekt zu erreichen, ist es aus pathophysiologischen Gründen (s.o.) wünschenswert, nicht nur die Strumagröße zu reduzieren, sondern den intrathyreoidalen Iodmangel als Auslöser für die Schilddrüsenvergrößerung zu beseitigen.

Unter diesem Gesichtspunkt finden in der Therapie der Iodmangelstruma in der Regel nur noch Iodid- beziehungsweise Iodid-/Levothyroxin-Kombinationspräparate Anwendung. Dabei tendiert man bei Jugendlichen und Kindern eher zu der alleinigen Iodidbehandlung, während bei Erwachsenen auch mit Kombinationspräparaten therapiert wird. Die alleinige Therapie der erwachsenen Struma mit hohen Gaben von Iodid ist trotz nachgewiesener guter Reduktion der Strumagröße und der Erhöhung des Iodgehaltes (37, 50, 54, 65, 85) aufgrund möglicher zytotoxischer Effekte (60, 88, 100) und der Auslösung von Autoimmunthyreopathien (49, 96) in der Diskussion. Die früher übliche Behandlung mit reinem Levothyroxin wurde ebenfalls verlassen, nachdem Leisner et al. (54) eine Iodverarmung der Schilddrüse unter Therapie feststellten und im Tiermodell kein positiver Effekt auf die Hyperplasie der Thyreozyten nachweisbar war (88). Zu dem optimalen Wirkstoffverhältnis bei der Behandlungsform mit Kombinationspräparaten lagen lange Zeit keine genaueren Untersuchungen am Menschen vor. Am Mausmodell stellte sich die Kombination einer mittleren Iodiddosis mit Levothyroxin als am vorteilhaftesten in Bezug auf Reduktion von Hyperplasie und Hypertrophie der Thyreozyten sowie den intrathyreoidalen Iodgehalt heraus (59, 88). Laut bisher unveröffentlichten jüngeren Studien am xenotransplantierten Mausmodell liegt hier das optimale Levothyroxin-/Iodidverhältnis bei 1:2 (90). Nachdem über Jahre in Deutschland nur ein Präparat mit dem Wirkstoffverhältnis 1:1 zugelassen war, stehen seit einiger Zeit auch Kombinations-therapeutika mit unterschiedlichem Schilddrüsenhormongehalt zur Verfügung. Sie fanden in einer Studie von Förster et al. Anwendung (16), die individuell dosiertes Levothyroxin plus 150 µg Iodid mit 100 µg Levothyroxin plus 100 µg Iodid verglich.

## 5. Diskussion

---

Im Gegensatz zu dieser Studie sollte in der eigenen die Wirksamkeit einer fixen Kombination von 75 µg Levothyroxin mit 150 µg Iodid im Vergleich zu 100 µg Levothyroxin plus 100 µg Iodid überprüft werden.

Besonderes Augenmerk galt hierbei der intrathyreoidalen Iodkonzentration als wichtigstem pathogenetischen Korrelat für die Entstehung einer Struma. Bei der Betrachtung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen gilt es zu berücksichtigen, dass die Aufnahme von Iod in die Schilddrüse von mehreren Faktoren abhängt. So nehmen iodverarmte Schilddrüsen leichter Iod auf als Schilddrüsen mit normalen oder fast normalen Iodgehalt. Aus diesem Grund lässt sich in Strumen häufig eine erhöhte Aufnahme eines radioaktiven Tracers szintigrafisch nachweisen (72). Dies ist zum Teil auch mit dem bei Strumapatientinnen teilweise erhöhten TSH-Basis Spiegel zu erklären, der als ein weiterer Faktor die Iodaufnahme in die Schilddrüse beeinflusst. Weitere Größen, die sich auf die Iodaufnahme auswirken, sind die Dauer der Therapie und die Dosis des Therapeutikums. Schwere Erkrankungen und die Einnahme von mit dem Schilddrüsenstoffwechsel interferierenden Medikamenten galten in den meisten Studien - wie auch in der eigenen - als Ausschlusskriterien und können deshalb bei der Diskussion übergangen werden.

Die meisten Untersuchungen zum Verhalten der intrathyreoidalen Iodkonzentration während einer Strumatherapie wurden bei der Behandlung mit Iodid durchgeführt. Kreisig et al. (50) gelang es, durch die Behandlung mit 500 µg Iodid/Tag über sechs Monate die durchschnittliche IC in ihrem Strumakollektiv von 0,44 mg/ml auf 0,84 mg/ml fast zu verdoppeln. In der sich daran anschließenden Prophylaxephase von weiteren sechs Monaten unter 200 µg Iodid/Tag nahm die IC jedoch wieder auf im Mittel 0,63 mg/ml ab. Trotzdem war über den gesamten Zeitraum eine kontinuierliche Volumenreduktion der Schilddrüse festzustellen. Eine Beinaheverdoppelung der IC von 0,299 mg/ml auf 0,570 mg/ml konnten Leisner et al. 1985 auch in ihrem Kollektiv von jugendlichen Strumapatienten nach einer 4 - 8 monatigen Behandlung mit 100 µg Iodid feststellen (54). Diese Arbeitsgruppe wies in einer Querschnittsstudie auch erstmals den iodverarmenden Effekt einer alleinigen thyreosuppressiven Therapie mit Levothyroxin nach (54). Die durchschnittliche IC lag hier bei nur 0,243 mg/ml und war somit signifikant niedriger als bei Jugendlichen mit normal großen Schilddrüsen (0,389 mg/ml) und mit Iodid behandelten Patienten (0,612 mg/ml).



## 5. Diskussion

---

Saller et al. (85) beobachteten unter 200 µg Iodid/d für vier Wochen einen signifikanten Anstieg der IC von 0,34 auf 0,44 mg/ml, unter 500 µg/d über vier Monate sogar von 0,34 auf 0,65 mg/ml. In dieser Arbeit wurden auch erstmals Ergebnisse einer Behandlung mit einem 1:1-Kombinationspräparat veröffentlicht. Unter Therapie mit 100 µg Iodid plus 100 µg Levothyroxin über vier Monate blieb die IC bei etwa 0,36 mg/ml konstant, stieg aber während der nachfolgenden Iodidtherapie über weitere vier Monate mit 500 µg/d signifikant auf 0,61 mg/ml. Umgekehrt verhielt es sich bei dem oben erwähnten Kollektiv, das initial 500 µg Iodid pro Tag erhalten hatte. Hier fiel die IC unter der Kombinationstherapie über vier Monate von 0,61 auf 0,50 mg/ml signifikant ab, bewegte sich damit jedoch noch deutlich über dem Ausgangswert von 0,34 mg/ml. Trotz der relativ großen Änderungen der IC in den beiden Gruppen reduzierte sich das Schilddrüsenvolumen jeweils nur geringfügig und nicht signifikant. Rönnefarth et al. (84) behandelten 1996 ein Kollektiv von 106 jugendlichen Strumapatienten mit 300 µg Iodid bzw. einer Kombination von 100 µg Iodid und 100 µg Levothyroxin. Es zeigte sich eine Überlegenheit des Kombinationspräparats hinsichtlich der Volumenreduktion und des Lipidmetabolismus gegenüber der Monotherapie. Der intrathyreoidale Iodgehalt, annäherungsweise gemessen durch Bilanzierung von Iodzufuhr und -abgabe ließ sich aber durch die Therapie nicht erhöhen.

Die mit der 1:1 Kombination gemachten Beobachtungen ließen sich in der eigenen Untersuchung weitgehend nachvollziehen. Die IC sank in Gruppe B unter Behandlung bei einem relativ hohen Ausgangswert von 0,672 mg/ml minimal um durchschnittlich 0,041 mg/ml. Eine statistisch signifikante Erhöhung der IC ließ sich trotz des höheren Iodgehaltes bei weniger Schilddrüsenhormon in Gruppe A nicht nachweisen. Die intrathyreoidale Iodkonzentration stieg lediglich marginal um im Mittel 0,011 mg/ml. Auch während der Nachbeobachtungsperiode war in beiden Gruppen keine bedeutsame Änderung der IC zu verzeichnen. Hinsichtlich der intrathyreoidalen Iodkonzentration ließ sich demzufolge weder zwischen den beiden Subkollektiven, noch im Verlauf ein signifikanter Unterschied beobachten. Inwiefern die in Vergleich zu den vorbeschriebenen Studien hohe IC, die relativ kurze Therapiedauer und die hohe Streubreite der Messwerte zu diesem Ergebnis beitragen, ist nicht mit Sicherheit zu klären.

## 5. Diskussion

---

### 5.2.2. Schilddrüsenvolumen

Neben der IC war der Verlauf des Schilddrüsenvolumens von besonderem Interesse. In der Praxis dient es als morphologisches Korrelat für den Erfolg einer Strumatherapie.

Die eigenen Ergebnisse hinsichtlich der Volumenreduktion unter Therapie liegen im Rahmen der hierzu bisher veröffentlichten Studien (11, 13, 16, 23, 30, 34, 42, 49, 50, 92). Allerdings weisen die verschiedenen Studien zum Teil erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Patientenkollektivs, der Art der Behandlung und der Dauer der Therapie auf (Tab. 23).

