

Aus der Universitätskinderklinik (Direktor Prof. Dr. med. G. Jorch)  
des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R.  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Arbeitsbereich Pädiatrische Endokrinologie (PD Dr. med. K. Mohnike)

**Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto im Kindesalter -  
klinische und biochemische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose  
bei 142 Patienten aus einem Zentrum**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Ralf Böttger

aus

Annaberg-Buchholz

Magdeburg

2009

Böttger, Ralf:

**„Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto im Kindesalter - klinische und biochemische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose bei 142 Patienten aus einem Zentrum.“** – 2009. – 86 Blatt, 29 Abbildungen und Grafiken, 9 Tabellen, 12 Anlagen, 80 Literaturangaben

### **Kurzreferat:**

In der endokrinologischen Ambulanz der Kinderklinik an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurden in einem Zeitraum von 22 Jahren insgesamt 142 Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto betreut. Retrospektiv wurden Befunde wie körperliche Entwicklung, klinische Beurteilung, Schilddrüsenhormone, TPO-Ak und TAK, und eine Sonographie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ausgewertet. Die Erkrankung trat in einem Verhältnis Mädchen zu Jungen von 6,5 : 1 auf. Das mittlere Alter lag bei  $12,1 \pm 2,9$  Jahren. Die Struma, die bei 43,0% der Patienten eruiert wurde, ist das dominierende klinische Symptom. Andere Symptome waren eher unspezifisch. Zu 61,3% bestand bei Diagnosestellung eine hypothyreote Stoffwechsellaage. Die Patienten waren mit  $11,4 \pm 2,9$  Jahren signifikant jünger als die Patienten in euthyreoter Stoffwechsellaage ( $13,3 \pm 2,6$  Jahre). 31,7% der Patienten waren bei Diagnosestellung im präpubertären, 38,0% im pubertären, 30,3% im postpubertären Stadium. Zu 91,1% lagen die TPO-Ak und zu 71,3% die TAK im pathologischen Bereich. Die Körpergröße lag bei  $0,05 \pm 1,25$  SDS. Nur 6 Patienten hatten einen Kleinwuchs mit einem SDS-Größenwert kleiner  $-2,0$ . Der BMI lag bei  $0,61 \pm 1,15$  SDS. Typische Veränderungen in der Schilddrüsentextur waren bei 94,4% zum Diagnosezeitpunkt, bei den übrigen im Verlauf nachweisbar. Bei 83,2% wurde eine vergrößerte Schilddrüse gemessen. Insgesamt lag das mittlere Volumen bei  $14,9 \pm 7,9$  ml. Seit 1985 hat die Diagnosehäufigkeit deutlich zugenommen. Am häufigsten war der Geburtsjahrgang 1989 vertreten.

### **Schlüsselwörter**

Autoimmunthyreoiditis, Hashimoto-Thyreoiditis, Hyperthyreose, Hypothyreose, Jod, Kindesalter, Sonographie, Struma, TAK, TPO-Antikörper, TRAK, Tschernobyl

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Geschichte der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto	6
1.2 Krankheitsbild der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto	7
1.2.1 Pathogenese	8
1.2.2 Diagnostik	9
1.2.3 Therapie	10
1.3 Aufgabenstellung dieser Arbeit	11
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>13</b>
2.1 Patientenkollektiv	13
2.2 Laborparameter	14
2.2.1 Schilddrüsenautoantikörper	14
2.2.2 Schilddrüsenparameter	14
2.3 Anthropometrische Daten	15
2.4 Klinische Daten	15
2.5 Sonographie	17
2.6 Statistik	18
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>19</b>
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Leitsymptome	21
3.3 Schilddrüsenfunktion	23
3.4 Sonographie	25
3.4.1 Sonographie und klinische Strumadiagnose	26
3.4.2 Sonographie und Schilddrüsenfunktion	27
3.4.3 Sonographie und Pubertät	28
3.5 Schilddrüsenantikörper	29
3.6 Pubertätsstadien	32
3.7 Körpergröße und Gewicht	34
3.8 BMI-SDS	38
3.9 Struma	41
3.10 Therapie	43
3.11 Häufigkeitszunahme der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto	44
3.12 Falldarstellung	47

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1	Methodik	52
4.2	Patientenkollektiv	52
4.3	Leitsymptome	54
4.4	Schilddrüsenfunktion	55
4.5	Pubertätsstadien	57
4.6	Körpergröße und Gewicht	57
4.7	Sonographie	60
4.8	Schilddrüsenantikörper	61
4.9	Therapie	62
4.10	Häufigkeitszunahme der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto	63
4.11	Falldarstellung	65
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	<b>68</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>Erklärung</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>85</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>86</b>

