

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Chr. Reiners

**Intrathyreoidale Iodkonzentration nach intravenöser Applikation nichtionischer
Röntgenkontrastmittel ohne und mit prophylaktischer Gabe von Perchlorat**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Katrín Schaffhauser
aus Marktredwitz im Fichtelgebirge

Würzburg, März 2004

Referent: Professor Dr. med. Chr. Reiners
Korreferent: Professor Dr. med. D. Hahn
Dekan: Professor Dr. med. S.Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juli 2005

Die Promovendin ist Ärztin

Meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Probanden und Methodik.....	9
2.1	Probanden.....	9
2.1.1	Einschlusskriterien.....	9
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	10
2.1.3	Probandendaten.....	10
2.1.4	Beendigung der Studie.....	12
2.2	Durchführung der Untersuchung.....	12
2.2.1	Basisuntersuchung.....	12
2.2.2	Weitere Untersuchungen nach Kontrastmittel-Applikation.....	14
2.3	Untersuchungs- und Messmethoden.....	15
2.3.1	Anamnese und körperliche Untersuchung.....	15
2.3.2	Bestimmung des Schilddrüsenvolumens.....	15
2.3.3	Bestimmung der Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes.....	16
2.3.4	Bestimmung der Iodidkonzentration im Serum und im Urin.....	16
2.3.5	Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration.....	17
2.3.6	Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter und der Schilddrüsenautoantikörper.....	21
2.3.7	Bestimmung der Kreatininkonzentration im Urin.....	22
2.4	Berechnung der Halbwertszeit.....	23
2.5	Statistische Methoden.....	24
3.	Ergebnisse.....	29
3.1	Kollektivvergleich.....	29
3.2	Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes.....	31
3.2.1	Gesamtiodkonzentration im Plasma.....	31
3.2.2	Gesamtiodkonzentration in der Zellfraktion des Blutes.....	33
3.3	Freies anorganisches Iodid im Serum.....	35
3.4	Intrathyreoidale Iodkonzentration.....	38
3.5	Schilddrüsenfunktionsparameter.....	41
3.5.1	FT3-Konzentration.....	41
3.5.2	FT4-Konzentration.....	44
3.5.3	TSH-Konzentration.....	47
3.5.4	TG-Konzentration.....	50
4.	Diskussion.....	53
4.1	Basisuntersuchung / Untersuchung vor Kontrastmittel-Applikation.....	53
4.1.1	Anamnese.....	53
4.1.2	Körperliche Untersuchung.....	54
4.1.3	Schilddrüsenvolumen.....	54
4.1.4	Iodkonzentration im Urin.....	55
4.1.5	Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes.....	57
4.1.6	Freies anorganisches Iodid im Serum.....	58
4.1.7	Intrathyreoidale Iodkonzentration.....	60
4.1.8	Schilddrüsenfunktionsparameter.....	62
4.1.9	Schilddrüsenautoantikörper.....	64

4.2	Untersuchung nach Kontrastmittel-Applikation.....	65
4.2.1	Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes	65
4.2.2	Freies anorganisches Iodid im Serum.....	68
4.2.3	Intrathyreoidale Iodkonzentration	70
4.2.4	Schilddrüsenfunktionsparameter	73
5.	Synopsis.....	78
6.	Zusammenfassung	83
7.	Anhang.....	86
8.	Literaturverzeichnis	91

Abkürzungsverzeichnis

A	Gruppe A: erhielt neben 100 ml Iomeprol-300 (Imeron® 300) intravenös über den Untersuchungszeitraum von 5 Tagen zusätzlich 3 x 20 Tropfen Irenat® oral zur Blockade der Schilddrüse
A1	Probanden der Gruppe A, die eine initiale intrathyreoidale Iodkonzentration ≤ 550 µg/ml hatten
A2	Probanden der Gruppe A, die eine initiale intrathyreoidale Iodkonzentration > 550 µg/ml hatten
B	Gruppe B: erhielt 100 ml Iomeprol-300 (Imeron® 300) intravenös
B1	Probanden der Gruppe B, die eine initiale intrathyreoidale Iodkonzentration ≤ 550 µg/ml hatten
B2	Probanden der Gruppe B, die eine initiale intrathyreoidale Iodkonzentration > 550 µg/ml hatten
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
FT3	Freies Triiodthyronin
FT4	Freies Thyroxin
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie
IIIH	Iodinduzierte Hyperthyreose
K	Kontrollgruppe: erhielt weder Iomeprol-300 (Imeron® 300) noch Irenat®
KM	Röntgenkontrastmittel
Md	Median
mF	mittlerer Fehler
Mw	Mittelwert
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
RFA	Röntgenfluoreszenzanalyse
Sd	Standardabweichung
SD	Schilddrüse
SII	Freies anorganisches Iodid im Serum
SpW	Spannweite
TG	Thyreoglobulin
TG-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TIC	Intrathyreoidale Iodkonzentration
TPO	Schilddrüsenperoxidase / Thyreoidea-Peroxidase
TPO-AK	Thyreoidea-Peroxidase-Antikörper
TSH	Thyreoidea-Stimulierendes-Hormon
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TT3	Gesamtkonzentration an Triiodthyronin
TT4	Gesamtkonzentration an Thyroxin
UII	Freies anorganisches Iodid im Urin
U-T	Mann-Whitney-U-Test
WCE	Wolff-Chaikoff-Effekt
W-T	Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben

1. Einleitung

In Anbetracht der etwa 5 Millionen Untersuchungen pro Jahr, bei denen in Deutschland iodhaltige Röntgenkontrastmittel (KM) Anwendung finden, werden Patienten im klinischen Alltag häufig Iodmengen ausgesetzt, die den täglichen Iodbedarf um den Faktor 10^4 bis 10^6 übersteigen.

Eine gesunde Schilddrüse besitzt die Fähigkeit, sich an eine Iodbelastung anzupassen. Liegen Defekte in den regulierenden Mechanismen vor, kann die Applikation sehr hoher Dosen Iod Schilddrüsenfunktionsstörungen auslösen [94].

Als Grundlage für die weiteren Ausführungen sei zunächst eine Zusammenfassung der physiologischen Vorgänge in der Schilddrüse dargestellt (vgl. Abbildung 1).

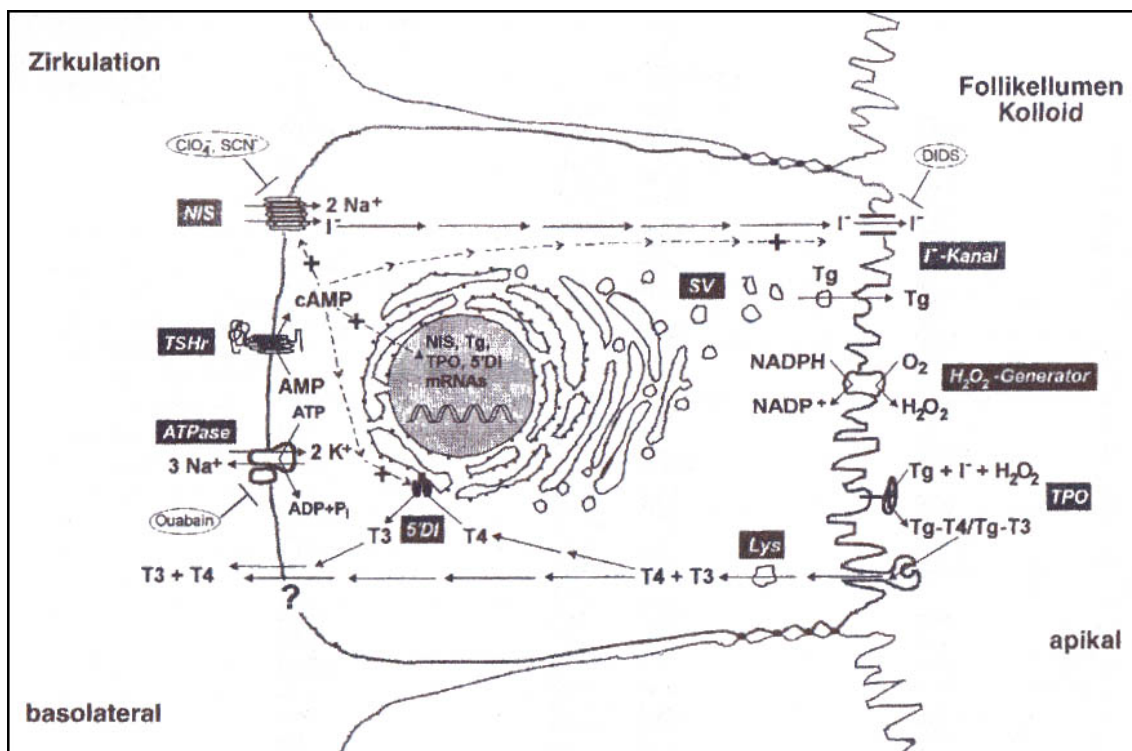


Abbildung 1: Iodidaufnahme an der basolateralen Membran und Schilddrüsenhormonsynthese an der apikalen Zellmembran der Thyrozyten (aus [50])

Iodid wird aus dem Blut zusammen mit 2 Natriumionen über den energieabhängigen Natrium-Iodid-Symporter (NIS) an der Basalseite des Thyreozyten aktiv in die Zelle transportiert (Iodination oder Trapping). Dort wird es sofort an die apikale Zellmembran befördert, wo die Schilddrüsenperoxidase (TPO) das Iodid in Anwesenheit von H_2O_2 (gebildet durch die NADPH-Oxidase) oxidiert. Im Follikellumen wird das Iod, ebenfalls katalysiert durch die TPO, in die Tyrosylreste des Thyreoglobulins (TG) eingebaut (Iodorganifizierung oder Iodisation). Aus den so entstandenen Hormonvorläufern Monoiodtyrosin und Diiodtyrosin entstehen durch Kopplung die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3). Letzteres wird außerdem thyreoidal und – in größerem Umfang - extrathyreoidal mittels der 5'-Deiodase aus T4 gebildet. Aus den durch Endozytose in den Thyreozyten aufgenommenen iodierten Thyreoglobulinmolekülen werden durch katalytische Abspaltung T3 und T4 freigesetzt. Diese werden über die Basalmembran ins Blut abgegeben, wo sie größtenteils an Transportproteine gebunden werden. Für die Stoffwechsellage ist nicht die Gesamthormonkonzentration entscheidend, sondern die Menge an freien Hormonen (prozentualer Anteil der freien Hormone FT3 und FT4 an den Gesamthormonkonzentrationen TT3 und TT4: FT3 0,3 % von TT3, FT4 0,03 % von TT4) [9, 11, 36, 50, 70, 79].

Die Iodaufnahme und die Schilddrüsenhormonsynthese werden durch das Thyroidea-Stimulierende-Hormon (TSH) gefördert. In vitro konnte teils an humanen, teils an tierischen Schilddrüsenzellen gezeigt werden, dass TSH den Ioduptake durch Induktion der NIS-Biosynthese erhöht. Die Schilddrüsenhormonproduktion wird durch TSH gesteigert, indem es die Bildung der TPO, des TG und des H_2O_2 -bildenden Systems NADPH-Oxidase stimuliert. Die Wirkung von TSH wird intrazellulär durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) vermittelt, dessen Konzentration es erhöht [9, 11, 15, 50, 105, 107, 110].

Zusätzlich unterliegt die Schilddrüse einem Autoregulationssystem, welches TSH-unabhängig funktioniert. Dass Iod einen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion hat, ist schon seit langem bekannt. Morton [66] berichtete 1944 erstmals von einer Blockade

der Schilddrüsenhormonsynthese durch große Mengen Iod. Wolff und Chaikoff [115] beobachteten 1948/49, dass die organische Bindung von Iodid in Rattenschilddrüsen blockiert ist, wenn die Plasmaiodkonzentration einen kritischen Schwellenwert (0,18-0,35 µg/ml) [100, 115] erreicht. Die Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese durch den Einfluss von Iod bezeichnet man als Wolff-Chaikoff-Effekt (WCE). Bei anhaltend hohen Plasmaiodkonzentrationen adaptiert sich die Schilddrüse durch eine reduzierte H₂O₂ - Produktion an die erhöhten Iodspiegel und nimmt nach etwa 26 bis 50 Stunden die Schilddrüsenhormonsynthese trotz hoher Plasmaiodkonzentrationen wieder auf (Escape vom Wolff-Chaikoff-Effekt). Zusätzlich zum Wolff-Chaikoff-Effekt hemmen große Mengen Iod die Sekretion der Schilddrüsenhormone (Plummer-Effekt). Nicht die Iodkonzentration im Plasma steht, wie früher angenommen, für das Eintreten des Wolf-Chaikoff-Effekts im Vordergrund, sondern eine erhöhte intrathyreoidale Iodkonzentration [7, 16, 61, 98].

Der Wirkmechanismus großer Iodmengen auf die Schilddrüsenfunktion ist bislang nicht endgültig aufgedeckt. Iodierte Komponenten, wie z.B. das Iodolipid Iodoheptadecanal, scheinen dabei als Mediatoren zu dienen [15]. So konnte in vitro gezeigt werden, dass unter dem Einfluss von Iod bzw. von Iodoheptadecanal entscheidende Faktoren der Schilddrüsenhormonsynthese verändert werden: Intrazelluläres cAMP wird vermindert [11, 15], die Synthese der TPO und die Aktivität des H₂O₂-bildenden Systems NADPH-Oxidase werden inhibiert [9, 10, 11, 13, 15, 16, 61, 72]. Außerdem bewirken große Mengen Iod durch Einflussnahme auf den NIS über eine reduzierte NIS-Biosynthese oder einen erhöhten Umsatz von NIS (hierzu gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben) eine verminderte Transportkapazität für Iod [15, 16, 17].

Der Escape vom Wolff-Chaikoff-Effekt wird auf eine verminderte Expression des NIS und damit eine verminderte Iodaufnahme in die Schilddrüsenzelle zurückgeführt. Dadurch unterschreitet die intrathyreoidale Iodkonzentration eine kritische Schwelle, so dass die Organifizierung von Iod und die Schilddrüsenhormonsynthese trotz anhaltend hoher Plasmaiodspiegel wieder aufgenommen werden können [7, 15, 16, 61, 64, 92, 98].

Bei Untersuchungen mit iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln ist ein intaktes Autoregulationssystem notwendig, damit der Organismus keinen Schaden nimmt. Bei nicht intaktem Autoregulationsmechanismus der Schilddrüse besteht nach Applikation iodhaltiger Röntgenkontrastmittel in Abhängigkeit von deren Gehalt an freiem anorganischem Iodid ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hyper- oder Hypothyreose.

Zur Prophylaxe der Hyperthyreose kann das Thyreostatikum Perchlorat (Irenat®), ein Iodinationshemmer, verabreicht werden. Zunächst war man davon ausgegangen, dass Perchlorat die Iodaufnahme in die Schilddrüse kompetitiv hemmt [79]. Neuere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass Perchlorat kein Substrat, sondern ein Blocker des NIS ist [15, 50].

Bei iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln unterscheidet man zwischen fettlöslichen, gallegängigen und wasserlöslichen, nierengängigen - ionischen und nichtionischen - Röntgenkontrastmitteln. Die nichtionischen zeichnen sich gegenüber den ionischen durch eine geringere Eiweißbindung, Osmolarität, Viskosität und Chemotoxizität aus [78, 79, 84, 102].

Stellvertretend für die Gruppe der nichtionischen Röntgenkontrastmittel wurde in der vorliegenden Studie Iomeprol-300 (Imeron® 300) eingesetzt.

Iomeprol-300 besteht zu 49,0 %, bezogen auf das Molekulargewicht, aus Iod (der molekulare Iodgehalt anderer nichtionischer Röntgenkontrastmittel liegt auch in dieser Größenordnung). Der größte Anteil liegt in organisch gebundener Form vor und nur etwa 0,08 % (bezogen auf das im Kontrastmittel enthaltene organisch gebundene Iod) als freies anorganisches Iodid. Dem Patienten werden bei Applikation von 100 ml Iomeprol-300 30 g Iod verabreicht, was die Gesamtiodmenge des menschlichen Körpers um etwa das 3000-fache übersteigt. Nach Injektion des Röntgenkontrastmittels kommt es sofort zu einer starken Erhöhung der Gesamtiodkonzentration im Plasma, die der verabreichten Kontrastmittelmenge direkt proportional ist (vgl. Abbildung 2). Dank der unmittelbar einsetzenden, raschen renalen Elimination fällt mit dem Plasmaspiegel des Kontrastmittels die Menge des im Kontrastmittel organisch gebundenen, und damit die Gesamtiodkonzentration im Plasma schnell ab. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt

knapp 2 Stunden und die Plasmaclearance entspricht ziemlich genau der glomerulären Filtrationsrate. So sind nach 2 bis 3 Stunden etwa 50 % und schon nach 24 Stunden 90 % der verabreichten Kontrastmittelmenge über die Nieren ausgeschieden. Die enterale Elimination ist vernachlässigbar gering, da nur etwa 1–2 % der applizierten Kontrastmittelmenge innerhalb von 6 Tagen mit dem Stuhl ausgeschieden werden [92, 94, 97].

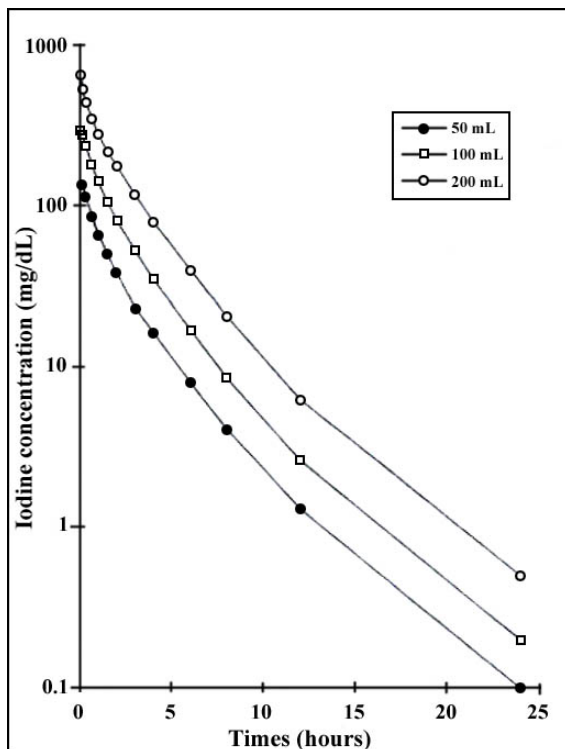


Abbildung 2: Mittlere Plasmaiodkonzentration nach Iomeprol (aus [97])

Für die Schilddrüse ist nicht die Gesamtiodkonzentration im Plasma entscheidend, sondern die Menge an freiem anorganischem Iodid. Davon erhält der Patient bei Injektion von 100 ml Iomeprol-300 etwa 230 µg (Konzentrationen an freiem anorganischem Iodid in nichtionischen Kontrastmitteln 0,5 – 30 µg/ml Kontrastmittel) [94], was etwa der täglichen Iodzufuhr mit der Nahrung entspricht. Die Iodidkonzentrationen im Serum steigen nach Kontrastmittel-Applikation jedoch signifikant an und erreichen Werte, die um ein Vielfaches über dem Ausgangswert liegen. Mit dem freien Iodidgehalt im Kontrastmittel ist ein derartiger Anstieg nicht zu

erklären; vielmehr findet eine rasch einsetzende endogene Abspaltung von Iodid (Deiodierung) statt, deren Mechanismus nach wie vor unklar ist [92] (vgl. Abbildung 3). Innerhalb einer Stunde fallen etwa 3 bis 6 mg freies anorganisches Iodid an, d.h. 0,01 – 0,02 % der verabreichten, organisch gebundenen Gesamtiodymenge. Im Verlauf einer Woche sind es 30 bis 40 mg Iodid (0,145 % der organisch gebundenen Gesamtiodymenge), was die üblicherweise mit der Nahrung aufgenommene Menge um etwa den Faktor 20 übersteigt [48, 79, 87, 92, 93, 94]. Solche Iodymengen können bei Patienten mit einem Defekt in den oben beschriebenen, den Schilddrüsenstoffwechsel regulierenden Mechanismen, zu Schilddrüsenfunktionsstörungen führen.

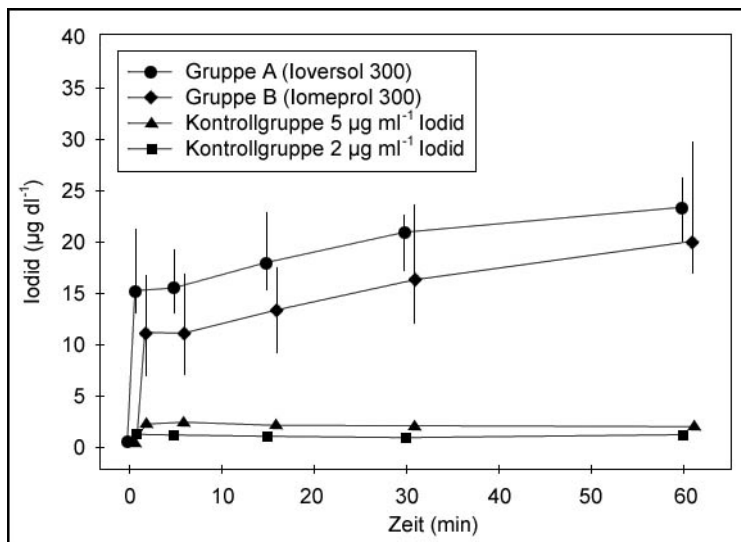


Abbildung 3: Konzentration des freien anorganischen Iodids im Serum nach intravenöser Applikation von nichtionischem Röntgenkontrastmittel und von physiologischer Kochsalzlösung (Kontrollgruppen) mit denselben Ausgangskonzentrationen an freiem anorganischem Iodid in allen Gruppen (aus [94])

Eine durch Iod ausgelöste Hypothyreose tritt vornehmlich in ausreichend mit Iod versorgten Ländern auf, wohingegen eine iodinduzierte Hyperthyreose (IIH) vor allem in Iodmangelgebieten zu finden ist [5, 23, 33, 58, 94, 109]. Der Einfluss des Iodmangels auf das Auftreten einer IIH wird beim Vergleich von Studien über die Häufigkeit der IIH in nicht selektierten, größeren Patientengruppen deutlich. Bei de Bruin [14] in Holland, einer Region ohne Iodmangel, liegt die Häufigkeit einer IIH bei 0,028 %. Hintze et al [35] und Nolte et al [71] stellten dagegen im Iodmangelgebiet Deutschland

in 0,25 % bzw. 0,34 % der Fälle eine IIIH nach Koronarangiographie fest. Als wichtiger Faktor für eine verstärkte Iodaufnahme der Schilddrüse bei hoher Iodbelastung ist also das Ausmaß des präexistenten intrathyreoidalen Iodmangels anzusehen.

Ursache für das hierzulande um den Faktor 10 höhere prozentuale Vorkommen einer IIIH ist die relativ hohe Prävalenz von funktionell autonomen Bezirken in der Schilddrüse infolge langjährigen Iodmangels [32, 33, 46, 58, 59, 78, 84, 94, 99]. Typischerweise ist der Iodgehalt in funktionell autonomen Knoten ebenfalls sehr niedrig [54, 55, 83], so dass es gerade bei autonomen, iodverarmten Arealen der Schilddrüse zu einer erheblich gesteigerten Iodaufnahme mit konsekutiver, exzessiv gesteigerter Synthese von Schilddrüsenhormonen kommen kann.

Der Einfluss iodhaltiger Röntgenkontrastmittel auf die Schilddrüsenfunktion war bereits Gegenstand zahlreicher Studien. Der Ioduptake der Schilddrüse [85, 102], die Schilddrüsenhormone [12, 20, 62, 80, 92, 98, 112] und das TSH [12, 20, 21, 80, 92, 98, 112] wurden jeweils vor und nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln untersucht, aber auch die Gesamtiodkonzentration [85, 92] und die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Plasma [48, 59, 85, 94, 97, 102]. Zur Frage der Veränderung der intrathyreoidalen Iodkonzentration nach intravenöser Applikation nichtionischer Röntgenkontrastmittel existieren bislang keinerlei Studien.

Auch ist bis jetzt nicht belegt, ob die prophylaktische Gabe von Perchlorat in einer Dosierung von 3 x 20 Tropfen Irenat® (entsprechend etwa 1380 mg Perchlorat) die Aufnahme der nach Kontrastmittel-Applikation frei werdenden Menge an anorganischem Iodid in die Schilddrüse wirkungsvoll blockieren kann.

Ziel dieser Studie ist es daher, folgende Fragestellungen zu klären:

Primäre Fragestellungen:

- Wie verändert sich die intrathyreoidale Iodkonzentration nach intravenöser Applikation eines nichtionischen Röntgenkontrastmittels?
- Führt die prophylaktische Gabe von Perchlorat in einer Dosierung von 3 x 20 Tropfen Irenat® zu einer wirkungsvollen Blockade der Iodaufnahme in die Schilddrüse?

Sekundäre Fragestellungen:

- Wie verändert sich die Konzentration an anorganischem Iodid im Serum als entscheidende Determinante der Iodaufnahme in die Schilddrüse in der Frühphase eines akuten Iodexzesses [100], ausgelöst z.B. durch Applikation iodhaltiger Röntgenkontrastmittel?
- Wie verändern sich die Schilddrüsenfunktionsparameter FT3, FT4, TSH und TG nach Applikation iodhaltiger Röntgenkontrastmittel?

2. Probanden und Methodik

2.1 Probanden

Die Probanden rekrutierten sich aus dem Bekanntenkreis der Dissertantin und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg.

Untersucht wurden 2 Probandenkollektive: 12 Probanden, denen 100 ml des nichtionischen Röntgenkontrastmittels Imeron® 300 intravenös nach Verabreichung von 20 Tropfen Irenat® oral (3 x 20 Tropfen Irenat® täglich über den Untersuchungszeitraum von 5 Tagen zur Blockade der Schilddrüse, beginnend spätestens 2 Stunden vor Kontrastmittel-Applikation) appliziert wurden (Gruppe A), und 12 Probanden, denen 100 ml Imeron® 300 intravenös ohne vorherige Gabe von Irenat® verabreicht wurden (Gruppe B). Zusätzlich gab es eine Kontrollgruppe (20 Probanden, Gruppe K), die weder Röntgenkontrastmittel noch Irenat® erhielt.

Für die Durchführung der Studie lag sowohl ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg als auch eine Genehmigung nach § 41 Strl.SchV. des Landesamts für Strahlenschutz vor.

Für die Auswahl der Probanden der Kontrastmittel-Kollektive galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

2.1.1 Einschlusskriterien

- Alter > 18 Jahre
- Das Körpergewicht im Normbereich, d.h. BMI (Body-Mass-Index = $\text{Gewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$) soll zwischen 18,5 kg/m² und 24,9 kg/m² liegen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Diagnostische (Röntgenkontrastmittel) oder therapeutische Iodgabe ($>200 \mu\text{g}$ Iodid /d) innerhalb der letzten 3 Monate
- Lymphographie in den letzten 2 Jahren
- Einnahme von Schilddrüsenhormonpräparaten innerhalb der letzten 3 Monate
- Großflächige Behandlung (z.B. im Rahmen einer Operation) mit iodhaltigen Desinfektionsmitteln
- Schwere chronische Krankheiten oder Krankheiten im Finalstadium
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Schwere allergische Disposition, insbesondere Kontrastmittelunverträglichkeit
- Pathologische Schilddrüsenmorphologie (noduläre Schilddrüse) anhand einer sonographischen Untersuchung
- Schilddrüsenkrankheiten (Hypothyreose oder Hyperthyreose bei Autonomie oder immunogene Hyperthyreose) durch Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone und des TSH-Wertes
- Niereninsuffizienz (Kreatinin im Serum $>1,2 \text{ mg/dl}$)
- Iodexzess (Iodgehalt im Urin $>500 \mu\text{g/g}$ Kreatinin)

2.1.3 Probandendaten

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Geschlechtsverteilung, das Alter, den BMI und die Häufigkeit von Vorerkrankungen, einer Begleitmedikation, Iodeinnahme und Voruntersuchung mit Röntgenkontrastmitteln in den einzelnen Kollektiven.

Kollektiv A setzt sich aus 9 Männern (75 %) und 3 Frauen (25 %) zusammen, Kollektiv B aus 5 Männern (42 %) und 7 Frauen (58 %) und die Kontrollgruppe aus 13 Männern (65 %) und 7 Frauen (35 %). Das Durchschnittsalter beträgt in Kollektiv A $28,7 \pm 2,5$ Jahre (angegeben werden jeweils der Mittelwert \pm mittlerem Fehler), in Kollektiv B $27,4 \pm 2,0$ Jahre und in der Kontrollgruppe $31,8 \pm 2,0$ Jahre. Der BMI liegt in Gruppe A bei $22,4 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$, in Gruppe bei B $21,6 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$ und im Kontrollkollektiv bei

22,8 ± 0,3 kg/m². Nicht-thyreoidale Vorerkrankungen hatten in Gruppe A 50 % der Probanden aufzuweisen, wobei 33 % aller Probanden Operationen angaben und 33 % Allergien. Im Kollektiv B waren 67 % vorerkrankt (50 % Operationen, 33 % Allergien). In der Kontrollgruppe K gaben 50 % nicht-thyreoidale Vorerkrankungen an, 80 % der Probanden waren operiert, 60 % der Probanden litten an Allergien. Kein Studienteilnehmer der Gruppe A nahm eine Begleitmedikation ein, in Gruppe B nahmen 33 % Medikamente ein (25 % aller Probanden nahmen orale Kontrazeptiva) und in der Kontrollgruppe K 25 % (40 % orale Kontrazeptiva). Eine Iodsubstitution verneinten alle Studienteilnehmer der Gruppe A, in Gruppe B gaben 3 Probanden eine regelmäßige, ein Proband eine sporadische und 8 Probanden keine Einnahme von Iodid an. In der Kontrollgruppe K nahm ein Teilnehmer regelmäßig, 4 sporadisch und 15 Probanden keine Iodprophylaxe ein. Eine Untersuchung mit Kontrastmitteln hatten in den Kollektiven A und B je 8 % und in der Kontrollgruppe 15 % hinter sich.