## 5. Diskussion

Autor / Jahr	N	Geschlecht / Anzahl	Schilddrüsenvolumen (ml) vor Therapie		Medikation#	Mittl. Volumenreduktion (%) (Dauer)
			Mittelwert*	Spannweite*		
Feldkamp 1996 (13)	67	w 54, m 13	37±14,6 39±16	-	I S (indiv.)	16,2 (12 Monate) 15,4
Förster 1998 (16)	49	w 24, m 25	42,7 34,4	21 – 65,8 23,8 – 62,1	K (indiv.) K (fix)	37,6 (3 Monate) 30,9
Grußendorf 1996 (23)	94	w 68, m 26	34±20 34±20	-	K S (indiv.)	18,5 (36 Wochen) 16,8
Hintze 1985 (30)	35	-	45,2±6,3 44,4±5,1 48±6,8	-	I Placebo S	13,1 (12 Wochen) - 16,6
Hotze 1989 (33)	82	w 29, m 53	26,1±1,3 27,5±1,6	-	S K	23,3 (6 Monate) 41,5
Kahaly 1989 (39)	20	w 10, m 10	45±14	-		Crossoverstudie
Klemenz 1998 (42)	105	w 41, m 64	41,6±14,2 36,1±10,9	-	K (indiv.) K (fix)	24 (3 Monate) 24 (3 Monate)
Koutras 1986 (49)	104	w 101, m 7 (8 Gruppen)	43,5 – 51,1	-	I, K; S	33,7 – 19,5 (6 Monate)
Kreisig 1992 (50)	14	w 5, m 9	35,1±2,6	-	I	5 (6 Monate)
Leisner 1985 (53)	10		30,5±7,2§	-	I	16,7 (3 Monate)
Olbricht 1985 (65)	40	W 30, m 10	42 38,5	22 - 98 23 - 127	S I	27,5 (12 Monate) 22
Pfannenstiel 1988 (71)	74		30,2±9,5 35,6±25,0	-	S K	25,2 (6 Monate) 30,3
Rönnefarth 1996 (84)	106	w 75, m 31 (Jugendliche)	12,8±3 13,5±3,8	-	I K	11,9 (6 Monate) 23
Saller 1992 (85)	20		36±16 32±14	-	K / I	Crossover-Studie
Schumm 1983 (89)	53	w 41, m 12	Ca. 40	-	I K S	“nicht nennenswert” 14,5 (3 Monate) 23,7
Seybold 1999 (92)	48	w 26, m 22	36,2±17,6 32,8±8,6 36,5±11,8	-	I S K	11,0 (3 Monate) 11,8 17,8
Eigene Daten	44	w 44	22,5±4,1	18,1 – 40,5	K K	14,9 (3 Monate) 17,3

\* Kenngrößen der einzelnen Therapiegruppen

§ bezieht auch normal große Schilddrüsen mit ein.

# Medikation: I = Iodidmonotherapie; K = Kombinationsbehandlung; S = Schilddrüsenhormontherapie; indiv. = körperegewichtsbezogen, fix = fixes Wirkstoffverhältnis.

Tab. 23: Übersicht über die therapierten Schilddrüsenvolumina und deren prozentuale Reduktion durch die Behandlung in anderen Arbeitsgruppen. Nach Möglichkeit sind hierbei die Volumenreduktionen nach drei Monaten Therapie aufgeführt.

## 5. Diskussion

---

Koutras et al. (49) untersuchten ein Kollektiv von 108 Patienten mit endemischer Struma die Wirkung verschiedener Therapeutika. Es wurden hierbei sieben Gruppen gebildet, die jeweils sechs Monate lang mit Levothyroxin, Triiodthyronin und Iodid allein bzw. mit Kombinationen aus Levothyroxin und Iodid behandelt wurden. Eine Gruppe erhielt zur Kontrolle lediglich ein Placebo. Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen hinsichtlich des Ausmaßes der Abnahme des Schilddrüsenvolumens waren nicht zu erkennen; bis auf das Placebokollektiv war jedoch stets eine signifikante Volumenreduktion zu verzeichnen.

Im Gegensatz hierzu stehen die Untersuchungsergebnisse von Hotze et al. (34). Sie konnten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen alleiniger Levothyroxinbehandlung und einer Kombinationstherapie nachweisen. In einem dem unsrigen Kollektiv an Alter und Schilddrüsengröße ähnlichen Kollektiv von Strumapatienten kam es unter Behandlung mit 100 µg Levothyroxin über 10 Wochen zu einer Volumenreduktion von durchschnittlich 18,6 %. Mit einer fixen Kombination von 100 µg Iodid und 100 µg Levothyroxin konnte mit durchschnittlich 33,9 % eine signifikant größere Volumenreduktion erreicht werden. Folgeuntersuchungen nach sechs Monaten bestätigten diese Beobachtung. Die Kombinationstherapie zeigte sich somit in dem Kollektiv junger Patienten der Levothyroxinmonotherapie überlegen.

Aufgrund der gemachten Beobachtungen hat die Kombinationstherapie in der Behandlung von diffusen Iodmangelstrumen des jungen Erwachsenenalters einen hohen Stellenwert. In jüngster Zeit lag es im Brennpunkt wissenschaftlichen Interesses, das optimale Wirkstoffverhältnis zu bestimmen. Hierbei wurde eine fixe Kombination bzw. die Monotherapie mit Levothyroxin mit einer Kombination verglichen, deren Levothyroxinanteil dem Körpergewicht angepasst wurde.

Dahinter stand die Vorstellung, das TSH mit der individuellen Schilddrüsenhormongabe in den niedrignormalen Bereich zu senken und gleichzeitig durch Iodidgabe einem Iodmangel vorzubeugen. In der eigenen Untersuchung fanden jedoch zwei fixe Präparationen Anwendung, die unterschiedliche Verhältnisse der Wirkstoffe aufwiesen, wobei der Levothyroxinanteil nicht dem Körpergewicht angepasst wurde.

## 5. Diskussion

---

In der 1998 von Klemenz et al. (42) durchgeführten Studie wurden zwei Kollektive von Patienten mit endemischer Struma miteinander verglichen. Eine erhielt eine gewichtsadaptierte Levothyroxindosis von 1,5 µg/kg Körpergewicht zusammen mit 150 µg Iodid, die andere eine fixe Kombination von 100 µg Iodid und 100 µg Levothyroxin über 12 Wochen. Obwohl die Häufigkeit der TSH-Suppression - nicht aber das Ausmaß der TSH-Suppression - in beiden Gruppen signifikant differierte, war kein Unterschied in der Volumenreduktion auszumachen, die jeweils etwa 24 % betrug. Damit lag die Volumenreduktion zwar über der an den eigenen Kollektiven gemessenen; es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die Ausgangsvolumina der Schilddrüsen bei Klemenz mit 41 bzw. 36 Millilitern ebenfalls über den in dieser Studie bestimmten lagen. Analog zu den o.g. Ergebnissen ließ sich jedoch auch in der eigenen Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven hinsichtlich der Volumenreduktion ausmachen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch Grussendorf (23), der 1996 zwei Kollektive von Strumapatienten verglich. Hierbei wurde eine Gruppe mit individuell TSH-abhängig dosiertem Levothyroxin, die andere mit individuell dosiertem Levothyroxin plus 150 µg Iodid über 36 Wochen behandelt. Der Ziel-TSH-Wert lag bei 0,3 – 0,6 mU/l. Bei im Vergleich zur eigenen Studie hohen Ausgangsvolumina und langer Therapiedauer kam es nur zu einer relativ geringen Größenreduktion der Schilddrüsen in beiden Gruppen von durchschnittlich 18,5 bzw. 16,8 %. Es gilt bei der Interpretation jedoch zu berücksichtigen, dass alle Patienten bereits zuvor über mindestens vier Monate TSH-suppressiv vorbehandelt worden waren.

Hinsichtlich der optimalen Therapiedauer gibt es unterschiedliche Ansichten. So kommen Eienkel et al. (11) in ihrer Studie zu dem Schluss, dass eine Strumatherapie von sechs Monaten Dauer bei Kindern als ausreichend anzusehen ist, Klemenz et al. (32) behandelten Erwachsene nur über drei Monate. Kreisig et al. (50) vertreten die Meinung, dass eine Behandlung Erwachsener mit Iodid mindestens über ein Jahr fortgeführt werden sollte. Eine Behandlungsdauer von drei Monaten - wie in dieser Studie - ist somit als vergleichsweise kurz anzusehen. Die eher geringe Volumenreduktion unter Therapie könnte hierdurch erklärt werden. Allerdings handelt es sich bei den Kollektiven um relativ junge Patienten, bei denen es laut Eienkel et al. (11) im Vergleich zu Älteren rascher zu einer Abnahme des Schilddrüsenvolumens unter Behandlung kommt.

## 5. Diskussion

---

Die in der eigenen Studie gemachte Beobachtung einer signifikanten Korrelation eines jungen Patientenalters mit der durch die Behandlung erzielbaren Volumenabnahme steht mit dieser Aussage im Einklang.

Ein weiterer wichtiger Erfolgsparameter in der Strumatherapie ist neben der Volumenreduktion während der Behandlung auch die Häufigkeit von Rezidiven im Anschluss daran. Aufgrund der beobachteten raschen Volumenzunahme nach der Behandlung mit Levothyroxin als Monotherapeutikum wird dieser Therapieansatz nicht mehr verfolgt (11, 30, 44). Da Präparat B bei höherem Levothyroxinanteil auch weniger Iodid beinhalten als Präparat A, war hier ebenfalls eine höhere Rezidivrate (im Sinne einer erneuten Volumenzunahme von > 10 %) zu erwarten. Mit einer Rezidivhäufigkeit von 9,5 bzw. 25 % konnte während der Studie eine Entwicklung in dem erwarteten Sinne beobachtet, jedoch nicht zuletzt aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht statistisch gesichert werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der therapeutischen Zunahme der IC und einer verminderten Volumenzunahme im Nachbeobachtungszeitraum ließ sich nicht ausmachen. Interessanterweise ergab sich jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer Rezidivbildung und der Abnahme der IC über den gesamten Untersuchungszeitraum. Der intrathyreoidalen Iodkonzentration vor Beginn einer Strumabehandlung scheint laut den eigenen Daten eine sehr wichtige Rolle für die Sicherung eines Langzeiterfolges zu zukommen, denn sowohl das Schilddrüsenvolumen zu Studienende als auch die posttherapeutische Volumenzunahme waren signifikant negativ zu diesem Parameter korreliert. Leider existieren hierzu jedoch keine weiterführenden Studien, es liegt jedoch nahe zu vermuten, dass der gewählte Behandlungszeitraum zu kurz war, um über eine signifikante, dauerhafte Änderung der IC das Langzeitergebnis zu beeinflussen.