## Abkürzungsverzeichnis

TPO-Ak	Antikörper gegen die Thyreoidale Peroxidase (früher als mikrosomale Antikörper bezeichnet = MAK)
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreoida stimulierendes Hormon
T3	Trijodthyronin
ft3	freies Trijodthyronin
T4	Thyroxin (= Tetrajodthyronin)
ft4	freies Thyroxin (= freies Tetrajodthyronin)
ECLIA	Elektrochemischer Lumineszenzimmuno-Assay
BMI	Body mass index
SDS	Standard deviation score
HLA-DR	Humanes Leukozyten-Antigen; Zelloberflächenrezeptor vom MHC II
MHC	Major-Histokompatibilitäts-Komplex
T-Zellen	T-Lymphozyten, thymusabhängige Lymphozyten
FAS-Ligand	Typ II transmembranöses Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktoren
FAS-Rezeptor	ein Tumornekrosefaktor-Rezeptor, oder Todesrezeptor, Synonym: CD95, APO-1
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung

# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Geschichte der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto

Die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto ist eine Autoimmunkrankheit der Schilddrüse. Der Name dieser Form der Schilddrüsenentzündung geht auf den Erstbeschreiber der Krankheit, den japanischen Arzt Hashimoto, zurück. Haku Hashimoto (1881-1934) arbeitete als Pathologe und Chirurg in Japan und entdeckte die nach ihm benannte Autoimmunthyreoiditis.

1912 veröffentlichte er in der Zeitschrift „Archiv für klinische Chirurgie“ in Deutschland seine Entdeckung der "Struma lymphomatosa" (24), einer vergrößerten Schilddrüse mit lymphomatöser Infiltration in Verbindung mit einer Unterfunktion der Schilddrüse. In seiner Arbeit beschrieb er die charakteristischen histologischen Eigenschaften der Krankheit.

1956 fanden Roitt et al. (56) Antikörper im Serum von Patienten mit Autoimmunthyreoiditis. Im selben Jahr berichteten Rose et al. (57), dass die Veränderungen im Schilddrüsengewebe von Kaninchen, die mit Schilddrüsenextrakt als Antigen beimpft wurden, den Veränderungen bei Autoimmunthyreoiditis entsprachen.

Mit diesen Entdeckungen war die Vorstellung für eine organspezifische Autoimmunerkrankung geschaffen worden, wobei die Autoimmunthyreoiditis als eine dieser spezifischen Erkrankungen anerkannt wurde.

In den 1970er Jahren wurde in Japan ein mikrosomal-antithyreoidaler Antikörper-Hämagglutinationstest entwickelt (3). Bei der Untersuchung der allgemeinen Bevölkerung fand man damit bei 10% erwachsener Frauen diese Antikörper. Bei einem Drittel dieser Frauen war eine geringe Vergrößerung der Schilddrüse verifizierbar. Zudem zeigten postmortem analysierte histologische Untersuchungen, dass positive mikrosomale antithyreoidale Antikörper bei Verstorbenen ohne manifeste Schilddrüsenerkrankung assoziiert waren mit lymphatischen Infiltraten in der Schilddrüse.

## 1.2 Krankheitsbild der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto

Die Autoimmunthyreoiditis ist die häufigste Ursache für eine erworbene Hypothyreose. Sie ist bei Mädchen häufiger zu beobachten als bei Jungen. So wird mehrheitlich ein Verhältnis von Mädchen zu Jungen von 6-9 : 1 angegeben (5, 18, 43, 50, 76). Die Prävalenz der Erkrankung lag Mitte der 1970er Jahre noch bei 0,3 bis 1,2% (28, 50) und ist in den letzten Jahren stets gestiegen (43, 51). Bei Erwachsenen liegt die Prävalenz heute bei etwa 5% (51). Neuere Werte für Kinder sind in der Literatur bisher nur wenig beschrieben. Nach Kabelitz et al. (30) ist sie mit etwa 3,0% anzunehmen.

Im Fall der Autoimmunthyreoiditis ist kein Krankheitserreger Ursache der Entzündungsreaktion des Körpers, sondern der Organismus erkennt hier körpereigene Schilddrüsenzellen als fremd an. Neben den geschädigten Schilddrüsenzellen findet man histologisch auch vermehrt Lymphozytenansammlungen. Das Immunsystem produziert zytotoxische Antikörper. Die Antikörper sind zum einen gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO-Ak, früher MAK = mikrosomale Antikörper) gerichtet, zum anderen gegen das Thyroglobulin (TAK). Diese Antikörper sind das erste Zeichen einer Prädisposition für diese Autoimmun-Erkrankung.

Die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto kommt in zwei Verlaufsformen vor: zum einen in der klassischen Form der lymphozytären strumösen Form und zum anderen in der atrophischen Form.

Der Endpunkt der Erkrankung ist typischerweise die atrophische Form mit einer Hypothyreose (15, 17, 44, 76).

