

Radiologische Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Sonographische und szintigraphische Befunde bei
Autoimmunthyreoiditis:
Korrelation mit Stoffwechsellage, Verlauf und
körperlichen Beschwerden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Hager, Aaron, geb. Henes

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. H.-C. Bösmüller

Tag der Disputation: 03.05.2022

Gewidmet

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Hashimoto-Thyreoiditis	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Pathogenese.....	2
1.1.4 Histopathologie	2
1.1.5 Klinik und Verlauf.....	3
1.1.6 Besondere Verlaufsformen der Hashimoto Thyreoiditis	4
1.1.7 Diagnostik	5
1.1.8 Differentialdiagnostik	9
1.1.9 Diagnosestellung	10
1.1.10 Therapie.....	11
1.2 Morbus Basedow	11
1.3 IgG4 assoziierte Autoimmunthyreoiditis.....	12
1.4 Postpartum-Thyreoiditis	13
2 Fragestellung	14
3 Patientengut und Methoden	15
3.1 Studiendesign	15
3.2 Studienpopulation	15
3.2.1 Auswahl des Patientenkollektivs.....	15
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	15
3.3 Diagnose der Autoimmunthyreoiditis	16
3.4 Bildung von Untergruppen	16

3.5	Auswertung der digitalen Krankenakte	16
3.5.1	Bestimmung der Erkrankungsdauer	16
3.6	Auswertung der Schilddrüsenultraschallsonographie	17
3.6.1	Echogenität	18
3.6.2	Homogenität	20
3.6.3	Volumen	21
3.6.4	Intraepitheliale Septen	22
3.6.5	Knoten	22
3.6.6	Vaskularisierung der Schilddrüse	23
3.7	Auswertung der Schilddrüsen-Szintigraphie	24
3.8	Laborwerte	24
3.8.1	Thyreoperoxidase Antikörper (TPO-AK)	24
3.8.2	Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH)	25
3.9	Statistische Auswertung	25
3.10	Ethikvotum	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Patientenkollektiv	27
4.1.1	Gruppe 1	27
4.1.2	Gruppe 2	29
4.2	Sonographische Befundmuster (Gruppe 1)	29
4.2.1	Sonographische Befunde und Schilddrüsenfunktion	31
4.2.2	Sonographische Befunde und Substitutionsbedarf	32
4.2.3	Sonographische Befunde und TPO-AK-Spiegel	33
4.2.4	Sonographische Befunde und körperliche Beschwerden	34
4.3	Längsschnittanalyse (Gruppe 2)	35
4.3.1	Änderung des sonographischen Befundmuster	35
4.3.2	Änderung des Schilddrüsenvolumens	36
4.3.3	Änderung der Schilddrüsenfunktionslage	37
4.3.4	Zusammenhang zwischen dem sonographischen Befund und der Substitutionsdosis	40
4.4	Szintigraphie	41
4.4.1	TcTU und sonographisches Befundmuster	42

4.4.2	Zusammenhang zwischen TcTU und den TSH- bzw. TPO-AK Werten	43
4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	44
5	Diskussion	45
5.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	45
5.2	Sonographisches Befundmuster bei Autoimmunthyreoiditis	46
5.2.1	Diagnosegenauigkeit der Sonographie	48
5.3	Korrelation zwischen Sonographie und Laborwerten	49
5.4	Sonographischer Befund und körperliche Beschwerden	50
5.5	Sonographie, Laborwerte und Substitution im Krankheitsverlauf	50
5.6	Szintigraphische Befunde	52
5.7	Limitationen	53
5.8	Schlussfolgerung	54
6	Zusammenfassung	55
7	Literaturverzeichnis	56
8	Erklärung zum Eigenteil	68
9	Danksagung	69

Abkürzungsverzeichnis

AIT	Autoimmunthyreoiditis
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Tetraiodthyronin
ggf.	gegebenenfalls
L-Thyroxin	Levothyroxin
Max.	Maximum
MBq	Megabequerel
MHz	Megahertz (1/Sekunde)
Min.	Minimum
mm	Millimeter
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
NUK	Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PPV	Positiver prädiktiver Wert
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin
^{99m} Tc	Technetium 99m
TcTU	^{99m} Tc-Uptake der Schilddrüse (Tc Thyroid Uptake)
TG	Thyreoglobulin
TG-AK	Autoantikörper gegen Thyreoglobulin
TIRADS	Thyroid image reporting and data system
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TPO	Thyreoidale Peroxidase
TPO-AK	Autoantikörper gegen Thyreoidale Peroxidase

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Merkmale der Autoimmunthyreoiditis	4
Tabelle 2: Histologie und Klinik der Autoimmunthyreoiditiden	9
Tabelle 3: Diagnosekriterien einer Autoimmunthyreoiditis	10
Tabelle 4: Verteilung der Diagnosekriterien der Gruppe 1	28
Tabelle 5: TSH- und TPO-AK der Gruppe 1.....	28
Tabelle 6: Median, Maximum, Minimum für TSH und TPO-AK der Gruppe 1...29	
Tabelle 7: Geschlecht, Alter und Erkrankungsdauer der Patienten	29
Tabelle 8: Sonographisches Befundmuster der Gruppe 1	30
Tabelle 9: Vorhersagewerte der sonographischen Befundmuster	31
Tabelle 10: Sonographische Befunde und TSH-Spiegel.....	32
Tabelle 11: Sonographische Befunde und Substitutionsdosis	33
Tabelle 12: Sonographische Befunde und TPO-AK-Konzentration	33
Tabelle 13: Sonographische Befunde und körperliche Beschwerden.....	34
Tabelle 14: Schilddrüsenfunktion bei der ersten und letzten Untersuchung	37
Tabelle 15: Zusammenhang zwischen der Sonographie und der Substitutionsdosis im Krankheitsverlauf.....	40
Tabelle 16: TcTU-Werte der Patienten des Gesamtkollektivs.....	41
Tabelle 17: TcTU-Werte bei Patienten mit bzw. ohne Autoimmunthyreoiditis ..	42
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen der Sonographie und dem TcTU	42
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen TSH, TPO-AK und TcTU	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Transversalschnitt der Schilddrüse.	17
Abbildung 2: Echonormales Schilddrüsengewebe	18
Abbildung 3: Mäßig echoarmes Schilddrüsenparenchym	19
Abbildung 4: Ausgeprägte Echoarmut der Schilddrüse.....	19
Abbildung 5: Kleine herdförmige Veränderungen (1-2mm)	20
Abbildung 6: Ausgeprägte herdförmige Veränderungen (≥ 3 mm).....	21
Abbildung 7: Intraepitheliale Septen.....	22
Abbildung 8: Hypovaskularisiertes Schilddrüsenparenchym (Grad 1)	23
Abbildung 9: Hypervaskularisiertes Schilddrüsenparenchym (Grad 3).....	24
Abbildung 10: ROC Analyse der sonographischen Befundmuster.....	31
Abbildung 11: Befunde der Sonographie im Krankheitsverlauf.....	36
Abbildung 12: Schilddrüsenvolumen im Krankheitsverlauf	37
Abbildung 13: TSH-Werte im Krankheitsverlauf.....	38
Abbildung 14: Verlauf der TPO-AK-Werte während der Nachbeobachtung	39
Abbildung 15: Höhe der Substitutionsdosis im Krankheitsverlauf	40

1 Einleitung

Die Autoimmunthyreoiditis gilt weltweit als die häufigste Autoimmunerkrankung des Menschen ^{1, 2}. Durch ihren chronischen Charakter und ihre steigende Prävalenz bei jüngeren Individuen hat sie eine erhebliche klinische Bedeutung ³. Der Begriff „Thyreoiditis“ umfasst eine Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse. Gemäß ihrer Ätiologie werden primär immunologisch bedingte und nicht immunologisch bedingte Thyreoiditiden unterschieden ⁴⁻⁶. Der gemeinsame histopathologische Befund aller Autoimmunthyreoiditiden ist die Infiltration des Schilddrüsengewebes durch Lymphozyten. Die zwei Haupttypen der Autoimmunthyreoiditis sind die Hashimoto-Thyreoiditis und der Morbus Basedow ^{3, 7}. Weitere Sonderformen sind die Postpartum-Thyreoiditis und die IgG4 assoziierte Thyreoiditis (Riedel-Thyreoiditis).

1.1 Hashimoto-Thyreoiditis

Die Hashimoto-Thyreoiditis, die auch als chronisch lymphozytäre Thyreoiditis bezeichnet wird, gehört zu den chronischen Thyreoiditiden mit primär immunologischer Ursache ⁸. Beschrieben wurde sie erstmals durch den japanischen Chirurgen Dr. Hakaru Hashimoto im Jahre 1912 ⁹. Er bezeichnete das Krankheitsbild als „Struma lymphomatosa“. Erst im Jahr 1956 wurde die Entstehung der Krankheit erforscht ¹⁰.

1.1.1 Epidemiologie

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist mit einer Prävalenz zwischen 0,3% und 0,8% die häufigste Autoimmunerkrankung beim Menschen und nimmt weltweit zu ¹¹. Auch bei Kindern wurden jährliche Neuerkrankungen in 0,1 bis 5% festgestellt ¹², so dass die Hashimoto-Thyreoiditis die häufigste Schilddrüsenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen darstellt ^{13, 14}. Die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto ist häufiger bei Frauen als bei Männern anzutreffen, das Verhältnis beträgt, abhängig von der geographischen Region, 4:1 bis 8:1 ^{15, 16}. Dieser Prävalenzunterschied tritt jedoch erst nach der Pubertät auf ¹⁶. Frauen, die Kinder geboren haben, zeigen ein höheres Risiko, an einer Hashimoto-Thyreoiditis zu erkranken, als Frauen, die nie geboren haben ¹⁷. Dabei liegt der Altersgipfel

zwischen 30 und 50 Jahren, Männer erkranken im Vergleich zu Frauen durchschnittlich später ^{16, 18, 19}.

1.1.2 Ätiologie

Die genaue Ätiopathogenese der Hashimoto-Thyreoiditis ist bislang nicht geklärt. Es wird eine multifaktorielle Genese angenommen, für die genetische Faktoren wie z.B. MHC (major histocompatibility complex), HLA (human leukocyte antigen), CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4), TNF (Tumornekrosefaktor) ²⁰⁻²² wie auch MicroRNA's, die bei der Regulation der Immunantwort beteiligt sind ²³, beschrieben wurden. Die Bedeutung genetischer Faktoren konnte in mehreren Zwillingsstudien bestätigt werden ^{24, 25}. Zudem tritt das Krankheitsbild gehäuft bei Patienten mit Ulrich-Turner-Syndrom ²⁶, bei Stress ⁸, bakteriellen und viralen Infektionen ^{27, 28}, Therapie mit Interferon-alpha ²⁹⁻³¹, Langzeit-Lithium-Therapie ^{32, 33}, Amiodaron-Therapie ³⁴, Schwangerschaft ³⁵ und Iodexposition ³⁶⁻⁴⁰ auf.

1.1.3 Pathogenese

Die Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis verläuft in mehreren Schritten. Dabei bewirken genetische und äußere Einflüsse gemeinsam die Manifestation des vollen Krankheitsbildes. Antigen-präsentierende Zellen (APC-Zellen) infiltrieren das Schilddrüsengewebe, B- und T-Zellen werden aktiviert und vermehren sich in den angrenzenden Lymphknoten. Schließlich kommt es zur Infiltration von B-Zellen, zytotoxischen T-Zellen und Makrophagen. Durch zytotoxische und antikörpervermittelte Effekte erfolgt die Zerstörung des Schilddrüsengewebes ²⁰. Die Antikörper sind vor allem gegen Thyreoglobulin (Anti-TG) und die Thyreoperoxidase (Anti-TPO) gerichtet, weniger gegen den TSH-Rezeptor (TRAK). Selten kommen zytotoxische Antikörper vor.

1.1.4 Histopathologie

Mikroskopisch ist ein sehr dichtes lympho-plasmazelluläres Infiltrat mit Makrophagen und Ausbildung von Follikelzentren ⁴¹ zu erkennen. Intrafollikulär finden sich auch Makrophagen mit Riesenzellbildung ⁴². Charakteristisch sind Onkozyten (Hürthle Zellen) mit granulärem eosinophilem Zytoplasma ⁴¹.

Histologisch kann die Hashimoto-Thyreoiditis verschiedene Ausprägungen zeigen ⁴³:

1. Lymphozytär hyperplastische Thyreoiditis: große, knotenartige Infiltration aus Plasmazellen und Lymphozyten mit Ausbildung von Keimzentren und onkozytärer Umwandlung der Thyreozyten
2. Lymphozytär atrophische Thyreoiditis: dichte lymphoplasmazelluläre Infiltration, Vernarbung des Schilddrüsenparenchyms
3. Lymphozytische Thyreoiditis: geringe Infiltration von Lymphozyten, keine onkozytäre Umwandlung der Thyreozyten
4. Fokale lymphozytäre Thyreoiditis: tritt in 30% der Knotenstrumen auf.

1.1.5 Klinik und Verlauf

Die Hashimoto-Thyreoiditis zeigt in ihrem klinischen Verlauf kein typisches Bild. Es kann durch die initiale Veränderung des Schilddrüsenparenchyms zu einer sogenannten Leck-Hyperthyreose, auch Hashitoxikose oder Zerfallshyperthyreose genannt, kommen. Dabei werden die bereits in den Follikeln gebildeten Schilddrüsenhormone vermehrt freigesetzt ⁴⁴. In weniger als 5% der Fälle ⁴⁵ resultiert dabei eine meist klinisch irrelevante, transiente hyperthyreote Stoffwechsellage. Schließlich kann sich über eine euthyreote Phase, die nur durch erhöhte Schilddrüsenantikörper gekennzeichnet ist, eine zuerst subklinische / latente (zwischen 8-17% der Patienten ⁴⁶⁻⁴⁸) und dann manifeste Hypothyreose (in 12 % der Fälle) entwickeln ⁴⁵. Die Hashimoto-Thyreoiditis stellt die häufigste Ursache für eine Hypothyreose dar ^{13, 19, 49, 50}. In Deutschland liegt die Inzidenz dieser so verursachten Hypothyreose bei 1,2%. Da sich die Krankheit langsam entwickelt und sich die verschiedenen Stadien der Erkrankung über unterschiedlich lange Zeiträume erstrecken, kommt es vor, dass typische klinische Anzeichen nicht festzustellen sind. Es sind verschiedene Verläufe möglich; so können Euthyreose, subklinische Hypothyreose, manifeste Hypothyreose, schmerzfreie Thyreoiditis (silent thyreoiditis), abwechselnd Hypo- und Hyperthyreose sowie weitere begleitende Autoimmunerkrankung auftreten ⁵¹.

Die klinischen Beschwerden einer Hashimoto-Thyreoiditis sind sehr unterschiedlich⁸ und können sich mit typischen Symptomen einer hypothyreoten Stoffwechsellage äußern^{16, 52-61} (siehe Tabelle 1). Hinzu kommen oft unspezifische Beschwerden mit Hinweisen auf psychosomatische Komponenten¹⁶. Eine Assoziation mit einer Reihe weiterer Autoimmunerkrankungen ist bekannt (siehe Tabelle 1). So besteht das Risiko der Ausbildung eines autoimmun-polyglandulären Syndroms 2 mit einer noch breiteren klinischen Symptomatik.

Tabelle 1: Klinische Merkmale einer Hypothyreose und Erkrankungen, die mit einer Autoimmunthyreoiditis assoziiert sind

Symptome einer Hypothyreose	Autoimmunthyreoiditis assoziierte Erkrankungen
Kälteintoleranz, Hypothermie	Vitiligo
Bradykardie	Atrophische Gastritis
Hypotonie, gelegentlich Hypertonie	Diabetes mellitus Typ 1
Obstipation	Glutensensitive Enteropathie (Zöliakie)
Adynamie, Depression	Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison)
Müdigkeit	Alopecia totalis
Blass-gelbliches Hautkolorit	Autoimmune Ovarialinsuffizienz (prämatüre Menopause)
Teigige, trockene Haut	Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis
Haarausfall	
Heisere Stimme	
Zyklusstörung	
Erhöhung der Kreatinkinase	
Cholesterinerhöhung	

1.1.6 Besondere Verlaufsformen der Hashimoto Thyreoiditis

Fibröse Variante

Die fibröse Variante der Hashimoto-Thyreoiditis ist durch eine vergrößerte, harte Schilddrüse gekennzeichnet. Die Fibrosierung ist im Vergleich zur klassischen Form, der IgG4-bedingten Thyreoiditis (auch Riedel'sche-Thyreoiditis genannt, siehe Kapitel 1.3) sehr dominant. Sie bleibt jedoch im Vergleich zur Riedel'schen-Thyreoiditis, die eine Adhäsion an den umgebenen Strukturen verursacht, innerhalb der Schilddrüsenkapsel und bildet dichte Bänder, die das Schilddrüsenparenchym untergraben und der Schilddrüse ein knotiges Aussehen verleihen. Die fibröse Variante macht weniger als 10% aller Hashimoto

Patienten aus und kommt häufiger bei Frauen höheren Alters vor (Altersgipfel: 60-70 Jahre). Die meisten Patienten zeigen eine Schilddrüsenunterfunktion und benötigen eine entsprechende Hormonsubstitution ⁶².

Atrophische Thyreoiditis

Diese Verlaufsform der Hashimoto-Thyreoiditis geht beim Erwachsenen regelhaft mit einer Hypothyreose einher. Aus der hypertrophen Form kann sich durch den lymphozytär bedingten Destruktionsprozess eine atrophe Form entwickeln ⁶³. Die klinische Diagnose wird durch die Hypothyreose, die Anwesenheit von TPO- und Thyreoglobulinantikörpern sowie das kleine Schilddrüsenvolumen (< 4 ml) gestellt ⁶³. In der Schilddrüsenzintigraphie ist eine verminderte Traceraufnahme typisch ⁶⁴.

1.1.7 Diagnostik

Die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis basiert auf einer Kombination aus Anamnese, klinischem Bild, Laborwerten und der Sonographie ⁶². Eine Feinnadelpunktion zur zytologischen Bestätigung der Diagnose ist in den meisten Fällen nicht indiziert ⁶.

Labor

Bei der Basisuntersuchung werden folgende Laborparameter bestimmt: TSH, freies Thyroxin (fT4), freies Trijodthyronin (fT3), Autoantikörper gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO-AK) und Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (TG-AK).

Bei der Thyreoperoxidase handelt es sich um ein transmembranäres Häm-Enzym, das die Oxydation von Iodid zu Iod katalysiert. TPO-AK sind bei über 95% der AIT-Patienten nachweisbar ². Allerdings sind TPO-AK altersabhängig auch bei Schilddrüsengesunden in bis zu 10- 15% vorhanden ². Zudem kommen TPO-AK auch in 45-80% der Patienten mit M. Basedow (siehe Kapitel 1.2) vor. Somit reicht ein positives Testresultat nicht aus, um eine AIT vom Typ Hashimoto zu diagnostizieren. Außerdem können erhöhte TPO-AK Werte bei oder nach Schwangerschaft auf eine Postpartum-Thyreoiditis hinweisen. Frauen, die zu Beginn der Schwangerschaft TPO-AK aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko, im ersten Jahr nach der Entbindung eine Hypothyreose zu entwickeln ⁶².

Thyreoglobulin-Antikörper können in ca. 60% der Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis nachgewiesen werden ^{6, 8}. Man nimmt an, dass TPO- und TG-Antikörper zwei verschiedene Phasen der Autoimmunreaktion gegen die Schilddrüse darstellen. TG-AK repräsentieren eine eher initiale Phase, TPO-AK eine spätere Autoimmunantwort. In Mausmodellen gehen TG-AK der Produktion der TPO-AK voraus ⁶⁵. Beim Menschen macht sich der Beginn einer Autoimmunthyreoiditis nur selten klinisch bemerkbar. Die Diagnose wird daher im Durchschnitt erst nach einer Erkrankungsdauer von mindestens 7 Jahren gestellt ⁶⁶. Es ist somit auch nicht verwunderlich, dass TPO-AK häufiger und in höheren Titern als TG-AK nachgewiesen werden ⁶⁷.

Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung des Halses ist das am häufigsten angewendete bildgebende Verfahren bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen. Das gesunde Schilddrüsenparenchym besteht aus Follikeln verschiedener Größe, die den Schall streuen, so dass das Gewebe im Vergleich zur umliegenden Muskulatur etwas echoreicher erscheint. Bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis werden die Schilddrüsenfollikel zerstört und durch kleine Lymphozyten ersetzt. Das Schilddrüsenparenchym zeigt daher eine reduzierte Echogenität, die der umgebenden Muskulatur ähnelt. ^{2, 62, 68, 69}. Auch eine erhöhte Durchblutung kann zur Echoarmut beitragen ⁷⁰. Der hohe positive (88,3%) und negative (93%) prädiktive Wert einer reduzierter Echogenität für das Vorhandensein einer Autoimmunthyreoiditis ⁷¹ begründen den hohen Stellenwert der Sonographie bei der Diagnosestellung. Schieman et al untersuchten 52 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis und verglichen das sonomorphologische Befundmuster mit dem einer gesunden Kontrollgruppe. Sonographisch zeigten alle Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis eine signifikant geringere Echogenität des Schilddrüsenparenchyms im Vergleich mit der Kontrollgruppe ⁷². Somit stellt die Echoarmut einen wichtigen Baustein für die Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis dar. Das echoarme Schilddrüsenparenchym ist zudem oft assoziiert mit einer hypothyreoten Stoffwechsellaage ^{73, 74}.