### 5.2.3. Gesamtiodgehalt der Schilddrüse

Da die IC im Vergleich zur Schilddrüsengröße nur geringen Schwankungen unterworfen war, ähnelt der Verlauf der Messwerte für den Gesamtiodgehalt sehr dem des Schilddrüsenvolumens. Trotz Iodsupplementation kam es in beiden Gruppen während der Behandlung zu einer signifikanten Abnahme des thyreoidal gebundenen Iods. Nach

## 5. Diskussion

---

Beendigung der Therapie stellte sich keine relevante Veränderung mehr ein. Da, wie bereits in Kap 5.1.3. erwähnt, verschiedene Forschergruppen in Normal- und Strumakollektiven zu stark voneinander differierenden Ergebnissen kamen, wurde der Parameter nur in sehr wenigen Studien berechnet. Hierbei spielte die Strumatherapie neben Fragestellungen in Bezug auf Amiodarontherapie, Hyperthyreose und Radioiodtherapie eher eine untergeordnete Rolle. Erwähnt werden sollte an dieser Stelle die bereits zitierte Arbeit von Jonckheer et al. (37), in der es zu einer Zunahme des mittleren thyreoidalen Gesamtiodgehaltes bei freiwilligen Probanden um 0,67 mg nach Einnahme von 1 mg Iodid pro Woche über 12 Wochen kam. Nach Erhöhung der Dosis auf 2 mg Iodid war sogar noch eine weitere Zunahme um 1,38 mg über denselben Zeitraum zu verzeichnen. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass der IC-Ausgangswert in diesem Studienkollektiv mit 0,3 mg/ml deutlich unter dem in der eigenen Studie gemessenen lag, der Iodmangel somit sehr viel stärker ausgeprägt war. Das Schilddrüsenvolumen wurde außerdem relativ ungenau mittels Planimetrie berechnet.

### 5.2.4. Iodausscheidung im Spontanurin (UI)

Wie in Kap. 1 dargestellt, war die Veränderung der Iodkonzentration im Spontanurin eine der Hauptzielgrößen dieser Studie. Besonderes Interesse galt hierbei dem Zusammenhang zur IC.

Aus Gründen der Praktikabilität wurde auf eine 24-Stunden-Sammelurins verzichtet.

Wie zu erwarten war, kam es in den beiden Gruppen während der Therapie zu einer hochsignifikanten Zunahme der Iodausscheidung. Sowohl hinsichtlich des Anstiegs, als auch des absoluten Wertes ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ausmachen, was wohl nicht zuletzt durch den nur gering unterschiedlichen Iodgehalt der beiden Präparate bedingt sein dürfte. Durch die Behandlung wurde die Iodversorgung in den beiden Kollektiven nach den Kriterien der WHO (102) hinsichtlich der Iodausscheidung von einem leichten Iodmangel in den Bereich der adäquaten Versorgung angehoben.

Förster et. al. (16) kamen in ihrer Studie, in der individuell dosiertes Levothyroxin plus Iodid 150 µg/d mit 100µg Levothyroxin plus 100 µg Iodid pro Tag verglichen wurde, nach 12 Wochen Behandlung zu einem differierenden Ergebnis. Der Anstieg der Iodaus-

## 5. Diskussion

---

scheidung fiel hier in der analog zum eigenen Kollektiv B behandelten Gruppe nicht signifikant aus. Der Ausgangswert lag dabei in der Größenordnung der eigenen Daten.

In einem über durchschnittlich ein halbes Jahr mit der 1:1-Kombination behandelten Kollektiv von Jugendlichen fanden Rönnefarth et al. (84) sogar eine Vervierfachung der Iodausscheidung – allerdings bei einem sehr niedrigen durchschnittlichen Ausgangswert von 50,8 µg/g Kreatinin.

Über die Nachbeobachtungsphase hinweg war in beiden Kollektiven der eigenen Studie ein erneuter Abfall der Iodausscheidung auf einen Wert knapp unterhalb des WHO-Grenzwertes zu verzeichnen. Inwiefern die innerhalb von sechs Monaten angestiegene Iodausscheidung durch eine bewusstere Ernährungsweise der Patientinnen hinsichtlich Iodsalzzufuhr bedingt ist, bleibt offen; anamnestisch fanden sich keine Hinweise darauf. Diese Beobachtung konnte nur in Gruppe A statistisch gesichert werden.

Eine Korrelation zwischen Uriniodgehalt und der IC ließ sich überraschenderweise für keinen Untersuchungszeitpunkt und keine Veränderung im zeitlichen Verlauf feststellen.

### 5.2.5. Iodkonzentration im Serum (SI)

Da die Bestimmung der Iodkonzentration im Serum, wie bereits erwähnt, technisch sehr aufwendig ist, gibt es bislang keine Studien zur Strumatherapie bei denen dieser Parameter dokumentiert wurde. Bei Verbesserung der Iodversorgung durch die Gabe der beiden Medikamente wäre vom Prinzip her ein Ansteigen des Serumiodgehaltes zu erwarten gewesen (Kap. 5.1.6.). Im Gegensatz hierzu fand sich im Studienverlauf in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme der Iodkonzentration im Serum. Diese Beobachtung ist anhand der bisherigen Daten nicht schlüssig zu erklären.

### 5.2.6. Hormonkonzentrationen

Der TSH-Basis Spiegel ist ein für die Verlaufskontrolle bei einer Strumabehandlung unbedingt zu bestimmender Messparameter. Angestrebt wird ein niedrig normaler Wert. Wie bereits oben mehrfach erwähnt, sollte eine komplette TSH-Suppression wegen der negativen Auswirkung auf die IC vermieden werden. In einigen Studien wurde bisher die Wirksamkeit von Präparat B untersucht (11, 16, 42, 92).



## 5. Diskussion

---

Für ein Erwachsenenkollektiv ermittelten Hotze et al. (33) nach zehn Wochen in ihrem Kollektiv, das mit Präparat B behandelt wurde, einen deutlich über dem in der eigenen Studie bestimmten Messwert. Das betrachtete Kollektiv war hinsichtlich des TSH-Basispiegels, des Gewichtes und des Alters mit dem eigenen vergleichbar, es fand sich jedoch keine Beschränkung auf die Betrachtung eines Geschlechtes statt, sodass auch Männer in die Studie eingeschlossen wurden. Ob dieser Unterschied allerdings die verschiedenen Messwerte zu erklären vermag, ist anzuzweifeln.

Präparat A wurde ebenfalls bereits in zwei Studien angewandt; es ging hierbei jedoch stets um eine Behandlung der Struma mit einem fixen Iodid- und einem körperrgewichtsadaptierten Levothyroxinanteil im Vergleich zu einer fixen Kombination von 100 µg Iodid und 100 µg Levothyroxin. Förster et al. (16) fanden in ihrem Kollektiv bei dem Vergleich keine Unterschiede zwischen den Messwerten der TSH-Basispiegel beider Gruppen, ebenso Klemenz et al. (42). In der zuletzt genannten Studie zeigte sich in der Gruppe mit individueller Dosierung mit 44 % gegen 20 % ein signifikant höherer Anteil an TSH-supprimierten Patienten. Ein Grund für diese Beobachtung könnte darin liegen, dass aufgrund des relativ hohen durchschnittlichen Körpergewichtes in dem Patientenkollektiv der Levothyroxinanteil im Kombinationspräparat bei einer Dosierung von ca. 1,4 µg/kg KG höher war als in dem mit der fixen Dosierung behandelten Kollektiv. In der eigenen Studie lagen die Verhältnisse anders, da die durchschnittliche Levothyroxindosis in Gruppe A bezogen auf das Körpergewicht deutlich geringer ausfiel. So lag erwartungsgemäß die Anzahl der TSH-supprimierten Patienten in Gruppe B deutlich, wenn auch nicht signifikant höher. Überraschend war jedoch der mit 45 % bzw. 73 % relativ hohe Prozentsatz an vollständige TSH-Suppression in Kollektiv A bzw. B, der anhand der vorhandenen Daten nicht erklärlich ist.

Nach Beendigung der Behandlung kehrte der TSH-Basispiegel wieder in den Bereich der Anfangswerte zurück. Interessanterweise fiel der Anstieg in Gruppe A deutlich geringer aus. Da sowohl die IC als auch das Schilddrüsenvolumen keine signifikanten Verlaufsunterschiede aufwiesen, ist die Ursache für die gemachte Beobachtung unklar.

Die Konzentrationen an freien Schilddrüsenhormonen im Serum stiegen erwartungsgemäß unter Behandlung an, um zu Studienende erneut wieder abzufallen. Bei sehr großer Streubreite fand sich hier kein Unterschied zwischen den Gruppen.

## 5. Diskussion

---

### 5.2.7. Thyreoglobulin (TG)

In den bisher veröffentlichten Studien zur Strumabehandlung wurde dieser Parameter häufig als Indikator für vermehrte oder verminderte Zellproliferation bestimmt. Seine Wertigkeit in der Verlaufskontrolle der Therapie ist jedoch aufgrund der z. T. von der Schilddrüsengröße differierenden Entwicklung deutlich geringer als z. B. die des Schilddrüsenvolumens oder der IC (87). Typischerweise ist unter Behandlung bereits nach drei Monaten unabhängig von einer TSH-Suppression eine Reduktion dieses Messwertes zu beobachten (33, 87, 92). Hotze et al. (33) konnten zeigen, dass es bei Verabreichung von Levothyroxin 100 µg plus Iodid 100 µg/d nach sechs Monaten zu einer stärkeren Reduktion des TG-Wertes im Serum kommt als unter derselben Dosis Schilddrüsenhormon alleine. Im Gegensatz hierzu ließ sich in beiden Gruppen der eigenen Studie keine signifikante Veränderung dieses Parameters unter Behandlung nachweisen.

Während der Nachbeobachtungsphase stieg der TG-Wert in Gruppe B sogar noch signifikant über den Ausgangswert an. In Gruppe A fand sich ein ähnlicher Verlauf, der sich jedoch statistisch nicht sichern ließ. Aus den vorliegenden Daten (33, 87, 92) ist diese Entwicklung nicht erklärbar. Leider fand in den Studien mit therapiefreier Nachbeobachtungsphase keine TG-Bestimmung statt, sodass sich die eigenen Ergebnisse nicht einordnen lassen.