Die Symptome der Autoimmunthyreoiditis können sehr unterschiedlich sein. Oft ist die Erkrankung symptomarm oder die Erkrankung beginnt sehr langsam, so dass die Symptome anfänglich kaum wahrgenommen werden (15, 17, 44, 76).

Bei einigen Patienten beginnt die Erkrankung mit den Symptomen einer Hyperthyreose, die dadurch erklärt werden, dass das hormonspeichernde Schilddrüsengewebe durch den immunologischen Prozess zerstört wird. Man spricht dann von der Hashitoxikose. Zusätzlich kann die Produktion von lokalen Schilddrüsenstimulatoren, wie Zytokine und Prostaglandine dafür verantwortlich sein (64). Mit der Zeit geht diese Phase dann in eine chronische Unterfunktion über.

Selten kann man auch beobachten, dass Patienten eine Verlaufsform haben, in denen wechselnd Phasen einer Über- und einer Unterfunktion vorkommen.

Im Allgemeinen stehen allerdings die Symptome der Unterfunktion im Vordergrund. Im Kindesalter ist dabei im Gegensatz zum Erwachsenen das Wachstum ein diagnostisches Kriterium. Bei lange bestehender Hypothyreose kann eine Wachstumsverzögerung auftreten (13).

Die Symptome der Unterfunktion, der Überfunktion und mögliche begleitende Autoimmunerkrankungen werden in den Tabellen 2.4.1, 2.4.2 und Tabelle 9 im Anhang dargestellt.

### **1.2.1 Pathogenese**

Eine genetische Prädisposition spielt eine Rolle in der Pathogenese der Autoimmunthyreoiditis. HLA-DR5 und HLA-DR3 (MHC Klasse II-Moleküle) sind bekannte Merkmale, die häufig bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto gefunden werden. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen zeigt sie eine familiäre Häufung, was auf die genetische Basis der Störung hinweist (15, 44, 76). Eine Schilddrüsenerkrankung ist nach einer Studie von Zak et. al. (78) bei 25% der an einer chronischen Autoimmunthyreoiditis erkrankten Kinder in der Familienanamnese eruierbar. Aufgrund dieser Prädisposition und getriggert durch unterschiedliche Umweltfaktoren (6, 69) kommt es zur zytotoxischen Zerstörung der Follikularzellen und daraufhin zu Funktionsstörungen.

Mehrere pathogenetische Schädigungsarten sind bekannt (23, 65, 77). Ein Mechanismus liegt an der Stelle zwischen Antigenpräsentation und Aktivierung der T-Zellen. Auf der Oberfläche der Schilddrüsenzellen wird das Antigen präsentiert. Es kommt daraufhin zu einer Wechselwirkung mit dem T-Zell-Rezeptor und zu einer teilweisen Aktivierung der T-Zelle. Die vollständige Aktivierung erfolgt durch einen zweiten Stimulus, wie zum Beispiel durch das CD28-Antigen. Nun kommt es zur Invasion und Aktivierung der B-Zellen und der CD8-positiven T-Zellen. Diese differenzierten Plasmazellen produzieren im Weiteren spezifische Immunglobuline, die sich gegen die Schilddrüsenantigene richten. An die dabei gebildeten Immunkomplexe bindet sich Komplement, und es kommt zum nekrotischen Untergang der Follikularzellen.

Ein weiterer Mechanismus beinhaltet die Interaktion zwischen den zytotoxischen T-Lymphozyten und den auf den MHC-Molekülen präsentierten Antigenen auf der Oberfläche der Schilddrüsenzellen. Dabei wird zum Beispiel Perforin freigesetzt, welches auch zum Zelluntergang der Follikularzelle führt.

Nach einer anderen Hypothese interagieren parakrine und autokrine Liganden und ihre FAS-Rezeptoren (ein Todesrezeptor, Synonym: CD95, APO-1) auf den zytotoxischen T-Zellen, welche ebenfalls eine Apoptose der Thyreozyten auslösen können.

Mittlerweile werden auch feto-maternale Mikrochimerismen als mögliche Ursache für bestimmte Autoimmunerkrankungen, unter anderem die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto, diskutiert. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die fetalen Zellen eine Art Graft-versus-Host Reaktion induzieren und somit die Thyreoiditis hervorrufen können (34). Einen Beleg dafür konnte man aber bisher noch nicht erbringen. Mehrere Studien zeigen, dass der Anteil an Mikrochimerismen in der Schilddrüse von Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto höher liegt als in Schilddrüsen Gesunder (60). Auf diesem Gebiet sind weitere Forschungen noch in Arbeit, so dass eine abschließende Beurteilung nicht möglich ist.

Trotz dieser Hypothesen kann die Pathogenese auch heute noch nicht ausreichend beschrieben werden (76).

