

Schilddrüsenfunktionsänderungen nach Gabe jodhaltiger
Röntgenkontrastmittel bei Coronarangiographien und PTCA:
Eine prospektive Studie an 102 Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Stefan Schlüter
aus Celle

Gießen 1998

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinischen Klinik III und Poliklinik
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. Bretzel

Gutachter: Prof. Dr. Rau

Tag der Disputation: 24.10.2000

Meiner Mutter

1. Einleitung	1
1.1. Problematik	1
1.2. Physiologie der Schilddrüsenhormonsynthese, Regulation	4
1.3. Im Zusammenhang mit der Jodkontamination bedeutsame Schilddrüsenkrankheiten	9
1.4. Reaktion der Schilddrüse auf exzessive Jodgabe	11
1.4.1 Anorganisches Jod	11
1.4.2. Organisches Jod: Veränderungen der Schilddrüsenfunktion nach Gabe von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln	13
1.5. Jodhaltige Kontrastmittel	16
1.5.1 Allgemeine Übersicht	16
1.5.2. Wasserlösliche Kontrastmittel	17
1.5.3. Kontrastmittel für die intravenöse Cholegraphie	18
1.5.4. Kontrastmittel für die orale Cholegraphie	19
1.6. Zielsetzungen und Abgrenzung zu anderen Arbeiten	20
2. Material und Methoden	22
2.1. Patienten	22
2.2 Methodik	24
2.3. Bestimmung der Schilddrüsenhormonwerte	25
2.3.1. Thyreotropin (TSH)	25
2.3.2. Gesamtthyroxin (T4)	25
2.3.3. Freies Thyroxin (fT4)	26
2.3.4. Gesamt-Trijodthyronin (T3)	26
2.3.5. Reverses T3 (rT3)	26
2.4. Bestimmung der Schilddrüsenantikörper	28
2.4.1. Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-Ak)	28
2.4.2. Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO-Ak)	29
2.4.3. TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TSI)	29
2.5. Bestimmung der Jodausscheidung im Urin	30
2.5.1. Testprinzip	30
2.5.2. Testdurchführung	30

2.5.3. Testauswertung	31
2.6. Kreatininbestimmung im Urin	32
2.6.1. Testprinzip	32
2.6.2. Testdurchführung	32
2.6.3. Testauswertung	32
2.7. Schilddrüsensonographie	33
2.8. Statistische Auswertung	34
3. Ergebnisse	36
3.1. Schilddrüsenmorphologien	36
3.2. Thyreotropin (TSH)	37
3.2.1. Mittelwerte der TSH-Konzentrationen vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe	37
3.2.2. Statistische Auswertung	38
3.2.3. Darstellung zusätzlicher Einflußparameter auf die TSH-Konzentration	40
3.2.3.1. Einfluß des Schilddrüsenvolumens auf die TSH-Konzentration nach Kontrastmittelgabe	40
3.3. Trijodthyronin (T3)	42
3.3.1. Mittelwerte der Trijodthyroninkonzentrationen vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe	42
3.3.2. Statistische Auswertung	43
3.3.3. Darstellung zusätzlicher Einflußparameter auf die T3-Konzentration	44
3.3.3.1. Einfluß des Vorhandenseins von Knoten auf die T3-Konzentration nach Kontrastmittelgabe	44
3.3.3.2. Einfluß der fT4-Ausgangskonzentration auf die T3-Konzentration nach Kontrastmittelgabe	44
3.4. Freies Thyroxin (fT4)	46
3.4.1. Mittelwerte der freien Thyroxinkonzentrationen vor und drei Wochen nach Kontrastmittelgabe	46
3.4.2. Statistische Auswertung	47
3.4.3. Darstellung zusätzlicher Einflußparameter auf die fT4-Konzentration	48
3.4.3.1. Änderungen der freien Thyroxinkonzentration in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen	48
3.4.3.2. Änderungen der freien Thyroxinkonzentration in Abhängigkeit vom TSH-Ausgangswert	50

3.5. Gesamtthyroxin (T4)	53
3.5.1. Veränderung der Gesamtthyroxin-Konzentration innerhalb der verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen	53
3.5.2. Statistische Auswertung	54
3.6. Reverses T3 (rT3)	55
3.6.1. Mittelwerte der reversen T3-Konzentrationen vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe	55
3.6.2. Statistische Auswertung	56
3.7. Einfluß der gegebenen Kontrastmittelmenge auf die Schilddrüsenhormonkonzentrationen	57
3.8. Einmalige Antikörperbestimmung nach Kontrastmittelgabe bei 102 Patienten	57
3.8.1. Antikörperstatus in den verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen	58
3.8.2. Veränderung der Schilddrüsenfunktion in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Antikörpern	59
3.9. Ergebnisse der Antikörperbestimmung bei 80 Patienten vor und nach Kontrastmittelgabe	59
3.10. Jodkonzentrationen im Urin in Bezug auf die Kreatininausscheidung	60
3.10.1. Mittelwerte der (aufs Kreatinin bezogenen) Urinjodausscheidung vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe	60
3.10.2. Statistische Auswertung	61
3.11. (Unkorrigierte) Jodkonzentrationen im Urin	62
3.11.1. Mittelwerte der (unkorrigierten) Urinjodausscheidung vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe	62
3.11.2. Statistische Auswertung	63
3.11.3. Darstellung zusätzlicher Einflußparameter auf die unkorrigierte Urinjodausscheidung	64
3.11.3.1. Änderung der Urinjodausscheidung in Abhängigkeit von der gegebenen Kontrastmittelmenge	64
3.11.3.2. Änderung der Urinjodausscheidung in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen	64
3.12. Blutentnahmezeitpunkte	66
3.13. Darstellung von Einzelergebnissen	67

4. Diskussion _____ *68*

5. Zusammenfassung _____ *79*

6. Literaturverzeichnis _____ *81*

Anhang:

Daten _____ *94*

Anamnesebogen _____ *96*

Veröffentlichungen _____ *99*

Lebenslauf _____ *100*

Danksagung _____ *101*

1. Einleitung

1.1. Problematik

Vom Phänomen der jodinduzierten Hyperthyreose wurde erstmals 1821 von *Coindet* (20) berichtet und Anfang dieses Jahrhunderts näher von *Breuer* (1900) und *Kocher* (1910) beschrieben und als Jod-Basedow bezeichnet (16, 62). Anschließend kamen aber aufgrund der Seltenheit überzeugender kasuistischer Beschreibungen Zweifel daran auf, ob durch Jodapplikation Hyperthyreosen auszulösen seien (68). Die Verdoppelung der Hyperthyreose-Inzidenz nach prophylaktischer Jodierung des Brotes im Struma-Endemie-Gebiet von Tasmanien (1, 98, 99), das gehäufte Auftreten von Hyperthyreosen nach Jodierung des Speisesalzes in den USA (45), in Österreich (3), und Jugoslawien (58) ließen dagegen kein Zweifel mehr zu, daß zumindest in Struma-Endemie-Gebieten, beziehungsweise in Gegenden mit ursprünglich nicht ausreichender Jodzufuhr, nach Erhöhung des Jodangebotes mit der Nahrung Hyperthyreosen ausgelöst werden können.

Auch nach der Applikation einiger jodhaltiger Medikamente ist die Ausbildung von Hyperthyreosen berichtet worden, insbesondere nach Verwendung des jodhaltigen Antiarrhythmikums Amiodaron. Anhand von zahlreichen Studien wurde eine mittlere Hyperthyreosehäufigkeit von 2% nach Amiodaron-Medikation festgestellt (19, 28, 77, 81).

In den 70er und 80er Jahren wurden mehrfach Einzelkasuistiken von Hyperthyreosen veröffentlicht, die nach der Applikation von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln entstanden sind (6, 7, 8, 27, 52, 76, 78, 90, 91). *Herrmann und Krüskemper* (50) beobachteten bei 25 Patienten eine schwere jodinduzierte Hyperthyreose, davon 4 schwerste thyreotoxische Krisen, von denen 3 Patienten verstarben. *Savoie et al.* beobachteten die Entwicklung einer kontrastmittelinduzierten Hyperthyreose bei 10 Patienten, die vorher eine völlig normale Schilddrüsenfunktion hatten (83).

Der geringe Kenntnistand bezüglich der Gefahren im Umgang mit jodhaltigen Kontrastmitteln und das Problem, jodinduzierte Hyperthyreosen wirksam zu behandeln, wurde in der Folgezeit zum Anlaß genommen, Kriterien herauszuarbeiten, die eine

Risikoabschätzung ermöglichen sollten. Ebenfalls sollte die physiologische Reaktion der Schilddrüse auf eine exzessive Jodbelastung untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden nun zahlreiche prospektive (4, 5, 15, 18, 25, 31, 34, 38, 42, 43, 47, 54, 60, 63, 64, 67, 74, 79, 82, 89, 95, 107) und retrospektive Studien unternommen (25, 34, 50, 95).

Steidle fand in einer retrospektiven Studie an 663 hyperthyreoten Patienten, daß 15 % der Fälle kontrastmittelinduziert waren. 63 % dieser Patienten hatten eine Struma, so daß eine Schilddrüsenvergrößerung als ein pathogenetischer Faktor zur Entstehung einer kontrastmittelinduzierten Hyperthyreose anzunehmen sei (96). *Eber et al.* fanden ebenfalls in einer retrospektiven Studie an 745 Patienten mit Hyperthyreose einen Anteil an kontrastmittelinduzierten Überfunktionen von 14 % (23).

Bei den prospektiven Studien schwanken die Angaben über neu hinzugetretene manifeste Hyperthyreosen stark. So wird bei einigen Autoren nur von Schilddrüsenhormonschwankungen innerhalb der Norm berichtet (23, 38, 54, 79), während *Steidle et al.* bei einer Studie an 119 Patienten 28 Tage nach Kontrastmittelgabe 15 % neu entstandene Hyperthyreosen fanden. Dies liegt einerseits an der nicht einheitlich benutzten Definition der Hyperthyreose. *Steidle et al.* definierten einen Patienten schon bei fehlender TSH-Antwort auf TRH-Gabe als „hormonell hyperthyreot“, ohne daß gleichzeitig die Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone erhöht sein mußten.

Andererseits scheint das Risiko der Hyperthyreoseentwicklung auch von der Art des Kontrastmittels abhängig zu sein. So lag die Hyperthyreoseinzidenz in der vorgenannten Studie nach Gabe von Calciumiodat bei oralen Cholezystographien bei 27,9% gegenüber 5,3% nach Gabe von Diatrizoat anlässlich von Infusionsurographien. Überraschenderweise hat Calciumiodat gegenüber Diatrizoat einen erheblich geringen Jodgehalt. Calciumiodat wird aber durch seinen enterohepatischen Kreislauf effektiver dejodiert, und kann so dem Organismus erheblich größere Jodidmengen zuführen. Die Untersucher postulierten, daß das Hyperthyreoserisiko eines Kontrastmittels nicht durch dessen absoluten Jodgehalt, sondern durch die Menge und Dauer der Jodidfreisetzung bestimmt wird (35, 89).

Andere Untersucher konnten allerdings keine dosisabhängigen Schilddrüsenfunktionsänderungen feststellen (15, 38).

Als wichtigster pathogenetischer Risikofaktor für die Entwicklung einer jodinduzierten Hyperthyreose wird heute die funktionelle Schilddrüsenautonomie angesehen (9, 14, 22, 35, 63). So kam es in einer prospektiven Studie von *Mahlstedt et al.* (65) an 27 Patienten mit kompensierten autonomen Adenomen nach Kontrastmittelgabe regelmäßig zu einer Dekompensation mit T3 und T4-Erhöhungen. Man geht davon aus, daß autonom funktionierendes Schilddrüsengewebe nicht in der Lage ist, bei steigendem Jodidangebot autoregulativ die Jodaufnahme zu senken, so daß unabhängig von zentralen Rückkopplungsmechanismen vermehrt Schilddrüsenhormone produziert werden (9).

Von einer jodinduzierten Hyperthyreose sind insbesondere Patienten im höheren Lebensalter betroffen (35, 57, 79, 97). Dies liegt zum einen an der im Alter zunehmenden Ausbildung autonomer Areale, zum anderen nimmt mit zunehmenden Alter auch die Frequenz an Kontrastmitteluntersuchungen zu (26, 97).

Auf der anderen Seite sind auch -wenngleich sehr viel seltener- jodinduzierte Hypothyreosen beschrieben worden (71, 100). Diese entstehen jedoch weniger bei einmaliger exzessiver Jodgabe wie bei Kontrastmitteluntersuchungen, sondern vielmehr bei protrahierter Jodgabe. Sie sind nach Normalisierung der Jodzufuhr wieder voll reversibel (13, 26, 49).

Die alarmierenden Befunde der pro- und retrospektiven Studien haben viele Autoren zum Anlaß genommen, verstärkt auf das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Hyperthyreose hinzuweisen (9, 13, 14, 23, 26, 29, 49, 51, 59, 61, 75, 101). Sie fordern eine umfassende Anamnese und körperliche Untersuchung vor jeder Kontrastmittelgabe und die restriktive Verwendung jodhaltiger Substanzen. Zumindest bei Risikopatienten sollte eine medikamentöse Blockade der Schilddrüse mittels Perchlorat und/ oder Thionamiden erfolgen. Dies muß unbedingt vor der Jodbelastung erfolgen, da eine nachträgliche Blockade der Jodaufnahme, beziehungsweise der Jod-Utilisation, eine Hyperthyreose nicht verhindern kann (86, 87).

1.2. **Physiologie der Schilddrüsenhormonsynthese, Regulation**

Die Synthese der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) in den Schilddrüsenfollikelzellen ist abhängig von der Verfügbarkeit von Jod.

Das Jod entstammt physiologischerweise aus der Nahrung und aus dem Trinkwasser und wird in reduzierter Form als Jodid im Dünndarm resorbiert. Nach Berechnungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beträgt der tägliche Jodbedarf eines Erwachsenen 150-300 µg. In der Bundesrepublik Deutschland beträgt die tägliche Jodaufnahme allerdings nur 30-70 µg, also weniger als 30 % des empfohlenen Optimums (41). Dieser Jodmangel ist als ein entscheidender Faktor in der Strumaentstehung anerkannt (siehe unten).

Besser objektivieren läßt sich der Jodmangel durch die Messung der Urin-Jodausscheidung. Anlässlich des 4. Treffens der „Technical Group on Endemic Goiter“ 1973 in Brasilien hat die WHO folgende Klassifikation beschlossen (69, 88):

<u>Schweregrad</u>	<u>Urinausscheidung in µg/g Kreatinin</u>
ausreichende Versorgung:	> 100
Grad 1	50-100
Grad 2	25-50
Grad 3	< 25

Tabelle 1: Schweregrade des Jodmangels in Bezug auf die Jodausscheidung im Urin

Die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse erfolgt gegen ein Konzentrationsgefälle mittels eines Carriers, so daß die Schilddrüse in der Lage ist, die Jodkonzentration gegenüber dem Blut auf das 100fache zu erhöhen. Die Aufnahme unterliegt einem Sättigungsmechanismus, der allerdings erst bei extrem hoher Jodexposition (zum Beispiel bei Angiographien) erreicht ist. Aber auch schon bei niedrigeren Jodid-Plasmakonzentrationen wird die Jodidaufnahme durch andere bisher noch nicht völlig aufgeklärte Mechanismen gehemmt (48).

Im zweiten Schritt wird Jodid durch eine Peroxidase oxidiert und an Tyrosinresten des Thyreoglobulins, einem in der Schilddrüse gebildeten und in den Follikeln gespeichertem Glykoprotein, angehängt. Es entstehen die Hormonvorläufer 3-Monojodtyrosin (MIT) und 3,5-Dijodtyrosin (DIT). Aus je zwei DIT-Molekülen entsteht das Schilddrüsenhormon T₄ (3,5,3',5'-Tetraiodthyronin = Thyroxin), das zu diesem Zeitpunkt noch kovalent an Thyreoglobulin gebunden ist. Das zweite Schilddrüsenhormon T₃ entsteht einerseits durch die Kopplung von MIT und DIT, vor allem aber durch eine intra- und besonders extrathyroidale enzymatische Deiodierung von T₄ zu T₃. Zu etwa gleichen Teilen wird dabei das biologisch inaktive reverse T₃ (3,3',5'-Triiodthyronin) gebildet. Das jodinierte Thyreoglobulin wird nun in das Follikellumen transportiert, wo es als Kolloid gespeichert wird. Bei Stimulation der Schilddrüse durch TSH wird das Thyreoglobulin mittels Pinozytose resorbiert und T₃ und T₄ werden nach einer Proteolyse in die Blutbahn freigesetzt.

T₄ und T₃ sind schwer wasserlöslich und deshalb im Blut zu über 99,5 % an die folgenden 3 Transportproteine gebunden: thyroxinbindenes Globulin (TGB, zu ca. 70%) Albumin (ca. 5-10% des T₄, ca. 25-30% des T₃) und thyroxinbindenes Präalbumin (TBPA, ca. 15-20 % des T₄). Zwar liegen nur etwa 0,03% des Gesamt-T₄ und 0,3% des Gesamt-T₃ im Blut in der freien, nicht proteingebundenen Form vor, doch ist es gerade dieser kleine Anteil, der in die Zellen aufgenommen wird und für die Stoffwechselwirkungen verantwortlich ist.

Obwohl T₄ in erheblich höheren Konzentrationen als T₃ sowohl in der gebundenen als auch ungebundenen Form vorkommt, hat T₄ keine oder nur geringe biologische Aktivität. Die Stoffwechselwirkungen lassen sich hauptsächlich durch eine intrazelluläre Umwandlung von T₄ zu T₃ erklären, die von Deiodinasen vorgenommen werden (Konversion).

Es sind drei verschiedene Deiodinasen in Ratten nachgewiesen worden (94):

Die Type I Deiodinase, die vornehmlich in Leber und Niere vorkommt, katalysiert zum einen die 5'-Monodeiodierung von T₄ zu T₃ und von rT₃ zu T₂, zum anderen die 5-Deiodination von sulfatierten Schilddrüsenhormonen. 70 % des gesamten zirkulierenden Triiodthyronins sollen in euthyreoten Ratten durch die 5'-Deiodierung durch dieses

Enzym entstehen. Die Typ I Dejodinase ist als einzige der bisher nachgewiesenen Dejodinasen durch Propylthiouracil hemmbar.

Die Type II Dejodinase katalysiert ebenfalls die 5'-Dejodination von T4 und rT3. Sie kommt hauptsächlich im ZNS, in der Hypophyse und im braunen Fettgewebe vor.

Die Typ III Dejodinase, die aus Großhirnrinde, Haut und Plazenta isoliert wurde, dejodiniert T4 und T3 an der 5-Position zu rT3, beziehungsweise T2.

In den meisten Geweben, wie z.B. Leber und Niere, wird das intrazelluläre T3 hauptsächlich durch die Aufnahme des im Blut vorhandenen T3 gewonnen, doch in der Hypophyse und im Zentralen Nervensystem zu mindestens 50 % durch lokale Dejodination von T4 zu T3 durch die Aktivität der 5'-Monodejodinase (22).

Nach Aufnahme der Schilddrüsenhormone in die Zelle durch passive Diffusion (zusätzlich wird auch ein Carrier-vermittelter Transport diskutiert), beziehungsweise nach Konversion aus T4, wird T3 an einen spezifischen Rezeptor im Zellkern gebunden, wodurch die Expression bestimmter Gene stimuliert beziehungsweise inhibiert wird.

Schilddrüsenhormone besitzen einen kalorigenen Effekt im Sinne einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches in den Geweben und erhöhtem Grundumsatz. Sie wirken auf den Stoffwechsel der Kohlenhydrate (Verminderung der Glucosetoleranz), der Proteine (in physiologischen Dosen anabole, in hohen Konzentrationen katabole Wirkung) und der Fette (lipolytische Wirkung bei gleichzeitiger Erniedrigung der Blutfette und des Cholesterins). Sie sind unerlässlich für ein normales Wachstum: so führt eine Hypothyreose im Wachstumsalter zum Minderwuchs, eine Hyperthyreose dagegen zu einem verstärktem Wachstum mit vorzeitigem Schluß der Epiphysenfugen. Auch sind die Schilddrüsenhormone für eine normale Reifung des Gehirns unerlässlich, so daß ein Hormonmangel in der Fetalzeit zu irreversiblen Schäden führt (Kretinismus). Am Herzmuskel führen die Schilddrüsenhormone zu einer Steigerung der Kontraktilität des Myokards, zu einer gesteigerten Schlagfrequenz und einem erhöhtem Schlagvolumen und damit zu einer Zunahme der Blutdruckamplitude. Der dadurch gesteigerte Sauerstoffverbrauch und die gesteigerte Erregbarkeit des Erregungsleitungssystems

können zu kardialen Komplikationen wie Extrasystolen, Vorhofflimmern oder Zunahme einer Angina pectoris führen.

Die Regulation der Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut unterliegt einem komplexen Regelkreis, in dem der Hypothalamus und die Hypophyse eingeschlossen ist. In diesem Regelkreis dient der Hypophysenvorderlappen (HVL) als Regler, der durch die Freisetzung des Thyreoidea stimulierenden Hormons (TSH) als Stellgröße die Schilddrüse als Stellglied zur vermehrten Hormonproduktion anregt:

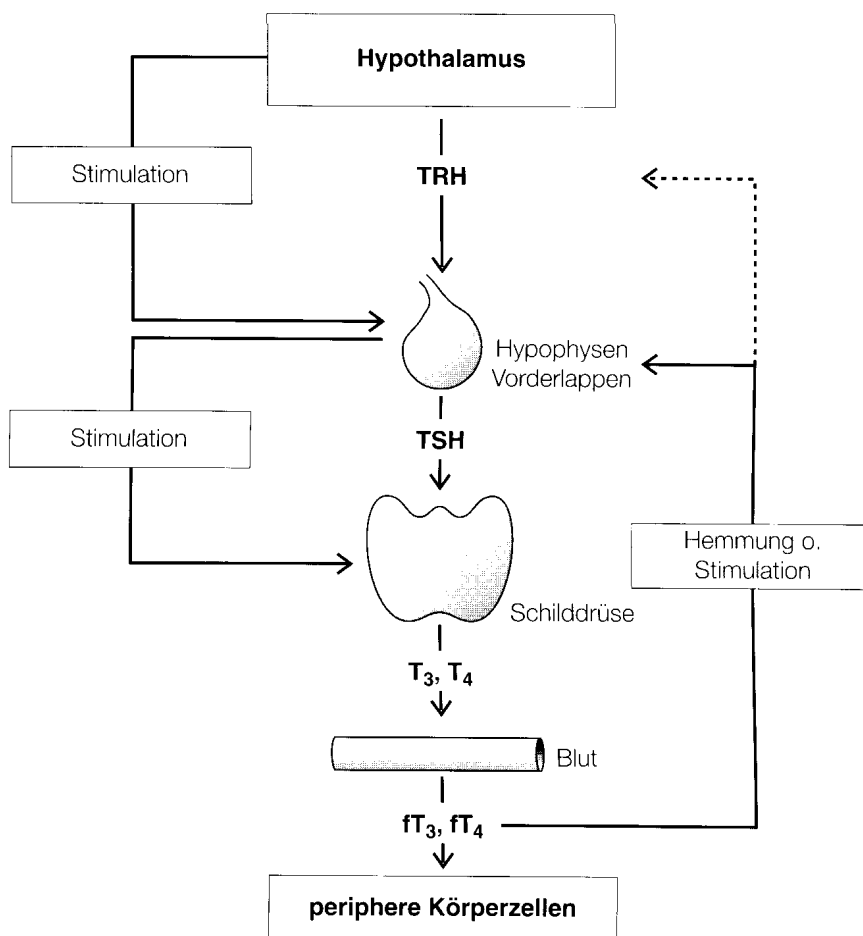


Abbildung 1: Physiologie der Regulation der Schilddrüsenhormonsynthese und -freisetzung (73)

In Abhängigkeit von der Konzentration der freien Schilddrüsenhormone im Blut, insbesondere vom freien T₃, erfolgt bei niedrigem Hormonspiegel nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung im Hypothalamus die Bildung und Sekretion vom

Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), welches direkt über das hypothalamo-hypophysäre Pfortadersystem zum Hypophysenvorderlappen transportiert wird und dort zur Freisetzung von TSH führt. Das TSH bindet an spezifischen Rezeptoren an der Oberfläche der Schilddrüsenzellen und führt dort zur raschen Aktivierung des Enzyms Adenylatcyclase. Hierdurch wird nun die aktive Aufnahme von Jodid über die Basalmembran, die Thyreoglobulinsynthese und die Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen stimuliert.

Umgekehrt führt eine erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentration im Hypothalamus zur Freisetzung des Thyreotropin-release-inhibiting-Hormon, was eine Verminderung der Freisetzung von TSH zur Folge hat. Dieses führt wiederum zu einer Verminderung der Schilddrüsenhormonfreisetzung.

Die Serumkonzentration von TSH unterliegt einer Tagesrhythmik, wobei die höchsten Spiegel etwa um Mitternacht, die niedrigsten etwa um 16 Uhr erreicht werden. Außerdem weiß man heute, daß TSH ähnlich den anderen Hypophysenvorderlappenhormonen pulsatil freigesetzt wird (11, 12).

Die Wirkungsbeendigung der Schilddrüsenhormone erfolgt zum einen durch Abbau, zum anderen durch Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat und nachfolgender Ausscheidung. Die biologische Halbwertszeit im Serum von T4 beträgt circa 190 Stunden, die von T3 19 Stunden.

1.3. Im Zusammenhang mit der Jodkontamination bedeutsame Schilddrüsenerkrankheiten

Die häufigste Schilddrüsenerkrankung in der Bundesrepublik Deutschland ist die **endemische Struma**, eine mit peripher euthyreoten Stoffwechsellage einhergehenden Anpassungshyperplasie der Schilddrüse an den alimentären Jodmangel (36, 40).

Bei lang anhaltendem Joddefizit entsteht aus einer einfachen Hypertrophie eine Hyperplasie und schließlich eine Kolloidstruma mit atrophischen Epithelzellen, aus der eine nodulär hyperplastische Struma, beziehungsweise ein adenomatöser Knotenkropf mit regressiven Veränderungen wie Zysten, Einblutungen, Verkalkungen, Fibrosen und gutartige Knoten entstehen kann.

Parallel zu den morphologischen Veränderungen kann es in diesen Strumen zu einer funktionellen Entgleisung durch die Zunahme von Zellen mit autonomer Hormonproduktion kommen, die nicht mehr der Autoregulation unterliegen und die sich in nahezu jeder länger bestehenden Jodmangelstruma finden. Sie können sich entweder disseminiert über die ganze Schilddrüse verteilen oder in Form einzelner oder mehrerer autonomer Adenome auftreten. Über den hypothalamo-hypophysären Regelkreis kommt es zu einem Absinken der TSH-Freisetzung und zu einer Suppression des umliegenden Schilddrüsengewebes.

Bis zu einer bestimmten Menge an autonomem Gewebe, die zwischen 4 und 8 ml liegt (9, 56), oder bei einem weiterbestehendem Defizit des Hormonbausteins Jod bleibt die Entwicklung einer Hyperthyreose aus. Bei Überschreiten des kritischen Volumens oder bei einer Erhöhung des Jodangebotes, zum Beispiel bei der Applikation von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln, kann es zur Dekompensation und damit zu einer manifesten Hyperthyreose kommen (55, 57, 73).

Hyperthyrosen sind durch eine erhöhte Schilddrüsenhormonwirkung definiert. Man unterscheidet die immunogene Hyperthyreose (Morbus Basedow, Hashimoto-Tyreoiditis) von der nichtimmunogenen Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie (entweder unifokal als autonomes Adenom oder als disseminierte Autonomie).

Hyperthyreosen machen sich klinisch und anamnestisch durch die folgenden Erscheinungen bemerkbar: Wärmeintoleranz, Tachykardien, Gewichtsabnahme trotz gesteigerten Appetits, Durchfälle, Durstgefühl, Dyspnoe, Muskelschwäche aufgrund thyreotoxische Myopathie, motorisch-psychische Unruhe mit feinschlägigem Tremor, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit. Bei der schwersten Form, der thyreotoxische Krise, führt die Krankheit unbehandelt infolge von Herzinsuffizienz und Kreislaufversagen zum Tode.

Die Diagnose einer Hyperthyreose kann durch den Nachweis erhöhter Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut gesichert werden. Dabei ist in etwa 15% der Fälle der Hyperthyreosen ausschließlich T3 und nicht T4 erhöht. Man bezeichnet diese Form als „T3-Hyperthyreose“. Weiterhin findet man ein supprimiertes TSH und eine verminderte TSH-Stimulierbarkeit durch TRH. Zur weiteren Diagnostik gehören die Schilddrüsenultraschalluntersuchung, die Szintigraphie und die Bestimmung der Schilddrüsenantikörper TPO, TAK und TRAK.

Der jodinduzierten Hyperthyreose liegt im Gegensatz zum Morbus Basedow keine Immunpathogenese zugrunde: so fand man bei Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose keine Schilddrüsenantikörper. Der von Kocher eingeführte Begriff des Jod-Basedow ist genaugenommen unrichtig und sollte nicht mehr verwendet werden.