Ein weiteres sonomorphologisches Merkmal einer Autoimmunthyreoiditis ist die Inhomogenität des Schilddrüsenparenchyms mit Pseudoknoten und echoreichen

Septen ^{71, 75}. Diese entstehen durch eine fibroblastische Proliferation und Zerstörung der Schilddrüsenfollikel. In der oben genannten Studie von Schiemann et al wurden bei 44% der Patienten echoreiche Septen festgestellt ⁷². Mikroknoten sind ein weiteres Kennzeichen einer Hashimoto-Thyreoiditis. Sie sind echoarme, 1-7 mm große Läsionen ⁷⁵, die einen echoreichen Rand besitzen. In verschiedenen Studien konnte für Mikroknoten ein positiver Vorhersagewert von 95% - 100% für das Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis gezeigt werden ^{69, 75}.

Knotige Schilddrüsenveränderungen sind generell ein typisches Zeichen vieler Schilddrüsenerkrankungen ^{69, 76, 77}. Sie sind das Ergebnis eines abnormalen Wachstums der Schilddrüsenzellen, gutartig oder bösartig, ⁷⁸ und können bei 10-67% der Erwachsenen bei Ultraschalluntersuchungen festgestellt werden ^{79, 80}. Unter ihnen sind weniger als 7% maligne ⁸¹. Einige Studien zeigten, dass es bei Patienten mit einer Hashimoto Erkrankung zur Ausbildung von Knoten kommt, die Ausdruck der bestehenden Thyreoiditis sind und deshalb als Pseudotumor oder Pseudoknoten bezeichnet werden. Sie imponieren sonographisch als echoarme Regionen mit schlecht definierten Rändern.

Sonomorphologische Hinweise für Malignität ergeben sich bei solidem Aufbau der Knoten, Echoarmut und heterogenem Aufbau, einer ovalen Form, Fehlen eines Halo-Zeichens, Mikrokalzifikationen, einem irregulären Rand und zentral gesteigerter Durchblutung ^{78, 82-90}. Die einzelnen sonographischen Merkmale können bei der Karzinomdiagnose sehr sensitiv sein, haben jedoch nur eine geringe Spezifität. So hat der Befund der Echoarmut eine Sensitivität für Malignität von mehr als 90%, die Spezifität beträgt jedoch nicht mehr als 5-10%, da sich auch mehr als 70% der Schilddrüsenadenome echoarm darstellen.

In einer Reihe von Studien wurde versucht, die Spezifität der Sonographie durch Kombination mehrerer Merkmale zu verbessern. Erstmals von Horvath et al ⁹¹ wurde ein System zur systematischen sonographischen Klassifizierung von Schilddrüsenknoten vorgeschlagen (TIRADS = thyroid image reporting and data system), das seither mehrfach modifiziert und klinisch evaluiert wurde (z.B. durch Kwak et al ⁹²). Die Einteilung der Schilddrüsenknoten nach Kwak et al erreichte bei einer Metaanalyse eine Spezifität von 98,3% und Sensitivität von 55,2% ⁹³.

Sie basiert auf dem Vorhandensein folgender fünf Merkmale: solider Aufbau des Knotens, echoarme Struktur, Mikrolobulierung oder Konturirregularitäten, Mikroverkalkungen, vertikale Form (höher als breit). Die Bewertung einer Läsion ergibt sich aus der Anzahl verdächtiger Merkmale:

- TIRADS 3: keine verdächtigen Merkmale (Malignitätsrisiko: 1,7%)
- TIRADS 4a: ein verdächtiges Merkmal (Malignitätsrisiko: 3,3%)
- TIRADS 4b: zwei verdächtige Merkmale (Malignitätsrisiko: 9,2%)
- TIRADS 4c: drei oder vier verdächtige Merkmale (Malignitätsrisiko: 44,4-72,4%)
- TIRADS 5: alle 5 verdächtigen Merkmale vorhanden (Malignitätsrisiko: 87,5%)

Das Schilddrüsenvolumen ist bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis meist normal ⁹⁴. Es kann sich im Krankheitsverlauf jedoch ändern, so dass es zu der in histologischen Befunden oft beschriebenen Schrumpfung kommt ⁹⁵.

In der Doppler-Sonographie ist häufig ein hypervaskularisiertes Schilddrüsengewebe erkennbar ^{63, 74, 96-98}, das mit der Entwicklung einer Hypothyreose einherzugehen scheint ^{74, 96, 97}. Die Vaskularisierung ist dabei abhängig von der Krankheitsphase. Bei Erkrankungsbeginn ist eine diffuse Hypervaskularisierung ähnlich wie bei M. Basedow bei bis zu 85% der Patienten nachweisbar ⁹⁹. In späteren Krankheitsstadien entwickelt sich oft eine Hypovaskularisierung ⁹⁵.

Szintigraphie

Die Szintigraphie der Schilddrüse stellt die regionale Funktion des Organs dar. Sie wird typischerweise zum Nachweis oder Ausschluss einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse oder zur funktionellen Charakterisierung eines Schilddrüsenknotens eingesetzt.

Des Weiteren ist die Szintigraphie auch zur Unterscheidung zwischen einer Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto und einem M. Basedow wichtig. Typischer Befund beim M. Basedow ist der hohe ^{99m}Tc-Technetium-Uptake (TcTU) mit geringer Hintergrundaktivität ¹⁰⁰. Schilddrüsenknoten sind bei M. Basedow nicht selten und bedürfen einer weiteren diagnostischen Klärung: Handelt es sich um eine gleichzeitige Schilddrüsenautonomie (Marine-Lenhart-Syndrom) ¹⁰¹ oder

liegt eventuell ein maligner Schilddrüsenknoten vor. Kraimps et al beschrieben bei 500 Patienten mit M. Basedow, die einer Thyroidektomie unterzogen wurden, in 3,8% der Fälle Karzinome ¹⁰². Carnell et al zeigten, dass bei 19% der kalten Knoten ein Schilddrüsenkarzinom vorlag. Bei einer Hashimoto-Thyreoiditis kann der TcTU normal (39%), erniedrigt (46%) oder erhöht (15%) sein. Er ist für die Abgrenzung eines M. Basedow nur bei einem erniedrigten Wert hilfreich.

1.1.8 Differentialdiagnostik

Die wichtigste Differentialdiagnose der Hashimoto-Thyreoiditis ist der Morbus Basedow. Mit einer Inzidenz von 40 Fällen pro 100000 Einwohner pro Jahr ist er nach der Hashimoto-Thyreoiditis die zweithäufigste Autoimmunthyreoiditis ¹⁰³. Weitere Differentialdiagnosen, ihre histologischen und klinischen Unterschiede sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Histologie und Klinik der verschiedenen Autoimmunthyreoiditiden

Erkrankung	Histologie	Klinische Charakteristika
Hashimoto-Thyreoiditis	Lymphozyteninfiltration, Keimzentren, Fibrose	TPO-AK: erhöht (bei 90%); TSH: erhöht, normal oder erniedrigt; TRAK: negativ; Sonographie: echoarm, inhomogen; Szintigraphie: TcTU normal (39%) oder erniedrigt (46%); Symptome einer Hypothyreose, initial auch Hyperthyreose
Morbus Basedow	Lymphoplasmazelluläre Infiltrate, diffus hyperplastisches Schilddrüsengewebe	TPO-AK: erhöht (bei 80%); TSH: erniedrigt; TRAK: positiv; Sonographie: echoarm, inhomogen, hypervaskularisiert; Szintigraphie: TcTU erhöht; Symptome: Hyperthyreose, endokrine Orbitopathie, prätibiale Myxödem, Struma
IgG4 assoziierte Autoimmunthyreoiditis	Lymphozyteninfiltration, IgG4 positive Plasmazellinfiltrate	TPO-AK: erhöht; TSH: normal, erhöht; TRAK: negativ; Sonographie: echoarm, intraepitheliale Septen mit fischschwarmartigen Muster; Szintigraphie: TcTU erniedrigt; Symptome: eisenharte Struma, Kompressionssymptomatik, Hypothyreose (30-40%)
Postpartum Thyreoiditis	Lymphozyteninfiltration	TPO-AK: erhöht; TSH: initial erniedrigt, dann erhöht; TRAK: negativ; Sonographie: homogen, echoarm; Szintigraphie: normal; Symptome: initial hyper-, dann hypothyreot, auch asymptomatisch möglich

1.1.9 Diagnosestellung

Die Problematik bei der Diagnosestellung einer Hashimoto-Thyreoiditis besteht darin, dass es derzeit keinen einheitlichen Konsens darüber gibt, welche Kriterien erfüllt sein müssen. In den meisten Studien basiert die Diagnose auf einer Kombination aus typischen Laborwerten (Hypothyreose, erhöhte TPO-AK) und dem charakteristischen sonographischen Befund, wobei diese unterschiedlich ausgewählt bzw. gewichtet werden. In Tabelle 3 sind Beispiele der verschiedenen Diagnosekriterien unterschiedlicher Studien zusammengestellt.

Tabelle 3: Verschiedene Diagnosekriterien einer Autoimmunthyreoiditis

Autor	Diagnosekriterien
Caturegli et al ⁶²	Klinische Beschwerden, TPO-AK erhöht, echoarmes Schilddrüsenparenchym
Radetti et al ⁴⁴	TPO-AK erhöht, echoarmes inhomogenes Schilddrüsenparenchym
Hiomatsu et al ⁵¹	Struma, TPO-AK und TG-AK erhöht oder Nachweis einer lymphoplasmatischen Infiltration in der Zytologie

Tatsächlich kann das klinische und serologische Erscheinungsbild einer Hashimoto-Thyreoiditis äußerst vielseitig sein. Nicht selten haben die Patienten weder Symptome noch körperliche Beschwerden ^{104, 105}. Andererseits können die Patienten das Erscheinungsbild einer Hyperthyreose (in 5% durch transiente Hashitoxikose) bis hin zur Hypothyreose aufweisen. Zudem kann es auch zu unspezifischen Beschwerden mit psychosomatischen Komponenten kommen sowie eine Assoziation mit weiterer Autoimmunerkrankungen vorliegen. Eine spezifische, zur Diagnosestellung nutzbare Symptomatik besteht somit nicht.

Auch die Laborparameter können sehr unterschiedlich sein. So kann die Hashimoto-Thyreoiditis innerhalb des Krankheitsverlauf erhöhte bis erniedrigte TSH-Werte aufweisen. TPO-AK sind zwar mehrheitlich nachweisbar, können aber auch bei bis zu 13% der Patienten fehlen ² und sind auch bei anderen Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse wie dem M. Basedow in bis zu 80% erhöht.

Das typische Befundmuster einer Hashimoto-Thyreoiditis besitzt laut aktuellen Studien einen hohen Vorhersagewert für das Vorliegen der Erkrankung ^{69, 99}. Auch andere autoimmune Schilddrüsenerkrankungen zeigen jedoch ähnliche Veränderungen. Alle in Tabelle 3 genannten Diagnosekriterien können auch auf einen Morbus Basedow zutreffen. Würden nur klinische und serologische

Parameter für die Diagnosestellung herangezogen, wäre daher bei der Hälfte der Patienten eine Fehldiagnose zu erwarten ¹⁰⁵.

1.1.10 Therapie

Bei der Therapie einer Hashimoto-Thyreoiditis stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Im Falle einer Hyperthyreose ist eine Behandlung mit Thyreostatika nicht indiziert, da es sich nicht um eine vermehrte Hormonsynthese, sondern eine durch Gewebedestruktion bedingte Hormonfreisetzung handelt. Die Symptome können mithilfe von Betarezeptorenblockern gemildert werden ⁸. Ihr Wirkungsmechanismus beruht unter anderem darauf, dass sie die Umwandlung von T4 in das stärker wirksame T3 hemmen ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Eine sich entwickelnde Hypothyreose kann mit Levothyroxin (L-Thyroxin) behandelt werden. Da bei Patienten mit einem erniedrigten TSH-Spiegel das Risiko für Vorhofflimmern oder eine Osteoporose erhöht ist, sollte die Substitution mit Schilddrüsenhormonen so dosiert werden, dass der TSH-Wert nicht unter 0,2 mU/l sinkt ¹⁰⁹. Bei nur subklinischer Hypothyreose sollte über die Einleitung einer Behandlung mit L-Thyroxin individuell entschieden werden ^{8, 110, 111}.

Die Supplementation mit Selen (z.B. 200 µg Natrium-Selenit oder Selen-Methionin) ist seit Jahren Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. In Studien von Gärtner und Duntas konnte gezeigt werden, dass eine Selen-Gabe zu einem Abfall der Antikörpertiter führt ^{112, 113}, die Ausbildung einer Hypothyreose jedoch nicht verhindern kann und somit den Autoimmunprozess nicht aufhält ¹¹⁴.

Eine chirurgische Therapie kann bei Knoten mit hohem Malignitätsrisiko indiziert sein. ¹¹⁵.

1.2 Morbus Basedow

Der Morbus Basedow ist die zweithäufigste Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und gehört wie die Hashimoto-Thyreoiditis zu den Immunthyreopathien⁷, wobei es zwischen beiden Krankheitsbilder Übergangsformen gibt. Die Entstehung des Morbus Basedow ist bislang nicht genau bewiesen, es wird jedoch eine genetische Disposition angenommen ^{1, 116}.

Die typischen Krankheitserscheinungen des Morbus Basedow sind Hyperthyreose, endokrine Orbitopathie und seltener das prätibiale Myxödem. Die Symptomkonstellation mit Struma, Tachykardie und Exophthalmus wird auch als Merseburger Trias bezeichnet. Die Symptome einer Hyperthyreose können sich als Nervosität, Unruhe, Schlafstörung, Schwitzen, Herzklopfen, Gewichtsverlust, Diarrhöen und Müdigkeit manifestieren.

In der Schilddrüsenultraschallsonographie zeigt der Morbus Basedow ein echoarmes, inhomogenes, stark hypervaskularisiertes Schilddrüsenparenchym. Ein Befund, der auch als vaskuläres Inferno bezeichnet wird. In der Szintigraphie zeichnet sich der Morbus Basedow typischerweise durch eine homogene, massiv erhöhte Tracerspeicherung aus ¹¹⁴.

Labordiagnostisch finden sich neben der Hyperthyreose erhöhte TRAK, die als hochspezifisch für den Morbus Basedow angesehen werden. Bei Anwendung von TRAK-Assays der zweiten oder dritten Generation wurde eine Sensitivität und Spezifität für die Diagnose des Morbus Basedow von 98-99% beschrieben ⁷. Auch TPO-AK können bei circa 80% der Patienten festgestellt werden, sie sind jedoch nicht krankheitsspezifisch. Antikörper gegen Thyreoglobulin (TG) treten bei der Hälfte der Patienten auf, auch sie sind nicht spezifisch.

Bei einem manifesten Morbus Basedow erfolgt die Therapie mit Thyreostatika (Thiamizol, Carbamizol, Propylthiouracil) und zusätzlich symptomatisch durch Einnahme von Betarezeptorenblocker. Führt dies nach 12-18 Monaten nicht zu einer Remission, sollte eine ablative Therapie (Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie) in Betracht gezogen werden.

1.3 IgG4 assoziierte Autoimmunthyreoiditis

Die IgG4 assoziierte Autoimmunthyreoiditis wurde erstmals von Li et al im Jahr 2009 beschrieben ¹¹⁷. Im Krankheitsverlauf wird das Schilddrüsenparenchym und das umgebene Gewebe durch fibröses Gewebe ersetzt, was zu einer Zerstörung der Follikelzellen führt ¹¹⁸. Histopathologisch ist sie durch ein lymphoplasmatisches Infiltrat gekennzeichnet, das im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen reich an IgG4 produzierenden Plasmazellen ist. Sonographisch ist ein faserreiches Schilddrüsenparenchym mit feinretikulären, fischschwarmartigen Mustern typisch ¹¹⁹. Der Altersgipfel liegt bei 50 Jahren, die

Geschlechterverteilung bei 3:1 (Frauen:Männer). Die IgG4 Variante verläuft tendenziell schneller und aggressiver als die übrigen Varianten, die Antikörper erreichen dabei höchste Werte ⁶². In 98% der Fälle kommt es unter Gabe von Glucocorticoiden zu einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufs ¹²⁰. Bei weiterer invasiver Ausbreitung ist eine Thyroidektomie und anschließender Substitution von Schilddrüsenhormon (L-Thyroxin) indiziert.

1.4 Postpartum-Thyreoiditis

Bei circa 8-10% aller Frauen tritt in den ersten Monaten nach der Geburt eine sogenannte Postpartum-Thyreoiditis auf ⁷. Die Prävalenz steigt bei Patientinnen mit weiteren Autoimmunerkrankung. So beträgt sie bei Frauen mit einem Typ-I-Diabetes circa 25%. Des Weiteren sind Frauen, bei denen im ersten Trimenon ein erhöhter TPO-AK-Spiegel auftritt, besonders häufig betroffen. Bei der Postpartum-Thyreoiditis kommt es zu einer Infiltration von Lymphozyten in das Schilddrüsengewebe. Einzelne Studien zeigten dabei eine Infiltration des maternalen Schilddrüsenparenchyms durch fetale Zellen ⁹⁸.

Die Postpartum-Thyreoiditis zeigt unterschiedliche Verläufe. In den meisten Fällen (43%) kommt es zu einer Hypothyreose. In 32% der Fälle entwickelt sich eine Hyperthyreose und in 25% kommt es zuerst zu einer Hyperthyreose, die im Verlauf in eine Hypothyreose übergeht. Die Mehrzahl der Frauen werden im Verlauf eines Jahres wieder euthyreot, so dass die Behandlung beendet werden kann. Bei 30% der Patientinnen tritt jedoch eine Hypothyreose innerhalb der nächsten 10 Jahre auf ¹¹⁴. Bei ausgeprägten lokalen Beschwerden erfolgt eine symptomatische Therapie, bei Hyperthyreose die Gabe von Betarezeptorenblocker, bei manifester Hypothyreose eine Substitution mit L-Thyroxin.

2 Fragestellung

Aus den vorangegangenen Ausführungen geht hervor, dass sich die Diagnostik und Differentialdiagnose der Autoimmunthyreoiditiden überwiegend auf Klinik, Labor und Schilddrüsenultraschall stützt, wobei zu Überschneidungen der Befundmuster und variablen klinischen Verläufen kommen kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung verschiedener sonographischer Merkmale für den Nachweis einer Autoimmunthyreoiditis zu prüfen sowie den Zusammenhang zwischen sonographischen bzw. szintigraphischen Befunden und der Stoffwechsellage, dem Krankheitsverlauf und körperlichen Beschwerden bei Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis zu untersuchen. Hierzu wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Anhand der Sonographie ist der Nachweis oder Ausschluss einer Autoimmunthyreoiditis möglich.
2. Das Auftreten einer substitutionsbedürftigen Hypothyreose ist mit dem Vorhandensein typischer sonographischer Merkmale einer Autoimmunthyreoiditis verknüpft.
3. Bei steigendem TPO-AK-Spiegel kommt es zu einer zunehmenden Ausprägung der sonographischen Merkmale einer Autoimmunthyreoiditis.
4. Die Höhe des ^{99m}Tc -Uptakes erlaubt einen Rückschluss auf das Vorhandensein oder die Floridität einer Autoimmunthyreoiditis.

3 Patientengut und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie ist eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Autoimmunthyreoiditis, bei der der Zusammenhang zwischen sonographischen und szintigraphischen Befunden sowie körperlichen Beschwerden, Krankheitsverlauf und Stoffwechsellage geprüft wurde.

3.2 Studienpopulation

3.2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Zur Beantwortung der oben genannten Fragen wurde über das Radiologie-Informationssystem „iSOFT“ (iSOFT Health GmbH, Am Exerzierplatz 14, 68167 Mannheim / Version 31.1.8635.3) eine Liste der Patienten erstellt, die mit Verdacht oder bestätigter Autoimmunthyreoiditis im Zeitraum zwischen dem 04.01.2007 und 16.03.2016 in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung des Universitätsklinikums Tübingen untersucht worden sind. Zur Erstellung der Patientenliste wurde nach dem Schlüsselwort „Autoimmunthyreoiditis“ gesucht.

Die Patientendaten wurden über das Radiologie Informationssystem (RIS) sowie aus der Patientendatenbank ISH (SAP, 15 Wayside Road, Burlington, MA 01803, USA / Version 7200.2.6.1064) erhoben und in einer Tabelle mit der Software Excel® (Microsoft Corporation, OneMicrosoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA) gesammelt.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für den Einschluss in die Auswertung mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Vorliegen von mindestens einer auswertbaren Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse
2. Vorliegen von mindestens einem TSH-Wert
3. Vorliegen von mindestens einem TPO-AK-Spiegel
4. Nachweis oder Verdacht auf das Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis

Ausschlusskriterien waren neben dem Fehlen der o.g. Daten ein gesicherter M. Basedow (erhöhter TRAK-Spiegel und/ oder Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie)

3.3 Diagnose der Autoimmunthyreoiditis

Eine Autoimmunthyreoiditis wurde als gesichert angenommen, wenn zumindest 2 der 3 nachfolgend genannten Kriterien erfüllt waren ^{18, 44, 51, 62, 121}:

- diffuse Echoarmut des Schilddrüsengewebes
- pathologischer Befund der TPO-AK (TPO-AK > 60 U/ml)
- latente oder manifeste Hypothyreose (TSH >4 mU/l)

Bei Patienten, die unter einer Hormonsubstitution mit einem L-Thyroxin Präparat standen, wurde bei einer Substitutionsdosis von mehr als 100 µg/d eine bestehende Hypothyreose angenommen.