### **1.2.2 Diagnostik**

Die Klinik und Anamnese (siehe Tabelle 2.4.1, Tabelle 2.4.2, Tabelle 9 im Anhang) sind die ersten wichtigen Parameter, die Hinweise auf eine Schilddrüsenerkrankung geben. Bei entsprechenden Auffälligkeiten erfolgt eine Serum-Spiegel-Bestimmung für TSH, fT3 und fT4, die eine Aussage über die Funktionslage der Schilddrüse zulassen. Hier werden euthyreote, latent hypothyreote, hypothyreote und hyperthyreote Stoffwechsellagen herausgefiltert.

Laborchemische Parameter zur Verifizierung der Autoimmunthyreoiditis sind spezifische Antikörper. Dies sind zum einen die Antikörper gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO-Ak, früher MAK = mikrosomale Antikörper), zum anderen

Antikörper gegen das Thyreoglobulin (TAK). Die Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) sind für die Differentialdiagnose zum Morbus Basedow wichtig.

Die Sonographie hat einen sehr hohen Aussagewert für die Erkrankung (44, 73), indem typische Veränderungen in der Textur, der Durchblutung und des Volumens der Schilddrüse nachgewiesen werden.

Bei der Echostruktur werden homogene und inhomogene Bereiche sowie echoreiche, echonormale, echoarme oder echokomplexe Veränderungen im Vergleich zur gesunden Schilddrüse nachgewiesen.

Bei echoarmen Bezirken zieht man zum Vergleich die umgebende Halsmuskulatur heran. Echoarme Bezirke sind überwiegend verursacht durch mikrofollikuläre Strukturen des Gewebes, was dem pathophysiologischen Korrelat der massiven Invasion der Immunozyten entspricht, welche zur Apoptose bzw. Nekrose im Parenchym führt (73). Makrofollikuläre Strukturen stellen sich echoreich dar.

Durch die Untersuchung mit dem Farbdoppler erkennt man die Vaskularisierung und unterscheidet hierbei in normal, leicht oder deutlich vermehrte Vaskularisierung.

Ein weiteres Kriterium ist das Schilddrüsenvolumen. Niedrige Volumina können, müssen aber nicht bei einer Hypothyreose vorliegen.

Typische Befunde bei der Autoimmunthyreoiditis sind eine inhomogene, echoarme Textur. Die Vaskularisierung ist im floriden Stadium deutlich vermehrt (40, 73). Im Verlauf kommt es zu Volumenänderungen, besonders bei der atrophischen Form. Die echoarme Textur persistiert.

### **1.2.3 Therapie**

Eine kausale Therapie ist bisher nicht bekannt. Man behandelt die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto in Abhängigkeit von der Schilddrüsenstoffwechsellage mittels Thyroxin. Unstrittig ist die Therapie der Hypothyreose durch Hormonersatz. Noch keine deutliche Empfehlung findet man dagegen in der Literatur im Falle einer euthyreoten Thyreoiditis, durch L-Thyroxin eine Struma zu verkleinern.

Eine Langzeitstudie von Shuo-Yu Wang et al. (75) zeigte, dass durch die Thyroxin-Therapie keine signifikante Reduktion der Antikörper-Titer erzielt werden kann.

In der Arbeit von Svensson et al. (66) zeigt sich eine Reduktion des Schilddrüsenvolumens durch die Gabe von Thyroxin bei Patienten mit einer Struma in hypothyreoter oder auch euthyreoter Stoffwechsellage. Bei Kindern in euthyreoter Stoffwechsellage ohne Struma gab es keinen Effekt auf das Schilddrüsenvolumen.

Seit wenigen Jahren wird auch der Therapieeffekt von Selen untersucht. Der Grund dafür liegt in der Beobachtung, dass Selen einen großen Einfluß auf das endokrine wie auf das Immunsystem hat. Studien bei Erwachsenen zeigten, dass eine Reduktion der Antikörper unter Selentherapie stattfindet (19, 22, 71).

Im Kindesalter ist der Verlauf der Autoimmunerkrankung meist gutartig (75). Eine gute Überwachung der Patienten ist für die Abschätzung wichtig, wann eine Therapie auf jeden Fall notwendig wird, um rechtzeitig problematische Symptome wie Wachstumsstörung oder Konzentrationsstörungen behandeln zu können und so Entwicklungsstörungen zu vermeiden.

### **1.3 Aufgabenstellung dieser Arbeit**

Zwischen 1985 bis Ende 2007 wurde in der endokrinologischen Sprechstunde an der Otto-von-Guericke-Universitätskinderklinik Magdeburg bei insgesamt 142 Kindern unter 18 Jahren die Diagnose Autoimmunthyreoiditis gestellt. Eine so große Anzahl an betroffenen Kindern aus einem einzigen Zentrum wurde bisher nicht publiziert. Generell sind nur wenig Daten über Untersuchungen bei Kindern verfügbar. Daten wurden außerdem oft nur von Kindern aus mehreren Zentren zusammen erhoben. Tabelle 1.3.1 listet einen Vergleich der Studien mit ähnlich hoher Patientenzahl auf.