	A	B	K
Stichprobenumfang (n)	12	12	20
Geschlecht männlich	75%	42%	65%
weiblich	25%	58%	35%
Alter (Jahre)	28,7 ± 2,5	27,4 ± 2,0	31,8 ± 2,0
BMI (kg/m²)	22,4 ± 0,6	21,6 ± 0,7	22,8 ± 0,3
Vorerkrankungen	50%	67%	50%
Operationen	33%	50%	80%
Allergien	33%	33%	60%
Begleitmedikation	0%	33%	25%
Ovulationshemmer		25%	40%
Iodeinnahme regelmäßig	0%	25%	5%
sporadisch	0%	8%	20%
Voruntersuchung mit KM	8%	8%	15%

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung, Alter, BMI und Häufigkeit von Vorerkrankungen, Begleitmedikation, Iodeinnahme und Voruntersuchung mit Röntgenkontrastmitteln (=KM) in den Kollektiven

2.1.4 Beendigung der Studie

Die Probanden konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie zurückziehen.

Im Falle unerwünschter Kontrastmittelnebenwirkungen konnte die Studie bei jedem einzelnen Probanden durch den Leiter der klinischen Prüfung mit sofortiger Wirkung abgebrochen werden.

Regulär war die Studie mit der Abschlussuntersuchung 96 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation beendet.

2.2 Durchführung der Untersuchung

2.2.1 Basisuntersuchung

Die Basisuntersuchung wurde bei allen Probanden durchgeführt und diente in der Kontrollgruppe der Ermittlung von Referenzwerten, in den Kontrastmittel-Kollektiven der Eignungsprüfung zur Kontrastmittel-Applikation. Bei den Probanden der Kontrastmittel-Kollektive schlossen sich weitere Untersuchungen an.

Die Basisuntersuchung setzte sich zusammen aus

- Anamnese
- Körperlicher Untersuchung
- Sonographie der Schilddrüse
- Bestimmung der Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes (nur in den Kontrastmittel-Kollektiven)
- Bestimmung der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum und im Urin
- Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration
- Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter und der Schilddrüsenautoantikörper

- Bestimmung der Kreatininkonzentration im Urin

2.2.1.1 Anamnese

Das Zutreffen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde geprüft durch eine ausführliche Befragung über Vorerkrankungen, Allergien, Medikamenteneinnahmen (iodhaltige Medikamente, Schilddrüsentherapeutika) und die Art und dem Zeitpunkt etwaiger Vorbehandlungen (Iodexzess z.B. durch eine Operation, schilddrüsenpezifische Diagnostik). Besonders geachtet wurde auf das Vorliegen lokaler und allgemeiner Beschwerden, die hinweisend für eine Hypo- oder Hyperthyreose sein können (Orbitopathie, Arrhythmie, Gewichtsverlust oder -zunahme, Nervosität oder Lethargie, gesteigerte Wärme- oder Kälteempfindlichkeit, Haarausfall, Diarrhoe oder Obstipation).

2.2.1.2 Körperliche Untersuchung

Bei der anschließenden körperlichen Untersuchung wurde aus der Körpergröße und dem Körpergewicht der Body-Mass-Index nach der Formel $BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$ errechnet. Blutdruck und Puls wurden bestimmt und palpatorisch die Konsistenz, Größe und Verschieblichkeit der Schilddrüse überprüft.

2.2.1.3 Sonographie der Schilddrüse

Die Sonographie diente der Volumenbestimmung der Schilddrüse und der Beurteilung des Schilddrüsenbinnenmusters, um z.B. noduläre Veränderungen ausschließen zu können.

2.2.1.4 Gesamtiodykonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes

Die Gesamtiodykonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes wurde mit der Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA) bestimmt. Die Messung fand nur in den Kontrastmittel-Kollektiven statt.

2.2.1.5 Freies anorganisches Iodid im Serum und im Urin

Die Iodexkretion im Spontanurin und die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum sind ein Maß für die Iodversorgung. Sie wurden bestimmt zum Ausschluss eines vorausgegangenen Iodexzesses.

2.2.1.6 Intrathyreoidale Iodkonzentration

Die intrathyreoidale Iodkonzentration wurde ebenfalls mit Hilfe der RFA ermittelt.

2.2.1.7 Schilddrüsenfunktionsparameter und Schilddrüsenautoantikörper

Um die unter den Ausschlusskriterien genannten Schilddrüsenkrankheiten zu erkennen, wurden in einer Serumprobe die Konzentrationen an FT3, FT4, TSH und TG gemessen und das Vorliegen der Schilddrüsenautoantikörper TPO-AK und TG-AK geprüft.

2.2.1.8 Kreatininkonzentration im Urin

Die Bestimmung der Kreatininkonzentration im Urin galt dem Ausschluss einer Niereninsuffizienz und zur Berechnung des Iod / Kreatinin-Quotienten.

2.2.2 Weitere Untersuchungen nach Kontrastmittel-Applikation

Unmittelbar vor Kontrastmittel-Applikation wurde zur Ermittlung von Ausgangswerten bei den Probanden der Kontrastmittel-Kollektive eine Blutentnahme zur Bestimmung der unten aufgeführten Parameter durchgeführt und die intrathyreoidale Iodkonzentration ermittelt. Im Anschluss daran erfolgte über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten die intravenöse Injektion von 100 ml des nichtionischen Röntgenkontrastmittels Iomeprol-300 (Imeron® 300). Sofort (0,2 Stunden) nach Verabreichung des Kontrastmittels sowie 1, 3, 5, 7, 24, 48, 72 und 96 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation wurden bei den Probanden erneut folgende Parameter bestimmt:

- Gesamtiodykonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes
- Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum

- Serumkonzentrationen an FT3, FT4, TSH und TG
- Intrathyreoidale Iodkonzentration

In der Zeit, die benötigt wurde, um die Iodkonzentration der beiden Schilddrüsenlappen unmittelbar nach Kontrastmittel-Gabe zu ermitteln, hat sich die intrathyreoidale Iodkonzentration sehr rasch verändert. Deshalb wird für die intrathyreoidale Iodkonzentration anstelle des 0,2h-Wertes der 0,1h- und der 0,3h-Wert angegeben, der jeweils dem Messwert eines Schilddrüsenlappens entspricht.

2.3 Untersuchungs- und Messmethoden

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Für die Anamnese und körperliche Untersuchung fand ein eigens für die Studie angefertigter Anamnese- und Untersuchungsbogen Anwendung (vgl. Abbildung 20 bis Abbildung 22 im Anhang).

2.3.2 Bestimmung des Schilddrüsenvolumens

Das Schilddrüsenvolumen wurde sonographisch mittels eines kommerziell erhältlichen Ultraschallgeräts der Firma Siemens (Sonoline Elegra) bestimmt. Die Tiefen- und Breitenausdehnung T [cm] und B [cm] jedes Schilddrüsenlappens wurde seitengetrent mit dem 7,5-MHz-Schallkopf, die Länge L [cm] entweder mit dem 7,5-MHz-, oder falls nötig, mit dem 5,0-MHz-Schallkopf ermittelt. Aus diesen Maßen errechnet sich nach der von Brunn et al [8] publizierten Methode das Volumen eines Schilddrüsenlappens anhand der Formel des Rotationsellipsoids: $\text{Volumen (Lappen)} = 1/2 \times T \times B \times L$.

Der durchschnittliche Fehler dieser Methode liegt bei 16 % [8].

2.3.3 Bestimmung der Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes

Die Gesamtiodkonzentration im Plasma und der Zellfraktion des Blutes wurde mittels der RFA bestimmt. Hierzu wurden nach Zentrifugieren, und damit Absetzen der Zellbestandteile, die Monovetten der Blutentnahme tiefgefroren und in diesem Zustand in eine spezielle Halterung an der RFA-Messapparatur eingeführt. Die Halterung ist in definiertem Abstand im Achsenschnittpunkt von Quelle und Detektor angebracht. Nacheinander wurde sodann die Iodkonzentration im Plasma sowie in der Zellfraktion des Blutes gemessen (Näheres zum Verfahren s. Abschnitt 2.3.5).

2.3.4 Bestimmung der Iodidkonzentration im Serum und im Urin

Die Iodkonzentration im Serum und im Urin wurde im Labor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg mittels Ionenpaarchromatographie bestimmt, wobei eine an diesem Institut entwickelte Methode, basierend auf dem Prinzip der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC), zum Einsatz kam. Dabei wird nicht die Gesamtiodkonzentration in der Probe ermittelt, sondern die Konzentration an ungebundenem, freiem anorganischem Iodid [86, 88, 91].

Für die Bestimmung der Konzentration an freiem anorganischem Iodid ist die HPLC, für die eine sehr gute Korrelation zu herkömmlichen Verfahren ($r=0,99$) nachgewiesen werden konnte, die Methode der Wahl. Da bei der HPLC nur freies anorganisches Iodid gemessen wird, spielt, im Gegensatz zu chemischen Verfahren, eine Kontamination aus der Proteingebundenen Fraktion und eine damit notwendig werdende exakte, schwierig durchzuführende Abtrennung des anorganischen Iodids von der Proteingebundenen Fraktion keine Rolle. Jedoch geht der Bestimmung der Iodidkonzentration mittels HPLC auch eine Probenvorbereitung voraus. Zunächst müssen störende Proteine durch Festphasen-Extraktion abgetrennt werden. Liegt die Iodidkonzentration im Eluat unter der Nachweisgrenze der HPLC, schließt sich eine Aufkonzentration des Eluats an. Die

Nachweisgrenze liegt dann bei dieser hochsensitiven Methode für die Bestimmung der Iodidkonzentration im Serum bei 0,004 $\mu\text{mol/L}$ [88, 89, 100].

Laut Rendl et al [86, 91] ist die HPLC auch bei der Bestimmung der Iodkonzentration im Urin hinsichtlich Genauigkeit, Präzision und Nachweisempfindlichkeit gleichwertig zu anderen Verfahren. Der Korrelationskoeffizient zum colorimetrischen Cer-Arsenit-Assay, der z.B. mit dem heute nicht mehr kommerziell erhältlichen Technikon-Analyser II durchgeführt wurde und der die Gesamtiodkonzentration in einer Probe ermittelte, liegt bei $r=0,96$. Da mit der HPLC nur das anorganische Iodid gemessen werden kann und 90 % des Iods im Urin als freies anorganisches Iodid vorliegen, wird mit der HPLC der Gesamtiodgehalt im Urin leicht unterschätzt. Die Detektionsgrenze der HPLC für die Bestimmung der Iodkonzentration liegt bei 0,04 $\mu\text{mol/L}$ [86, 91].

2.3.5 Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration

Die intrathyreoidale Iodkonzentration wurde mit Hilfe eines sensitiven und präzisen Analysesystems, dem das Prinzip der Röntgenfluoreszenzanalyse zugrunde liegt, bestimmt.

Aufgrund seiner Nachweisempfindlichkeit, der geringen Strahlenexposition und der guten Reproduzierbarkeit eignet sich dieses nicht-invasive Verfahren zur individuellen Verlaufskontrolle des Iodgehalts der Schilddrüse. Die untere Detektionsgrenze liegt bei der verwendeten Apparatur bei 10 μg Iod pro ml Schilddrüsenvolumen und die Strahlenexposition beträgt 6 μSv effektive Dosis pro Untersuchung, was 1 % der Dosis eines konventionellen Schilddrüsenszintigramms mit Tc-99m entspricht. Der statistische Fehler des Verfahrens liegt bei 3 %, als Maß der In-Vivo-Präzision ergibt sich bei Doppelbestimmungen an gesunden Probanden ein Variationskoeffizient von 15% [81, 82].

Erstmals setzten Hoffer und Mitarbeiter 1968 [37] die RFA ein. Verschiedene auf dem Gebiet der Schilddrüsenforschung tätige Arbeitsgruppen entwickelten die Methode in den folgenden Jahren weiter und wendeten sie zur Beantwortung verschiedener

Fragestellungen auf dem Gebiet der Thyreologie an [24, 25, 41, 42, 43, 45, 54, 55, 77, 111].

Für die vorliegende Studie wurde ein von der Würzburger Arbeitsgruppe entwickeltes System zur Röntgenfluoreszenzanalyse eingesetzt [81, 82, 83]. Dabei erfolgt die Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration nach computergesteuerter Positionierung in einem zuvor sonographisch dargestellten repräsentativen Messpunkt der Schilddrüse.

Bei der RFA wird durch den Einfall von Röntgen- oder γ -Strahlung die Elektronenstruktur eines stabilen Elements, in der Schilddrüse die Elektronenstruktur des stabilen Iods ($I-127$), zur Abgabe einer für das Element charakteristischen Röntgenstrahlung angeregt. Dabei wird die gesamte Energie des einfallenden Photons, dessen Energie größer ist als die Bindungsenergie eines Elektrons der K- oder L-Schale, auf ein Elektron übertragen. Dieses wird aus dem Atom herausgeschlagen (Photoeffekt), das Atom befindet sich in einem energetisch angeregten Zustand. Die entstandene Elektronenlücke wird mit einem Elektron einer höheren Schale besetzt, wobei die Energiedifferenz der Bindungsenergien der beiden Elektronen als Röntgenfluoreszenzstrahlung abgegeben wird (vgl. Abbildung 4) Diese ist für jedes Element charakteristisch und erreicht Energien von 1 bis 100 keV. Die K-Strahlung, die beim Übergang eines Elektrons in die K-Schale als Röntgenfluoreszenzstrahlung abgegeben wird, hat bei Iod eine Energie zwischen 28,5 keV ($K\alpha$) und 32,6 keV ($K\beta$). Die Intensität der emittierten Strahlung ist dabei der Menge des stabilen Elements in der Probe proportional [1, 37, 47, 76, 81].

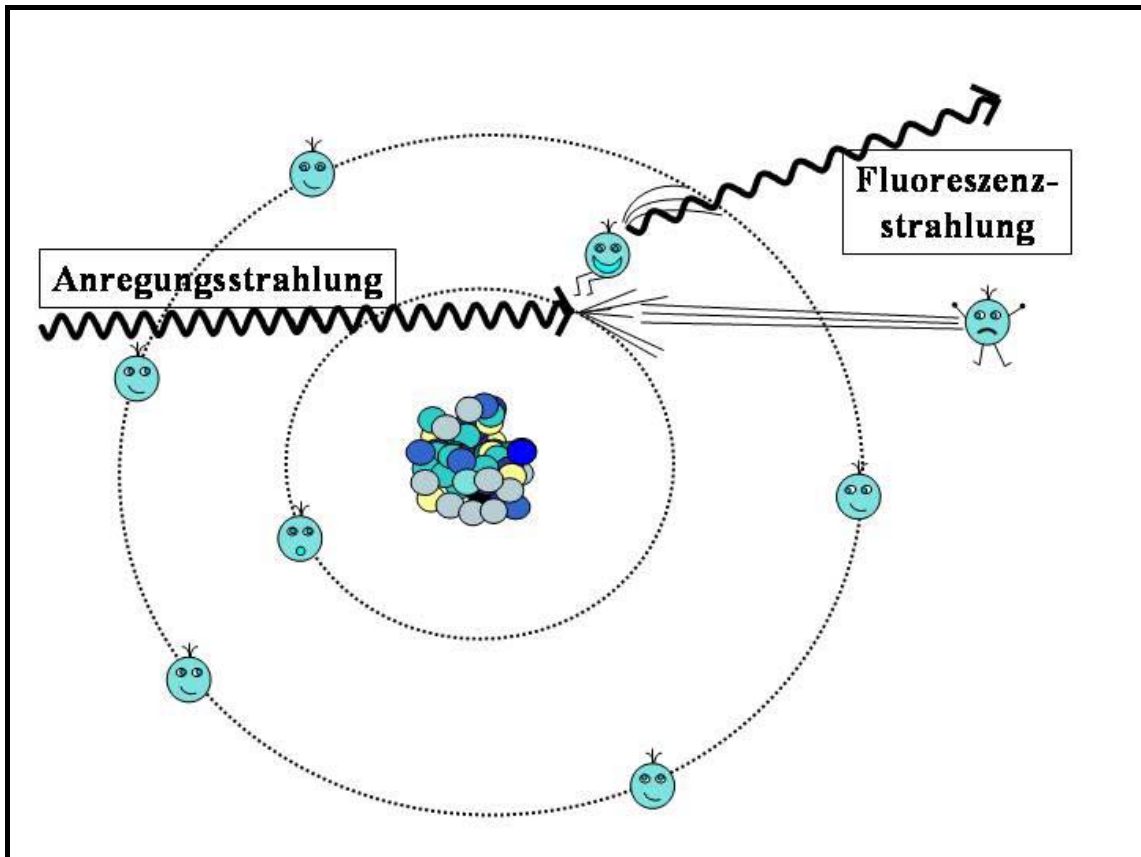


Abbildung 4: Röntgenfluoreszenz

Als Strahlenquelle dient Americium-241 mit einer Aktivität von 11,1 GBq, das sich aufgrund seiner γ -Energie von 59,5 keV, die die Bindungsenergie eines Elektrons der K-Schale übersteigt, und seiner Halbwertszeit von 432 Jahren, die einen über lange Zeit fast konstanten Photonenfluss gewährleistet, als Strahlenquelle zur Iodbestimmung bewährt hat [1]. In Abbildung 5 ist die Anordnung der Messapparatur abgebildet: Senkrecht zur von der Seite einstrahlenden Strahlenquelle befindet sich ein kollimierter und für den Nachweis niedrig-energetischer Photonen optimierter Reinstgermanium-Detektor (low energy high purity germanium detector [LE-HP Ge]; Canberra GL 2015), der mit einem Spektroskopie-Verstärker und -Analysator (92 X-II Spektrum Master, EG&G ORTEC) verbunden ist. Als Steuer- und Auswerteeinheit dient ein PC-80/486 mit einer von H. Hänscheid entwickelten Auswertesoftware [81].

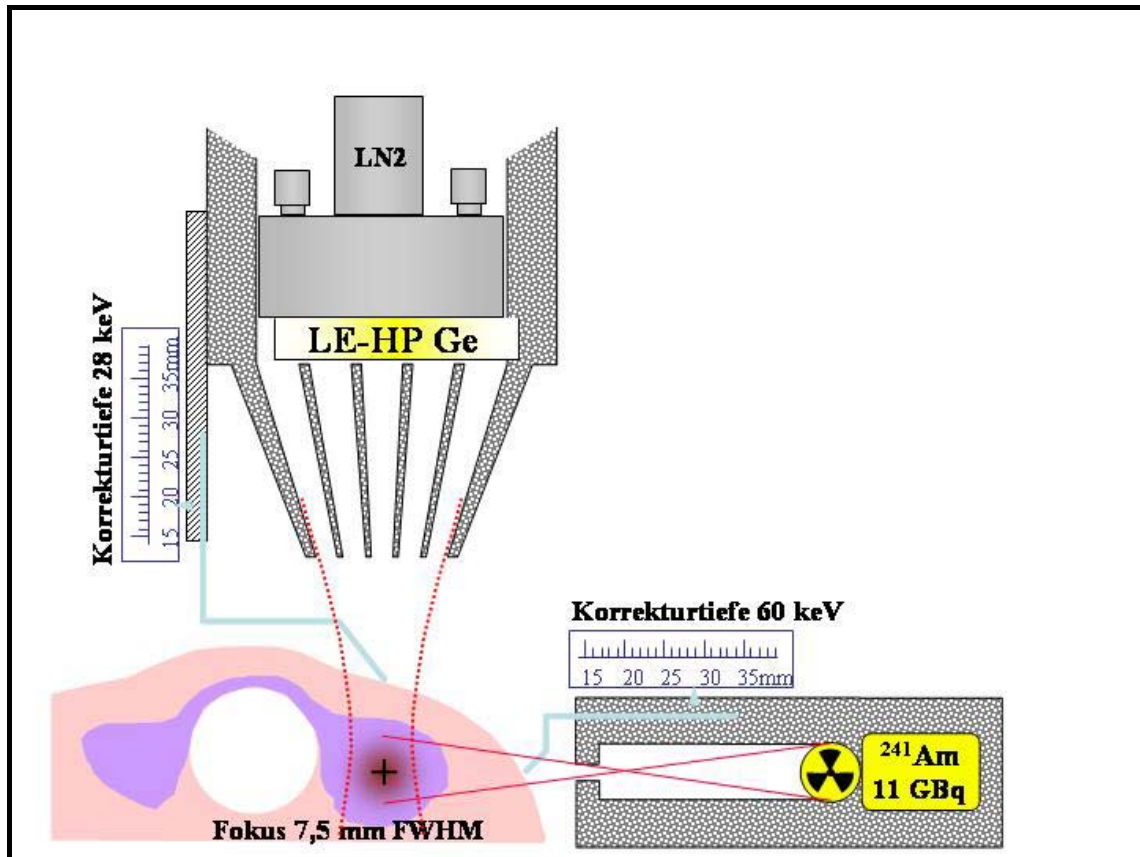


Abbildung 5: Anordnung der Messapparatur – Geometrie mit „exakter“ Schwächungskorrektur

Die Untersuchung beginnt mit einer auf dem Computerbildschirm abgebildeten sonographischen Darstellung der Schilddrüse (7,5-MHz-Schallkopf, Toshiba Tosbee). Die Lage des Schallkopfes im Raum wird dabei mit Hilfe eines künstlich erzeugten Magnetfeldes und eines Sensors (Insidettrak, Polhemus) durch den Computer ermittelt. Anschließend wird auf dem Bildschirm die Lage der Schilddrüse gekennzeichnet und der Computer berechnet und markiert einen zentralen Punkt im Schilddrüsenlappen als Messpunkt (vgl. Abbildung 6). Ein zweiter Ortsensor an der Messeinheit erlaubt es, diese auf den Punkt maximaler Überlagerung mit dem Messvolumen auszurichten. An die Hautoberfläche geführte Fühler dienen der Tiefenermittlung, welche notwendig ist, die gemessenen Zählraten um die durch das Gewebe verursachte starke Schwächung der niederenergetischen Strahlung zu korrigieren.

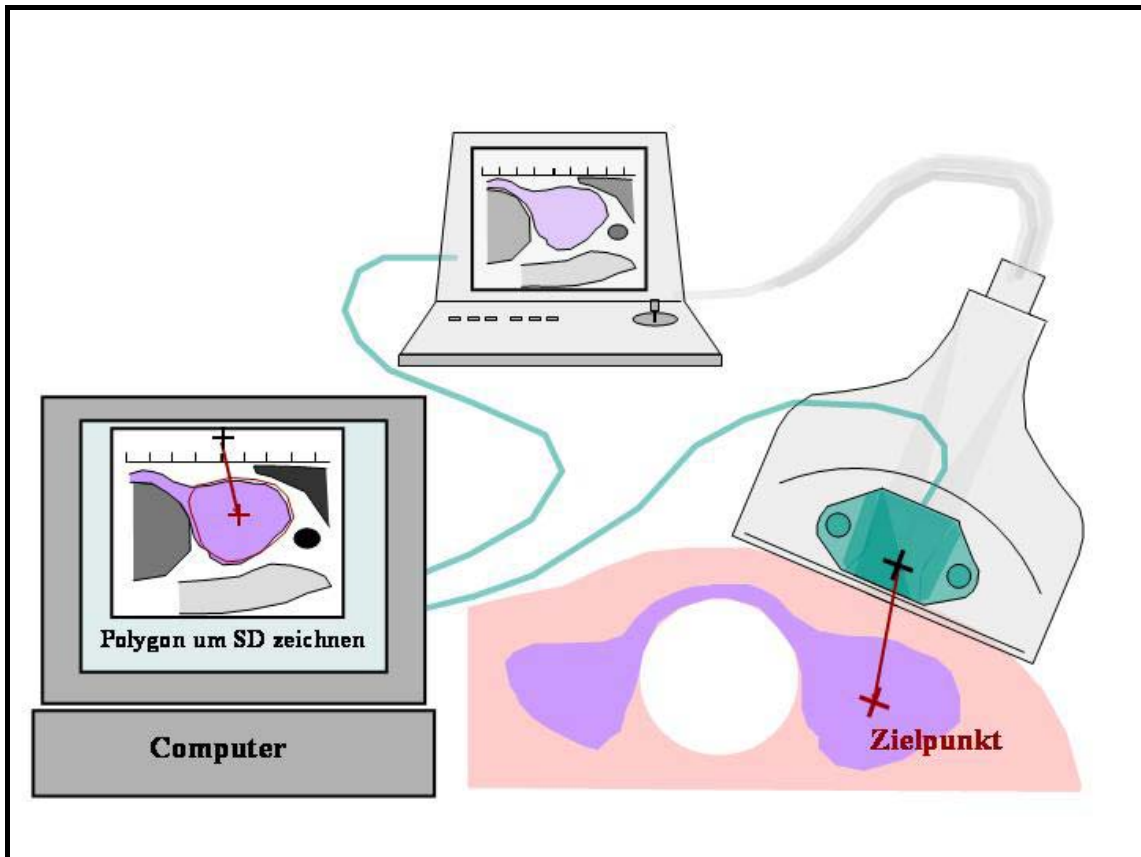


Abbildung 6: Bestimmung der Raumkoordinaten des Zielpunktes

Jeder Schilddrüsenlappen wurde separat gemessen und aus den beiden Werten wurde anschließend die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration berechnet und protokolliert (vgl. Abbildung 23 im Anhang).

Im Folgenden wird (mit Ausnahme der Messzeitpunkte 0,1 und 0,3 Stunden) stets der Mittelwert aus den beiden Messergebnissen als intrathyreoidale Iodkonzentration angegeben.

2.3.6 Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter und der Schilddrüsenautoantikörper

Die freien Hormone FT3, FT4 und TSH sowie die Schilddrüsenautoantikörper TPO-AK und TG-AK und das TG wurden vom Labor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg mit kommerziell erhältlichen Assays

bestimmt. Einen Überblick über die einzelnen Parameter, die verwendeten Tests, die Normbereiche und die Einheiten gibt Tabelle 2.

Parameter	Prinzip	Testbezeichnung	Normbereich	Einheit
FT4	SPART	Amerlex FT4	11-23	pmol/l
FT3	SPART	Amerlex FT3	3,4-7,6	Pmol/l
TSH	IRMA	DYNO test TSH1	0,3-4	MU/l
TPO-AK	EIA	Synelisa TPO-AK	<100	IU/l
TG-AK	EIA	Synelisa TG-AK	<100	IU/l
TG	IRMA	DYNO test TG-S	<50	ng/ml
TG- Wiederfindung			70-130	%
SII	HPLC		-	mg/dl
UII	HPLC		-	mg/dl
Kreatinin	Jaffé-Reaktion		30-130	mg/dl

Tabelle 2: Laborparameter, ihre Nachweisverfahren, Testkits, Normwerte und Einheiten (SPART: solid phase antigen radioimmunometric technique, IRMA: Immunoradiometrischer Assay, EIA: Enzymimmunoassay, HPLC: high pressure liquid chromatography, SII: freies anorganisches Iodid im Serum, UII: freies anorganisches Iodid im Urin)

Da Autoantikörper die Bestimmung der TG-Konzentration im Serum beeinflussen können, wurde auch die individuelle Wiederfindung von TG ermittelt (Normbereich 70% - 130%).

2.3.7 Bestimmung der Kreatininkonzentration im Urin

Die Kreatininkonzentration im Urin wurde im Hauptlabor der Universitätsklinik Würzburg mit der Jaffé-Methode gemessen (vgl. Tabelle 2).

2.4 Berechnung der Halbwertszeit

Für die Gesamtiodykonzentration im Plasma und in der Zellfraktion, für die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum und die intrathyreoidale Iodykonzentration wurden die Halbwertszeiten berechnet, d.h. die Zeiten, nach denen die Iodykonzentration jeweils um die Hälfte gesunken war. Dazu wurden die Daten logarithmisch aufgetragen und die Halbwertszeit durch lineare Regression an die logarithmischen Daten bestimmt. Bei den meisten Verläufen dürfte es sich um einen biexponentiellen Abfall handeln, mit einer schnellen und einer langsamen Komponente der Ausscheidung. Da mit insgesamt 3 bis 7 Messwerten zwei Halbwertszeiten nicht immer adäquat berechnet werden können, wurde die Ausscheidung zur Ermittlung eines Näherungswertes als monophasisch betrachtet.

Die Gesamtiodykonzentrationen im Plasma und in den Blutzellen waren vor Kontrastmittel-Applikation und ab 24 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe mit der RFA nicht messbar, weshalb zur Bestimmung der Halbwertszeit die Messwerte 0,2 bis 7 Stunden herangezogen wurden.

Die Konzentration an freiem anorganischem Iodid bleibt bis 24 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe auf einem deutlich über den Ausgangswert erhöhten Niveau und fällt dann erst ab, so dass die Halbwertszeit für die Iodykonzentration aus den Messwerten 24 bis 96 Stunden berechnet wurde.

Die intrathyreoidale Iodykonzentration unterscheidet sich später als 5 Stunden nach Verabreichung des Kontrastmittels in beiden Gruppen nicht mehr signifikant vom Ausgangswert, so dass für die Bestimmung der Halbwertszeit die Werte bis zum Messzeitpunkt 5 Stunden eingingen. Für die intrathyreoidale Iodykonzentration wurde die Halbwertszeit des vom Kontrastmittel abhängigen Anteils der Iodykonzentration in der Schilddrüse berechnet. Dazu erfolgte vor der Berechnung der Halbwertszeit eine Korrektur der Messwerte um die vor Kontrastmittel-Gabe gemessenen Konzentrationen in der Schilddrüse gebundenen Iods. Im Gegensatz zu allen anderen Parametern, für die nur ein Messwert nach 0,2 Stunden existiert, liegen für die intrathyreoidale Iodykonzentration Messwerte nach 0,1 und 0,3 Stunden vor. In dieser Zeitspanne fällt die

Iodkonzentration verhältnismäßig am stärksten ab, so dass die Halbwertszeit einmal für die Zeitspanne 0,1 bis 5 Stunden, aber auch für 0,3 bis 5 Stunden berechnet wurde. Letztere kann besser mit den Halbwertszeiten der anderen Parameter verglichen werden, bei denen in der Zeitspanne mit dem stärksten Abfall der Iodkonzentration nur eine Messung stattfand.