Anders die **jodinduzierte Hypothyreose**: Ihr liegt oft eine chronische lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) zugrunde, eine Autoimmunerkrankung, bei der man erhöhte Antikörper-Titer gegen schilddrüsen-spezifische Antigene wie Thyreoglobulin (TAK) und Schilddrüsenperoxidase (TPO) findet. So fand man in prospektiven Studien, daß pharmakologische Jod-Dosen (bis 180 mg/ Tag) in mehr als der Hälfte der euthyreoten Patienten mit chronisch lymphozytärer Thyroiditis eine Hypothyreose induzierte. Die Ursachen sind bisher nicht aufgeklärt. Pathogenetisch macht man einen persistierenden Wolff-Chaikoff-Effekt verantwortlich (14, 49).

1.4. Reaktion der Schilddrüse auf exzessive Jodgabe

1.4.1 Anorganisches Jod

Jodgabe hat die Potenz, die Schilddrüsenfunktion in fast jeder Stelle der Hormonproduktion zu unterbrechen und damit einen Schilddrüsenhormonmangel zu produzieren (22).

Die organische Bindung von Jod an Proteine in der Schilddrüse kann durch exzessive Jodgabe vollständig blockiert werden; dieser akute Einfluß des Jodes ist seit langem als *Wolff-Chaikoff-Effekt* bekannt. Ab einer bestimmten kritischen Plasma-Jod-Konzentration unterbleibt die Jodisation ganz, während die Jod-Konzentrierungsfähigkeit der Schilddrüse erhalten bleibt. Der Jodgehalt der Schilddrüse nimmt nach exzessiver Jodgabe zwar zu, doch können diese zusätzlichen Jodmengen erst zum Aufbau von Schilddrüsenhormonen verwendet werden, wenn der Jod-Plasma-Spiegel wieder unter einen bestimmten Level gesunken ist (105, 106).

Zusätzlich wird die Proteolyse von Thyreoglobulin und die Sekretion der Schilddrüsenhormone gehemmt (sogenannter *Plummer-Effekt*). Diesen Wirkungen macht man sich unter anderem bei der Operations-Vorbehandlung von Basedow-Hyperthyreosen zu Nutze, in dem man über 5-10 Tage hochdosiert Jod gibt (5-10 mg/Tag, zum Beispiel in Form von Lugolscher Lösung), um die Schilddrüsenhormonfreisetzung akut zu blockieren und damit die Stoffwechsellage zu normalisieren (Plummerung). Hierbei kommt es außerdem noch zu einer Verminderung des Blutflusses der Schilddrüse, was die Operation zusätzlich erleichtert.

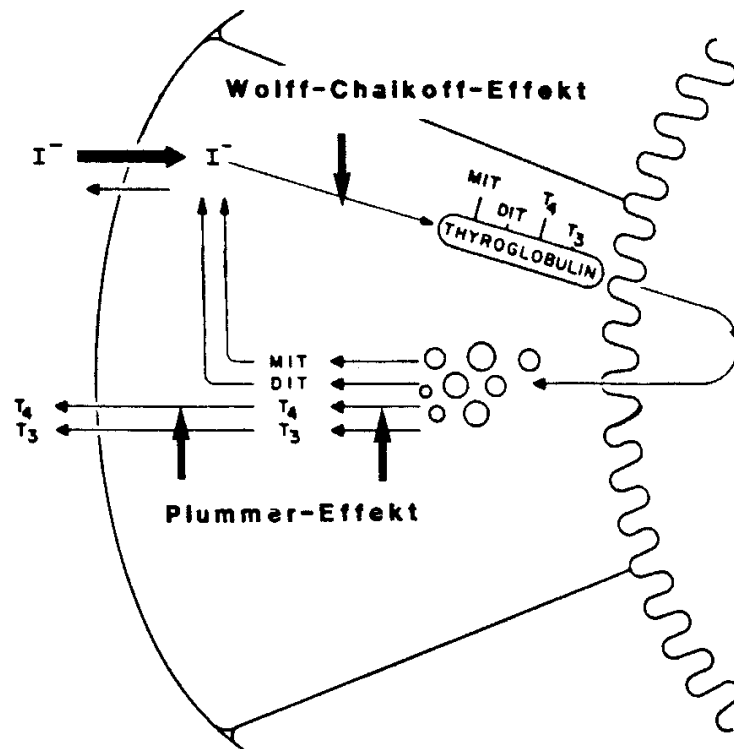


Abbildung 2: Physiologie der thyreoidalen Hormonsynthese und -inkretion mit Blockade der Hormonsynthese (Wolff-Chaikoff-Effekt) und Blockade der Sekretion (Plummer-Effekt) bei Jodexzess (66)

Die Mechanismen des Wolff-Chaikoff-Effektes sind bis heute noch nicht aufgeklärt. Die folgenden Erklärungsansätze sind Gegenstand der momentanen Forschung:

Die Jodanbindung an Tyrosinreste des Thyroglobulins erfordert reaktives, enzymgebundenes Jod. Hohe Konzentrationen an Jodidionen könnten mit dem aktiven Zentrum dieses Enzyms konkurrieren und somit die Proteinanbindung des Jodes hemmen. Andererseits könnte aus der erhöhten Jodkonzentration eine Überproduktion von aktiviertem Jod resultieren, welches Strukturproteine und die Schilddrüsen-Peroxidase zerstört, was eine verminderte Schilddrüsenhormonsynthese zur Folge hätte (22).

Wartofsky *et al.* bezweifeln allerdings, daß der Abfall der Schilddrüsenhormonkonzentrationen nach Jodgabe durch den Wolff-Chaikoff-Effekt bedingt sei (103). Sie

wollen durch ihre Studie gezeigt haben, daß der Hormonabfall nicht in einer Synthese-, sondern in einer Freisetzungshemmung begründet ist.

Die jodinduzierte Abnahme der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentration ist jedoch zeitlich begrenzt: Die Schilddrüse nimmt die Hormonfreisetzung nach einigen Tagen trotz fortdauernder Jodapplikation wieder auf. Dieses spätere Phänomen dient offenbar dazu, die Schilddrüse vor einer Hypothyreose und einer Struma zu schützen und wurde als „*Escape-Phänomen*“ bezeichnet. Der Mechanismus für diese „Flucht vom akuten Wolff-Chaikoff-Effekt“ scheint eine Reduktion des aktiven Jodidtransportes vom Plasma in die Schilddrüsenfollikelzellen zu sein, wodurch die hohe intrathyreoidale Jodkonzentration gesenkt wird, so daß die normale Hormonproduktion wieder aufgenommen werden kann (14). Da zu diesem Zeitpunkt die TSH-Konzentration noch erhöht ist, kommt es sogar zu einer erhöhten Hormonproduktion, so daß zu diesem Zeitpunkt eine latente in eine klinisch manifeste Hyperthyreose übergehen kann.

1.4.2. Organisches Jod: Veränderungen der Schilddrüsenfunktion nach Gabe von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln

Für jodhaltige Röntgenkontrastmittel wie Iopodate und Ioglycamat, die bei oralen oder intravenösen Cholezystogrammen eingesetzt werden, ist durch mehrere Studien eine Hemmung der peripheren Konversion von T₄ nach T₃ postuliert worden (4, 5, 18, 35, 60, 107). So kam es in den genannten Studien innerhalb der ersten Woche nach Gabe von 3, beziehungsweise 6 Gramm Calciumiopodat zu einer Abnahme der T₃-Konzentration und zu einer Erhöhung der T₄-, der rT₃- und der TSH-Konzentration. Die Ursache der Abnahme der T₃-Konzentration scheint eine kompetitive Hemmung der Dejodinasen durch das Kontrastmittel zu sein (94). Durch die Hemmung der 5'-Dejodination von Thyroxin resultiert eine verminderte T₃-Synthese und hieraus eine Erniedrigung der T₃-Konzentration im Plasma und der Hypophyse. Aus der Hemmung des Abbaus von rT₃ folgt eine Erhöhung dessen Plasmakonzentration (53).

Die erniedrigte T₃-Konzentration bewirkt eine vermehrte TSH-Ausschüttung in der Hypophyse, wodurch das Schilddrüsenparenchym vermehrt stimuliert wird bei gleichzeitig erhöhtem Jodidangebot aus der Dejodierung des Kontrastmittels. Daraus

resultiert nicht nur eine erhöhte Jodidaufnahme in die Schilddrüse, sondern auch eine vermehrte Hormoninkretion mit einem hohen T4/T3-Quotienten (35). Diese Hypothese wird gestützt von der Untersuchung von *Kleinmann et al.* (60), bei der bei gleichzeitiger Gabe von Iopanoat und T3 der TSH-vermittelte Anstieg von T4 ausbleibt.

Nach Abnahme der peripheren Hemmwirkung der Kontrastmittel steigt nicht nur T4, sondern auch T3 an. Im Falle ausreichend großer autonomer Schilddrüsenareale kann in dieser Phase, die etwa 10 Tage nach Kontrastmittelgabe beginnt, eine latente Hyperthyreose in eine klinisch manifeste Hyperthyreose übergehen.

Allerdings ist auch nach mehrwöchiger Gabe von Jodid eine Konversionsstörung mit den oben genannten Effekten beobachtet worden (37). Die Konversionsstörung muß also nicht unbedingt durch eine kompetitive Hemmung der Dejodinasen durch das Kontrastmittel verursacht sein, sondern kann ebenso Folge einer direkten Wirkung des freigesetzten Jodides sein.

Für die jodhaltigen Kontrastmittel Iopamidol (Solutrast ®) und Iopromid (Ultravist ®), die unter anderem bei Coronarangiographien verwendet werden, konnte ein Effekt auf die Dejodinierung von Thyroxin bisher nicht nachgewiesen werden. So kam es in einer prospektiven Studie von *Rendl et al.* (79) einen Tag nach Applikation von Iopamidol, beziehungsweise Iopromid, im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen zu einem signifikanten Abfall sowohl der freien T3-, als auch der freien T4-Konzentration und einem nachfolgenden signifikanten Anstieg der TSH-Konzentration. Diese Veränderungen wurden als vorübergehende Blockade der Schilddrüsenfunktion im Sinne des Wolff-Chaikoff-Effektes gedeutet. Bei ähnlicher Versuchsanordnung konnten *Fritsche et al.* (31) allerdings einen Tag, beziehungsweise 4 und 8 Wochen keine signifikanten Änderungen der Schilddrüsenhormonparameter finden.

Grubeck-Loebenstein et al. (38) haben bei einer prospektiven Studie an 20 coronarangiographierten Patienten nach 3 Wochen signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von T3, T4 und TSH gefunden. Die Konzentration an reversen Trijodthyronin war zu diesem Zeitpunkt nicht erhöht, so daß die Untersucher eine Konversionshemmung, wie sie bei anderen Kontrastmitteln beobachtet wird, zumindest zu diesem Zeitpunkt ausschließen. Die Autoren sehen die erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentrationen als

physiologische Adaptation nach erhöhter Jodzufuhr in einem Jodmangelgebiet an. Der gewählte Untersuchungszeitpunkt fällt aber auch in den Zeitraum, in dem das Escape-Phänomen vom akuten Wolff-Chaikoff-Effekt fallen würde, so daß eine sichere Deutung dieser Untersuchungsergebnisse Schwierigkeiten bereitet.

1.5. Jodhaltige Kontrastmittel

1.5.1 Allgemeine Übersicht

Die Basis sämtlicher jodhaltiger Röntgenkontrastmittel stellt das Trijodbenzol dar:

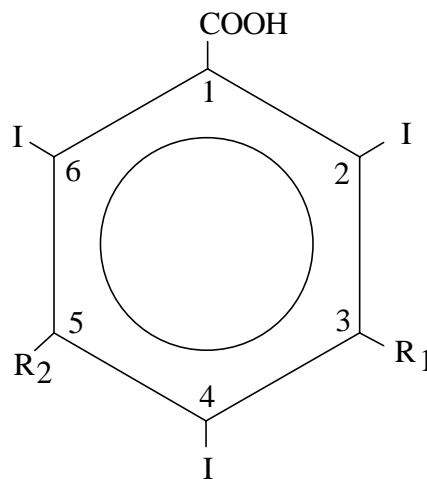


Abbildung 3: Struktur der trijodierten Kontrastmittel

- COOH = Salz- oder Ammoniumverbindungen bewirken Wasserlöslichkeit
- J = Kontrastgebende Komponente
- R₁, R₂ = Verminderung von Lipophilie und Toxizität
- R₂ = Ausscheidungsweg

Diese Grundsubstanz vereinigt drei entscheidende Vorteile:

1. Das Jod ist das einzige chemische Element, das drei für Kontrastmittelgabe essentielle Eigenschaften vereinigt: hohe Kontrastdichte, ein chemisches Verhalten, das die feste Bindung an das vielfältig variierebare Benzolmolekül erlaubt; sowie eine geringe Toxizität
2. Das Jod ist in dem symmetrisch substituierten Trijodbenzol stark gebunden, der Jodgehalt des Grundmoleküls ist mit 84% extrem groß

3. Die Molekülpositionen 1, 3 und 5 verbleiben dem Biochemiker, um durch Einführung von Seitenketten die physikochemischen und biologischen Eigenschaften in vielfältiger Weise zu beeinflussen.

1.5.2. Wasserlösliche Kontrastmittel

Die 1953 eingeführte Amidotrizoesäure (Urografin ®, Angiografín ®, Urovist ®, Urovison ®) war 3 Jahrzehnte lang weltweit als Bestandteil zahlreicher Produkte das meistverwendete Kontrastmittel für Urographie, Angiographie und Computertomographie gewesen. Die Wasserlöslichkeit wird insbesondere durch die Carboxylgruppe erreicht, die als starke Säure gut wasserlösliche Salze bilden kann. Die beiden Seitenketten verbessern die Löslichkeit und vermindern die Proteinbindung, wodurch die Filtrierbarkeit in den Glomerula erhöht wird, so daß diese Substanz fast ausschließlich renal ausgeschieden wird.

In den 60er Jahren wurde immer deutlicher, daß ein großer Teil der Nebenwirkungen durch den hohen osmotischen Druck der konzentrierten Kontrastmittellösungen entstanden. Dies führte zur Herstellung nichtionischer Kontrastmittel, die neben der Senkung des hohen osmotischen Druckes besser neural verträglich sind und weniger Allgemeinreaktionen hervorrufen. Zu den nichtionischen, wasserlöslichen Kontrastmitteln zählen unter anderem Iopamidol (Solutrast ®), Iopromid (Ultravist ®) und Iohexol (Omnipaque ®), die für Uro- und Angiographien verwendet werden.

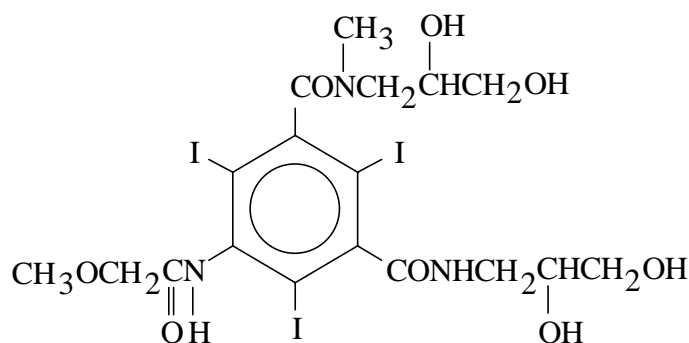


Abbildung 4: Chemische Struktur des nichtionischen Kontrastmittels Iopromid (Ultravist ®)

1.5.3. Kontrastmittel für die intravenöse Cholegraphie

Als Prototyp der intravenösen Gallenkontrastmittel wurde das Iodipamid eingeführt, eine dimere Disäure, die keine weiteren Seitenketten enthält.:

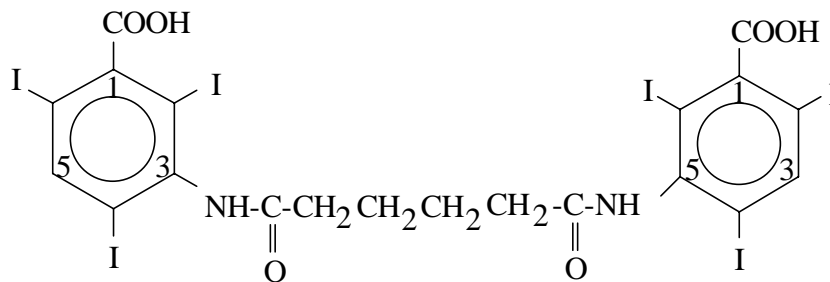


Abbildung 5: Iodipamid im Biligrafin®

Durch die folgenden Eigenschaften erfolgt die Ausscheidung überwiegend biliär, ohne daß das Molekül vorher chemisch verändert wird:

- die unsubstituierten Positionen 3 und 5 führen zur Bindung an Plasmaprotein und verzögern damit die glomeruläre Filtration.
- die Säuregruppen und die lipophilen Eigenschaften des Moleküls ermöglichen die Nutzung des hepatischen Anionen-Transportmechanismus, der auch der biliären Ausscheidung natürlicher Stoffwechselprodukte dient.
- die Molekülgröße der Dimere überschreitet im Gegensatz zu derjenigen der Monomere die für die biliäre Ausscheidung notwendige Molekulargewichtsschwelle.

1.5.4. Kontrastmittel für die orale Cholegraphie

Charakteristisch für orale Gallenkontrastmittel ist die Iopodinsäure:

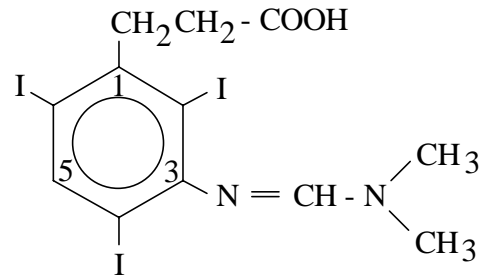


Abbildung 6: Iopodinsäure im Biloptin ®

Dadurch, daß die Carboxylgruppe nicht direkt, sondern über eine aliphatische Kette an den Benzolring gebunden ist, erreicht man eine schwächere Säure, so daß das Molekül beim pH des Darminhaltes teilweise in der lipophilen, undissoziierten Form vorliegt und so die lipoidhaltigen Membranen besser passieren kann. Die Position 5 ist unsubstituiert, wodurch das Kontrastmittel im Blut an Proteine gebunden werden kann und somit einer glomerulären Filtration entgeht. Das für die biliäre Ausscheidung erforderliche Molekulargewicht erhält es in vivo durch die Konjugation mit Gallensäuren (92).

1.6. Zielsetzungen und Abgrenzung zu anderen Arbeiten

Der Einfluß ionischer Kontrastmittel auf die Schilddrüsenfunktion ist hinreichend untersucht worden (4, 5, 15, 18, 38, 54, 60, 95, 107). Es gibt bislang nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen, die den Einfluß der neuen, nichtionischen Kontrastmittel auf die Schilddrüsenfunktion belegen (31, 67, 79). In diesen Studien wurden alle Patienten unabhängig von deren Schilddrüsenmorphologie zu einer Gruppe zusammengefaßt. Die bisherigen Studien haben aber die Vermutung nahegelegt, daß Strumapatienten aufgrund der häufig mit einer Schilddrüsenvergrößerung einhergehenden Ausbildung autonomer Areale auf exzessive Jodzufuhr bei der Applikation jodhaltiger Röntgenkontrastmittel anders reagieren als Patienten mit unauffälliger Schilddrüsenmorphologie. Diese gegensinnigen Effekte konnten aber durch die Zusammenfassung der Patienten zu einem Kollektiv nicht aufgedeckt werden, zumal die geringen Fallzahlen der Studien eine solche Auftrennung nicht erlaubt hätten.

Folgende Fragestellungen standen im Mittelpunkt unseres Interesses:

- Verändert sich die Schilddrüsenfunktion nach Gabe des nichtionischen Kontrastmittels Ultravist 370 ® (Iopromid)?
- Gibt es in Abhängigkeit von der Schilddrüsenmorphologie unterschiedliche Veränderungen der Schilddrüsenfunktion?
- Sind eventuelle Veränderungen abhängig von der Menge des gegebenen Kontrastmittels und damit der Menge des zugeführten Jodes?
- Gibt es bei Anwesenheit von Schilddrüsenautoantikörpern unterschiedliche Veränderungen der Schilddrüsenhormone?
- Induziert die Kontrastmittelgabe die Bildung von Schilddrüsenautoantikörpern?
- Ist die Jodausscheidung im Urin 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe noch erhöht?
- Verursacht die Kontrastmittelapplikation eine Konversionsstörung von T4 nach T3?

Das Hauptaugenmerk der Untersuchung wurde auf einen Zeitpunkt (3 Wochen nach Kontrastmittelgabe) gerichtet, an dem der initiale Hemmeffekt des Kontrastmittels auf die Schilddrüse im Sinne des „akuten Wolff-Chaikoff-Effektes“ schon vorüber sein müßte, um eventuelle Übergänge in eine klinisch manifeste Hyperthyreose beobachten zu können.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Von 161 konsiliarisch untersuchten Patienten konnten 102 in die Studie aufgenommen werden, darunter 24 Frauen und 78 Männer. Es handelt sich hierbei um Patienten, die sich während der Zeit von Februar bis Oktober 1994 einer Coronarangiographie oder einer perkutanen transluminalen coronaren Angioplastie (PTCA) unterzogen haben.

Die Patienten erfüllten folgende Voraussetzungen:

1. Keine unmittelbar behandlungsbedürftige Schilddrüsenerkrankung
2. Keine schilddrüsenpezifische Therapie in den letzten 6 Monaten
3. Keine therapeutische oder diagnostische Jodgabe (wie zum Beispiel andere Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln) innerhalb der letzten 3 Monate
4. Serum-Kreatinin unter 2,5 mg/dl

Patienten, die sich vor dem Wiedervorstellungstermin einer weiteren Kontrastmitteluntersuchung unterziehen mußten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 60,1 Jahre, wobei die Männer im Schnitt 59,5 Jahre, die Frauen im Schnitt 62,1 Jahre alt waren. Die Altersverteilung spiegelt sich in der Tabelle 2 und der Abbildung 7 wieder:

	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>70	insgesamt
Männer	1	2	6	31	29	9	78
Frauen	1	0	0	6	11	6	24
gesamt	2	2	6	37	40	15	102

Tabelle 2: Altersverteilung der untersuchten Patienten

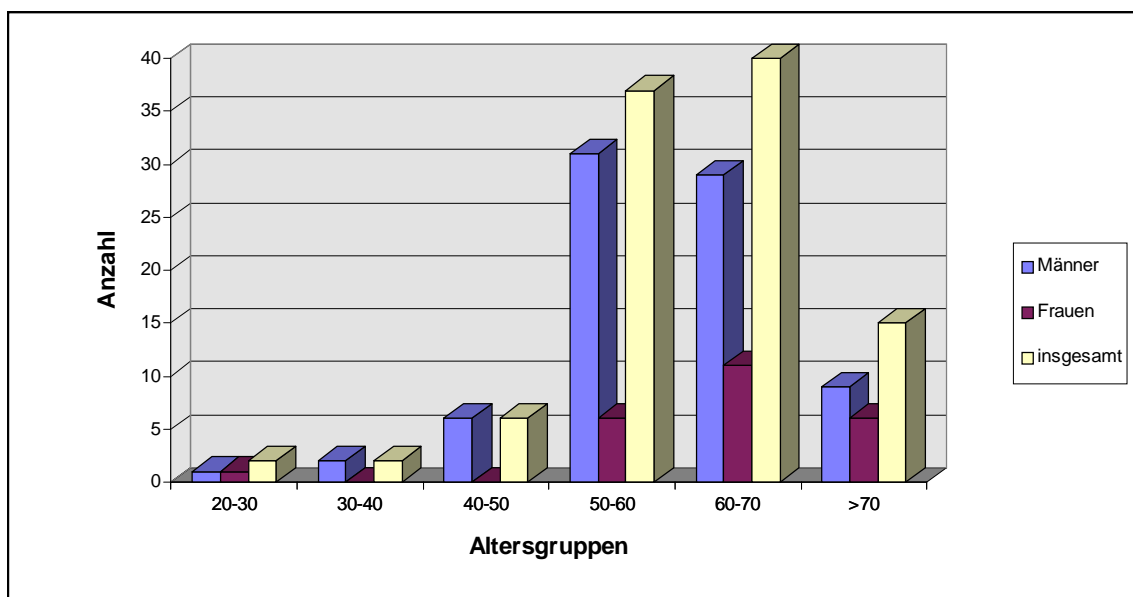


Abbildung 7: Altersverteilung der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Kontrastmittelapplikation

2.2 Methodik

Die Patienten wurden vor und 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe klinisch anhand eines standardisierten Anamnesebogens (siehe Anhang) untersucht. Zur gleichen Zeit wurde venös Blut abgenommen und Spontanurin gewonnen. Am Wiedervorstellungstermin wurde zusätzlich eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung unternommen. Es wurden folgende Parameter bestimmt:

	<u>an beiden Terminen:</u>	<u>zusätzlich am Wiedervorstellungstermin:</u>
<u>Serum:</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt T3 • Gesamt T4 • freies T4 • TSH • rT3 (*) • Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO) (*) • mikrosomale Antikörper (MAK) (*) 	<ul style="list-style-type: none"> • TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK) • Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO) • mikrosomale Antikörper (MAK)
<u>Urin:</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Jod • Kreatinin 	
<u>Sonographie:</u>		<ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüsenvolumen • Schilddrüsenmorphologie

(* : von insgesamt 80 Patienten wurden die angegebenen Parameter aus bei -20° C tiefgefrorenen Seren bestimmt.)

Den Patienten wurde bei den Herzkatheteruntersuchungen durchschnittlich 121 ml (65 bis 265 ml) Ultravist®-370 (enthält 0,769 g/ml Iopamid, entsprechend 370 mg Jod/ml) appliziert. Das Kontrastmittel wird glomerulär filtriert und nach neueren Erkenntnissen zusätzlich tubulär sezerniert. Nach zwei Stunden sind 32%, nach 24 Stunden 85% ausgeschieden (46). Der Jodidgehalt der Ausgangssubstanz ist unter anderem von der Lagerungsdauer abhängig. So steigt die Jodidkonzentration nach einer 24 monatigen Lagerung bei 20 °C von 3 auf 13 µg/ml an (92).

2.3. Bestimmung der Schilddrüsenhormonwerte

Die Bestimmung der Schilddrüsenhormonwerte eines jeden Patienten mit Ausnahme der Bestimmung des reversen T3; wurde jeweils unmittelbar nach der Blutentnahme vom Zentrallabor der Justus-Liebig-Universitätsklinik vorgenommen und zwar mit kommerziell erhältlichen Bestecken der Firma Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica. Die Bestimmung des reversen T3 erfolgte im Isotopenlabor der Medizinischen Poliklinik mittels eines Besteckes der Firma „Serono Diagnostics“ aus bei -20°C gelagerten Serumproben.

2.3.1. Thyreotropin (TSH)

Die Bestimmung der TSH-Konzentrationen beruht auf dem Prinzip eines ELISA-2-Schritt-Sandwich-Assays.

Im ersten Schritt binden spezifische Antikörper, die an einer Mikrotiterplatte immobilisiert sind, TSH in Standards und Patientenproben.

Im zweiten Schritt verbindet sich ein zweiter, enzymmarkierter Antikörper mit den gebildeten Antikörper-TSH-Komplexen zu einem Sandwichkomplex.

Die enzymmarkierten Antigen-Antikörper-Komplexe setzen ein zugegebenes Substrat zu einer gefärbten Lösung um. Die Farbentwicklung des Chromogens ist abhängig von der im Komplex gebundenen Enzymmenge und ist damit der gesuchten Thyreoglobulin-Konzentration proportional.

2.3.2. Gesamtthyroxin (T4)

Die Bestimmung der Gesamtthyroxin-Konzentration im Patientenserum beruht auf dem Prinzip der Konkurrenz auf dem Boden eines Enzym-Immuno-Assays (EIA).

Bei diesem Test werden auf eine Mikrotiterplatte, die mit T4-Antikörpern beschichtet ist, sowohl Patientenserum als auch eine Inkubationslösung gegeben, die mit einer Peroxidase konjugiertes Thyroxin enthält. Dieses Thyroxin-POD-Konjugat konkurriert

mit dem Patienten-Thyroxin um die freien Bindungsstellen der T4-Antikörper der Mikrotiterplatte. Nach der Trennung von freiem und gebundenem Hormon wird eine Substrat-Chromogen-Lösung hinzugegeben. Die thyroxingebundene Peroxidase katalysiert nun eine Farbreaktion. Die nun gemessene Extinktion der Lösung ist umgekehrt proportional zur Konzentration des Patientenserums an Thyroxin, die mittels einer Bezugskurve, die aus den mitgelaufenen Standards erstellt wurde, bestimmt werden kann.

2.3.3. Freies Thyroxin (fT4)

Die Bestimmung der freien Thyroxinkonzentration erfolgt anhand eines Enzym-Immuno-Assays (EIA) analog der Ermittlung der Gesamtthyroxin-Konzentration.