Tabelle 1.3.1 Studienvergleich der Untersuchungen von Autoimmunthyreoiditis im Kindesalter mit hoher Patientenzahl

Studie	Anzahl Patienten	Untersuchungs- zeitraum	Land
eigene Untersuchung	142*	1985-2007	Deutschland
Radetti et al. (49)	160 <sup>#</sup>	2004-2005	Italien
Dötsch et al. (18)	130 <sup>#</sup>	1985-1999	Deutschland
de Vries et al. (13)	114*	1987-2003	Israel
Zak et al. (78)	100*	1999-2004	Polen
Svensson et al. (66)	90*	1987-2004	Schweden
Rallison et al. (50)	62 <sup>#</sup>	1965-1971	USA
Roth et al. (58)	61*	1989-1996	Deutschland
Segni et al. (62)	55*	2001 (veröffentlicht)	Italien

\* = Zahlen aus einem Zentrum

# = Zahlen aus mehreren Zentren zusammengefasst

Aus der Beobachtung eines erhöhten Patientenaufkommens in den letzten Jahren heraus soll das retrospektiv erfasste große Kollektiv der endokrinologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Magdeburg im Hinblick auf folgende Fragen beurteilt werden:

- Welche paraklinischen Befunde liegen bei Diagnosestellung vor ?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen paraklinischen und klinischen Befunden ?
- Wie ist die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Diagnosestellung ?
- Wie stellen sich die auxiologischen Daten in Abhängigkeit von der Schilddrüsenstoffwechsellage dar ?
- Wie hoch ist die Zahl der neu diagnostizierten Patienten im Verlauf ?

Die Ergebnisse sollen in Anlehnung an die zitierten Studien überprüft und Gemeinsamkeiten oder Unterschiede herausgearbeitet werden. Zudem werden neuere Daten aus Deutschland die aktuelle Situation der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto beleuchten.

## **Kapitel 2**

### **Material und Methoden**

#### **2.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Akten der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto analysiert, die in der endokrinologischen Ambulanz der Kinderklinik an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg betreut wurden. Patienten mit Autoimmunthyreoiditis, die primär aufgrund anderer Erkrankungen (wie z.B. rheumatische Erkrankungen, Diabetes mellitus oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen) in anderen ambulanten Bereichen betreut werden, wurden nicht eingeschlossen. Die Datenerfassung erfolgte mit Diagnosestellung der ersten Patientin am 15.07.1985 und endete am 30.11.2007.

Die Diagnose Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto wurde bei 142 Kindern und Jugendlichen anhand von Anamnese, Klinik, Antikörperbefunden und typischer Sonographie mit inhomogenem, echogenitätsvermindertem Muster gestellt. Werte im Serum  $\geq 100$  U/ml für TPO-Ak und TAK wurden als pathologisch im Sinne einer Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto betrachtet.

Waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Werte für die Schilddrüsenantikörper und Sonographie dokumentiert, wurden Befunde, die im Zeitraum von sechs Monaten vor oder nach dem Diagnosezeitpunkt erhoben wurden, berücksichtigt.

Die Beurteilung der Stoffwechsellage wurde anhand der Befunde von TSH, fT4 oder T4 vorgenommen. Lagen hier zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Werte vor, so galt das gleiche Vorgehen wie bei den Antikörpern. Stellten sich die Patienten erstmalig unter Substitution mit Schilddrüsenhormon vor, und lagen keine dokumentierten Werte einer Hypothyreose vor, so wurde zur Diagnosesicherung ein Auslassversuch unternommen. Die anschließend bestimmte Stoffwechsellage wurde als die Stoffwechsellage bei Diagnosestellung postuliert.

## **2.2 Laborparameter**

### **2.2.1 Schilddrüsenautoantikörper**

Zur Beurteilung der Referenzbereiche für die TPO-Ak wurde ein Wert  $\geq 100$  U/ml nach Thomas 2000 (68) und Kabelitz et al. (30) als positives Diagnosekriterium festgelegt.

Aufgrund fehlender internationaler Referenzpräparationen zur Kalibration der entsprechenden Assays bei TAK und TRAK sind nach Thomas 2000 (68) die Referenzbereiche vom jeweiligen Assay abhängig. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde daher bei fehlender Angabe der Referenzbereiche des jeweiligen Laborausdruckes ein Wert von  $\leq 100$  U/ml für TAK und  $\leq 5$  U/l für TRAK als negativ gewertet.