Bei der Berechnung der mittleren Halbwertszeit für die Gesamtiodykonzentration in der Zellfraktion gingen in Gruppe B zwei Probanden nicht ein (es lagen zu wenige Messwerte vor). Für die Berechnung der Halbwertszeit der freien Iodidkonzentration im Serum wurden in Gruppe A ein (Ausreißer) und in Gruppe B zwei Probanden eliminiert (bei einem lagen zu wenige Messwerte vor, beim anderen konnte das Rechenmodell eines monoexponentiellen Abfalls nicht angewendet werden). Bei der Berechnung der mittleren Halbwertszeit der intrathyreoidalen Iodkonzentration wurde ein Proband der Gruppe A (negative Werte nach Abzug der Ausgangskonzentration) und ein Proband der Gruppe B (zu wenige Messwerte) eliminiert. Weiterhin wurden wegen einer Fehlmessung in Gruppe B der 1h-Wert eines, in Gruppe A der 0,3h-Wert eines und der 3h-Wert eines weiteren Probanden eliminiert. So musste bei der Berechnung der Halbwertszeit, bei der nur der 0,3h-Wert berücksichtigt wird, ein weiterer Proband der Gruppe A ausgeschlossen werden, weil nun zu wenige Messwerte vorlagen, um daraus eine Halbwertszeit berechnen zu können.

2.5 Statistische Methoden

Bei der Einzelauswertung stellte sich heraus, dass in Gruppe B diejenigen Probanden, die eine initial niedrige intrathyreoidale Iodkonzentration aufwiesen, im Gegensatz zu denen mit einer initial höheren intrathyreoidalen Iodkonzentration derselben Gruppe, nach Kontrastmittel-Applikation signifikant Iod in die Schilddrüse einlagerten. Deshalb untersuchten wir nicht nur die beiden Kontrastmittel-Kollektive (A und B) auf intra- und interindividuelle Unterschiede, sondern betrachteten auch jeweils die beiden Subgruppen (initial niedrige und initial hohe intrathyreoidale Iodkonzentration)

genauer. Insgesamt gibt es somit 2 Gruppen, das Kontrastmittel-Kollektiv mit Perchlorat (Gruppe A) [n=12] und das Kontrastmittel-Kollektiv ohne Perchlorat (Gruppe B) [n=12], und 4 Subgruppen: mit Perchlorat mit einer initialen intrathyreoidalen Iodkonzentration $\leq 550 \mu\text{g/ml}$ (Subgruppe A1) [n=6], mit Perchlorat mit einer initialen intrathyreoidalen Iodkonzentration $> 550 \mu\text{g/ml}$ (Subgruppe A2) [n=6], ohne Perchlorat mit einer initialen intrathyreoidalen Iodkonzentration von $\leq 550 \mu\text{g/ml}$ (Subgruppe B1) [n=6] und ohne Perchlorat mit einer intrathyreoidalen Iodkonzentration von zu Beginn $> 550 \mu\text{g/ml}$ (Subgruppe B2) [n=6].

Die Grenze von $\leq 550 \mu\text{g/ml}$ bzw. $> 550 \mu\text{g/ml}$ wurde gewählt, weil so die Fallzahlen in den Subgruppen der Kontrastmittel-Kollektive jeweils gleich groß sind. Die intrathyreoidale Iodkonzentration von $550 \mu\text{g/ml}$ bewegt sich außerdem in der Größenordnung des Medians der intrathyreoidalen Iodkonzentration der Kontrollgruppe ($557 \mu\text{g/ml}$).

In Einzelfällen fehlende Messwerte der intrathyreoidalen Iodkonzentration, der FT3-, FT4-, TSH- und TG-Konzentration für die Zeitpunkte 24 bis 96 Stunden wurden durch den Mittelwert der jeweils vorhandenen Messwerte zu den Zeitpunkten 24 bis 96 Stunden ersetzt. Fehlten Messwerte der Gesamtiodkonzentration im Plasma, in der Zellfraktion des Blutes oder der Iodidkonzentration im Serum, so wurden diese nicht ersetzt.

Um den Einfluss iodhaltiger Röntgenkontrastmittel auf den Iodgehalt der Schilddrüse und die Schilddrüsenfunktion statistisch zu prüfen, wurde jeweils der Ausgangswert vor Kontrastmittel-Applikation mit dem Endwert verglichen. Als Endwert gilt dabei der aus den Messwerten der Zeitpunkte 24 bis 96 Stunden gebildete Mittelwert. Außerdem wurde ein statistischer Vergleich zwischen dem Ausgangswert und jedem einzelnen Messwert nach Kontrastmittel-Gabe angestellt um zu ermitteln, ab welchem Zeitpunkt der Unterschied signifikant war. Der intraindividuelle Vergleich wurde jeweils für die 2 Gruppen und die 4 Subgruppen gemacht.

Zusätzlich wurde geprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bzw. zwischen den Subgruppen vorliegt.

Da eine Normalverteilung bei einer Fallzahl von n=12 in den Kontrastmittel-Kollektiven und von n=6 in den Subgruppen nicht angenommen werden kann, kamen nicht-parametrische Tests zur Anwendung.

Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den Werten vor und nach Kontrastmittel-Applikation wurde anhand des Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Die Nullhypothese lautet: „Keine signifikante Veränderung der Ausgangswerte nach Kontrastmittel-Applikation“. Ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und Subgruppen vorliegen, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Dabei geht man von der Nullhypothese „Kein Unterschied zwischen den Gruppen“ aus.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde zunächst geprüft, ob sich Gruppe A und Gruppe B vor Kontrastmittel-Gabe hinsichtlich des Alters, des BMI, der Iodkonzentration im Urin, des Iod / Kreatinin-Quotienten, der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum, der intrathyreoidalen Iodkonzentration sowie der FT3-, FT4-, TSH- und TG-Konzentration statistisch signifikant voneinander und von der Kontrollgruppe unterscheiden.

Anhand des Mann-Whitney-U-Tests wurde außerdem die Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes für die einzelnen Messzeitpunkte 0 bis 24 Stunden auf einen signifikanten Unterschied geprüft. Ab 24 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation war bei diesen Parametern kein Iod mehr nachweisbar.

Der Vergleich wurde angestellt zwischen den Gruppen

- A und B

und den Subgruppen

- A1 und A2
- B1 und B2
- A1 und B1
- A2 und B2.

Für die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum und die FT3-, FT4-, TSH- und TG-Konzentration wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt zwischen den Gruppen

- A und B

und den Subgruppen

- A1 und A2
- B1 und B2
- A1 und B1
- A2 und B2

zu jedem einzelnen Messzeitpunkt vor und nach Kontrastmittel-Applikation und für den Mittelwert der Messergebnisse der Zeitpunkte 24 bis 96 Stunden.

Die intrathyreoidale Iodkonzentration wurde auf einen Unterschied zwischen den Gruppen

- A und B

und den Subgruppen

- A1 und B1
- A2 und B2

zu jedem einzelnen Messzeitpunkt vor und nach Kontrastmittel-Applikation und zum gemittelten Wert der Zeitpunkte 24 bis 96 Stunden geprüft.

Außerdem wurden für die Gruppen A und B und die Kontrollgruppe jeweils die Ausgangswerte der intrathyreoidalen Iodkonzentration korreliert mit

- dem Schilddrüsenvolumen
- der Iodkonzentration im Urin
- dem Iod / Kreatinin-Quotienten
- der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum
- den Ausgangswerten der FT3-Konzentration
- den Ausgangswerten der FT4-Konzentration
- den Ausgangswerten der TSH-Konzentration
- den Ausgangswerten der TG-Konzentration.

Die Statistik wurde mit Hilfe des Programms Statistica (Versionen 5.5 und 6.0) sowie Excel (Windows 2000 und Windows XP) erstellt.

Im Folgenden werden, soweit nicht anders vermerkt, der Mittelwert \pm mittlerem Fehler angegeben.

Als signifikant wird ein Unterschied dann angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,05$ beträgt.

3. Ergebnisse

3.1 Kollektivvergleich

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Ausgangswerte der beiden Kontrastmittel-Kollektive unmittelbar vor Kontrastmittel-Applikation und die ermittelten Referenzwerte der Kontrollgruppe. Angegeben sind jeweils der Mittelwert, der mittlere Fehler, die Standardabweichung, der Median und die Spannweite.

		Mw	mF	Sd	Md	SpW
Alter (Jahre)	A	28,7	2,5	8,6	25,0	22-47
	B	27,4	2,0	6,9	24,5	22,0-45,0
	K	31,8	2,0	9,7	30,5	22,0-53,0
BMI (kg/m ²)	A	22,4	0,6	2,2	23,0	18,4-25,2
	B	21,6	0,7	2,5	21,0	19,4-27,4
	K	22,8	0,3	1,4	22,9	19,6-25,0
Schilddrüsenvolumen (ml)	A	16,8	1,5	5,3	15,5	10,1-30,0
	B	13,9	2,0	6,9	10,7	7,4-28,4
	K	14,1	1,1	5,5	12,6	5,8-24,2
Iodkonzentration im Urin (µg/ml)	A	0,200	0,031	0,108	0,196	0,036-0,423
	B	0,107	0,015	0,053	0,079	0,052-0,217
	K	0,150	0,027	0,133	0,111	0,038-0,623
Iod/Kreatinin-Quotient (µg Iod / g Kreatinin)	A	184,4	36,8	127,5	134,3	57,8-422,9
	B	134,6	35,5	122,9	97,0	46,3-475,9
	K	123,1	17,5	85,8	105,7	45,7-440,7
SII (µg/ml)	A	0,008	0,002	0,007	0,006	0,003-0,027
	B	0,009	0,001	0,005	0,009	0,004-0,024
	K	0,007	0,001	0,003	0,007	0,003-0,013
TIC (µg/ml)	A	609	75	261	565	250-1069
	B	525	70	243	525	193-1046
	K	579	23	114	557	325-824
FT3 (pmol/l)	A	5,1	0,1	0,5	5,2	4,3-6,0
	B	5,4	0,3	0,9	5,1	4,2-7,4
	K	4,7	0,1	0,6	4,8	3,8-6,1
FT4 (pmol/l)	A	13,5	0,6	2,0	13,6	11,1-17,2
	B	14,2	0,6	2,0	13,8	12,0-18,4
	K	14,4	0,4	1,7	15,0	11,7-18,4
TSH (mU/l)	A	1,0	0,2	0,6	0,8	0,5-2,5
	B	1,4	0,2	0,7	1,5	0,2-2,5
	K	1,4	0,1	0,7	1,4	0,7-3,5
TG (ng/ml)	A	5,4	0,7	2,4	4,8	2,9-10,6
	B	5,9	0,8	2,7	5,6	2,6-10,4
	K	6,3	1,3	6,1	5,5	0,9-31,0

Tabelle 3: Messergebnisse der Kontrastmittel-Kollektive und der Kontrollgruppe
(Mw: Mittelwert; mF: mittlerer Fehler; Sd: Standardabweichung; Md: Median; SpW: Spannweite)

Wie Tabelle 4 zu entnehmen ist, bestehen nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der Gruppen A und B und der Kontrollgruppe K. Der BMI der Gruppe B liegt mit $21,6 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$ schwach signifikant ($p=0,040$) unter dem

der Gruppe K ($22,8 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$). Die Iodkonzentration im Urin der Gruppe A ist mit $0,200 \pm 0,031 \text{ } \mu\text{g/ml}$ signifikant höher als die der Gruppe B ($0,107 \pm 0,015 \text{ } \mu\text{g/ml}$; $p=0,014$). Der TSH-Wert der Gruppe A ($1,0 \pm 0,2 \text{ mU/l}$) zeigt einen signifikanten Unterschied zu dem der Gruppe K ($1,4 \pm 0,1 \text{ mU/l}$; $p=0,029$).

	A - B	A - K	B - K
Alter	ns	ns	ns
BMI	ns	ns	$p=0,040$
Schilddrüsenvolumen	ns	ns	ns
Iodkonzentration im Urin	$p=0,014$	ns	ns
Iod/Kreatinin-Quotient	ns	ns	ns
SII	ns	ns	ns
TIC	ns	ns	ns
FT3	ns	ns	ns
FT4	ns	ns	ns
TSH	ns	$p=0,029$	ns
TG	ns	ns	ns

Tabelle 4: Statistischer Vergleich der Kollektive

Im Kontrollkollektiv und in Gruppe A lag der Wert der TPO-Antikörper bei allen, in Gruppe B bei 92 % der Probanden im Normbereich. Die TG-Antikörper lagen in der Kontrollgruppe bei 85 % der Probanden im Normbereich und in den Gruppen A und B bei je 92 %.

3.2 Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes

3.2.1 Gesamtiodkonzentration im Plasma

Bei der Messung der Gesamtiodkonzentration im Plasma konnten folgende Werte nicht ermittelt werden: der 0,2h-Wert dreier Probanden in Gruppe A und zweier Probanden in Gruppe B, der 3h-Wert eines Probanden der Gruppe A und der 7h-Wert zweier Probanden aus Gruppe B.

Vor Kontrastmittel-Applikation war mit der RFA weder in Gruppe A noch in Gruppe B im Plasma Iod nachzuweisen. 10 bis 20 Minuten nach Kontrastmittel-Applikation erreichten die gemessenen Werte aufgrund der Gleichverteilung des Röntgenkontrastmittels im Blutpool in A $1673 \pm 108 \mu\text{g/ml}$ und in B $1713 \pm 176 \mu\text{g/ml}$. Es folgte ein stetiger Abfall mit einer Halbwertszeit von $101,2 \pm 5,0$ Minuten in Gruppe A und $104,9 \pm 6,5$ Minuten in Gruppe B (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen). Nach 24 Stunden war in beiden Gruppen kein Iod mehr im Plasma mittels RFA zu messen (vgl. Tabelle 5). Zu keinem Zeitpunkt unterschieden sich die Iodkonzentrationen beider Gruppen bzw. der Subgruppen signifikant voneinander (vgl. Tabelle 5).

Abbildung 7 gibt einen Überblick über den Verlauf der Gesamtiodykonzentration im Plasma während der ersten 24 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe.

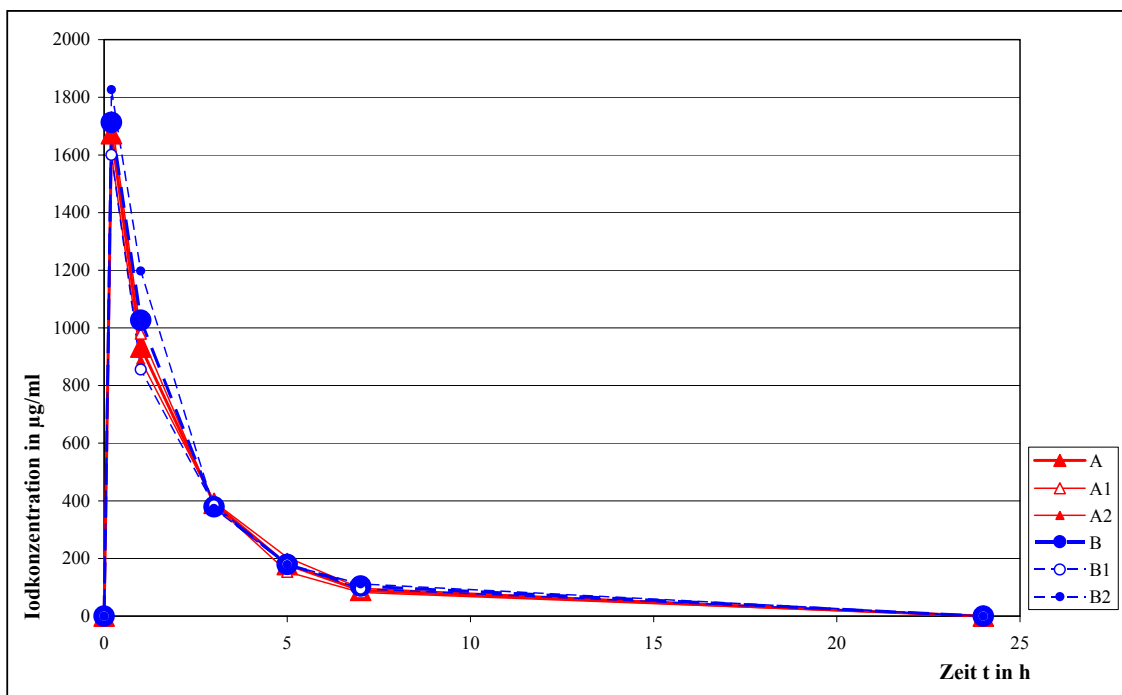


Abbildung 7: Verlauf der Mittelwerte der Gesamtiodykonzentration im Plasma nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Zeit t in h	0	0,2	1	3	5	7	24
A	0	1673 ± 108	934 ± 65	392 ± 35	179 ± 14	90 ± 11	0
W-T		p=0,008	p=0,002	p=0,003	p=0,002	p=0,002	ns
A1	0	1731 ± 58	980 ± 92	387 ± 33	154 ± 16	82 ± 13	0
W-T		p=0,043	p=0,028	p=0,043	p=0,028	p=0,028	ns
A2	0	1601 ± 248	888 ± 98	396 ± 60	204 ± 19	97 ± 19	0
W-T		ns	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028	ns
B	0	1713 ± 176	1027 ± 177	379 ± 17	179 ± 16	104 ± 7	0
W-T		p=0,005	p=0,002	p=0,002	p=0,002	p=0,008	ns
B1	0	1600 ± 90	65	385 ± 30	180 ± 16	95 ± 10	0
W-T		p=0,043	p=0,028	p=0,028	p=0,028	ns	ns
B2	0	1826 ± 354	1198 ± 350	374 ± 20	179 ± 29	112 ± 10	0
W-T		p=0,043	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,043	ns
U-Test							
A - B	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A1 - B1	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A2 - B2	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A1 - A2	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
B1 - B2	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle 5: Mittelwerte und statistischer Vergleich der Gesamtiodykonzentration im Plasma (in µg/ml) vor und nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300 (W-T: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, U-T: Mann-Whitney-U-Test)

3.2.2 Gesamtiodykonzentration in der Zellfraktion des Blutes

Der 0,2h-Wert dreier Probanden aus Gruppe A und zweier Probanden aus Gruppe B sowie der 5h-Wert eines Probanden und der 7h-Wert dreier Probanden aus Gruppe B konnten nicht bestimmt werden.

Auch in der Zellfraktion des Blutes war weder in Gruppe A noch in Gruppe B vor Kontrastmittel-Gabe mit der RFA Iod zu messen. Vergleichbar dem Verlauf der Iodykonzentration im Plasma stieg auch in der Zellfraktion die Iodykonzentration 10 bis 20 Minuten nach Kontrastmittel-Applikation auf Werte von 492 ± 66 µg/ml in A und von 759 ± 110 µg/ml in B an. Die Werte der Gruppe B lagen dabei innerhalb der ersten 5 Stunden deutlich höher als die der Gruppe A, wobei nach 3 Stunden der Unterschied statistisch signifikant war ($p=0,006$). Die Halbwertszeit beträgt in Gruppe A $97,1 \pm 5,5$

Minuten, in Gruppe B $96,1 \pm 7,4$ Minuten (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; vgl. Abbildung 8 und Tabelle 6).

Zu den Zeitpunkten 3 und 5 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation lagen die Werte von B1 signifikant über denen von A1 ($p=0,026$ bzw. $p=0,004$), ansonsten waren die Unterschiede zwischen den Subgruppen statistisch nicht signifikant.

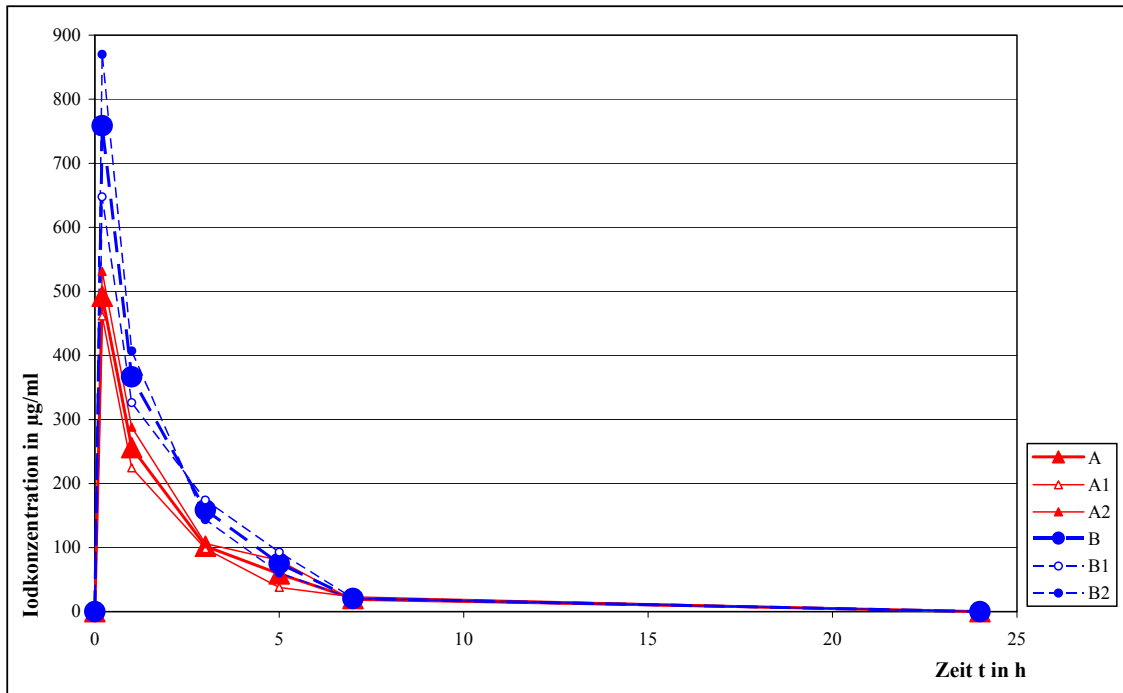


Abbildung 8: Verlauf der Mittelwerte der Gesamtiodykonzentration in der Zellfraktion nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Zeit t in h	0	0,2	1	3	5	7	24
A	0	492 ± 66	256 ± 27	102 ± 12	59 ± 11	20 ± 4	0
W-T		p=0,008	p=0,002	p=0,002	p=0,002	p=0,003	ns
A1	0	462 ± 94	225 ± 10	98 ± 17	38 ± 6	23 ± 3	0
W-T		p=0,043	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028	ns
A2	0	531 ± 104	288 ± 53	106 ± 19	80 ± 19	18 ± 7	0
W-T		ns	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,043	ns
B	0	759 ± 110	367 ± 44	159 ± 13	75 ± 12	21 ± 5	0
W-T		p=0,005	p=0,002	p=0,002	p=0,003	p=0,012	ns
B1	0	648 ± 80	326 ± 53	174 ± 21	93 ± 20	21 ± 8	0
W-T		p=0,043	p=0,028	p=0,028	p=0,028	ns	ns
B2	0	870 ± 205	407 ± 70	144 ± 13	60 ± 12	20 ± 7	0
W-T		p=0,043	p=0,028	p=0,028	p=0,028	ns	ns
U-Test							
A - B	ns	ns	ns	p=0,006	ns	ns	ns
A1 - B1	ns	ns	ns	p=0,026	p=0,004	ns	ns
A2 - B2	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A1 - A2	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
B1 - B2	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle 6: Mittelwerte und statistischer Vergleich der Gesamtiodykonzentration in der Zellfraktion des Blutes (in µg/ml) vor und nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300 (W-T: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, U-T: Mann-Whitney-U-Test)

3.3 Freies anorganisches Iodid im Serum

In Gruppe B fehlen der 0,2h-, der 48h- und der 72h-Wert eines Probanden und der 7h- und 96h-Wert zweier Probanden.

Die Ausgangswerte der beiden Kollektive A ($0,008 \pm 0,002$ µg/ml) und B ($0,009 \pm 0,001$ µg/ml) unterschieden sich nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 7). Schon 10 bis 20 Minuten nach Kontrastmittel-Applikation erreichte die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum Werte über 0,33 µg/ml und bewegte sich bis 24 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe in Gruppe A zwischen $0,31 \pm 0,03$ µg/ml und $0,38 \pm 0,03$ µg/ml und in Gruppe B zwischen $0,37 \pm 0,05$ µg/ml und $0,45 \pm 0,05$ µg/ml (vgl. Abbildung 9). Dabei lagen die Werte der Gruppe A stets deutlich über denen der Gruppe B, wobei der Unterschied zu den Zeitpunkten 1 Stunde und 5 Stunden

signifikant wird ($p=0,039$ bzw. $0,033$; vgl. Tabelle 7). Erst danach fiel die Iodidkonzentration mit einer errechneten Halbwertszeit von $39,6 \pm 9,7$ Stunden in Gruppe A bzw. $25,3 \pm 2,2$ Stunden in Gruppe B (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

Auch nach 96 Stunden war die Iodidkonzentration in den Gruppen A und B sowie in allen Subgruppen noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p=0,002$ für A und B, $p=0,028$ für alle Subgruppen; vgl. Tabelle 7).

Außerdem lag der Ausgangswert der Subgruppe B1 signifikant unter dem von B2 und der 48h-Wert der Gruppe B2 signifikant unter dem 48h-Wert der Gruppe A2 (vgl. Abbildung 9 und Tabelle 7).

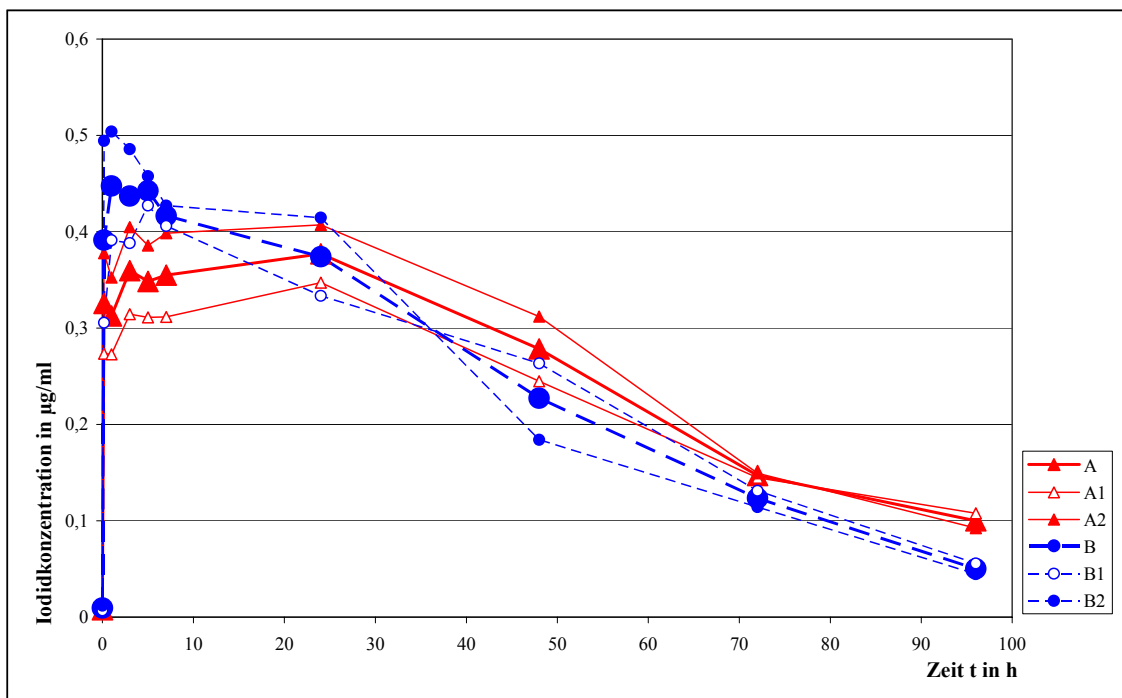


Abbildung 9: Verlauf der Mittelwerte der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Zeit t in h	0	0,2	1	3	5
A	0,008 ± 0,002	0,33 ± 0,04	0,31 ± 0,03	0,36 ± 0,03	0,35 ± 0,03
W-T		p=0,002	p=0,002	p=0,002	p=0,002
A1	0,006 ± 0,001	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,31 ± 0,04	0,31 ± 0,03
W-T		p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028
A2	0,010 ± 0,004	0,38 ± 0,06	0,35 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,39 ± 0,04
W-T		p=0,028	p=0,0278	p=0,028	p=0,028
B	0,009 ± 0,001	0,39 ± 0,06	0,45 ± 0,05	0,44 ± 0,04	0,44 ± 0,04
W-T		p=0,003	p=0,002	p=0,002	p=0,002
B1	0,007 ± 0,001	0,31 ± 0,08	0,39 ± 0,06	0,39 ± 0,03	0,43 ± 0,04
W-T		p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028
B2	0,012 ± 0,002	0,49 ± 0,08	0,50 ± 0,08	0,49 ± 0,07	0,46 ± 0,06
W-T		p=0,043	p=0,028	p=0,028	p=0,028
U-Test					
A - B	ns	ns	p=0,039	ns	p=0,033
A1 - B1	ns	ns	ns	ns	ns
A2 - B2	ns	ns	ns	ns	ns
A1 - A2	ns	ns	ns	ns	ns
B1 - B2	p=0,015	ns	ns	ns	ns
Zeit t in h	7	24	48	72	96
A	0,36 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,28 ± 0,04	0,15 ± 0,04	0,100 ± 0,033
W-T	p=0,002	p=0,002	p=0,002	p=0,002	p=0,002
A1	0,31 ± 0,04	0,35 ± 0,04	0,25 ± 0,05	0,15 ± 0,05	0,108 ± 0,051
W-T	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028
A2	0,40 ± 0,03	0,41 ± 0,05	0,31 ± 0,06	0,15 ± 0,06	0,092 ± 0,046
W-T	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028
B	0,42 ± 0,04	0,37 ± 0,05	0,23 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,050 ± 0,006
W-T	p=0,005	p=0,002	p=0,003	p=0,003	p=0,005
B1	0,41 ± 0,06	0,33 ± 0,07	0,26 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,056 ± 0,012
W-T	p=0,043	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,043
B2	0,43 ± 0,05	0,42 ± 0,08	0,18 ± 0,01	0,11 ± 0,02	0,045 ± 0,005
W-T	p=0,043	p=0,028	p=0,043	p=0,043	p=0,043
U-Test					
A - B	ns	ns	ns	ns	ns
A1 - B1	ns	ns	ns	ns	ns
A2 - B2	ns	ns	p=0,030	ns	ns
A1 - A2	ns	ns	ns	ns	ns
B1 - B2	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle 7: Mittelwerte und statistischer Vergleich der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum (in µg/ml) vor und nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300 (W-T: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, U-T: Mann-Whitney-U-Test)

3.4 Intrathyreoidale Iodkonzentration

In Gruppe B (Subgruppe B2) fehlen bei einem Probanden die Messwerte zu den Zeitpunkten 0,1 Stunden und 0,3 Stunden und bei 2 Probanden (je einer aus B1 und einer aus B2) die Messwerte zum Zeitpunkt 7 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation.