### 5.2.8. Schilddrüsen-Antikörper

Die regelmäßige Bestimmung der Titer der Schilddrüsenautoantikörper hat in der Verlaufskontrolle einer (Routine-) Behandlung der endemischen diffusen Struma eher einen geringen Stellenwert. Bei klinischen Studien, in denen Iodid zur Anwendung kommt, sollte der Kontrolle dieser Parameter wegen der beschriebenen iodinduzierten Erhöhung (49, 96) Beachtung geschenkt werden. So beobachteten Boukis et al. (3) einen signifikanten Anstieg der Schilddrüsenautoantikörper unter Iodsupplementation. In Ländern mit einer sehr guten Iodversorgung wie den USA oder Japan ist außerdem die Inzidenz von Autoimmunthyreopathien wesentlich höher als in Iodmangelgebieten (3).

## 5. Diskussion

---

Koutras et al. (49) beobachten in einem Kollektiv von mit Iodid bzw. einem Kombinationspräparat behandelten Patienten ein im Vergleich zu den ausschließlich mit Levothyroxin behandelten Gruppe deutlich häufigeres Auftreten von erhöhten Schilddrüsenautoantikörpertitern. Reinhardt et al. (78) konnten nachweisen, dass eine Dosis von 250 µg Iodid pro Tag bei Patienten mit erhöhtem Antikörpertiter gegen Schilddrüsenantigene bereits zu einer Autoimmunthyreopathie mit Veränderung der Schilddrüsenhormonparameter führen kann. Im Gegensatz hierzu fanden Rink et al. (83) nach Gabe von Iodid 200 µg pro Tag über durchschnittlich zweieinhalb Jahre in einem Kollektiv von Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto einen Abfall der Antikörpertiter; für ein Normalkollektiv ergab sich keine Veränderung dieser Parameter. Ein Teil des Hashimotokollektivs wurde außerdem mit einer Kombination von Levothyroxin und Iodid behandelt, es zeigte sich jedoch hier keinerlei signifikante Entwicklung. In der eigenen Studie fand sich ebenfalls kein signifikanter Anstieg der Schilddrüsenautoantikörpertiter unter Behandlung in den beiden Gruppen. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass der Iodgehalt der Präparate deutlich unter dem z.B. von Reinhardt et al. angewandten Medikament lag. Umso erstaunlicher ist, dass sich sowohl für Anti-TPO-, als auch für Anti-TG-Antikörper signifikanter Konzentrationsanstieg über den gesamten Zeitraum in der mit der iodreicheren Medikation behandelten Gruppe A zeigte. Hier wäre u. U. an ein verzögertes Auftreten erhöhter Antikörpertiter zu denken; Studien hierzu existieren jedoch leider nicht.

Eine weitere anhand der bisher publizierten Daten nicht erklärbare Beobachtung ist ein signifikanter Anstieg beider Antikörpertiter nach Beendigung der Behandlung in Kollektiv B.

### 6. Zusammenfassung

Die Iodmangelstruma ist weltweit die häufigste Erkrankung eines endokrinen Organs. In ihrer Pathogenese spielen Wachstumsfaktoren und vermutlich auch iodierte Lipide eine wesentliche Rolle, die wiederum von der intrathyreoidalen Iodkonzentration beeinflusst werden. Deshalb wird Iodid seit längerer Zeit allein oder in Kombination mit Levothyroxin zur Strumatherapie eingesetzt. Zur Behandlung der diffusen, euthyreoten Struma im Erwachsenenalter ist die Iodidmonotherapie aufgrund der z. T. geringen Effektivität und möglicher unerwünschter Nebeneffekte immer in der Diskussion.

Experimente am xenotransplantierten Mausmodell zeigten eine Überlegenheit der 1:2 Kombination von Levothyroxin und Iodid gegenüber einer 1:1 Kombination hinsichtlich der Volumenreduktion der Struma und der Beseitigung des zugrunde liegenden intrathyreoidalen Iodmangels. Im Rahmen einer Studie sollte untersucht werden, ob sich die am Tiermodell gemachte Beobachtung auch auf den Menschen übertragen lässt.

In die doppelblinde randomisierte Studie wurden 44 Patientinnen im Alter von 20 bis 40 Jahren mit einer diffusen, euthyreoten Struma aufgenommen. Es folgte die Aufteilung in Gruppe A, welche mit 75 µg Levothyroxin + 150 µg Iodid, und in Gruppe B, welche mit 100 µg Levothyroxin + 100 µg Iodid pro Tag behandelt wurde. Die Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration mittels Röntgenfluoreszenzanalyse, des Schilddrüsenvolumens durch Sonografie sowie die Erfassung der Schilddrüsen-in-vitro-Parameter, der Iodkonzentrationen im Serum und Spontanurin wurde zu Studienbeginn, nach drei Monaten Behandlung und nach weiteren drei Monaten ohne Therapie durchgeführt.

Durch die Behandlung mit den beiden Medikamenten kam es nur zu minimalen, nicht signifikanten Veränderungen der intrathyreoidalen Iodkonzentration im Verlauf. In Gruppe A war ein Anstieg des Parameters mit anschließendem Abfall zu beobachten, in Gruppe B ein Abfall auf einen Wert, der bis zum Studienende weitgehend konstant blieb. Damit bestätigte sich die von einer anderen Arbeitsgruppe an einem kleinen Kollektiv unter Behandlung mit Medikament B gemachte Beobachtung einer konstanten intrathyreoidalen Iodkonzentration. Für Präparat A lagen hier noch keine Studien vor.

## 6. Zusammenfassung

---

Eine Grund für den fehlenden Nachweis einer signifikanten Veränderung der Parameters im Verlauf könnte in der überraschend hohen mittleren intrathyreoidalen Iodkonzentration zu finden sein, die mit 0,666 mg/ml deutlich über den bisher in Deutschland gemessenen Werten lag. In einem parallel untersuchten Kollektiv von Probandinnen ohne Struma fand sich mit 0,674 mg/ml ein nur minimal höherer Wert, was die Frage aufwirft, wie es im eigenen Kollektiv trotz „normaler“ intrathyreoidaler Iodkonzentration zu der Ausbildung einer Struma kommen konnte. Als Grund hierfür wäre vor allem eine individuell unterschiedliche Iodempfindlichkeit zu diskutieren; Studien liegen hierzu leider nicht vor.

In beiden Gruppen ließ sich in den beiden Gruppen durch die Behandlung eine signifikante Reduktion des Schilddrüsenvolumens erzielen. Die Volumenabnahme lag mit 14,8 % in Gruppe A und mit 17,3 % in Gruppe B etwas unter den von anderen Arbeitsgruppen ermittelten Werten. Ein Grund hierfür ist wohl am ehesten in dem relativ kurzen Behandlungszeitraum und der im Vergleich geringen Größe der behandelten Strumen zu sehen. Über den Nachbeobachtungszeitraum hinweg kam es in Gruppe A zu einer nicht signifikanten geringen weiteren Volumenabnahme, in Gruppe B zu einer ebenso geringen Zunahme, sodass die gesamte Volumenreduktion nach sechs Monaten 18,5 % bzw. 16,9 % betrug. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht greifbar. Gruppe A zeigte mit einer weiteren Größenreduktion auch nach Behandlungsende den tendenziell vorteilhafteren Verlauf.

Interessanterweise fand sich eine mit  $r=-0,540$  signifikante Korrelation zwischen der intrathyreoidalen Iodkonzentration zu Studienanfang und der Volumenzunahme nach der Behandlung sowie mit  $r=-0,463$  zu dem Schilddrüsenvolumen nach sechs Monaten. Die initiale intrathyreoidale Iodkonzentration scheint somit möglicherweise die Entwicklung der Schilddrüsenvolumens nach Ende der Therapie zu beeinflussen.

Die Iodkonzentration im Spontanurin zeigte in beiden Gruppen den erwarteten Verlauf mit signifikantem Anstieg unter Therapie und anschließendem Abfall beinahe auf den Ausgangswert. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht zuletzt aufgrund der großen Streubreite der Messungen bei der Untersuchung von Spontanurin und des geringen Unterschiedes im Iodgehalt der Medikamente nicht zu erwarten gewesen. Vor der Behandlung lag in dem Studienkollektiv bei einer mittleren Iodausscheidung im

## 6. Zusammenfassung

---

Spontanurin von 81,4 µg/g Kreatinin wie in den Studienkollektiven anderer deutscher Arbeitsgruppen ein Iodmangel I. Grades vor.

Bei den Schilddrüsenhormonparametern war vor allem das TSH als einer die Iodaufnahme in die Schilddrüse fördernder, jedoch auch bei Erhöhung eine Hyperplasie verursachender Faktor von Interesse. Durch die Behandlung kam es zu einer signifikanten Abnahme des TSH-Basalspiegels in beiden Gruppen. Mit im Mittel 0,13 mU/l war die Suppression in Gruppe B gegenüber 0,30 mU/l in Gruppe A signifikant deutlicher ausgeprägt.

Der Thyreoglobulinspiegel im Serum zeigte im Verlauf der Studie lediglich in Gruppen B einen signifikanten Anstieg von 21,1 ng/ml auf 29,8 ng/ml. Anhand der Datenlage ist dieser Befund nicht zu erklären, bei Reduktion des Strumavolumens wäre eher eine Abnahme dieses Parameters zu erwarten gewesen.

Sehr interessant ist die Betrachtung der Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen im Studienverlauf. Obwohl sich keine signifikanten Gruppenunterschiede aufzeigten, so fanden sich jedoch in beiden Gruppen gleichsinnige Veränderungen für beide Antikörpertypen. In Gruppe A nahm sowohl die TPO- als auch die TG-Antikörperkonzentration über sechs Monate signifikant zu. In Gruppe B kam es erst nach Ende der Behandlung zu einem signifikanten Anstieg beider Messwerte. Eine Erhöhung der Konzentration von Schilddrüsenantikörpern durch die Gabe von Iod ist seit langem bekannt, sodass der Anstieg durch die Behandlung nicht überrascht. Unerwartet hingegen ist jedoch der Anstieg der Messparameter in Gruppe B erst nach der Behandlung. Eine kausale Erklärung hierfür fehlt.