### **2.2.2 Schilddrüsenparameter**

Die Werte für TSH, T3, fT3, T4 und fT4 wurden aus dem Patientenserum bestimmt. Dabei wurde im Labor des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg seit 1997 ein im Handel erhältlicher Elektrochemischer Lumineszenzimmuno-Assay der Firma Roche Diagnostics verwendet. Davor wurden Enzymimmuno-Assays der Firma Boehringer Mannheim verwendet.

Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion wurden die Werte für TSH und fT4, und bei fehlendem fT4 der Wert für T4, zusätzlich T3 oder fT3 herangezogen.

Bei Werten aus anderen Laboren, aus denen die angewandte Untersuchungsmethode und die Referenzbereiche nicht eindeutig hervorgingen, wurden zur Beurteilung der Referenzbereiche die Werte nach Thomas 2000 (68) verwendet.

Die Referenzbereiche des Labors des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie der Otto-von-Guericke-Universität sind in der Tabelle 1 im Anhang dargestellt. Die Definition der Stoffwechsellage, wie sie in dieser Arbeit vorgenommen wurde, stellt Tabelle 7 im Anhang dar.

### 2.3 Anthropometrische Daten

Die Merkmale Größe und Gewicht des Patienten wurden erfasst. Daraus wurden die Körperoberfläche nach der Formel  $\text{Körperoberfläche} = \sqrt{(\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}/3600)}$  von Mosteller 1987 (46) und der Body-Mass-Index (BMI) nach der Formel  $\text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$  berechnet. Für die Variablen Größe, Gewicht und BMI wurden SDS (Standard Deviation Score)-Werte zur besseren Vergleichbarkeit nach Kromeyer-Hauschild et al. (36) berechnet.

Waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Werte für die Größe und das Gewicht dokumentiert, wurden Werte, die im Zeitraum von sechs Monaten vor oder nach dem Diagnosezeitpunkt erhoben wurden, berücksichtigt.

Bei fehlenden Angaben von Größe oder Gewicht zum Diagnosezeitpunkt und im Verlauf angefangener Behandlung mit L-Thyroxin, wurden erhobene Werte bis zu einem Zeitraum von sechs Monaten nach dem Diagnosezeitpunkt und minimal zwei Monaten vom Beginn der Behandlung entfernt liegend berücksichtigt.

Die Zielgröße der Patienten wurde nach der Formel  $(\text{Größe Vater} + \text{Größe Mutter})/2$  berechnet, wobei für Jungen 6,5 cm addiert und bei Mädchen 6,5 cm subtrahiert wurden (17). Von der Zielgröße wurden ebenfalls die SDS-Werte bestimmt. Aus diesen Werten wurde die zielgrößenkorrigierte Größe nach der Formel  $\text{Größen-SDS des Patienten} - \text{Zielgrößen-SDS}$  errechnet.

### 2.4 Klinische Daten

Für die klinische Beurteilung wurden Anamnese und klinische Untersuchung ausgewertet.

Dabei wurden Patienten als klinisch euthyreot eingeordnet, wenn sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine deutlichen Beschwerden im Sinne einer Hypo- oder Hyperthyreose angaben und durch die klinische Untersuchung keine hypo- oder hyperthyreote Stoffwechsellage zu eruieren waren.

Als klinisch hypothyreot wurden Patienten eingeschätzt, die deutlich die dafür typischen Symptome wie in Tabelle 2.4.1 aufwiesen.

Klinisch in deutlich hyperthyreoter Stoffwechsellage befindliche Patienten wurden nach typischen Symptomen, wie in Tabelle 2.4.2 zu sehen, eingeordnet.

Tab. 2.4.1 Symptome Hypothyreose

- Müdigkeit	- Karpaltunnelsyndrom
- Konzentrationsschwierigkeiten	- herabgesetztes Hörvermögen
- Gewichtszunahme bei normaler oder geringer Nahrungsaufnahme	- trockene Haut, teigige Haut
- Kälteintoleranz	- struppige, stumpfe, glanzlose Haare
- apathischer Gesichtsausdruck	- Haarausfall
- Stuhlentleerungsstörung bis Obstipation	- Depression, Angst- und Panikattacken

Tab. 2.4.2 Symptome Hyperthyreose

- Nervosität	- Stimmungsschwankungen
- Schlaflosigkeit	- intensivere Sinneswahrnehmung
- vermehrtes Schwitzen	- feinschlägiger Tremor
- Herzklopfen	- bei Mädchen: Störung im Menstruationszyklus
- Durchfall	- muskelartige Schmerzen,
- Heißhunger	Muskelschwäche im Schulterbereich
- Hypertonie	und Beinen; Muskelverhärtungen im
- Gewichtsabnahme	Rücken
- Reizbarkeit	