Etwa 10 Minuten nach Kontrastmittel-Applikation war in Gruppe A ein maximaler Wert von $1571 \pm 69 \mu\text{g/ml}$ zu messen, was 258 % des Ausgangswertes entspricht, in Gruppe B von $1566 \pm 102 \mu\text{g/ml}$, was 298 % des Ausgangswertes entspricht. Ab diesem Zeitpunkt fiel die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration in beiden Gruppen mit einer errechneten Halbwertszeit von $76,1 \pm 8,1$ Minuten in Gruppe A und $90,6 \pm 7,1$ Minuten in Gruppe B (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen) stetig ab und unterschied sich 7 Stunden nach Kontrastmittel-Verabreichung nicht mehr signifikant vom Ausgangswert (vgl. Abbildung 10 und Tabelle 8). Berücksichtigt man nur den 0,3h-Wert, so beträgt die Halbwertszeit in A $87,2 \pm 10,5$ Minuten und in B $102,3 \pm 8,5$ Minuten (kein signifikanter Unterschied).

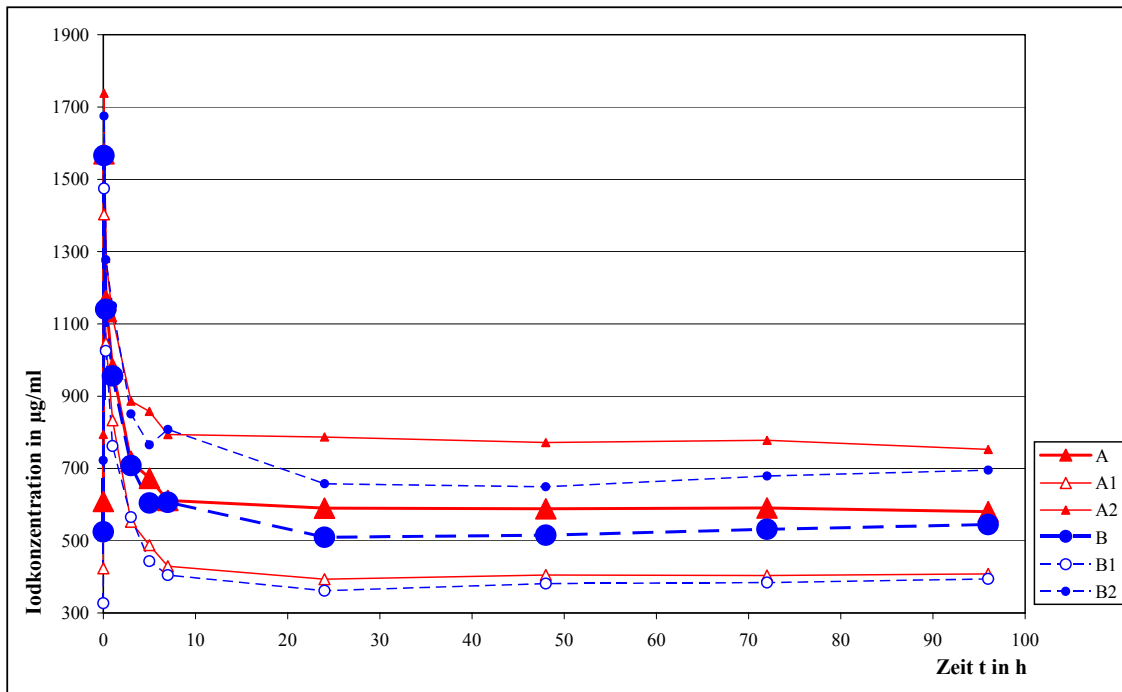


Abbildung 10: Verlauf der Mittelwerte der intrathyreoidalen Iodkonzentration nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Bei genauerer Analyse war festzustellen, dass die Subgruppe B1 mit einer intrathyreoidalen Iodkonzentration von im Mittel $327 \pm 40 \mu\text{g/ml}$ vor Verabreichung des Kontrastmittels und $381 \pm 25 \mu\text{g/ml}$ nach (Mittelwert 24 bis 96 Stunden) Applikation von Iomeprol-300 signifikant Iod eingelagert hat ($p=0,046$; vgl. Abbildung 11 und Tabelle 8). Signifikant verschieden vom Ausgangswert war auch der 96h-Wert ($394 \pm 30 \mu\text{g/ml}$; $p=0,028$).

Signifikant abgenommen hat die intrathyreoidale Iodkonzentration in der Subgruppe B2: Vor Verabreichung des Kontrastmittels waren im Mittel $722 \pm 66 \mu\text{g/ml}$ zu messen, danach (Mittelwert 24 bis 96 Stunden) nur noch $670 \pm 65 \mu\text{g/ml}$ ($p=0,046$; vgl. Abbildung 11 und Tabelle 8). Dabei unterschieden sich der 24h- und der 48h-Wert signifikant vom Ausgangswert ($p=0,046$ und $p=0,028$).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

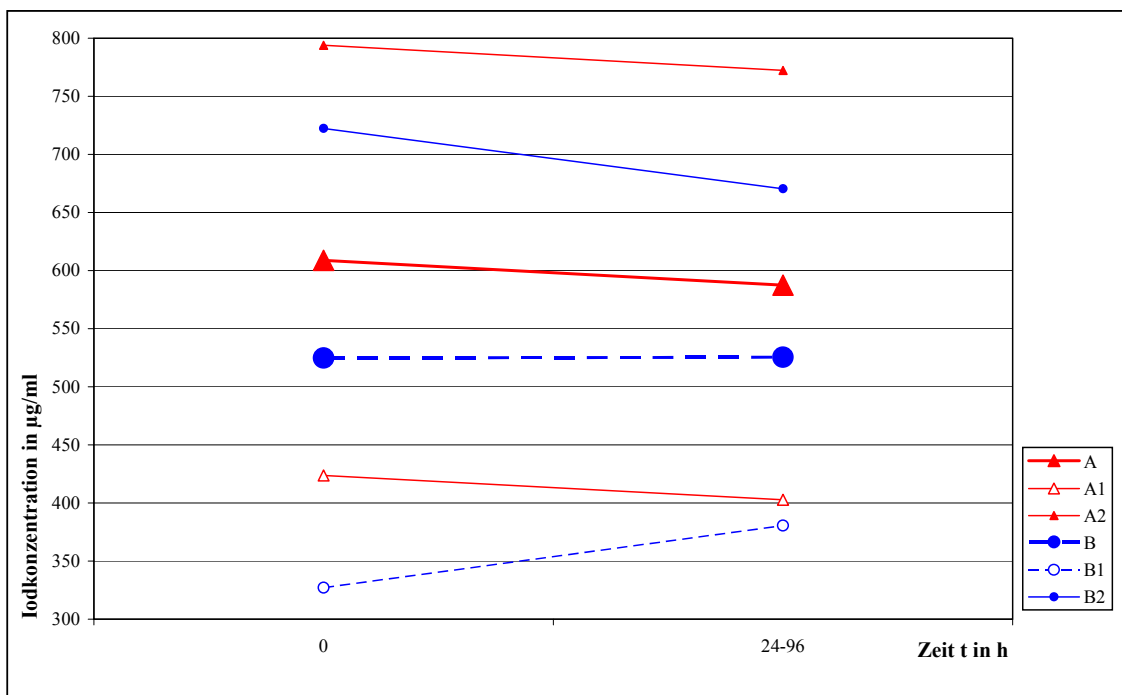


Abbildung 11: Mittelwerte der intrathyreoidalen Iodkonzentration vor und nach (24 bis 96 Stunden) Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Zeit t in h	0	0,1	0,3	1	3	5
A	609 ± 72	1571 ± 69	1164 ± 50	975 ± 51	720 ± 59	673 ± 68
W-T		p=0,002	p=0,002	p=0,003	p=0,010	p=0,003
A1	424 ± 49	1403 ± 90	1047 ± 53	833 ± 44	553 ± 47	488 ± 45
W-T		p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028
A2	794 ± 94	1738 ± 61	1282 ± 61	1117 ± 52	887 ± 59	858 ± 80
W-T		p=0,028	p=0,028	p=0,046	ns	p=0,046
B	525 ± 70	1566 ± 102	1140 ± 70	956 ± 84	708 ± 64	605 ± 68
W-T		p=0,003	p=0,003	p=0,002	p=0,002	p=0,008
B1	327 ± 40	1475 ± 136	1025 ± 73	762 ± 42	565 ± 54	444 ± 35
W-T		p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028	p=0,028
B2	722 ± 66	1675 ± 155	1278 ± 103	1150 ± 120	851 ± 82	765 ± 93
W-T		p=0,043	p=0,043	p=0,028	p=0,028	ns
U-Test						
A - B	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A1 - B1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A2 - B2	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Zeit t in h	7	24	48	72	96	24 - 96
A	612 ± 66	590 ± 75	588 ± 68	591 ± 73	581 ± 68	587 ± 73
W-T	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A1	430 ± 41	394 ± 43	405 ± 48	404 ± 53	408 ± 44	403 ± 46
W-T	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A2	794 ± 77	787 ± 99	772 ± 82	778 ± 95	753 ± 92	772 ± 88
W-T	ns	ns	ns	ns	ns	ns
B	606 ± 86	510 ± 55	516 ± 55	532 ± 58	545 ± 56	525 ± 55
W-T	ns	ns	ns	ns	ns	ns
B1	405 ± 25	362 ± 40	382 ± 19	384 ± 23	395 ± 30	381 ± 25
W-T	ns	ns	ns	ns	p=0,028	p=0,046
B2	808 ± 111	658 ± 53	649 ± 77	679 ± 75	695 ± 63	670 ± 65
W-T	ns	p=0,046	p=0,028	ns	ns	p=0,046
U-Test						
A - B	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A1 - B1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A2 - B2	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle 8: Mittelwerte und statistischer Vergleich der intrathyreoidalen Iodkonzentration (in µg/ml) vor und nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300 (W-T: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, U-T: Mann-Whitney-U-Test)

Weder in den Gruppen A und B noch in der Kontrollgruppe korrelierte der Ausgangswert der intrathyreoidalen Iodkonzentration signifikant mit dem Schilddrüsenvolumen, der Iodkonzentration im Urin, der FT3-, FT4-, TSH- oder TG-

Konzentration. Lediglich in Gruppe B zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der intrathyreoidalen Iodkonzentration und dem Iod / Kreatinin-Quotienten ($r=0,627$; $p<0,05$), nicht jedoch in A oder K.

3.5 Schilddrüsenfunktionsparameter

3.5.1 FT3-Konzentration

Es fehlt der 0,2h-Wert eines und der 7h-Wert zweier Probanden aus Gruppe B.

Nach Kontrastmittel-Applikation fällt die mittlere FT3-Konzentration in den Gruppen A und B und den Untergruppen zunächst ab, in A ist der Abfall nach 7 Stunden signifikant ($p=0,033$). Spätestens nach 24 Stunden beginnt die mittlere FT3-Konzentration wieder langsam zu steigen und unterliegt in Gruppe A keinen großen Schwankungen mehr. In Gruppe B und den dazugehörigen Untergruppen sinkt die mittlere FT3-Konzentration nach dem Wiederanstieg im weiteren Verlauf tendenziell wieder ab (vgl. Abbildung 12).

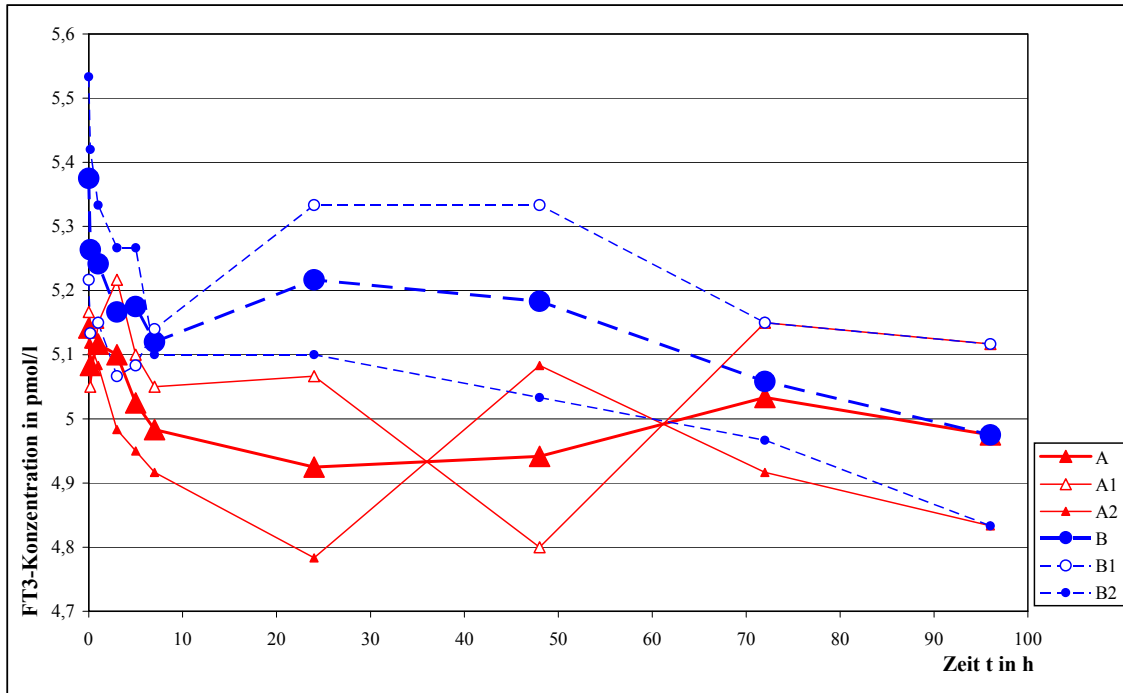


Abbildung 12: Verlauf der Mittelwerte der FT3-Konzentration nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Nach im Mittel 24 bis 96 Stunden hat in A die FT3-Konzentration gegenüber dem Zeitpunkt vor Kontrastmittel-Applikation signifikant von $5,1 \pm 0,2$ pmol/l auf $5,0 \pm 0,1$ pmol/l ($p=0,017$) abgenommen, wobei sich im Einzelnen lediglich der 24h-Wert signifikant vom Ausgangswert unterscheidet ($p=0,017$). Ebenso verhält es sich bei der Subgruppe A2 ($p=0,046$ [Mittelwert 24 bis 96 Stunden], $p=0,028$ [24 Stunden]), wo die FT3-Konzentration von $5,1 \pm 0,3$ pmol/l auf $4,9 \pm 0,2$ pmol/l gesunken ist. In der Untergruppe B2 fiel sie von $5,5 \pm 0,5$ pmol/l auf $5,0 \pm 0,3$ pmol/l ($p=0,046$), wobei hier der 72h-Wert signifikant vom Ausgangswert verschieden ist ($p=0,046$; vgl. Abbildung 13 und Tabelle 9).

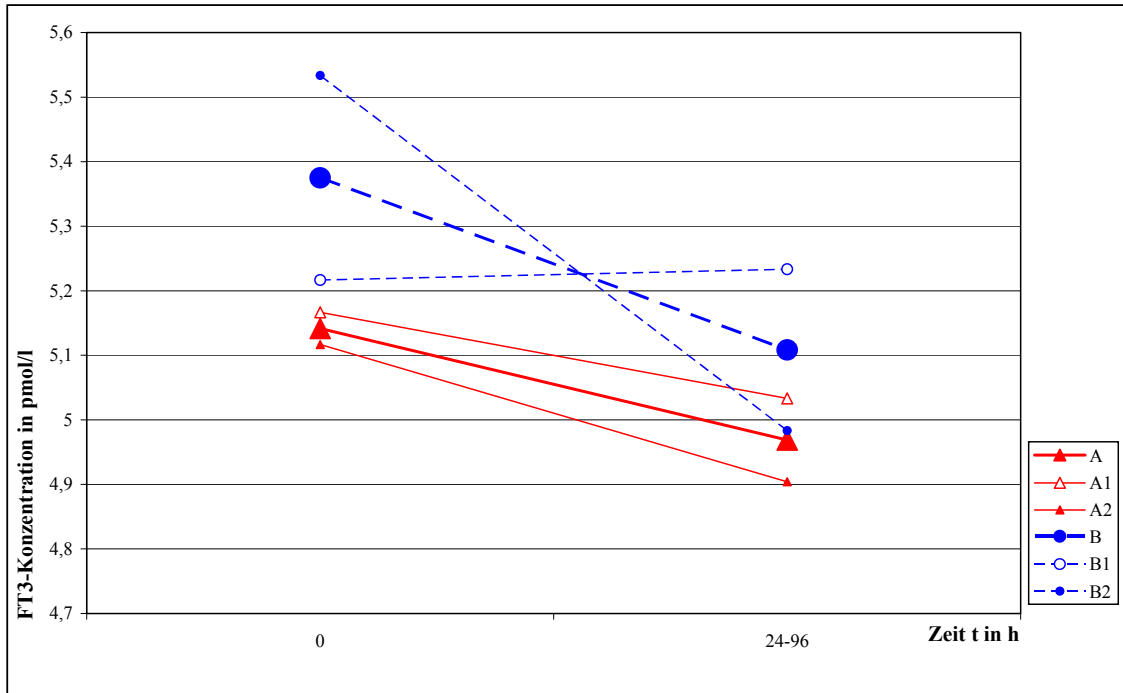


Abbildung 13: Mittelwerte der FT3-Konzentration vor und nach (24 bis 96 Stunden) Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Zu keiner Zeit bestanden signifikante Unterschiede zwischen A und B. Nach 48 Stunden lag die FT3-Konzentration in A1 signifikant niedriger als in B1 ($p=0,015$), ansonsten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Zeit t in h	0	24 - 96
A	5,1 ± 0,1	5,0 ± 0,1
W-T		p=0,017
A1	5,2 ± 0,1	5,1 ± 0,1
W-T		ns
A2	5,1 ± 0,3	4,9 ± 0,2
W-T		p=0,046
B	5,4 ± 0,3	5,1 ± 0,1
W-T		ns
B1	5,2 ± 0,3	5,2 ± 0,1
W-T		ns
B2	5,5 ± 0,5	5,0 ± 0,3
W-T		p=0,046
U-Test		
A - B	ns	ns
A1 - B1	ns	ns
A2 - B2	ns	ns
A1 - A2	ns	ns
B1 - B2	ns	ns

Tabelle 9: Mittelwerte und statistischer Vergleich der FT3-Konzentration (in pmol/l) vor und nach (24 bis 96 Stunden) Applikation von 100 ml Iomeprol-300 (W-T: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, U-T: Mann-Whitney-U-Test)

3.5.2 FT4-Konzentration

In Gruppe B konnte bei einem Probanden der 0,2h-Wert und bei 2 Probanden der 7h-Wert nicht ermittelt werden.

Die FT4-Konzentration entwickelte sich gleichsinnig der FT3-Konzentration: Nach Kontrastmittel-Applikation fiel auch die mittlere FT4-Konzentration in den Gruppen A und B und den Untergruppen zunächst ab. Dabei waren folgende Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert signifikant: in Gruppe A nach 0,2 Stunden (p=0,013), nach 3 Stunden (p=0,019) und nach 7 Stunden (p=0,012); in A1 nach 0,2 Stunden (p=0,028), nach 3 Stunden (p=0,046) und nach 7 Stunden (p=0,028); in A2 nach 5 Stunden (p=0,046); in Gruppe B nach 3 Stunden (p=0,026), nach 5 Stunden (p=0,008)

und nach 7 Stunden ($p=0,005$); in B1 nach 5 Stunden ($p=0,028$), nach 7 Stunden ($p=0,043$) und in B2 nach 7 Stunden ($p=0,043$). Nach spätestens 7 Stunden stieg auch die mittlere FT4-Konzentration wieder langsam und veränderte sich dann in A, A1 und A2 kaum mehr. In B und B1 sank die mittlere FT4-Konzentration nach 72 Stunden erneut (vgl. Abbildung 14).

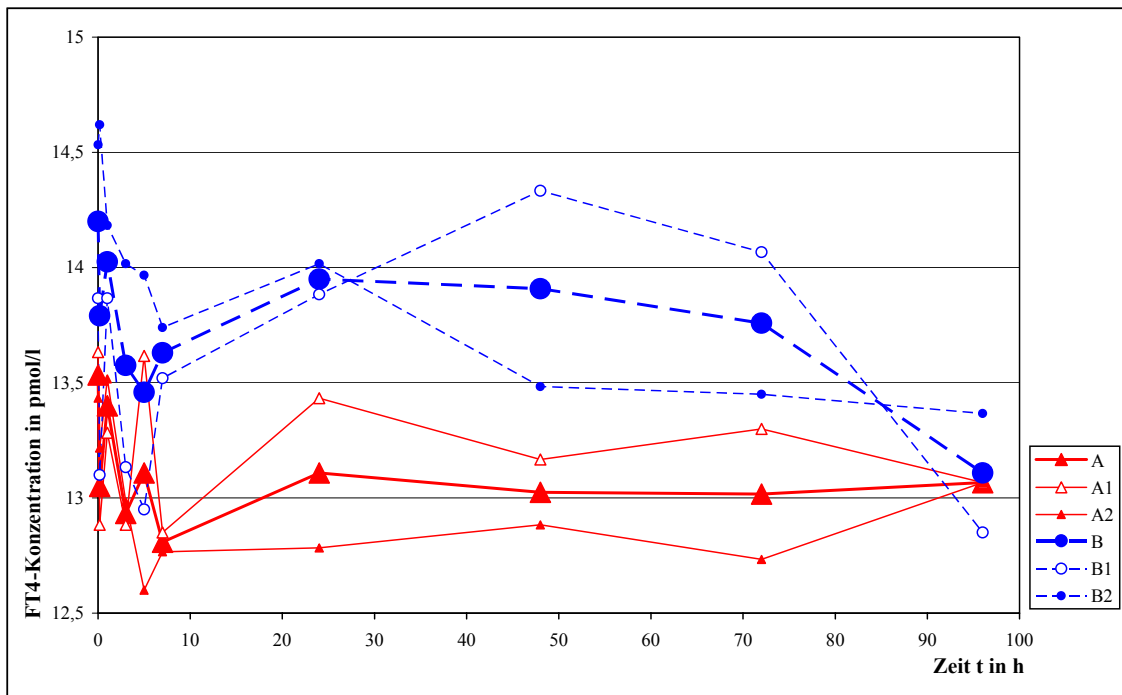


Abbildung 14: Verlauf der Mittelwerte der FT4-Konzentration nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Nach 24 bis 96 Stunden (Mittelwert) war FT4, wie FT3, im Mittel in A, A2 und B2 noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert vermindert (vgl. Abbildung 15 und Tabelle 10). In Gruppe A nahm die FT4-Konzentration von $13,5 \pm 0,6$ pmol/l auf $13,1 \pm 0,5$ pmol/l signifikant ab ($p=0,050$), wobei sich hier lediglich der Mittelwert 24 bis 96 Stunden signifikant vom Ausgangswert unterschied, die einzelnen Messwerte 24 bis 96 Stunden jedoch nicht. In Gruppe B war der 96h-Wert signifikant niedriger als der Ausgangswert ($p=0,046$), nicht aber der gemittelte Wert der Messzeitpunkte 24 bis 96 Stunden (vgl. Tabelle 10).

Ebenso nahm die FT4-Konzentration in A2 signifikant ab (von $13,4 \pm 1,1$ pmol/l auf $12,9 \pm 1,0$ pmol/l; $p=0,046$), wobei sich im Einzelnen die Signifikanz auf den 24h-Wert

beschränkte. In B2 war auch eine signifikante Abnahme der FT4-Konzentration von $14,5 \pm 0,9$ pmol/l auf $13,6 \pm 0,8$ pmol/l festzustellen ($p=0,046$), hier unterschied sich lediglich der 48h-Wert signifikant vom Ausgangswert ($p=0,046$).

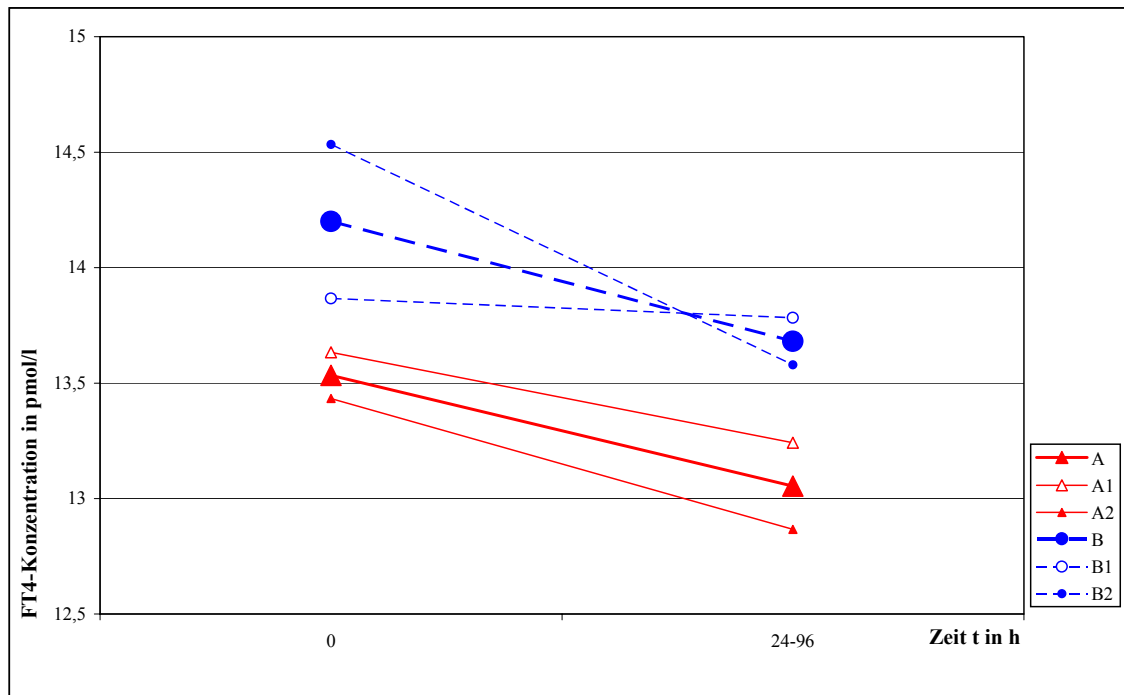


Abbildung 15: Mittelwerte der FT4-Konzentration vor und nach (24 bis 96 Stunden) Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Zu keiner Zeit bestanden signifikante Unterschiede zwischen A und B bzw. zwischen den Subgruppen.

Zeit t in h	0	24 - 96	96
A	13,5 ± 0,6	13,1 ± 0,5	13,1 ± 0,6
W-T	ns	p=0,0499	ns
A1	13,6 ± 0,5	13,2 ± 0,5	13,1 ± 0,5
W-T	ns	ns	ns
A2	13,4 ± 1,1	12,9 ± 1,0	13,1 ± 1,1
W-T	ns	p=0,046	ns
B	14,2 ± 0,6	13,7 ± 0,5	13,1 ± 0,7
W-T	ns	ns	p=0,0499
B1	13,9 ± 0,7	13,8 ± 0,6	12,9 ± 0,9
W-T	ns	ns	ns
B2	14,5 ± 0,9	13,6 ± 0,8	13,4 ± 0,9
W-T	ns	p=0,046	ns
U-Test			
A - B	ns	ns	ns
A1 - B1	ns	ns	ns
A2 - B2	ns	ns	ns
A1 - A2	ns	ns	ns
B1 - B2	ns	ns	ns

Tabelle 10: Mittelwerte und statistischer Vergleich der FT4-Konzentration (in pmol/l) vor und nach (24 bis 96 Stunden bzw. 96 Stunden) Applikation von 100 ml Iomeprol-300 (W-T: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, U-T: Mann-Whitney-U-Test)

3.5.3 TSH-Konzentration

Es fehlt der 0,2h-Wert eines und der 7h-Wert zweier Probanden aus Gruppe B.

Die mittlere TSH-Konzentration sank in A und B nach Kontrastmittel-Applikation zunächst ab. In A war der Abfall weniger ausgeprägt und nach 1 Stunde signifikant (p=0,012), in B nach 0,2 Stunden (p=0,028) und nach 1 Stunde (p=0,017). Innerhalb der ersten 7 Stunden begann TSH dann wieder zu steigen. In A und A2 bewegte es sich nach dem Wiederanstieg auf etwa einem Niveau. In Gruppe B stieg die mittlere TSH-Konzentration im Zeitraum zwischen 72 und 96 Stunden erneut und lag nach 96 Stunden, nicht aber nach im Mittel 24 bis 96 Stunden, mit $1,9 \pm 0,3$ mU/l signifikant

höher als vor Kontrastmittel-Applikation ($1,4 \pm 0,2$ mU/l; $p=0,033$; vgl. Abbildung 16, Abbildung 17 und Tabelle 11).