In der Zusammenschau erwiesen sich beide Medikamente als gleich effektiv in der Behandlung der euthyreoten diffusen Struma des jungen Erwachsenenalters. Eine Erhöhung der intrathyreoidalen Iodkonzentration konnte nicht erreicht werden. Aufgrund der geringeren TSH-Suppression und des tendenziell vorteilhafteren Verlaufes des mittleren Schilddrüsenvolumens ergeben sich geringe Vorteile für Medikament A.

Eine längere Therapiedauer als die für die Studie gewählte wäre vorteilhaft um einen maximalen Erfolg zu gewährleisten.

## 7. Anhang

Korrelationen							
		N	Alter	Gewicht	BMI	Thyroxin/ KG	Iod/KG
<b>IC</b>	T1	44	-0,113	-0,200	-0,238	-	-
	T2 -T1	42	-0,065	0,094	0,026	-0,161	0,128
	T3-T1	41	-0,127	-0,164	-0,109	0,082	0,128
	T3-T2	41	-0,031	-0,392	-0,219	0,379	0,033
<b>Schilddr.- Vol.</b>	T1	44	-0,257	0,063	0,179	-	-
	T2 -T1	44	<b>0,425</b>	0,183	0,085	-0,191	0,047
	T3-T1	41	0,384	0,307	0,214	-0,117	-0,215
	T3-T2	41	-0,009	0,199	0,189	0,001	-0,246
<b>Gesamtiod</b>	T1	44	0,001	0,343	0,231	-	-
	T2 -T1	42	-0,165	-0,306	-0,124	0,025	0,374
	T3-T1	41	0,017	-0,352	-0,261	0,141	0,316
	T3-T2	41	0,187	-0,165	-0,227	0,225	-0,025
<b>TSH</b>	T1	44	0,036	0,110	0,025	-	-
	T2	44	0,041	0,016	-0,016	-0,181	0,177
	T2 -T1	44	0,113	-0,051	0,040	0,017	0,016
	T3-T1	41	0,045	0,017	0,142	0,216	-0,267
	T3-T2	41	0,126	-0,020	0,117	0,168	-0,186
<b>FT4</b>	T1	44	0,107	-0,010	0,060	-	-
	T2 -T1	44	0,112	0,072	0,080	0,102	-0,206
	T3-T1	41	-0,318	-0,137	-0,152	-0,052	0,171
	T3-T2	41	-0,234	-0,319	-0,281	0,048	0,298
<b>FT3</b>	T1	44	0,069	0,045	0,142	-	-
	T2 -T1	44	0,006	-0,112	-0,123	0,120	-0,033
	T3-T1	41	-0,179	-0,331	-0,320	0,107	0,233
	T3-T2	41	-0,152	-0,117	-0,084	-0,054	0,203
<b>UI</b>	T1	44	-0,055	0,085	0,083	-	-
	T2 -T1	44	0,077	0,137	0,249	-0,096	-0,069
	T3-T1	41	0,111	0,049	0,092	-0,165	0,124
	T3-T2	41	-0,101	-0,093	-0,195	-0,013	0,141

Tab. 24: Zusammenschau der Korrelationen des Alters, Körpergewichtes, der relativen Levothyroxin- und Ioddosis zu den Messgrößen

## 7. Anhang

Korrelationen der IC								
IC		N	T 1	T 2	T 3	T2-T1	T3-T1	T3-T2
<b>Schilddr. Vol.</b>	T1	44	-0,305	-0,303	-0,252	0,001	0,078	0,102
	T2	42	-0,232	-0,263	-0,235	-0,050	0,002	0,051
	T3	41	<b>-0,463</b>	-0,397	-0,306	0,136	0,229	0,167
	T2 -T1	42	0,280	0,227	0,156	-0,101	-0,188	-0,151
	T3-T1	41	-0,330	-0,194	-0,122	0,267	0,305	0,136
	T3-T2	41	<b>-0,540</b>	-0,369	-0,238	0,336	<b>0,441</b>	0,248
<b>TSH</b>	T1	44	0,037	0,092	0,092	0,093	0,048	-0,101
	T2	42	-0,038	0,040	0,118	0,207	0,269	0,117
	T3	41	-0,258	-0,282	-0,268	-0,040	-0,017	0,018
	T2 -T1	42	-0,055	-0,082	-0,047	-0,011	0,067	0,160
	T3-T1	41	-0,196	-0,266	-0,277	-0,129	-0,122	-0,031
	T3-T2	41	-0,247	-0,339	-0,282	-0,169	-0,054	0,101
<b>UI</b>	T1	44	0,100	0,168	-0,025	0,131	-0,185	-0,392
	T2	42	-0,097	-0,105	-0,134	-0,024	-0,063	-0,065
	T3	41	-0,035	-0,130	-0,205	-0,180	-0,251	-0,153
	T2 -T1	42	-0,135	-0,167	-0,135	-0,068	-0,008	0,057
	T3-T1	41	-0,110	-0,249	-0,149	-0,263	-0,058	0,190
	T3-T2	41	0,087	0,067	0,076	-0,040	-0,016	0,020
<b>UI/ Kreatinin</b>	T1	44	0,036	0,147	0,004	0,2232	0,036	-0,036

Tab. 25: Korrelationen zwischen der intrathyreoidalen Iodkonzentration, dem Schilddrüsenvolumen, dem TSH-Basissspiegel und der Iodausscheidung im Spontanurin



7. Anhang

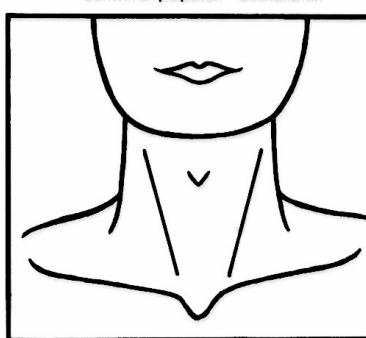
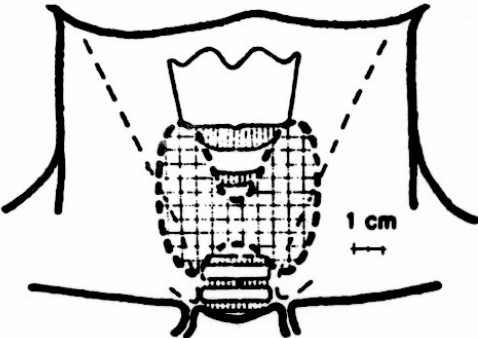
TRAK	PTH	AA	BSG	BB	hCT CEA	hTg	SAK	TRH	TSH	FT <sub>3</sub>	FT <sub>4</sub>	Zyto.	US	Jod- urin	LT	Szintigr.								
<b>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg</b>													Direktor: <b>Prof. Dr. Chr. Reiners</b>		in vitro Test-Nr.									
Name, Vorname _____ geb. am _____													Uhr _____ (Arzt)											
auswärtige nuklearmed. Untersuchungen _____ wann: _____																								
wo: _____													Verbreitung: i. v. / oral Verordn. u. verab. d. _____											
Familienanamnese (Schilddrüse) _____																								
Eigene ernsthafte Erkrankungen, Operationen _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Letzte Periode _____ Geburten, wann _____																								
Strumaresektion _____ nein-ja wann _____ wo _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Histologie _____																								
Radiojodtherapie _____ nein-ja wann _____ wo _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Röntgenkontrastmittel _____ nein-ja-welche, wann _____																								
Medikamente _____ nein-ja-welche, wann _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Östrogene (Präparat): nein-ja von _____ bis _____																								
Kropf bzw. Rezidiv (Zunahme/Abnahme) _____ nein-ja-seit _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Auftreten/Zunahme durch Gravidität _____ nein-ja-seit _____																								
Schluckbeschwerden _____ nein-ja-seit _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Druckgefühl im Hals/Globusgefühl _____ nein-ja-seit _____																								
Schmerzen in der Schilddrüse _____ nein-ja-seit _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Atemnot bei Belastung/in Ruhe _____ nein-ja-seit _____																								
Augenbeschwerden (welche) _____ nein-ja-seit _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Herzbeschwerden (welche) _____ nein-ja-seit _____																								
verstärkte Nervosität (innere Unruhe) _____ nein-ja-seit _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Erschöpfung, Kraftlosigkeit _____ nein-ja-seit _____																								
vermehrtes Schlafbedürfnis _____ <input type="radio"/> nein-ja-seit _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Temperaturüberempfindlichkeit _____ <input type="radio"/> nein-ja-seit _____																								
Gewichtsänderung _____ <input type="radio"/> nein-ja-seit _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Stuhlgang _____ <input type="radio"/> x täglich - Obstipation - Diarrhoe - seit _____																								
Struma (bzw. Rezidivstruma) _____ 0 - I - II - III nodös? diffus?													Verordn. u. verab. d. _____											
Konsistenz _____ Normal - noch weich - mäßig derb - derb - hart - zystisch - prominent - verstärkter Isthmus																								
Verschieblichkeit _____ normal-eingeschränkt													Verordn. u. verab. d. _____											
substernal reichend _____ nein-ja-fraglich																								
Druckschmerz _____ nein-ja-gering-mäßig-stark													Verordn. u. verab. d. _____											
tastbare vergrößerte Lymphknoten _____ nein-ja-wo _____																								
Halsvenenstauung _____ nein-ja _____													Verordn. u. verab. d. _____											
Stridor _____ nein-ja-gering-mäßig-stark																								
Trachealeinengung _____ nein-ja von _____ mm auf _____ mm													Verordn. u. verab. d. _____											
Verlangsamung, Antriebslosigkeit _____ <input type="radio"/> nein-ja _____																								
Stimme _____ <input type="radio"/> normal-rauh-tief-heiser													Verordn. u. verab. d. _____											
Haut _____ <input type="radio"/> normal-trocken-leicht schuppig-blaß																								
Ödeme (Gesicht, Augenlider, Hände) _____ <input type="radio"/> nein-ja-gering-mäßig-stark													Verordn. u. verab. d. _____											
Makroglossie _____ <input type="radio"/> nein-ja _____																								
prätibiales Myxödem _____ <input type="radio"/> nein-ja _____													Verordn. u. verab. d. _____											
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Blutdruck _____ mmHg (Hypertonie?) . . . . .</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Pulsfrequenz _____ /min (ES, Arrhythmie) . . . . .</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>systol. Herzgeräusch _____ nein-ja . . . . .</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Handtemperatur _____ normal-warm-kalt (feucht) . . . . .</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Orbitopathie: bds., li re (vgl. Rückseite) _____ nein-ja (Gradeinteilung) . . . . .</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Fingertremor _____ nein-ja-fein-mittel-grobschl. _____</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>															Blutdruck _____ mmHg (Hypertonie?) . . . . .	<input type="checkbox"/>	Pulsfrequenz _____ /min (ES, Arrhythmie) . . . . .	<input type="checkbox"/>	systol. Herzgeräusch _____ nein-ja . . . . .	<input type="checkbox"/>	Handtemperatur _____ normal-warm-kalt (feucht) . . . . .	<input type="checkbox"/>	Orbitopathie: bds., li re (vgl. Rückseite) _____ nein-ja (Gradeinteilung) . . . . .	<input type="checkbox"/>
Blutdruck _____ mmHg (Hypertonie?) . . . . .	<input type="checkbox"/>																							
Pulsfrequenz _____ /min (ES, Arrhythmie) . . . . .	<input type="checkbox"/>																							
systol. Herzgeräusch _____ nein-ja . . . . .	<input type="checkbox"/>																							
Handtemperatur _____ normal-warm-kalt (feucht) . . . . .	<input type="checkbox"/>																							
Orbitopathie: bds., li re (vgl. Rückseite) _____ nein-ja (Gradeinteilung) . . . . .	<input type="checkbox"/>																							
Fingertremor _____ nein-ja-fein-mittel-grobschl. _____	<input type="checkbox"/>																							
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Körperlänge _____ cm</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Körpergewicht _____ kg</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Halsumfang _____ cm</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>													Körperlänge _____ cm	<input type="checkbox"/>	Körpergewicht _____ kg	<input type="checkbox"/>	Halsumfang _____ cm	<input type="checkbox"/>	Verordn. u. verab. d. _____					
Körperlänge _____ cm	<input type="checkbox"/>																							
Körpergewicht _____ kg	<input type="checkbox"/>																							
Halsumfang _____ cm	<input type="checkbox"/>																							
<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 20px;">                 Nuklid: Tc-99 m/J-123/J-131                  Präpariert von _____                  ja ja             </div> </div>																								
Fragestellung, Hauptbeschwerden, Anmerkungen: _____													Patient: aufgeklärt und einverstanden Schwangerschaft verneint											
Klinische Diagnose _____																								
Therapie _____													Patient: aufgeklärt und einverstanden Schwangerschaft verneint											
Untersuchungsdatum _____ Untersucher _____																								