3.4 Bildung von Untergruppen

Zur systematischen weiteren Auswertung wurde das Gesamtkollektiv in 2 Gruppen unterteilt:

- Gruppe 1: Patienten, die mit Verdacht auf das Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis untersucht worden waren.
- Gruppe 2: Patienten mit gesicherter Autoimmunthyreoiditis, für die mehrere Untersuchungen im Sinne einer Längsschnittbetrachtung ausgewertet werden konnten.

3.5 Auswertung der digitalen Krankenakte

Aus der digitalen Krankenakte wurden Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, Körpergröße, Körpergewicht, Medikamente, Datum der Erstdiagnose, Schilddrüsenerkrankungen, Symptome sowie die erhobenen Untersuchungs- und laborchemischen Befunde entnommen. Zu letzteren zählten: TSH, TPO-AK, fT3, fT4 und TRAK.

3.5.1 Bestimmung der Erkrankungsdauer

Bei der Erstvorstellung im Universitätsklinikum Tübingen wurden alle vorbestehenden Schilddrüsenerkrankungen, Symptome einer Autoimmunthyreoiditis und das Datum des Erstauftretens erfasst. Die

Erkrankungsdauer wurde auf das Untersuchungsdatum berechnet. Bei Patienten der Gruppe 1, wurde als Erkrankungsdauer den Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome einer Autoimmunthyreoiditis und dem Untersuchungszeitpunkt angegeben.

3.6 Auswertung der Schilddrüsenultraschallsonographie

Die im digitalen Bildarchiv gespeicherten Sonogramme aller eingeschlossenen Patienten wurden nach Anleitung selbstständig hinsichtlich der nachfolgend aufgeführten Kriterien analysiert. Für die Untersuchungen waren zwei Geräte der Firma HITACHI verwendet worden: EUB 5500 HV[®] und Hi Vision Avius[®] (Frequenzbereich: 4,5-10 MHz). In Abbildung 1 ist ein sonographischer Normalbefund dargestellt.

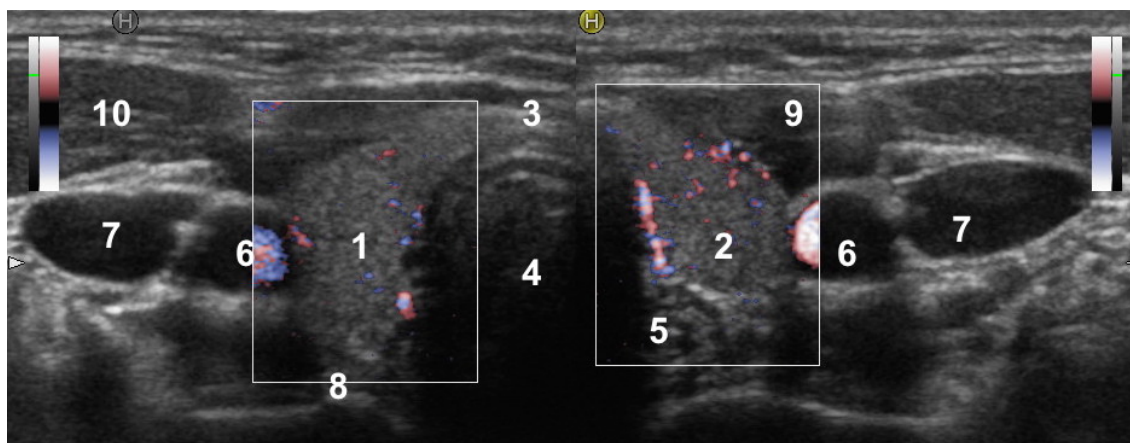


Abbildung 1: Transversalschnitt der Schilddrüse: rechter (1) und linker (2) Schilddrüsenlappen, Isthmus (3), Trachea (4), Ösophagus (5), A. carotis communis (6), V. jugularis interna (7), M. longus colli (8), infrahyale Muskulatur (9), M. sternocleidomastoideus (10).

Nachfolgend werden die Veränderungen des Schilddrüsengewebes vorgestellt, deren Vorhandensein bei der Auswertung der Sonogramme bewertet wurde.

3.6.1 Echogenität

Zur Einteilung der Echogenität wurde eine Modifikation des Klassifikationssystems von Sostre und Reyes¹²² verwendet:

1. Ausgeprägte Echoarmut: Die Echogenität der Schilddrüse entspricht den umliegenden Muskeln.
2. Mäßig echoarm: Die Echogenität der Schilddrüse ist mäßig echoreicher wie die umliegenden Muskeln.
3. Normale Echogenität: Die Schilddrüse ist deutlich echoreicher wie die umliegenden Muskeln.

Beispiele der unterschiedlichen Echogenität sind in den Abbildungen 2-4 dargestellt.

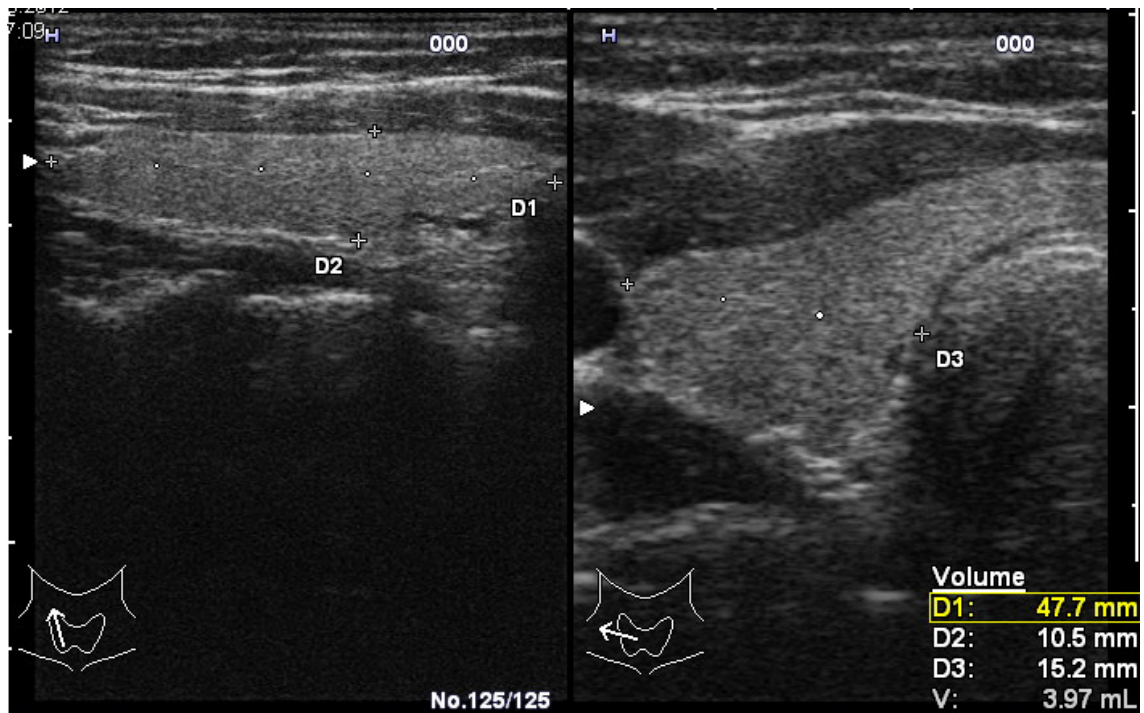


Abbildung 2: Echonormales, homogenes Schilddrüsengewebe

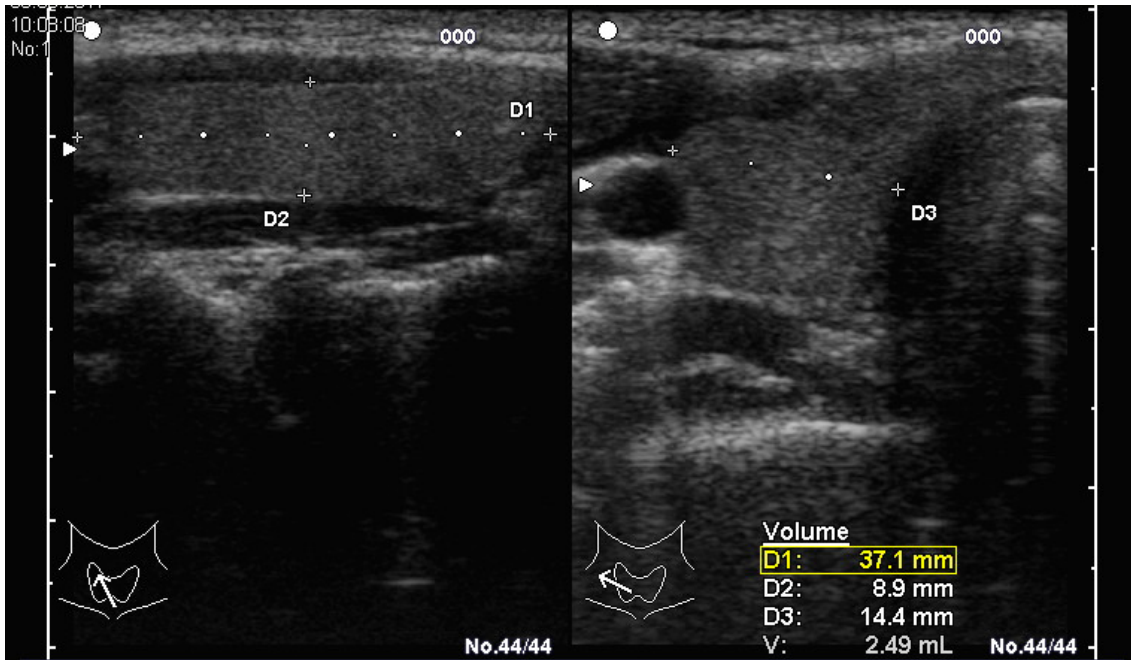


Abbildung 3: Mäßig echoarmes, homogenes Schilddrüsenparenchym

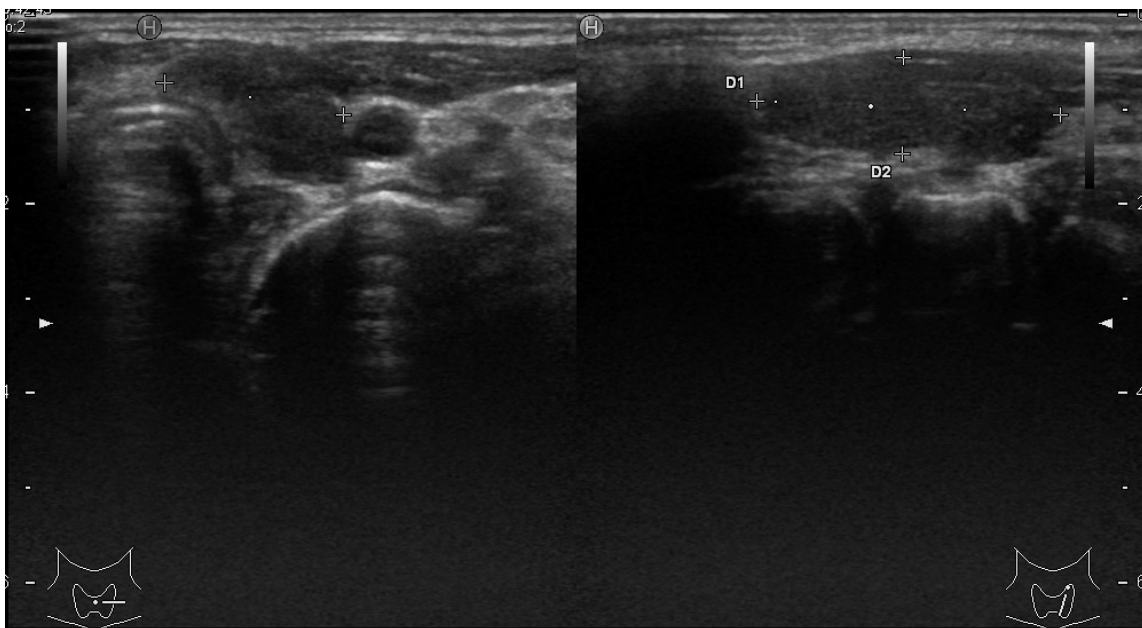


Abbildung 4: Ausgeprägte Echoarmut der Schilddrüse

Bei Vorliegen mehrerer Untersuchungen wurde geprüft, ob es im Krankheitsverlauf zu einer Veränderung gekommen war. Dabei ergaben sich die Möglichkeiten: Befundkonstanz, Zunahme oder Abnahme der Echogenität.

3.6.2 Homogenität

Das gesunde Schilddrüsenparenchym zeigt in der Sonographie eine gleichmäßige, feinkörnige Echotextur. Die Homogenität wurde in drei Grade eingeteilt:

1. Homogenes Schilddrüsenparenchym (siehe Abbildung 2)
2. Mäßig inhomogenes Schilddrüsenparenchym
3. Ausgeprägte Inhomogenität.

Dabei wurde als mäßig inhomogen ein Parenchym bewertet, das echoarme Herde einer Größe von 1-2mm aufweist. Eine ausgeprägte Inhomogenität wurde bei Herden einer Größe ab 3mm angenommen. Beispiele für unterschiedliche Homogenität des Gewebes sind in den Abbildung 5 und 6 dargestellt.

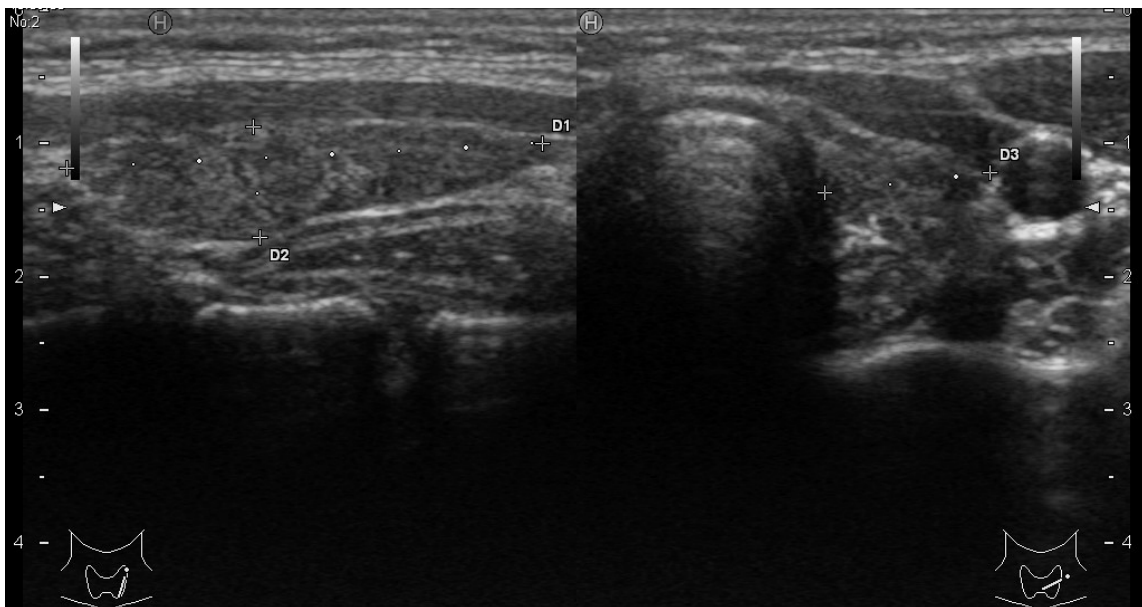


Abbildung 5: Kleine herdförmige Veränderungen (1-2mm) des Schilddrüsenparenchyms bei mäßiger Echoarmut

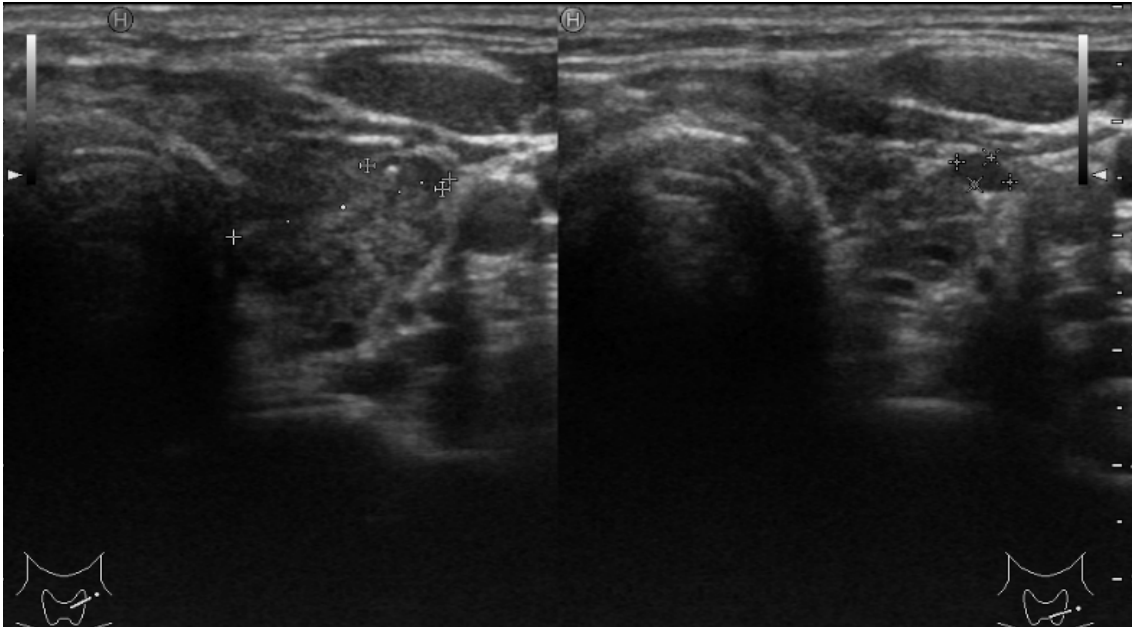


Abbildung 6: Ausgeprägte herdförmige Veränderungen ($\geq 3\text{mm}$) des Schilddrüsenparenchyms bei deutlicher Echoarmut und Vorliegen echoreicher Septen

Lagen für den jeweiligen Patienten mehrere Untersuchungen vor, wurde die erste mit der letzten Untersuchung verglichen. Dabei wurde zwischen konstanter, zunehmender oder abnehmender Homogenität unterschieden.

3.6.3 Volumen

Das Gesamtvolumen der Schilddrüse errechnete sich als Summe der beiden Lappenvolumina. Diese konnten näherungsweise anhand der im Longitudinalschnitt gemessenen Länge und der im Transversalschnitt bestimmten Breite und Tiefe des jeweiligen Lappens berechnet werden (Beispiel Abb. 2).

Die oberen Grenzwerte des normalen Schilddrüsenvolumens liegen für Frauen bei 18ml und für Männer bei 25ml. Sie wurden aus den Mittelwerten plus drei Standardabweichungen von Autopsiedaten und Ultraschalluntersuchungen einer Population mit ausreichender Iodversorgung ermittelt ¹²³⁻¹²⁷.

Da bei der Messung des Schilddrüsenvolumens inter- und intraobserver-abhängige Variationen auftreten sowie ein Fehler zwischen dem mathematischen Modell und dem tatsächlichen Schilddrüsenvolumen anzunehmen ist, wurden Veränderungen des Schilddrüsenvolumens im Krankheitsverlauf erst ab einer Abweichung von über 16% als signifikant

angesehen ¹²⁸⁻¹³². Hierbei wurde das Volumen der ersten mit dem der letzten Untersuchung verglichen.

3.6.4 Intraepitheliale Septen

Bei der Beurteilung wurde unterschieden, ob intraepitheliale Septen eindeutig abgrenzbar waren oder nicht. Lagen mehrere Untersuchungen vor, wurden diese verglichen und hinsichtlich einer Befundänderung bewertet (konstanter Befund, Septen erstmals nachweisbar bzw. nicht mehr nachweisbar).

Ein typischer Befund ist in Abbildung 7 wiedergegeben.

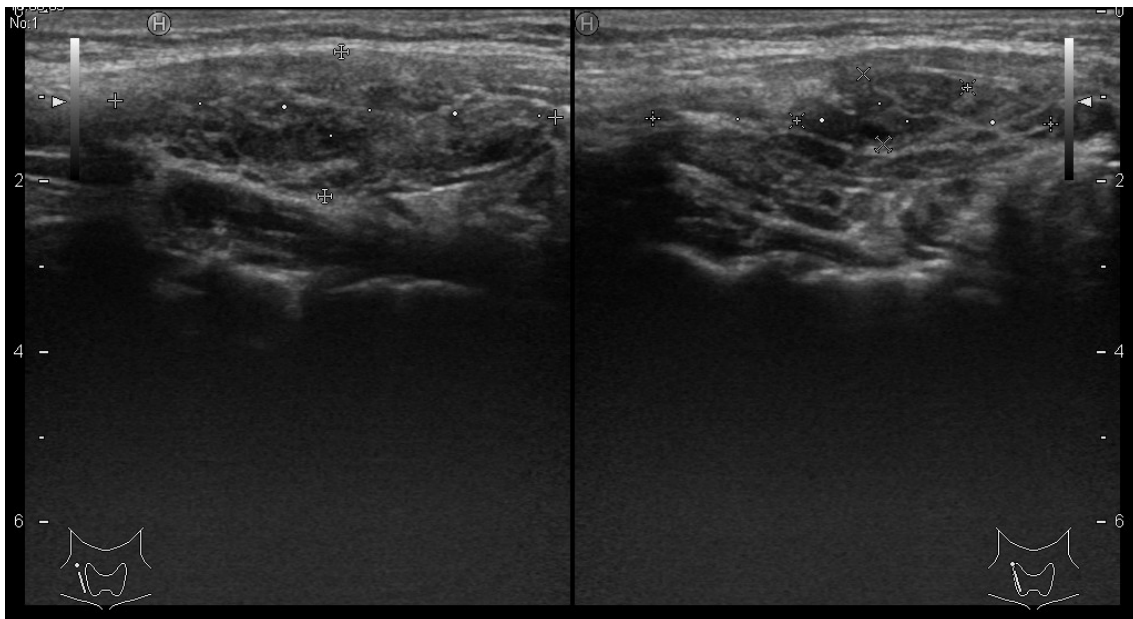


Abbildung 7: Intraepitheliale Septen bei knotig veränderter, ausgeprägt inhomogener Schilddrüse mit verminderter Echogenität.