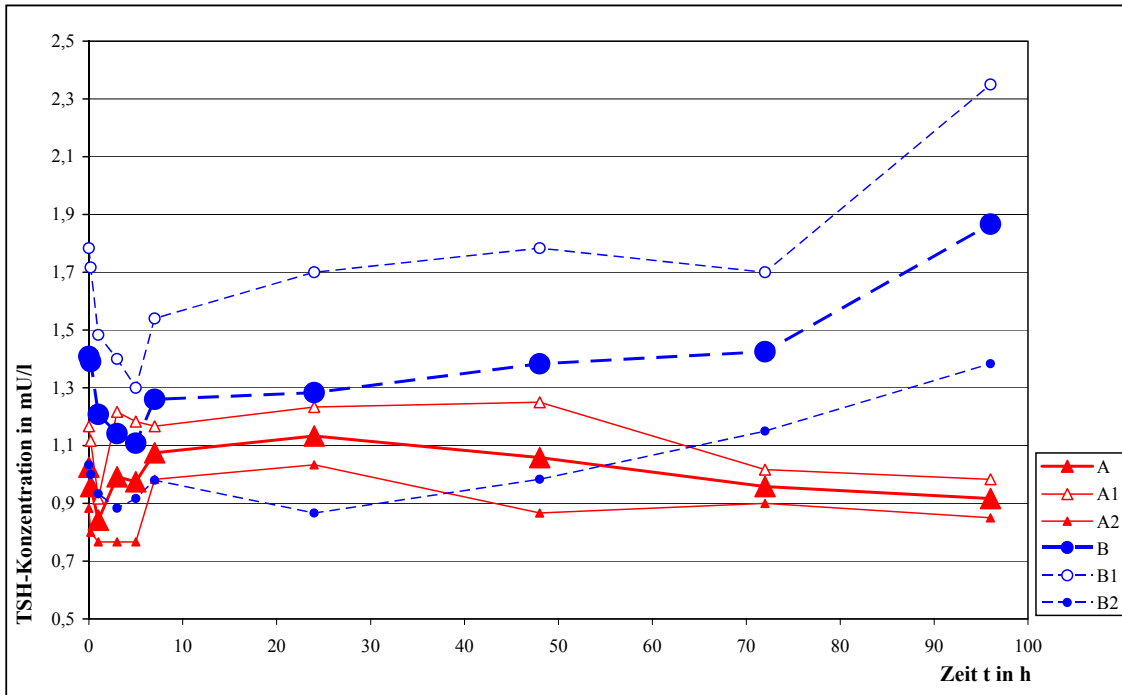


Abbildung 16: Verlauf der Mittelwerte der TSH-Konzentration nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300

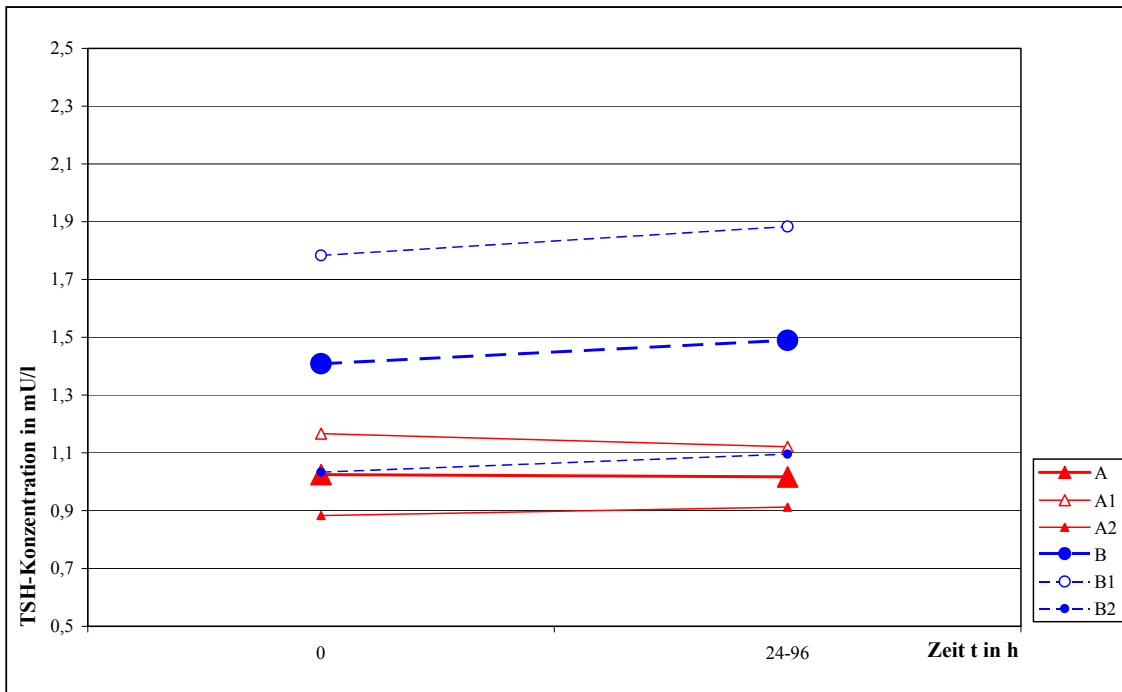


Abbildung 17: Mittelwerte der TSH-Konzentration vor und nach (24 bis 96 Stunden) Applikation von 100 ml Iomeprol-300

In weiteren Studien könnte untersucht werden, ob die TSH-Konzentration zu Zeitpunkten > 96 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation ohne Einfluss von Perchlorat weiter ansteigt.

Auch beim Vergleich der Gruppen und Untergruppen zeigte sich, dass nach 96 Stunden, nicht aber nach 24 bis 96 Stunden, die TSH-Konzentration der Gruppe B signifikant höher lag als die der Gruppe A, wohingegen sich die Ausgangswerte in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden (vgl. Tabelle 11).

Zeit t in h	0	24 - 96	96
A	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1
W-T		ns	ns
A1	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2
W-T		ns	ns
A2	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
W-T		ns	ns
B	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	p=0,033
W-T		ns	ns
B1	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,3	2,4 ± 0,4
W-T		ns	ns
B2	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,2
W-T		ns	ns
U-Test			
A - B	ns	ns	p=0,004
A1 - B1	ns	ns	p=0,026
A2 - B2	ns	ns	ns
A1 - A2	ns	ns	ns
B1 - B2	ns	ns	ns

Tabelle 11: Mittelwerte und statistischer Vergleich der TSH-Konzentration (in mU/l) vor und nach (24 bis 96 Stunden bzw. 96 Stunden) Applikation von 100 ml Iomeprol-300 (W-T: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, U-T: Mann-Whitney-U-Test)

3.5.4 TG-Konzentration

In Gruppe A wurden die Werte eines Probanden eliminiert, da sie zwar noch im Normbereich, mit 52,4 ng/ml vor Kontrastmittel-Applikation und 50,9 ng/ml nach 24 bis 96 Stunden deutlich über dem Mittelwert des Kollektivs ($5,4 \pm 0,7$ ng/ml bzw. $5,2 \pm 0,7$ ng/ml) lagen ($n=11$).

In Gruppe A unterlag die TG-Konzentration nach Kontrastmittel-Applikation keinen großen Schwankungen. In Gruppe B stieg die TG-Konzentration nach Kontrastmittel-Gabe und war ab 24 Stunden zu jedem Zeitpunkt signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p=0,004$ nach 24 Stunden, $p=0,009$ nach 48 Stunden, $p=0,022$ nach 72 Stunden, $p=0,050$ nach 96 Stunden), so dass sich auch der Mittelwert 24 bis 96 Stunden ($7,9 \pm 1,0$ ng/ml) signifikant vom Ausgangswert ($5,9 \pm 0,8$ ng/ml) unterschied ($p=0,008$; vgl. Abbildung 18, Abbildung 19 und Tabelle 12). Bei Betrachtung der Subgruppen war festzustellen, dass in B1 die TG-Konzentration ausgehend von $6,6 \pm 0,8$ ng/ml auf $8,1 \pm 0,9$ ng/ml signifikant stieg ($p=0,046$), wobei der 24h- und der 48h-Wert sich signifikant vom Ausgangswert unterschieden ($p=0,028$ und $p=0,043$). Außerdem fiel in A1 die TG-Konzentration signifikant von $6,8 \pm 1,3$ ng/ml auf $6,3 \pm 1,2$ ng/ml ($p=0,043$). Von den Einzelwerten unterschied sich nur der 72h-Wert signifikant ($p=0,043$) vom Ausgangswert (vgl. Abbildung 18, Abbildung 19 und Tabelle 12).

Nach 48 Stunden unterschieden sich die TG-Konzentrationen von A und B signifikant voneinander ($p=0,019$), ansonsten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder Subgruppen (vgl. Tabelle 12).

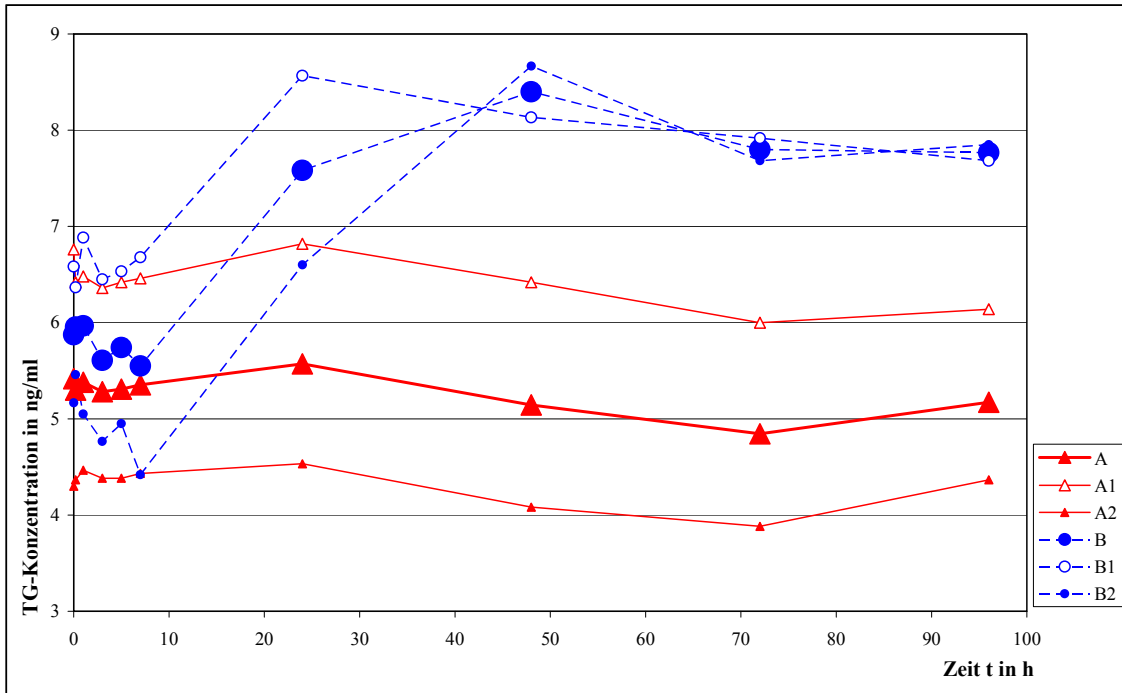


Abbildung 18: Verlauf der Mittelwerte der TG-Konzentration nach Applikation von 100 ml Iomeprol-300

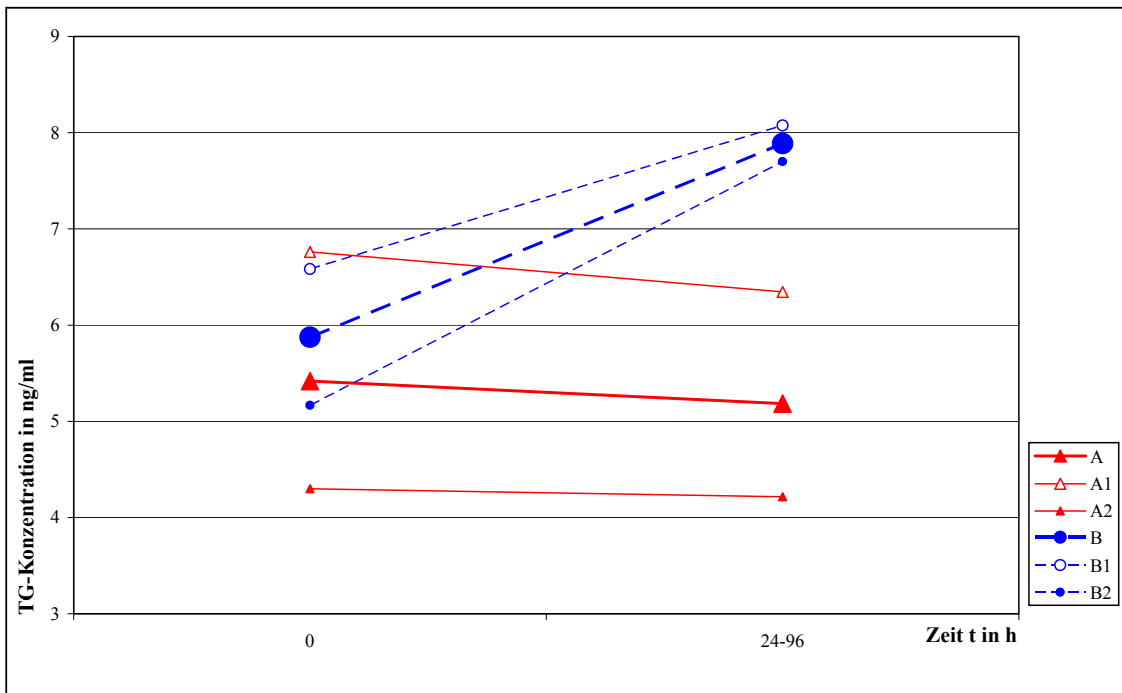


Abbildung 19: Mittelwerte der TG-Konzentration vor und nach (24 bis 96 Stunden) Applikation von 100 ml Iomeprol-300

Zeit t in h	0	24 - 96
A	5,4 ± 0,7	5,2 ± 0,7
W-T		ns
A1	6,8 ± 1,3	6,3 ± 1,2
W-T		p=0,043
A2	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,6
W-T		ns
B	5,9 ± 0,8	7,9 ± 1,0
W-T		p=0,008
B1	6,6 ± 0,8	8,1 ± 0,9
W-T		p=0,046
B2	5,2 ± 1,3	7,7 ± 1,8
W-T		ns
U-Test		
A - B	ns	ns
A1 - B1	ns	ns
A2 - B2	ns	ns
A1 - A2	ns	ns
B1 - B2	ns	ns

Tabelle 12: Mittelwerte und statistischer Vergleich der TG-Konzentration (in ng/ml) vor und nach (24 bis 96 Stunden) Applikation von 100 ml Iomeprol-300 (W-T: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, U-T: Mann-Whitney-U-Test)

4. Diskussion

4.1 Basisuntersuchung / Untersuchung vor Kontrastmittel- Applikation

Eine adäquate Interpretation von Ergebnissen erfordert die Kenntnis der Ausgangsvoraussetzungen. Daher soll zunächst der Vergleich zwischen den bei der Basisuntersuchung der Kontrollgruppe ermittelten Referenzwerten und den Messwerten der Kollektive A und B unmittelbar vor Kontrastmittel-Applikation diskutiert werden.

4.1.1 Anamnese

Die Angaben der Studienteilnehmer über das Vorliegen und die Art von nicht-thyreoidalen Vorerkrankungen, die Anzahl und Art einer etwaigen Begleitmedikation und einer Voruntersuchung mit Röntgenkontrastmitteln ist in Tabelle 1 dargestellt.

Bestimmte Medikamente, z.B. auch orale Kontrazeptiva, beeinflussen die Messergebnisse für Schilddrüsenhormone, genauer der Gesamthormonkonzentration. Da in der vorliegenden Studie nur jeweils die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone bestimmt wurde, beeinflussen die diesbezüglich unterschiedlichen Voraussetzungen in den 3 Kollektiven die Studienergebnisse nicht.

Keiner der Studienteilnehmer beklagte auf eine Hypo- oder Hyperthyreose hinweisende Symptome.

Die 2 Studienkollektive und die Kontrollgruppe unterscheiden sich hinsichtlich des Alters nicht signifikant voneinander (A: $28,7 \pm 2,5$ Jahre, B: $27,4 \pm 2,0$ Jahre, K: $31,8 \pm 2,0$ Jahre; vgl. Tabelle 3 und Tabelle 4). Da die intrathyreoidale Iodkonzentration mit zunehmendem Alter und steigendem Schilddrüsenvolumen sinkt [81], sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass das Durchschnittsalter der Teilnehmer der als

Vergleichsstudien dienenden Untersuchungen von Ott-Tiemann [74] und Reiners [81, 82] mit dem Durchschnittsalter der Kollektive der vorliegenden Studie vergleichbar ist.

4.1.2 Körperliche Untersuchung

Der Body-Mass-Index der Gruppe A ($22,4 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$) unterscheidet sich im Mittel nicht signifikant von dem der Gruppe B ($21,1 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$) und dem der Kontrollgruppe ($22,8 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$). Der BMI der Gruppe B liegt jedoch signifikant niedriger als der der Kontrollgruppe ($p=0,040$; vgl. Tabelle 3 und Tabelle 4).

4.1.3 Schilddrüsenvolumen

Die Schilddrüsenvolumina der 3 Kollektive unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 4) und liegen mit Mittelwerten von $16,8 \pm 1,5 \text{ ml}$ (Gruppe A), $13,9 \pm 2,0 \text{ ml}$ (Gruppe B) und $14,1 \pm 1,1 \text{ ml}$ (Gruppe K; vgl. Tabelle 3) im Normbereich (Normbereich bei Frauen bis 18 ml, bei Männern bis 25 ml). Bei Betrachtung der Einzelwerte finden sich jedoch in jedem Kollektiv auch vergrößerte Schilddrüsen (in Gruppe A zwei, in Gruppe B eine und in Gruppe K zwei), die entsprechend ihrer intrathyreoidalen Iodkonzentration den Subgruppen A1 bzw. B1 zuzuordnen sind. Auch die Strumen der Kontrollgruppe haben eine intrathyreoidale Iodkonzentration $\leq 550 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen A1 und A2 bzw. B1 und B2. Das Schilddrüsenvolumen korreliert weder in A noch in B noch in K signifikant mit der intrathyreoidalen Iodkonzentration.

Die Schilddrüsenvolumina dieser Studie sind vergleichbar mit denen anderer Studien, in denen Probanden etwa derselben Altersklasse untersucht wurden [73, 74, 83, 108].

4.1.4 Iodkonzentration im Urin

Zur Abschätzung der alimentären Iodversorgung wird die Iodkonzentration, bezogen auf die Kreatininkonzentration im Spontanurin herangezogen. Die Iodkonzentration in dieser Einzelprobe im Urin entspricht einer Momentaufnahme und unterliegt, z.B. in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme, der Plasmaiodkonzentration und der Diurese, gewissen Schwankungen. Andererseits steht die tagsüber ausgeschiedene Iodmenge in einem konstanten Verhältnis zur Iodexkretion in 24 Stunden, weshalb eine einzelne Probe als repräsentativ für die Gesamtiodausscheidung angesehen werden kann. Für epidemiologische Untersuchungen hat sich die Bestimmung der Iodausscheidung in einer Spontanurinprobe als ausreichend erwiesen, zumal dieses Verfahren einfacher durchzuführen und weniger fehlerträchtig ist als die Bestimmung der Iodkonzentration im 24-Stunden-Sammelurin. Für den Einzelfall hat die Untersuchung der Iodurie aus einer „spot-Probe“ nur bedingt Aussagekraft [26, 49].

In der vorliegenden Untersuchung unterscheidet sich die Iodkonzentration im Urin vor Kontrastmittel-Applikation mit einem Mittelwert von $0,200 \pm 0,031 \mu\text{g/ml}$ im Kollektiv A signifikant von der des Kollektivs B ($0,107 \pm 0,015 \mu\text{g/ml}$; $p=0,014$), nicht jedoch von der der Kontrollgruppe ($0,150 \pm 0,027 \mu\text{g/ml}$; vgl. Tabelle 3 und Tabelle 4): Sie erreicht damit auch etwa den doppelten Wert anderer Studien [74, 82]. Lediglich Rendl [95] fand bei Schulkindern ebenfalls eine Uriniodkonzentration, deren Median ($0,183 \mu\text{g/ml}$) mit dem der Gruppe A ($0,196 \mu\text{g/ml}$) vergleichbar ist (Gruppe B: $0,079 \mu\text{g/ml}$, Gruppe K: $0,111 \mu\text{g/ml}$).

Eine Iodkontamination (Iod/Kreatinin-Quotient $< 500 \mu\text{g Iod} / \text{g Kreatinin}$) konnte bei allen Studienteilnehmern ausgeschlossen werden.

Die Iodkonzentration im Urin korreliert in keiner der 3 Gruppen A, B oder K signifikant mit der intrathyreoidalen Iodkonzentration.

Um den Einfluss der Diurese zu berücksichtigen, wird die Iodexkretion auf die Kreatininkonzentration (als Maß für die Nierenfunktion) bezogen und daher als $\mu\text{g Iod} / \text{g Kreatinin}$ ausgedrückt. Dieser Quotient wird allerdings stark durch die Ernährung

beeinflusst, vor allem Fleisch spielt hierbei eine Rolle. Die Werte für den Iod / Kreatinin - Quotienten streuen stark und der Mittelwert (± 1 Sd) liegt mit $184,4 \pm 127,5 \mu\text{g Iod / g Kreatinin}$ in Gruppe A wie für die Uriniodkonzentration ebenfalls am höchsten ($134,6 \pm 122,9 \mu\text{g Iod / g Kreatinin}$ in Gruppe B und $123,1 \pm 17,5 \mu\text{g Iod / g Kreatinin}$ in der Kontrollgruppe, vgl. Tabelle 3). Ein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Kollektiven besteht nicht (vgl. Tabelle 4). Ausreißer mit Werten von $> 400 \mu\text{g Iod / g Kreatinin}$ in allen 3 Gruppen sind die Ursache dafür, dass die Mittelwerte über dem Durchschnittswert anderer, ebenfalls in Deutschland durchgeführter Studien liegen. Die Mittelwerte anderer Studien bewegen sich zwischen $46,8$ und $125,0 \mu\text{g Iod / g Kreatinin}$ [27, 74, 82, 85, 101]. Die Mediane (Gruppe A $134,3 \mu\text{g Iod / g Kreatinin}$, Gruppe B $97,0 \mu\text{g Iod / g Kreatinin}$, Gruppe K $105,7 \mu\text{g Iod / g Kreatinin}$) hingegen sind mit denen anderer Studien ($72,4$ bis $132 \mu\text{g Iod / g Kreatinin}$) vergleichbar [31, 79, 101].

Bei genauerer Analyse stellt man fest, dass gemäß der WHO-Stadieneinteilung des Iodmangels (vgl. Tabelle 13) in Gruppe A 67 %, in Gruppe B 50 % und in Gruppe K 55 % der Probanden keinen Iodmangel hatten. 33 % der Probanden aus Gruppe A, 42 % aus Gruppe B und 40 % der Probanden aus Gruppe K litten an einem Iodmangel ersten Grades bzw. 8 % der Probanden aus Gruppe B und 5 % der Probanden aus der Kontrollgruppe an einem Iodmangel zweiten Grades. Die Iodversorgung der Gruppen B und K entspricht damit etwa der anderer aktueller Studien [74, 101].

Iodmangel	Iodausscheidung im Urin
Grad I	$50 - 100 \mu\text{g / g Kreatinin}$
Grad II	$25 - 50 \mu\text{g / g Kreatinin}$
Grad III	$< 25\mu\text{g / g Kreatinin}$

Tabelle 13: WHO-Stadieneinteilung des Iodmangels [75]

Da die Iodaufnahme in die Schilddrüse in Gruppe A durch Perchlorat blockiert war, dürften die Abweichungen in der Iodversorgung der Gruppe A gegenüber anderen Ergebnissen auf die Werte nach Kontrastmittel-Applikation keinen wesentlichen Einfluss haben.

Die Mittelwerte und Mediane für den Iod / Kreatinin-Quotienten (im Gegensatz zu denen der Iodkonzentration im Urin) der Untergruppen A1 und B1 liegen deutlich unter denen der Subgruppen A2 und B2, wobei die Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant sind. Dies überrascht nicht in Anbetracht der Tatsache, dass A1 und B1 die Kollektive mit der durchschnittlich niedrigeren intrathyreoidalen Iodkonzentration und damit scheinbar vergleichsweise schlechteren Iodversorgung gegenüber den Kollektiven A2 und B2 sind. Eine signifikante Korrelation zwischen der intrathyreoidalen Iodkonzentration und dem Iod / Kreatinin-Quotienten zeigt sich jedoch lediglich für Gruppe B ($r=0,672$, $p < 0,05$), nicht aber für die Gruppen A und K. Die Iodkonzentration im Urin korreliert in keiner Gruppe mit der intrathyreoidalen Iodkonzentration. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit Angaben in der Literatur [74, 83].

4.1.5 Gesamtiodykonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes

Bei der Injektion des Kontrastmittels werden dem Probanden große Mengen Iod intravenös appliziert. Um die Veränderung der Plasmaiodkonzentration und der Iodkonzentration in der Zellfraktion nach Verabreichung des Kontrastmittels beurteilen zu können, ist es vonnöten, die Ausgangswerte vor Kontrastmittel-Applikation zu kennen.

Unter normaler Iodzufuhr beträgt die Gesamtmenge an Iod im Extrazellulärraum etwa 250 µg [100]. In Anbetracht einer von Rendl ermittelten Serumgesamtiodykonzentration von 0,06 µg/ml [85] und einer Nachweisgrenze der RFA-Apparatur von etwa 10 µg Iod pro Milliliter (vgl. Abschnitt 2.3.5) ist es nicht verwunderlich, dass mittels der RFA vor der Verabreichung des Kontrastmittels weder in Gruppe A noch in Gruppe B noch in den dazugehörigen Subgruppen im Plasma bzw. in der Zellfraktion Iod nachzuweisen war (eine Messung der Proben der Kontrollgruppe fand nicht statt).

4.1.6 Freies anorganisches Iodid im Serum

Für die Schilddrüsenfunktion ist nicht allein die Gesamtmenge an Iod im Plasma ausschlaggebend, die entscheidende Determinante des thyreoialen Uptakes ist das freie anorganische Iodid im Serum. Seine Bestimmung ist daher ein wertvolles Hilfsmittel bei der Untersuchung vieler grundlegender und klinischer Aspekte des Schilddrüseniodstoffwechsels [100].

Wie eingangs dargestellt, wird aus iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln freies Iodid abgespalten. Das freie anorganische Iodid ist also, wie die Iodkonzentration im Urin, keine fixe Größe, sondern unterliegt dem Einfluss verschiedener Faktoren, wie z.B. der externen Zufuhr durch die Nahrung oder Medikamente.

Damit lassen sich die Ausreißer, die den Mittelwert um das 3,4- bzw. 2,7-fache übersteigen, und die breite Streuung der Werte in den Gruppen A und B erklären (Gruppe A: $0,008 \pm 0,007 \mu\text{g/ml}$, Gruppe B: $0,009 \pm 0,005 \mu\text{g/ml}$; jeweils Mittelwert ± 1 Sd).

Basierend auf Studienergebnissen aus dem Zeitraum der 60-er bis Anfang der 70-er Jahre, gibt Rendl einen Normalwert für die Iodidkonzentration im Serum von $0,0005 - 0,005 \mu\text{g/ml}$ für Iodmangelgebiete an [89], er selbst ermittelte Ende der 80-er Jahre eine Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum von $0,004 \mu\text{g/ml}$ [85]. Unter normaler Iodzufuhr (150 bis $250 \mu\text{g/d}$) beträgt die Konzentration an freiem anorganischem Iodid zwischen $0,005$ und $0,01 \mu\text{g/ml}$ [100].

Die Mittelwerte (\pm mittlerer Fehler) der Konzentrationen an freiem anorganischem Iodid im Serum der vorliegenden Studie betragen vor Verabreichung des Kontrastmittels $0,008 \pm 0,002 \mu\text{g/ml}$ in Gruppe A, $0,009 \pm 0,001 \mu\text{g/ml}$ in Gruppe B und $0,007 \pm 0,001 \mu\text{g/ml}$ in Gruppe K und liegen somit über den bisher gefundenen Konzentrationen. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied ist die mittlerweile gestiegene alimentäre Iodzufuhr der deutschen Bevölkerung. Neue Verordnungen Ende der 80-er und Anfang der 90-er Jahre ermöglichten den Einsatz von Iodsalz in Großküchen, in der Gastronomie und bei der Lebensmittelherstellung, was einen großen

Fortschritt für die Iodversorgung bedeutete. Die Akzeptanz von Iodsalz lag 1997 in diesen Gewerben jeweils bei ca. 80 %. Auch verwenden deutsche Haushalte heute vermehrt Iodsalz: Waren es im Jahre 1989 noch etwa 48 %, so ist die Zahl auf ca. 80 % im Jahre 1999 gestiegen [27, 79, 101]. Die zunehmende Verbesserung der Iodversorgung der deutschen Bevölkerung, die sich anhand von Untersuchungen über die Iodurie und den Iod / Kreatinin-Quotienten verfolgen lässt [31, 60, 101, 114], kann in der Literatur leider bezüglich der Iodidkonzentration nicht belegt werden. Die Bestimmung der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum ist (im Gegensatz zur Bestimmung der Iodkonzentration im Urin) keine Routineuntersuchung in der Schilddrüsendiagnostik, weshalb über diesen Parameter wesentlich weniger Daten vorliegen.

Eine erstaunlich hohe mittlere Iodidkonzentration im Serum von 0,076 µg/ml, die sich eher in der Größenordnung ausreichend iodversorgter Gebiete bewegt [29] fand Ott-Tiemann Ende der 90-er Jahre bei einem jungen Untersuchungskollektiv im Raum Würzburg. Der Zusammenhang zwischen der alimentären Iodzufuhr und der Iodidkonzentration stellt sich allerdings bei Ott-Tiemann widersprüchlich zur oben geäußerten Vermutung dar: Probanden mit einer anamnestic iodreichen Ernährung hatten eine geringere Iodidkonzentration als weniger gesundheitsbewusste Studienteilnehmer, wobei der Unterschied nicht signifikant war [74]. Ott-Tiemanns Wert untermauert die Aussage mancher Autoren, dass Deutschland in Zukunft nicht mehr als Iodmangelgebiet betrachtet werden könne [31, 74, 95]. Unsere Ergebnisse der Iodidbestimmung lassen zwar auch auf eine verbesserte alimentäre Iodzufuhr in Deutschland schließen, können diese Aussage jedoch nicht bestätigen.

Die Mittelwerte der Konzentrationen an freiem anorganischem Iodid im Serum liegen, wie bei der Iodexkretion im Urin, in den Untergruppen A1 und B1 ($0,006 \pm 0,001$ µg/ml bzw. $0,007 \pm 0,001$ µg/ml) jeweils niedriger ist als in A2 und B2 ($0,010 \pm 0,004$ µg/ml bzw. $0,012 \pm 0,002$ µg/ml), wobei der Unterschied zwischen B1 und B2 signifikant ($p=0,015$) ist (angegeben ist jeweils der Mittelwert \pm mittlerem Fehler).

Wie auch in anderen Untersuchungen [74] ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der intrathyreoidalen Iodkonzentration und der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum.