Bei der Beurteilung der Pubertätsstadien wurde bei den Mädchen primär die Thelarche und die Menarche, bei den Jungen das Hodenvolumen herangezogen. Die Einteilung erfolgte in die drei Gruppen präpubertär, pubertär und postpubertär. Dabei wurden die Stadien der Brustentwicklung und Genitalentwicklung nach Marshall und Tanner berücksichtigt (17). In die Gruppe der präpubertären Patienten wurden alle Mädchen mit dem Stadium B1 und Jungen mit einem Hodenvolumen kleiner 4 ml

eingeteilt. Die Gruppe der pubertären Patienten beinhaltete Mädchen ab Stadium B2 bis zur Menarche und Jungen mit einem Hodenvolumen zwischen 4 und 15 ml. Als postpubertär eingestuft wurden Mädchen nach der Menarche oder bei fehlender Angabe zur Menarche bei einem Stadium B4, Jungen bei einem Hodenvolumen von mindestens 15 ml.

Sofern bei Diagnosestellung keine Angaben über das Pubertätsstadium vorlagen, wurden später erhobene Werte herangezogen (bei 24 Patienten) und auf das Diagnosedatum bezogen eine Einstufung anhand des Alters nach Largo und Prader (17) vorgenommen.

## **2.5 Sonographie**

Die Sonographie wurde durch in der Schilddrüsenultraschall erfahrene kinderradiologische Untersucher durchgeführt.

Bei der Untersuchung wurden folgende Merkmale eines standardisierten Schilddrüsen-Programms berücksichtigt (73):

- 7,5 – 15 MHz Parallelschweifer / Hochleistungsgerät
- hoher dynamischer Bereich, sehr viele Graustufen
- absolute Konstanz des Tiefenausgleiches (TGC)
- einheitliches Pre- und Postprocessing
- höchstmögliche Zahl der Foci für optimale Ortsauflösung
- Falsch - Farben – Sonographie (bessere Gewebedifferenzierung)
- optimierte, z. B. digitale Dokumentation
- Videoaufzeichnung bzw. digitales Medium zur Erfassung der Organdurchblutung (konstante Einstellung Spektral- / Farbdoppler)
- aktueller Paarvergleich mit nicht Betroffenen

Die Sonographiebefunde wurden mit folgenden Geräten erhoben:

1. Acuson XP 10 (7,5 und 10 MHz)
2. ATL HDI 5000 (5-12 und 7-15 MHz)

Als positives diagnostisches Kriterium wurden die typischen Merkmale eines inhomogenen und echogenitätsverminderten Schilddrüsenmusters sowie die im Farbdoppler sichtbare typische Perfusion gewertet. Die Sonographie ist in der Diagnostik der Autoimmunthyreoiditis eines der wichtigsten Kriterien und hat eine Spezifität von über 95% und eine Sensitivität von 80% (40, 61, 73).

Die Beurteilung des Schilddrüsenvolumens wurde nach Liesenkötter et al. (38) vorgenommen. Bei Patienten, die älter als 15 Jahre waren, wurde die Einteilung nach dem Mittelwert und Standardabweichung nach Klingmüller et al. (33) vorgenommen.

## **2.6 Statistik**

Die Daten wurden im Programm Microsoft<sup>®</sup> Excel 2002 erfasst. Nach entsprechender Aufbereitung der Daten wurden sie mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 15.0 für Windows Version 15.0.1.1 der Firma SPSS Inc. bearbeitet.

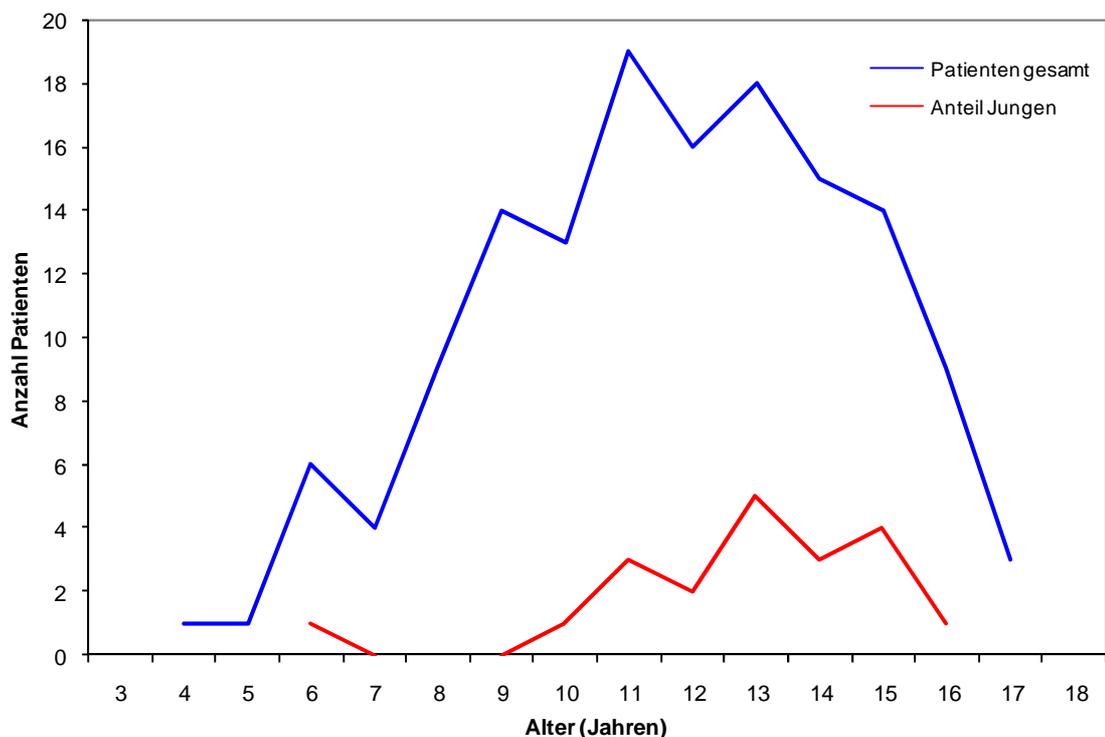
Als statistischer Test wurde der t-Test für die Mittelwerte zweier Populationen (Varianzen unbekannt und ungleich) und für Korrelationen der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Bei einer Wahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde der Unterschied als signifikant angesehen.