Abb. 27: Untersuchungsbogen I

## 7. Anhang



The diagram shows a cross-section of the thyroid gland with a grid overlay. A 1 cm scale bar is provided. Dashed lines indicate the measurement points for volume calculation.

v: \_\_\_\_\_

h: \_\_\_\_\_

l: \_\_\_\_\_

Vol. re.: \_\_\_\_\_

Vol. li.: \_\_\_\_\_

Sonographisches  
SD-Volumen: \_\_\_\_\_ ml  
( $v \times h \times l \times 0,479$ )

**Schweregrade der endokrinen Ophthalmopathie**

- I Oberlidretraktion (Dalrymplesches Phänomen), Konvergenzschwäche
- II mit Bindegewebsbeteiligung (Lidschwellungen, Chemosis, Tränenräufeln), Photophobie
- III mit Protrusio bulbi oder bulborum (pathologische Hertelwerte mit und ohne Lidschwellungen)
- IV mit Augenmuskelparesen (Unschärf- oder Doppeltsehen)
- V mit Hornhautaffektionen (meist Lagophthalmus mit Trübungen, Ulzerationen)
- VI mit Sehausfällen bis Sehverlust (Beteiligung des Nervus opticus)

Die Einteilung unterscheidet nach den Schweregraden I-VI absichtlich ohne Berücksichtigung von Ein- oder Doppelseitigkeit der Orbitopathie, wobei die Symptome jeweils geringerer Schweregrade in der gewählten Gruppe mit enthalten sein oder fehlen können.

Abb. 28: Untersuchungsbogen II

# Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg

Direktor: Prof.Dr.Chr.Reiners

Messung der Iodkonzentration vom 13.12.1996 , 15:43 in der Schilddrüse von  
**Kreißl, Michael** geb.: 18.2.1974 Vorgangs-Nr.: 1  
Meßort rlz

## Eingabewerte

Maße des SD-Lappens in mm\*\*3 : 17 \* 18 \* 53  
daraus berechnetes Volumen : 7.8 ml  
Abweichung Meß- zu Mittelpunkt in mm: 0 ; 0 ; 0  
Gewebetiefe Richtung Detektor in mm : 19.5  
Gewebetiefe Richtung Quelle in mm : 42.5  
Gewebetiefe Ultraschallmessung in mm : 20.5  
Mittenabweichung Ultraschall in mm : 7.5

## Meßzeiten

Meßdauer RealTime 123.3 s, LiveTime 120.5 s, Totzeit 2.3 %

## Anpassungsergebnisse aus dem Meßspektrum

Energieauflösung Sigma=0.24 keV, red.Chi.= 1.14  
Fläche der 28,5 keV-Linie 1317.6 +/- 40.0

## für die Berechnung angenommene Unsicherheiten

Tiefenbestimmungen 1.0 mm, Positionierung 1.0 mm  
Durchmessermessungen 0.5 mm, Nachweiswahrsch. 0.0900 +/- 0.0027 /(s\*ug/ml)

## Korrekturfaktoren

Schwächung 59,5 keV: 2.07 +/- 0.06, 28,5 keV: 2.05 +/- 0.09  
Volumen: 1.503 +/- 0.104

**berechnete Konzentration 783.6 +/- 75.6 ug/ml Schilddrüsengewebe**

MTi \_\_\_\_\_

Abb. 29: Messprotokoll einer Röntgenfluoreszenzanalyse

## 8. Literaturverzeichnis

---

### 8. Literaturverzeichnis

1. Aubert B, Fragu P: Incident sources. In: Jonckheer MH, Deconinck F (Hrsg.): X-ray fluorescent scanning of the thyroid. Boston (1983); 13-30.
2. Benker G: Medical treatment of nontoxic goiter. In: Naumann J (Hrsg.): The thyroid and iodine. Stuttgart, New York (1996); 102-111.
3. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoupou K, Vrontakis M, Mouloupoulos SD: Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J.Clin.Endocr.Metab.* 57 (1983); 859-862.
4. Bray GA: Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J.Clin.Invest.* 47 (1968); 1640-1647.
5. Brunn J, Block U, Ruf G, Kunze WP, Scriba PC: Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch.med.Wschr.* 106 (1981); 1338-1340.
6. Bürgi U, Studer H: The mechanism of thyroglobulin release from nodular goitres. In: Hüfner M, Reiners C (Hrsg.): Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in the follow-up of thyroid cancer and endemic goitre. Stuttgart - New York (1987); 59-66.
7. Caspari G: Entwicklung eines nicht invasiven Röntgen-Fluoreszenz-Analyse-Systems zur in-vivo-Messung der intrathyreoidalen Iodkonzentration. Inauguraldissertation (1996), Universität Essen.
8. Deconinck F: Theoretical bases of XRF. In: Jonckheer MH, Deconinck F (Hrsg.): X-ray fluorescent scanning of the thyroid. Boston (1983); 1-12.
9. Derwahl M: Von der diffusen Struma zur Knotenstruma. *Internist* 39 (1998); 577-583.
10. Dugrillon A, Uedelhoven WM, Pisarev MA, Bechtner G, Gartner R: Identification of delta-iodolactone in iodide treated human goiter and its inhibitory effect on proliferation of human thyroid follicles. *Horm.Metab.Res.* 26 (1994); 465-469.
11. Einenkel D, Bauch KH, Benker G: Treatment of juvenile goitre with levothyroxin, iodide or a combination of both: the value of ultrasound grey-scale analysis. *Acta Endocrinol.* 127 (1992); 301-306.
12. Ermans AM, Kinheart J, Delcroix C: Metabolism of intrathyroidal iodine in normal man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 28 (1968); 169-180.
13. Feldkamp J, Seppel T, Mühlmeier M, Becker A, Santen R, Schlaghecke R, Horster FA: Therapie der endemischen Struma mit Jodid oder L-Thyroxin bei älteren Patienten. *Dtsch.med.Wschr.* 121 (1996); 1587-1591.