2.3.4. Gesamt-Trijodthyronin (T3)

Die Bestimmung der Gesamt-Trijodthyronin-Konzentration verläuft ebenfalls analog der Bestimmung der Gesamtthyroxin-Konzentration.

2.3.5. Reverses T3 (rT3)

Grundlage der Bestimmung des reversen T3 in den Patientenproben ist ein Radio-Immuno-Assay der Firma Serono-Diagnostics.

Bei diesem Test konkurriert das Serum-rT3 mit einem radioaktivem Tracer (^{125}I -rT3) um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers. Nach der Inkubation ist die Menge der Tracer-gebundenen Antikörper, welche mit einem Gammazähler indirekt bestimmt wird, umgekehrt proportional zu der Antigenkonzentration des Patientenserums, beziehungsweise der Standards.

Die wichtigsten Schritte sind die folgenden:

- Inkubation des Reaktionsgemisches (aus Patientenproben, beziehungsweise Standards mit ^{125}I -rT3 und rT3-Antiserum) für 3 Stunden bei Raumtemperatur
- Zentrifugieren und Dekantieren, beziehungsweise Aspiration
- Messung der Radioaktivität im Gammazähler

2.4. Bestimmung der Schilddrüsenantikörper

Die TSH-Rezeptor-Autoantikörper wurden mit einem kommerziellen Besteck der Firma Henning Berlin GmbH von Mitarbeitern des Immunlabors der Medizinischen Poliklinik aus bei der zweiten Untersuchung gewonnenen Proben bestimmt. Die Thyreoglobulin-Antikörper sowie die Schilddrüsenperoxidase-Antikörper wurden zum einen ebenfalls aus den im Rahmen der zweiten Untersuchung gewonnenen Proben im Immunlabor der Medizinischen Poliklinik bestimmt. Zum anderen wurden von 80 der 102 Patienten die Schilddrüsenantikörper nochmals aus bei -20° C tiefgefrorenen Seren ermittelt. Hierbei wurden die jeweiligen Proben eines Patienten, die vor und nach der Kontrastmittelgabe gewonnen wurden, in einem Assay untersucht. Diese Untersuchung wurde von mir selbst vorgenommen.

Sämtliche Bestimmungen der Thyreoglobulin- und Schilddrüsenperoxidase-Antikörper wurden mittels kommerzieller Bestecke der Firma Elias Medizintechnik GmbH durchgeführt.

2.4.1. Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-Ak)

Die Bestimmung der Thyreoglobulin-Antikörper erfolgt nach dem Prinzip der 2-Schritt-Sandwich-Technik.

Hierbei binden im ersten Schritt Thyreoglobulin-Antikörper aus Patienten-Serum und Standards an Thyreoglobulin-Antigen, das an einer Syn^{elisa}-Pinplatte (einem auf Mikrotiterplattenbasis konzipierten und mit einer Solid-Phase-Technik arbeitenden System) immobilisiert wurde. Im zweiten Schritt verbinden sich die gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe mit einem enzymmarkierten Antikörper zu einem Sandwichkomplex. Die enzymmarkierten Antikörper setzen ein zugegebenes Substrat zu einer gefärbten Lösung um. Die Farbentwicklung des Chromogens ist abhängig von der im Komplex gebundenen Enzymmenge und damit der gesuchten Thyreoglobulin-Konzentration proportional.

2.4.2. Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO-Ak)

Die Bestimmung der Schilddrüsenperoxidase-Antikörper-Konzentration verläuft analog der Bestimmung der Thyreoglobulin-Antikörper-Konzentration.

2.4.3. TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TSI)

Die Konzentration der TSH-Rezeptor-Autoantikörper im Serum (TSI) wurde radioimmunologisch mit einem kommerziellen Testbesteck der Firma Henning Berlin GmbH durchgeführt (TRAK-Assay).

Zu einem Lösungsansatz von aus tierischem Schilddrüsenewebe stammenden, löslichen TSH-Rezeptoren wird sowohl Patientenserum als auch bovines ^{125}I -markiertes TSH, das als Tracer im Überschuß verwendet wird, zugegeben. Die TSH-Rezeptor-Autoantikörper aus dem Patientenserum konkurrieren dabei mit dem ^{125}I -markierten TSH um eine limitierte Zahl von Bindungsstellen des Rezeptorantigens. Je weniger TSH-Rezeptor-Autoantikörper in der Lösung vorhanden sind, desto mehr Tracermoleküle werden gebunden.

Durch Zugabe einer PEG-Lösung werden die rezeptorgebundenen Antikörper präzipitiert; die Lösung wird zentrifugiert und der Überstand abgesaugt.

Die Radioaktivität des Präzipitates wird einem Gamma-Zähler gemessen. Die TSH-Rezeptor-Autoantikörper-Aktivität des Patientenserums wird in U/l aus der Standardkurve abgelesen.

2.5. Bestimmung der Jodausscheidung im Urin

Der Jodgehalt des Urins wurde von Mitarbeitern des Labors von Prof. Dr. Graef im Institut für Klinische Chemie gemessen. Die Messung erfolgte nach einer von Wawschinek beschriebenen Methode (104).

2.5.1. Testprinzip

Das im Urin enthaltene Jodid wirkt als Katalysator bei der Entfärbung einer Cer-Lösung durch das Reduktionsmittel Arsenit. Das Ausmaß der Farbumwandlung ist proportional zur Menge des im Urin enthaltenen Jodides, die somit aus der Extinktionsabnahme ermittelt werden kann.

Um Fehlbestimmungen durch Urochrome, Ascorbinsäure, usw. zu vermeiden, wird dem Urin vor Zugabe der Reagenzien ein Chlorsäure-Perchlorsäuregemisch als Veraschungslösung zugegeben.

2.5.2. Testdurchführung

Die Urinproben und das Chlorsäure-Perchlorsäuregemisch werden bis zum Testansatz bei 4°C im Kühlschrank aufbewahrt. Das Chlorsäure-Perchlorsäuregemisch erhält man, indem man 500 ml Chlorsäure (Merck Nr. 2689) mit 100 ml Perchlorsäure (Merck Nr. 519) mischt.

Bei Raumtemperatur werden die folgenden Reagenzien wie folgt angesetzt:

Standards	Patientenurine
0, 25, 50, 100, 150 µl Arbeitsstandardlösung (entsprechend 0, 5, 10, 20, 30 µg Jod/ dl)	jeweils 0,5 ml Patientenurin
+ jeweils 0,5 ml H ₂ O	
+ jeweils 0,5 ml Chlorat- Perchlorat-Gemisch	+ jeweils 0,5 ml Chlorat- Perchlorat-Gemisch

Alle Arbeitsröhrchen werden gewogen und nachfolgend ohne Stopfen in ein 100° C warmes Glycerinbad für 30 Minuten gestellt. Anschließend werden die Reagenzgläser aus dem Glycerinbad genommen, sorgfältig abgeputzt und 10 Minuten unter dem Abzug abgekühlt. Die Verdampfungsverluste werden mit destilliertem Wasser ausgeglichen. Danach werden jeweils 5 ml Arsenit-Lösung in alle Röhrchen pipettiert und 15 Minuten bei Raumtemperatur in einer Dunkelkammer inkubiert. Hiernach wird im Abstand von 30 Sekunden je 250 µl Cersulfat-Lösung zugegeben und gemischt. Nach einer Reaktionszeit von 10 Minuten, währenddessen die Reagenzgläser in der Dunkelkammer belassen werden, wird die Extinktion der Lösung gegen destilliertes Wasser bei einem Filter von 405 nm ebenfalls im 30-Sekunden-Abstand gemessen.

2.5.3. Testauswertung

Mit Hilfe der Standards wird auf semilogarithmischen Papier eine Standardkurve ermittelt. Die Ordinate zeigt die Jodkonzentration des Urins an, die Abszisse die logarithmische Skala der Extinktionen.

Durch Übertragen der ermittelten Extinktionswerte der Patienten auf die so erhaltenen Standardkurve können die entsprechenden Jodkonzentrationen abgelesen werden.

2.6. Kreatininbestimmung im Urin

Der Kreatiningehalt des Urins wurde von den Mitarbeitern des Labors von Prof. Dr. Graef im Institut für Klinische Chemie gemessen.

2.6.1. Testprinzip

Der Urin-Kreatiningehalt wird anhand der Jafféschen Reaktion bestimmt. Dazu wird dem Urin gesättigte Pikrinsäure zugegeben, die den Urin zunächst enteiweißt. Nach Alkalisierung reagiert Pikrinsäure mit Kreatinin unter Bildung eines orangeroten Farbstoffes, der photometrisch gemessen wird.

2.6.2. Testdurchführung

Der bis zum Testansatz bei 4° C im Kühlschrank gekühlte Patientenurin wird zunächst 1:50 verdünnt. Anschließend werden 1 ml Pikrinsäure, 0,5 ml 10 %ige Natronlauge sowie 2,5 ml destilliertes Wasser hinzugegeben, gut gemischt und 20 Minuten stehen gelassen. Danach wird die Extinktion am Eppendorf-Photometer mit einem 546 nm-Filter gegen den Leerwert abgelesen.

2.6.3. Testauswertung

Die Kreatininmenge wird nach folgender Formel berechnet:

Berechnung: Kreatiningehalt (in g /l) = Extinktion * 20

2.7. Schilddrüsenultraschall

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchungen wurden von Mitarbeitern der röntgenologischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik vorgenommen.

Das Schilddrüsenvolumen wurde nach der Formel des Rotationsellipsoids ($V=0,479*a*b*c$) ermittelt. Das Volumen eines jeden Schilddrüsenlappens errechnet sich dabei aus der Multiplikation der maximalen gemessenen Tiefe, Breite und Länge mit dem Faktor 0,479 (17).

2.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten wurde von Herrn Dr. Bödeker vom Gießener Institut für Medizinische Informatik unterstützt.

Der fT4-, der T4- und der T3-Spiegel waren in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren normal verteilt. Die TSH-Spiegel unterlagen im untersuchten Kollektiv keiner Normalverteilung, so daß die statistischen Berechnungen unter der Annahme einer logarithmischen Verteilung durchgeführt wurden.

Die globalen Änderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen nach der Kontrastmittelgabe wurden mit Hilfe des Zweistichproben t-Tests bei abhängigen Stichproben (Paarvergleichstest) statistisch ausgewertet.

Um einen möglichen Einfluß der Schilddrüsenmorphologie auf die Änderung der Schilddrüsenfunktion nach der Kontrastmittelgabe erkennen zu können, haben wir das Patientenkollektiv anhand der sonographischen Ergebnisse in folgende Schilddrüsenmorphologiegruppen eingeteilt:

- Normal große Schilddrüse ohne Knoten
- Normal große Schilddrüse mit Knoten
- Struma parenchymatosa
- Struma nodosa

Eine Schilddrüse wurde dabei als normal groß eingestuft, wenn sie bei Männern ein Volumen von weniger als 25 ml, bei Frauen weniger als 20 ml hatte. Ergab die Sonographie Hinweise auf einen oder mehrere Knoten, so wurde der Patient in die Gruppe „normal große Schilddrüse mit Knoten“, beziehungsweise „Struma nodosa“ eingeordnet.

Die Schilddrüsenhormonspiegel und die Veränderungen der Jodausscheidung wurden mittels der folgenden Varianzanalysen miteinander verglichen: Wilk's Lambda, Pillai's Trace, Hotelling-Lawley Trace, Roy's Greatest Root. Dabei wurden neben der Schilddrüsenmorphologie noch die gegebene Kontrastmittelmenge als Kovariante untersucht.

Die statistische Auswertung möglicher unterschiedlicher Schilddrüsenhormonveränderungen bei Patienten mit beziehungsweise ohne positiven Schilddrüsenantikörpertitern wurde mit Hilfe des zweiseitigen Zweistichproben t-Tests für unabhängige Stichproben vorgenommen. Als Antikörper-positiv wurde ein Patient eingeordnet, wenn zumindest einer der beiden Antikörpertiter gegen Thyreoglobulin beziehungsweise Schilddrüsenperoxidase außerhalb des Normbereichs lag, den wir bei Männern bis 60 IU/ml und bei Frauen bis 100 IU/ml festgesetzt haben.

Nach Abschluß der primären statistischen Auswertung wurde der Versuch unternommen, Vorhersagen über die 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe zu erwartenden Schilddrüsenhormonspiegel treffen. Dazu wurden die Daten einer schrittweisen multiplen Regression unterzogen. Hierbei wurde die Abhängigkeit der Variablen T3 post, fT4 post und TSH post nach der Kontrastmittelgabe von den vor der Kontrastmittelgabe erhobenen Variablen T3 prae, fT4 prae, TSH prae, dem Schilddrüsenvolumen und dem Vorhandensein von Knoten im Sonogramm überprüft. Findet sich bei diesem Verfahren eine mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ anzunehmenden Korrelation, so wird für die am meisten korrelierende Variable die sich ergebene Korrelationsgeradengleichung ausgegeben. Sollte eine weitere Variable mit der abhängigen korrelieren (ebenfalls mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$), so wird diese im nächsten Schritt ebenfalls mit in die Korrelationsgleichung aufgenommen. Dieses Verfahren wird solange fortgeführt, bis sich keine weiteren Korrelationen mehr finden lassen.

3. Ergebnisse

3.1. Schilddrüsenmorphologien

Anhand der Schilddrüsenultraschalluntersuchungen wurden die Patienten folgenden Gruppen zugeordnet:

Normale große Schilddrüse ohne Knoten: n= 37

Normal große Schilddrüse mit Knoten: n= 16

Struma parenchymatosa: n= 15

Struma nodosa: n= 34

insgesamt: n=102

Das folgende Diagramm soll diesen Sachverhalt noch einmal verdeutlichen:

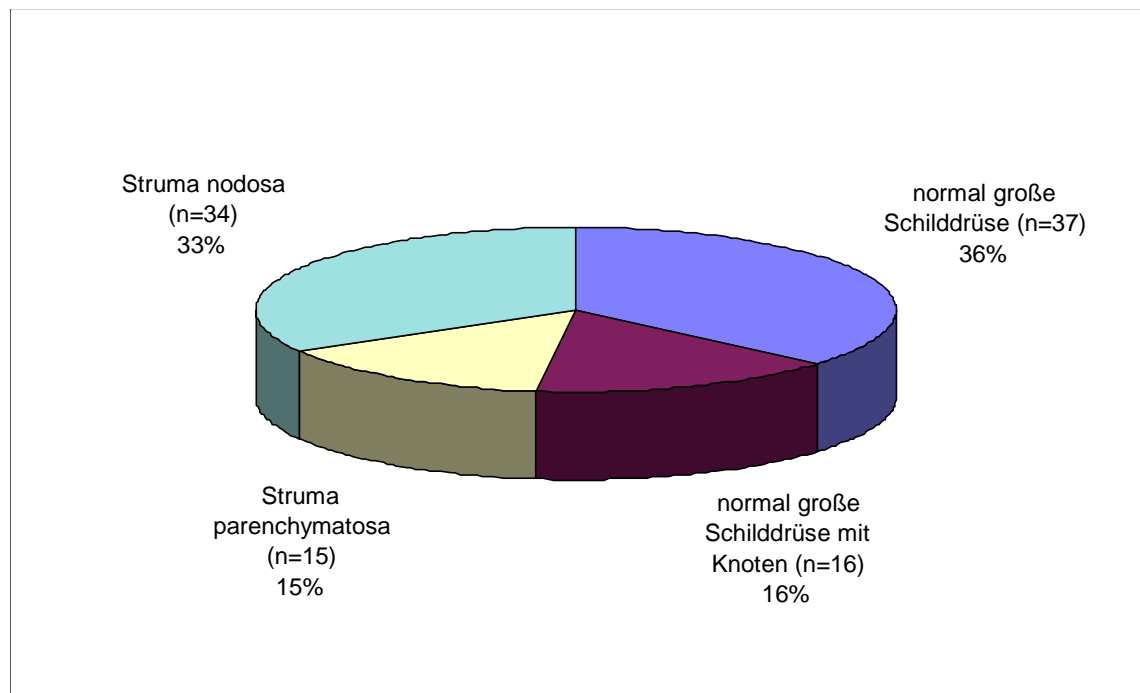


Abbildung 8: Aufteilung der Patienten nach Schilddrüsenmorphologien

3.2. Thyreotropin (TSH)

3.2.1. Mittelwerte der TSH-Konzentrationen vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe

Da die TSH-Konzentrationen vor und nach der Kontrastmittelgabe nicht einer Normverteilung unterliegen, wird zur Darstellung der Ergebnisse das Konfidenzintervall angegeben. Dieses wird bestimmt durch den Mittelwert ± 2 Standardabweichungen der

Mittelwerte ($\bar{x} \pm 2 s_x = \bar{x} \pm \frac{2s}{\sqrt{n}}$).

SD-Morphologie	n	TSH vor KM-Gabe in mU/l ($\bar{x} \pm 2 s_x$)	TSH nach KM-Gabe in mU/l ($\bar{x} \pm 2 s_x$)
normal groß	37	1,38 \pm 0,25	1,26 \pm 0,32
normal groß mit Knoten	16	1,16 \pm 0,43	1,10 \pm 0,75
Struma parenchymatosa	15	1,16 \pm 0,45	0,90 \pm 0,44
Struma multinodosa	34	0,82 \pm 0,15	0,44 \pm 0,13
insgesamt	102	1,13 \pm 0,15	0,91 \pm 0,19

Tabelle 3: Konfidenzintervalle der TSH-Konzentrationen vor und 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe

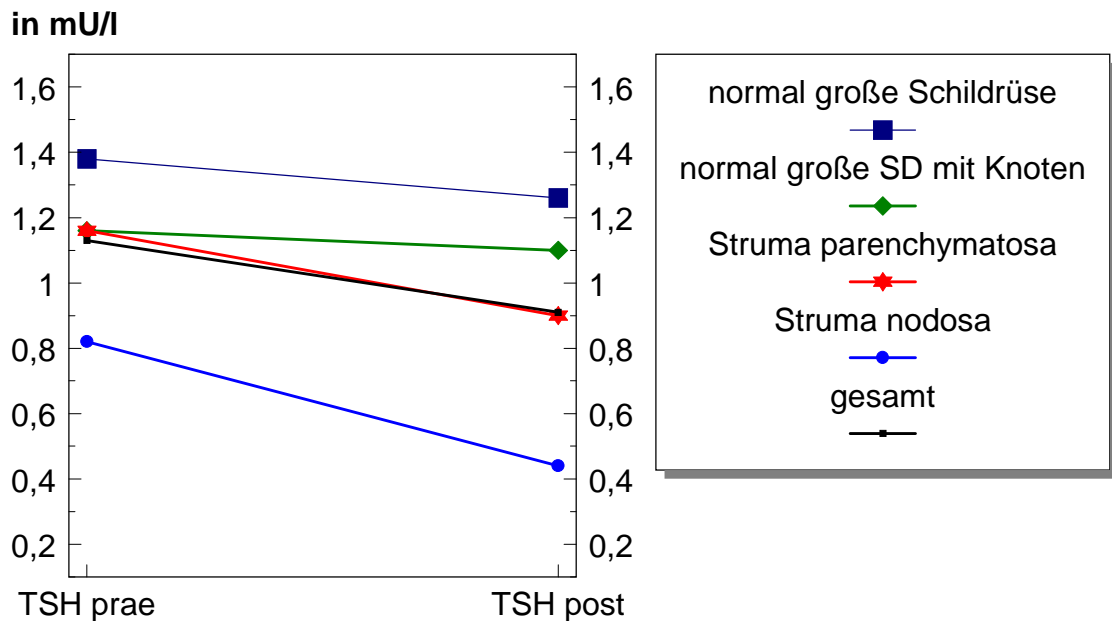


Abbildung 9: Mittelwerte der TSH-Konzentrationen in den verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen vor und nach der Kontrastmittelgabe

3.2.2. Statistische Auswertung

Der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben ergibt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,001$ einen Unterschied zwischen den TSH-Konzentrationen vor und drei Wochen nach Kontrastmittelgabe.

Die Varianzanalysen ergaben folgende Ergebnisse: Aus der Tabelle 3 und der Abbildung 9 erkennt man zum einen, daß die Mittelwerte der TSH-Konzentrationen vor und 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe auf unterschiedlichen Niveaus liegen. Diese Unterschiede ließen sich auch statistisch aufzeigen: vor Kontrastmittelgabe mit $p=0,013$, nach Kontrastmittelgabe mit $p=0,002$, global mit $p=0,002$: In den Gruppen der Patienten mit sonographisch vergrößerten und/oder knotigen Schilddrüsen fanden sich also statistisch signifikant niedrigere TSH-Konzentrationen als in den Gruppen von Patienten ohne derartige Schilddrüsenveränderungen, und zwar sowohl vor als auch nach der Kontrastmittelgabe.

Zum anderen sieht man, daß die Mittelwerte der TSH-Konzentrationen nach der Kontrastmittelgabe in allen Gruppen abfallen. Diese Veränderungen sind in den morphologischen Gruppen unterschiedlich ($p \leq 0,001$).

Im ersten Schritt der multiplen, schrittweisen Regressionsanalyse ergibt sich für die TSH-Konzentrationen nach Kontrastmittelgabe (TSH post) eine mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,001 anzunehmende lineare Korrelation mit der TSH-Ausgangskonzentration (TSH prae) mit der Korrelationsgleichung **TSH post = 1,02 * TSH prae - 0,24**. Diese Gleichung besagt, daß ausgehend von unserer Untersuchung 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe mit einer um durchschnittlich 0,24 mU/l erniedrigten TSH-Konzentration gerechnet werden muß.

Als weiterer Einflußfaktor geht im nächsten Schritt das Schilddrüsenvolumen ebenfalls mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,001 in die folgende Korrelationsgleichung ein: **TSH post = 0,91 * TSH prae - 0,02 * SD-Volumen + 0,37**

Man erkennt in dieser Gleichung eine negative Korrelation zwischen der TSH-Konzentration nach Kontrastmittelgabe und dem Schilddrüsenvolumen. Somit nimmt die TSH-Konzentration nach Kontrastmittelgabe um so mehr ab, je größer das Schilddrüsenvolumen ist. Dieser Zusammenhang wird im nächsten Abschnitt durch die Abbildung 11 verdeutlicht.

Nach der Elimination der Einflüsse des Schilddrüsenvolumens und der TSH-Ausgangskonzentration auf die TSH-Konzentration nach Kontrastmittelgabe haben das Vorhandensein von Knoten ($p=0,94$) und die T3- und fT4-Ausgangskonzentrationen (mit $p=0,35$ und 0,09) keinerlei Einfluß auf die TSH-Konzentration nach Kontrastmittelgabe.

3.2.3. Darstellung zusätzlicher Einflußparameter auf die TSH-Konzentration

3.2.3.1. Einfluß des Schilddrüsenvolumens auf die TSH-Konzentration nach Kontrastmittelgabe

Die multiple, schrittweise Regressionsanalyse ergab, daß das Schilddrüsenvolumen einen Einfluß auf die zu erwartende TSH-Konzentration nach Kontrastmittelgabe hat. Die folgenden beiden Abbildungen sollen diesen Sachverhalt verdeutlichen:

In die folgende Graphik wurden von jedem Patienten das zugehörige Schilddrüsenvolumen gegen die TSH-Ausgangskonzentration als Wertepaar eingezeichnet und eine arithmetische Ausgleichsgerade ermittelt:

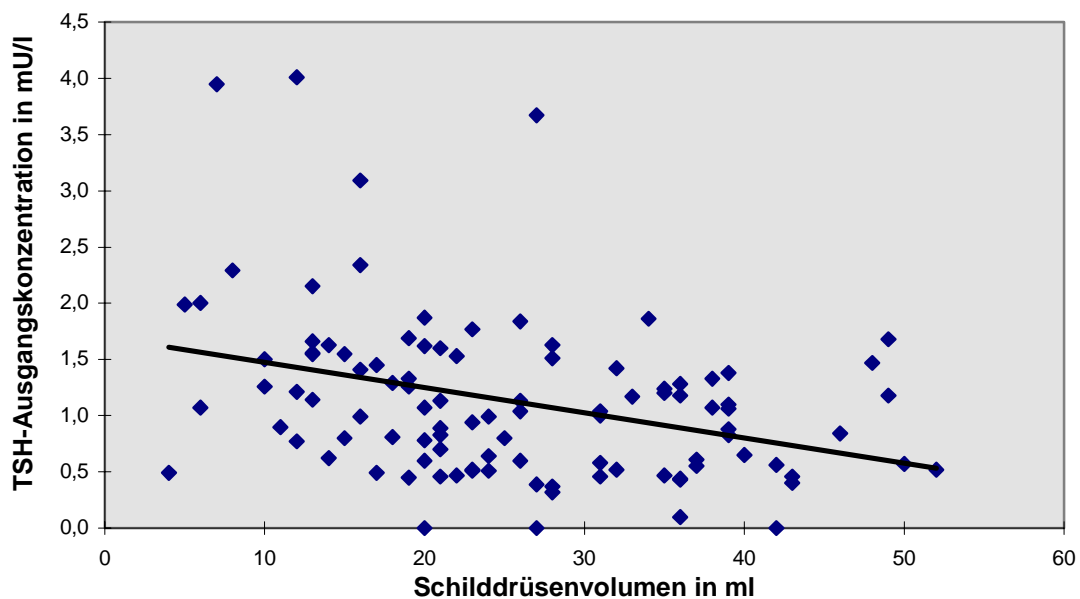


Abbildung 10: TSH-Ausgangskonzentration in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen

Wie aus der Abbildung zu ersehen ist, fällt die TSH-Ausgangskonzentration im Durchschnitt bei zunehmendem Schilddrüsenvolumen ab. Anders gesagt: Je größer die Schilddrüse ist, desto geringer ist die TSH-Ausgangskonzentration.

In der nun folgenden Abbildung wurde die Änderung der TSH-Konzentration ($\Delta\text{TSH} = \text{TSH nach Kontrastmittelgabe} - \text{TSH vor Kontrastmittelgabe}$) gegen das Schilddrüsen-

volumen eines jeden Patienten eingezeichnet und eine arithmetische Ausgleichsgerade ermittelt:

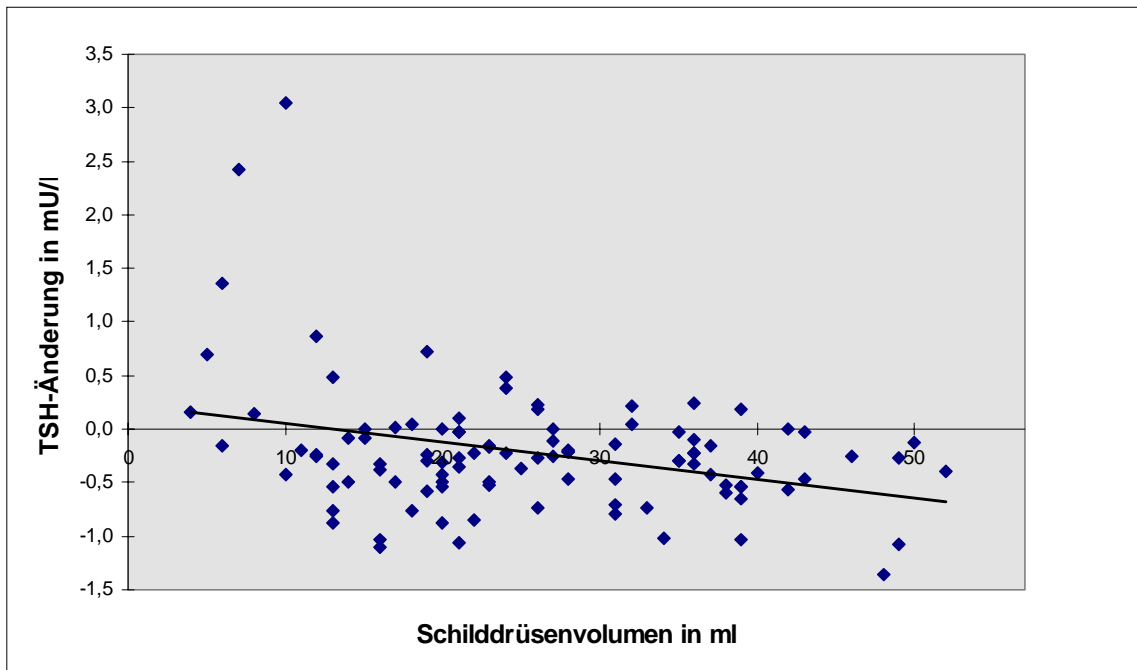


Abbildung 11: TSH-Änderung in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen

Die Abbildung zeigt, daß bei niedrigen Schilddrüsenvolumina die TSH-Konzentration nach Kontrastmittelgabe eher zunimmt, während bei großen Schilddrüsen eher mit einer Abnahme der Thyreotropin-Konzentration gerechnet werden muß.