3.6.5 Knoten

Wenn Schilddrüsenknoten einer Größe über 10 mm nachweisbar waren, wurden diese anhand des Thyroid Image Reporting And Data System (TIRADS) nach Kwak et al bewertet. Diese Einteilung wurde verwendet, da sie nach einer Studie von Ko et al auch durch Untersucher mit weniger Erfahrung gut angewendet werden kann ¹³³. Zur Beurteilung der Knoten im Krankheitsverlauf wurde dieselbe Klassifikation herangezogen. Dabei wurde zwischen Befundkonstanz, Verbesserung und Verschlechterung unterschieden. Eine Befundkonstanz wurde angenommen, wenn es zu keiner Veränderung der TIRADS Kategorisierung

gekommen war, eine Verbesserung bei Abnahme, eine Verschlechterung bei Anstieg des TIRADS Scores im Sinne eines höherem Malignitätsrisiko.

Weiterhin wurde auch die Größe der Knoten ausgewertet. Hierzu wurde der jeweils größte Durchmesser der Knoten erfasst.

3.6.6 Vaskularisierung der Schilddrüse

Die Durchblutung der Schilddrüse und etwaige nachweisbare Knoten war jeweils mithilfe der Duplex-Sonographie untersucht worden. Für die Gesamtschilddrüse wurde eine Klassifizierung in drei Grade vorgenommen:

Grad 1 = verminderte Vaskularisierung

Grad 2 = normale Vaskularisierung

Grad 3 = vermehrte Vaskularisierung

Die Abbildungen 8 und 9 geben Beispiele für die Vaskularisierungsgrade 1 und 3 wieder, ein Beispiel für Grad 2 findet sich in Abbildung 1.

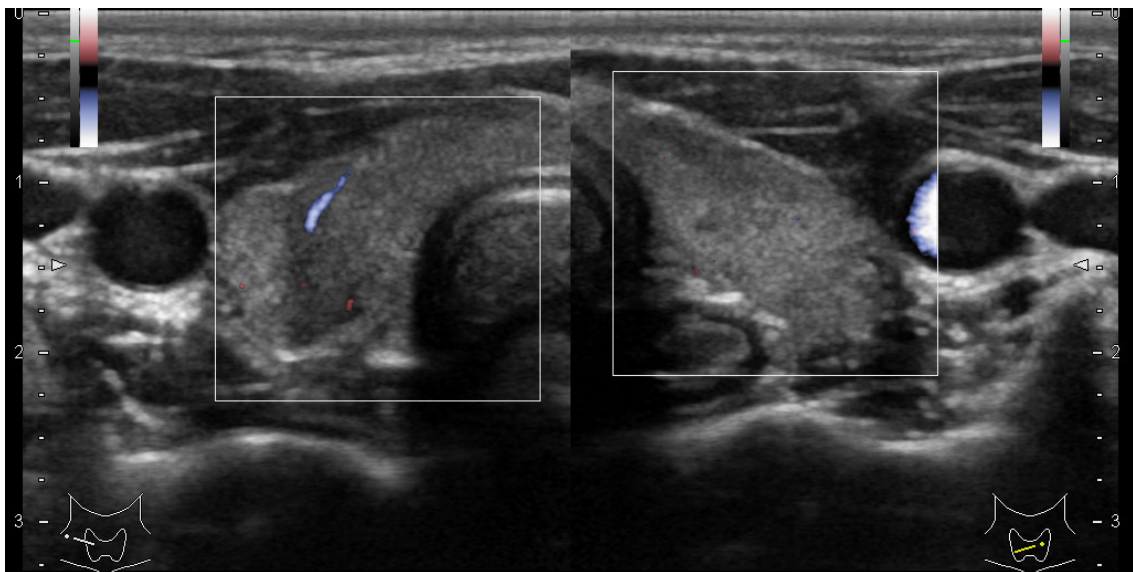


Abbildung 8: Echonormales, homogenes, hypovaskularisiertes Schilddrüsenparenchym (Grad 1)

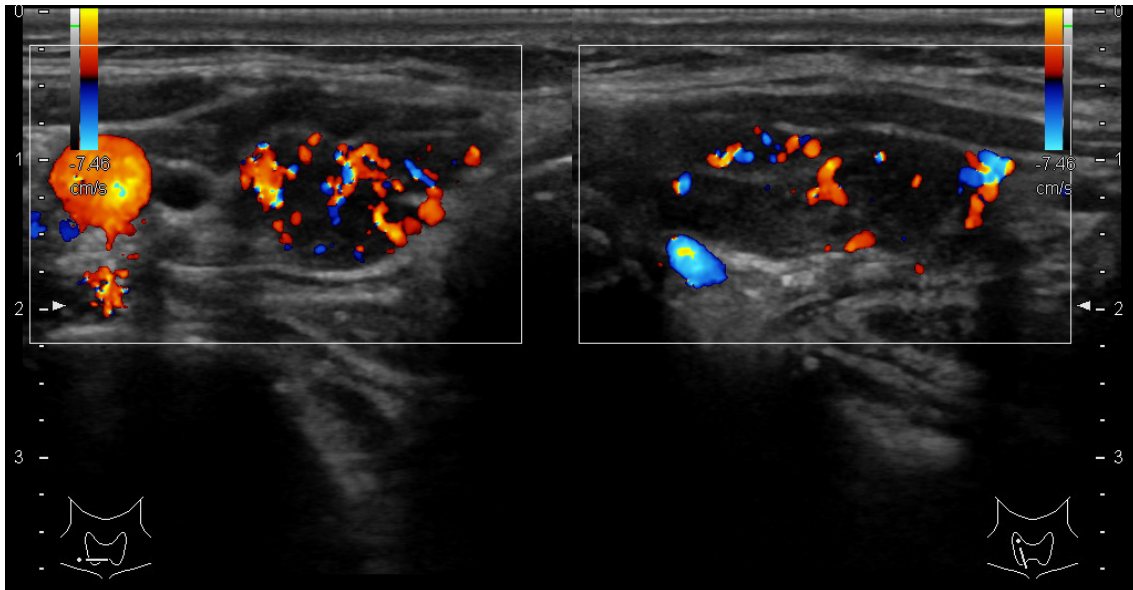


Abbildung 9: Ausgeprägt echoarmes, inhomogenes, hypervaskularisiertes Schilddrüsenparenchym (Grad 3) mit echoreichen intraepithelialen Septen

Lagen zur Beurteilung mehrere Untersuchungen vor, wurde ein Vergleich zwischen der ersten und letzten Untersuchung vorgenommen. Dabei wurde zwischen einem konstanten Befund, der Zunahme oder Abnahme der Vaskularisierung unterschieden.

Die Vaskularisierung von Schilddrüsenknoten wurde in nicht vaskularisiert, hypovaskularisiert, normal vaskularisiert und hypervaskularisiert eingeteilt. Dabei wurde zwischen zentraler, peripherer und kombinierter Hypervaskularisierung unterschieden.

3.7 Auswertung der Schilddrüsen-Szintigraphie

Die Bewertung der szintigraphischen Untersuchungen erfolgte anhand ihres Speichermusters und des ^{99m}Tc -Uptakes. Der Uptake wurde in vermindert (< 0,5%), normal (0,5-2%) oder erhöht (> 2,0%) eingeteilt, das Speichermuster in fokal hypermetabol (warmer Knoten), fokal hypometabol (kalter Knoten) oder normal speichernd unterschieden.

3.8 Laborwerte

3.8.1 Thyreoperoxidase Antikörper (TPO-AK)

Die in die Auswertung einbezogenen TPO-AK-Werte wurden überwiegend im Zentrallabor des UKT, daneben jedoch auch in verschiedenen externen Labors

bestimmt. Aufgrund unterschiedlicher Normalbereiche und Einheiten konnten die Werte nicht direkt miteinander verglichen werden, sondern sie wurden in die Einheit U/ml umgerechnet und qualitativ (normal, erhöht) kategorisiert. Die Veränderung der TPO-AK-Konzentration im Krankheitsverlauf wurde durch Vergleich des ersten und letzten Werts beurteilt. Eine Zunahme um den Faktor 10 bzw. ein Abfall unter die Nachweisgrenze wurde als signifikant angenommen. Daraus ergaben sich folgende Möglichkeiten: Anstieg, Normalisierung, keine relevante Änderung.

3.8.2 Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH)

Auch für die ausgewerteten TSH-Werte gilt, dass nicht alle im Zentrallabor des Uniklinikum Tübingen, sondern auch in Fremdlabors bestimmt wurden. Ihre Werte wurden in die Einheit mU/l umgerechnet und als Referenzbereich 0,5-4 mU/l¹³⁴ angewandt.

Die Änderung der TSH-Werte im Krankheitsverlauf wurde durch den Vergleich des ersten und letzten TSH-Werts beurteilt. Eine Veränderung wurde als relevant angenommen, wenn es dabei zu einer Veränderung der Stoffwechsellage (Hyper-, Eu- bzw. Hypothyreot) kam. Dabei ergaben sich drei Möglichkeiten:

- Der TSH-Wert blieb gleich, die Stoffwechsellage hat sich somit nicht verändert.
- Der TSH-Wert ist so weit gesunken, dass es zu einer Veränderung Stoffwechsellage kam (bspw. von hypothyreot zu euthyreot oder von eu- zu hyperthyreot).
- Der TSH-Wert ist so weit gestiegen, dass es zu einer Veränderung der Stoffwechsellage kam (bspw. von euthyreot zu hypothyreot bzw. von hyper- zu euthyreot).

3.9 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden anhand einer Tabelle in Microsoft Excel® erfasst. Die statistische Auswertung geschah mittels dem Statistikprogramm SigmaPlot Scientific Software® (SPSS, Chicago, IL, USA). Eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt. Bei der Auswertung der sonomorphologischen Befundmuster, Laborwerte und klinischen Symptome

wurde geprüft, ob die erhobenen Stichproben verbunden oder unverbunden, normalverteilt oder nicht normalverteilt waren, weiterhin auch, welcher Art die Variablen waren (metrisch, nominal, ordinal). Die statistische Auswertung der sonographischen Befundmuster und ihre Korrelation mit den Laborwerten und klinischen Beschwerden erfolgte jeweils mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests in einer Kreuztabelle.

Bei unverbundenen, metrischen, nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney U-Test angewandt. Um zu prüfen, ob ein zuverlässiger Nachweis bzw. Ausschluss einer Autoimmunthyreoiditis durch die sonomorphologischen Befundmuster möglich ist, erfolgten Berechnungen der Sensitivität, Spezifität, des positiven (PPV) und negativen prädiktiven Vorhersagewerts (NPV) sowie eine ROC-Analyse.

Um Veränderungen des Schilddrüsenvolumens, der TSH-Werte, TPO-AK-Konzentrationen und der Substitutionsdosis im Krankheitsverlauf darzustellen, wurden multiple Box-Plots erstellt und der Spearman Korrelationskoeffizient ermittelt.

3.10 Ethikvotum

Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität Tübingen zur Beurteilung vorgelegt (Projekt-Nummer: 479/2017BO2) und am 17.10.2017 genehmigt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 138 Patienten in die Auswertung einbezogen, hierunter fanden sich 18 Männern (13%) und 120 Frauen (87%). Das Alter betrug im Median 39 Jahre (Bereich: zwölf bis 74 Jahre). Die Erkrankungsdauer vom Auftreten der ersten Symptomatik bis zur Untersuchung lag im Median bei 2 Jahren (Bereich: 0 bis 25 Jahre). Bei 64 der 138 Patienten (46,4%) konnte eine Autoimmunthyreoiditis bei der Erstuntersuchung bestätigt werden. Bei 4 Patienten war aufgrund ungenügender Daten bei der Erstuntersuchung eine sichere Diagnose nicht möglich. Da bei den Kontrolluntersuchungen fehlende Befunde noch nacherhoben werden konnten und/oder bei Patienten in den Kontrolluntersuchungen weitere positive Befunde (wie Echoarmut, hypothyreote Stoffwechsellage, TPO-AK) aufkamen, die davor nicht pathologisch waren, ließ sich bei 10 weiteren Patienten eine Autoimmunthyreoiditis diagnostizieren, so dass sich im Kollektiv insgesamt 74 gesicherte Fälle (53,6%) feststellen ließen.

4.1.1 Gruppe 1

In der Gruppe 1 (Patienten mit vermuteter Autoimmunthyreoiditis) befanden sich insgesamt 107 Patienten, davon 17 Männer (15,9%) und 90 Frauen (84,1%). Der Altersbereich erstreckte sich von 12 bis 74 Jahren, im Median lag das Alter bei 37 Jahren. Die Erkrankungsdauer (vom Auftreten der ersten Symptomatik bis zur Untersuchung) reichte von 0 bis 25 Jahren und lag im Median bei 2 Jahren (siehe Tabelle 7).

Patienten mit gesicherter Autoimmunthyreoiditis der Gruppe 1

Bei 49 Patienten der Gruppe 1 konnte die Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis gesichert werden. Hierunter befanden sich 5 Männer (10,2%) und 44 Frauen (89,8%). Das Alter erstreckte sich von 20 bis 74 Jahren, im Median lag das Alter bei 42 Jahren. Bei der Erstuntersuchung konnte bei 45 der 49 Patienten eine sichere Diagnose gestellt werden. Dabei zeigten 19 Patienten (38,8%) alle drei Diagnosekriterien (Echoarmut, TPO-AK und Hypothyreose), bei 26 Patienten (53,1%) lagen zwei der drei Kriterien vor (siehe Tabelle 4). Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen wurde noch bei 4 weiteren Patienten die Diagnose einer

Autoimmunthyreoiditis gestellt. Von ihnen wiesen zwei (4.1%) drei Kriterien und weitere zwei jeweils zwei Diagnosekriterien auf.

Patienten mit ausgeschlossener Autoimmunthyreoiditis der Gruppe 1

In dieser Untergruppe fanden sich 58 Patienten, davon 12 Männer (20,7%) und 46 Frauen (79,3%). Das Alter erstreckte sich von 12 bis 67 Jahren, im Median lag es bei 34 Jahren. Dabei zeigten 21 Patienten (36,2%) eines der Kriterien einer Autoimmunthyreoiditis. Bei 37 Patienten (63,8%) war keines der Kriterien vorhanden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Verteilung der Diagnosekriterien bei den Patienten der Gruppe 1 (bei 37 Patienten war keines des Kriterien erfüllt)

		AIT mit 3 Kriterien		AIT mit 2 Kriterien		Pat. mit 1 Kriterium	
		n	%	n	%	n	%
TPO-AK	normal	0	0	9	34,6	11	52,4
	erhöht	19	100	15	57,7	9	42,9
	nicht erfasst	0	0	2	7,7	1	4,8
Echogenität	keine Echoarmut	0	0	2	7	16	76,2
	echoarm	19	100	23	88,5	3	14,3
	nicht erfasst	0	0	1	3,8	2	9,5
TSH	euthyreot	0	0	10	38,5	12	57,1
	hypothyreot	19	100	13	50,0	9	42,9
	nicht erfasst	0	0	3	11,5	0	0

Die Beurteilungen der TSH- und TPO-AK Ergebnisse der Patienten mit nachgewiesener bzw. ausgeschlossener Autoimmunthyreoiditis sind in Tabelle 5 gegenübergestellt. Da hier auch Ergebnisse von Kontrolluntersuchungen einbezogen wurden, weichen die Patientenzahl von denen der Tabelle 4 (nur Erstuntersuchungen) z.T. ab.

Tabelle 5: Ergebnisse der TSH- und TPO-AK Bestimmung bei Patienten mit bzw. ohne Autoimmunthyreoiditis.

	AIT gesichert	AIT ausgeschlossen
--	---------------	--------------------

		Anzahl	%	Anzahl	%
Einteilung TSH	erniedrigt	7	14,6	5	8,6
	im Referenzwert	22	45,8	49	84,5
	erhöht	19	39,6	4	6,9
Einteilung TPO	nicht erhöht	10	22,2	45	82,5
	erhöht	35	77,8	10	17,5

In Tabelle 6 sind die absoluten TSH- und TPO-AK-Werte der Patienten mit bzw. ohne Autoimmunthyreoiditis gegenübergestellt. Sie unterscheiden sich im Chi-Quadrat-Tests wie auch Mann-Whitney U-Test signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 6: Median, Maximum und Minimum-Werte für TSH und TPO-AK bei Patienten mit bzw. ohne Autoimmunthyreoiditis

	TSH [mU/l]			TPO-AK [U/ml neg.]		
	Median	Max.	Min.	Median	Max.	Min.
Gesicherte AIT	3,00	93,00	,01	483,9	26985,6	30,6
Ausgeschlossene AIT	1,63	6,82	,01	44,6	3589,6	15,9

4.1.2 Gruppe 2

In der Gruppe 2 (Patienten mit gesicherter Autoimmunthyreoiditis, für die jeweils mindestens 2 Untersuchungen zur Auswertung vorlagen) befanden sich insgesamt 34 Patienten: 3 Männer (8,8%) und 31 Frauen (91,2%). Das Alter erstreckte sich von 16 bis 74 Jahre, im Median lag es bei 40 Jahren. Die Erkrankungsdauer lag zwischen 0 bis 20 Jahren, Median: 0 Jahre (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Geschlecht, Alter und Erkrankungsdauer der Patienten der verschiedenen Gruppen

	Geschlecht		Alter			Erkrankungsdauer		
	m (n)	w (n)	Median	Max.	Min.	Median	Max.	Min.
Gruppe 1	17	90	37	74	12	2	25	0
Gruppe 2	3	31	44	74	16	2	21	0

4.2 Sonographische Befundmuster (Gruppe 1)

Die Verteilung der sonographischen Befundmuster ist in der Tabelle 8 dargestellt. Es fällt auf, dass die Patienten mit Autoimmunthyreoiditis mehrheitlich ein echoarmes Schilddrüsengewebe aufwiesen, das gehäuft Inhomogenitäten,

Septen und eine gesteigerte Vaskularisation zeigte. In der Untergruppe mit gesicherter Autoimmunthyreoiditis fand sich im Vergleich zur Untergruppe mit ausgeschlossener Autoimmunthyreoiditis eine hochsignifikant höhere Anzahl an Patienten mit verminderter Echogenität, erhöhter Inhomogenität des Gewebes bzw. intraepithelialen Septen (jeweils $p < 0,001$). Hierbei ergab sich auch ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Echoarmut und dem Nachweis intraepithelialer Septen: je echoärmer das Schilddrüsenparenchym war, desto häufiger waren intraepitheliale Septen zu erkennen ($p = 0,024$). Es bestand keine Korrelation zwischen Hypervaskularisierung und einer gesicherten Autoimmunthyreoiditis ($p = 0,346$). Schilddrüsenknoten traten bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis signifikant häufiger auf ($p = 0,011$).

Tabelle 8: Sonographisches Befundmuster der Patienten von Gruppe 1

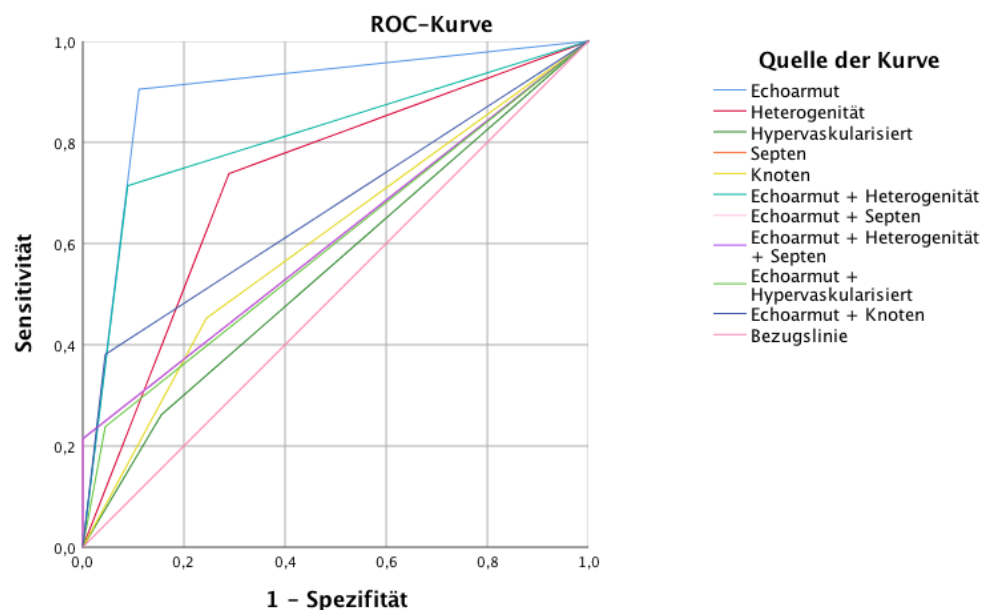
		AIT gesichert		AIT ausgeschlossen	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Echogenität	ausgeprägt echoarm	6	12,2	0	0,0
	mäßig echoarm	38	77,6	6	10,9
	normal	5	10,2	49	89,1
Homogenität	normal	13	26,5	38	69,1
	kleine Veränderungen (1-2mm)	16	32,7	11	20,0
	ausgedehnte Veränderung (ab 3mm)	20	40,8	6	10,9
Volumen	normal	41	83,7	46	83,6
	erhöht	4	8,2	7	12,7
	verkleinert	4	8,2	2	3,6
Vaskularisierung	hypovaskularisiert	3	7,0	2	4,2
	normal vaskularisiert	29	67,4	40	83,3
	hypervaskularisiert	11	25,6	6	12,5
Septen		11	22,9	0	0,0
Knoten		23	46,9	13	22,8

Sensitivität, Spezifität, die positiven- und negativen prädiktiven Werte sowie die Fläche unter der Kurve (AUC) der verschiedenen sonomorphologischen Kriterien und ihrer Kombinationen sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Hierbei wurden mäßige und ausgeprägte Befunde für Echoarmut und Inhomogenität jeweils

zusammengefasst. In Abbildung 10 ist die entsprechende ROC-Kurve dargestellt.