## 8. Literaturverzeichnis

---

14. Feldt-Rasmussen U, Bilchert-Toft M, Date J, Hansen JM, Hegedüs L, Perrild H, Hyltoft-Pertersen P: Serum Thyroglobulin in Non-Toxic Goitre: Relation to Thyroid Volume Determination, Drugs and Non-Thyroid Diseases. In: Hüfner M, Reiners C (Hrsg.): Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in the follow-up of thyroid cancer and endemic goitre. Stuttgart, New York (1986); 68-78.
15. Fisher DA, Oddie TH: Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects: Validity of estimation of thyroid accumulation from short-term clearance studies. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 29 (1969); 721-727.
16. Förster G, Krummenauer F, Hansen C, Beyer J, Kahaly G: Individuell dosiertes Levothyroxin mit 150 µg Jodid versus 100 µg Levothyroxin kombiniert mit 100 µg Jodid. *Dtsch.med.Wschr.* 123 (1998); 685-689.
17. Fragu P, Schlumberger M, Davy J-M, Slama M, Berdeaux A: Effects of Amiodarone Therapy on Thyroid Iodine Content as measured by X-Ray Fluorescence. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 66 (1988); 762-768.
18. Gärtner R: Thyroglobulin (Tg) in Serum of Patients with Nonmalignant Thyroid Disorders: A Helpful Parameter for Diagnosis? In: Hüfner M, Reiners C (Hrsg.): Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in the follow-up of thyroid cancer and endemic goitre. Stuttgart, New York (1986); 80-83.
19. Gärtner R: Neuere Überlegungen zur Pathophysiologie der endemischen Struma. In: Köbberling J, Pickardt CR (Hrsg.): Struma. Berlin, Heidelberg, New York (1990); 10-13.
20. Gärtner R, Bechtner G, Rafferzeder M, Greil W: Comparison of urinary iodine excretion and thyroid volume in students with or without constant iodized salt intake. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 105 Suppl 4 (1997); 43-45.
21. Gärtner R, Dugrillon A: Vom Jodmangel zur Struma. *Pathophysiologie der Struma. Internist* 39 (1998); 566-573.
22. Gärtner R, Manz F, Grossklaus R: Representative data of iodine intake and urinary excretion in Germany. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 109 (2001); 2-7.
23. Grussendorf M: Therapie der euthyreoten Jodmangelstruma: Wirksamkeit der Kombination aus L-Thyroxin und 150 µg Jodid im Vergleich zu Mono-L-Thyroxin. *Med.Klin.* 91 (1996); 489-493.
24. Gutekunst R: Der Jodmangel und seine Folgen. *Gourmed* 3 (1987); 89-94.
25. Gutekunst R: Jodmangel bei Kindern und Erwachsenen: Bundesrepublik Deutschland. In: Köbberling J, Pickardt CR (Hrsg.): Struma. Berlin, Heidelberg, New York (1990); 22-24.
26. Gutekunst R, Becker A, Hehrmann R, Olbricht Th, Pfannenstiel P: Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse. *Dtsch.med.Wschr.* 113 (1988); 1109-1112.

## 8. Literaturverzeichnis

---

27. Gutekunst R, Smolarek H, Wächter W, Scriba PC: Strumaepidemiologie. IV. Schilddrüsenvolumina bei deutschen und schwedischen Schulkindern. Dtsch.med.Wschr. 110 (1985); 50-54.
28. Hampel R, Kühlberg Th, Klein K, Jerichow J-U, Pichmann E-G, Clausen V, Schmidt I: Strumaprävalenz in Deutschland grösser als bisher angenommen. Med.Klinik 90 (1995); 324-329.
29. Hampel R, Kühlberg Th, Zöllner H, Klink D, Klein K, Pichmann E-G, Kramer A: Thema: Jodversorgung. Jodmangel in Deutschland - ein "Dauerbrenner"? Der Kassenarzt 19-30 (1995); 33-35.
30. Hintze G, Emrich D, Köbberling J: Therapy of Endemic Goitre: Controlled Study on the Effect of Iodine and Thyroxine. Horm.metabol.Res. 17 (1985); 362-365.
31. Hoffer PB, Jones WB, Crawford RB: A new method of imaging the Thyroid. Radiology 90 (1968); 342-344.
32. Horster FA: Jodmangelstruma - Erkennung und Therapie in der Praxis. Der informierte Arzt 14 (1986); 6-10.
33. Hotze A, Bockisch A, Briele B, Horst M, Ruhlmann J, Biersack HJ: Therapie der Jodmangelstruma mit Levothyroxin und einer Kombination aus Jodid und Levothyroxin. Nuc Compact 20 (1989); 166-170.
34. Hotze A, Bockisch A, Horst M, Grünwald F, Ruhlmann J, Ammari B, Biersack HJ: Vergleich der Wirksamkeit von reinem Levothyroxin und einem Levothyroxin-Jodid-Kombinationspräparat in der Therapie der blanden Struma. Nuc Compact 19 (1988); 154-159.
35. Imamura K, Sasaki Y, Sekita N, Someya K, Fuji M: Quantitative in vivo measurement of thyroidal iodine content by x-ray fluorescent technique: some preliminary clinical observations. Invest.Radiol. 14 (1979); 316-322.
36. Jockenhövel F, Olbricht Th: Schwerpunkt Schilddrüse. Fragen und Antworten zur Epidemiologie und Ätiologie der Struma. Innere Medizin 48 (1993); 565-574.
37. Jonckheer MH, Michotte Y, Van Steirteghem AC, Deconinck F: The adaption of the human thyroid gland to a physiological regimen of iodide intake: evidence for a transitory inhibition of hormone secretion modulated by the intrathyroidal iodine stores. J.Endocrinol.Invest. 6 (1983); 267-272.
38. Joseph K, Berg-Schlosser F, Herbert K: Computertomographische Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration im Strumaendemiegebiet. Fortschr.Röntgenstr. 144 (1986); 417-421.
39. Kahaly G, Mihaljevic V, Beyer J, Krause U: Thyroxin vs Jod und Thyroxin. Schweiz.med.Wschr. 119 (1989); 59-64.

## 8. Literaturverzeichnis

---

40. Kantlehner R, Leisner B, Heinze HG, Lissner J: Untersuchung des Jodgehalts der Schilddrüse durch Fluoreszenzanregung. Fortschr.Röntgenstr. 130 (1979); 597-600.
41. Kawaguchi A, Ikeda M, Endo T, Kogai T, Miyazaki A, Onaya T: Transforming growth factor- $\beta_1$  suppresses thyrotropin-induced Na<sup>+</sup>/I-symporter messenger RNA and protein levels in FRTL-5 rat thyroid cells. Thyroid 7 (1997); 789-794.
42. Klemenz B, Förster G, Wieler H, Kahaly G, Kaiser KP, Hansen Ch, Willkomm P, Ruhlmann J: Studie zur Kombinationstherapie der endemischen Struma mit zwei unterschiedlichen Thyroxin/Iodkombinationen. Nuklearmedizin 37 (1998); 101-106.
43. Köbberling J: Labordiagnostik. In: Köbberling J, Pickardt CR (Hrsg.): Struma. Berlin, Heidelberg, New York (1990); 58-64.
44. Köbberling J: Medikamentöse Therapie. In: Köbberling J, Pickardt CR (Hrsg.): Struma. Berlin, Heidelberg, New York (1990); 89-94.
45. Kogai T, Endo T, Saito T, Miyazaki A, Kawaguchi A, Onaya T: Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. Endocrinology 138 (1997); 2227-2232.
46. Köhrle J: Der Natrium-Iodid-Symporter NIS: Funktion, Regulation und klinische Relevanz. Z.ärztl.Fortbild.Qual.sich. 93 (1999); 17-22.
47. Köhrle J, Schmutzler C: Wie kommt Jod in die Schilddrüse? Internist 39 (1998); 560-565.
48. Koutras DA, Alexander WD, Buchanan WW, Crooks J, Wayne EJ: Stable iodine metabolism in non-toxic goitre. Lancet 2 (1960); 784-787.
49. Koutras DA, Karaiskos KS, Piperinos GD, Kitsopanides J, Boukis MA, Makriyannis D, Souvatzoglou A, Sfontouris J, Evangelopoupou K, Moulopoulos SD, Katsouyanni K, Trichopoulos D: Treatment of endemic goitre with iodine and thyroid hormones, alone or in combination. Endocrinol.Exp. 20 (1986); 57-65.
50. Kreisig T, Pickardt CR, Knesewitsch P: Einfluss der Jodidtherapie auf Jodgehalt und Volumen der diffusen Struma im Erwachsenenalter. In: Röher HD, Weinheimer B (Hrsg.): Schilddrüse 1991. Berlin, New York (1992); 48-55.
51. Lee GS, Sandler MP, Patton JA, Brill AB: Serial Thyroid Iodine Content in Hyperthyroid Patients Treated with Radioiodine. Clin.Nucl.Med. 11 (1986); 115-118.
52. Leisner B: Endemic non-toxic goitre. In: Jonckheer MH, Deconinck F (Hrsg.): X-ray fluorescent scanning of the thyroid. Boston (1983); 117-132.
53. Leisner B: Treatment of diffuse simple goitre with iodide. In: Reinwein D, Scriba PC (Hrsg.): Treatment of endemic and sporadic goitre. Stuttgart, New York (1985);203-212.

## 8. Literaturverzeichnis

---

54. Leisner B, Henrich B, Knorr D, Kantlehner R: Effect of iodide treatment on iodine concentration and volume of endemic non-toxic goitre in childhood. *Acta Endocrinol.* 108 (1985); 44-50.
55. Levy O, Dai G, Riedel C, Amzel LM, Carrasco N: Characterization of the thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Biochemistry* 96 (1996); 5568-5573.
56. Liesenkötter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Grüters A: Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 105 (1997); 46-50.
57. Mantzos JD, Malamos B: A direct method for the chemical determination of Serum inorganic iodine. *Clin.Chim.Acta* 21 (1968); 501-507.
58. Many MC, Deneff J-F: Morphologische und funktionelle Veränderungen unter Hyperplasie und Involution der Schilddrüse bei ICR-Mäusen. Wirkung von zwei verschiedenen Jodid-Dosen und von T<sub>4</sub>-Gabe während der Involution. *Endokrinologie-Information* 3 (1985); 160-163.
59. Many MC, Deneff J-F, Hamudi S, Cornette C, Hamout S, Beckers C: Wirkung von Jodid und Thyroxin auf Jod-defiziente Schilddrüse der Maus: Eine morphologische und funktionelle Studie. *J.Endocr.* 110 (1986); 203-210.
60. Many MC, Mestdagh C, van den Hove MF, Deneff JF: In vitro study of acute toxic effects of high iodide doses in human thyroid follicles. *Endocrinology* 131 (1992); 621-630.
61. Marine D, Williams WW: The regulation of iodine to the structure of the thyroid gland. *Arch.Intern.Med* 1 (1908); 349-384.
62. Menken KU, Engelhardt S, Olbricht Th: Schilddrüsen volumina und Jodurie bei Kindern im Alter von 2-16 Jahren. *Dtsch.med.Wschr.* 117 (1992); 1047-1051.
63. Metges CC, Greil W, Gärtner R, Rafferzeder M, Linseisen J, Woerl A, Wolfram G: Influence of knowledge on iodine content in foodstuffs and prophylactic usage of iodized salt on urinary iodine excretion and thyroid volume of adults in southern Germany. *Z.Ernährungswiss.* 35 (1996); 6-12.
64. Nilsson M: Iodide handling by the thyroid epithelial cell. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 109 (2001); 13-17.
65. Olbricht Th, Hoff H-G, Benker G, Wagner R, Reinwein D: Sonographische Volumetrie der Schilddrüse zur Verlaufskontrolle bei der Thyroxin- und Jodidbehandlung der blanden Struma. *Dtsch.med.Wschr.* 110 (1985); 863-866.
66. Ott-Tiemann M: Strumaprävalenz und intrathyreoidaler Iodgehalt bei jungen Frauen im Raum Würzburg. Inauguraldissertation (2002), Universität Würzburg.