3.3. Trijodthyronin (T3)

3.3.1. Mittelwerte der Trijodthyroninkonzentrationen vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der T3-Konzentrationen vor und nach der Kontrastmittelgabe werden durch die folgenden Abbildungen wiedergegeben:

SD-Morphologie	n	T3 vor KM-Gabe in ng/ml ($\bar{x} \pm s$)	T3 nach KM-Gabe in ng/ml ($\bar{x} \pm s$)
normal groß	37	1,37 \pm 0,24	1,33 \pm 0,24
normal groß mit Knoten	16	1,42 \pm 0,17	1,50 \pm 0,26
Struma parenchymatosa	15	1,43 \pm 0,24	1,40 \pm 0,15
Struma multinodosa	34	1,42 \pm 0,22	1,48 \pm 0,24
insgesamt	102	1,41 \pm 0,22	1,42 \pm 0,24

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der T3-Konzentrationen vor und 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe

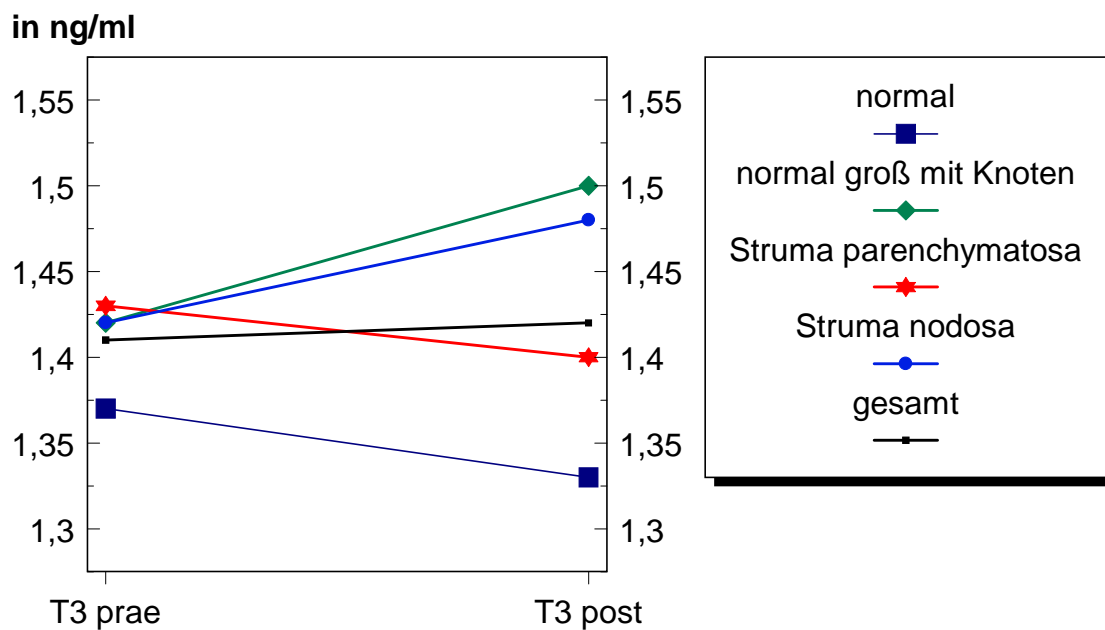


Abbildung 12: Mittelwerte der T3-Konzentrationen

Aus der Tabelle 4 und der Abbildung 12 ist ersichtlich, daß die durchschnittlichen T3-Konzentrationen vor und 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe in etwa gleich bleiben. Weiterhin fällt auf, daß die Mittelwerte der T3-Konzentrationen bei Patienten, deren Schilddrüsen keine Knoten enthalten (Struma parenchymatosa und normal große Schilddrüse), leicht abfallen, während sie hingegen bei Patienten mit knotigen Schilddrüsen (Struma multinodosa und normal große Schilddrüse mit Knoten) leicht ansteigen.

3.3.2. Statistische Auswertung

Der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben ergibt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,65$ keine globalen Veränderungen der T3-Konzentrationen.

Die Varianzanalysen ergaben folgende Ergebnisse: die Mittelwerte der Trijodthyronin-Konzentrationen der einzelnen Schilddrüsenmorphologiegruppen liegen vor der Kontrastmittelgabe näher zusammen ($p=0,73$) als nachher ($p=0,02$). Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,16$ müssen diese unterschiedlichen Veränderungen jedoch als zufällig betrachtet werden.

Der erste Schritt der multiplen, schrittweisen Regression ergibt, daß die T3-Werte nach Kontrastmittelgabe am meisten mit deren Ausgangskonzentrationen korrelieren ($p \leq 0,001$). Es ergibt sich die folgende Korrelationsgleichung:
 $T3 \text{ post} = 0,55 * T3 \text{ prae} + 0,65$.

Diese Gleichung besagt, daß über einer T3-Ausgangskonzentration von etwa 1,45 ng/ml die nach der Kontrastmittelgabe gemessenen Werte in unserer Untersuchung etwas unter den Ausgangswerten liegen; bei einer unter 1,45 ng/ml gelegenen Ausgangskonzentration liegen die post-Werte etwas oberhalb.

Als weiterer Einflußfaktor ging im zweiten Schritt das Vorhandensein von Knoten ($p=0,005$) in die folgende Korrelationsgleichung ein:

$$T3 \text{ post} = 0,53 * T3 \text{ prae} + 0,12 * \text{Knoten (ja/nein)} + 0,62$$

In geringem Ausmaß haben also auch eventuelle Schilddrüsenknoten Einfluß auf die T3-Konzentrationsänderung nach Kontrastmittelgabe. Diesen Einfluß konnte man schon in Abbildung 12 vermuten, in der zu sehen ist, daß die Mittelwerte der T3-Konzentrationen in den knotigen Schilddrüsen leicht ansteigen, während sie bei den Schilddrüsen ohne sonographisch erkennbaren Knoten leicht abfallen.

In einem dritten Schritt ging mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,02 die fT4-Ausgangskonzentration als möglicher Einflußfaktor ein:

$$T3 \text{ post} = 0,57 * T3 \text{ prae} + 0,12 * \text{Knoten (ja/nein)} - 0,23 * fT4 \text{ prae} + 0,85$$

Weder das Schilddrüsenvolumen ($p=0,69$) noch die TSH-Ausgangskonzentration ($p=0,17$) korrelieren nach Elimination der obengenannten Einflußfaktoren mit der Trijodthyroninkonzentration nach Kontrastmittelgabe.

3.3.3. Darstellung zusätzlicher Einflußparameter auf die T3-Konzentration

3.3.3.1. Einfluß des Vorhandenseins von Knoten auf die T3-Konzentration nach Kontrastmittelgabe

Der bei der multiplen, schrittweisen Regression ermittelte Einfluß des Vorhandenseins von Knoten im Schilddrüsenultraschall auf die T3-Konzentration wurde schon durch die Abbildung 12 hinreichend dargestellt, so daß auf eine erneute Veranschaulichung verzichtet wird.

3.3.3.2. Einfluß der fT4-Ausgangskonzentration auf die T3-Konzentration nach Kontrastmittelgabe

Um den Einfluß der vor der Kontrastmittelgabe ermittelten fT4-Konzentration auf die zu erwartende T3-Konzentration nach der Coronarangiographie darzustellen, wurde in der folgenden Graphik jeweils von jedem Patienten die Ausgangskonzentration von fT4 gegen die nach der Kontrastmittelgabe ermittelte T3-Konzentration aufgetragen und eine arithmetische Ausgleichsgerade eingezeichnet.

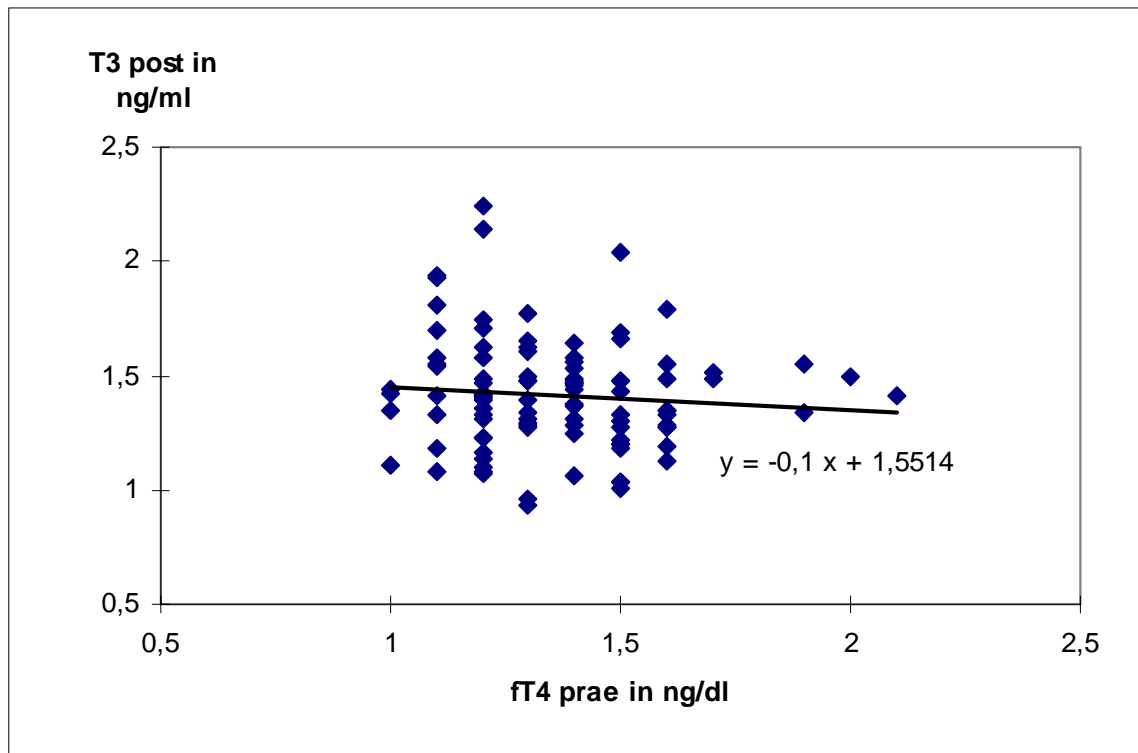


Abbildung 13: T3-Konzentrationen nach Kontrastmittelgabe in Abhängigkeit von den fT4-Ausgangskonzentrationen

Der geringe Steigungsfaktor von - 0,1 der Ausgleichsgeraden kennzeichnet die nur gering ausgeprägte negative Korrelation zwischen den Parametern fT4 vor und T3 nach Kontrastmittelgabe. Somit ist der Einflußfaktor der fT4-Ausgangskonzentration auf die zu erwartende T3-Konzentration drei Wochen nach der Coronarangiographie eher zu vernachlässigen.

3.4. Freies Thyroxin (fT4)

3.4.1. Mittelwerte der freien Thyroxinkonzentrationen vor und drei Wochen nach Kontrastmittelgabe

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der freien Thyroxinkonzentrationen vor und nach der Kontrastmittelgabe werden durch die folgenden Abbildungen wiedergegeben:

SD-Morphologie	n	fT4 vor KM-Gabe in ng/ml ($\bar{x} \pm s$)	fT4 nach KM-Gabe in ng/ml ($\bar{x} \pm s$)
normal groß	37	1,33 \pm 0,21	1,30 \pm 0,20
normal groß mit Knoten	16	1,37 \pm 0,20	1,34 \pm 0,11
Struma parenchymatosa	15	1,43 \pm 0,28	1,49 \pm 0,33
Struma multinodosa	34	1,36 \pm 0,19	1,49 \pm 0,24
nicht aufgeteilt (insgesamt)	102	1,36 \pm 0,21	1,40 \pm 0,24

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der freien Thyroxinkonzentrationen

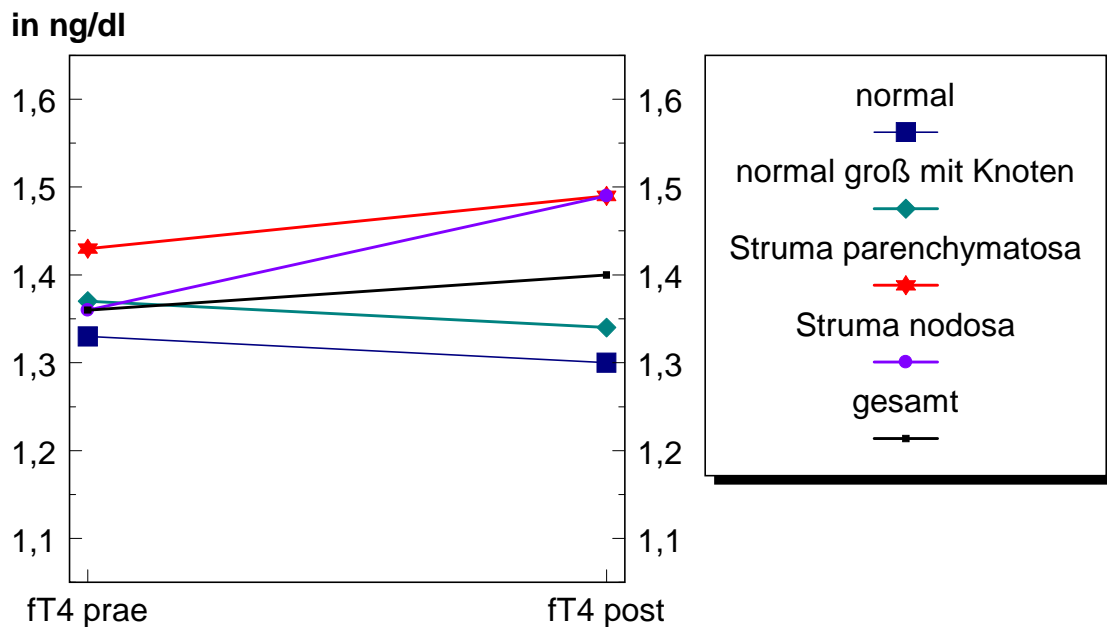


Abbildung 14: Veränderungen der freien Thyroxinkonzentrationen

Wie aus den Abbildungen zu ersehen ist, sinken die durchschnittlichen Werte für das freie Thyroxin bei den nicht vergrößerten Schilddrüsen (normal groß mit und ohne Knoten) leicht ab (um je $\Delta fT4=0,03$ ng/dl), während sie bei den vergrößerten Schilddrüsen leicht ansteigen. Der Anstieg ist bei den multinodösen Strumen ($\Delta fT4=0,13$ ng/dl) stärker ausgeprägt als bei den parenchymatösen ($\Delta fT4=0,06$ ng/dl), während die Mittelwerte der fT4-Konzentration bei Patienten mit normal großer Schilddrüse mit oder ohne Knoten in gleichem Umfang abfallen.

Insgesamt ist ein leichter Anstieg des freien Thyroxins zu verzeichnen.

3.4.2. Statistische Auswertung

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,10$ ergibt der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben keine globalen Veränderungen der fT4-Konzentrationen.

Anhand der Varianzanalysen läßt sich die Tendenz einer unterschiedlichen Veränderungen in den einzelnen Schilddrüsenmorphologiegruppen aufzeigen ($p=0,087$). Vor der Kontrastmittelgabe kann man die Gruppen bezüglich des freien Thyroxins als gleich ansehen ($p=0,53$), nach der Kontrastmittelgabe besteht ein deutlicher Gruppenunterschied mit $p\leq 0,001$.

Bei der multiplen, schrittweisen Regressionsanalyse korreliert auch im Falle des freien Thyroxins an erster Stelle die Ausgangskonzentration mit den nach der Kontrastmittelgabe gemessenen Werten ($p\leq 0,001$): **$fT4\ post = 0,48 * fT4\ prae + 0,73$** .

Als zweite Einflußgröße geht das Schilddrüsenvolumen (mit $p\leq 0,001$) in die Korrelationsgleichung ein: **$fT4\ post = 0,44 * fT4\ prae + 0,007 * SD\text{-Volumen} + 0,62$** .

Um die Relevanz des Schilddrüsenvolumens auf den zu erwartenden fT4-Wert abschätzen zu können, soll folgendes Rechenbeispiel dienen: Das mittlere Schilddrüsenvolumen der beiden Schilddrüsenmorphologiegruppen mit vergrößerten Schilddrüsen beträgt 35 ml, in den beiden Gruppen mit normgroßen Schilddrüsen 16 ml. Somit fände sich im Durchschnitt bei den vergrößerten Schilddrüsen eine Zunahme der fT4-Konzentration um 0,13 ng/dl (entsprechend $19\ ml * 0,007$), was im labortechnisch nachweisbaren Bereich liegt.

Als dritte Größe korreliert die TSH-Ausgangskonzentration mit der fT4-Konzentration ($p=0,02$):

$$\text{fT4 post} = 0,43 * \text{fT4 prae} + 0,005 * \text{SD-Volumen} - 0,07 * \text{TSH prae} + 0,77.$$

Der Einfluß der TSH-Ausgangskonzentration auf die Konzentration an freiem Thyroxin nach Kontrastmittelgabe ist eher gering einzuschätzen: bei einer Spanne der TSH-Mittelwerte von 1,38 mU/l bei normal großen Schilddrüsen zu 0,82 mU/l bei nodösen Strumen beträgt der Unterschied in der fT4-Konzentration nur 0,04 ng/dl (entsprechend $0,56 \text{ mU/l} * 0,07$).

3.4.3. Darstellung zusätzlicher Einflußparameter auf die fT4-Konzentration

3.4.3.1. Änderungen der freien Thyroxinkonzentration in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen

In der folgenden Abbildung wurde von jedem Patienten die fT4-Ausgangskonzentration gegen das Schilddrüsenvolumen aufgetragen:

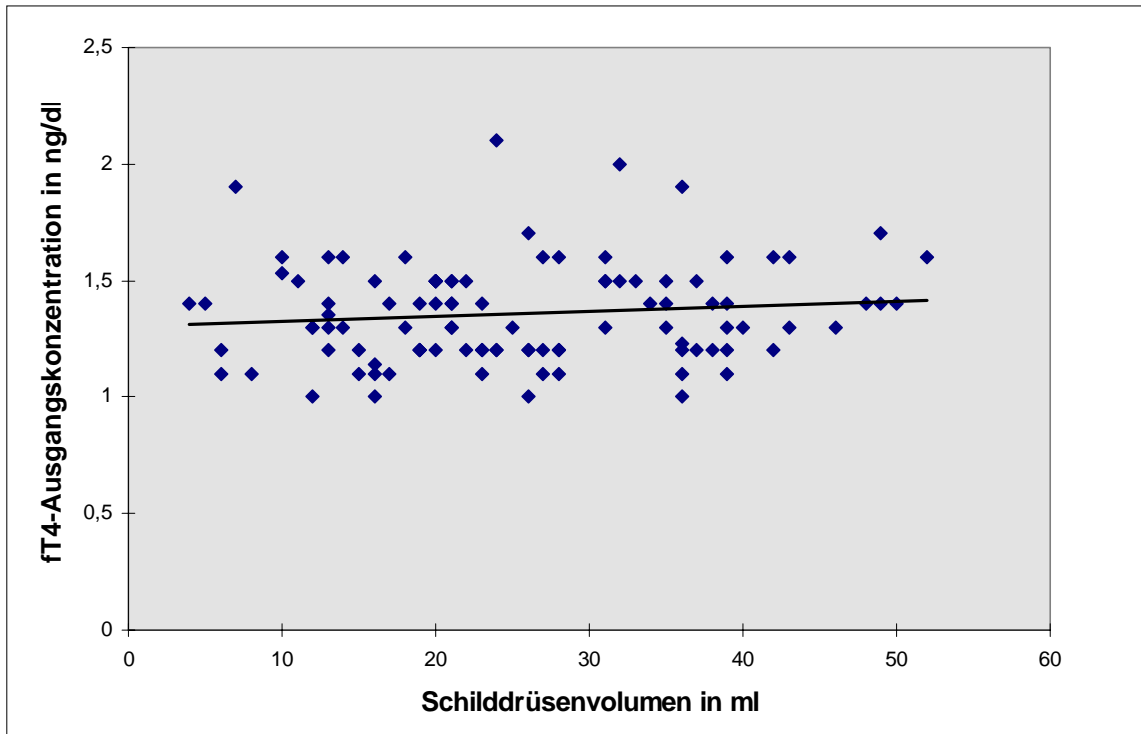


Abbildung 15: fT4-Ausgangskonzentration bei verschiedenen Schilddrüsenvolumina

Die Ausgleichsgerade der Wertepaare verläuft in etwa parallel zur X-Achse: Es besteht keine Korrelation zwischen der fT4-Ausgangskonzentration und dem Schilddrüsenvolumen.

Trägt man nun das Schilddrüsenvolumen gegen die fT4-Änderung auf, so erhält man nachstehende Abbildung:

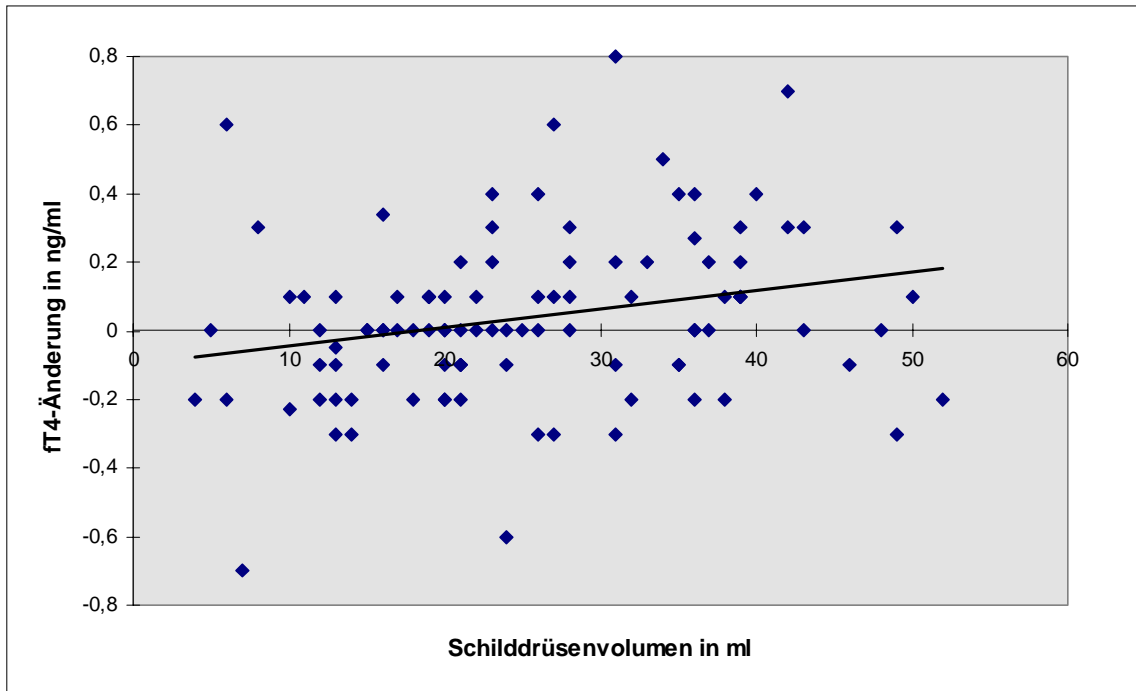


Abbildung 16: Änderung der fT4-Konzentration ($\Delta fT4 = fT4 \text{ post} - fT4 \text{ prae}$) in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen

Bei niedrigen Schilddrüsenvolumina kommt es eher zu einer Abnahme der freien Thyroxinkonzentration, während bei Patienten mit großer Schilddrüse die Konzentration an freiem Thyroxin eher zunimmt. Dieser Zusammenhang verdeutlicht die bei der multiplen, schrittweisen Regressionsanalyse gefundene positive Korrelation zwischen dem Schilddrüsenvolumen und der fT4-Konzentration nach Kontrastmittelgabe.

3.4.3.2. Änderungen der freien Thyroxinkonzentration in Abhängigkeit vom TSH-Ausgangswert

Um Änderungen der freien Thyroxinkonzentration in Abhängigkeit von der TSH-Ausgangskonzentration aufzuzeigen, wurden in den folgenden beiden Abbildungen zum einen die fT4-Ausgangskonzentrationen, zum anderen die fT4-Konzentrationen nach Coronarangiographie eines jeden Patienten gegen die TSH-Ausgangskonzentration aufgetragen:

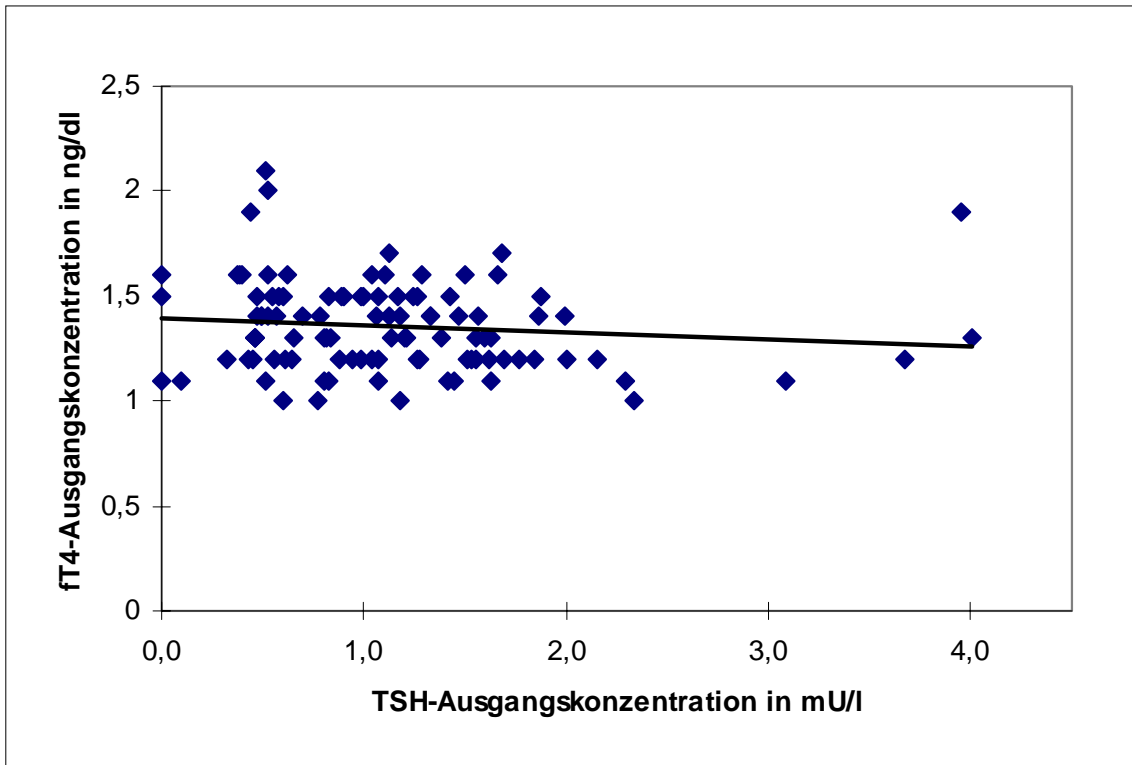


Abbildung 17: Freie T4-Ausgangskonzentration in Abhängigkeit von der TSH-Ausgangskonzentration

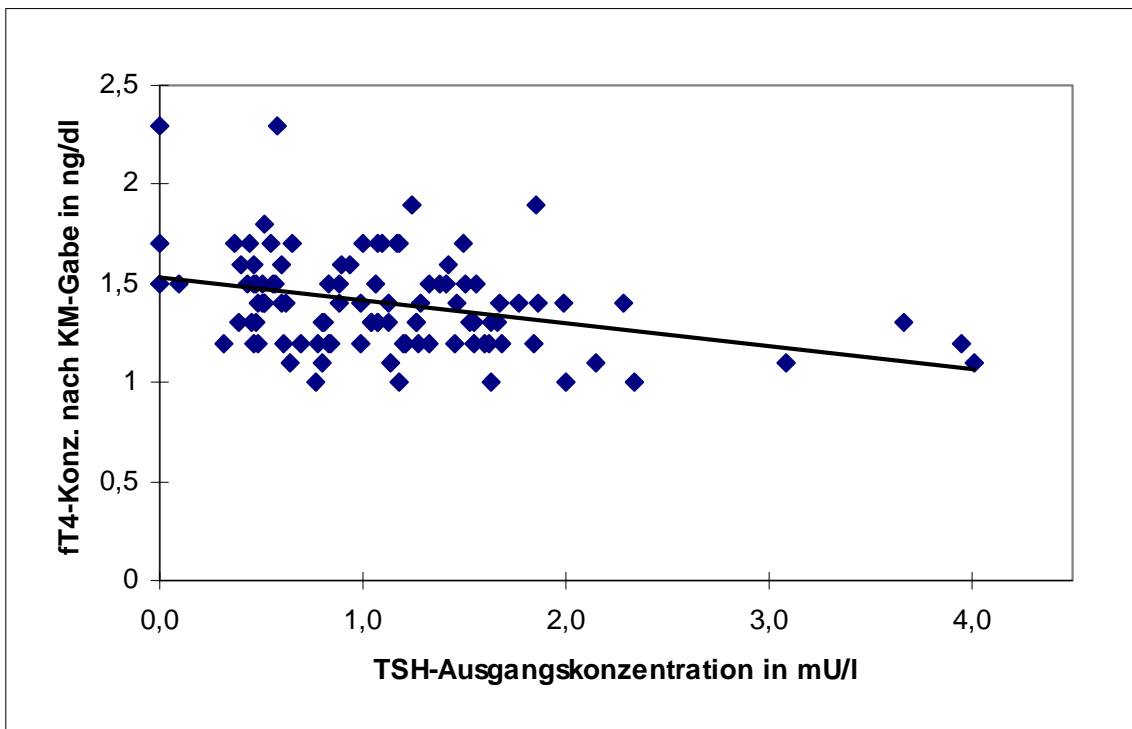


Abbildung 18: Freie T4-Konzentration nach Kontrastmittelgabe in Abhängigkeit von der TSH-Ausgangskonzentration

Vor Kontrastmittelgabe kann man keine Korrelation zwischen TSH- und fT4-Konzentration ausmachen: Die Ausgleichsgerade verläuft in etwa parallel zur x-Achse, es läßt sich zu jeder TSH-Konzentration in etwa die gleiche Konzentration an fT4 zuordnen.