Tabelle 9: Vorhersagewerte der sonographischen Befundmuster für das Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
	%	%	%	%	
Echoarmut	89,8	88,9	88,0	90,6	,897
Heterogenität	73,5	68,5	67,9	74,0	,725
Hypervaskularisierung	25,6	85,1	61,1	55,6	,553
Septen	22,9	100,0	100,0	58,4	,607
Knoten	46,9	76,8	63,9	62,3	,604
Echoarmut + Heterogenität	69,7	90,6	88,5	74,4	,813
Echoarmut + Septen	17,9	100,0	100,0	45,2	,607
Echoarmut + Heterogenität + Septen	17,9	100,0	100,0	45,2	,607
Echoarmut + Hypervaskularisierung	20,4	98,1	90,9	57,6	,597
Echoarmut + Knoten	40,8	94,4	87,0	63,7	,668



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 10: ROC Analyse der sonographischen Befundmuster

4.2.1 Sonographische Befunde und Schilddrüsenfunktion

In der Tabelle 10 wurden für die Patienten der Gruppe 1 mit gesicherter Autoimmunthyreoiditis (n=48; ein Patient konnte nicht berücksichtigt werden, da

bei ihm einige Daten erst bei den Kontrolluntersuchungen erhoben wurden) die Befunde der Sonographie mit dem TSH-Spiegel verglichen. Hierbei zeigten sich keine eindeutigen Zusammenhänge.

Tabelle 10: Sonographische Befunde bei normalem, erniedrigten oder erhöhten TSH-Spiegel.

		TSH erniedrigt		TSH normal		TSH erhöht	
		n	%	n	%	n	%
Echogenität	ausgeprägt echoarm	0	0,0	2	9,1	4	21,1
	mäßig echoarm	7	100,0	16	72,7	14	73,7
	normal	0	0,0	4	18,2	1	5,3
Homogenität	normal	2	28,6	8	36,4	2	10,5
	kleine Veränderungen (1-2mm)	2	28,6	7	31,8	7	36,8
	ausgedehnte Veränderung (ab 3mm)	3	42,9	7	31,8	10	52,6
Volumen	normal	5	71,4	19	86,4	16	84,2
	erhöht	1	14,3	1	4,5	2	10,5
	verkleinert	1	14,3	2	9,1	1	5,3
Vaskularisierung	hypovaskularisiert	1	16,7	2	10,5	0	0,0
	normal vaskularisiert	3	50,0	14	73,7	11	64,7
	hypervaskularisiert	2	33,3	3	15,8	6	35,3
Septen		2	28,6	2	9,5	7	36,8
Knoten		4	57,1	10	45,5	8	42,1

4.2.2 Sonographische Befunde und Substitutionsbedarf

In Tabelle 11 werden die Sonographiebefunde mit der eingenommenen Substitutionsdosis verglichen. Die Patienten wurden dazu in vier Gruppen (Gruppe 1: keine Substitution; Gruppe 2: <51 µg L-T4; Gruppe 3: 51-100 µg L-T4, Gruppe 4: >100 µg L-T4) eingeteilt. Auch in dieser Tabelle sind nur die Daten von 48 Patienten enthalten, da in einem Fall keine Angaben zur Substitution verfügbar waren. Auch hier zeigte sich kein Zusammenhang mit dem sonographischen Befund.

Tabelle 11: Sonographische Befunde in Abhängigkeit von der eingenommenen Substitutionsdosis

		Keine Substitution		1-50 µg		51-100 µg		101-250 µg	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Echogenität	ausgeprägt echoarm	4	17,4	0	0,0	1	6,7	1	16,7
	mäßig echoarm	17	73,9	3	75,0	13	86,7	4	66,7
	normal	2	8,7	1	25,0	1	6,7	1	16,7
Homogenität	normal	4	17,4	2	50,0	5	33,3	2	33,3
	kleine Veränderungen (1-2mm)	9	39,1	1	25,0	5	33,3	1	16,7
	ausgedehnte Veränderung (ab 3mm)	10	43,5	1	25,0	5	33,3	3	50,0
Schilddrüsen-volumen	normal	20	87,0	3	75,0	13	86,7	5	83,3
	vergrößert	3	13,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	verkleinert	0	0,0	1	25,0	2	13,3	1	16,7
Vaskularisierung	vermindert	0	0,0	0	0,0	2	15,4	1	25,0
	normal	13	61,9	4	100,0	9	69,2	2	50,0
	vermehrt	8	38,1	0	0,0	2	15,4	1	25,0
Septen		7	31,8	0	0,0	3	20,0	1	16,7
Knoten		13	56,5	0	0,0	7	46,7	2	33,3

4.2.3 Sonographische Befunde und TPO-AK-Spiegel

In Tabelle 12 werden die Befunde der Sonographie mit der Höhe der TPO-AK-Konzentration verglichen. Die Patienten wurden anhand ihres TPO-AK-Spiegels in drei Gruppen (Gruppe 1: <60 U/ml, Gruppe 2: 60-1000 U/ml, Gruppe 3: >1000 U/ml) eingeteilt und den sonographischen Befundmustern gegenübergestellt. Aufgrund der z.T. fehlenden Daten bei der Erstuntersuchung konnten in die Betrachtung nur 41 der 49 Patienten einbezogen werden. Eindeutige Zusammenhänge waren nicht erkennbar.

Tabelle 12: Sonographische Befunde in Abhängigkeit von der TPO-AK-Konzentration

	TPO-AK Spiegel		
	< 60 U/ml	60 – 1000 U/ml	> 1000 U/ml

		n	%	n	%	n	%
Echogenität	ausgeprägt echoarm	2	28,6	1	5,3	1	6,7
	mäßig echoarm	5	71,4	15	78,9	12	80,0
	normal	0	0,0	3	15,8	2	13,3
Homogenität	normal	1	14,3	7	36,8	3	20,0
	kleine Veränderungen (1-2mm)	2	28,6	7	36,8	6	40,0
	ausgedehnte Veränderung (ab 3mm)	4	57,1	5	26,3	6	40,0
Volumen	normal	7	100,0	14	73,7	15	100,0
	erhöht	0	0,0	2	10,5	0	0,0
	verkleinert	0	0,0	3	15,8	0	0,0
Vaskularisierung	hypovaskularisiert	1	16,7	1	6,3	1	7,7
	normal vaskularisiert	2	33,3	11	68,8	9	69,2
	hypervaskularisiert	3	50,0	4	25,0	3	23,1
Septen		2	28,6	3	16,7	3	20,0
Knoten		5	71,4	8	42,1	5	33,3

4.2.4 Sonographische Befunde und körperliche Beschwerden

Am häufigsten wurde über Nervosität (8 Patienten, 16,3%), Müdigkeit (13 Patienten, 26,5%) oder Schlafstörungen (8 Patienten, 16,3%) geklagt. 17 Patienten gaben Symptome einer Hypothyreose und 22 Symptome einer Hyperthyreose an. Der Vergleich mit den TSH-Werten ergab bei diesen Patienten keinen Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktionslage. Auch der Vergleich der sonographischen Befunde mit den drei häufigsten klinischen Beschwerden (siehe Tabelle 13) zeigte keinen Zusammenhang.

Tabelle 13: Sonographische Befunde bei 29 Patienten mit körperliche Beschwerden

		Nervosität		Müdigkeit		Schlafstörung	
		n	%	n	%	n	%
Echogenität	ausgeprägt echoarm	0	0	2	15,4	0	0,0
	mäßig echoarm	7	87,5	11	84,6	6	75,0
	normal	1	12,5	0	0,0	2	25,0
Homogenität	normal	3	37,5	4	30,8	3	37,5
	kleine Veränderungen (1-2mm)	3	37,5	5	38,5	3	37,5

	ausgedehnte Veränderung (ab 3mm)	2	25,0	4	30,8	2	25,0
Volumen	normal	6	75,0	9	69,2	8	100,0
	erhöht	2	25,0	2	15,4	0	0,0
	verkleinert	0	0,0	2	15,4	0	0,0
Vaskularisierung	hypovaskularisiert	0	0,0	2	16,7	2	25,0
	normal vaskularisiert	5	71,4	7	58,3	5	62,5
	hypervaskularisiert	2	28,6	3	25,0	1	12,5
Septen		3	37,5	4	30,8	1	12,5
Knoten		4	50,0	6	46,2	6	75,0

4.3 Längsschnittanalyse (Gruppe 2)

4.3.1 Änderung des sonographischen Befundmuster

Die Änderungen des sonographischen Befundmusters bei den Patienten der Gruppe 2 sind in Abbildung 11 zusammengefasst. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 34,89 Monate. Mehrheitlich zeigte sich zwischen der ersten und der letzten Untersuchung kein wesentlicher Unterschied. Lediglich bei der Bewertung der Homogenität, des Volumens und der Vaskularisierung ergaben sich Abweichungen.

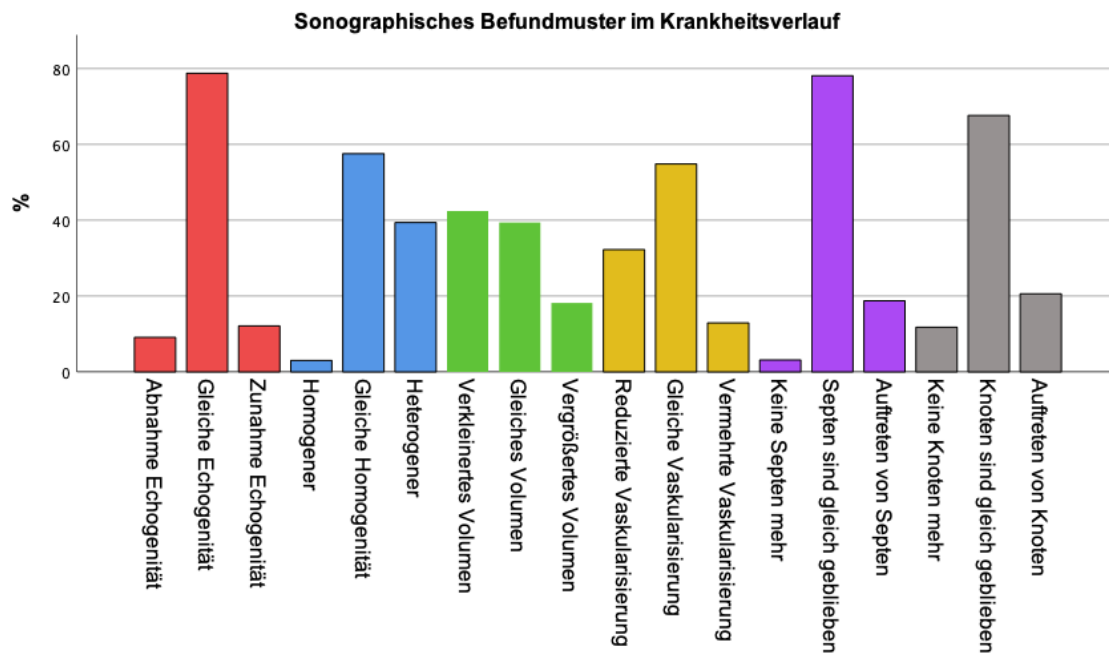


Abbildung 11: Befunde der Sonographie im Krankheitsverlauf. Rot: Echogenität, blau: Homogenität, grün: Schilddrüsenvolumen, gelb: Vaskularisierung, lila: Septen, grau: Knoten.

4.3.2 Änderung des Schilddrüsenvolumens

Das Schilddrüsenvolumen ist in Abbildung 12 den Untersuchungszeitpunkten in einem Box-Plot-Diagramm gegenübergestellt. Die Mediane liegen zwischen 10 ml bei dem ersten Untersuchungszeitpunkt (0-2 Monate) und 8 ml beim letzten Untersuchungszeitpunkt (> 40 Monate). Um zu überprüfen, ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenvolumenabnahme und dem Erkrankungszeitraum gab, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Hierbei wurde die statistische Signifikanz, bei abnehmender Werteanzahl bei den späteren Untersuchungszeitpunkten, knapp verfehlt ($p=0,083$).

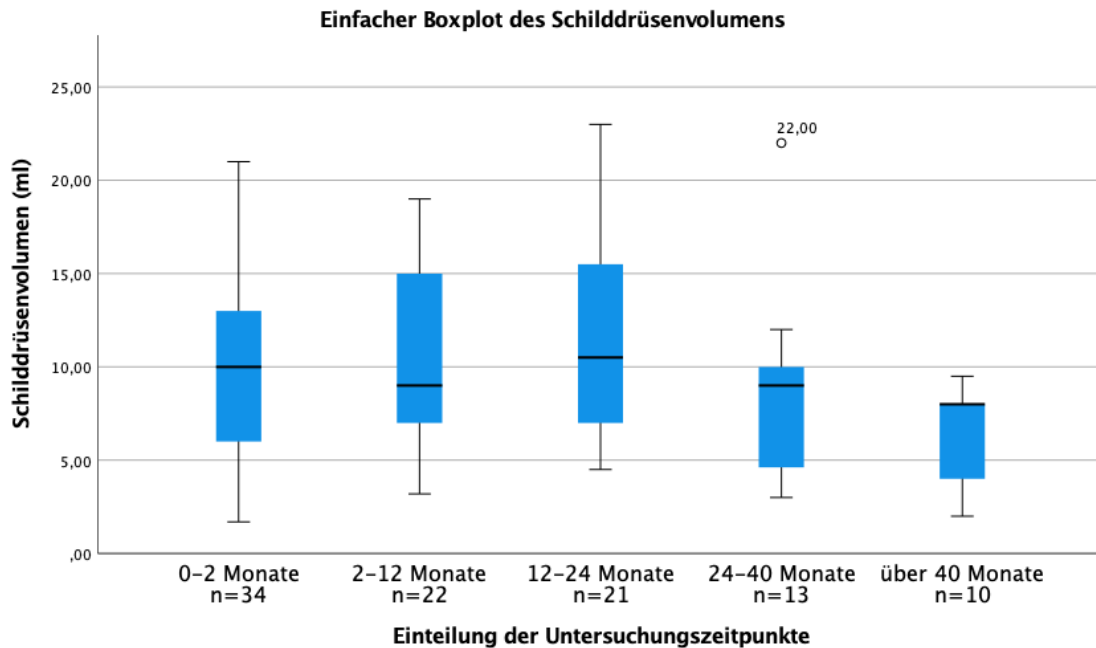


Abbildung 12: Gemessene Schilddrüsenvolumina in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur ersten Untersuchung

4.3.3 Änderung der Schilddrüsenfunktionslage

TSH

Der TSH-Wert konnte bei 31 Personen der Gruppe 2 zwischen der ersten und der letzten Untersuchung verglichen werden. Die Veränderung der Stoffwechsellage zwischen erster und letzter Untersuchung ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Schilddrüsenfunktionslage bei der ersten und letzten Untersuchung

			TSH					
			Unterhalb des Referenzwert		Innerhalb des Referenzwert		Oberhalb des Referenzwert	
			n	%	n	%	n	%
Erstuntersuchung der gesamten Gruppe 2			2	6,5	17	54,8	12	38,7
Abschlussuntersuchung der gesamten Gruppe 2			1	3,2	26	83,9	4	12,9
Erstuntersuchung	LT4	Nein	0	0,0	5	33,3	10	66,7
		Ja	2	12,5	12	75,0	2	12,5
Abschlussuntersuchung	LT4	Nein	0	0,0	3	60,0	2	40,0
		Ja	1	3,8	23	88,5	2	7,7

In Abbildung 13 sind die TSH-Werte zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Um zu überprüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Abnahme des TSH-Werts und der Länge des Beobachtungszeitraums gab, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman errechnet. Es fand sich ein statistisch hochsignifikanter ($p= 0,004$) Zusammenhang, der unter Berücksichtigung von Tabelle 14 durch die häufigere Einnahme einer LT4-Substitution bei späteren Untersuchungen erklärt werden kann.

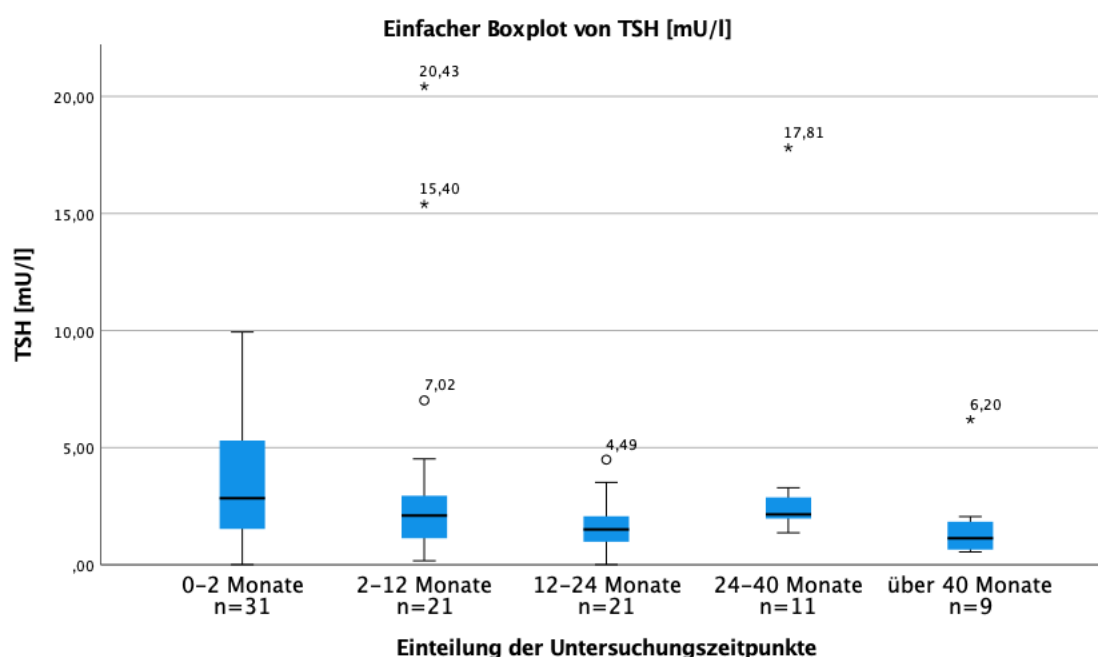


Abbildung 13: TSH-Werte während der Nachbeobachtung (zeitlicher Abstand zur ersten Untersuchung)

TPO-AK

Die TPO-AK-Konzentration konnte bei 19 Personen zwischen erster und letzter Untersuchung verglichen werden. Der Beobachtungszeitraum betrug dabei im Durchschnitt 30,23 Monate. Bei 8 Patienten (42,1%) nahm die TPO-AK-Konzentration ab, bei 11 Patienten (57,9%) zu. Eine deutliche Veränderung (mindestens um den Faktor 10 oder Abfall unter die Nachweisgrenze) konnte bei 4 Patienten beobachtet werden. Dabei ist bei einem Patienten die TPO-AK-Konzentration drastisch gesunken und bei drei Patienten deutlich gestiegen.

In Abbildung 14 sind die TPO-AK-Konzentrationen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Um zu überprüfen, ob es einen

Zusammenhang zwischen der Zeit (Untersuchungszeitraum) und der Veränderung der TPO-AK-Konzentration gab, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Es zeigte sich bei deutlich abnehmender Anzahl verwertbarer Bestimmungen kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,477$).