4.1.7 Intrathyreoidale Iodkonzentration

Bei der Interpretation der intrathyreoidalen Iodkonzentration ist zu beachten, dass auch diese keine konstante Größe ist, sondern durch verschiedene exogene und endogene Faktoren, wie alimentäre Iodzufuhr oder Erkrankungen, beeinflusst wird.

Die intrathyreoidale Iodkonzentration der vorliegenden Studie beträgt in Gruppe A im Mittel $609 \pm 75 \mu\text{g/ml}$, in Gruppe B $525 \pm 70 \mu\text{g/ml}$ und in Gruppe K $579 \pm 23 \mu\text{g/ml}$. In A1 liegt sie bei $424 \pm 49 \mu\text{g/ml}$, in B1 bei $327 \pm 40 \mu\text{g/ml}$, in A2 bei $794 \pm 94 \mu\text{g/ml}$ und in B2 bei $722 \pm 66 \mu\text{g/ml}$. Ein signifikanter Unterschied ist weder zwischen den Gruppen A, B und K, noch zwischen A1 und B1 bzw. A2 und B2 auszumachen.

Beim Vergleich mit anderen Studien fällt auf, dass die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration aller 3 Kollektive etwa doppelt so hoch liegt wie die Konzentrationen, die vor etwa 20 bis 30 Jahren im Iodmangelgebiet Deutschland gemessen wurden ($300 - 400 \mu\text{g/ml}$) [54, 108]. Sie reichen sogar an Werte heran, die man in Belgien und Japan ermittelt hat ($400 - 700 \mu\text{g/ml}$) – Regionen, die nicht als Iodmangelgebiet gelten [18, 22, 41, 79]. Andererseits liegt die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration bei uns immer noch deutlich niedriger als z.B. in den USA ($1030 \mu\text{g/ml}$), einem Land mit ausreichender Iodversorgung (vgl. Tabelle 14).

Autor	Untersuchungsort	Methode	TIC (µg/ml)
Ermans 1968 [18]	Belgien	Chromatographie	620
Fisher & Oddie 1969 [22]	USA	Chromatographie	1030
Imamura 1979 [41]	Japan	RFA	m 400
			w 670
Leisner 1979 [54]	Deutschland/München	RFA	380 ± 70
Ott-Tiemann 2002 [74]	Deutschland/ Würzburg	RFA	665 ± 274
Reiners 1995 [81]	Deutschland/Essen	RFA	325 ± 134
Reiners 1998 [82]	Deutschland/Würzburg	RFA	665 ± 304
Ugur 1968 [108]	Deutschland/Essen	RFA	325 ± 11
eigene Daten (1999-2001)	Deutschland/Würzburg	RFA	A: 609 ± 75 B: 525 ± 70 K: 578 ± 25

Tabelle 14: Mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration in Durchschnittskollektiven verschiedener Studien

Der Grund für die von Reiners mit einem ähnlichen Gerät gemessenen sehr niedrigen Werte für die intrathyreoidale Iodkonzentration im Jahre 1995 liegt in einem systematischen Fehler des RFA-Gerätes der Studie aus dieser Zeit, mit dem, wie sich im Nachhinein herausstellte, um den Faktor 1,8 zu niedrige Werte gemessen wurden [82].

Offensichtlich zeigt die verbesserte Iodversorgung der deutschen Bevölkerung auch Auswirkungen auf die intrathyreoidale Iodkonzentration. Ott-Tiemann und Reiners [74, 82] fanden vor wenigen Jahren im Raum Würzburg ebenfalls intrathyreoidale Iodkonzentrationen zwischen 600 und 700 µg/ml, die eher denen in ausreichend iodversorgten Ländern entsprechen. Allerdings lag die intrathyreoidale Iodkonzentration bei Ott-Tiemann bei iodreicher Ernährung nur geringfügig über der der anderen Studienteilnehmer; eine Signifikanz war nicht nachzuweisen [74]. Dennoch erscheint die verbesserte Iodversorgung als plausible Erklärung für die in jüngster Zeit gemessenen intrathyreoidalen Iodkonzentrationen.

Zumindest teilweise wird in der Literatur zwar ein sehr loser, aber dennoch statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der intrathyreoidalen Iodkonzentration und der Uriniodekretion (µg Iod /g Kreatinin) beschrieben, anhand derer die Verbesserung der alimentären Iodversorgung nachvollzogen wird, beschrieben [83]. Andere

Untersuchungen wiederum konnten diesen Zusammenhang nicht darstellen [74]. Unsere Ergebnisse spiegeln diese Widersprüche wider: In Gruppe B korreliert die intrathyreoidale Iodkonzentration statistisch signifikant mit der Uriniodexkretion ($r=0,672$, $p < 0,05$), in den Gruppen A und K jedoch nicht.

Die intrathyreoidale Iodkonzentration unterliegt, im Gegensatz zur Iodidkonzentration im Serum und zur Iodkonzentration im Urin, weniger stark akuten Schwankungen und bietet so bei der Beurteilung der individuellen Iodversorgungslage den Vorteil, dass sie die Iodversorgung über einen größeren Zeitraum beurteilen lässt. Außerdem scheinen die Iodurie, der Iod / Kreatinin-Quotient und das freie anorganische Iodid aufgrund fehlender statistisch signifikanter Zusammenhänge zur intrathyreoidalen Iodkonzentration keine zuverlässigen Parameter für die Abschätzung der intrathyreoidalen Iodkonzentration und damit zur Abschätzung des Risikos einer IHH zu sein.

4.1.8 Schilddrüsenfunktionsparameter

4.1.8.1 FT3-, FT4- und TSH-Konzentration

Die Normbereiche für die FT3-, FT4- und TSH-Konzentration sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Die mittlere FT3-Konzentration der Gruppe A beträgt $5,1 \pm 0,1$ pmol/l, der Gruppe B $5,4 \pm 0,3$ pmol/l. Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ($4,8 \pm 0,1$ pmol/l) besteht nicht. Die FT3-Konzentrationen der Subgruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (A1 $5,2 \pm 0,1$ pmol/l; A2 $5,1 \pm 0,3$ pmol/l; B1 $5,2 \pm 0,3$ pmol/l; B2 $5,5 \pm 0,5$ pmol/l).

Somit liegen die mittleren FT3-Konzentrationen für alle Gruppen und Subgruppen im Normbereich.

Die FT4-Konzentration eines Probanden der Kontrollgruppe liegt mit $10,6$ pmol/l leicht unter der Norm (die dazugehörige FT3- und TSH-Konzentration innerhalb des

Normbereichs), ansonsten befinden sich alle Einzelwerte sowie die Mittelwerte im unteren Normbereich: In Gruppe A beträgt die FT4-Konzentration im Mittel $13,5 \pm 0,6$ pmol/l, in Gruppe B $14,2 \pm 0,6$ pmol/l und in der Kontrollgruppe $14,7 \pm 0,4$ pmol/l. Signifikant sind die Unterschiede weder zwischen den Gruppen noch zwischen den Subgruppen. Die Werte liegen für diese bei $13,6 \pm 0,5$ pmol/l (A1), $13,4 \pm 1,1$ pmol/l (A2), $13,9 \pm 0,7$ pmol/l (B1) und bei $14,5 \pm 0,9$ pmol/l (B2) und damit ebenfalls im unteren Normbereich.

Eine Studienteilnehmerin der Gruppe B zeigt unmittelbar vor Kontrastmittel-Applikation einen leicht erniedrigten TSH-Basalwert ($0,2$ mU/l). Bei der Basisuntersuchung, bei der die Eignung zur Applikation von Kontrastmittel geprüft wurde, lag die TSH-Konzentration mit $0,9$ mU/l im Normbereich. Die Konzentrationen für FT3 und FT4 liegen jedoch sowohl bei der Basisuntersuchung als auch unmittelbar vor Kontrastmittel-Gabe im Normbereich. Zudem ist die Probandin eine der Studienteilnehmer mit der höchsten intrathyreoidalen Iodkonzentration (unter Einnahme von $1,5$ mg Iodid pro Woche).

Der Mittelwert der TSH-Konzentration der Gruppe A beträgt $1,0 \pm 0,2$ mU/l, der Gruppe B $1,4 \pm 0,2$ mU/l und der Gruppe K $1,4 \pm 0,1$ mU/l. Damit unterscheidet sich die TSH-Konzentration der Gruppe A signifikant von der der Kontrollgruppe ($p=0,029$), nicht jedoch von B. Die mittleren TSH-Konzentrationen der Subgruppen betragen $1,2 \pm 0,3$ mU/l in A1, $0,9 \pm 0,1$ mU/l in A2 und $1,8 \pm 0,2$ mU/l in B1 bzw. $1,0 \pm 0,3$ mU/l in B2. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen besteht nicht.

Mit Ausnahme des einzelnen Messwertes der Probandin aus Gruppe B liegen alle Einzelmesswerte und Mittelwerte der TSH-Konzentrationen innerhalb der Norm.

Wie in der Literatur beschrieben [74], ergibt sich auch bei uns für keines der drei Hormone eine signifikante Korrelation zur intrathyreoidalen Iodkonzentration.

4.1.8.2 TG-Konzentration

Neben der Bestimmung der TG-Konzentration wurde auch die individuelle Wiederfindung (Normwert 70 – 130 %) getestet, um den Einfluss von Störfaktoren (z.B. durch Autoantikörper) aufzudecken. Dieser konnte in allen Fällen ausgeschlossen werden.

Das TG ist ab einer Konzentration von 0,3 ng/ml nachweisbar und konnte bei allen Probanden gemessen werden.

Da der TG-Wert eines Probanden der Gruppe A mit 52,4 ng/ml zwar noch normal ist, jedoch deutlich über dem Mittelwert von $5,4 \pm 0,7$ ng/ml liegt, ging dieser Wert als Ausreißer nicht in die Auswertung ein.

Die mittlere TG-Konzentration der Gruppe A beträgt $5,4 \pm 0,7$ ng/ml, der Gruppe B $5,9 \pm 0,8$ ng/ml und des Kontrollkollektivs $6,3 \pm 1,3$ ng/ml. In den Subgruppen A1 und B1 liegen die mittleren TG-Konzentrationen bei $6,8 \pm 1,3$ ng/ml bzw. $6,6 \pm 0,8$ ng/ml und damit über denen der Subgruppen A2 ($4,3 \pm 0,5$ ng/ml) und B2 ($5,2 \pm 1,3$ ng/ml). Einen signifikanten Unterschied gibt es weder zwischen den Gruppen noch zwischen den Subgruppen.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der intrathyreoidalen Iodkonzentration und der TG-Konzentration kann, wie auch in anderen Untersuchungen [74], nicht beschrieben werden.

4.1.9 Schilddrüsenautoantikörper

Eine Konzentration an TPO- und TG-Antikörpern bis jeweils 100 IU/ml ist normal. In Gruppe B liegt bei einem Probanden (entspricht 8 %) ein erhöhter Wert der TPO-Antikörper vor, in den Gruppen A und K befinden sich die TPO-Antikörperwerte alle im Normbereich. Erhöhte TG-Antikörperwerte zeigen sich in der Kontrollgruppe bei 3 Probanden (entspricht 15 %) und in den Gruppen A und B bei je einem Probanden (8%). Da die Hormonkonzentrationen bei allen Probanden mit erhöhten Antikörpern im

Normbereich liegen, ergibt sich kein Hinweis auf das Vorliegen einer manifesten Autoimmunthyreopathie.

4.2 Untersuchung nach Kontrastmittel-Applikation

Mit der Applikation von 100 ml Iomeprol-300 werden einem Patienten etwa 30 g Iod verabreicht, eine Iodmenge, die die Gesamtiodmenge des menschlichen Körpers um das ca. 3000-fache übersteigt und auch um ein Vielfaches höher liegt als die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlene tägliche Iodaufnahme für Erwachsene von 200 µg.

Im Folgenden sollen die Veränderungen der Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes, der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum und der intrathyreoidalen Iodkonzentration sowie die Veränderungen der Hormon- und der TG-Konzentrationen nach Kontrastmittel-Applikation diskutiert werden.

4.2.1 Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes

4.2.1.1 Gesamtiodkonzentration im Plasma

Vor Kontrastmittel-Applikation ist weder in Gruppe A noch in Gruppe B Iod im Plasma mit der RFA nachzuweisen. Etwa 10 Minuten nach Gabe des Kontrastmittels erreicht die Gesamtiodkonzentration im Plasma einen mittleren Wert von 1673 ± 108 µg/ml in Gruppe A und von 1713 ± 176 µg/ml in Gruppe B und fällt dann stetig ab. Nach 7 Stunden beträgt die mittlere Iodkonzentration im Plasma in Gruppe A noch 90 ± 11 µg/ml, in Gruppe B 104 ± 7 µg/ml, nach 24 Stunden ist in beiden Gruppen kein Iod mehr im Plasma mit der RFA zu messen (vgl. Abbildung 7). Zu keinem Messzeitpunkt besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Der starke Anstieg der Gesamtiodkonzentration im Plasma sofort nach Applikation des Röntgenkontrastmittels, die der injizierten Menge an Kontrastmittel direkt proportional

ist, kann auf die Gleichverteilung des Kontrastmittels im Blutpool zurückgeführt werden. Die unmittelbar einsetzende renale Elimination führt zu einem raschen Abfall des Plasmaspiegels des Kontrastmittels und damit der Gesamtiodykonzentration. Die errechnete Halbwertszeit von $101,2 \pm 5,0$ Minuten (Gruppe A) bzw. $104,9 \pm 6,5$ Minuten (Gruppe B), mit der die Gesamtiodykonzentration im Plasma abfällt, liegt im Bereich der in der Literatur angegebenen Halbwertszeit von knapp 2 Stunden [94, 97].

Vergleichswerte für den Verlauf der Gesamtiodykonzentration im Plasma nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln sind in der Literatur nur sehr wenige zu finden. Bei Rendl [85] zeigt sich 3 bis 4 Stunden nach intravenöser Applikation eines Röntgenkontrastmittels (verabreichte mittlere Gesamtiodymenge von ca. 68 g) ein Anstieg der Gesamtiodykonzentration im Plasma von $0,06 \mu\text{g/ml}$ auf $820 \mu\text{g/ml}$. Mann [59] misst ca. 4 Stunden nach Applikation eines Kontrastmittels (mittlerer Gesamtiodygehalt ca. 7,3 g) in den Gallen- oder Pankreasgang eine mittlere Gesamtiodykonzentration von $10,8 \mu\text{g/ml}$ (ausgehend von $0,1 \mu\text{g/ml}$). Bei diesen beiden Untersuchungen zeigen sich, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, nach 24 und sogar auch nach 96 Stunden noch über den Ausgangswert erhöhte Gesamtiodykonzentrationen im Plasma. Rendl und Mann ermittelten die Gesamtiodykonzentration jedoch mit dem Technikon Analyser, der mit einem Messbereich von 0,5 bis $10 \mu\text{g/l}$ wesentlich sensitiver ist als die RFA (Detektionsgrenze ca. $10 \mu\text{g/ml}$).

Die Mittelwerte für die Subgruppen A1 und A2 bzw. B1 und B2 bewegen sich für alle Messzeitpunkte in etwa in derselben Größenordnung. Zu keinem Zeitpunkt besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen.

4.2.1.2 Gesamtiodykonzentration in der Zellfraktion des Blutes

Der Verlauf der Iodykonzentration in der Zellfraktion (vgl. Abbildung 8) ist der im Plasma ähnlich: Vor Kontrastmittel-Applikation kann weder in Gruppe A noch in Gruppe B Iod mit der RFA detektiert werden, unmittelbar nach Gabe des Kontrastmittels steigt die Iodykonzentration in der Zellfraktion stark an. Dabei kann mit der RFA nicht unterschieden werden, ob sich das Iod intrazellulär, an der Zellmembran

gebunden oder extrazellulär befindet. Etwa 10 Minuten nach Verabreichung des Kontrastmittels misst man in Gruppe A mit einer mittleren Iodkonzentration von $492 \pm 66 \mu\text{g/ml}$ (Median $418 \mu\text{g/ml}$) deutlich niedrigere Werte als in Gruppe B (Mittelwert \pm mittlerer Fehler $759 \pm 110 \mu\text{g/ml}$, Median $722 \mu\text{g/ml}$), wobei der Unterschied zwischen den Gruppen wegen der großen Streuung der Werte in Gruppe B (Spannweite $339 - 1286 \mu\text{g/ml}$) nicht signifikant ist. Danach fällt die Iodkonzentration in beiden Gruppen mit einer errechneten Halbwertszeit von $97,1 \pm 5,5$ Minuten in Gruppe A und $96,1 \pm 7,4$ Minuten in Gruppe B stetig ab (kein signifikanter Unterschied). Die mittleren Konzentrationen und Mediane der Gruppe A liegen dabei innerhalb der ersten 5 Stunden stets deutlich niedriger als die der Gruppe B, zum Messzeitpunkt 3 Stunden ist der Unterschied statistisch signifikant ($p=0,006$). Auch die Mittelwerte und Mediane der Subgruppen A1 und A2 liegen innerhalb der ersten 5 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe deutlich unter denen der Subgruppen B1 und B2, nach 3 und 5 Stunden wird der Unterschied zwischen A1 und B1 statistisch signifikant ($p=0,026$ bzw. $p=0,004$).

Nach 7 Stunden unterscheiden sich die mittleren Konzentrationen (Gruppe A $20 \pm 4 \mu\text{g/ml}$, Gruppe B $21 \pm 5 \mu\text{g/ml}$) und Mediane (Gruppe A $22 \mu\text{g/ml}$, Gruppe B $21 \mu\text{g/ml}$) der beiden Gruppen, aber auch der Subgruppen, nicht mehr voneinander. Nach 24 Stunden ist, wie vor Kontrastmittel-Applikation, mit der RFA kein Iod mehr in der Zellfraktion zu messen.

Wie oben dargestellt, kann mit der RFA nicht unterschieden werden, ob das gemessene Iod zellulär gebunden oder extrazellulär ist. Da sich die Werte für die Gesamtiodkonzentration in der Zellfraktion (im Gegensatz zu denen für die Gesamtiodkonzentration im Plasma) der Gruppen und Subgruppen unterscheiden, ist zu diskutieren, ob das gemessene Iod tatsächlich in bzw. an den korpuskulären Bestandteilen des Blutes gebunden ist und Perchlorat dabei, zumindest in den ersten Stunden eines Iodexzesses, die Wirkung des Röntgenkontrastmittels auf die Zellen beeinflusst.

In der Literatur finden sich keine Untersuchungen über den Iodgehalt der Zellfraktion nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln.

4.2.2 Freies anorganisches Iodid im Serum

Von den etwa 30 g Iod, die in 100 ml Iomeprol-300 enthalten sind, liegen in der Injektionslösung ca. 232 µg (entspricht 0,008 ‰) als freies Iodid, der Rest als organisch gebundenes Iod vor. Nach Applikation des Röntgenkontrastmittels beginnt im Körper durch einen Prozess, der noch nicht genauer erforscht ist, rasch die Abspaltung von freiem Iodid aus dem organisch gebundenen Iod. Durch diese In-vivo-Deiodierung fallen innerhalb einer Stunde etwa 3 bis 6 mg, d.h. 0,01 bis 0,02 % der verabreichten organisch gebundenen Gesamtiodmenge als freies Iodid an; im Verlauf einer Woche sind es etwa 37 mg Iodid (entspricht 0,145 % des organisch gebundenen Gesamtiods) [92, 94].

Diese Iodidmengen, die nach Gabe des Röntgenkontrastmittels im Körper frei werden, liegen um ein Vielfaches über den ermittelten Ausgangskonzentrationen von $0,008 \pm 0,002$ µg/ml in Gruppe A und $0,009 \pm 0,001$ µg/ml in Gruppe B. Daher dürfte der vor Kontrastmittel-Gabe vorliegende signifikante Unterschied zwischen B1 ($0,007 \pm 0,001$ µg/ml) und B2 ($0,012 \pm 0,002$ µg/ml; $p=0,015$) keinen Einfluss auf die Konzentrationen an freiem anorganischem Iodid im Serum nach Kontrastmittel-Applikation haben. Nach Kontrastmittel-Gabe zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Subgruppen.

In Abbildung 9 ist der Verlauf der Konzentration an freiem anorganischem Iodid dargestellt. Unmittelbar nach Gabe des Kontrastmittels steigt das freie anorganische Iodid in beiden Gruppen stark an auf einen mittleren Wert von $0,33 \pm 0,04$ µg/ml in Gruppe A und $0,39 \pm 0,06$ µg/ml in Gruppe B. Bis 24 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation bleiben die Werte etwa auf diesem Niveau, wobei die mittleren Konzentrationen in Gruppe A im Zeitraum von 0,2 bis 24 Stunden zwischen $0,31 \pm 0,03$ µg/ml und $0,38 \pm 0,03$ µg/ml liegen (Maximum: $0,38 \pm 0,03$ µg/ml nach 24 Stunden), in Gruppe B zwischen $0,37 \pm 0,05$ µg/ml und $0,45 \pm 0,05$ µg/ml (Maximum: $0,45 \pm 0,05$ µg/ml nach 1 Stunde). Erst nach 24 Stunden, wenn die Gesamtiodkonzentration mittels der RFA schon nicht mehr messbar ist, sinkt die Konzentration an freiem anorganischem Iodid kontinuierlich ab. Nach 96 Stunden ist sie in beiden Gruppen noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht (Gruppe A $0,100 \pm 0,033$ µg/ml,

$p=0,002$; Gruppe B $0,050 \pm 0,006 \mu\text{g/dl}$, $p=0,008$). Rendl [93] und Mann [59] fanden ähnliche Ergebnisse.

Die ermittelte mittlere Halbwertszeit beträgt in A $32,0 \pm 6,6$ Stunden und $25,3 \pm 2,2$ Stunden in Gruppe B (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen). Die Mediane der Halbwertszeiten beider Gruppen unterscheiden sich mit 22,1 Stunden in Gruppe A und 22,4 Stunden in Gruppe B weniger deutlich.

Während der Plateauphase von 0,2 bis 24 Stunden liegen die Werte der Gruppe B im Mittel stets deutlich höher als die der Gruppe A, wobei nach 1 und nach 5 Stunden der Unterschied statistisch signifikant wird ($p=0,039$ und $p=0,033$). Während des Konzentrationsabfalls hingegen ist die mittlere Konzentration der Gruppe B niedriger als die der Gruppe A. Die Differenz der Mediane beider Gruppen ist weniger deutlich, zu den Zeitpunkten 72 und 96 Stunden liegt der Median der Gruppe A ($0,077 \mu\text{g/ml}$ nach 72 Stunden und $0,037 \mu\text{g/ml}$ nach 96 Stunden) sogar unter dem der Gruppe B ($0,123 \mu\text{g/ml}$ nach 72 Stunden und $0,049 \mu\text{g/ml}$ nach 96 Stunden).

Vor allem in der Frühphase eines Iodexzesses ist unter Perchlorat also ein geringerer Anstieg der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum als bei der Vergleichsgruppe ohne prophylaktische Gabe von Perchlorat zu beobachten.

Hüfner et al und Nolte et al [38, 71] stellten bei mit Perchlorat behandelten Patienten fest, dass die Iodausscheidung im Urin 30 Tage nach Koronarangiographie wieder den Ausgangswert erreicht, wohingegen sie bei einem Kontrollkollektiv ohne Perchlorat-Behandlung zu diesem Zeitpunkt noch signifikant über dem Ausgangswert liegt. Die Autoren führen diese Ergebnisse auf eine Beschleunigung der Iodelimination durch Perchlorat zurück. Berücksichtigt man andererseits, dass Iodid eine fixe Eliminationsrate über die Niere hat [103], ist auch eine Hemmung der In-vivo-Deiodierung durch Perchlorat vorstellbar, die die Spiegel an freiem anorganischem Iodid primär nicht so stark ansteigen lässt wie ohne Einfluss von Perchlorat. Diese Vermutung wird durch die Tatsache unterstützt, dass die Halbwertszeiten, mit denen das freie anorganische Iodid ausgeschieden wird, sich in den beiden Gruppe A und B nicht

signifikant unterscheiden, vielmehr ist die in dieser Studie gefundene mittlere Halbwertszeit in Gruppe A ($32,0 \pm 6,6$ Stunden) länger als die der Gruppe B ($25,3 \pm 2,2$ Stunden).

Festzuhalten bleibt, dass nach Gabe des Röntgenkontrastmittels die Konzentration an freiem anorganischem Iodid, dem den thyreoidalen Uptake bestimmenden Parameter, unter einer Behandlung mit Perchlorat vergleichsweise geringer ansteigt und damit auch das Iodangebot an die Schilddrüse geringer ausfällt.

Betrachtet man die Subgruppen, fällt auf, dass sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B während der Plateauphase von 0,2 bis 24 Stunden die Mittelwerte von A2 und B2 jeweils über denjenigen von A1 bzw. B1 liegen. Ab 48 Stunden nach Gabe des Kontrastmittels erfolgt in Gruppe A allmählich eine Annäherung der Mittelwerte der beiden Subgruppen, in Gruppe B liegen nach etwa 35 Stunden die mittleren Konzentrationen der Subgruppe B2 unter denen der Subgruppe B1. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen A2 und B2 nach 48 Stunden ($p=0,030$). Da die verabreichte Dosis Perchlorat die Schilddrüse ausreichend blockiert, sind die niedrigeren Konzentrationen des freien anorganischen Iodids im Serum in A1 und B1 gegenüber A2 und B2 nicht - wie zunächst zu vermuten - auf einen gesteigerten thyreoidalen Uptake zurückzuführen (vgl. Abschnitt 4.2.3).

4.2.3 Intrathyreoidale Iodkonzentration

In der Literatur finden sich bisher keine Angaben über den Einfluss iodhaltiger Röntgenkontrastmittel auf die intrathyreoidale Iodkonzentration. Bisher wurde nur der Schilddrüsen-Uptake nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln untersucht. Der Schilddrüsen-Uptake ist als Äquivalent der thyreoidalen Iodidclearance anzusehen und hängt einerseits von der endogenen TSH-Stimulation, andererseits über die Autoregulation von der intrathyreoidalen Iodkonzentration ab [79]. Nach Gabe von nierengängigen Röntgenkontrastmitteln zeigt sich ein - teilweise auch noch 12 Wochen nach Kontrastmittel-Gabe - verminderter thyreoidaler Uptake [85, 102]. Diese

Beobachtungen zeigen, dass iodhaltige Röntgenkontrastmittel die intrathyreoidale Iodkonzentration beeinflussen. In welchem Ausmaß das geschieht und welche Patienten vor allem davon betroffen - und damit durch eine IIH stärker gefährdet sind - geht aus den bisherigen Untersuchungen nicht hervor.

Wie eingangs dargestellt, wird die in Iodmangelgebieten - verglichen mit ausreichend iodversorgten Ländern - um den Faktor 10 höhere prozentuale Häufigkeit der IIH mit der relativ hohen Prävalenz an Autonomen in diesen Arealen, verursacht durch den langjährigen Iodmangel, begründet [32, 33, 46, 58, 59, 78, 84, 94, 98]. Das Ausmaß des präexistenten Iodmangels scheint also ein wichtiger Faktor für eine verstärkte Iodaufnahme in die Schilddrüse bei hoher Iodexposition zu sein. Außerdem haben die funktionell autonomen Bezirke in der Schilddrüse typischerweise ebenfalls einen niedrigen Iodgehalt [54, 55, 83].

Die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration liegt bei unseren Probanden vor Kontrastmittel-Gabe, wie in Abschnitt 4.1.7 dargestellt, deutlich höher als die vor 20 bis 30 Jahren im Iodmangelgebiet Deutschland gemessenen Werte und ist vergleichbar mit der ausreichend iodversorgter Länder.

Ausgehend von einem Mittelwert von $609 \pm 75 \mu\text{g/ml}$ in Gruppe A und $525 \pm 70 \mu\text{g/ml}$ in Gruppe B steigt die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration nach etwa 5 Minuten signifikant auf $1571 \pm 69 \mu\text{g/ml}$ (Gruppe A) bzw. $1566 \pm 102 \mu\text{g/ml}$ (Gruppe B) an und fällt anschließend ab. Die Halbwertszeit beträgt in Gruppe A $76,1 \pm 8,1$ Minuten und in Gruppe B $90,5 \pm 7,1$ Minuten (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen), berücksichtigt man den Messzeitpunkt zu 0,1 und 0,3 Stunden. Bezieht man lediglich den 0,3h-Wert ein, so ergibt sich für A eine Halbwertszeit von $87,2 \pm 10,5$ Minuten und für B von $102,3 \pm 8,5$ Minuten (kein signifikanter Unterschied). 7 Stunden nach Gabe des Kontrastmittels ist die intrathyreoidale Iodkonzentration sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B nicht mehr signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Der signifikante Anstieg unmittelbar nach Kontrastmittel-Applikation ist auf den Perfusionseffekt zurückzuführen, d.h. das Kontrastmittel wird mit dem Blut, in dem es sich sofort nach der Verabreichung verteilt, in die Schilddrüse transportiert, wo dann

eine erhöhte Iodkonzentration zu messen ist. Die unmittelbar nach Gabe des Kontrastmittels einsetzende renale Elimination führt, analog zur Gesamtiodykonzentration im Plasma und in der Zellfraktion, zum raschen Abfall der Iodkonzentration in der Schilddrüse. 24 bis 96 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation (Mittelwert der Messergebnisse zu diesen Zeitpunkten) zeigt weder Gruppe A noch Gruppe B eine signifikante Veränderung der mittleren intrathyreoidalen Iodkonzentration gegenüber dem Ausgangswert. Daher besteht scheinbar auch kein erhöhtes Risiko einer IIH für die Probanden.

Die genauere Analyse zeigt jedoch, dass einige Probanden signifikant Iod einlagern und für sie damit ein erhöhtes Risiko einer IIH besteht. Die Probanden der Gruppe B1 haben nach Gabe des Röntgenkontrastmittels (Mittelwert der Messzeitpunkte 24 bis 96 Stunden) signifikant Iod in die Schilddrüse eingelagert: Ausgehend von $327 \pm 40 \mu\text{g/ml}$ ist die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration auf $381 \pm 25 \mu\text{g/ml}$ nach Kontrastmittel-Applikation schwach signifikant gestiegen ($p=0,046$).