Nach Kontrastmittelgabe sieht man im Mittel niedrigere fT4-Konzentration bei höheren TSH-Ausgangskonzentrationen und höhere fT4-Spiegel bei niedrigeren TSH-Ausgangskonzentrationen.

Um diesen Zusammenhang noch einmal zu verdeutlichen, wurden im folgendem Diagramm die Differenzen der vor und nach Kontrastmittelgabe gemessenen freien Thyroxinkonzentrationen ($\Delta fT4 = fT4 \text{ post} - fT4 \text{ prae}$) gegen den TSH-Ausgangswert aufgetragen und eine arithmetische Ausgleichsgerade eingezeichnet:

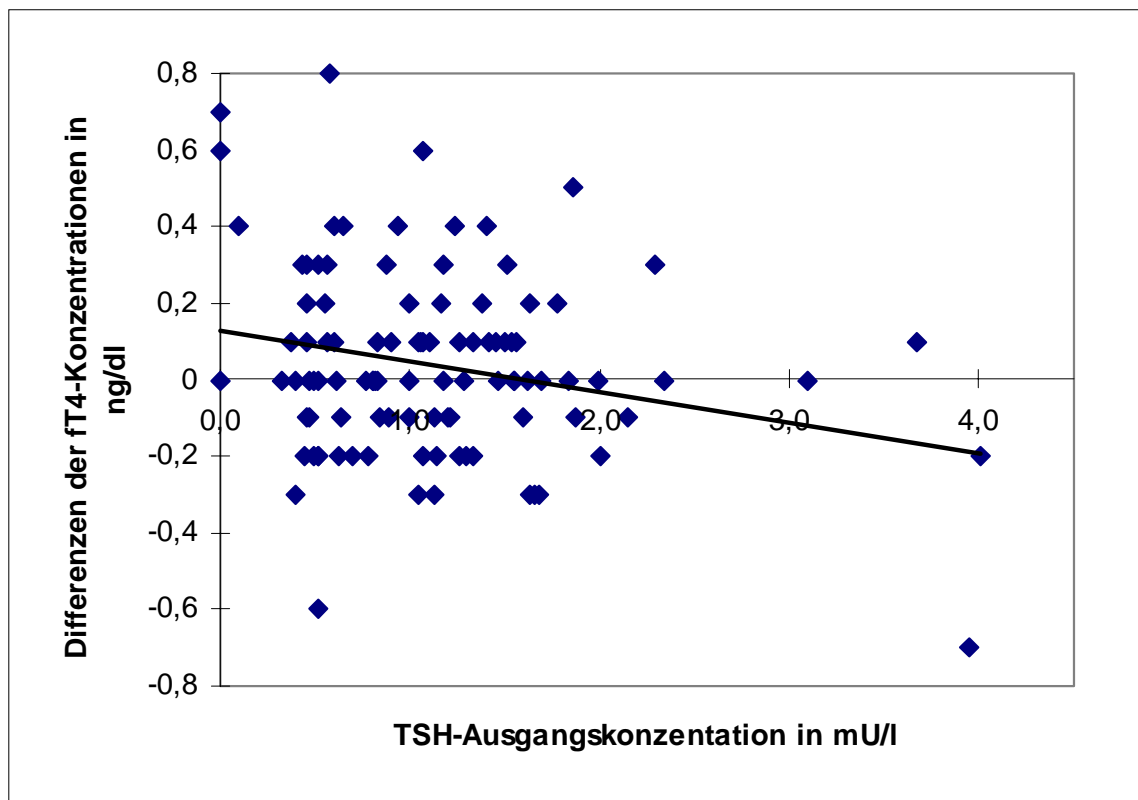


Abbildung 19: Änderung der freien Thyroxinkonzentration ($\Delta fT4 = fT4 \text{ post} - fT4 \text{ prae}$) in Abhängigkeit von der TSH-Ausgangskonzentration

Aus diesem Diagramm geht zusammenfassend hervor, daß die freie Thyroxinkonzentration bei niedrigen TSH-Ausgangskonzentrationen eher zu-, bei höheren TSH-Ausgangskonzentrationen eher abnimmt. Diese negative Korrelation wird durch die multiple, schrittweise Regressionsanalyse bestätigt.

3.5. Gesamtthyroxin (T4)

3.5.1. Veränderung der Gesamtthyroxin-Konzentration innerhalb der verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtthyroxin-Konzentrationen vor und nach der Kontrastmittelgabe werden durch die folgenden Abbildungen wiedergegeben:

SD-Morphologie	n	T4 vor KM-Gabe in ng/ml ($\bar{x} \pm s$)	T4 nach KM-Gabe in ng/ml ($\bar{x} \pm s$)
normal groß	37	8,2 \pm 2,0	7,8 \pm 1,7
normal groß mit Knoten	16	8,0 \pm 1,0	7,9 \pm 1,1
Struma parenchymatosa	15	8,2 \pm 2,1	8,6 \pm 1,6
Struma multinodosa	34	8,1 \pm 1,6	9,0 \pm 1,7
nicht aufgeteilt (insgesamt)	102	8,1 \pm 1,7	8,3 \pm 1,7

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtthyroxin-Konzentrationen

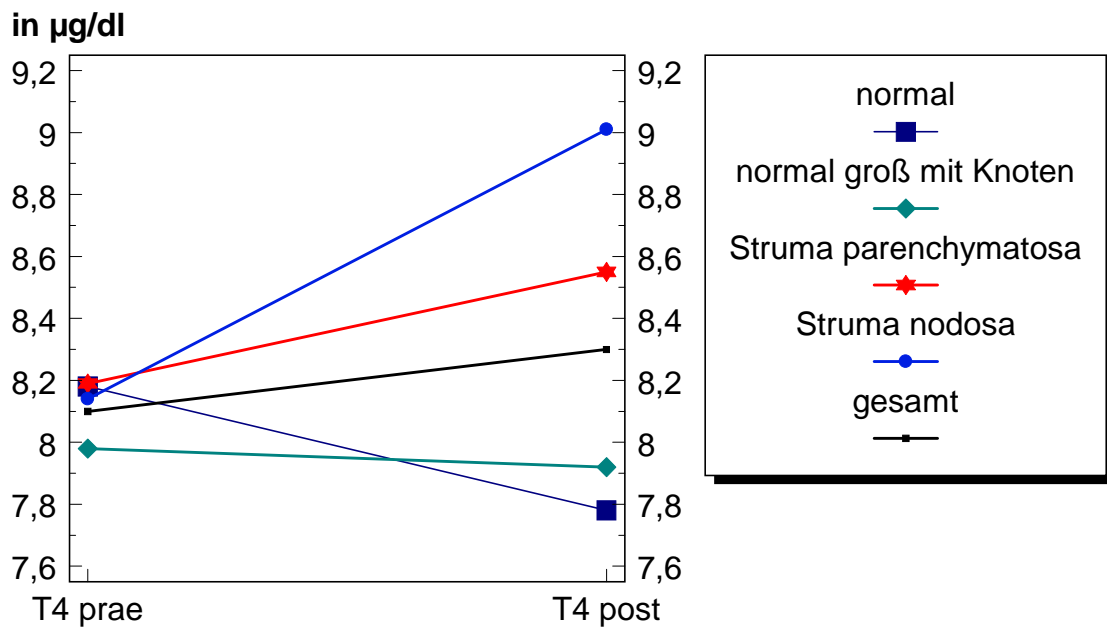


Abbildung 20: Mittelwerte der Gesamtthyroxin-Konzentrationen

Die Änderungen der durchschnittlichen Gesamtthyroxin-Konzentrationen sind analog denen der freien Hormonkonzentrationen. So steigen die Mittelwerte bei Patienten mit Struma parenchymatosa von 8,2 auf 8,6 $\mu\text{g/dl}$, bei Patienten mit Struma multinodosa von 8,1 auf 9,0 $\mu\text{g/dl}$; sie fallen bei Patienten mit normal großer Schilddrüse ohne Knoten durchschnittlich von 8,2 auf 7,8, bei Patienten mit normal großer Schilddrüse mit Knoten von 8,0 auf 7,9 $\mu\text{g/dl}$.

3.5.2. Statistische Auswertung

Der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben ergibt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,14$ keine globalen Veränderungen der T4-Konzentrationen.

Die Varianzanalysen ergeben ähnliche Resultate wie bei den freien Thyroxinkonzentrationen. Die schon bei der Betrachtung der freien Thyroxinkonzentration erkennbare Tendenz einer in den Schilddrüsenmorphologiegruppen unterschiedlichen fT4-Veränderung fällt bei derjenigen der Gesamtthyroxin-Konzentration mit $p=0,004$ noch deutlicher aus.

Besteht vor der Kontrastmittelgabe noch Gruppengleichheit mit $p=0,98$, so besteht nach der Applikation bezüglich der Hormonwerte ein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen mit $p=0,01$.

Die multiple, schrittweise Regressionsanalyse wurde für die Gesamt-Thyroxinkonzentration nicht durchgeführt.

3.6. Reverses T3 (rT3)

3.6.1. Mittelwerte der reversen T3-Konzentrationen vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe

Die folgenden beiden Abbildungen geben die Mittelwerte und Standardabweichungen der rT3-Konzentrationen vor und nach der Kontrastmittelgabe wieder:

SD-Morphologie	n	rT3 vor KM-Gabe in ng/ml ($\bar{x} \pm s$)	rT3 nach KM-Gabe in ng/ml ($\bar{x} \pm s$)
normal groß	30	$0,255 \pm 0,057$	$0,241 \pm 0,045$
normal groß mit Knoten	10	$0,235 \pm 0,038$	$0,224 \pm 0,033$
Struma parenchymatosa	11	$0,248 \pm 0,083$	$0,265 \pm 0,050$
Struma multinodosa	28	$0,286 \pm 0,085$	$0,272 \pm 0,065$
insgesamt	79	$0,263 \pm 0,071$	$0,253 \pm 0,054$

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der rT3-Konzentrationen vor und 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe

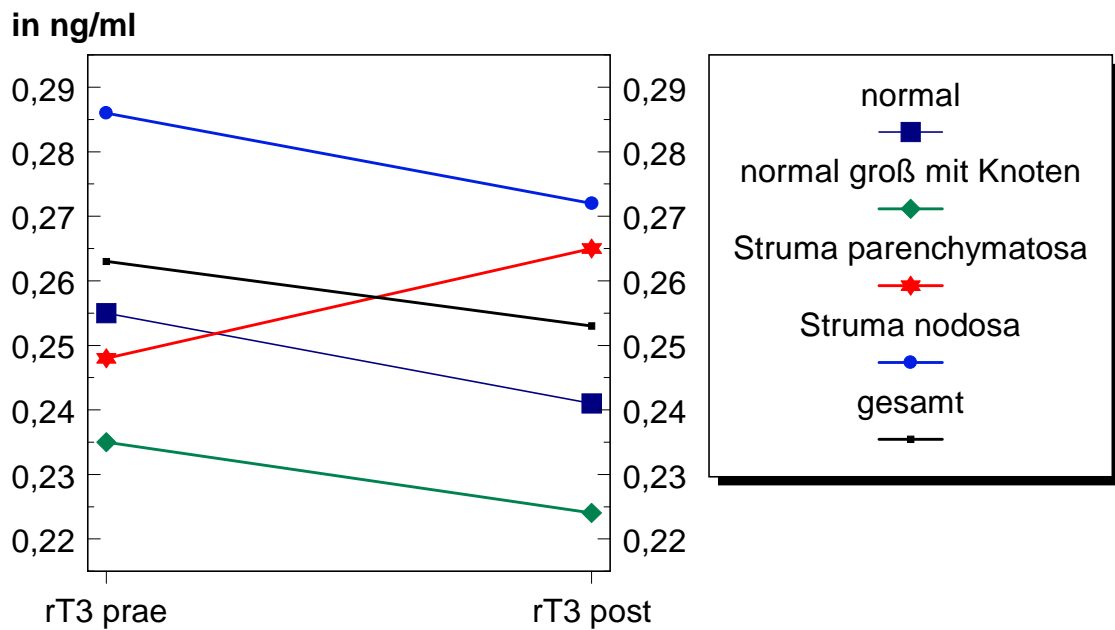


Abbildung 21: Mittelwerte der rT3-Konzentrationen

Wie aus den beiden Abbildungen zu ersehen ist, fallen die Mittelwerte der Konzentrationen von rT3 innerhalb der Gruppen mit normal großen Schilddrüsen mit oder ohne Knoten und der Patientengruppe mit Struma nodosa leicht ab, während sie in der Struma parenchymatosa - Gruppe leicht ansteigen.

3.6.2. Statistische Auswertung

Der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben ergab keine globale Änderungen der rT3-Konzentrationen ($p=0,10$).

Anhand der Varianzanalysen können keine in den Schilddrüsenmorphologiegruppen unterschiedlichen Veränderungen festgestellt werden ($p=0,25$).

Die multiple, schrittweise Regressionsanalyse wurde für die rT3-Konzentration nicht durchgeführt.

3.7. Einfluß der gegebenen Kontrastmittelmenge auf die Schilddrüsenhormonkonzentrationen

Die Varianzanalysen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen mit dem Einflußfaktor „Kontrastmittelmenge“ ergeben, daß die Veränderungen der Schilddrüsenparameter unabhängig von der gegebenen Kontrastmittelmenge sind: Weder für die Änderung der Thyreotropin-Konzentration ($p=0,67$), noch für die der Trijodthyroninkonzentration ($p=0,68$), der freien Thyroxinkonzentration ($p=0,92$), der rT3-Konzentration ($p=0,81$) und die der Gesamtthyroxin-Konzentration ($p=0,37$) läßt sich ein Zusammenhang mit der Höhe der eingenommenen Kontrastmittelmenge und damit der eingenommenen Jodmenge ermitteln.

3.8. Einmalige Antikörperbestimmung nach Kontrastmittelgabe bei 102 Patienten

Bei keinem der 102 Patienten konnten TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TSI) nachgewiesen werden.

Bei 24 Patienten war der Thyreoglobulin-Antikörper-Titer außerhalb des Normbereichs, der nach Referenzwerten des Assay-Herstellers, Elias Medizintechnik GmbH; bei Frauen bis 100 IU/ml und bei Männern bis 60 IU/ml anzusetzen ist.

Bei 12 Patienten fanden wir abnorme Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO-Ak). Der Normbereich entspricht dem der Thyreoglobulin-Antikörper.

Bei 9 Patienten waren sowohl Thyreoglobulin - als auch Schilddrüsenperoxidase-Antikörpertiter erhöht.

3.8.1. Antikörperstatus in den verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen

Eine Aufschlüsselung des Antikörperstatus nach Schilddrüsenmorphologien gibt die folgende Tabelle wieder. Als „Antikörper vorhanden“ wurde ein Patient eingeordnet, wenn zumindest ein Antikörpertiter (Thyreoglobulin- und/ oder Schilddrüsenperoxidase-Antikörper) außerhalb der Norm (siehe oben) lag. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Zeilensummen:

Schilddrüsenmorphologie	keine Antikörper vorhanden	Antikörper vorhanden	insgesamt (n=)
normal groß	29 Patienten (78,38 %)	8 Patienten (21,62 %)	37
normal groß mit Knoten	11 Patienten (68,75 %)	5 Patienten (31,25 %)	16
Struma parenchymatosa	11 Patienten (73,33 %)	4 Patienten (26,67 %)	15
Struma nodosa	24 Patienten (70,59 %)	10 Patienten (29,41 %)	34
insgesamt	75 Patienten (73,5 %)	27 Patienten (26,5 %)	102 (100%)

Tabelle 8: Antikörperstatus in den verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen

Die Tabelle zeigt, daß der Antikörperstatus in unserem Patientenkollektiv unabhängig von der Schilddrüsenmorphologie ist: In allen Gruppen befinden sich etwa gleiche Prozentsätze von Patienten mit positivem Antikörperstatus.

3.8.2. Veränderung der Schilddrüsenfunktion in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Antikörpern

Die statistische Auswertung mit Hilfe des zweiseitigen Zweistichproben t-Tests für unverbundene Stichproben ergab keine unterschiedlichen Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen in der Gruppe der antikörperpositiven Patienten im Vergleich zur Gruppe der antikörpernegativen Patienten. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,47 muß für die Änderungen der T3-Konzentrationen, von 0,33 für die Änderungen der T4-Konzentrationen, von 0,18 für die Änderungen der fT4-Konzentrationen und von 0,21 für die Änderungen der TSH-Konzentrationen von Gruppengleichheit ausgegangen werden.

3.9. Ergebnisse der Antikörperbestimmung bei 80 Patienten vor und nach Kontrastmittelgabe

Die Anzahl der Patienten, bei denen eine Konzentration von Thyreoglobulin-, beziehungsweise Schilddrüsenperoxidase-Antikörpern über 100 mU/l festgestellt wurden, sowie die Konfidenzintervalle der betreffenden Antikörperkonzentrationen sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben. Die Konfidenzintervalle sind nötig, da die Antikörperkonzentrationen log-normalverteilt sind, und werden bestimmt durch den Mittelwert ± 2 Standardabweichungen der Mittelwerte ($\bar{x} \pm 2 s_x = \bar{x} \pm \frac{2s}{\sqrt{n}}$).

	TPO prae	TPO post	Tg prae	Tg post
Anzahl der Personen mit erhöhten Antikörpertitern (n=80)	7	7	12	13
Konfidenzintervall ($\bar{x} \pm 2 s_x$) in IU/ml	47,1 \pm 30,4	51,2 \pm 36,5	64,8 \pm 22,3	68,9 \pm 23,0

Tabelle 9: Anzahl der Personen mit erhöhten Antikörpertitern und Konfidenzintervalle der Antikörperkonzentrationen vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe

Die oben angegebenen Werte zeigen keine Änderungen der Antikörperkonzentrationen 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe. Wegen der Eindeutigkeit dieses Befundes wurde auf eine statistischen Überprüfung verzichtet.

3.10. Jodkonzentrationen im Urin in Bezug auf die Kreatininausscheidung

3.10.1. Mittelwerte der (aufs Kreatinin bezogenen) Urinjodausscheidung vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe

In den folgenden Abbildungen sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der ausgeschiedenen Jodmengen bezogen auf das Urin-Kreatinin wiedergegeben.

SD-Morphologie	n	Urinjod vor KM-Gabe in $\mu\text{g Jod/ g Crea}$ ($\bar{x} \pm s$)	Urinjod nach KM-Gabe in $\mu\text{g Jod/ g Crea}$ ($\bar{x} \pm s$)
normal groß	35	63 \pm 23	181 \pm 60
normal groß mit Knoten	15	60 \pm 25	177 \pm 60
Struma parenchymatosa	14	72 \pm 33	170 \pm 53
Struma multinodosa	34	63 \pm 29	194 \pm 68
insgesamt	98	64 \pm 27	183 \pm 60

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der ausgeschiedenen Jodmenge im Spontanurin bezogen aufs Urin-Kreatinin

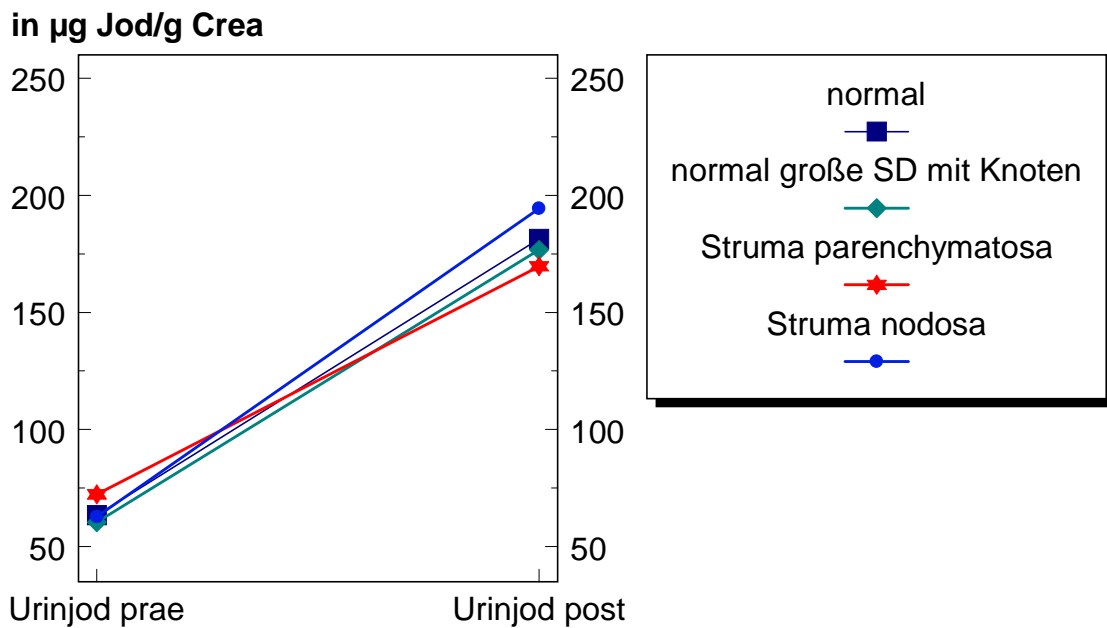


Abbildung 22: Mittelwerte der Jodkonzentrationen im Spontanurin

Wie aus den obigen Abbildungen ersichtlich, ist die Urinjodkonzentration 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe im Mittel etwa 3fach erhöht mit einem mittleren Anstieg von 64 auf 183 $\mu\text{g Jod/g Kreatinin}$.

3.10.2. Statistische Auswertung

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,001$ ergibt der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben einen Unterschied zwischen den aufs Urinkreatinin bezogenen Jodkonzentrationen vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe.

Anhand der Ergebnisse der Varianzanalysen läßt sich zwischen den einzelnen Schilddrüsenmorphologiegruppen kein unterschiedlicher Verlauf aufzeigen ($p=0,19$). Sowohl vor (mit $p=0,65$) als auch nach der Kontrastmittelgabe (mit $p=0,45$) besteht Gruppengleichheit bezüglich der auf die Kreatininausscheidung bezogenen Jodkonzentration.

Während die Menge des nach der Kontrastmittelgabe ausgeschiedenen Jodes tendenziell von der gegebenen Kontrastmittelmenge abhängen könnte ($p=0,087$), ist die Änderung der Jodausscheidung von der gegebenen Jodmenge mit $p=0,12$ eher unabhängig.

3.11. (Unkorrigierte) Jodkonzentrationen im Urin

3.11.1. Mittelwerte der (unkorrigierten) Urinjodausscheidung vor und 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe

Bei der reinen Jodausscheidung erhält man folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

SD-Morphologie	n	Urinjod vor KM-Gabe in $\mu\text{g Jod/ dl}$ ($\bar{x} \pm s$)	Urinjod nach KM-Gabe in $\mu\text{g Jod/ dl}$ ($\bar{x} \pm s$)
normal groß	35	8,8 \pm 2,8	23,7 \pm 8,3
normal groß mit Knoten	15	8,3 \pm 1,4	21,7 \pm 8,1
Struma parenchymatosa	14	8,3 \pm 2,2	24,2 \pm 8,8
Struma multinodosa	34	8,4 \pm 3,9	24,4 \pm 9,1
nicht aufgeteilt (insgesamt)	98	8,6 \pm 3,0	23,9 \pm 8,5

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der unkorrigierten ausgeschiedenen Jodmenge

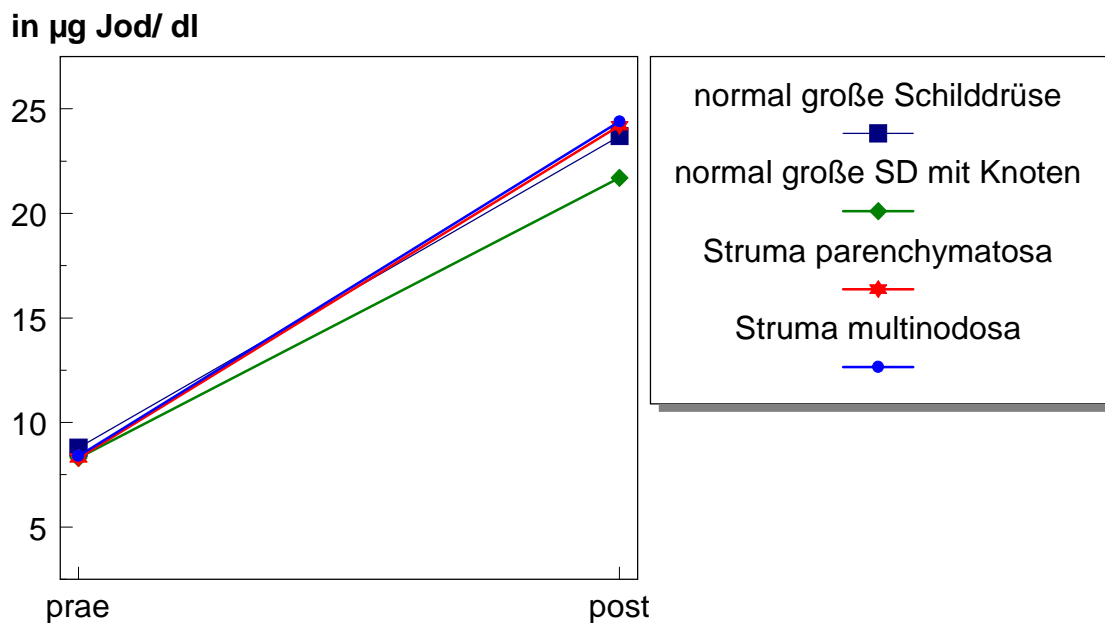


Abbildung 23: Mittelwerte der (unkorrigierten) Urinjodausscheidung

Auch bei der unkorrigierten Urinjodausscheidung findet sich 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe eine auf circa das 3fache erhöhte Urinjodausscheidung.

3.11.2. Statistische Auswertung

Der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben ergibt für die unkorrigierte Urinjodausscheidung einen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,001$ anzunehmenden Anstieg der Jodkonzentration im Spontanurin.

Anhand der Varianzanalysen können zwischen den verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen keine unterschiedlichen Veränderungen festgestellt werden ($p=0,87$). Sowohl vor als auch nach der Kontrastmittelgabe besteht Gruppengleichheit mit $p=0,93$ und $p=0,68$.

Die Veränderung der ausgeschiedenen Jodmenge hängt eindeutig von der gegebenen Kontrastmittelmenge ab ($p \leq 0,001$).

3.11.3. Darstellung zusätzlicher Einflußparameter auf die unkorrigierte Urinjodausscheidung

3.11.3.1. Änderung der Urinjodausscheidung in Abhängigkeit von der gegebenen Kontrastmittelmenge

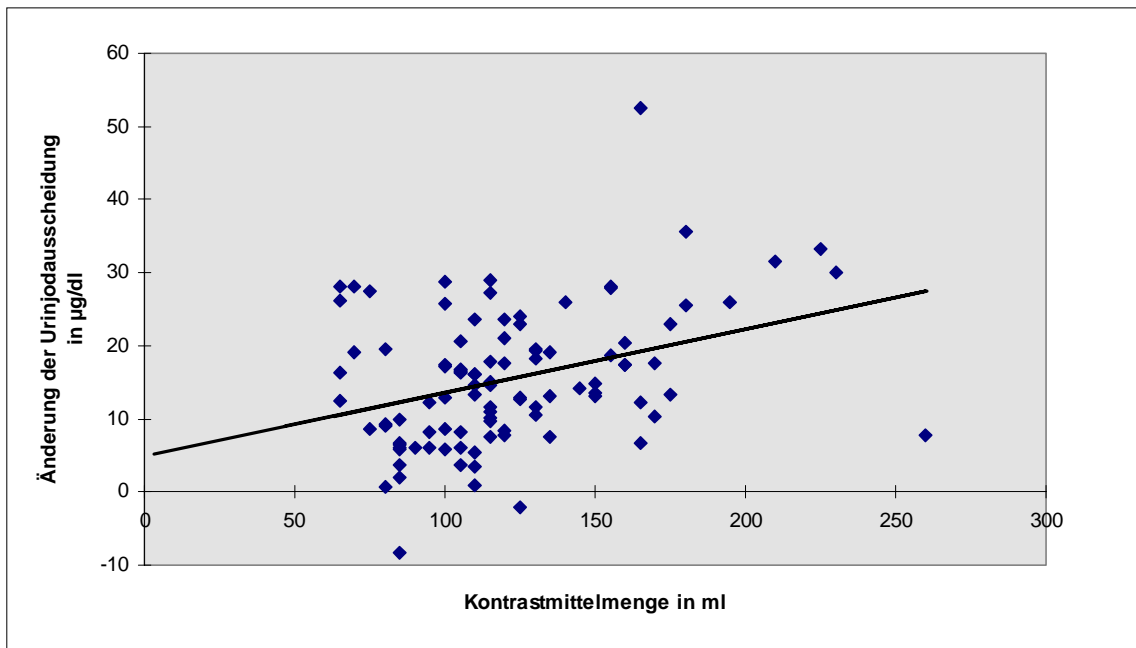


Abbildung 24: Änderung der Urinjodausscheidung in Abhängigkeit von der gegebenen Kontrastmittelmenge

Die obige Abbildung verdeutlicht die in den Varianzanalysen gefundene Korrelation zwischen der gegebenen Kontrastmittelmenge und der Höhe der Urinjodausscheidung 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe: je mehr Kontrastmittel injiziert worden ist, desto höher ist die Jodausscheidung.