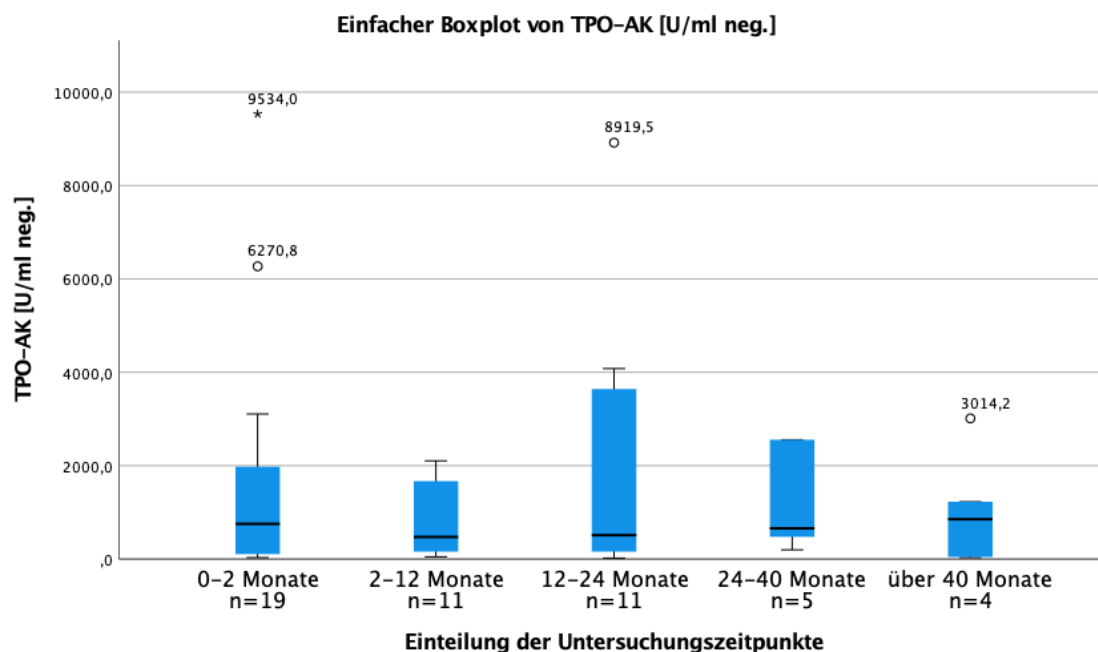


Abbildung 14: Verlauf der TPO-AK-Werte während der Nachbeobachtung

Änderung der Substitutionsdosis

Insgesamt erhielten bei der Erstuntersuchung 16 von 34 Patienten (47,1%) der Gruppe 2 keine Substitution. Der Substitutionsbedarf zwischen der ersten und letzten Untersuchung konnte bei allen Patienten verglichen werden. Bei 9 (26,5%) blieb die Substitution gleich, bei 5 (14,7%) wurde die Substitutionsdosis gesenkt und bei 20 (58,8%) angehoben bzw. eine Substitution begonnen. Bei der letzten Untersuchung erhielten nur noch 6 Patienten (17,6%) keine Substitution. In Abbildung 15 ist die Substitutionsdosis zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Um zu überprüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Zeit (Untersuchungszeitraum) und der Substitutionsdosis gab, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Das Ergebnis war bei abnehmender Anzahl eingeschlossener Ergebnisse hochsignifikant ($p<0,000$). Dies spricht dafür, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer der Substitutionsbedarf ansteigt.

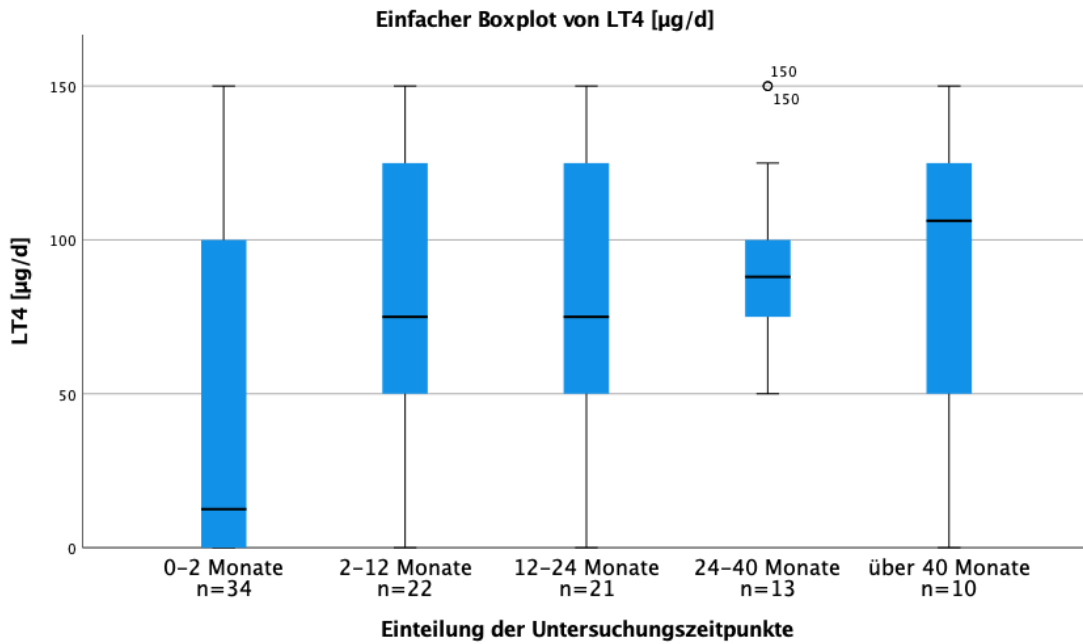


Abbildung 15: Höhe der Substitutionsdosis im Krankheitsverlauf

4.3.4 Zusammenhang zwischen dem sonographischen Befund und der Substitutionsdosis

Tabelle 15 stellt den Zusammenhang zwischen dem initialen Sonographiebefund und der späteren Änderung des Substitutionsbedarfs dar. Bei echoarmen, inhomogenen und septenreichen Schilddrüsenparenchym war gehäuft eine Steigerung der Substitutionsdosis erforderlich.

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen dem sonographischen Befundmuster bei der Erstuntersuchung und der Substitutionsdosis im Krankheitsverlauf

		Dosisenkung		Konstante Dosis		Dosissteigerung	
		n	%	n	%	n	%
Echogenität	ausgeprägt echoarm	0	0,0	3	37,5	5	26,3
	mäßig echoarm	3	60,0	2	25,0	13	68,4
	normal	2	40,0	3	37,5	1	5,3
Homogenität	normal	3	60,0	3	37,5	3	15,8
	kleine Veränderungen (1-2mm)	1	20,0	3	37,5	8	42,1

	ausgedehnte Veränderung (ab 3mm)	1	20,0	2	25,0	8	42,1
Volumen	normal	5	100,0	8	100,0	15	78,9
	erhöht	0	0,0	0	0,0	2	10,5
	verkleinert	0	0,0	0	0,0	2	10,5
Vaskularisierung	hypovaskularisiert	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	normal vaskularisiert	4	80,0	4	50,0	10	55,6
	hypervaskularisiert	1	20,0	4	50,0	8	44,4
Septen		0	0,0	1	12,5	5	26,3
Knoten		2	40,0	6	75,0	9	45,0

Um den Zusammenhang zwischen sonographischem Ausgangsbefund und der Substitutionsbedürftigkeit zu prüfen, wurden die typischen sonographischen Merkmale einer Autoimmunthyreoiditis mit der Substitutionsdosis verglichen. Die gehäufte Dosissteigerung bei Patienten mit typischen Merkmalen erwies sich dabei im Chi-Quadrat-Test als statistisch nicht signifikant.

Für das Schilddrüsenvolumen ergab sich im Falle einer Verkleinerung die Tendenz zur Zunahme der Substitutionsdosis, die jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant war ($p=0,384$; Daten nicht dargestellt).

4.4 Szintigraphie

Insgesamt wurde bei 51 der 138 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten (37%) eine szintigraphische Untersuchung durchgeführt. Sie diente mehrheitlich zur metabolischen Klassifizierung vorhandener Schilddrüsenknoten.

Bei 31 der 51 Patienten fand die Untersuchung ohne Schilddrüsenmedikation statt. Der Median des TcTU lag bei 1,3%, der maximale Wert bei 5,4% und der minimale Wert bei 0,15%. Das Schilddrüsenvolumen war bei 61,3% der Patienten normal, bei 25,8% vergrößert und bei 3,2% verkleinert. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Höhe der TcTU-Werte bei Patienten mit oder ohne nachgewiesener Autoimmunthyreoiditis. Es fällt auf, dass der TcTU bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis mehrheitlich oberhalb des Referenzbereichs lag.

Tabelle 16: TcTU-Werte der Patienten des Gesamtkollektivs

	TcTU erniedrigt		TcTU normal		TcTU erhöht	
	n	%	n	%	n	%

Alle Patienten	3,0	9,7	19,0	61,3	9,0	29,0
AIT	3,0	15,0	9,0	45,0	8,0	40,0
Ohne AIT	0	0,0	10	90,9	1	9,1

Um den Zusammenhang zwischen einer Autoimmunthyreoiditis und dem TcTU zu überprüfen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Die Korrelation zwischen Patienten mit diagnostizierter Autoimmunthyreoiditis und einem erhöhten TcTU verfehlte bei geringer Fallzahl knapp das Signifikanzniveau ($p=0,06$).

In der Tabelle 17 sind die die Absolutwerte des TcTU bei Patienten mit bzw. ohne Autoimmunthyreoiditis verglichen. Es zeigt sich, dass Patienten, die an einer Autoimmunthyreoiditis erkrankt sind, einen höheren TcTU haben. Auch diese Korrelation war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,784$).

Tabelle 17: TcTU-Werte bei Patienten mit bzw. ohne Autoimmunthyreoiditis

	TcTU			
	Mittelwert	Median	Max.	Min.
Alle Patienten	1,17	,89	5,40	,02
AIT	1,38	1,00	5,40	,02
ohne AIT	,94	,85	2,28	,10

4.4.1 TcTU und sonographisches Befundmuster

In Tabelle 18 ist der Zusammenhang zwischen dem TcTU und den sonographischen Merkmalen einer Autoimmunthyreoiditis dargestellt. Bei höheren TcTU-Werten ist ein inhomogeneres Schilddrüsenparenchym und vermehrtes Auftreten von intraepithelialen Septen zu beobachten.

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen den sonographischen Merkmalen einer Autoimmunthyreoiditis und dem TcTU

		TcTU erniedrigt n=3		TcTU normal n=18		TcTU erhöht n=9	
		n	%	n	%	n	%
Echogenität	ausgeprägt echoarm	0	0,0	1	5,6	2	22,2
	mäßig echoarm	3	100,0	10	55,6	5	55,6
	normal	0	0,0	7	38,9	2	22,2
Homogenität	normal	1	33,3	4	22,2	3	33,3

	kleine Veränderungen (1-2mm)	2	66,7	6	33,3	2	22,2
	ausgedehnte Veränderung (ab 3mm)	0	0,0	8	44,4	4	44,4
Volumen	normal	2	100,0	12	70,6	5	55,6
	erhöht	0	0,0	4	23,5	4	44,4
	verkleinert	0	0,0	1	5,9	0	0,0
Vaskularisierung	hypovaskularisiert	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	normal vaskularisiert	1	33,3	13	81,3	4	44,4
	hypervaskularisiert	2	66,7	3	18,8	5	55,6
Septen		0	0,0	1	5,6	3	37,5
Knoten		2	66,7	13	68,4	6	66,7

Um den Zusammenhang zwischen dem sonographischen Befundmuster und dem TcTU zu testen, wurden die verschiedenen sonographischen Merkmale mit den TcTU-Werten verglichen. Der Chi-Quadrat-Tests ergab hierbei keine statistisch signifikante Korrelation.

4.4.2 Zusammenhang zwischen TcTU und den TSH- bzw. TPO-AK Werten

In Tabelle 19 sind die TcTU-Werte den TSH- und TPO-AK Konzentrationen zum Zeitpunkt der Szintigraphie gegenübergestellt. Patienten mit einem erhöhten TcTU zeigen gehäuft eine Hypothyreose und eine erhöhte TPO-AK-Konzentration.

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen TSH, TPO-AK und TcTU

		TcTU erniedrigt		TcTU normal		TcTU erhöht	
		n	%	n	%	n	%
TSH	erniedrigt	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Normal	2	66,7	11	61,1	3	37,5
	erhöht	1	33,3	7	38,9	5	62,5
TPO	normal	1	33,3	10	55,6	2	25,0
	erhöht	2	66,7	8	44,4	6	75,0

Um den Zusammenhang zwischen erhöhtem TcTU und erhöhter TPO-AK-Konzentration bzw. Hypothyreose zu prüfen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Das Ergebnis war sowohl für TSH ($p=0,49$) als auch für TPO-AK ($p=0,322$) nicht signifikant.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Parameter mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis war die Echoarmut (Sensitivität: 89,8%, AUC: 0,897). Eine Kombination mehrerer sonomorphologischer Kriterien konnte keine Verbesserung des Vorhersagewertes erzielen. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zur Stoffwechsellage (TSH-Wert), TPO-AK-Konzentration, Substitutionsdosis und den klinischen Beschwerden. Der sonographische Ausgangsbefund veränderte sich bei Änderung des TSH-Wertes, der Substitutionsdosis oder der TPO-AK-Konzentration nicht. Es trat jedoch eine signifikante Steigerung der Substitutionsdosis und eine grenzwertige Abnahme des Schilddrüsenvolumens auf.

Bei den szintigraphischen Untersuchungen zeigte sich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen erhöhtem TcTU, hoher TPO-AK-Konzentration und hypothyreoter Stoffwechsellage.

5 Diskussion

5.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Sonographie hat bei der Diagnosestellung einer Autoimmunthyreoiditis einen erheblichen Stellenwert, der durch viele Arbeiten belegt ist. So liegt der Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis bei Caturegli et al die Kombination aus klinischen Beschwerden, dem Vorhandensein von Antikörpern gegen TPO und einem auffälligen sonographischen Befund (reduzierte Echogenität) zugrunde ⁶². Radetti et al nehmen eine Hashimoto-Thyreoiditis als gesichert an, wenn der Patient ein typisches sonographisches Befundmuster (echoarmes, inhomogenes Schilddrüsenparenchym) sowie TPO-AK aufweist ⁴⁴. Laut Erdogan et al müssen zur Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt werden: Schwellung der Schilddrüse (ohne eine andere Ursache wie bspw. Morbus Basedow), typischer Laborbefund (positive TPO-AK und/oder positive TG-AK und/oder lymphozytäre Infiltration und/oder Hypothyreose), verminderte Echogenität ⁷⁶.

In der vorgelegten Arbeit wurde das Auftreten und der Vorhersagewert verschiedener sonomorphologischer Befunde bei einem Kollektiv von Patienten mit vermuteter Autoimmunthyreoiditis geprüft. Diese wurde als gesichert angenommen, wenn zwei der drei nachfolgenden Kriterien erfüllt waren: diffuse Echoarmut des Schilddrüsengewebes, pathologischer Befund der TPO-AK und latente oder manifeste Hypothyreose. Da diese Diagnosekriterien weitgehend mit denen anderer Studien übereinstimmen, ist eine Vergleichbarkeit mit den Literaturdaten gegeben. Des Weiteren sollte analysiert werden, ob die sonographischen Befunde eine prognostische Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf, insbesondere den Substitutionsbedarf haben. Da der Wert der Schilddrüsenszintigraphie bei der Diagnostik der Autoimmunthyreoiditis unsicher ist, sollte überdies untersucht werden, ob die Höhe des TcTU eine Bedeutung für die Diagnosestellung oder die Beurteilung der Erkrankungsfloridität besitzt.

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, deren Kollektiv mit 138 Patienten dem ähnlicher Studien entspricht (Kapali et al untersuchten 28 Hashimoto Patienten über ein Jahr ⁶⁹, Ceylan et al verglichen die sonographischen Befunde von 40 Patienten mit erhöhten TPO-AK und 46

gesunden Patienten⁹⁹, Willms et al untersuchten 223 Patienten mit gesicherter Hashimoto-Thyreoiditis¹³⁵).

Das mediane Alter der Studienpopulation betrug 39 Jahre und lag damit im Bereich des publizierten Altersgipfels bei Hashimoto-Thyreoiditiden zwischen 30 und 50 Jahren¹⁸. Frauen waren entsprechend der bekannten Geschlechtsverteilung deutlich häufiger betroffen als Männer (8-10mal häufiger)¹⁶.

5.2 Sonographisches Befundmuster bei Autoimmunthyreoiditis

Gemäß histopathologischer Befunde kommt es bei der Autoimmunthyreoiditis durch eine Infiltration des Schilddrüsengewebes mit B- und T-Zellen zu einer Zerstörung der Schilddrüsenfollikel, durch die es zu einer Abnahme der Echogenität¹⁰⁵ und sekundär zur Freilegung der intraepithelialen Septen kommt^{71, 75, 99, 136-138}. In der eigenen Auswertung zeigten 77,6% der Patienten ein mäßig und 12,2% ein ausgeprägt echoarmes Schilddrüsengewebe. Demgegenüber fand sich bei 89,1% der Patienten ohne Autoimmunthyreoiditis ein normaler Befund. Echoreiche Septen ließen sich bei 22,9% der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis nachweisen, wobei dies insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Echoarmut der Fall war.

Schiemann et al untersuchten sonographisch 52 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis, bei denen die Diagnose anhand erniedrigter fT4-Werte (<10 pmol/l), erhöhter TSH-Werte (> 4,5 µU/ml) und erhöhter TPO- und TG-AK gestellt wurde. Die Beurteilung der Echogenität erfolgte durch Graustufenhistogrammanalyse und wurde mit den Befunden einer gesunden Kontrollgruppe (100 Personen) verglichen. Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis zeigten dabei eine signifikant geringere Echogenität des Schilddrüsengewebes. Zudem fanden sich bei 44% der Patienten auch echoreiche Septen⁷².

Bei der Auswertung der Homogenität der Gewebedarstellung ergab sich im eigenen Kollektiv bei 32,7% der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis eine geringe und bei 40,8% eine ausgeprägte Inhomogenität, während Patienten ohne Autoimmunthyreoiditis durchgehend ein homogenes Schilddrüsenparenchym aufwiesen.

Kapali et al verglichen sonographische Befunde von 31 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis (gesichert durch das Vorliegen eines der folgenden Kriterien: TPO-AK positiv, TG-AK positiv, positive Zytologie oder Histologie) mit einer gesunden Kontrollgruppe von 60 Personen. Die Homogenität des Schilddrüsengewebes wurde in normal oder grobkörnig unterteilt. Bei 18 der Patienten mit gesicherter Autoimmunthyreoiditis zeigte sich eine grobkörnige Gewebetextur, bei 13 ein Normalbefund ⁶⁹. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der eigenen Auswertung.

Mit Hilfe der Doppler-Sonographie wurde bei Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis (euthyreot, TPO-AK positiv, nicht substituiert) ein leicht bis stark hypervaskularisiertes Schilddrüsenparenchym festgestellt ⁹⁹, das insbesondere im frühen Krankheitsverlauf nachweisbar war ¹³⁹ und im mittleren bis längeren Krankheitsverlauf in eine Hypovaskularisierung überging ¹³⁵. In der eigenen Auswertung konnte bei 3% der Patienten eine Hypovaskularisierung, bei 67,4% eine normale und bei 25,6% eine Hypervaskularisierung festgestellt werden, während Patienten ohne Autoimmunthyreoiditis bei 4,2% eine Hypovaskularisierung, bei 83,3% eine normale und bei 12,5% eine Hypervaskularisierung aufwiesen. Die Vaskularisierung erlaubte somit keine Differenzierung der beiden Patientengruppen. Der Unterschied im Vergleich zu den Literaturdaten könnte u.a. durch eine variable Erkrankungsdauer zum Untersuchungszeitpunkt bedingt sein (Hypervaskularisierung im Frühstadium, Normalisierung im weiteren Verlauf).

Die Patienten mit und ohne Autoimmunthyreoiditis wiesen im untersuchten Kollektiv meist ein normales Schilddrüsenvolumen auf (83,7% bzw. 80,7%). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Ceylan et al ⁹⁹.

Die Entwicklung von Schilddrüsenknoten ist laut Erdogan et al. ⁷⁶ das häufigste Merkmal einer Hashimoto-Thyreoiditis. In der eigenen Auswertung zeigten sich diese bei 46,9% der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis und nur bei 22,8% der Patienten ohne Autoimmunthyreoiditis. Erdogan et al. stellten bei 60% von 769 untersuchten Patienten mit Autoimmunthyreoiditis knotige Veränderungen der Schilddrüse fest, darunter bei 2% ein papilläres Schilddrüsenkarzinom ⁷⁶.

Der Zusammenhang zwischen Autoimmunthyreoiditis und der Malignität der Schilddrüsenknoten wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während Carson et al nur bei 4% der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis Neoplasien feststellten ¹⁴⁰, berichten Ott et al eine Inzidenz von 23% ¹⁴¹. Kurukahvecioglu et al fanden bei 18% der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom histologisch eine Hashimoto-Thyreoiditis ¹⁴², Sclafani et al bei 8 von 48 Patienten mit histologisch gesicherter Autoimmunthyreoiditis ein Schilddrüsenkarzinom ¹⁴³. Im eigenen Kollektiv fanden sich bei 46,9% bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis Knoten, die bei Fehlen konkreter Malignitätshinweise keiner zytologischen bzw. histologischen Abklärung zugeführt wurden.