## 8. Literaturverzeichnis

---

67. Paire A, Bernier-Valenin F, Selmi-Ruby S, Rousset B: Characterization of the rat thyroid iodide symporter using antipeptide antibodies. *J.Biol.Chem.* 272 (1997); 18245-18249.
68. Palmer DW, Deconinck F, Swann RT, Okerlund M, Kaufmann L, Hoffer PB: Low cost intrathyroidal iodine quantification with a fluorescent scanner. *Radiology* 119 (1976); 733-735.
69. Pan American Health Organisation: Pamphlet Nr. 292 u. 267 (1974)
70. Patton JA, Brill AB: Simultaneous emission and fluorescent scanning of the thyroid. *J.Nucl.Med.* 19 (1978); 464-469.
71. Pfannenstiel P: Therapie der endemischen Struma mit Levothyroxin und Jodid. *Dtsch.med.Wschr.* 113 (1988); 326-331.
72. Pfannenstiel P, Hotze A, Saller B: Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen. In: Henning Berlin (Hrsg.): *Schilddrüsenerkrankungen - Diagnose und Therapie.* Berlin (1997); 39-78.
73. Postmes THJ, Coenegracht JM: A chemical determination of plasma inorganic iodine by ultrafiltration. *Clin.Chim.Acta* 38 (1972); 313-319.
74. Reiners C: Klinische Wertigkeit der Thyreoglobulinbestimmung im Serum. *Akt.Endokr.* 5 (1984); 76-82.
75. Reiners C, Hänscheid H, Lassmann M, Tiemann M, Kreissl M, Rendl J, Bier D: X-ray fluorescence analysis (XFA) of thyroidal iodine content (TIC) with an improved measuring system. *J.Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 106 (1998); 31-33-
76. Reiners C, Sonnenschein W, Caspari G, Yavuz A, Ugur T, Lederbogen S, Olbricht Th: Nicht-invasive Bestimmung des Jodgehalts der Schilddrüse mit der Röntgenfluoreszenzanalyse. *Der Nuklearmediziner* 18 (1995); 275-285.
77. Reiners C, Sonnenschein W, Caspari G, Yavuz A, Ugur T, Lederbogen S, Olbricht Th: Non-invasive measurement of thyroidal iodine content (TIC) by X-ray fluorescence analysis (XFA). *Acta Med.Austriaca* 23 (1996); 61-64.
78. Reinhardt W, Luster M, Rudorff KH, Heckmann C, Petrasch S, Lederbogen S, Haase R, Saller B, Reiners C, Reinwein D, Mann K: Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. *Eur.J.Endocrinol.* 139 (1998); 23-28.
79. Reinwein D, Dürrer HA, Wiemann H, Löhnert J, von zur Mühlen A: The Thyroidal T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> Ratio and its Regulation in Non-toxic Goitre. *Horm.Metab.Res.* 8 (1976); 394-399.
80. Rendl J, Juhran N, Reiners C: Thyroid volumes and urinary iodine in german school children. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 109 (2001); 8-12.

## 8. Literaturverzeichnis

---

81. Rendl J, Luster M, Reiners C: Serum inorganic iodide determined by paired-ion reverse-phase HPLC with electrochemical detection. *J.Liq.Chrom.&Rel.Technol.* 20 (1997); 1445-1459.
82. Rendl J, Seybold S, Börner W: Urinary Iodide Determined by Paired-Ion Reverse-Phase HPLC with Electrochemical Detection. *Clin.Chem.* 40 (1994); 908-913.
83. Rink T, Schroth H-J, Holle L-H, Garth H: Effekte von Iodid und Schilddrüsenhormonen bei der Induktion und Therapie einer Thyreoiditis Hashimoto. *Nuklearmedizin* 38 (1999); 144-149.
84. Rönnefarth G, Kauf E, Deschner F, Forberger M: Therapie der Jodmangelstruma bei Jugendlichen mit Jodid oder einer Kombination von Jodid und Levothyroxin unter besonderer Berücksichtigung der Lipidparameter. *Klin.Pädiatr.* 208 (1996); 123-128.
85. Saller B, Hoermann R, Rittner MM, Morell R, Kreisig T, Mann K: Verhalten der intrathyreoidalen Jodkonzentration bei Patienten mit endemischer Struma unter Therapie mit Jodid. In: Röher HD, Weinheimer B (Hrsg.): *Schilddrüse 1991 - Therapie der Struma.* Berlin, New York (1992); 31-40.
86. Sandell EB, Kolthoff IM: Micro Determination of Iodine by a Catalytic Method. *Mircchim Acta* 1 (1937); 9-25.
87. Schaede-Candinas B, Rendl J, Weppler M, Neumann O, Reiners C: Thyreoglobulin-Bestimmung im Rahmen der Verlaufskontrolle der Levothyroxin-Therapie der endemischen Struma. *Der Nuklearmediziner* 11 (1988); 133-144.
88. Schöffling K, Schumm-Draeger P-M: Effekt von Thyroxin und Jodid auf Schilddrüsengewebe unter Jodmangel-Bedingungen. *Münch.med.Wschr.* 129 (1987); 631-634.
89. Schumm P-M, Usadel KH, Althoff PH, Strohm WD, Maul FD, Schöffling K: Strumalangzeittherapie mit Thyroxin und Jodid. *Inn.Med.* 10 (1983); 203-207.
90. Schumm-Draeger P-M: Effektive Therapie der Jodmangelstruma mit Jod und Schilddrüsenhormon. *Persönliche Mitteilung* (1999).
91. Schumm-Draeger P-M: Sodium/iodide symporter (NIS) and cytokines. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 109 (2001); 32-34.
92. Seybold S: Wirksamkeit der Strumatherapie mit Iodid, Levothyroxin oder einer Kombination aus Levothyroxin und Iodid unter Berücksichtigung der Iodausscheidung im Urin. *Inauguraldissertation* (1999), Universität Würzburg.
93. Stewart JC, Vidor GJ: Thyrotoxicosis induced by iodine contamination of food, a common unrecognised condition? *Brit.med.J.* (1976); 372-382.
94. Struwe C, Hinrichs J: Schilddrüsenvolumina und Häufigkeit herdförmiger Veränderungen bei schilddrüsengesunden Männern und Frauen verschiedener Altersklassen. *Dtsch.med.Wschr.* 114 (1989); 283-287.

## 8. Literaturverzeichnis

---

95. Stübner D, Gärtner R, Greil W, Gropper K, Brabant G, Permanetter W, Horn K, Pickardt CR: Hypertrophy and hyperplasia during goitre growth and involution in rats - separate bioeffects of TSH and iodine. *Acta Endocrinol.* 116 (1987); 537-548.
96. Sundick RS, Bagchi N, Brown TR: The role of iodine in experimental thyroiditis. In: Naumann J (Hrsg.): *The thyroid and iodine.* Stuttgart, New York (1996); 147-154.
97. Torre G, Barreca A, Borgonovo G, Minuto M, Ansaldo GL, Varaldo E, Minuto F: Goiter recurrence in patients submitted to thyroid-stimulating hormone suppression: possible role of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins. *Surgery* 127 (2000); 99-103.
98. Toussaint-Demyelle D, Many MC, Theisen H, Kraal G, Deneff JF: Effects of iodide on class II-MHC antigen expression in iodine deficient hyperplastic thyroid glands. *Autoimmunity.* 7 (1990); 51-62.
99. Ugur T: In-vivo-Bestimmung des Schilddrüseniodgehalts bei gesunden Referenzpersonen und Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen. Inauguraldissertation (1996), Universität Essen.
100. Vitale M, Di Matola T, D'Ascoli F, Salzano S, Bogazzi F, Fenzi G, Martino E, Rossi G: Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53- independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 141 (2000); 598-605.
101. Wahner HW: Quality-control procedures and evaluation of a fluorescent thyroid scanner. In: Jonckheer MH, Deconinck F (Hrsg.): *X-ray scanning of the thyroid.* Boston (1983); 82-99.
102. WHO: General guidelines for iodine prophylaxis Update 1999. (1999)
103. Willgerodt H, Keller E, Porschke C, Stach B: The status of iodine nutrition in newborn infants, schoolchildren, adolescents and adults in former East Germany. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 105 (1997); 38-42.
104. Zonenberg A, Kinalska I, Zarzycki W, Telejko B: Inzidenz thyreoidaler Autoantikörper bei endemischer Struma. *Hormon.metab.Res.* 26 (1994); 238-242.



## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Chr. Reiners gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine Betreuung und sein Engagement sowie seine stets konstruktive, anregende Kritik, mit der er mich durch alle Phasen dieser Arbeit führte.

Herrn Dr. rer. nat. H. Hänscheid danke ich für seine Unterstützung bei der technischen Durchführung der Röntgenfluoreszenzmessungen.

Mein Dank gilt außerdem Frau M. Ott-Tiemann für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Studie und Herrn Dr. med. S. Seybold für die wertvolle Hilfestellung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Den niedergelassenen Kollegen Dres. med. G. Ruppert, F. Jost, J.-U. Eberhardt und M. Scheubeck sei an dieser Stelle vielmals für die Zuweisung von Studienteilnehmerinnen gedankt.

Nicht zuletzt möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern des Labors und der Poliklinik für Nuklearmedizin für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen bedanken.