3.6.3.2. Änderung der Urinjodausscheidung in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen

Ob die Höhe der nach der Kontrastmittelgabe gemessenen Urinjodkonzentration auch mit der Größe der Schilddrüse korrelieren könnte, veranschaulicht die folgende Graphik:

Weder für die korrigierte, noch für die unkorrigierte Urinjodausscheidung läßt sich eine Korrelation zum Schilddrüsenvolumen erkennen, wie die folgenden beiden Abbildungen aufzeigen:

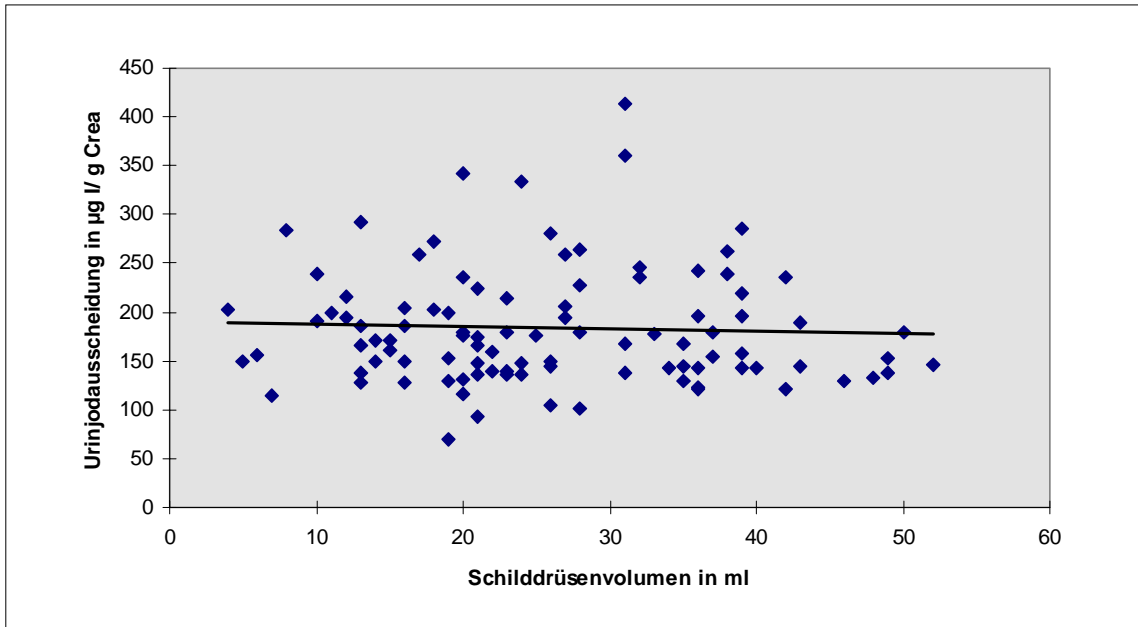


Abbildung 25: (Korrigierte) Urinjodausscheidung nach Kontrastmittelgabe in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen

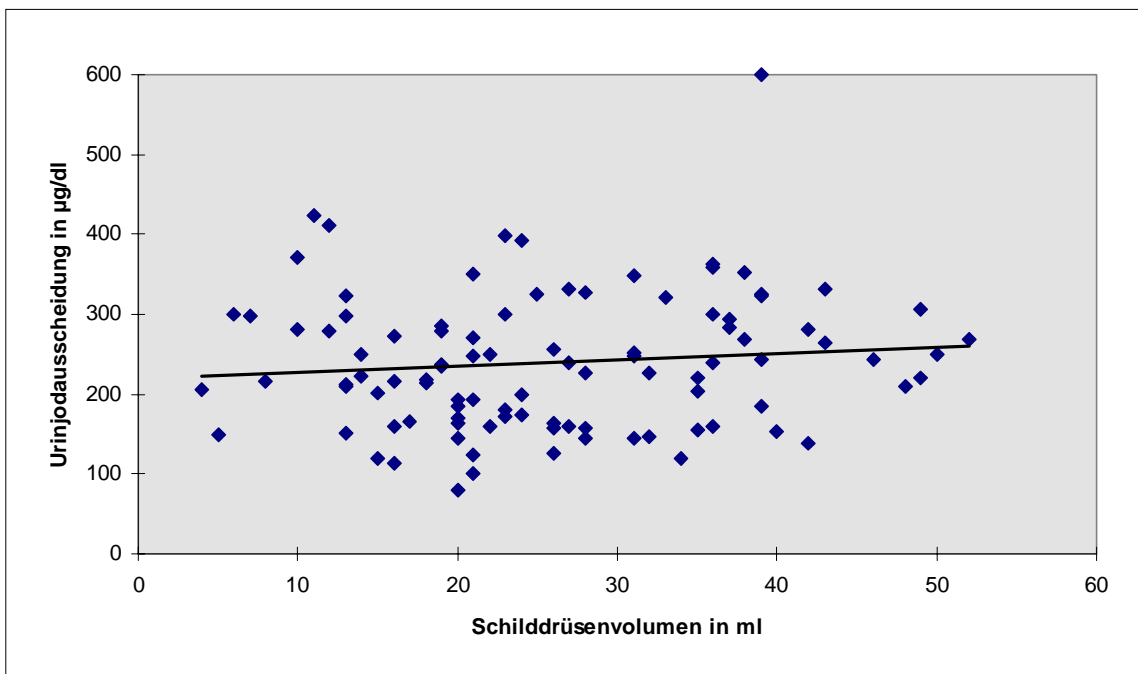


Abbildung 26: (Unkorrigierte) Urinjodausscheidung nach Kontrastmittelgabe in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen

3.12. Blutentnahmezeitpunkte

Um eventuelle Einflüsse des Tageszeitpunktes der Blutentnahmen auf die TSH-Konzentration zu ermitteln, wurden in der folgenden Tabelle zwei Gruppen gebildet. In Gruppe A wurden diejenigen Patienten aufgenommen, deren Blutentnahmezeitpunkt beim ersten Termin vor der Kontrastmittelgabe tageszeitlich früher als beim zweiten lag, in Gruppe B genau andersherum.

Schilddrüsen- morphologie	Gruppe A (1. Termin früher als 2.)	Gruppe B (1. Termin später als 2.)	gesamt
normal groß	17	20	37
normal groß mit Knoten	8	8	16
Struma parenchymatosa	6	9	15
Struma nodosa	16	18	34
gesamt	47	55	102

Tabelle 12: Aufteilung der Patienten nach relativen Blutentnahmezeitpunkten

Wie man aus der Tabelle erkennen kann, befinden sich in jeder Gruppe in etwa gleich viele Patienten.

In der folgenden Tabelle wurden die Mittelwerte und Differenzen der TSH-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Blutentnahmegruppen aufgetragen:

	TSH vor KM-Gabe \bar{x} in mU/l	TSH nach KM-Gabe \bar{x} in mU/l	Δ TSH (post- prae) $\Delta \bar{x}$ in mU/l
Gruppe A (1. Termin früher als 2.)	1,15	0,9	-0,23
Gruppe B (1. Termin später als 2.)	1,04	0,85	-0,19
gesamt	1,1	0,88	-0,21

Tabelle 13: Durchschnittliche TSH-Konzentrationen in den verschiedenen Gruppen von Blutentnahmezeitpunkten

3.13. Darstellung von Einzelergebnissen

Alle Patienten waren, durch die Ausschlußkriterien bedingt, vor der Kontrastmittelgabe peripher euthyreot. Allerdings waren bei 4 Patienten supprimierte TSH-Konzentrationen festzustellen als Zeichen einer latenten Hyperthyreose.

Bei keinem der 102 Patienten war 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe anhand der erfaßten Labordaten eine klinisch manifester Hyperthyreose mit supprimiertem TSH und gleichzeitig erhöhten T3-Konzentrationen festzustellen. Die Zahl der Patienten mit TSH-Konzentrationen unter dem Normbereich von 0,25 mU/l erhöhte sich aber von 4 auf 21, wobei 2 Patienten gleichzeitig leicht erhöhte Konzentrationen an freiem T4 aufwiesen, währenddessen die T3-Werte im unteren Normbereich lagen.

Gleichfalls war in unserem Patientengut kein Übergang in eine Hypothyreose zu verzeichnen. Zwar lagen bei 3 Patienten vor und bei 4 Patienten nach der Kontrastmittelgabe die TSH-Konzentrationen oberhalb des Normbereiches, doch waren diese 4 Patienten peripher euthyreot, so daß es sich allenfalls um latente Hypothyreosen handelt.

4. Diskussion

102 Patienten, die sich - von den Ausschlußkriterien abgesehen - unselektiert aus dem normalem Patientengut des Herzkatheterlabors der Justus-Liebig-Universität Gießen rekrutierten, wurden intravasal Einmaldosen Iopromid (Ultravist 370 ®) mit einem durchschnittlichen Jodgehalt von 44,8 Gramm verabreicht. 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe kam es zu einem signifikanten Abfall des TSH-Spiegels, ohne daß gleichzeitig Veränderungen der peripheren Schilddrüsenhormone gesehen werden konnten. Innerhalb der verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen gab es unterschiedliche Auswirkungen der Jodbelastung bezüglich der TSH- und Thyroxinkonzentrationen. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen belegen damit, daß die Schilddrüsenfunktionslage durch die Gabe des jodhaltigen Kontrastmittels Ultravist® 370 bei Coronarangiographien beeinflußt wird. Die Veränderungen sind von der gegebenen Kontrastmittelmenge unabhängig, obwohl bei höherer Kontrastmittelmenge mehr Jod in die Schilddrüse aufgenommen wird.

Die Patienten unserer Studie stammen aus einem Jodmangelgebiet. Trotzdem überrascht der hohe Anteil von 48% Strumaträgern in unserem Patientenkollektiv, was weit über der für Deutschland angegebenen mittleren Strumaprävalenz der Gesamtbevölkerung von 30 % liegt (72). Neuere Literaturangaben belegen aber, daß die Strumaprävalenz in Deutschland größer ist als bisher angenommen (44, 80). So fanden *Hampel et. al.* in einer Multicenterstudie eine Kropfhäufigkeit von 50 % in der Gruppe der 18-70jährigen in Gesamtdeutschland, im Lahn-Dill-Kreis sogar eine von 62 %. Zudem liegt das Durchschnittsalter unserer Patienten bei 60,1 Jahren, so daß die von uns erhobenen Daten auch die im zunehmendem Lebensalter steigende Strumaprävalenz widerspiegeln.

Die Daten über die Jodausscheidung im Urin vor der Coronarangiographie zeigen ebenfalls, daß sich unsere Patienten aus einem Jodmangelgebiet rekrutieren. So beträgt die mittlere Jodausscheidung vor der Kontrastmittelgabe 64 µg Jod/ g Crea, was nach der WHO-Klassifikation von 1973 einem Jodmangelgebiet 1. Grades entspricht (69,

88), beziehungsweise 8,6 µg Jod/ dl, was ebenfalls weit unter dem von der WHO geforderten Minimum von 10 µg Jod/ dl liegt.

Die von uns erhobenen Daten über die Jodausscheidung im Urin sollen hier noch einmal kurz diskutiert werden. In der Literatur wird die Jodausscheidung oft auf die Kreatininausscheidung bezogen. *Frey et al.* (30) haben 1973 herausgefunden, daß die aufs Kreatinin bezogene Jodmenge im Spontanurin direkt proportional zur 24 Stundenausscheidung von Jod ist, so daß die lange Sammelperiode überflüssig sei. *Schmid et al.* kamen bei einer Studie an 770 Probanden ebenfalls zu dieser Erkenntnis (85). Mit dem Bezug auf das Kreatinin können zusätzlich Schwankungen der täglichen Trinkmenge mit berücksichtigt werden, da die Kreatininausscheidung im Gegensatz zur Tagesurinproduktion relativ konstant ist.

Die Kreatininbestimmung ist aber starken Schwankungen unterworfen: Das Kreatinin wird nach 3 Tagen instabil, sofern es nicht tiefgefroren wird (39). Es ist außerdem zusätzlich abhängig von Alter, Geschlecht und Ernährungszustand des Patienten. Zudem ist die Jaffésche Reaktion, durch die das Kreatinin im Labor bestimmt wird, unspezifisch, da andere Chromogene ebenfalls erfaßt werden (70).

Deswegen ist man in neueren Untersuchungen dazu übergegangen, sich auf alleinige Jodkonzentrationsangaben im Urin zu beschränken (21), zumal der Bezug auf das Kreatinin epidemiologische Aussagen nicht verbessern soll (10, 39). Da der Urin in unserer Studie nicht tiefgefroren wurde, sondern nur bei einer Kühlschranktemperatur von 4° C bis zur Untersuchung gelagert wurde, ist der Bezug der Jodausscheidung auf das Kreatinin zusätzlich zu den oben genannten Störfaktoren fehlerträchtig und kann nur im Zusammenhang mit der alleinigen Jodkonzentrationsangabe betrachtet werden.

Obwohl die Dejodination nichtionischer Kontrastmittel sehr viel langsamer erfolgen soll als die ionischer (102) und obwohl 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe schon wieder 85% des verabreichten Iopromides ausgeschieden sein sollen (46), fanden wir 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe immer noch eine signifikant erhöhte Urinjodausscheidung, die etwa das dreifache der Urinjodausscheidung vor der Kontrastmittelgabe betrug, analog zu den Ergebnissen anderer Untersucher (31, 32, 79). Diese Erhöhung ist nicht durch Verunreinigungen des Kontrastmittels mit Jodid zu erklären. Die Grenzwerte liegen bei

dem von uns verwendeten Kontrastmittel Ultravist® 370 bei sachgemäßer Lagerung bei 3 bis 13 µg Jodid/ ml, je nach Lagerungsdauer (92). Legt man eine mittlere Verunreinigung von 10 µg Jodid/ml zugrunde, so ergäbe sich bei einer durchschnittlichen Applikation von 121 ml Ultravist® 370 wie in unserer Studie eine durchschnittliche verunreinigungsbedingte Belastung von 1210 µg Jodid pro Kontrastmittelgabe. Allein durch die Verunreinigung ergibt sich also eine Jodidbelastung, die etwa das 20- bis 40-fache der mittleren Tagesdosis von 30-70 µg beträgt. Rendl et al. konnten in einer Studie sicher nachweisen, daß die tatsächliche Jodidbelastung aber um Vieles höher liegt (79). So fanden sie 3 bis 4 Stunden nach Gabe vergleichbarer Mengen an Ultravist einen mittleren Anstieg der Serumjodidkonzentration von 4000 µg Jodid/ 100 ml Serum, also bereits ein Vielfaches der durch Verunreinigung zu erklärenden Menge. Dies beweist, daß es auch bei dem von uns verwendeten nichtionischen Kontrastmittel Ultravist® zu einer massiven Freisetzung von freiem Jodid durch Dejodination des organisch gebundenen Jodes kommt.

Aus der Abbildung 24 erkennt man die Tendenz, daß sich bei zunehmender Kontrastmittelmenge auch die Jodausscheidung entsprechend erhöht. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, daß der Transportmechanismus für Jodid in die Schilddrüsenzelle erst bei extrem hohen Jodid-Plasma-Konzentrationen gesättigt ist, die durch eine Kontrastmittelexposition nicht oder nur kurzzeitig erreicht werden. Zwar wird die Jodidaufnahme teilweise gehemmt, was durch die Abnahme des 20-min-Tc-Uptake bis zu vier Wochen nach Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bewiesen ist (31, 32, 79), doch kommt es bei weitem nicht zu einer vollständigen Blockade, so daß die Schilddrüse proportional zur gegebenen Kontrastmittelmenge Jodid aufnehmen kann. Dabei scheint das Volumen der Schilddrüse keine Rolle zu spielen, da sich weder in den verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen unterschiedliche Veränderungen der Urinjodausscheidung feststellen ließen, noch kam es zu einer proportionalen Zunahme der Urinjodausscheidung bei zunehmendem Schilddrüsenvolumen.

Zwischen der gegebenen Kontrastmittelmenge und den nachfolgend zu betrachtenden Schilddrüsenhormonveränderungen konnte keine Korrelation ermittelt werden. Unsere

Untersuchung bestätigt damit die Ergebnisse von *Breuel et al.* (15) und *Grubeck-Loebenstein et al.* (38). Die Schilddrüse scheint also recht uniform auf die Jodbelastung zu reagieren.

In unserer Studie konnten wir keine unterschiedlichen Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei antikörperpositiven (bezogen auf Thyreoglobulin- und Schilddrüsenperoxidase-Antikörper) im Gegensatz zu antikörpernegativen Patienten ausmachen. Dieses Ergebnis könnte fälschlicherweise die Vermutung nahelegen, daß Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen auf eine Kontrastmittelgabe nicht anders reagieren als Patienten ohne derartige Erkrankungen. Zum einen wurden aber Patienten mit unmittelbar behandlungsbedürftiger Schilddrüsenerkrankung aus der Studie ausgeschlossen, insbesondere peripher hypo-, beziehungsweise hyperthyreote Patienten. So wurden Patienten mit Morbus Basedow und Spätstadien der chronisch-lymphozytären Thyroiditis, die am häufigsten diagnostiziertesten Schilddrüsenautoimmunopathien, primär ausselektiert. Im Falle des Morbus Basedow zeigt sich dieses auch an den in unserem Patientengut nicht nachweisbaren TSH-Rezeptor-Autoantikörpern.

Zum anderen ist der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern für Autoimmunopathien wenig spezifisch. So fanden *Scherbaum et al.* bei Patienten mit Struma diffusa in 18,1 % zumindest niedrige Konzentrationen an Antikörpern gegen Schilddrüsen-Mikrosomen oder Thyreoglobulin, in 22,9 % der Fälle waren bei Patienten mit Struma nodosa Antikörper nachweisbar. Selbst in einem Kontrollkollektiv fanden sich noch in 6,5 % mikrosomale Antikörper (84).

Der Anteil von Patienten mit erhöhten Thyreoglobulin-Antikörper-Werten ist in unserem Patientengut mit 23,5% relativ hoch, verglichen mit den Ergebnissen anderer Autoren (84). Eine Erklärung hierfür ist, daß wir den Normbereich nach den Empfehlungen des Assay-Herstellers für Männer bis 60 IU/ml und für Frauen bis 100 IU/ml angesetzt haben, während in der Literatur die Grenze meist generell bei 100 IU/ml gesetzt wird. Auf unsere Studie umgesetzt, erhielten wir nur 4 Patienten anstelle von 24 mit erhöhten Thyreoglobulin-Antikörper-Konzentrationen, entsprechend 3,9 %, was verglichen mit den Ergebnissen anderer Autoren realistischer erscheint.

Eine Veränderung der Thyreoglobulin- und Schilddrüsenperoxidase-Antikörper ist nach drei Wochen nicht nachzuweisen. Zwar ist eine spätere Induktion von Schilddrüsen-Autoantikörpern nicht ausgeschlossen, doch entspricht dieses Ergebnis den Daten von *Fritsche et al.* (31, 32), die bei 60 Patienten auch nach 4 und 12 Wochen nach Coronarangiographie keine signifikanten Änderungen der Antikörperkonzentrationen gefunden haben. Die exzessive einmalige Jodbelastung scheint also keine autoimmunen Prozesse in der Schilddrüse in Gang zu bringen.

Bevor auf die einzelnen Schilddrüsenhormonveränderungen eingegangen wird, soll nun auf die in den verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen gefundenen Unterschiede bezüglich der Ausgangskonzentrationen der einzelnen Hormone eingegangen werden. So gibt es einen Gruppenunterschied in den TSH-Konzentrationen vor der Kontrastmittelgabe (Abbildung 9), ohne daß ein solcher bei den peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen gefunden werden kann. Die TSH-Ausgangskonzentration nimmt im Mittel mit zunehmender Schilddrüsenmasse ab (Abbildung 10). Ein Erklärungsansatz für diese Ergebnisse liefert die Beobachtung, daß sich in Strumen häufiger autonomes Gewebe befindet (2, 24). Dieses produziert unabhängig von den übergeordneten Steuermechanismen vermehrt Schilddrüsenhormone und führt so über den hypothalamo- hypophysären Regelkreis zu einem Absinken der TSH-Freisetzung. Durch diese negative Rückkopplung wird die eigentliche Regelgröße, die T3-Konzentration, in einem engen Rahmen gehalten, was sich durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt: Trotz unterschiedlicher Schilddrüsenvolumina und unterschiedlichen TSH-Ausgangskonzentrationen läßt sich vor der Kontrastmittelgabe kein Gruppenunterschied bezüglich der T3-Konzentrationen (wie auch der T4- und fT4-Konzentrationen) ausmachen.

Im Folgenden soll nun auf die Änderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen drei Wochen nach der Jodapplikation eingegangen werden:

Wir fanden beim zweiten Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Abnahme der TSH-Konzentration mit $p \leq 0,001$, wohingegen die peripheren Schilddrüsenhormone T3 (mit $p=0,65$), fT4 (mit $p=0,10$), T4 (mit $p=0,14$) und rT3 ($p=0,10$) keine globalen Änderungen aufwiesen. Die Zahl der Patienten mit subnormalen TSH-Werten stieg

dabei von 4 auf 21 an. Somit konnte mit unserer Studie gezeigt werden, daß die Kontrastmittelgabe eindeutig Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion hat.

Um die Validität unserer Studie zu belegen und Erklärungsansätze für diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu finden, sollen zwei weitere Studien mit ähnlichem Studienaufbau herangezogen werden: So fanden *Fritsche et al.* (31, 32) in einer Studie mit 33 Patienten 4 Wochen nach Coronarangiographien mit dem gleichen Kontrastmittel wie in unserer Untersuchung ebenfalls einen (allerdings nicht signifikanten) Abfall der TSH-Konzentration bei gleichbleibenden Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone. *Rendl et al.* (79) sahen bei einer Studie mit 23 Patienten, bei denen 7 ebenfalls Iopromid, bei 16 Iopamidol (ein anderes nichtionisches Röntgenkontrastmittel) anlässlich einer Coronarangiographie appliziert worden war, einen Tag nach der Jodgabe einen Abfall der Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 und einen Anstieg des TSH bis zum 5. Tag. Nach drei Wochen fand sich in dieser Untersuchung ein nicht signifikanter Abfall der mittleren TSH-Konzentrationen im Gegensatz zu den vor Kontrastmittelgabe bestimmten Werten, und ein nicht signifikanter Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone. *Rendl et al.* machten den Wolff-Chaikoff-Effekt für die Veränderungen in den ersten Tagen nach der Applikation verantwortlich, der zu einem Absinken der freien Hormonkonzentrationen führt, aus dem wiederum ein kompensatorischer TSH-Anstieg resultiert. Die nach 3 Wochen zu findenden Auswirkungen seien durch das „Escape-Phänomen“ aus dem akuten Wolff-Chaikoff-Effekt erklärbar.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung können die These von *Rendl et al.* bekräftigen. Die TSH-Konzentrationen fallen im Mittel in allen Schilddrüsenmorphologiegruppen ab. Dies macht es wahrscheinlich, daß es sich bei der TSH-Supprimierung um eine generelle Reaktion der Schilddrüse auf die Jodbelastung handelt. Die Tatsache, daß die TSH-Suppression 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe in den Studien von *Rendl* und *Fritsche* nicht signifikant war, könnte an den geringen Fallzahlen von 23, beziehungsweise von 33 Patienten im Gegensatz zu 102 Patienten in unserer Studie liegen.

Anhand der von uns vorgenommenen Unterteilung der Patienten in die verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen und anhand der Ergebnisse der statistischen Analysen können die Hormonveränderungen diffiziler betrachtet werden. Auffallend ist dabei, daß zum einen die TSH-Abnahme in den beiden Strumagruppen signifikant deutlicher ist als in den Gruppen mit normgroßen Schilddrüsen. Die multiple, schrittweise Regressionsanalyse bestätigt diesen Sachverhalt durch die negative Korrelation der nach der Kontrastmittelapplikation bestimmten TSH-Konzentration und dem Schilddrüsenvolumen. Einen Erklärungsansatz für die unterschiedliche Ausprägung der TSH-Änderung liefert die ebenfalls in den verschiedenen Schilddrüsenmorphologiegruppen unterschiedliche Änderung der Thyroxinkonzentrationen. Während man in den Gruppen mit vergrößerten Schilddrüsen eine leichte Zunahme der T4-, beziehungsweise fT4-Konzentration findet, nehmen diese in den Gruppen der normgroßen Schilddrüsen ab. Die fT4-Konzentrationen nach Kontrastmittelgabe korrelieren mit der Größe der Schilddrüse.

Am ehesten erklärbar sind die mit der Schilddrüsengröße zunehmenden T4- und fT4-Konzentrationen und der verstärkte Abfall der TSH-Konzentration in vergrößerten Schilddrüsen durch eine vermehrte autonome Produktion. Die Masse autonom produzierender Schilddrüsenzellen nimmt bei steigendem Schilddrüsenvolumen zu (33, 73). Diese Zellen könnten, nachdem der akute Wolff-Chaikoff-Effekt nunmehr abgeklungen ist, aufgrund des durch die Kontrastmittelgabe erhöhten Jodidangebotes zu einer erhöhten T4-Produktion angeregt werden und über den negativen Rückkopplungsmechanismus zu einer Supprimierung der TSH-Freisetzung führen. Gegen diese These spricht aber, daß 3 Wochen nach Applikation des jodhaltigen Röntgenkontrastmittels die T3-Konzentrationen, die eigentliche Regelgröße in dem negativen Rückkopplungsmechanismus, nicht gleichsinnigen Veränderungen unterworfen sind. Da die Halbwertszeit von Trijodthyronin aber mit 19 Stunden nur ein Zehntel der von Thyroxin beträgt, könnte es andererseits sein, daß eine eventuelle T3-Erhöhung zu unserem Untersuchungszeitpunkt schon wieder verschwunden ist, die TSH-Suppression aber noch anhält. Zudem findet man auch bei der latenten Hyperthyreose eine durch autonome Schilddrüsenhormonproduktion induzierte TSH-

Supprimierung, ohne daß gleichzeitig die peripheren Hormonkonzentrationen außerhalb der Norm liegen.

Theoretisch könnte die Abnahme der TSH-Konzentrationen auch durch die Tagesrhythmik der TSH-Freisetzung bedingt sein. *Brabant et al.* (11, 12) haben festgestellt, daß es bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der TSH-Konzentration von Mitternacht bis 16 Uhr kommt. Wäre der Zeitpunkt der Blutentnahme 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe regelmäßig zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen worden, so könnte sich die in unseren Patienten festgestellte TSH-Abnahme aus der circadianen Rhythmik erklären. Die zweite Blutentnahme erfolgte jedoch in unserer Studie tageszeitlich gesehen etwa genauso oft später wie früher (Tabelle 12), so daß sich die Effekte der TSH-Tagesrhythmik herausmitteln müßten. Zusätzlich erkennt man in Tabelle 13, daß die durchschnittlichen TSH-Konzentration unabhängig vom Blutentnahmezeitpunkt fallen. Allerdings ist der Abfall in der Gruppe, die den zweiten Blutentnahmetermin zu einem späteren Tageszeitpunkt hatte als die ersten, etwas stärker ausgeprägt, was sich eben durch die tageszeitlich bedingte Abnahme erklären läßt.

Eine Konversionsstörung, wie man sie bei Kontrastmitteln für die orale Cholegraphie gesehen hat, ist zumindest für den Zeitpunkt von 3 Wochen nach der Ultravist®-Gabe auszuschließen. Hierbei ließe sich ein Anstieg der T4-, fT4-, TSH- und vor allem der rT3-Konzentrationen und ein Abfall des T3 finden (siehe Kapitel 1.4.1 und 1.4.2). Diese Veränderungen sind in unserer Studie nicht zu beobachten, insbesondere konnten wir keine Konzentrationsänderungen des reversen T3 beobachten, dessen Abbau bei einer Konversionsstörung ebenfalls gehemmt wäre, woraus eine relative Erhöhung der Konzentration resultierte. Desweiteren sind diese Effekte für maximal die ersten 10 Tage nach einer Kontrastmittelgabe beschrieben worden, so daß unser Untersuchungszeitpunkt von 3 Wochen nach Applikation des jodhaltigen Röntgenkontrastmittels ohnehin gar nicht erst in diesen Zeitraum fällt (79).