In Gruppe B2 dagegen ist die intrathyreoidale Iodkonzentration von im Mittel $722 \pm 66 \mu\text{g/ml}$ auf $670 \pm 65 \mu\text{g/ml}$ nach Kontrastmittel-Gabe (Mittelwert der Messzeitpunkte 24 bis 96 Stunden) schwach signifikant gesunken ($p=0,046$).

Wie bereits von Braverman [5, 6] vermutet, spielt die intrathyreoidale Iodkonzentration eine entscheidende Rolle für das Risiko der Entstehung einer IIH. Dabei stehen die intrathyreoidale Iodkonzentration und die Iodtransportaktivität in einem gegensinnigen Verhältnis [69] und kontrollieren die Empfindlichkeit für die inhibitorischen Effekte des Iods [68, 100]. Große Iodmengen vermindern durch Einflussnahme auf den NIS die Iodtransportkapazität (vgl. Abschnitt 1), so dass bei einer ohnehin initial hohen intrathyreoidalen Iodkonzentration durch einen Iodexzess kein weiteres Iod mehr in die Schilddrüse gelangt. Die Abnahme der intrathyreoidalen Iodkonzentration in B2 ist möglicherweise auf die „Iodleckage“, einen Mechanismus, mit dem die Schilddrüse den intrathyreoidalen Iodgehalt reguliert, zurückzuführen. Dabei wird das aufgrund der Blockade der Schilddrüsenhormonsynthese durch hohe Ioddosen nach Kontrastmittel-Applikation nicht mehr organifizierte (Wolff-Chaikoff-Effekt, vgl. Abschnitte 1 und 4.2.4.1), ungebundene intrathyreoidale Iodid von der Schilddrüse ins Blut sezerniert [9].

Liegt dagegen eine initial niedrige intrathyreoidale Iodkonzentration vor, wird bei großem Iodangebot signifikant Iod eingelagert.

Eine veränderte Sensitivität für die intrathyreoidale Iodkonzentration könnte möglicherweise das Eintreten einer IIH begünstigen. Bei euthyreoten Strumen mit einem leichten Iodmangel ist beispielsweise die Sensitivität für die iodinduzierte Blockade des thyreoidalen Uptakes 2- bis 3-fach vermindert. So ist es vorstellbar, dass bei einer reduzierten Sensitivität für die intrathyreoidale Iodkonzentration möglicherweise so viel Iod in die Schilddrüse gelangt, dass für eine Thyreotoxikose ausreichend hohe Iodspiegel erreicht werden [23].

In den Subgruppen A1 und A2 zeigt die intrathyreoidale Iodkonzentration, im Vergleich zum Ausgangswert, nach Kontrastmittel-Gabe keine signifikante Veränderung. Die Gabe von 3 x 20 Tropfen Perchlorat (entsprechend etwa 1380 mg) blockiert die Iodaufnahme in die Schilddrüse. Diese Dosis ist somit ausreichend, um das Risiko einer IIH zu reduzieren. Nach Soldin [104] werden Dosierungen von etwa 1000 mg/d zur Therapie der Hyperthyreose verwendet, eine Blockade des Uptakes beginnt bei einer Dosis von ca. 1 mg/d.

4.2.4 Schilddrüsenfunktionsparameter

4.2.4.1 FT3-, FT4- und TSH-Konzentration

Nach Kontrastmittel-Gabe fällt die mittlere FT3- und FT4-Konzentration in den Gruppen A und B und den Untergruppen zunächst ab. Dabei sind folgende Veränderungen signifikant: In Gruppe A FT3 nach 7 Stunden ($p=0,033$), FT4 nach 0,2 Stunden ($p=0,013$), 3 Stunden ($p=0,019$), 7 Stunden ($p=0,012$); in Gruppe A1 FT4 nach 0,2 Stunden ($p=0,028$), 3 Stunden ($p=0,046$), 7 Stunden ($p=0,028$); in A2 FT4 nach 5 Stunden ($p=0,046$); in Gruppe B FT4 nach 3 Stunden ($p=0,026$), 5 Stunden ($p=0,008$), 7 Stunden ($p=0,005$); in B1 FT4 nach 5 Stunden ($p=0,028$), 7 Stunden ($p=0,043$), in B2 nach 7 Stunden ($p=0,043$). Spätestens nach 24 Stunden folgt ein langsamer Wiederanstieg der mittleren FT3- und FT4-Konzentration. In Gruppe A unterliegt sie

anschließend keinen großen Schwankungen mehr, in Gruppe B und den entsprechenden Untergruppen sinkt die mittlere FT3- und FT4-Konzentration nach dem Wiederanstieg im weiteren Verlauf tendenziell erneut ab (vgl. Abbildung 12 und Abbildung 14). Nach 24 bis 96 Stunden (Mittelwert) sind sowohl FT3 als auch FT4 im Mittel in A, A2 und B2 noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert vermindert (vgl. Abbildung 13 und Abbildung 15). In A ist FT3 von $5,1 \pm 0,1$ pmol/l auf $5,0 \pm 0,1$ pmol/l gesunken ($p=0,017$), in A2 von $5,1 \pm 0,3$ pmol/l auf $4,9 \pm 0,2$ pmol/l ($p=0,046$) und in B2 von $5,5 \pm 0,5$ pmol/l auf $5,0 \pm 0,3$ pmol/l ($p=0,046$). Die FT4-Konzentration ist in A von $13,5 \pm 0,6$ pmol/l auf $13,1 \pm 0,5$ pmol/l gefallen ($p=0,049$), in A2 von $13,4 \pm 1,1$ pmol/l auf $12,9 \pm 1,0$ pmol/l ($p=0,046$) und in B2 von $14,5 \pm 0,9$ pmol/l auf $13,6 \pm 0,8$ pmol/l ($p=0,046$). Außerdem ist FT4 in B nach 96 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangswert gesunken ($p=0,050$). Die Veränderungen liegen alle innerhalb des Normbereichs.

Als Ursache für den Abfall der FT3- und der FT4-Konzentration ist in beiden Gruppen der Plummer-Effekt anzusehen, der die Hemmung der Freisetzung der Schilddrüsenhormone durch große Iodmengen beschreibt [79].

Weiterhin kann der initiale Abfall von FT3 und FT4 in Gruppe B durch den Wolff-Chaikoff-Effekt erklärt werden (vgl. Abschnitt 1): Hohe Ioddosen (eine Iodidkonzentration im Serum über 0,18 bis 0,30 µg/ml gilt als die Konzentration, bei der die organische Bindung von Iod in der Schilddrüse inhibiert wird) hemmen die Schilddrüsenhormonsynthese [100, 109]. Die Veränderungen spielen sich dabei alle im Normbereich ab [92, 112]. Für das Eintreten des Wolff-Chaikoff-Effekts steht jedoch nicht, wie früher angenommen, die Iodkonzentration im Plasma im Vordergrund, sondern eine erhöhte intrathyreoidale Iodkonzentration [7, 16, 61, 98]. Iodierte Komponenten, wie z.B. das Iodolipid Iodohexadecanal [15], scheinen dabei die hemmende Wirkung großer Iodmengen auf die Schilddrüsenfunktion intrazellulär zu vermitteln (vgl. Abschnitt 1). Damit wird auch verständlich, warum in B2, nicht aber in B1, die FT3- und die FT4-Konzentration im Mittel nach 24 bis 96 Stunden noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert vermindert ist.

Außerdem fällt auf, dass in B1 die FT4-Konzentration zwar im Mittel nach 24 bis 96 Stunden noch nicht signifikant, jedoch zwischen 72 und 96 Stunden deutlich von $14,1 \pm 0,7$ pmol/l auf $12,9 \pm 0,9$ pmol/l sinkt (vgl. Abbildung 14). Möglicherweise wird in B1 erst nach der signifikanten Iodeinlagerung eine für das Eintreten des Wolff-Chaikoff-Effekts ausreichend hohe intrathyreoidale Iodkonzentration erreicht, so dass die Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese erst später einsetzt.

Das Absinken der FT3- und der FT4-Konzentration in Gruppe A ist möglicherweise auf den Einfluss des Perchlorats zurückzuführen. Die hier eingesetzte hohe Dosis von ca. 1380 mg/d liegt um ein Vielfaches höher als die Dosis von 50 mg/d, ab der nach Soldin [104] ein Absinken der Schilddrüsenhormone und ein Anstieg des TSH erwartet werden können. Verwunderlich ist jedoch dass in A, ebenso wie in B, nur in der Subgruppe mit der initial hohen intrathyreoidalen Iodkonzentration (A2), nicht aber in der mit der initial niedrigen intrathyreoidalen Iodkonzentration (A1), die mittlere FT3- und FT4-Konzentration nach 24 bis 96 Stunden noch vermindert ist. Im Gegensatz zu B dürfte sich die intrathyreoidale Iodkonzentration vor Kontrastmittel-Applikation in Gruppe A nicht auswirken, da der Einfluss von Iod auf den Thyreozyten durch Perchlorat gehemmt ist. Anzumerken bleibt noch, dass die FT3-Konzentration im Zeitraum von 24 bis 96 Stunden in A1 und A2 keine Tendenz zu Zu- oder Abnahme zeigt, sondern im Wechsel steigt und sinkt (vgl. Abbildung 12). Die Interpretation der FT3-Werte ist erschwert, da der Anteil von FT3 aus peripherer Konversion nicht abschätzbar ist.

Die TSH-Konzentration reagiert auf den initialen Abfall der Schilddrüsenhormone nicht mit einem Anstieg, sondern sinkt nach Kontrastmittel-Applikation zunächst auch ab. Innerhalb der ersten 7 Stunden beginnt TSH dann, ebenso wie die Schilddrüsenhormone, wieder zu steigen (vgl. Abbildung 16). Bei Rendl fiel nach Gabe von Röntgenkontrastmittel ebenfalls sowohl die Schilddrüsenhormon- als auch die TSH-Konzentration. Rendl weist auf einen möglichen zentralen Hemmeffekt des Iods auf Hypophysenebene hin, welcher jedoch noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden müsse [85]. Wäre allein eine zentrale Hemmung für den Abfall von FT3 und FT4 verantwortlich, müssten FT3 und FT4 nach, und nicht wie in der vorliegenden

Studie, zur selben Zeit wie TSH abfallen. Ein zentraler Hemmeffekt kommt somit nur als möglicher zusätzlicher Mechanismus in Frage.

Auf den längerfristigen signifikanten Abfall von FT3 und FT4 (Mittelwert 24 bis 96 Stunden) in A, A2 und B2 zeigt die mittlere TSH-Konzentration der Messzeitpunkte 24 bis 96 Stunden in den entsprechenden Gruppen keinen signifikanten Anstieg. Sie bewegt sich, wie die Hormonkonzentrationen in A und A2, nach dem Wiederanstieg auf etwa einem Niveau. In Gruppe B jedoch, wo nach 96 Stunden der FT4-Wert signifikant gegenüber der Ausgangskonzentration vermindert ist, erhöht sich die TSH-Konzentration nach 96 Stunden entsprechend signifikant ($p=0,033$; vgl. Abbildung 14 und Abbildung 16). Es fällt auf, dass vor allem in B1 die TSH-Konzentration zwischen 72 und 96 Stunden deutlich von $1,7 \pm 0,2$ mU/l auf $2,4 \pm 0,4$ mU/l steigt, in der Gruppe, in der im selben Zeitraum die FT4-Konzentration deutlich fällt (vgl. Abbildung 16 und Abbildung 14).

Alle Veränderungen liegen innerhalb der Norm.

In der Literatur finden sich keine Untersuchungen über FT3, FT4 und TSH in den ersten Stunden und Tagen nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln.

4.2.4.2 TG-Konzentration

Die TG-Konzentration zeigt in A und deren Subgruppen keine großen Schwankungen, vermindert sich insgesamt in A1 im Mittel nach 24 bis 96 Stunden jedoch signifikant von einem Wert von $6,8 \pm 1,3$ ng/ml vor Gabe des Kontrastmittels auf $6,3 \pm 1,2$ ng/ml ($p=0,043$) nach Kontrastmittel-Applikation. In B und den entsprechenden Subgruppen steigt die Konzentration in den ersten 48 Stunden deutlich an und bewegt sich dann etwa auf einem Niveau. In B ist die Zunahme (von $5,9 \pm 0,8$ ng/ml auf $7,9 \pm 1,0$ ng/ml) nach 24 bis 96 Stunden (Mittelwert) statistisch signifikant ($p=0,008$), ebenso in B1. Dort steigt TG im Mittel von $6,6 \pm 0,8$ ng/ml auf $8,1 \pm 0,9$ ng/ml ($p=0,046$). Die TG-Konzentration liegt ab 24 Stunden nach Applikation des Kontrastmittels in B deutlich höher als in A, nach 48 Stunden ist der Unterschied statistisch signifikant ($p=0,019$).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in einer Iodmangelsituation unter Iodzufuhr und dem Einfluß von Perchlorat die TG-Konzentration signifikant sinkt, wohingegen sie bei Iodmangel ohne den Einfluß von Perchlorat signifikant steigt. Es kann daher die Hypothese eines direkten Einflusses des Perchlorats auf die TG-Synthese formuliert werden. Weiter kann spekuliert werden, dass in einer Iodmangelsituation bei Verabreichung großer Iodmengen ohne den Einfluß von Perchlorat der Zunahme der TG-Konzentration (als Parameter der Schilddrüsenhormonsekretion) nach signifikanter Einlagerung von Iod in die Schilddrüse die Zunahme der Schilddrüsenfunktionsparameter FT3, FT4 und TSH (nach dem Escape eines möglichen Wolff-Chaikoff-Effekt) möglicherweise folgt, letztere aufgrund des Studiendesigns jedoch nicht erfasst wurde.

5. Synopsis

Eine Röntgenuntersuchung mit iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln, bei der der Patient großen Mengen Iod ausgesetzt wird, ist in Deutschland ein häufiges Ereignis im klinischen Alltag. Unter physiologischen Bedingungen ist die Schilddrüse in der Lage, sich an eine Iodbelastung anzupassen. Sind die Regulationsmechanismen jedoch gestört, kann die Applikation großer Iodmengen eine Schilddrüsenfunktionsstörung auslösen. Eine iodinduzierte Hypothyreose tritt vorwiegend bei ausreichender Iodversorgung auf, wohingegen es zu einer iodinduzierten Hyperthyreose vor allem bei Iodmangel kommt. Das Ausmaß des präexistenten intrathyreoidalen Iodmangels erscheint als wichtiger Faktor für eine verstärkte Iodaufnahme der Schilddrüse bei hoher Iodbelastung. Im Rahmen dieser Studie sollte zum einen die Veränderung der intrathyreoidalen Iodkonzentration nach Applikation iodhaltiger Röntgenkontrastmittel und zum anderen die Effektivität einer prophylaktischen Gabe von etwa 1400 mg Perchlorat zur Blockade der Schilddrüse untersucht werden. Weiterhin war die Veränderung der Gesamtiodykonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes nach Kontrastmittel-Gabe sowie der Einfluss iodhaltiger Röntgenkontrastmittel auf die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum (der entscheidenden Determinante der Iodaufnahme in die Schilddrüse in der Frühphase eines akuten Iodexzesses) und die Konzentrationen an FT3, FT4, TSH und TG von Interesse.

In die interindividuelle, offene Studie wurden 44 Probanden im Alter von 22 bis 53 Jahren aufgenommen, die sich den Gruppen A, B oder K zuordneten. Gruppe A wurden nach Einnahme von 1380 mg Perchlorat (3 x 20 Tropfen Irenat® täglich über den Untersuchungszeitraum von 5 Tagen zur Blockade der Schilddrüse, beginnend spätestens 2 Stunden vor Kontrastmittel-Applikation) 100 ml des nichtionischen Röntgenkontrastmittels Imeron® 300 intravenös appliziert. Gruppe B wurden 100 ml Imeron® 300 intravenös ohne vorherige Einnahme von Perchlorat verabreicht und Gruppe K diente als Kontrollgruppe und erhielt weder Imeron® 300 noch Perchlorat.

Zum Ausschluss eines vorangegangenen Iodexzesses wurde ausschließlich vor Gabe des Röntgenkontrastmittels die Iodkonzentration im Urin mittels HPLC gemessen und der Iod / Kreatinin-Quotient bestimmt. Die Messung der intrathyreoidalen Iodkonzentration sowie der Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes mit Hilfe der Röntgenfluoreszenzanalyse, die Bestimmung der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum mittels HPLC und die Erfassung der Schilddrüsen-in-vitro-Parameter erfolgte vor, unmittelbar nach (0,2 Stunden) und 1, 3, 5, 7, 24, 48, 72 und 96 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe (die Gesamtiodkonzentration im Plasma und in den Zellen war nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar und wurde daher nach diesem Zeitpunkt nicht mehr gemessen).

Die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum vor Gabe des Röntgenkontrastmittels weist auf eine verbesserte Iodversorgung der deutschen Bevölkerung hin und anhand des Iod / Kreatinin-Quotienten ist festzustellen, dass in der Gruppe ohne Perchlorateinnahme etwa 50 % der Probanden ausreichend iodversorgt sind. Die mittlere initiale intrathyreoidale Iodkonzentration aller 3 Kollektive bewegt sich, wie auch andere aktuelle Studien zeigen, vor Kontrastmittel-Applikation in der Größenordnung ausreichend iodversorgter Länder.

Nach Applikation des Röntgenkontrastmittels steigt die Gesamtiodkonzentration im Plasma entsprechend der Gleichverteilung des Kontrastmittels im Blut an und fällt aufgrund der renalen Elimination rasch ab. Nach 24 Stunden sind über 90 % des Kontrastmittels ausgeschieden, die Iodkonzentration liegt unter der Nachweisgrenze der RFA von 10 µg/ml.

Die Gesamtiodkonzentration in der Zellfraktion zeigt einen der Gesamtiodkonzentration im Plasma ähnlichen Verlauf. Es fällt auf, dass die mittleren Werte der Gruppe A in den ersten 5 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe stets deutlich, zum Teil auch signifikant niedriger sind als in Gruppe B. Ob das in der Zellfraktion des Blutes gemessene Iod zellulär gebunden ist oder sich extrazellulär befindet, ist unklar. Hierfür bedarf es weiterer Untersuchungen. Daher kann auch keine Aussage getroffen werden, welche Rolle das Perchlorat in diesem Zusammenhang spielt.

Die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum steigt nach Kontrastmittel-Gabe stark an, beginnt nach 24 Stunden zu fallen und ist in beiden Gruppen auch nach 96 Stunden noch signifikant höher als der Ausgangswert. Unter Perchlorat ist der Anstieg der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum, die in der Frühphase eines Iodexzesses entscheidende Determinante der Iodaufnahme in die Schilddrüse, in den ersten 24 Stunden eines Iodexzesses deutlich, teilweise auch signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe ohne Perchlorateinnahme. Einige Autoren führen diesen Effekt auf eine beschleunigte Elimination des Iods unter Perchlorateinfluss zurück. Es ist jedoch auch eine Verminderung der In-vivo-Deiodierung zu diskutieren.

Die intrathyreoidale Iodkonzentration steigt unmittelbar nach Kontrastmittel-Gabe infolge des Perfusionseffektes der Schilddrüse in den Gruppen A und B signifikant an und sinkt anschließend aufgrund der rasch einsetzenden renalen Elimination. Nach 24 bis 96 Stunden zeigt sie in A1 und A2 keine signifikante Veränderung mehr gegenüber dem Ausgangswert. Die Probanden der Subgruppe B1 haben signifikant Iod eingelagert. In B2 ist die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration, möglicherweise aufgrund der „Iodleckage“, signifikant gesunken.

Die mittlere FT3- und FT4-Konzentration steigt in den Gruppen A und B nach einem initialen Abfall unmittelbar nach Kontrastmittel-Applikation langsam wieder an und bewegt sich in A anschließend auf etwa einem Niveau, wohingegen sie in B erneut eine abnehmende Tendenz zeigt. Als Ursache für den initialen Abfall ist in beiden Gruppen der Plummer-Effekt anzusehen. Zusätzlich kann das Absinken in Gruppe A möglicherweise auf den Einfluss des Perchlorats zurückgeführt werden, in Gruppe B auf den Wolff-Chaikoff-Effekt. Nach im Mittel 24 bis 96 Stunden sind FT3 und FT4 noch in A, A2 und B2 signifikant gegenüber dem Ausgangswert vermindert. FT4 sinkt in B im Zeitraum zwischen 72 und 96 Stunden deutlich ab, so dass der 96h-Wert (im Gegensatz zum 24-96h-Wert) signifikant niedriger ist als der Ausgangswert. Dabei fällt auf, dass FT4 vor allem in der Subgruppe B1 nach 72 Stunden deutlich abfällt. Möglicherweise wird in dieser Gruppe erst nach signifikanter Iodeinlagerung eine für

das Eintreten eines Wolff-Chaikoff-Effekts ausreichend hohe Iodkonzentration erreicht, so dass die Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese erst später einsetzt.

Die Interpretation der FT3-Werte ist jedoch erschwert, da der Anteil von FT3 aus peripherer Konversion nicht abschätzbar ist.

Auch die TSH-Konzentration zeigt nach Kontrastmittel-Gabe einen initialen Abfall und steigt dann langsam wieder an, so dass ein zentraler Hemmeffekt des Iods auf Hypophysenebene zu diskutieren ist. Auf die signifikante Verminderung der FT3- und FT4-Konzentration in den Gruppen A, A2 und B2 nach 24 bis 96 Stunden reagiert TSH nicht mit einem entsprechend signifikanten Anstieg. TSH steigt jedoch in B, entsprechend dem FT4-Abfall in dieser Gruppe, im Zeitraum von 72 bis 96 Stunden deutlich an, so dass der 96h-Wert signifikant über dem Ausgangswert liegt.

Eine statistisch signifikante Korrelation der intrathyreoidalen Iodkonzentration, als wesentlichem Risikofaktor für die IIH, besteht - in Einklang mit der Literatur - vor Gabe des Röntgenkontrastmittels weder mit dem Schilddrüsenvolumen, noch mit der Iodkonzentration im Urin, der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum oder den Schilddrüsenfunktionsparametern. Eine Ausnahme bildet der Iod / Kreatinin-Quotient, der, wie auch in der Literatur beschrieben, jedoch nur bei einem Teil aller Probanden signifikant mit der intrathyreoidalen Iodkonzentration korreliert.

Die Bestimmung der intrathyreoidalen Iodkonzentration kann mit geringem Aufwand und nicht-invasiv mittels der Röntgenfluoreszenzanalyse leicht ermittelt werden.

Obwohl verschiedene Parameter eine verbesserte Iodversorgung der deutschen Bevölkerung deutlich machen und die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration vergleichbar ist mit der ausreichend iodversorgter Länder, sind einzelne Probanden durch eine IIH gefährdet, da sie nach Gabe von iodhaltigem Röntgenkontrastmittel signifikant Iod einlagern. Bei genauerer Analyse ist festzustellen, dass es sich dabei um Studienteilnehmer handelt, die vor Gabe des Kontrastmittels eine niedrige (≤ 550 $\mu\text{g/ml}$) intrathyreoidale Iodkonzentration hatten.

Wie der Vergleich der Kollektive mit und ohne Perchlorateinnahme zeigt, blockiert die Gabe von etwa 1400 mg Perchlorat (3 x 20 Tropfen Irenat®) die Iodaufnahme in die Schilddrüse effektiv.

Außerdem ist unter Perchlorat in den ersten 24 Stunden nach Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln der Anstieg der Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum, der entscheidenden Determinante des thyroidalen Uptakes in der Frühphase eines Iodexzesses, geringer als bei der Vergleichsgruppe ohne prophylaktische Gabe von Perchlorat.

6. Zusammenfassung

Bei Röntgenuntersuchungen mit iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln wird der Patient Iodmengen ausgesetzt, die den täglichen Iodbedarf um den Faktor 10^4 bis 10^6 übersteigen. Dabei liegt die verabreichte Menge an freiem anorganischem Iodid - die die Schilddrüsenfunktion beeinflussende Komponente - je nach Substanz zwischen 0,5 und 36 μg pro Milliliter Kontrastmittel und damit teilweise in der Größenordnung des täglichen Iodbedarfs von etwa 200 μg .

Bei gestörten thyreoidalen Regulationsmechanismen kann die Verabreichung von Röntgenkontrastmitteln eine Schilddrüsenfunktionsstörung auslösen. Dabei kommt es bei ausreichender Iodversorgung vor allem zu einer iodinduzierten Hypothyreose, wohingegen bei Iodmangel vorwiegend eine iodinduzierte Hyperthyreose auftritt. Das Ausmaß des präexistenten intrathyreoidalen Iodmangels erscheint als wichtiger Faktor für eine verstärkte Iodaufnahme der Schilddrüse bei hoher Iodbelastung. Ziel der Studie war zu klären, wie sich die intrathyreoidale Iodkonzentration nach Applikation iodhaltiger Röntgenkontrastmittel verändert und ob die prophylaktische Gabe von etwa 1400 mg Perchlorat die Iodaufnahme in die Schilddrüse effektiv blockieren kann. Zudem wurde die Veränderung der Gesamtiodkonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes nach Kontrastmittel-Gabe sowie der Einfluss iodhaltiger Röntgenkontrastmittel auf die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum (der entscheidenden Determinante der Iodaufnahme in die Schilddrüse in der Frühphase eines akuten Iodexzesses) und die Konzentrationen an FT3, FT4, TSH und TG untersucht.

In die interindividuelle, offene Studie wurden 44 Probanden im Alter von 22 bis 53 Jahren aufgenommen, die sich den Gruppen A (n=12), B (n=12) oder K (n=20) zuteilen konnten, wobei K als Kontrollgruppe diente. Die Gruppen A und B wurden in Abhängigkeit von der initialen intrathyreoidalen Iodkonzentration in die Subgruppen A1 und B1 (initiale intrathyreoidale Iodkonzentration $\leq 550 \mu\text{g/ml}$) bzw. A2 und B2 (initiale intrathyreoidale Iodkonzentration $> 550 \mu\text{g/ml}$) unterteilt. Den Gruppen A und

B wurde Röntgenkontrastmittel intravenös appliziert. Gruppe A erhielt zusätzlich über den gesamten Untersuchungszeitraum Perchlorat zur Blockade der Schilddrüse. Die Messungen erfolgten vor sowie sofort (0,2 Stunden), 1, 3, 5, 7, 24, 48, 72 und 96 Stunden nach Applikation des Röntgenkontrastmittels.

Die intrathyreoidale Iodkonzentration steigt unmittelbar nach Kontrastmittel-Gabe infolge des Perfusionseffektes der Schilddrüse in den Gruppen A und B signifikant an und sinkt anschließend aufgrund der rasch einsetzenden renalen Elimination. Nach 24 bis 96 Stunden haben die Probanden der Subgruppe B1 signifikant Iod eingelagert. In B2 ist die mittlere intrathyreoidale Iodkonzentration, möglicherweise aufgrund der „Iodleckage“, signifikant gesunken.

Die Gesamtiodykonzentration im Plasma und in der Zellfraktion des Blutes nimmt in A und B unmittelbar nach Kontrastmittel-Applikation deutlich zu, sinkt dann aufgrund der renalen Elimination rasch ab und ist nach 24 Stunden unter der Nachweisgrenze.

Die Konzentration an freiem anorganischem Iodid im Serum steigt in den Gruppen A und B unmittelbar nach Applikation des Kontrastmittels zunächst stark an, ändert sich bis zum Zeitpunkt 24 Stunden kaum, fällt dann langsam ab und ist auch 96 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation in beiden Gruppen noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Der Anstieg ist in der Gruppe ohne prophylaktische Gabe von Perchlorat (Gruppe B) stärker (teilweise statistisch signifikant) als unter Perchlorateinnahme (Gruppe A).

FT3 und FT4 steigen nach einem initialen Abfall in A und B an. In A bewegen die mittleren Konzentrationen sich dann im Mittel auf einem Niveau, wohingegen sie in B erneut eine fallende Tendenz zeigen. Vor allem nach 72 Stunden sinkt FT4 in B deutlich ab, so dass die FT4-Konzentration nach 96 Stunden signifikant unter dem Ausgangswert liegt. 24 bis 96 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation liegt die mittlere FT3- und FT4-Konzentration in A, A2 und B2 signifikant unter dem Ausgangswert.

Parallel zum initialen Abfall der mittleren FT3- und FT4-Konzentration sinkt auch die TSH-Konzentration unmittelbar nach Kontrastmittel-Applikation zunächst ab und steigt dann langsam wieder an, so dass ein zentraler Hemmeffekt auf Hypophysenebene zu diskutieren ist. Entsprechend dem FT4-Abfall in Gruppe B nach 72 Stunden, steigt TSH im selben Zeitraum in B deutlich an, so dass der 96h-Wert von TSH signifikant über dem Ausgangswert liegt.

Die TG-Konzentration verändert sich 24 bis 96 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation vor allem in den Subgruppen A1 und B1, also bei Iodmangel: Unter dem Einfluß von Perchlorat sinkt die TG-Konzentration signifikant, wohingegen sie ohne den Einfluß von Perchlorat signifikant steigt.