5.2.1 Diagnosegenauigkeit der Sonographie

Kapali et al fanden bei 88 untersuchten Patienten (28 mit und 60 ohne Hashimoto-Thyreoiditis) für das Merkmal Echoarmut einen positiven Vorhersagewert für das Vorliegen einer Thyreoiditis von 88% und einen negativen Vorhersagewert von 93%. Bei Hypervaskularisierung ergab sich ein positiver Vorhersagewert von 87% und ein negativer Vorhersagewert von 88% ⁶⁹. Auch bei der eigenen Auswertung erwies sich die Echoarmut als sensitivster Parameter (89,8%). Die höchste Spezifität besaß der Nachweis intraepithelialer Septen (100%), dementsprechend haben Septen mit 100% den höchsten positiven Vorhersagewert. Den höchsten negativen Vorhersagewert besitzt der fehlende Nachweis von Echoarmut mit 90,6%. Ceylan et al zeigten, dass die Kombination verschiedener sonographischer Merkmale die besten Vorhersagewerte lieferte (Sensitivität: 90%, Spezifität: 84,8%, PPV: 83,7%, NPV: 90,7%, AUC: 0,874) ⁹⁹. Dies konnte durch die Ergebnisse der eigenen Studie nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend erbrachte die eigene Auswertung ähnliche Vorhersagewerte wie die oben zitierten Studien. Der sensitivste Parameter war die Echoarmut (89,8%), die höchste Spezifität besitzt der Nachweis intraepithelialer Septen (100%). Somit ist anhand der Sonographie der Nachweis oder Ausschluss einer Autoimmunthyreoiditis mit hoher Sicherheit möglich. Es muss allerdings angemerkt werden, dass auch andere Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse wie der Morbus Basedow ein echoarmes Schilddrüsenparenchym aufweisen.

Patienten mit Morbus Basedow wurden für diese Auswertung jedoch bewusst ausgeschlossen. Pishdad et al untersuchten, ob anhand der Sonographie eine Unterscheidung zwischen Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis möglich ist. Sie verglichen hierzu 34 Patienten mit Morbus Basedow, 62 mit Hashimoto-Thyreoiditis und 52 gesunde Kontrollen hinsichtlich der Echogenität des Schilddrüsengewebes und konnten feststellen, dass anhand der Sonographie keine zuverlässige Unterscheidung beider Krankheiten möglich ist ¹⁴⁴. Somit kann die Sonographie nur bei zuvor ausgeschlossenen Morbus Basedow einen sicheren Nachweis/ Ausschluss einer Autoimmunthyreoiditis liefern.

5.3 Korrelation zwischen Sonographie und Laborwerten

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte Echogenität mit einer Hypothyreose ^{136, 137, 145} und zirkulierenden TPO-AK ^{71-73, 94, 104, 136, 146, 147} einhergeht. Dahingegen berichten Trimboli et al. ¹⁴⁸, dass Patienten mit normaler Echogenität und Homogenität des Schilddrüsengewebes in 85,4% der Fälle normale TSH-Werte und in 89,6% negative TPO-AK-Werte aufweisen. Sie untersuchten 48 Patienten und fanden auch nach 1 Jahr keine signifikanten Veränderungen der TSH- und TPO-AK-Werte ¹⁴⁹. Willms et al. beobachteten, dass Echoarmut, Gewebeinhomogenität und lymphozytäre Infiltration in einem signifikanten Zusammenhang mit dem TPO-AK-Wert standen. Für andere sonomorphologische Merkmale ließ sich dies nicht nachweisen ^{135, 150}. Vejbjerg et al untersuchten 4649 zufällig ausgewählte Personen und verglichen das Befundmuster der Schilddrüse mit den Laborwerten. Personen mit verminderter Echogenität hatten ein erhöhtes Risiko, TPO-AK positiv zu sein, und wiesen gehäuft höhere TSH-Werte auf. Des Weiteren zeigten Personen mit ausgeprägter Echoarmut einen höheren TSH-Durchschnittswert als Personen mit mäßiger Echoarmut. Personen mit erhöhten TSH-Werten zeigten auch vermehrt Inhomogenitäten des Gewebes.

Auch bei der eigenen Auswertung fanden sich bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis tendenziell häufiger Echoarmut, Inhomogenität, gesteigerte Vaskularisierung und Anwesenheit von Septen. Unter den hypothyreoten Patienten zeigten 21,1% eine ausgeprägte Echoarmut, 52,6% ausgedehnte Inhomogenitäten, 35,3% ein hypervaskularisiertes

Schilddrüsenparenchym und 36,8% intraepitheliale Septen. Eine Korrelation zwischen dem sonographischen Befundmuster und den TSH-Werten konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Da 53,1% der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis bereits substituiert waren, ist der fehlenden Zusammenhang erklärlich.

5.4 Sonographischer Befund und körperliche Beschwerden

Die klinischen Beschwerden einer Hashimoto-Thyreoiditis sind sehr unterschiedlich ⁸. Man unterscheidet dabei zwischen Lokalbeschwerden, die durch Kompressionen der Trachea bei einer Struma ⁶² entstehen, und systemischen Beschwerden, die durch den Funktionsverlust des Gewebes zustande kommen. Im klinischen Verlauf zeigt sich in 5% der Fälle initial eine transiente Hyperthyreose, die durch die Freisetzung der schon gebildeten Schilddrüsenhormone bei der Zerstörung der Schilddrüsenfollikel bedingt ist. Über eine euthyreote Phase kommt es bei 8-17% der Patienten zu einer latenten und schließlich bei 12% der Fälle zu einer manifesten Hypothyreose ⁴⁵. Ca. 75% der Patienten sind bei der Diagnosestellung euthyreot ⁶². Im eigenen Kollektiv wiesen 14,6% der Patienten eine Hyperthyreose, 45,8% eine Euthyreose und 39,6% eine Hypothyreose auf. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen den klinischen Beschwerden und der Stoffwechsellage sowie dem sonographischen Befundmuster. Dies kann zum einen durch die z.T. bereits erfolgte Hormonsubstitution und zum anderen auf die erhebliche Variabilität der subjektiven Beschwerdewahrnehmung bedingt sein.

5.5 Sonographie, Laborwerte und Substitution im Krankheitsverlauf

Chou et al. ¹⁵¹ untersuchte 116 Patienten mit zytologisch bzw. histologisch gesicherter Autoimmunthyreoiditis. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 68,8 Monaten blieb bei 95,5% (n=21) die anfängliche Hypothyreose bestehen, 4,5% (n=1) wurden euthyreot. Eine Substitution wurde erst bei manifester Hypothyreose eingeleitet. Bei 83,8% (n=31) der Patienten blieb die anfängliche Euthyreose bestehen, 16,2% (n=6) wurden hypothyreot. Demgegenüber blieb bei initialer Hyperthyreose (insgesamt 57 Patienten) diese nur bei 21,1% (n=12) bestehen, 70,2% (n=40) wurden euthyreot und 8,7% (n=5)

hypothyreot. Sato et al.¹⁵⁰ untersuchten 74 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis und euthyreoter Stoffwechsellage. Bei der Nachuntersuchung nach 10 Jahren waren 66,2% der Patienten weiterhin euthyreot, 27% hypothyreot und 6,8% hyperthyreot, darunter vier Patienten mit einem Morbus Basedow.

Im eigenen Kollektiv konnte der TSH-Wert bei 31 Personen mit Autoimmunthyreoiditis im Krankheitsverlauf verfolgt werden. Von ihnen waren 16 anfangs nicht substituiert. Bei der Erstuntersuchung zeigten zwei Patienten (6,5%) eine hyperthyreote, 16 Patienten (51,6%) eine euthyreote und 13 Patienten (41,9%) eine hypothyreote Stoffwechsellage. Von den anfangs hyperthyreoten Patienten wurden alle euthyreot. Von den anfangs euthyreoten blieben 81,3% euthyreot und 18,8% wurden hypothyreot. Von den anfangs hypothyreoten Patienten blieben 7,7% hypothyreot, 84,6% wurden euthyreot und 7,7% hyperthyreot. Im Gegensatz zu den zitierten Studien waren im eigenen Kollektiv die überwiegende Mehrzahl der Patienten am Ende der Beobachtungszeit euthyreot. Dies ist auf die eingeleitete Hormonsubstitution zurückzuführen, die bei 60,6% im Krankheitsverlauf TSH-adaptiert gesteigert wurde. Ein Zusammenhang zwischen dem initialen Sonographiebefund und einer Änderung der Stoffwechsellage konnte daher nicht festgestellt werden. Dies gilt auch für eine Änderung der TPO-AK-Konzentration.

Schmidt et al untersuchten 38 Patienten mit gesicherter Autoimmunthyreoiditis auf den Zusammenhang zwischen der TPO-AK-Konzentration und der Substitution mit Levothyroxin. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 50 Monate. Die TPO-AK-Konzentration sank nach drei Monaten um 8%, nach einem Jahr um 45% und nach fünf Jahren um 70%¹⁵². Mariotte et al untersuchten 77 hypothyreote und 21 euthyreote Patienten mit Autoimmunthyreoiditis und beobachteten bei 15 Patienten nach 12-18 Monaten eine signifikante Reduktion der TPO-AK-Konzentration¹⁵³. Romaldini et al konnten bei 10 Patienten nach sechs Monaten eine Reduktion der TPO-AK um 78% feststellen, die mit einer Reduktion des Schilddrüsenvolumens um 81% verbunden war¹⁵⁴. Im eigenen Kollektiv sank im Einklang mit den oben zitierten Studien bei 42,1% der auswertbaren Patienten die TPO-AK-Konzentration.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem initialen Sonographiebefund und der Änderung des Substitutionsbedarfs konnte nicht nachgewiesen werden. Bei echoarmen, inhomogenen Schilddrüsenparenchym mit echoreichen Septen war jedoch eine Tendenz zur Zunahme der Substitutionsdosis zu erkennen. Diese dürfte auf die dem sonographischen Befund entsprechende starke Destruktion der Schilddrüsenfollikel zurückzuführen sein.

5.6 Szintigraphische Befunde

Der szintigraphische Befund kann bei Vorliegen einer Hashimoto-Thyreoiditis eine breite Palette von Schilddrüsenerkrankungen nachahmen. Ramtoola et al untersuchten 32 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis. Der häufigste szintigraphische Befund war ein erhöhtes TcTU (bei 41% der Patienten) ¹⁵⁵. Auch Wang et al. ¹⁵⁶ fanden bei 52 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis eine erhöhte Technetium-Aufnahme, die in den meisten Fällen mit einer Hypothyreose korrelierte. Laut Feldkamp et al. ¹⁶ zeigt die Szintigraphie bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis demgegenüber eine verminderte ^{99m}Tc-Speicherung in der Schilddrüse.

Im eigenen Kollektiv fanden sich 31 szintigraphische Untersuchungen, die ohne Substitution erfolgt waren. Der Median des TcTU lag mit 1,3% im Normbereich. Bei den Patienten mit gesicherter Autoimmunthyreoiditis fand sich wesentlich häufiger (46,7%) ein erhöhter TcTU als bei Patienten ohne Autoimmunthyreoiditis (11,1%) passend zu Ergebnissen von Ramtoola und Wang. Es wurde weiterhin untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen TcTU und der Hormonlage bzw. dem sonographischen Befund existiert. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit erhöhtem TcTU häufiger eine Hypothyreose und pathologische TPO-AK-Konzentrationen vorliegen. Bei 62,5% der Patienten mit erhöhtem TcTU war der TSH-Wert erhöht, bei 75% der Patienten die TPO-AK-Konzentration. Auch in der Studie von Wang et al hatten 21 von 27 Patienten mit erhöhtem TcTU eine Hypothyreose. Pathophysiologisch ist anzunehmen, dass es durch die im Rahmen der Thyreoiditis auftretende Zerstörung der Schilddrüsenfollikel zu einer verringerten Schilddrüsenhormonsynthese mit Anstieg des TSH-Werts kommt. Dieser induziert eine gesteigerte Iod- und damit auch ^{99m}Tc-Aufnahme über den Natrium-Iodid-Symporter der Thyreozyten. Dies setzt allerdings voraus, dass

noch in ausreichender Anzahl funktionsfähige Thyreozyten vorhanden sind, d.h. keine höhergradige Destruktion des Schilddrüsengewebes stattgefunden hat. In diesem Fall muss auch die Möglichkeit einer späteren Regeneration des Gewebes mit Normalisierung der Schilddrüsenfunktion in Betracht gezogen werden. Wang et al, Okamura et al und Yoshinari et al konnten in ihren Studien zeigen, dass Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage und erhöhtem TcTU bzw. erhöhter I-131 Aufnahme eine größere Tendenz zur Regeneration der Schilddrüsenfunktion aufwiesen ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

Interessanterweise ließ sich zwischen dem sonographischen Befund und dem TcTU kein Zusammenhang erkennen. Bei erhöhtem TcTU kam es nicht zum vermehrten Auftreten typischer Merkmale einer Autoimmunthyreoiditis im Vergleich zu Patienten mit normalem oder verringertem TcTU. Alle Gruppen zeigten gehäuft eine verringerte Echogenität. Der erhöhte TcTU ist somit als physiologische Antwort auf die erhöhte TSH-Konzentration im Blut aufzufassen und tritt nur dann nicht ein, wenn durch eine Follikeldestruktion die Zahl noch funktionsfähiger Thyreozyten unter ein kritisches Maß gesunken ist (s.o.).

5.7 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektiv angelegte Studie. Etwaige Kausalzusammenhänge können zwar erkannt und dargestellt, jedoch nicht endgültig bewiesen werden. Die Daten sind nicht bei allen Patienten vollständig, und die Untersuchungszeitpunkte sowie die Anzahl der Untersuchungen pro Patient nicht einheitlich. Überdies wurden die Untersuchungen zum Teil mit unterschiedlichen Geräten (Sonographie, Laboren) durchgeführt, so dass ihre Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind.

Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit vermuteter bzw. gesicherter Hashimoto-Thyreoiditis. Sie zeigten somit bei ihrer Erstvorstellung ähnliche Symptomkonstellationen, eine echte Kontrollgruppe existierte nicht.

Zur definitiven Diagnosestellung wurden keine zytologischen Untersuchungen durchgeführt. Da die verwendeten Diagnosekriterien mit einem Teil der untersuchten Merkmale übereinstimmen, ist es nicht verwunderlich, dass diese auch nahezu obligat nachweisbar waren.

Die Auswertung der sonographischen und szintigraphischen Bilddaten erfolgte durch einen zwar angeleiteten, jedoch unerfahrenen Untersucher. Eine Überprüfung der Reproduzierbarkeit der erhobenen Befunde erfolgte nicht.

5.8 Schlussfolgerung

Der sonographische Befund einer generalisierten Echoarmut besitzt unter den verglichenen Untersuchungsverfahren die größte Aussagekraft für den Nachweis bzw. Ausschluss einer Autoimmunthyreoiditis. Bei ausgeschlossenen Morbus Basedow beträgt seine Sensitivität 89,8% und die Spezifität: 88,9%, sodass eine Sonographie obligat bei Verdacht auf Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis erfolgen sollte. Demgegenüber besteht kein sicherer Zusammenhang zwischen dem sonographischen Befund und der Stoffwechsellage, der TPO-AK-Konzentration oder den klinischen Beschwerden, so dass ihm keine prognostische Bedeutung zukommt und in jedem Fall eine TSH-Bestimmung zum Nachweis bzw. Ausschluss einer substitutionsbedürftigen Hypothyreose erforderlich ist. Die Notwendigkeit einer TPO-AK Bestimmung erscheint aufgrund der vorgelegten Daten nicht zwingend gegeben. Dies gilt auch für die Schilddrüsenszintigraphie, für die lediglich bei Vorliegen sonographisch suspekter bzw. unklarer Knoten eine Indikation zu diskutieren ist.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorgelegten Arbeit war es zu prüfen, ob bei Patienten mit vermuteter Autoimmunthyreoiditis durch die Sonographie eine Sicherung der Diagnose möglich ist. Außerdem sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem sonographischen Befund und der aktuellen Stoffwechsellage, dem TPO-AK-Spiegel oder der klinischen Symptomatik besteht, ob der Befund eine Prognose des weiteren Verlaufs zulässt und ob die Schilddrüsenszintigraphie eine Beurteilung der Erkrankungsfloridität erlaubt.

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 138 Patienten in die Auswertung einbezogen. Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Gruppen (1: vermutete Autoimmunthyreoiditis; 2: gesicherte Autoimmunthyreoiditis und ≥ 2 Kontrolluntersuchungen) unterteilt. Eine Autoimmunthyreoiditis galt als gesichert, wenn zwei der drei nachfolgenden Kriterien erfüllt waren: diffuse Echoarmut des Schilddrüsengewebes, erhöhter TPO-AK-Spiegel, latente oder manifeste Hypothyreose.

Die sonographischen Merkmale Echoarmut, Inhomogenität, intraepitheliale Septen und Schilddrüsenknoten waren bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis signifikant gehäuft. Das sensitivste Kennzeichen war die Echoarmut (89,8%, AUC: 0,897), der spezifischste Parameter die Anwesenheit von intraepithelialen Septen. Durch eine Kombination mehrerer Kriterien konnte keine Verbesserung der diagnostischen Vorhersagewerte erzielt werden. Ein Zusammenhang zwischen dem sonographischen Befund und der Stoffwechsellage, der TPO-AK-Konzentration und den klinischen Beschwerden zeigte sich nicht, ebenso auch nicht mit dem weiteren Krankheitsverlauf oder der Notwendigkeit bzw. Dosis einer L-Thyroxin-Substitution. Der TcTU war gehäuft erhöht, insbesondere bei erhöhter TPO-AK-Konzentration und/oder Hypothyreose.

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung besitzt somit bei ausgeschlossenem M. Basedow eine hohe Sensitivität und Spezifität für den Nachweis einer Autoimmunthyreoiditis. Ihren Befunden kommt jedoch keine prognostische Bedeutung zu. Der Einsatz der Szintigraphie sollte ausgewählten Fällen (z.B. unklare Knoten) vorbehalten bleiben.

7 Literaturverzeichnis

1. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. Oct 2012;42(2):252-65. doi:10.1007/s12020-012-9703-2
2. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*. 4// 2014;13(4–5):391-397. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
3. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014;18(23):3611-8.
4. Hay ID. Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clin Proc*. Dec 1985;60(12):836-43. doi:10.1016/s0025-6196(12)64789-2
5. Sakiyama R. Thyroiditis: a clinical review. *American family physician*. Sep 15 1993;48(4):615-21.
6. Heufelder AE, Hofbauer LC. Die Thyreoiditiden: Aktueller Stand der Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*. February 27, 1998 1998;95(9):466-.
7. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. Autoimmune diseases of the thyroid gland. *Der Internist*. Jan 2017;58(1):47-58. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. doi:10.1007/s00108-016-0171-2
8. Auinger, Bauer, Baumgartner ea. Autoimmunthyreoiditis (chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis, Hashimoto Thyreoiditis). *Schilddrüsenskonsens Wien-Niederösterreich, organisiert von der Fachgruppe Nuklearmedizin, Wien und NÖ*.
9. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Hashimoto K. Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto. *Endocrine journal*. Aug 2002;49(4):393-7.
10. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Vaughan Hudson R. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *The Lancet*. 1956/10/20 1956;268(6947):820-821. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(56\)92249-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(56)92249-8)
11. Leese GP, Flynn RV, Jung RT, Macdonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clinical endocrinology*. Feb 2008;68(2):311-6. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03051.x
12. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clinical endocrinology*. Nov 2008;69(5):687-96. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x
13. Lee HS, Hwang JS. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Sep 2014;27(9-10):807-12. doi:10.1515/jpem-2013-0373

14. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. Dec 2003;1 Suppl 2:205-11; discussion 211.
15. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. Jul 11 1996;335(2):99-107. doi:10.1056/nejm1996071113350206
16. Feldkamp J. Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. Dec 2009;134(49):2504-9. Autoimmunthyreoiditis: Diagnostik und Therapie. doi:10.1055/s-0029-1243053
17. Friedrich N, Schwarz S, Thonack J, John U, Wallaschofski H, Volzke H. Association between parity and autoimmune thyroiditis in a general female population. *Autoimmunity*. Mar 2008;41(2):174-80. doi:10.1080/08916930701777629
18. Fink H, Hintze G. Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): current diagnostics and therapy. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*. Jul 2010;105(7):485-93. Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis): aktuelle diagnostik und therapie. doi:10.1007/s00063-010-1082-y
19. Brendel L. Sonographische Untersuchung der Schilddrüse in Korrelation mit endokrinologischen Befunden bei Kindern mit Hashimoto-Thyreoiditis. Eberhard Karls Universität Tübingen; 2015.
20. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of autoimmune diseases*. Mar 11 2005;2(1):1. doi:10.1186/1740-2557-2-1
21. Tomer Y. Genetic dissection of familial autoimmune thyroid diseases using whole genome screening. *Autoimmun Rev*. Aug 2002;1(4):198-204.
22. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine reviews*. Oct 2003;24(5):694-717. doi:10.1210/er.2002-0030
23. Cai T, Li J, An X, et al. Polymorphisms in MIR499A and MIR125A gene are associated with autoimmune thyroid diseases. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1/15/ 2017;440:106-115. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2016.11.017>
24. Phillips DI, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B. Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. May 2002;12(5):377-80. doi:10.1089/105072502760043440
25. Ringold DA, Nicoloff JT, Kesler M, Davis H, Hamilton A, Mack T. Further evidence for a strong genetic influence on the development of autoimmune thyroid disease: the California twin study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Aug 2002;12(8):647-53. doi:10.1089/105072502760258613
26. Jorgensen KT, Rostgaard K, Bache I, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis and rheumatism*. Mar 2010;62(3):658-66. doi:10.1002/art.27270
27. Mine H, Kawai H, Yokoi K, Akaike M, Saito S. High frequencies of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection and presence of HTLV-II proviral DNA in blood donors with anti-thyroid antibodies. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. Aug 1996;74(8):471-7.

28. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocrine reviews*. Feb 1993;14(1):107-20. doi:10.1210/edrv-14-1-107
29. Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Takayama H, Mori M. HLA antigens in patients with interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. May 1999;30(5):794-800.
30. Murakami M, Kakizaki S, Takayama H, Takagi H, Mori M. Autoimmune thyroid disease induced by interferon therapy. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. Aug 1999;57(8):1779-83.
31. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Apr 2006;43(4):661-72. doi:10.1002/hep.21146
32. Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*. Sep 12 2006;2:23. doi:10.1186/1745-0179-2-23
33. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. Dec 2001;21(6):594-8.
34. Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Sep-Oct 2006;10(5):269-78.
35. Jurczynska J, Zieleniewski W. Clinical implications of occurrence of antithyroid antibodies in pregnant women and in the postpartum period. *Przegląd lekarski*. 2004;61(8):864-7. Kliniczne implikacje występowania przeciwciał przeciwarczycowych u kobiet w ciąży i w okresie poporodowym.
36. Allen EM, Appel MC, Braverman LE. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetes-prone BB/W rat. *Endocrinology*. May 1986;118(5):1977-81. doi:10.1210/endo-118-5-1977
37. Rasooly L, Burek CL, Rose NR. Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4 mice. *Clinical immunology and immunopathology*. Dec 1996;81(3):287-92.
38. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmunity Reviews*. 2002;1(1-2):97-103. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1568-9972\(01\)00016-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1568-9972(01)00016-7)
39. Rose NR, Saboori AM, Rasooly L, Burek CL. The role of iodine in autoimmune thyroiditis. *Critical reviews in immunology*. 1997;17(5-6):511-7.
40. Rink T, Schroth HJ, Holle LH, Garth H. Effect of iodine and thyroid hormones in the induction and therapy of Hashimoto's thyroiditis. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 1999;38(5):144-9. Effekte von Iodid und Schilddrüsenhormonen bei der Induktion und Therapie einer Thyreoiditis Hashimoto.
41. Böcker W. *Pathologie*. 5 ed. Urban & Fischer; 2012:1092.
42. A Sheu S-Y, A Schmid KW. Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen. *Der Pathologe*. 2003;V 24:P 339-347.
43. Thomas C. *Spezielle Pathologie*. 1 ed. Stuttgart: Schattauer. 1996.

44. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine development*. 2014;26:158-70. doi:10.1159/000363162
45. Rosca A, Dumitrascu V, Grecu D, Zosin I, David M. Clinical and Immunological Aspects in Hashimoto's Thyroiditis. *EJIFCC*. 2003;14(3):117-123.
46. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Archives of internal medicine*. Apr 1990;150(4):785-7.
47. Ladenson P, Wilson M, Gardin J, et al. Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in an elderly population. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1994;4(suppl 1):18.
48. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clinical endocrinology*. Dec 1977;7(6):481-93. doi:10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x
49. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Malle O, Steinberger E, Trummer C. Hypothyreose: Guidelines, neue Erkenntnisse und klinische Praxis. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2020/09/01 2020;13(3):88-95. doi:10.1007/s41969-020-00114-9
50. Blank W, Braun B. Sonografie der Schilddrüse - Teil 2: Schilddrüsenentzündungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Interventionen. Sonography of the Thyroid - Part 2: Thyroid Inflammation, Impairment of Thyroid Function and Interventions. *Ultraschall Med. //* 18.04.2008 2008;29(02):128-155.
51. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens, Greece)*. Jan-Mar 2013;12(1):12-8.
52. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *The Lancet*. 3/6/ 2004;363(9411):793-803. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15696-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15696-1)
53. Franklyn JA. Hypothyroidism. *Medicine*. 8// 2009;37(8):426-429. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.05.002>
54. Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management. *Annals of internal medicine*. Oct 1978;89(4):519-27.
55. Lin CT, Liu CJ, Lin TK, Chen CW, Chen BC, Lin CL. Myxedema associated with cardiac tamponade. *Japanese heart journal*. May 2003;44(3):447-50.
56. Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, Chernow B, Sahn SA. Hypothyroidism and Pleural Effusions. *Chest*. 11// 1990;98(5):1130-1132. doi:<http://dx.doi.org/10.1378/chest.98.5.1130>
57. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Oct 1998;8(10):951-6. doi:10.1089/thy.1998.8.951
58. Sait Gonen M, Kisakol G, Savas Cilli A, et al. Assessment of anxiety in subclinical thyroid disorders. *Endocrine journal*. Jun 2004;51(3):311-5.
59. Heinrich TW, Grahm G. Hypothyroidism Presenting as Psychosis: Myxedema Madness Revisited. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. Dec 2003;5(6):260-266.

60. Price TR, Netsky MG. Myxedema and ataxia. Cerebellar alterations and "neural myxedema bodies". *Neurology*. Oct 1966;16(10):957-62.
61. Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema coma. A form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. Jun 1993;22(2):279-90.
62. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. Apr-May 2014;13(4-5):391-7. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.007
63. Schott M, Scherbaum WA. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Dtsch Arztebl International*. 2006;103(45):A-3023.
64. Vitti P, Lampis M, Piga M, et al. Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. Jul-Aug 1994;22(6):375-9.
65. Chen CR, Hamidi S, Braley-Mullen H, et al. Antibodies to thyroid peroxidase arise spontaneously with age in NOD.H-2h4 mice and appear after thyroglobulin antibodies. *Endocrinology*. Sep 2010;151(9):4583-93. doi:10.1210/en.2010-0321
66. Hutfless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Sep 2011;96(9):E1466-71. doi:10.1210/jc.2011-0228
67. Carlé A, Laurberg P, Knudsen N, et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity*. Sep 2006;39(6):497-503. doi:10.1080/08916930600907913
68. Blum M, Passalacqua AM, Sackler JP, Pudlowski R. Thyroid echography of subacute thyroiditis. *Radiology*. Dec 1977;125(3):795-8. doi:10.1148/125.3.795
69. Kapali A, Beerappa J, Raghuram P, Bangar R. Diagnostic accuracy of ultrasound imaging in Hashimoto thyroiditis. Original Article. *Thyroid Research and Practice*. January 1, 2017 2017;14(1):28-31. doi:10.4103/0973-0354.200567
70. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, et al. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno". *AJR American journal of roentgenology*. Apr 1988;150(4):781-4. doi:10.2214/ajr.150.4.781
71. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Mar 2000;10(3):251-9. doi:10.1089/thy.2000.10.251
72. Schiemann U, Avenhaus W, Konturek JW, Gellner R, Hengst K, Gross M. Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Med Sci Monit*. Apr 2003;9(4):Mt13-7.
73. Mazziotti G, Sorvillo F, Iorio S, et al. Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*. Aug 2003;59(2):223-9.

74. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, et al. Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol*. Jul 2010;195(1):208-15. doi:10.2214/ajr.09.2459
75. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med*. Dec 1996;15(12):813-9. doi:10.7863/jum.1996.15.12.813
76. Erdogan M, Erdem N, Cetinkalp S, et al. Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey. *Endocrine*. Dec 2009;36(3):486-90. doi:10.1007/s12020-009-9258-z
77. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2// 2017;96:1-9. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.002>
78. Díez JJ, Iglesias P. Diagnosis of nodular thyroid disease: An update. *Medicina Clínica (English Edition)*. 1/15/ 2016;146(2):86-91. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2015.07.002>
79. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. Dec 2005;237(3):794-800. doi:10.1148/radiol.2373050220
80. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. Dec 2008;22(6):901-11. doi:10.1016/j.beem.2008.09.019
81. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. May-Jun 2007;27(3):847-60; discussion 861-5. doi:10.1148/rg.273065038
82. Yamamoto H, Kitaoka M. Thyroid ultrasonography-considerations and progress in routine diagnostic examinations. *Rinsho byori The Japanese journal of clinical pathology*. Jan 2014;62(1):67-74.
83. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. May 2002;87(5):1941-6. doi:10.1210/jcem.87.5.8504
84. Kim DW, Park AW, Lee EJ, et al. Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules Smaller Than 5 mm in the Maximum Diameter: Assessment of Efficacy and Pathological Findings. *Korean Journal of Radiology*. Sep-Oct08/25 10/09/received 03/17/accepted 2009;10(5):435-440. doi:10.3348/kjr.2009.10.5.435
85. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head & neck*. Jul 2002;24(7):651-5. doi:10.1002/hed.10115
86. Kim SJ, Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Yoo HS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in nonpalpable thyroid nodules: is it useful in infracentimetric nodules? *Yonsei medical journal*. Aug 30 2003;44(4):635-40. doi:10.3349/ymj.2003.44.4.635
87. Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer

- in thyroid nodules? *Journal of endocrinological investigation*. Jan 2002;25(1):39-43.
88. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. Oct 2003;22(10):1027-31.
89. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Nov 2004;14(11):953-8. doi:10.1089/thy.2004.14.953
90. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. Nov 2004;23(11):1455-64.
91. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. May 2009;94(5):1748-51. doi:10.1210/jc.2008-1724
92. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. Sep 2011;260(3):892-9. doi:10.1148/radiol.11110206
93. Migda B, Migda M, Migda MS, Slapa RZ. Use of the Kwak Thyroid Image Reporting and Data System (K-TIRADS) in differential diagnosis of thyroid nodules: systematic review and meta-analysis. *European radiology*. Jan 2 2018;doi:10.1007/s00330-017-5230-0
94. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid*. Aug 2002;12(8):725-31. doi:10.1089/105072502760258712
95. Yamashiro I, Saito OdC, Chammas MC, Cerri GG. Achados ultrasonográficos na tireoidite. *Radiologia Brasileira*. 2007;40:75-79.
96. Sarikaya B, Demirbilek H, Akata D, Kandemir N. The role of the resistive index in Hashimoto's thyroiditis: a sonographic pilot study in children. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. Nov 2012;67(11):1253-7.
97. Onoda N, Kato Y, Seki T, et al. Increased thyroid blood flow in the hypoechoic lesions in patients with recurrent, painful Hashimoto's thyroiditis at the time of acute exacerbation. *Endocrine journal*. 2009;56(1):65-72.
98. Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology*. Jan 2002;143(1):247-53. doi:10.1210/endo.143.1.8563
99. Ceylan I, Yener S, Bayraktar F, Secil M. Roles of ultrasound and power Doppler ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker-positive euthyroid subjects. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 04/10/received 07/17/accepted 2014;4(4):232-238. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2014.07.13

100. Meller J, Becker W. Scintigraphic evaluation of functional thyroidal autonomy. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 1998;106 Suppl 4:S45-51. doi:10.1055/s-0029-1212056
101. Charkes ND. Graves' disease with functioning nodules (Marine-Lenhart syndrome). *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Dec 1972;13(12):885-92.
102. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *The British journal of surgery*. Aug 2000;87(8):1111-3. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01504.x
103. Weetman AP. Grave's disease 1835-2002. *Horm Res*. 2003;59 Suppl 1:114-8. doi:10.1159/000067837
104. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, Scriba PC. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta endocrinologica*. Jul 1989;121(1):129-35.
105. Nordmeyer JP, Shafeh TA, Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta endocrinologica*. Mar 1990;122(3):391-5.
106. Franklyn JA, Wilkins MR, Wilkinson R, Ramsden DB, Sheppard MC. The effect of propranolol on circulating thyroid hormone measurements in thyrotoxic and euthyroid subjects. *Acta endocrinologica*. Mar 1985;108(3):351-5.
107. Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Summer 1991;1(3):273-7. doi:10.1089/thy.1991.1.273
108. Perrild H, Hansen JM, Skovsted L, Christensen LK. Different effects of propranolol, alprenolol, sotalol, atenolol and metoprolol on serum T3 and serum rT3 in hyperthyroidism. *Clinical endocrinology*. Feb 1983;18(2):139-42.
109. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Hormone research*. 2001;56 Suppl 1:74-81.
110. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, et al. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. Jun 2005;52(3):337-43. doi:10.1507/endocrj.52.337
111. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama*. Jan 14 2004;291(2):228-38. doi:10.1001/jama.291.2.228
112. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. Apr 2003;148(4):389-93.
113. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 2002;87(4):1687-91. doi:10.1210/jcem.87.4.8421
114. Grünwald F. DK. *Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen*. 2 ed. Lehmanns Media; 2014.

115. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Feb 2013;23(2):142-50. doi:10.1089/thy.2012.0554
116. Pujol-Borrell R, Giménez-Barcons M, Marín-Sánchez A, Colobran R. Genetics of Graves' Disease: Special Focus on the Role of TSHR Gene. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. Sep 2015;47(10):753-66. doi:10.1055/s-0035-1559646
117. Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathology international*. Sep 2009;59(9):636-41. doi:10.1111/j.1440-1827.2009.02419.x
118. Gosi SKY, Nguyen M, Garla VV. Riedel Thyroiditis. *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
119. Agaimy A, Ihrler S. Immunglobulin-G4(IgG4)-assoziierte Erkrankung. *Der Pathologe*. 2014/03/01 2014;35(2):152-159. doi:10.1007/s00292-013-1848-0
120. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(6):539-551. doi:10.1056/NEJMra1104650
121. Ceylan I, Yener S, Bayraktar F, Secil M. Roles of ultrasound and power Doppler ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker-positive euthyroid subjects. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. Aug 2014;4(4):232-8. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2014.07.13
122. Sostre S, Reyes MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. Feb 1991;14(2):115-21. doi:10.1007/bf03350281
123. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clinical endocrinology*. Mar 1987;26(3):273-80.
124. Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P. Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. Jul 8 1988;113(27):1109-12. Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse. doi:10.1055/s-2008-1067777
125. Gutekunst R, Smolarek H, Wachter W, Scriba PC. Goiter epidemiology. IV. Thyroid volumes in German and Swedish school children. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. Jan 11 1985;110(2):50-4. Strumaepidemiologie. IV. Schilddrusenvolumina bei deutschen und schwedischen Schulkindern. doi:10.1055/s-2008-1068773
126. Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, et al. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta endocrinologica*. Aug 1986;112(4):494-501.
127. Olbricht T, Schmitka T, Mellinghoff U, Benker G, Reinwein D. Sonographic determination of thyroid volume in subjects with healthy thyroids. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. Sep 09 1983;108(36):1355-8. Sonographische Bestimmung von Schilddrusenvolumina bei Schilddrusengesunden. doi:10.1055/s-2008-1069749

128. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. Oct 9 1981;106(41):1338-40. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. doi:10.1055/s-2008-1070506
129. Ozgen A, Erol C, Kaya A, Ozmen MN, Akata D, Akhan O. Interobserver and intraobserver variations in sonographic measurement of thyroid volume in children. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. Apr 1999;140(4):328-31.
130. Miccoli P, Minuto MN, Orlandini C, Galleri D, Massi M, Berti P. Ultrasonography estimated thyroid volume: a prospective study about its reliability. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Jan 2006;16(1):37-9. doi:10.1089/thy.2006.16.37
131. Schlogl S, Andermann P, Luster M, Reiners C, Lassmann M. A novel thyroid phantom for ultrasound volumetry: determination of intraobserver and interobserver variability. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Jan 2006;16(1):41-6. doi:10.1089/thy.2006.16.41
132. Andermann P, Schlogl S, Mader U, Luster M, Lassmann M, Reiners C. Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2007;46(1):1-7.
133. Ko SY, Lee HS. Application of the Thyroid Imaging Reporting and Data System in thyroid ultrasonography interpretation by less experienced physicians. Jan 2014;33(1):49-57. doi:10.14366/usg.13016
134. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Thyrotropin Levels in a Population with No Clinical, Autoantibody, or Ultrasonographic Evidence of Thyroid Disease: Implications for the Diagnosis of Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(4):1224-1230. doi:10.1210/jc.2006-2300
135. Willms A, Bieler D, Wieler H, Willms D, Kaiser KP, Schwab R. Correlation between sonography and antibody activity in patients with Hashimoto thyroiditis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. Nov 2013;32(11):1979-86. doi:10.7863/ultra.32.11.1979
136. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jan 1991;72(1):209-13. doi:10.1210/jcem-72-1-209
137. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *Journal of endocrinological investigation*. Nov 2001;24(10):763-9.
138. Loy M, Cianchetti ME, Cardia F, Melis A, Boi F, Mariotti S. Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2004;32(3):136-140. doi:10.1002/jcu.20008

139. Braun B, Blank W. Ultrasonography of the thyroid and parathyroid gland. *Der Internist*. Jul 2006;47(7):729-46; quiz 747. Sonographie der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. doi:10.1007/s00108-006-1598-7
140. Carson HJ, Castelli MJ, Gattuso P. Incidence of neoplasia in Hashimoto's thyroiditis: a fine-needle aspiration study. *Diagnostic cytopathology*. Feb 1996;14(1):38-42. doi:10.1002/(sici)1097-0339(199602)14:1<38::aid-dc8>3.0.co;2-r
141. Ott RA, McCall AR, McHenry C, et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *The American surgeon*. Aug 1987;53(8):442-5.
142. Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yuksel O, Aydin A, Tezel E, Onuk E. Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. *Advances in therapy*. May-Jun 2007;24(3):510-6.
143. P. SA, Marie V, Hyun C. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid: Optimal management. *The Laryngoscope*. 1993;103(8):845-849. doi:10.1288/00005537-199308000-00003
144. Pishdad P, Pishdad GR, Tavanaa S, Pishdad R, Jalli R. Thyroid Ultrasonography in Differentiation between Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of biomedical physics & engineering*. Mar 2017;7(1):21-26.
145. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol*. Oct 2006;155(4):547-52. doi:10.1530/eje.1.02255
146. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jan 2000;85(1):71-5. doi:10.1210/jcem.85.1.6227
147. Schiemann U, Gellner R, Riemann B, et al. Standardized grey scale ultrasonography in Graves' disease: correlation to autoimmune activity. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. Oct 1999;141(4):332-6.
148. Trimboli P, Rossi F, Condorelli E, et al. Does normal thyroid gland by ultrasonography match with normal serum thyroid hormones and negative thyroid antibodies? *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. Oct 2010;118(9):630-2. doi:10.1055/s-0029-1237700
149. Trimboli P, Rossi F, Thorel F, et al. One in five subjects with normal thyroid ultrasonography has altered thyroid tests. *Endocrine journal*. 2012;59(2):137-43.
150. Sato A, Aizawa T, Koizumi Y, et al. Ten-year follow-up study of thyroid function in euthyroid patients with simple goiter or Hashimoto's thyroiditis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. May 1995;34(5):371-5.
151. Chou KM, Huang BY, Chen CH, Lin JD, Chiu SY, Lee CC. Correlation and presentation of thyroid functional status with thyroid autoantibodies in long-term follow-up of autoimmune thyroiditis: A study of 116 cases. *Journal of*

- the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. Nov 2015;114(11):1039-46. doi:10.1016/j.jfma.2013.05.017
152. Schmidt M, Voell M, Rahlff I, et al. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid*. Jul 2008;18(7):755-60. doi:10.1089/thy.2008.0008
153. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Sep 1990;71(3):661-9. doi:10.1210/jcem-71-3-661
154. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Jun 1996;6(3):183-8. doi:10.1089/thy.1996.6.183
155. Ramtoola S, Maisey MN, Clarke SE, Fogelman I. The thyroid scan in Hashimoto's thyroiditis: the great mimic. *Nuclear medicine communications*. Sep 1988;9(9):639-45.
156. Wang PW, Chen HY, Li CH, Liu RT, Chien WY, Tung SC. Tc-99m pertechnetate trapping and thyroid function in Hashimoto's thyroiditis. *Clinical nuclear medicine*. Mar 1994;19(3):177-80.
157. Okamura K, Sato K, Ikenoue H, et al. Reevaluation of the thyroidal radioactive iodine uptake test, with special reference to reversible primary hypothyroidism with elevated thyroid radioiodine uptake. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Oct 1988;67(4):720-6. doi:10.1210/jcem-67-4-720
158. Yoshinari M, Okamura K, Tokuyama T, et al. Clinical importance of reversibility in primary goitrous hypothyroidism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6394):720-722. doi:10.1136/bmj.287.6394.720

8 Erklärung zum Eigenteil

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik Tübingen, in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung, unter Betreuung von Prof. Dr. Roland Bares durchgeführt.

Die Datenerhebung, sowie die Auswertung sämtlicher sonographischen und szintigraphischen Bilder wurden von mir, nach Anleitung, eigenständig nach den oben genannten Kriterien durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte, nach Besuch des EDV-Kurses im Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 03.06.2022

9 Danksagung

Für die enge Zusammenarbeit, das Überlassen des Themas sowie das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten danke ich ganz Besonders Herrn Prof. Dr. Bares.

Prof. Bares begleitete mich geduldig und hilfsbereit während der Umsetzung dieser wissenschaftlichen Arbeit und war stets bei Rückfragen zu erreichen. Durch seine ausführlichen Korrekturen und Verbesserungsvorschläge konnte die Dissertation beendet werden.

Bei Herrn Martin Böckle möchte ich mich ganz herzlich für die Unterstützung im IT-Bereich bedanken.

Meinen Großeltern möchte ich mich besonders für Beistand gerade am Anfang meines Studiums bedanken.

Meinen Eltern danke ich für die ständige Unterstützung bei der Umsetzung meines Studiums und der Doktorarbeit. Ohne Sie wäre mein Studium der Zahnheilkunde nicht möglich gewesen. Des Weiteren motivierten sie mich die Doktorarbeit voranzutreiben und abzuschließen. Ebenso meinen Brüdern und Freunden möchte ich danken, dass sie stets mir zur Seite standen.

Elena Hager gebührt ganz besonderen Dank, da sie mich während meines Studiums und der Doktorarbeit, stets begleitet und ausgehalten hat. Auch in schwierigen Zeiten stand sie mir geduldig mit gutem Rat bis zur Fertigstellung der Doktorarbeit zur Seite.