Über den Mechanismus, durch den die Schilddrüsenfunktion durch die Gabe des Röntgenkontrastmittels Ultravist® 370 beeinflusst wird, kann man anhand unserer Untersuchungsergebnisse letztendlich nur spekulieren. Dieser war auch nicht Gegenstand dieser Studie. Um die unmittelbaren Auswirkungen des Kontrastmittels

erkennen zu können, hätte die Schilddrüsenfunktion zu einem früheren Zeitpunkt, zum Beispiel 3 bis 5 Tage post injectionem, untersucht werden müssen, da sich sowohl eine Konversionsstörung als auch ein Wolff-Chaikoff-Effekt 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe nicht mehr nachweisen lassen.

Desweiteren läßt die alleinige sonographische Diagnose eines Schilddrüsenknotens keine konkreten Rückschlüsse auf eine eventuell bestehende Schilddrüsenautonomie zu. Der szintigraphische Nachweis eines autonomen Adenoms oder der Nachweis einer disseminierten Schilddrüsenautonomie hätten eine genauere statistische Abgrenzung der Schilddrüsenfunktionsänderungen bei Patienten mit normalem Schilddrüsenparenchym und bei Patienten mit vorhandenem autonomen Schilddrüsenparenchym erlaubt. Die Gefährdung letzterer durch eine gesteigerte Jodaufnahme und nachfolgender Überproduktion von Schilddrüsenhormonen hätte hierdurch präziser dargestellt werden können.

3 Wochen nach Kontrastmittelgabe fand sich bei keinem der 102 von uns untersuchten Patienten eine manifeste Hyperthyreose. Anhand der nachfolgenden Studien soll diskutiert werden, inwieweit der einmalige Untersuchungszeitpunkt von 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe ausreicht, um valide Aussagen über eine mögliche Induktion einer jodinduzierten Hyperthyreose treffen zu können. Wie bereits erwähnt, beeinflussen ein Wolff-Chaikoff-Effekt in den ersten 5 Tagen, eine eventuelle Konversionsstörung in den ersten 10 Tagen nach Kontrastmittelgabe die Schilddrüsenstoffwechsellage. Der von uns gewählte Zeitpunkt fällt somit in einen Zeitraum, in dem es theoretisch über das Escape-Phänomen zu einer zumindest passageren Schilddrüsenüberfunktion kommen kann.

In einer retrospektiven Studie an 663 Patienten mit Hyperthyreose fanden *Steidle et al.* (96) 89 Patienten mit anzunehmender kontrastmittelinduzierter Schilddrüsenüberfunktion. Hiervon waren 48 % durch eine Untersuchung der Gallenblase oder des Gallenganges betroffen, 40 % durch Urographie, 9 % durch Lymphographie und 3 % durch Angiographie. Die mittlere Latenzzeit zwischen der Kontrastmittelgabe und dem Auftreten der Hyperthyreose lag bei 6 Wochen, 95 % aller aufgetretenen Hyperthyreosen wurden innerhalb von 12 Wochen diagnostiziert. Die Aussagekraft

dieser Studie hinsichtlich der zu erwartenden Hyperthyreoseentwicklung bei dem von uns angewandten Kontrastmittel ist allerdings begrenzt. Zum einen wurden keine regelmäßigen Nachuntersuchungen nach der Kontrastmittelgabe vorgenommen, so daß eine unbekanntes Latenzzeit x zwischen dem tatsächlichen Auftreten der Hyperthyreose und der Diagnosenstellung anzunehmen ist. Zum anderen ist bei der Ermittlung der Latenzzeit keine Aufspaltung nach Art des Kontrastmittels erfolgt. Die nachfolgenden Untersuchungen zeigen deutlich, daß bei der Verwendung gallengängiger Kontrastmittel eine Hyperthyreose vermutlich durch eine verlängerte Jodidfreisetzung sehr viel später manifest wird als dies bei nierengängigen Kontrastmittel der Fall ist (18, 50). Somit widerspricht diese Studie nicht einer für Iopromid anzunehmenden wesentlich geringeren Latenzzeit zwischen Kontrastmittelgabe und der Entstehung einer Hyperthyreose.

Blum et al. berichten in Einzelkasuistiken von 2 Patientinnen mit bekanntem euthyreoten Knoten (6,7). Bei der einen kam es 4 Tage nach Kontrastmittelgabe anlässlich einer Coronarangiographie zu einer kontrastmittelinduzierten Hyperthyreose, bei der anderen 8 Tage nach einer Pyelographie.

Mahlstedt und Joseph zeigten in einer 27 Patienten umfassenden prospektiven Studie, daß bei Patienten mit nachgewiesenen kompensierten autonomen Adenomen einen Monat nach Gabe des gallengängigen Kontrastmittels Jodbenzamsäure regelmäßig eine Dekompensation nachzuweisen ist (65). Die erste Untersuchung nach der Kontrastmittelgabe wurde allerdings erst einen Monat nach Kontrastmittelgabe vorgenommen, so daß keine genaue Aussagen über die Latenzzeit getroffen werden können.

Herrmann und Kruskemper haben in einer retrospektiven Übersicht 25 Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose aufgeführt (50); davon 5 Patienten nach Gabe eines Nierenkontrastmittels mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von 3 Wochen zwischen Kontrastmittelgabe und Auftreten der Hyperthyreosesymptomatik, beziehungsweise deren Exazerbation (Werte zwischen 1 und 6 Wochen). Bei 9 Patienten trat nach einer Exposition mit Gallenkontrastmitteln eine entsprechende Symptomatik erst nach durchschnittlich 9 Wochen auf (Werte von 2 bis 16 Wochen). Auffallend sind die

besonders früh aufgetretenen Überfunktionen bei 2 Patientinnen mit autonomen Adenom eine Woche nach Nierenkontrastmittelgabe, beziehungsweise 2 Wochen nach Gallenkontrastmittelgabe.

Die obigen Studien lassen bei dem in unserer Untersuchung verwandtem, nierengängigen Kontrastmittel Iopromid eine mittlere Latenzzeit von schätzungsweise zwei bis drei Wochen zwischen der Kontrastmittelgabe und Manifestation einer Hyperthyreose erwarten, wobei Patienten mit autonomen Adenomen frühzeitig eine Hyperthyreose zu entwickeln scheinen. So würden in unserer Studie bei dem einmaligen Untersuchungszeitpunkt von 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe ein großer Teil der möglichen jodinduzierten Hyperthyreosen aufgedeckt. Die Aussagekraft unserer Studie hinsichtlich der Entwicklung einer jodinduzierten Hyperthyreose ist allerdings in sofern begrenzt, daß an dem gewählten Zeitpunkt nicht alle möglichen Hyperthyreosen erfaßt werden. Hierzu wäre ein zweiter Untersuchungszeitpunkt nach 6 bis 8 Wochen sinnvoll gewesen, an dem auch eine Schilddrüsenszintigraphie vorgenommen hätte werden können. Da das Hauptaugenmerk unserer Studie auf den Nachweis von Schilddrüsenfunktionsänderungen in Abhängigkeit von der sonographisch leicht zu untersuchenden Schilddrüsenmorphologie lag, wurde angesichts der großen Anzahl der Patienten und der vermeintlich niedrigeren, bis hin zu statistisch nicht auswertbaren Recallrate auf einen weiteren Untersuchungstermin verzichtet.

Unsere Untersuchung belegt eindeutig eine Beeinflussung der Schilddrüsenstoffwechsellage durch die Gabe von Iopromid anlässlich von Coronarangiographien. Es zeichnet sich ab, daß insbesondere Patienten mit vergrößerten Schilddrüsen und erniedrigtem TSH durch die Applikation von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln in Hinblick auf eine jodinduzierte Hyperthyreose gefährdet sind.

5. Zusammenfassung

Seit den 70er Jahren ist bekannt, daß jodhaltige Röntgenkontrastmittel die Schilddrüsenfunktion beeinflussen und unter anderem zu schweren Hyperthyreosen führen können. Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war es, auch für das neu eingeführte nichtionischen Kontrastmittel Ultravist® 370 (Iopromid) eine eventuelle Beeinflussung zu belegen.

Zu diesem Zweck wurden 102 Patienten untersucht, die sich in der Zeit vom Februar bis zum Oktober 1994 in der Gießener Medizinischen Klinik einer Coronarangiographie unterzogen haben. In die Studie eingeschlossen wurden nur schilddrüsengesunde Patienten, die keine therapeutischen oder diagnostischen Jodgaben in den letzten 3 Monaten erhalten haben. Vor und drei Wochen nach der Kontrastmittelgabe wurden die Serumparameter TSH, T3, rT3, T4 und fT4 gemessen und die Jod- und Kreatininausscheidung im Urin bestimmt. Schilddrüsenantikörper (TPO-, Tg- und TSH-Rezeptor-Antikörper) wurden ermittelt sowie eine Schilddrüsen-Ultraschall-Untersuchung vorgenommen, anhand derer die Patienten in 4 morphologische Gruppen eingeteilt wurden: normale Schilddrüse, normal groß mit Knoten, Struma und Knotenstruma. Die globalen Konzentrationsänderungen der angegebenen Parameter wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben, die Veränderungen in den Gruppen mittels Varianzanalysen miteinander verglichen.

Die Ergebnisse unserer Studie können eindeutig belegen, daß die Schilddrüsenfunktion durch die Gabe von Iopromid beeinflußt wird. So fallen die TSH-Konzentrationen in allen Gruppen ab ($p \leq 0,001$), während die peripheren Schilddrüsenhormone global keine Änderungen erfahren (T3 ($p=0,65$), T4 ($p=0,14$), fT4 ($p=0,10$) rT3 ($p=0,10$)). Es gibt aber in Abhängigkeit von der Schilddrüsenmorphologie unterschiedliche Veränderungen: Der TSH-Abfall ist in den Struma-Gruppen deutlicher ausgeprägt ($p \leq 0,001$); die T4- und fT4-Konzentrationen steigen leicht an, während sie in den Gruppen mit normgroßen Schilddrüsen leicht abfallen ($p=0,087$ für fT4, $p=0,004$ für T4). Weder für T3 ($p=0,16$) noch für rT3 ($p=0,25$) konnten zwischen den Gruppen unterschiedliche Veränderungen aufgezeigt werden. Die gegebene Kontrastmittelmenge

hat keinen Einfluß auf die Änderungen der TSH- ($p=0,67$), T3- ($p=0,68$), T4- ($p=0,37$), fT4- ($p=0,92$) und rT3-Konzentrationen ($p=0,81$). Zwischen den Gruppen von Patienten mit positivem beziehungsweise negativem Antikörperstatus fanden sich keine unterschiedlichen Änderungen bezüglich der T3- ($p=0,47$), T4- ($p=0,33$), fT4- ($p=0,18$) und TSH-Konzentrationen ($p=0,21$). Eine Kontrastmittel-induzierte Bildung von Schilddrüsenautoantikörpern findet nicht statt: Bei jeweils 7 von 80 untersuchten Patienten konnten vor und nach der Kontrastmittelgabe TPO-Antikörpertiter außerhalb des Normbereiches gefunden werden; bei 12 Patienten lagen die Thyreoglobulin-Antikörpertiter vor der Coronarangiographie außerhalb der Norm, bei 13 danach. TSH-Rezeptor-Antikörper wurden bei keinem Patienten gefunden. Die Jodausscheidung im Urin ist 3 Wochen nach Kontrastmittelapplikation noch auf das 3-fache erhöht ($p\leq 0,001$). Die Änderung der Urinjodausscheidung ist von der gegebenen Kontrastmittelmenge abhängig ($p\leq 0,001$ für die nicht aufs Kreatinin bezogene Urinjodkonzentrationsänderung). Eine Konversionsstörung von T4 nach T3 mit konsekutiver Erhöhung von rT3 konnte nicht nachgewiesen werden.

Durch die vorliegende Studie konnte somit zweifelsfrei nachgewiesen werden, daß die Schilddrüsenfunktion durch die Gabe des nichtionischen Kontrastmittels Iopromid (Ultravist ® 370) beeinflusst wird. Kein Patient entwickelte 3 Wochen nach der Kontrastmittelgabe eine Hyperthyreose. Allerdings wird die Aussagefähigkeit im Hinblick auf die Induktion einer manifesten Hyperthyreose sowie Gefährdung des Patienten durch den einmaligen, frühen Untersuchungszeitpunkt und der fehlenden szintigraphischen Untersuchung limitiert. Es zeichnet sich trotzdem ab, daß insbesondere Patienten mit vergrößerten Schilddrüsen und erniedrigtem TSH in Hinblick auf eine jodinduzierte Hyperthyreose gefährdet sind.

6. Literaturverzeichnis

1. **Adams DD, Kennedy TH, Stewart JC, Utiger RD, Vidor GI:**

Hyperthyroidism in Tasmania following iodide supplementation: Measurement of thyroid stimulating antibodies and thyrotropin

J. clin. Endocr. Metab. 41 (1975), 221-6

2. **Bähre M, Hilgers R, Lindemann C:**

Thyroid autonomy: Sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy

Acta Endocr. 117 (1988), 145-53

3. **Bauer H, Jünger H, Riccabona G:**

Auswirkungen der Jodsalzprophylaxe auf den endemischen Kropf und seinen Jodstoffwechsel

Wien. klin. Wschr. 83 (1971), 73-5

4. **Bauhofer G, Hausen A, Riccabona G:**

Thyroxin und Trijodthyronin im Serum Euthyreoter nach Röntgenuntersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln

Münch. med. Wschr 120 (1978), 927-8

5. **Beng CG, Wellbym L, Symons RG, Stuart S, Marshall J:**

The effects of iopodate on the serum iodothyronine pattern in normal subjects

Acta Endocr. 93 (1980), 175-8

6. **Blum M, Kranjac T, Park CM, Engleman RM:**

Thyroid storm after cardiac angiography with iodinated contrast medium

J. Amer. med. Ass. 235 (1976), 2324-5

7. **Blum M, Weinberg U, Shenkman L, Hollander CS:**

Hyperthyroidism after iodinated contrast medium

New Engl. J. Med. 291 (1974), 24-5

8. **Bogner U, Hensen J, Badenhoop K, Wagner K, Keller F, Finke R, Schleusener H:**

Thiamazol und Litium-therapieresistente jodinduzierte Hyperthyreose

Dtsch. med. Wschr. 110 (1985), 479-80

9. **Bottermann P:**

Jodinduzierte Hyperthyreose

Med. Klein. 81 (1986), 753-7

10. **Bourdoux P, Delange F, Filetti S, Thilly C, Ermans AM:**
Reliability of the iodine/creatinine ratio: a myth?
In: Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess
Serono Symposia Publications Vol. 22 Raven Press
New York (1984), 145-52
11. **Brabant G, Ranft U, Ocran K, Hesch RD, von zur Mühlen A:**
Pulsatile pattern of thyreotropin-release in normal men
Clin. Chim. Acta. 155 (1986), 159-62
12. **Brabant G, Ranft U, Ocran K, Hesch RD, von zur Mühlen A:**
Thyreotropin - an episodically secreted hormone
Acta. Endocr. Copenh. 112 (1986), 315-22
13. **Braverman LE:**
Classification of thyreotoxicosis and iodine-induced hyperthyroidism
In: Reinwein D, Scriba PC (Hrsg.)
The various types of hyperthyroidism
Munich: Urban & Schwarzenbeck (1990), 45-56
14. **Braverman LE:**
Iodine-induced thyroid disease
Acta Med. Austriaca 17 (1990), 29-33
15. **Breuel HP, Breuel C, Emrich D, Fischer P:**
Veränderungen der Schilddrüsenfunktion durch Röntgen bei Schilddrüsengesunden
Med. Klin. 74 (1979), 1492-6
16. **Breuer R:**
Beitrag zur Ätiologie der Basedowschen Krankheit und des Thyroidismus
Wien. klin. Wschr. 13 (1900), 641-4, 671-8
17. **Brunn K, Block U, Ruf G:**
Volumetrie des Schilddrüsenlappens mittels real-time Sonographie
Dtsch. med. Wschr. 41 (1981), 1338-40

18. **Bürgi H, Wimpfheimer C, Burger A, Zaunbauer W, Rösler H, Lemarchand-Béraud T:**
Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine after radiographic contrast agents
J. clin. Endocr. Metab. 43 (1976), 1203-10
19. **Chevigne-Brancart M, Vandalem JL:**
Thyroid function during and after amiodarone therapy
The Endocrine Soc. Programs and abstracts
64th Annual Meeting (1982), 111-20
20. **Coindet JF:**
Nouvelles recherches sur les effets de l'iode, et sur les précautions à suivre dans le traitement de goitre par le nouveau remède
Bibl. Univ. Sci. Belles Lettres Arts 16 (1821), 140-52
21. **Costa A, De Filippis V, Barbeni M, Bestagno M, Giraudi G, Grillo C:**
Thiocyanates and iodine in endemic goiter in Italy
J. endocr. Invest 7 (1984), 103-10
22. **Davies PH, Franklyn JA:**
The effects of drugs on tests of thyroid function
Eur. J. clin. Pharmacol. 40 (1991), 439-51
23. **Eber O, Langsteger W, Brence I, Wawschinek O:**
Röntgenkontrastmittel und Hyperthyreoseinduktion
Akt. Endokr. Stoffw. 13 (1992), 98-101
24. **Emrich D, Bähre M:**
Autonomy in euthyroid goiter: Maladaptation to iodine deficiency
Clin. Endocr. 8 (1978), 257-65
25. **Emrich D, Karkavitsas N, Facorro U, Schürnbrand P, Schreivogel I, Schicha H, Dirks H:**
Influence of increasing iodine intake on thyroid function in euthyroid and hyperthyroid states
J. clin. Endocr. Metab. 54 (1982), 1236-41
26. **Emrich D:**
Der Einfluß von Jod auf die Schilddrüsenfunktion
Med. Klin. 77 (1982), 28-31

27. **Fairhust BJ, Naqui N:**

Hyperthyroidism after cholecystography

Brit. med. J. 3 (1975), 630

28. **Fidelle J, Dongoc D, Attuel P, Coumel PH:**

L'amiodarone dans le traitement des troubles de rythme cardiaque de l'enfant à propos de 135 cas

Arch. mal. Coeur 73 (1979), 198-203

29. **Fradkin JE, Wolff J:**

Iodide-induced thyrotoxicosis

Medicine Baltimore 62 (1983) 1-20

30. **Frey HMM, Rosenlund B, Torgersen JP:**

Value of single urine specimens in estimation of 24 hour urine iodine excretion

Acta Endocr 72 (1973), 287-92

31. **Fritsche H, Benzer W, Furlan W, Hammerle D, Langsteger W, Weiß P:**

Prävention jodinduzierter Hyperthyreosen bei Coronarangiographie

In: Röher HD, Weinheimer B (Hrsg.)

Schilddrüse 1991

Berlin, New York: Walter de Gruyter (1992), 406-16

32. **Fritsche H, Benzer W, Furlan W, Hammerle D, Langsteger W, Weiß P:**

Zur Vorbeugung jodinduzierter Hyperthyreosen nach Coronarangiographie

Acta Med. Austriaca 20 (1993), 13-7

33. **Gemsenjäger E, Staub JJ, Girard J, Heitz PH:**

Preclinical hyperthyroidism in multinodular goiter

J. clin. Endocr. Metab. 43 (1976), 810-6

34. **Gilbert J:**

Gefährdung latent oder manifest hyperthyreoter Patienten durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel in einem Kropfendemiegebiet

Tübingen 1983, Dissertation

35. **Grehn S, Steidle B, Steif FJ:**

Änderung der Schilddrüsenfunktion nach jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln bei Patienten aus einem endemischen Strumagebiet

Fortschr. Röntgenstr. 135 (1981), 151-6

36. **Grubeck Loebenstein B, Kletter K, Kiss A, Vierhapper H, Waldhäusl W:**
Endemische Struma in Österreich
Schweiz. med. Wschr. 112 (1984), 1526-30
37. **Grubeck-Loebenstein B, Klieber M, Waldhäusl W:**
Der Einfluß von Jod auf das Verhalten von Thyroxin, Trijodthyronin und 3, 3',5'-
Trijodthyronin (Reverse-Trijodthyronin) bei euthyreoten Personen
Akt. Endokr. 1 (1980), 219-24
38. **Grubeck-Loebenstein B, Kronik G, Mösslacher H, Waldhäusl W:**
The effect of iodine containing contrast medium on thyroid function of patients
undergoing coronary angiography
Exp. clin. Endocr. 81 (1983), 59-64
39. **Gutekunst R, Magiera U, Teichert HM:**
Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland
Med. Klin. 88 (1993), 525-8
40. **Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood
WG, Scriba PC:**
Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin
in Germany and Sweden
Acta Endocr. 112 (1986), 494-501
41. **Habermann J, Heinze HG, Horn K, Kantlehner R, Marschner I, Neumann P:**
Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 1937
42. **Habermann J, Leisner B, Pickardt CR, Witte A, Scriba PC:**
Influence of acute iodine incorporation on thyroid function and thyroidal iodine content
Acta. Endocr. 240 (1980), 20-21
43. **Habermann J, Leisner B, Witte A, Pickardt CR, Scriba PC:**
Iodine contamination as a cause of hyperthyroidism or lack of TSH response to TRH
stimulation (Results based on a screening investigation)
J. endocr. Invest. 5 (1982), 153-6
44. **Hampel R, Kulberg T, Klein K, Jerichow JU, Pichmann EG, Clausen V,
Schmidt I:**
Strumaprävalenz in Deutschland größer als bisher angenommen
Med. Klin. 90 (1995), 324-9

45. Hartstock CC:

Iodized salt in the prevention of goiter

J. Amer. med. Ass. 86 (1926), 1334

46. Hartwig P, Mützel W, Taenzer V:

Pharmacokinetics of johexol, jopamidol, jopromide and josimide compared with meglumine diatrizoate

In: Taenzer V, Wende S (Hrsg):

Recent developments in nonionic contrast media

Stuttgart, New York: G. Thieme Verlag 1989, 220-3

47. Haydl H, Waldhäusl W:

Der Einfluß von Jod auf die TRH-induzierte Ausschüttung von TSH, Trijodthyronin und Thyroxin euthyreoter Personen

Wien. klin. Wschr. 87 (1975), 747-51

48. Hehrmann R:

Physiologie und Pathophysiologie des intrathyreoidalen Jodstoffwechsels I & II

Therapiewoche 31 (1981), 1478-502

49. Herrmann J, Emrich D, Kemper F, Köbberling J, Pickardt RC, Stubbe P:

Jodexzeß und seine Auswirkungen

Dtsch. med. Wschr. 109 (1984), 1077-80

50. Herrmann J, Krüskemper HL:

Gefährdung von Patienten mit latenter und manifester Hyperthyreose durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel und Medikamente

Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 1434-43

51. Herrmann J:

Prophylaxe und Therapie der jodinduzierten Hyperthyreose

Dtsch. med. Wschr. 116 (1991), 99-101

52. Himsworth RL, Fisher M, Denham MJ:

Hyperthyroidism after use of contrast medium

Brit. med. J. 4 (1975), 162-3

53. Hunter AN, Meinhold H, Stockigt JR:

Alteration in thyroid function after cholecystographic contrast agents

Aust. N. Z. J. Med. 12 (1982), 192-5

54. **Jaffiol C, Baldet L, Bada M, Dierne Y:**

The influence on thyroid function of two iodine-containing radiological contrast media

Brit. J. Radiol. 55 (1982), 263-5

55. **Joseph K, Mahlstedt J:**

Früherkennung potentieller Hyperthyreosen im Strumaendemiegebiet

Dtsch. med. Wschr. 105 (1980), 1113-8

56. **Joseph K:**

Allgemeines zur funktionellen thyroidalen Autonomie

In: Börner W, Weinheimer B (Hrsg.)

Schilddrüse 1989

Berlin, New York: Walter de Gruyter (1991), 174-203

57. **Joseph K:**

Potentielle Hyperthyreose. Früherkennung bei noch euthyreoten Patienten in einem Strumaendemiegebiet

Dtsch. Ärztebl. 78 (1981) 2279-80

58. **Kicic M:**

Problemi hipertireoze u toku uvodenja jodne profilakse endemske tireopatske distrofige

Vojnosanitetski Pregled 34 (1977), 409-15

59. **Klein I, Levey GS:**

Iodide excess and thyroid function

Ann. Intern. Med. 98 (1983), 406-7

60. **Kleinmann RE, Vagenakis AG, Braverman LE:**

The effect of iopanoic acid on the regulation of thyreotropin secretion in euthyroid subjects

J. clin. Endocr. Metab. 51 (1980), 399-403

61. **Kob A, Schild H:**

Prophylaxe der kontrastmittelinduzierten Hyperthyreose

Röntgenpraxis 41 (1988), 82-3

62. **Kocher T:**

Über den Jodbasedow

Arch. klin. Chir. 92 (1910), 1166-70

63. **Livadas DP, Koutras DA, Souvatzoglou AA, Beckers C:**
The toxic effect of small iodine supplements in patients with autonomous thyroid nodules
Clin. Endocrinol. Oxf. 7 (1977), 121-7
64. **Mahlstedt J, Fischer H, Joseph K:**
Thyroidal uptake, thyroid regulation and concentration of thyroid hormones in thyroid autonomy after administration of iodine-containing contrast media
J. Mol. Med. 4 (1980), 203-9
65. **Mahlstedt J, Joseph K:**
Dekompensation autonomer Adenome der Schilddrüse nach prolongierter Jodzufuhr
Dtsch med. Wschr. 98 (1973), 1748
66. **Mahlstedt J:**
Physiologie und Pathophysiologie der Schilddrüsenhormoninkretion unter exzessiver Jodzufuhr
Krankenhausarzt 59 (1986), 541-4
67. **Mann K, Rendl J, Busley R, Saller B, Seybold S, Hoermann R, Sauerbruch T, Börner W:**
Systemic iodine absorption during endoscopic application of radiographic contrast agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography
Eur. J. Endocr. 130 (1994), 498-501
68. **Matovinovic J, Ramalingaswami V:**
Endemic Goitre (World Health Organization)
Geneva (1960), 385-410
69. **Meng W:**
Deutschland - ein Jodmangelgebiet
Dtsch. Ärztebl. 19 (1994), 1366-70
70. **Merck E (Hrsg.):**
Klinisches Labor
Darmstadt (1970) 218-20, 417
71. **Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Tonami N, Matsubara F, Takazakura E:**
Iodine-induced hypothyroidism: a clinical and histological study of 28 patients
J. clin. Endocr. Metab. 76 (1993), 466-71

72. Pfannenstiel, P.:

Jodmangelstruma- Diagnose- Therapie- Prävention

Dtsch. Ärztebl. 90 (1993), 1113-8

73. Pfannenstiel P, Saller B:

In: Henning Berlin (Hrsg.)

Schilddrüsenkrankheiten - Diagnose und Therapie

Berlin: Berliner med. Verl.-Anst., 1993

74. Pickardt CR, Habermann J, Leiner A, Witte E, Scriba PC:

Änderung des ¹²⁷J-Gehaltes der Schilddrüse nach einmaliger Jodinkorporation bei Schilddrüsengesunden und Strumaträgern mit endemischem Jodmangel

Krankenhausarzt 55 (1982), 576-80

75. Pickardt CR:

Jodinduzierte Hyperthyreose

Dtsch. med. Wschr. 107 (1982), 1219-21

76. Rajatanavin R, Safran M, Stoller WA, Mordes JP, Braverman LE:

Five patients with iodine-induced hyperthyroidism

Am. J. Med. 77 (1984), 378-84

77. Rees LH, Ward DE, Alhamdi A, Camm AJ:

The effect of amiodarone on thyroid function

In: Simson WT, Caldwell ADS

Amiodarone in cardiac arrhythmias

Royal Society of Medicine

International Congress and Symposium

Academic Press, London 16 (1979), 53-4

78. Reinwein D:

Jod-induzierte Hyperthyreose

Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 1730

79. Rendl J, Schmidt Th, Börner W:

Beeinflussen nichtionische Röntgenkontrastmittel die Schilddrüsenparameter?