7. Anhang

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Chr. Reiners

Thema: Einfluß von Röntgenkontrastmitteln auf den Jodgehalt und die Funktion der
Schilddrüse

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

I. Anamnese

A. Ausschlußkriterien

1. Schwangerschaft	Nein	letzte Periode:
2. Schilddrüsen-therapie mit Schilddrüsenhormonen	Nein	
3. Schilddrüsenfunktionsstörungen fokale oder diffuse Hyper-, Hypothyreose Autonomie Autoimmunthyreopathie	Nein	
4. großflächige Behandlung mit iodhaltigen Desinfektionsmitteln in den letzten 12 Monaten (z.B. Operationen)	Nein	
5. Untersuchung mit iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln in den letzten 3 Monaten	Nein	

Abbildung 20: Anamnese- und Untersuchungsbogen I

B Allgemeine Anamnese

1. Erkrankungen		
Herz / Kreislauf / Lunge / Niere	Nein	Ja :
Stoffwechsel	Nein	Ja :
Blut	Nein	Ja :
Autoimmunerkrankungen	Nein	Ja :
Malignome	Nein	Ja :
Allergien / Unverträglichkeiten	Nein	Ja :
Sonstige	Nein	Ja :
2. Medikamente		
Iodsubstitution	Nein	Ja :
Östrogene	Nein	Ja :
3. Alkohol		
4. Vorbehandlung des Patienten		
Operationen	Nein	Ja :
Untersuchung mit iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln	Nein	Ja :
Nuklearmedizinische Untersuchung	Nein	Ja :
Radioiodtherapie	Nein	Ja :
Schilddrüsenmedikamente	Nein	Ja :

Abbildung 21: Anamnese- und Untersuchungsbogen II

C Schilddrüsen-Anamnese

1. Beschwerden			
lokal	Globusgefühl, Schluckbeschwerden, Atemnot	Nein	Ja :
	Heiserkeit	Nein	Ja :
	Schmerzen in der Schilddrüse	Nein	Ja :
allgemein	Nervosität / Müdigkeit, Erschöpfung	Nein	Ja :
	Temperaturüberempfindlichkeit (Schwitzen / Frieren)	Nein	Ja :
	Haut	normal	feucht - trocken - leicht schuppig - blaß
	Haarausfall / trockene Haare	Nein	Ja :
	Augenbeschwerden (Doppelbilder, Visusverlust)	Nein	Ja :
	Herzbeschwerden (Arrhythmie)	Nein	Ja :
	gesteigerte Stuhlfrequenz / Obstipation	Nein	Ja :
	Gewichtsverlust Gewichtszunahme	Nein	Ja _____ kg gewollt / ungewollt
2. Klinischer Befund			
	Körpergröße	cm	Körpergewicht
			kg
Inspektion des Halses	Schilddrüsenvergrößerung	Nein	Ja :
	Halsvenenstauung	Nein	Ja :
	Operationsnarben	Nein	Ja :
Palpation des Halses	Schilddrüse: Beschaffenheit	diffus	knotig
		Schwirren	spontan
		Schmerzhaftigkeit	Nein
	Halslymphknoten	o.B.	vergrößert
Auskultation der Schilddrüse	Schwirren	Nein	Ja
Inspektion und Palpation der Haut	Ödeme (prätibial, Augenlider, Gesicht, Hände)	Nein	Ja
Blutdruck			
		mm Hg	
Puls	/min	ES	Arrhythmie
Systolisches Herzgeräusch		Nein	Ja :
Handtemperatur		normal	warm – kalt – feucht

Orbitopathie	Nein	bds – li – re
Fingertremor	Nein	fein-, mittel-, grobschlägig
Sonstiges:		

II. Sonographie

re: v: li: v:
 h: h:
 l: l:
 ----- -----

Vol. re.: Vol. li.:

SD-Volumen: _____ ml

- X Struma Grad 0 (-20 ml): normal groß
- X Struma Grad I (20-40 ml): geringgradig vergrößert
- X Struma Grad II (40-60 ml): vergrößert
- X Struma Grad III (>60 ml): stark vergrößert

Lage: suprasternal - retrosternal

Binnenstruktur:

	echonormal		diffus
	echodicht		Herdbefunde
	echoarm		multiple Herdbef.

Abbildung 22: Anamnese-und Untersuchungsbogen III



Röntgenfluoreszenzanalyse - Personenmessung vom 11.Aug.1999, 14:18

Name:

Vorgang:

0-Messung

Vorname:

geboren:

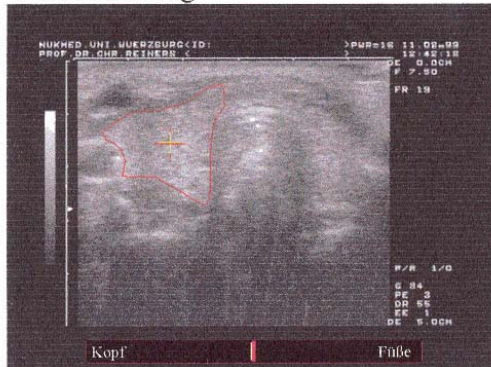
Meßort:

rechter Schilddrüsenlappen

Untersucher:

K. Schaffhauser

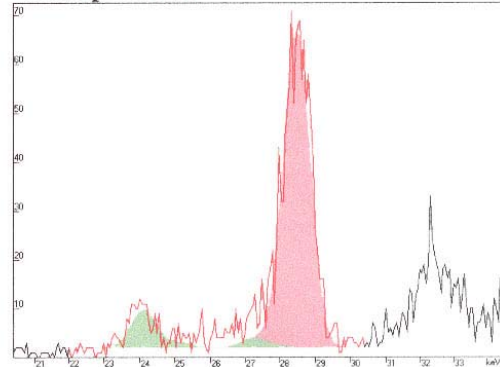
Positionierung



Meßvolumen zu 97.2% im Zielvolumen

Gewebetiefen: 18.5 mm zum Detektor
32.0 mm zur Quelle

Meßspektrum



Anpassung an Iodlinie bei 28,5 keV, red.Chi²: 1.38

Integral: 1016 ± 43, Halbwertsbreite: 355 eV
Meßzeit: 125.3 s, Totzeit: 1.3 %

gemessene Iodkonzentration:

(732 ± 56) µg/ml

Abbildung 23: Messprotokoll der intrathyreoidalen Iodkonzentration

8. Literaturverzeichnis

1. Aubert, B., Fragu, P.: Incident sources, in: Jonckheer, H.M., Deconinck, F. (Hrsg.): X-ray fluorescent scanning of the thyroid. Martinus Nijhoff (Boston): 13-30, 1983.
2. Aurengo, A., Leenhardt, L., Aurengo, H.: Adaption of thyroid function to excess iodine. *Presse Med* 31: 1658-1663, 2002.
3. Bogazzi, F., Bartalena, L., Gasperi, M., Braverman, L.E., Martino, E.: The various effects of Amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 11: 511-519, 2002.
4. Braga, M., Cooper, D.S.: Clinical review 129: Oral cholezystographics and the thyroid. *J Clin Endocrinol Metabol* 86: 1853-1860, 2001.
5. Braverman, L.E.: Iodine induced thyroid disease. *Acta Med Austriaca* 17: 29-32, 1990.
6. Braverman, L.E.: Classification of thyrotoxicosis and iodine-induced hyperthyroidism, in: Reinwein, D., Scriba, P.C. (Hrsg.): The various types of hyperthyroidism. Urban & Schwarzenberg (Munich, Vienna, Baltimore): 45-56, 1990.
7. Braverman, L.E., Roti, E.: Effects of iodine on thyroid function. *Acta Med Austriaca* 1/2: 4-9, 1996.
8. Brunn, J., Block, U., Ruf, G., Bos, I., Kunze, P., Scriba, P.C.: Volumetrie der Schilddrüse mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch Med Wschr* 106: 1338-1340, 1981.
9. Burman, K.D., Wartofsky, L.: Iodine effects on the thyroid gland: Biochemical and clinical aspects. *Rev Endocrin Metab Disord* 1: 19-25, 2000.
10. Cardoso, L.C., Martins, D.C., Figueiredo, M.D., Rosenthal, D., Vaisman, M., Violante, A.H., Carvalho, D.P.: Ca²⁺/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent H₂O₂ generation is inhibited by iodide in human thyroids. *J Clin Endocrinol Metabol* 86: 4339-4343, 2001.
11. Cardoso, L.C., Martins D.C., Campos, D.V., Santos, L.M., Correa da Costa, V.M., Rosenthal, D., Vaisman, M., Violante, A.H., Carvalho, D.P.: Effect of iodine or iopanoic acid on thyroid Ca²⁺ /NADPH-dependent H₂O₂-generating activity and thyroperoxidase in toxic diffuse goiters. *Eur J Endocrinol* 147: 293-298, 2002.

12. Conn, J.J., Sebastian, M.J., Deam, D., Tam, M., Martin, F.L.R.: A prospective study of the effects of nonionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* 6: 107-110, 1996.
13. Corvilain, B., Van Sande, J., Dumont, J.E.: Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the "Wolff-Chaikoff" effect is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochem Biophys Res Commun* 154: 1287-1292, 1988.
14. De Bruin, T.W.: Iodide-induced hyperthyroidism with computed tomography contrast fluids. *Lancet* 343: 1160-1161(Letter), 1994.
15. De La Vieja, A., Dohan, O., Levy, O., Carrasco, N.: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter : impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 80: 1083-1205, 2000.
16. Eng, P.H., Cardona, G.R., Fang, S.L., Previti, M., Alex, S., Carrasco, N., Chin, W.W., Braverman, L.E.: Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleid acid and protein. *Endocrinology* 140: 3404-3410, 1999.
17. Eng, P.H., Cardona, G.R., Previti, M.C., Chin, W.W., Braverman, L.E.: Regulation of the sodium iodide symporter by iodide in FRTL-5 cells. *Eur J Endocrinol* 144: 139-144, 2001.
18. Ermans, A.M., Kintheart, J., Delcroix, C., Collard, J.: Metabolism of intrathyroidal iodine in normal men. *J Clin Endocrinol Metabol* 28: 169-180, 1968.
19. Fairhurst, B.J., Naqui, N.: Hyperthyroidism after cholecystography. *Br Med J* 3 (5984): 630, 1975.
20. Fassbender, W.J., Vogel, C., Doppl, W., Stracke, H., Bretzel, R.G., Klör, H.U.: Thyroid function, thyroid immunoglobulin status, and urinary iodine excretion after enteral contrast-agent administration by endoscopic retrograde cholangiopancreaticography. *Endoscopy*: 245-252, 2001.
21. Fassbender, W.J., Schlüter, S., Stracke, H., Bretzel, R.G., Waas, W., Tillmanns, H.: Schilddrüsenfunktion nach Gabe jodhaltigen Röntgenkontrastmittels bei Koronarangiographie – eine prospektive Untersuchung euthyreoter Patienten. *Z Kardiol* 90: 751-759, 2001.
22. Fisher, D.A., Oddie, T.H.: Thyroid iodine content and turnover studies in euthyroid subjects: Validity of estimation of thyroid iodine accumulation from short-term clearance studies. *J Clin Endocrinol Metabol* 29: 721-727, 1969.

23. Fradkin, J.E., Wolff, J.: Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine* 62: 1-20, 1983.
24. Fragu, P., Schlumberger, M., Davy, J.M., Slama, M., Berdeaux, A.: Effect of amiodarone therapy on thyroid iodine content as measured by x-ray fluorescence. *J Clin Endocrinol Metabol* 66: 762-768, 1988.
25. Fragu, P., Briancon, C.: Macroscopic and microscopic imaging of stable iodine (¹²⁷I) in the thyroid. *Thyroidology* 4: 57-67, 1992.
26. Frey, H.M.M., Rosenlund, B., Torgersen, J.P.: Value of single urine specimen in estimation of 24 hour urine iodine excretion. *Acta Endocrinol* 72: 287-292, 1973.
27. 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: 43-45, 1997.
28. Glöbel, B., Glöbel, H., Andres, C.: Risk of hyperthyroidism after increasing iodine intake. *Dtsch Med Wschr* 109: 1081-1082, 1984.
29. Grayson, R.R.: Factors which influence the radioactive iodine thyroidal uptake test. *Am J Med*: 397-415, 1960.
30. Habermann, J., Leisner, B., Witte, A., Pickardt, C.R., Scriba, P.C.: Iodine contamination as a cause of hyperthyroidism or lack of TSH response to TRH stimulation (Results based on a screening investigation). *J Endocrinol Invest* 5: 153-156, 1982.
31. Hampel, R.: Aktuelle Aspekte des Jodmangels und der Jodprophylaxe in Deutschland, in: Bauch, K. (Hrsg.): 3. Interdisziplinäres Jodsymposium. Blackwell Wissenschaftsverlag (Berlin, Wien): 34-40, 2000.
32. Herrmann, J., Emrich, D., Kemper, F., Köbberling, J., Pickardt, R.C., Stubbe, P.: Jodexzess und seine Auswirkungen. *Dtsch Med Wschr* 109: 1077-1080, 1984.
33. Herrmann, J.: The prevention and therapy of iodine-induced hyperthyroidism. *Dtsch Med Wschr* 116: 99-101, 1991.
34. Hildebrandt, H: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. W de Gruyter (Berlin, New York), 1994.
35. Hintze, G., Blombach, O., Fink, H., Burkhardt, U., Köbberling, J.: Risk of iodide-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 140: 264-267, 1999.

36. Hörmann, R.: Iodinduzierte Hyperthyreose, in: Reiners, Chr., Weinheimer, B. (Hrsg.): Schilddrüse 1997. W de Gruyter (Berlin, New York): 50-60, 1998.
37. Hoffer, P.B., Jones, W.B., Crawford, R.B., Beck, R., Gottschalk, A.: Fluorescent Thyroid Scanning: A new method of imaging the thyroid. *Radiology* 90: 342-344, 1968.
38. Hüfner, M., Nolte, W., Müller, R.: Prophylaxe der iodinduzierten Hyperthyreose, in: Reiners, Chr., Weinheimer, B. (Hrsg.): Schilddrüse 1997. W de Gruyter (Berlin, New York): 227-237, 1998.
39. Hurst, W.J., Stefovic, J.W., William, J.W.: HPLC determination of iodide in serum using paired ion chromatography with electrochemical detection. *Journal of liquid chromatography* 7: 2021-2030, 1984.
40. Imamura, K., Sasaki, Y., Uji, T., Someya, K., Fujii, M.: In vivo x-ray fluorescent analysis of iodine concentration in the thyroid. *Radioisotopes* 26: 858-863, 1977.
41. Imamura, K., Sasaki, Y., Sekita, N., Someya, K., Fujii, M.: Quantitative in vivo measurement of thyroidal iodine content by static x-ray fluorescent technique: some preliminary clinical observations. *Invest Radiol* 14: 316-322, 1979.
42. Jonckheer, M.H., Wahner, H.W.: Clinical usefulness of x-ray fluorescence thyroid iodine quantification and scanning, in: Jonckheer, H.M., Deconinck, F. (Hrsg.): X-ray fluorescent scanning of the thyroid. Martinus Nijhoff (Boston): 163-180, 1983.
43. Jonckheer, M.H.: Stable iodine and the thyroid function, in: Jonckheer, M.H., Deconinck, F. (Hrsg.): X-ray fluorescent scanning of the thyroid. Martinus Nijhoff (Boston): 100-116, 1983.
44. Jonckheer, M.H., Michotte, Y., Van Steirteghem, A.C., Deconinck, F.: The adaption of the human thyroid gland to a physiological regimen of iodine intake: evidence for a transitory inhibition of thyroid hormone secretion modulated by the intrathyroidal iodine stores. *J Endocrinol Invest* 6: 267-272, 1983.
45. Jonckheer, M.H., Flamen, P., Velkeniers, B., Vanhaelst, L., Kaufman, L.: Radioiodine turnover studies as a means to predict stable intrathyroidal iodine stores and comments upon its use in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism. *Thyroid* 3: 11-16, 1993.
46. Joseph, K., Mahlstedt, J.: Früherkennung potentieller Hyperthyreosen im Struma-Endemiegebiet. *Dtsch Med Wschr* 105: 1113-1118, 1980.

47. Kantlehner, R., Leisner, B., Heinze, H.G., Lissner, J.: Untersuchung des Jodgehalts der Schilddrüse durch Fluoreszenzanregung. *Fortschr Röntgenstr* 130: 597-600, 1979.
48. Kelly, M., Golman, K.: Metabolism of urographic contrast media. *Invest Radiol*: 16, 159-164, 1981.
49. Köbberling, J.: Labordiagnostik, in: Köbberling, J. Pickardt, C.R. (Hrsg.): *Struma*. Springer-Verlag (Berlin, Heidelberg, New York): 58-64, 1990.
50. Köhrle, J., Schmutzler, C.: Wie kommt das Jod in die Schilddrüse? *Internist* 39: 560-565, 1998.
51. Kreissl, M.: Vergleich der Wirksamkeit zweier verschieden dosierter Levothyroxin-Iodid-Kombinationen in der Therapie der euthyreoten diffusen Struma. Inauguraldissertation (2002), Universität Würzburg.
52. Lawrence, J.E., Lamm, S.H., Pino, S., Richman, K., Braverman, L.E.: The effects of low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function. *Thyroid* 10: 659-663, 2000.
53. Leger, A.F., Massin, J.P., Laurent, M.F., Vincens, M., Auriol, M., Helal, O.B., Chomette G., Savoie, J.C.: Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases. *Eur J Clin Invest* 14: 449-455, 1984.
54. Leisner, B., Kantlehner, R., Heinze, H.G., Lissner, J.: Klinische Ergebnisse der Schilddrüsenszintigraphie und Jodbestimmung mit Fluoreszenztechnik. *Fortschr Röntgenstr* 130: 694-699, 1979.
55. Leisner, B.: In-vivo-Bestimmung des thyreoidalen Jodgehalts bei funktioneller Autonomie. *Acta Medica Austriaca*: 33-35, 1990.
56. Levy, O., De La Vieja, A., Carrasco, N.: The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): recent advances. *J Bioenerg Biomembr* 30: 195-206, 1998.
57. Lorusso, V., Luzzani, F., Bertani, F., Tirone, P., de Haen, C.: Pharmacokinetics and tissue distribution of Iomeprol in animals. *Eur J Radiol* 18: 13-20, 1994.
58. Mahlstedt, J.: Physiologie und Pathophysiologie der Schilddrüsenhormoninkretion unter exzessiver Jodzufuhr. *Krankenhausarzt* 59: 541-544, 1986.
59. Mann, K., Rendl, J., Busley, R., Saller, B., Seybold, S., Hoermann, R., Sauerbruch, T., Börner, W.: Systemic iodine absorption during endoscopic

application of radiographic contrast agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Endocrinol* 130: 498-501, 1994.

60. Manz, F., Bohmer, T., Gartner, R., Grossklaus, R., Klett, M., Schneider, R.: Quantification of iodine supply: representative data on intake and urinary excretion of iodine from the German population in 1996. *Ann Nutr Metab* 46: 128-138, 2002.
61. Markou, K., Georgopoulos, N., Kyriazopoulou, V., Vagenakis, A.G.: Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid* 11: 501-510, 2001.
62. Marcou, K.B., Paraskevopoulou, K.S., Karaiskos, K.S., Makri, M., Georgopoulos, N.A., Iconomou, G., Mengreli, C., Vagenakis, A.G.: Hyperthyrotropinemia during iodine administration in normal children and children born with neonatal transient hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 617-621, 2003.
63. Meng, W.: Deutschland – ein Jodmangelgebiet. *Dt Ärzteblatt* 1994: 1366-1370, 1994.
64. Meurisse, M., Preudhomme, L., Lamberty, G., Meurisse, N., Bataille, Y., Defechereux, Th., Hamoir, E.: Iatrogenic thyrotoxicosis. Causal circumstances, pathophysiology and principles of treatment. Review of the literature. *Acta Chir Belg* 101: 257-266, 2001.
65. Mönig, H., Arendt, T., Eggers, S., Kloehn, S., Fölsch, U.R.: Iodine absorption in patients undergoing ERCP compared with coronary angiography. *Gastrointestinal Endoscopy* 50: 79-81, 1999.
66. Morton, M.E., Chaikoff, I.L., Rosenfeld, S.: Inhibiting effect of inorganic iodine on the formation in vitro of thyroxine and diiodothyrosine by surviving thyroid tissue. *J Biol Chem* 154: 381-387, 1944.
67. Müller, R., Gröber, S., Heidenreich, P., Bolte, H.-D.: Iodinduzierte Hyperthyreose trotz Prophylaxe mit Carbimazol/Perchlorat, in: Reiners, Chr., Weinheimer, B. (Hrsg.): *Schilddrüse 1997*. W de Gruyter (Berlin, New York): 50-60, 1998.
68. Nagataki, S.: Iodine metabolism. *Thyroid* 1: 55-57, 1990.
69. Nagataki, S., Yokoyama, N.: Other factors regulating thyroid function – Autoregulation: Effects of iodide, in Braverman, L.E., Utiger, R., D. (Hrsg.): *The Thyroid*. Lippincott – Raven Publishers (Philadelphia): 241-247, 1996.
70. Nilsson, M.: Iodide handling by the thyroid epithelial cell. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109: 13-17, 2001.

71. Nolte, W., Müller, R., Siggelkow, H., Emrich, D., Hüfner, M.: Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 134: 337-341, 1996.
72. Ohayon, R., Boeynaems, J.M., Van den Bergen, H., Gorin, Y., Virion, A.: Inhibition of thyroid NADPH-oxidase by 2-iodohexadecanal in a cell-free system. *Mol Cell Endocrinol* 99: 133-141, 1994.
73. Olbricht, T., Schmitka, T., Mellinghoff, U., Benker, G., Reinwein, D.: Sonographic determination of thyroid volume in subjects with healthy thyroids. *Dtsch Med Wschr* 108: 1355-1358, 1983.
74. Ott-Tiemann, M.: Strumaprävalenz und intrathyreoidaler Iodgehalt bei jungen Frauen im Raum Würzburg. Inauguraldissertation (2002), Universität Würzburg.
75. Palmer, D.W., Deconinck, F., Swann, R.T., Okerlund, M., Kaufmann, L., Hoffer, P.B.: Low cost intrathyroidal iodine quantification with a fluorescent scanner. *Radiology* 119: 733-735, 1976.
76. Patton, J.A., Price, R.R.: Detection systems for XFR studies of the thyroid, in: Jonckheer, M.H., Deconinck, F. (Hrsg.): X-ray fluorescent scanning of the thyroid. *Martinus Nijhoff (Boston)*: 31-45, 1983.
77. Petsch, R.: Verweildauer von Jodkontrastmittel im Körper – röntgenfluoreszenzanalytische Bestimmung. *Röntgen-Bl.* 37: 143-145, 1984.
78. Pfannenstiel, P., Lühr-Braun, A.: Applikation jodhaltiger Röntgenkontrastmittel und Schilddrüsenfunktion. *Medwelt* 44: 337-340, 1993.
79. Pfannenstiel, P., Hotze, L.A., Saller, B., Henning Berlin (Hrsg.): *Schilddrüsen-Krankheiten – Diagnose und Therapie*. BMV GmbH (Berlin) 1999.
80. Philippou, G., Koutras, D.A., Pipingos, G., Souvatzoglou, A., Mouloupoulo, S.D. : The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. *Clin Endocrinol* 36: 573-578, 1992.
81. Reiners, Chr., Sonnenschein, W., Caspari, G., Yavuz, A., Ugur, T., Lederbogen, S., Olbricht Th.: Nicht-invasive Bestimmung des Iodgehalts der Schilddrüse mit der Röntgenfluoreszenzanalyse. *Nuklearmediziner* 18: 275-285, 1995.

82. Reiners, Chr., 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 measurig system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106: 31-33, 1997. Suppl 3
83. Reiners, Chr., Ugur, T., Yavuz, A., Caspari, G., Sonnenschein, W., Lederbogen, S., Olbricht, Th.: In-vivo-Bestimmung des Iodgehalts der menschlichen Schilddrüse – Korrelation mit der Urin-Iodexkretion, in: Köhrle, J. ed (Hrsg.): *Mineralstoffe und Spurenelemente – Molekularbiologie – Interaktionen mit dem Hormonsystem – Analytik*, Schriftenreihe der Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelemente e.V.. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart: 93-98, 1998.
84. Rendl, J., Börner, W.: Minderung des Risikos bei Kontrastmitteluntersuchungen – Risikogruppe Schilddrüsenerkrankungen: Definition des Risikopatienten, Prämedikation, Wahl des Kontrastmittels, Nachsorge, in: Riemann, H.E., Kollath, J., Rienhoff, O. (Hrsg.): *Digitale Radiographie – Referate und Vorträge*. Schnetztor-Verlag Konstanz (Konstanz): 304-315, 1991.
85. Rendl, J., Börner, W.: Beeinflussen nichtionische Röntgenkontrastmittel die Schilddrüsenparameter?, in: Börner, W., Weinheimer, B. (Hrsg.): *Schilddrüse 1989*. W de Gruyter (Berlin, New York): 53-61, 1991.
86. Rendl, J., Seybold, S., Börner, W.: Urinary Iodide Determined by Paired-Ion Reversed-Phase HPLC with Electrochemical Detection. *Clin Chem* 40: 908-913, 1994.
87. Rendl, J., Börner, W.: Inorganic iodide in contrast media. *J Endocrinol Invest* 17: A 147, 1994.
88. Rendl, J., Börner, W.: Jodbestimmung in Serum und Urin. *Der Nuklearmediziner* 5: 286-290, 1995.
89. Rendl, J., Luster, M., Reiners, Chr.: Serum Inorganic Iodide Determined by Paired-Ion Reversed-Phase HPLC with Electrochemical Detection. *J Liq Chrom & Rel Technol* 20: 1445-1459, 1997.
90. Rendl, J., Saller, B.: Methodische und klinische Aspekte der Iodbestimmung. Bericht über den internationalen Workshop „Methodological and clinical aspects of iodine determination“, Heidelberg, 8.10.97, in: Reiners, Chr., Weinheimer, B. (Hrsg.): *Schilddrüse 1997*. W de Gruyter (Berlin, New York): 50-60, 1998.
91. Rendl, J., Bier, D., Reiners, Chr.: Methods for measuring iodine in urine and serum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106: 34-41, 1998.

92. Rendl, J., Saller, B.: Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel, in: Seibel, M.J., Weinheimer, B., Ziegler, R. (Hrsg.): Schilddrüse 1999. W de Gruyter (Berlin, New York): 338-362, 2000.
93. Rendl, J., Imöhl, B., Jenett, M., Schmiedel, E., Möller, A., Reiners, Chr., Hahn, D.: Quantitative Daten zur Freisetzung von Iodid nach intravenöser Applikation nichtionischer Röntgenkontrastmittel. Nuklearmedizin 39: A 30, 2000.
94. Rendl, J., Saller, B.: Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel. Dt Ärztebl 98: 339-343, 2001.
95. Rendl, J., Juhran, N., Reiners, C.: Thyroid volumes and urinary iodine in german school children. Exp Clin Endocrinol Diabetes 109: 8-12, 2001.
96. Rote Liste ® Service GmbH, Frankfurt / Main (Hrsg.): Rote Liste ® 2001. ECV (Aulendorf), 2001.
97. Rosati, G.: Clinical pharmacology of iomeprol. Eur J Radiol 18: 51-60, 1994.
98. Roti, E., Braverman, L.E.: Iodine excess and thyroid function, in: Nauman, J., Glinöer, D., Braverman, L.E., Hostalek, U. (Hrsg.): The thyroid and iodine. Schattauer (Stuttgart, New York): 7-17, 1996.
99. Roti, E., Uberti, E.D.: Iodine Excess and hyperthyroidism. Thyroid 11: 483-500, 2001.
100. Saller, B., Fink, H., Mann, K.: Kinetics of acute and chronic iodine excess. Exp Clin Endocrinol Diabetes 106: 34-38, 1998.
101. Schindler, A., Meng, W., Spieker, K., Horack, St., Lux, E., Muche, A.: Renale Iodausscheidung in Ostdeutschland 1978-1998 unter besonderer Berücksichtigung von Schülern, in: Bauch, K. (Hrsg.): 3. Interdisziplinäres Jodsymposium. Blackwell Wissenschaftsverlag (Berlin, Wien): 56-64, 2000.
102. Schmitt, T.: Nichtionische iodhaltige Röntgenkontrastmittel: Iodkinetik und Einfluß auf die Schilddrüsenparameter bei schilddrüsengesunden Probanden. Inauguraldissertation (1992), Universität Würzburg.
103. Silva, J.E.: Effects of iodine and iodine-containing compounds on thyroid function. Med Clin North Am 69: 881-898, 1985.
104. Soldin, O.P., Braverman, L.E., Lamm, S.H.: Perchlorate clinical pharmacology and human health: a review. Ther Drug Monit 23: 316-331, 2001.

105. Takahiko, K., Toyoshi, E., Tsukasa, S., Asako, M., Akio, K., Toshimasa, O.: Regulation by thyroid-stimulating Hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 138: 2227-2232, 1997.
106. Tomaski, S.M., Mahoney, E.M., Burgess, L.P., Raines, K.B., Bornemann, M.: Sodium ipodate (oragrafin) in the preoperative preparation of Graves' hyperthyroidism. *Laryngoscope* 107: 1066-1070, 1997.
107. Tsukasa, S., Toyoshi, E., Akio, K., Masato, I., Minoru, N., Takahiko, K., Toshimasa, O.: Increased expression of the Na⁺/I⁻ symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metabol* 82: 3331-3336, 1997.
108. Ugur, T.: In-vivo-Bestimmung des Schilddrüseniodgehalts bei gesunden Referenzpersonen und Patienten mit benignen Schilddrüsenkrankheiten. Inaugural-Dissertation (1968), Universität-Gesamthochschule Essen.
109. Verger, P., Aurengo, A., Geoffroy, B., Le Guen, B.: Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid* 11: 353-359, 2001.
110. Wagner, S., Aust, G., Schott, M., Scherbaum, W.A., Feldkamp, J., Seissler, J.: Regulation of sodium-iodide-symporter gene expression in the human thyrocytes by real-time-polymerase chain reaction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110 (8): 398-402, 2002.
111. Wahner, H.W.: Quality control procedures and evaluation of a fluorescent thyroid scanner, in: Jonckheer, M.H., Deconinck, F. (Hrsg.): X-ray fluorescent scanning of the thyroid. Martinus Nijhoff (Boston): 82-99, 1983.
112. Weissel, M.: Jodhaltige Medikamente und Schilddrüsenfunktion. *Acta Med Austriaca* 18: 6-11, 1991.
113. Wemeau, J.L.: Hypothyroidism related to excess iodine. *Presse Med* 31: 1670-1675, 2002.
114. Willgerodt, H., Keller, E., Perschke, C., Stach, B.: The status of iodine nutrition in newborn infants, schoolchildren, adolescents and adults in former East Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105: 38-42, 1997.
115. Wolff, J., Chaikoff, I.L., Goldberg, R.C., Meier, J.R.: The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology* 45: 504-513, 1949.

116. Wu, S.Y., Chopra, I.J., Solomon, D.H., Bennett, L.R.: Changes in circulating iodothyronines in euthyroid and hyperthyroid subjects given ipodate (Oragrafin), an agent for oral cholecystography. *J Clin Endocrinol Metabol* 46: 691-697, 1978.
117. Zaichick, V., Zaichick, S.: Normal human intrathyroidal iodine. *The science of the total environment* 206: 39-56, 1997.