In: Börner W, Weinheimer B (Hrsg.):

Schilddrüse 1989

Berlin, New York: Walter de Gruyter (1991), 53-62

80. **Riehl J, Kierdorf H, Schmitt H, Suiter T, Sieberth HG:**
Strumaprävalenz im Raum Aachen. Sonographische Volumetrie der Schilddrüse bei
1336 Erwachsenen in einem Strumaendemiegebiet
Ultraschall Med. 16 (1995), 84-9
81. **Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Przybylski J, Levi R,
Lazzari JO, Elizari M:**
Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent
Am. J. Cardiol. 38 (1976), 934-8
82. **Sable RA, Rosenthal WS, Siegel J, Ho R, Jankowski RH:**
Absorption of contrast media during ERCP
Am. J. Dig. Dis 28 (1983), 801-6
83. **Savoie JC, Massin P, Thomopoulos P, Leger F:**
Iodine induced thyrotoxicosis in apparantly normal thyroid glands
J. Endocrinol. Metab. 41 (1975), 685-91
84. **Scherbaum WA, Rosenau KO, Seif FJ:**
Antikörper gegen Schilddrüsenmikrosomen und Thyreoglobulin beim Morbus Basedow
und anderen Erkrankungen
Med. Welt 30 (1979), 1401-6
85. **Schmid M, Schulthess C, Bürgi H, Studer H:**
Jodmangel ist in der Schweiz noch immer endemisch
Schweiz. med. Wschr. 110 (1980), 1290-5
86. **Schumm-Draeger PM, Senekowitsch R, Maul FD, Wenisch HJC, Pickardt
CR, Usadel KH:**
Evidence of in vivo iodine-induced hyperthyroidism in hyperfunctional autoimmune and
autonomous human thyroid tissue xenotransplanted to nude mice
Klin. Wschr. 65 (1987), 197-201
87. **Schumm-Draeger PM, Usadel KH, Senekowitsch R, Maul FD, Wenisch HJC,
Böhm BO, Pickardt CR, Schöffling K:**
Effekt einer thyreostatischen Therapie bei jodinduzierter Hyperthyreose -
Untersuchungen an xenotransplantierten Geweben immunogener sowie
nichtimmunogener Hyperthyreoseformen
In: Pickardt CR, Pfannenstiel P, Weinheimer B (Hrsg)
Schilddrüse 1987
Stuttgart, New York: Thieme (1989), 253-8

88. Scriba PC:

Epidemiologische Einteilung der endemischen Struma

Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 299-300

89. Seif FJ, Stöckle G, Grehn S, Steidle B:

Changes in thyroid hormones, thyreotropin, and prolactin after application of iodinated radiographic media in patients of an endemic goiter area

J. Mol. Med. 4 (1980), 211-20

90. Shetty SP, Murthy GG, Shreeve WW, Nawaz AM, Ryder SW:

Hyperthyroidism after pyelography

New Engl. J. Med. 291 (1974), 682-3

91. Silas AM, White AG:

Hyperthyroidism after use of contrast medium

Brit. Med. J. 4 (1975), 162

92. Speck U:

Struktur und Eigenschaften von Röntgenkontrastmitteln

In: Speck U (Hrsg.):

Kontrastmittel-Übersicht, Anwendung und pharmazeutische Aspekte

Berlin, Heidelberg, New York, Springer (1991), 12-25

93. St. Germain DL:

Dual Mechanisms of Regulation of Type I Iodothyronine 5`Deiodinase in the Rat Kidney, Liver and Thyroid Gland

J. Clin. Invest. 81 (1988), 1476-84

94. St. Germain DL:

Iodothyronine Deiodinases

TEM 5 (1994), 36-42

95. Steidle B, Grehn S, Seif FJ:

Jodinduzierte Hyperthyreose durch Kontrastmittel

Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1435-8

96. Steidle B:

Iodine-induced hyperthyroidism after contrast media: animal experimental and clinical studies

In: Taenzer V, Wende S (Hrsg.)

Recent developments in nonionic contrast media

Stuttgart: Thieme (1989), 6-14

97. Steidle BD:

Die jodinduzierte Hyperthyreose nach Röntgenkontrastmitteln: tierexperimentelle und klinische Untersuchungen

Stuttgart, New York, Thieme (1987), 58

98. Stewart JC, Vidor CI:

Thyreotoxicosis induced by iodine contamination of food - a common unrecognized condition

Brit. Med. J. 1 (1976), 372-5

99. Stewart JC:

Epidemiology and pathogenesis of iodine-induced thyreotoxicosis in Northern Tasmania

New Zeal. Med. J. 81 (1975) 25-8

100. Tajri J, Higashi K, Monita M, Umcache T, Sato T:

Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake

J. clin. Endocr. Metab. 63 (1986), 412-7

101. Volkmar W, Gläser V:

Hyperthyreosen nach Jodapplikation

Dtsch. Gesundheitswesen 34 (1979), 541-3

102. Wang YJ:

Dejodination kinetics of water-soluble radioplaques

J. Pharm. Sci. 69 (1980), 671

103. Wartofsky L, Ransil BJ, Ingbar SH:

Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyreotoxicosis

J. clin. Invest. 49 (1970), 78-86

104. Wawschinek O, Eber O, Petek W, Wakonig P, Gürakar A:

Bestimmung der Harnjodausscheidung mittels einer modifizierten Cer-Arsenitmethode

Berichte der ÖGKC (1985), 13-5

105. Wolff J, Chaikoff IL:

Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function

J. Biol. Chem. 174 (1948), 555-64

106. Wolff J, Chaikoff IL:

The inhibitory action of iodide upon organic binding of iodine by the normal thyroid gland

J. Biol. Chem. 172 (1948), 855-6

107. Wu SY, Chopra IJ, Solomon DH, Benett LP:

Changes in circulating iodothyronines in euthyroid and hyperthyroid subjects given iopodate (Oragrafin), agents for oral cholecystographie

J. clin. Endocr. Metab. 46 (1978), 691-7

Pat-Nr	TSH_prae	TSH_post	T3_prae	T3_post	T4_prae	T4_post	ft4_prae	ft4_post	rT3_prae	rT3_post	SD-Vol	SD-Morph	ml_KM	Tg_post	TPO_post	TSI_post	TPO_prae	TPO_post	Tg_prae	Tg_post	Jod_prae	Cr_prae	Jod_post	Cr_post		
1	0,47	0,24	1,44	1,2	10,6	8,3	1,5	1,5			22	0	165	0	0	0							250	1800		
2	0,43	0,2	1,63	1,36	8,1	9,2	1,2	1,5			36	3	135	0	0	0						108	3200	240	1680	
3	0,80	0,8	1,27	1,08	5,5	5,4	1,1	1,1			15	0	150	0	0	0						70	1400	202	1260	
4	0,44	0,21	1,58	1,34	11,1	10,7	1,9	1,7	0,32	0,33	36	2	210	62	0	0	0,0		1,2	70,61	80,10	42	280	358	2900	
5	0,62	0,53	1,25	1,28	9,1	9,5	1,6	1,4			14	1	110	0	0	0						76	860	222	1300	
6	0,00	0	1,02	1,19	7,9	11	1,6	2,3	0,49	0,53	42	2	155	0	0	0								282	1200	
7	0,84	0,59	1,29	1,34	6,4	7,2	1,3	1,2			46	3	105	0	0	0						77	2300	244	1880	
8	1,33	0,73	1,17	1,31	5,8	5,3	1,4	1,2	0,24	0,19	38	3	120	0	0	0	13,8		10,4	30,82	66,74	57	1500	268	1120	
9	0,64	0,42	1,25	1,4	8,8	8	1,2	1,1	0,24	0,21	24	0	100	0	0	0	38,6		46,7	6,84	5,84	70	1020	200	600	
10	1,77	1,28	1,39	1,33	7,2	8,2	1,2	1,4	0,24	0,24	23	0	75	0	214	0	211,9		304,1	23,99	61,05	123	3040	398	2920	
11	0,94	0,42	1,29	1,42	7,4	9,9	1,2	1,6	0,24	0,26	23	0	155	0	0	0	3,5		4,6	0,00	0,00	114	1600	300	2140	
12	1,10	0,45	1,71	1,79	8,8	11,9	1,6	1,7			39	3	125	0	0	0						114	1760	244	1540	
13	2,15	1,83	1,26	1,23	5,8	6,2	1,2	1,1	0,19	0,18	13	0	85	0	0	0	0,0		0,0	1,37	2,58	132	1360	152	520	
14	1,56	2,05	1,35	1,53	7,4	8,2	1,4	1,5	0,25	0,23	13	0	260	0	0	0	1,4		8,4	1,89	2,58	134	2880	212	1540	
15	1,24	0,95	1,55	1,48	9,7	10,8	1,5	1,9	0,32	0,33	35	2	125	0	0	0	0,0		0,0	41,64	33,80	94	1330	220	1520	
16	1,38	0,35	1,2	1,5	7,2	9	1,3	1,5	0,38	0,30	39	3	165	0	0	0	24,7		7,8	59,43	82,68	74	700	600	2100	
17	0,10	0	1,46	1,55	7,7	9,5	1,1	1,5	0,21	0,26	36	3	150	0	0	0	0,0		0,0	6,57	20,86	152	1920	300	1240	
18	1,13	0,86	1,46	1,49	10,7	9,8	1,7	1,4	0,40	0,29	26	2	85	0	0	0	8,3		16,8	45,60	51,00	68	500	126	450	
19	0,58	0,11	1,32	1,22	10,7	12,1	1,5	2,3	0,48	0,29	31	3	135	0	0	0	41,8		47,8	9,52	17,67	60	400	252	700	
20	0,90	0,71	1,82	1,01	11,5	7,8	1,5	1,6			11	0	180	0	0	0						68	920	424	2120	
21	1,26	0,83	1,08	1,03	6,8	6,3	1,5	1,3			10	1	100	0	0	0						84	1000	372	1560	
22	1,00	0,21	1,7	1,3	11	10,4	1,5	1,7			31	3	70	60	0	0						68	1980	348	840	
23	1,55	0,78	1,38	0,96	6,6	6,5	1,3	1,3			13	0	125	0	0	0						84	1445	324	2520	
24	1,06	0,53	1,15	1,06	6,4	7	1,4	1,5	0,22	0,23	39	3	140	0	0	0	39,6		48,0	77,68	84,26	64	1600	324	1660	
25	1,17	0,44	1,14	1,03	8,1	8,1	1,5	1,7	0,36	0,29	33	3	195	62	0	0	38,9		43,6	80,97	89,94	60	1200	320	1800	
26	1,62	1,12	1,18	1,1	6,6	6	1,2	1,2	0,24	0,26	20	0	170	0	0	0	0,0		0,0	0,48	0,17	66	1420	170	1460	
27	0,49	0,65	1,51	1,38	9,8	8,5	1,4	1,2	0,23	0,25	4	0	165	0	0	0	8,4		8,4	71,93	65,87	84	1840	206	1020	
28	0,37	0,16	1,16	1,33	7,1	7,5	1,6	1,7	0,28	0,29	28	3	100	0	0	0	5,6		6,1	83,40	57,78	70	2080	328	1440	
29	1,18	0,11	1,47	1,47	8,1	10,1	1,4	1,7	0,25	0,28	49	3	65	55	0	0	16,3		20,2	95,75	143,12	57	840	220	1600	
30	0,32	0,13	1,1	1,39	5,9	6,8	1,2	1,2	0,21	0,21	28	3	85	0	0	0	3,1		5,5	120,43	158,83	126	1340	226	1260	
31	1,21	0,96	1,34	1,29	6,6	6,4	1,3	1,2			12	1	100	0	0	0										
32	2,34	1,23	1,42	1,35	6,5	5,7	1	1			16	0	115	79	0	0						120	2400	216	1440	
33	1,99	2,68	1,71	1,49	11,5	10,2	1,4	1,4	0,27	0,26	5	0	90	387	66	0	159,5		83,6	579,64	491,81	90	1460	150	1000	
34	0,60	0,18	1,44	1,43	9	10,5	1,5	1,6	0,36	0,37	20	3	80	657	307	0	641,4		438,1	411,42	514,83	136	2240	144	800	
35	0,39	0,28	1,43	1,49	10,4	10,2	1,6	1,3	0,38	0,33	27	3	85	0	0	0	4,5		6,3	84,79	77,80	124	1700	160	780	
36	0,70	0,8	1,27	1,37	7,7	7,6	1,4	1,2	0,29	0,24	21	0	135	107	0	0	12,2		15,1	314,24	373,39	24	1060	100	1080	
37	1,66	0,79	1,69	1,35	10,4	8,2	1,6	1,3	0,29	0,29	13	0	100	148	0	0	42,9		45,7	114,48	106,71	124	1720	298	1600	
38	0,56	0	1,93	1,71	9,2	10,9	1,2	1,5	0,34	0,30	42	3	85	0	0	0	11,3		12,7	61,46	47,93	70	1300	138	1140	
39	1,04	0,33	1,6	1,35	10,5	9	1,6	1,3			31	2	115	0	0	0						70	1160	248	1800	
40	0,83	0,48	1,26	1,27	8,2	8,5	1,5	1,5	0,28	0,28	21	0	115	0	0	0	3,5		2,7	260,53	99,58	90	2280	192	1300	
41	1,86	0,84	1,36	1,28	8,6	9,2	1,4	1,9			34	2	110	0	0	0						111	1560	120	840	
42	1,50	4,54	1,42	1,13	9,6	8,3	1,6	1,7			10	0	70	0	0	0						90	1820	282	1480	
43	1,69	1,11	1,82	1,47	9,3	8,5	1,2	1,2	0,23	0,23	19	0	160	0	0	0	7,6		9,5	77,75	94,93	82	3060	286	2195	
44	1,20	0,91	1,35	1,28	8	7,5	1,3	1,2	0,28	0,23	35	3	80	78	0	0	5,3		4,7	182,47	205,45	65	1350	155	1200	
45	0,46	0	1,69	1,77	8,9	9,7	1,3	1,6	0,26	0,32	43	3	230	0	0	0	11,0		11,6	26,44	23,93	32	720	332	2300	
46	1,51	1,05	1,26	1,42	7,8	8,5	1,2	1,5	0,23	0,25	28	3	85	0	0	0	2,2		2,7	47,29	25,17	240	1960	158	600	
47	1,63	1,42	1,6	1,33	7,2	7	1,1	1,3	0,18	0,20	28	2	110	0	0	0	3,6		3,1	62,08	69,18	90	1660	145	1440	
48	1,53	0,68	1,37	1,23	7,3	6,9	1,2	1,3	0,22	0,23	22	1	85	0	0	0	3,6		3,6	9,98	13,29	95	1260	160	1000	
49	1,55	1,47	1,58	2,14	12,1	11,9	1,2	1,2	0,40	0,30	15	0	85	0	0	0	48,8		36,5	35,90	20,00	60	620	120	700	
50	0,49	0	1,55	1,44	8,5	8,8	1,4	1,4	0,21	0,23	17	1	95	0	0	0	0,0		1,2	2,96	7,45	84	1660	166	640	
51	1,41	1,03	1,31	1,94	7,3	7,4	1,1	1,5			16	1	130	145	1368	0						90	2900	272	2140	
52	1,07	0,55	1,33	1,08	7,3	7,4	1,2	1,3	0,25	0,26	38	3	115	66	0	0	22,9		14,9	81,66	107,65	62	820	352	1340	
53	0,80	0,43	1,28	1,62	8,4	9,3	1,3	1,3	0,23	0,27	25	2	180	0	0	0	95,2		51,3	28,88	37,78	70	1160	326	1860	
54	3,09	2,06	1,85	1,81	11,8	10,9	1,1	1,1	0,27	0,31	16	0	130	0	0	0	3,8		34,7	56,22	31,89	55	560	160	860	

Pat-Nr	TSH_prae	TSH_post	T3_prae	T3_post	T4_prae	T4_post	ft4_prae	ft4_post	rT3_prae	rT3_post	SD-Vol	SD-Morph	ml_KM	Tg_post	TPO_post	TSI_post	TPO_prae	TPO_post	Tg_prae	Tg_post	Jod_prae	Cr_prae	Jod_post	Cr_post
55	0,61	0,46	1,44	1,58	9	9,7	1,2	1,2	0,24	0,21	37	3	105	0	0	0	7,0	6,4	162,06	160,91	78	2400	284	1580
56	2,00	1,85	1,12	1,16	5,6	5,2	1,2	1	0,19	0,20	6	16	0	120	0	0	27,6	20,9	43,65	24,14	63	1000	300	1920
57	1,87	1	1,2	1,18	8,3	6,5	1,5	1,4	0,24	0,25	20	0	120	0	0	0	4,2	4,0	0,00	0,41	80	680	164	480
58	4,01	3,77	1,35	1,27	8,5	7,5	1,3	1,1	0,23	0,20	12	0	100	0	0	0	2,7	2,5	41,70	29,44	108	1940	280	1300
59	1,84	1,1	1,25	1,49	5,2	6,7	1,2	1,2	0,14	0,15	26	3	150	390	121	0	68,0	95,0	230,96	226,71	120	2240	256	2460
60	3,67	3,42	1,25	1,14	8,5	7,9	1,2	1,3			27	2	65	0	0	0					50	1080	332	1280
61	0,51	1	1,82	1,41	11,7	8,7	2,1	1,5	0,35	0,30	24	0	225	116	0	0	18,8	5,8	33,80	11,17	60	2380	392	2880
62	0,46	0,43	0,89	1,48	7,7	9,8	1,3	1,5	0,36	0,25	21	0	170	0	0	0	1,1	1,1	0,00	0,00	94	860	270	1200
63	0,81	0,86	1,24	1,39	8,1	8,3	1,3	1,3	0,23	0,21	18	1	110	0	0	0	15,0	75,0	4,28	0,08	52	700	214	1060
64	0,46	0,32	1,58	1,65	9,2	8,6	1,3	1,2	0,24	0,21	31	3	75	0	0	0	0,0	0,0	0,00	0,00	58	720	144	860
65	0,88	0,34	1,13	1,41	7,1	9	1,2	1,5	0,24	0,28	39	3	125	0	0	0	2,3	2,7	7,64	54,12	97	2440	326	2280
66	1,07	0,54	1,4	1,48	9,4	8,5	1,5	1,3	0,31	0,32	20	0	110	0	0	0	2,8	1,5	0,33	1,38	60	840	194	1100
67	0,83	1,02	1,32	1,41	6,4	8,1	1,1	1,2	0,21	0,23	39	3	130	0	0	0	0,0	0,0	30,24	34,03	68	560	184	840
68	1,45	1,46	1,39	1,54	6,5	7,4	1,1	1,2	0,24	0,20	17	0	80	0	0	0	0,0	0,0	36,10	45,19	88	1020	180	1000
69	0,51	0,36	1,32	1,58	6,9	9,4	1,1	1,4			23	1	100	0	0	0	32,3	41,4	93,02	132,90	86	720	172	800
70	1,29	0,53	1,35	1,27	7,9	7,6	1,6	1,4	0,28	0,26	18	0	105	0	0	0	0,0	0,0	0,00	0,00	52	660	218	800
71	0,60	0,78	1,02	1,44	3,4	6,8	1	1,4	0,12	0,30	26	2	95	105	119	0	60,5	105	0,00	6,11	97	1620	158	1100
72	0,77	1,63	1,36	1,11	5,7	5,4	1	1	0,15	0,13	12	0	65	0	198	0	153,3	253,1	4,81	18,68	150	1950	412	2120
73	0,45	0,21	1,28	1,07	6,8	6,5	1,2	1,3	0,17	0,22	19	0	80	72	0	0	35,5	39,9	87,09	89,83	84	1500	280	1400
74	0,99	1,37	1,49	1,31	7,6	6	1,2	1,2	0,20	0,19	24	1	120	149	0	0	29,0	14,0	220,23	215,30	96	3000	174	1180
75	0,89	0,62	1,31	1,2	8,9	7,8	1,5	1,4	0,33	0,29	21	0	100	0	0	0	3,5	3,5	19,73	28,85	66	1840	124	910
76	0,00	0	1,79	1,93	7,3	9,5	1,1	1,7			27	3	130	0	0	0					46	1560	240	1240
77	1,04	1,27	1,87	2,24	10,6	11,5	1,2	1,3			26	3	115	0	0	0					48	1200	164	1100
78	1,60	0,54	1,61	1,48	9,1	7,7	1,3	1,2			21	1	155	0	0	0	2,1	0,0	11,93	25,73	72	1500	350	2000
79	1,07	2,43	1,54	1,7	9,2	11,2	1,1	1,7	0,29	0,25	6	0	105	0	0	0					90	1700		
80	1,28	1,52	1,54	1,62	8,4	8,5	1,2	1,2	0,28	0,28	36	2	110	60	0	0	19,0	6,3	9,42	19,55	126	2380	160	820
81	0,65	0,24	1,46	1,61	7,4	8,5	1,3	1,7	0,26	0,29	40	3	165	0	0	0	0,0	0,0	83,81	84,27	86	1160	154	1080
82	1,26	1,99	1,36	1,74	7,1	7,5	1,2	1,3	0,24	0,20	19	1	105	0	523	0	948,5	1308,2	76,64	73,78	75	3500	238	3400
83	1,33	1,03	1,51	1,47	9,8	8,7	1,4	1,5	0,23	0,19	19	1	115	0	0	0	2,3	2,0	10,21	5,51	86	1700	236	1550
84	1,13	1,1	1,07	1,25	7	6	1,4	1,3			21	0	110	0	0	0					86	1420	248	1500
85	0,00	0	1,56	2,04	7,6	9,3	1,5	1,5	0,28	0,29	20	1	125	76	0	0	13,5	14,8	0,08	0,00	100	1760	80	340
86	1,63	1,13	1,13	1,31	5,5	5,5	1,3	1	0,19	0,19	14	0	65	0	0	0	50,0	2,3	20,56	27,94	125	1680	250	1680
87	0,52	0,74	1,37	1,5	11,6	11,1	2	1,8	0,46	0,36	32	3	175	0	0	0	2,9	6,8	23,50	23,41	93	1320	226	920
88	0,47	0,45	1,45	1,64	7,6	7,9	1,4	1,3	0,27	0,22	35	3	95	593	105	0	82,8	27,2	327,56	371,21	81	2420	204	1220
89	0,55	0,12	1,45	1,69	9,9	12,2	1,5	1,7	0,44	0,46	37	3	130	152	183	0	142,3	193,0	158,78	224,93	98	1440	294	1900
90	0,78	0,47	1,41	1,48	7	7,7	1,4	1,2	0,25	0,26	20	0	105	0	0	0	59,4	44,1	62,09	58,19	102	1320	184	1400
91	0,52	0,35	1,4	1,58	7,4	8,7	1,4	1,4	0,25	0,22	23	1	115	0	0	0	1,6	1,6	0,00	0,00	105	1700	180	1000
92	3,95	6,37	1,7	1,55	9	7,5	1,9	1,2	0,18	0,21	7	1	110	91	458	0	402,1	394,9	23,65	22,93	62	1140	298	2600
93	1,18	0,86	1,2	1,42	4,8	5,7	1	1	0,15	0,17	36	2	115	0	0	0	0,0	0,0	7,02	17,51	90	1440	362	3000
94	1,68	1,41	1,69	1,51	9	8	1,7	1,4	0,27	0,25	49	2	175	221	132	0	4,8	28,1	32,27	46,48	76	2120	306	2000
95	2,29	2,43	0,95	1,18	5,8	6,9	1,1	1,4	0,20	0,20	8	0	115	0	0	0	3,7	1,9	0,00	0,00	107	2040	216	760
96	1,14	0,6	1,04	0,93	6,7	6,8	1,3	1,1	0,21	0,17	13	0	145	0	0	0	1,4	1,5	0,00	0,00	68	920	210	1260
97	0,52	0,13	1,88	1,55	7,3	7,2	1,6	1,4	0,20	0,23	52	2	120	0	0	0	2,3	2,4	11,30	17,87	91	1020	268	1840
98	0,40	0,37	1,38	1,27	7,3	7,4	1,6	1,6	0,26	0,27	43	2	160	0	0	0	26,9	29,1	20,73	23,71	90	1420	264	1400
99	0,57	0,44	1,35	1,46	8,1	8,8	1,4	1,5	0,32	0,32	50	3	160	0	0	0	1,5	1,2	0,00	0,00	75	1360	250	1400
100	1,47	0,11	1,66	1,56	7,5	7,5	1,4	1,4	0,18	0,19	48	3	115	82	0	0	0,0	2,3	12,42	9,03	64	820	210	1580
101	0,99	0,67	1,63	1,66	9,5	8,3	1,5	1,4	0,31	0,27	16	1	105	0	0	0	2,5	3,1	0,00	0,00	76	1300	114	560
102	1,42	1,47	1,39	1,33	7,8	8,3	1,5	1,6	0,28	0,29	32	3	105	73	0	0	0,0	0,0	8,65	4,88	85	1580	146	620

0=normal groß
1=normal+Knoten
2=Struma parenchymatosa
3=Struma multinodosa

Pat.-Nr.	Name	Vorname	Geb.-Datum	Datum

Ist bei dem Patienten eine Schilddrüsenerkrankung bekannt? ja nein

Wenn ja, welche ?

Euthyreote Struma

Unifokale Autonomie

Multifokale Autonomie

Morbus Basedow

Sonstige _____

Die Kontrastmitteluntersuchung wird im Rahmen folgender Erkrankung durchgeführt:

KHK

andere: _____

Welche andere wesentlichen Erkrankungen bestehen bei dem Patienten?

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Bestehen Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung?

Wärmeintoleranz? Kälteintoleranz?

Gewichtsabnahme? Gewichtszunahme?

Vermehrte Nervosität? Müdigkeit?

Herzrasen? Myxödem?

Diarrhoe? Depressionen?

Tremor?

Endokrine Augenzeichen?

Schlaflosigkeit?

allgemeine Schwäche?

Heiserkeit?

Halsumfangzunahme?

Jodsalzprophylaxe?

Tastbefund der Schilddrüse

unauffällig

Struma parenchymatosa nodosa multinodosa

Grad I

Grad II

Grad III

Pat.-Nr.	Name	Vorname	Geb.-Datum	Datum

RR _____/_____ mm Hg

Herzfrequenz _____/ min

-regelmäßig

-arrhythmisch

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern? ja nein

Sonstige wichtige Befunde:

eingenommene Medikamente:

Medikament	Dosis	Einnahmezeitraum

Tag der Kontrastmittelgabe: ____ . ____ . 199__

Welches Kontrastmittel wurde verwendet?

Ultravist 370; andere: _____

Menge: _____ ml

Pat.-Nr.	Name	Vorname	Geb.-Datum	Datum

Ausschlußkriterien:

	trifft zu ?	
	ja	nein
• Einnahme von Schilddrüsenhormonpräparaten innerhalb der letzten 3 Monate? <input type="radio"/>		<input type="radio"/>
• Vorausgehende Einnahme von Thyreostatika? <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• unmittelbar behandlungsbedürftige Schilddrüsenerkrankung? <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• diagnostische oder therapeutische Jodgabe (> 200 µg Jodid/ Tag) innerhalb der letzten 3 Monate <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

wenn ja:

Name des Medikamentes: _____

Art der Kontrastmitteluntersuchung:

Coronarangiographie

PTCA

Ventriculographie

andere: _____

am: __.__.199__

____ ml Kontrastmittel

Name des Kontrastmittels: _____

Art der jetzigen Untersuchung:

Coronarangiographie

PTCA

Ventriculographie

andere

Veröffentlichungen

- Vortrag von Dr. med. WJ Faßbender:

„Veränderungen der Schilddrüsenstoffwechsellage unter Einfluß jodhaltiger Röntgenkontrastmittel bei Koronarangiographie und ERCP“

(W.J. Faßbender - H. Stracke)

10. Arbeitstagung Experimentelle Schilddrüsenforschung

München, 9. - 10. Dezember 1994

- Poster und Postervortrag von Stefan Schlüter:

„Changes in thyroid function and thyroid antibodies after diagnostic contrast agent application“

WJ Fassbender - S Schlüter - W Waas - V Gräf - R Bödeker - H Stracke - K Federlin

Immunglobulins in Endocrine Autoimmunity

Bingen, 21. - 23. Mai 1995

- Vortrag von Dr. med. WJ Faßbender:

„Alterations in thyroid function, thyroid antibodies and urinary iodine excretion after diagnostic contrast agent administration“

WJ Fassbender - S Schlüter - W Waas - V Gräf - R Bödeker - H Stracke - RG Bretzel - K Federlin

Turkish-German Joint Meeting on Hypertension & Artherosclerosis

Marmaris, Türkei, 21 - 25. April 1996

Lebenslauf

Stefan Schlüter

Spangenbergstr. 34
29223 Celle
Tel. 05141/930496

Persönliche Angaben

Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtsdatum: 11.07.1969
Geburtsort: Celle

Schulbildung

Mai 1975 - Mai 1979	Grundschule Waldweg
Juni 1979 - Juni 1988	Hermann-Billing-Gymnasium Celle, Abschluß: Abitur

Wehr-/Ersatzdienst

Sept. 1988 - April 1990	Ersatzdienst in der Johanniter-Unfall-Hilfe Celle, u. a. im Krankentransport und als Fahrer im ärztlichen Bereitschaftsdienst
-------------------------	---

Hochschulausbildung

Mai 1990	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
April 1992	Ärztliche Vorprüfung
Aug. 1993	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 1996	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 1996 - April 1997	Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Bad Hersfeld, Wahlfach Anästhesie
April 1997	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

Sept. 1997	Beginn als AiP in der internistischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Celle
------------	---

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Drs. H. h. c. K. Federlin für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und Herrn Dr. Faßbender für seine engagierte Betreuung während der Entstehung der Arbeit.

Vielen Dank auch Frau Jutta Sitte, die mir mit Rat und Tat in allen labortechnischen Angelegenheiten bei Seite stand. Ebenfalls danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Graef, seiner Frau und seinen Mitarbeitern für die stets freundliche und informative Zusammenarbeit.

Ferner danke ich Herrn Dr. Bödecker am Zentrum für Medizinische Informatik für seine wertvolle Unterstützung bezüglich der statistischen Auswertung.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Vater sowie insbesondere meiner Tante Heide Renner und meinem Onkel Hans Renner, die mich während der gesamten Ausbildungszeit in allen Lebenslagen unterstützten und stets ein offenes Ohr für meine Probleme hatten.