## Kapitel 3

### Ergebnisse

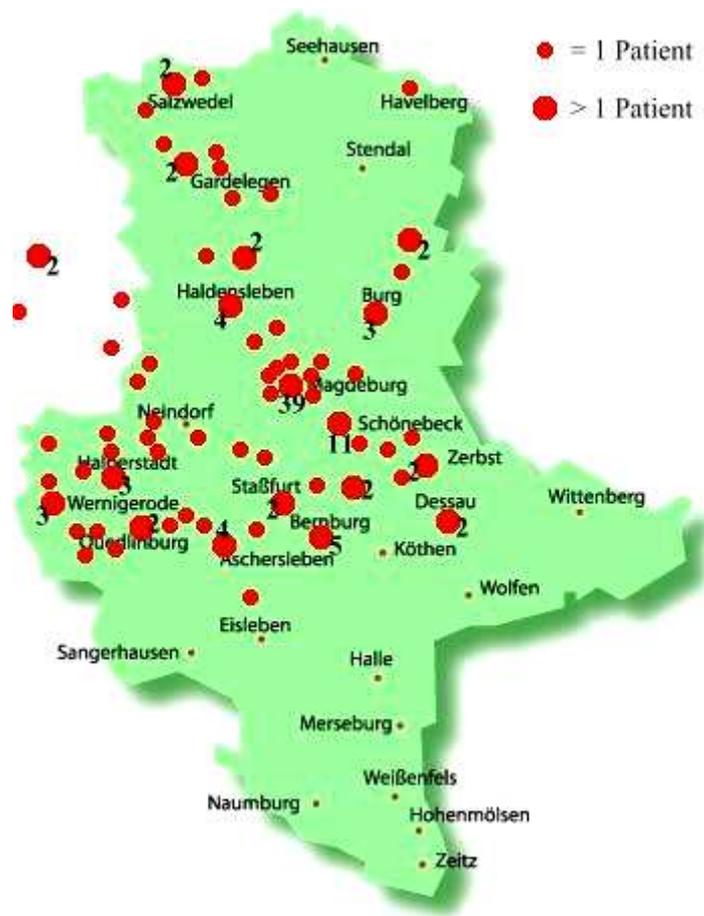
#### 3.1 Patientenkollektiv

Die Kriterien für die Diagnose Autoimmunthyreoiditis erfüllten insgesamt 142 Patienten. Davon waren 123 Patienten weiblich und 19 Patienten männlich (6,5 : 1). Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei  $12,1 \pm 2,9$  Jahren. Der jüngste Patient war 4,6 Jahre alt (weiblich) und der älteste Patient 17,6 Jahre (weiblich). Der Altersgipfel lag mit 19 Patienten bei 11 Jahren (siehe Grafik 3.1.1).



Grafik 3.1.1 Altersverteilung bei Diagnosestellung der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto

Das Einzugsgebiet der 142 Patienten umfasst vor allem den Nordwesten und die Mitte von Sachsen-Anhalt sowie den Harz. Die Bereiche unterhalb einer Linie zwischen Dessau und Eisleben sind dabei nicht vertreten (siehe Grafik 3.1.2). Magdeburg hat den größten Anteil mit 39 Patienten (27,1%), gefolgt von Schönebeck mit 11 Patienten (7,6%). 5 Patienten (3,5%) kamen aus Niedersachsen.



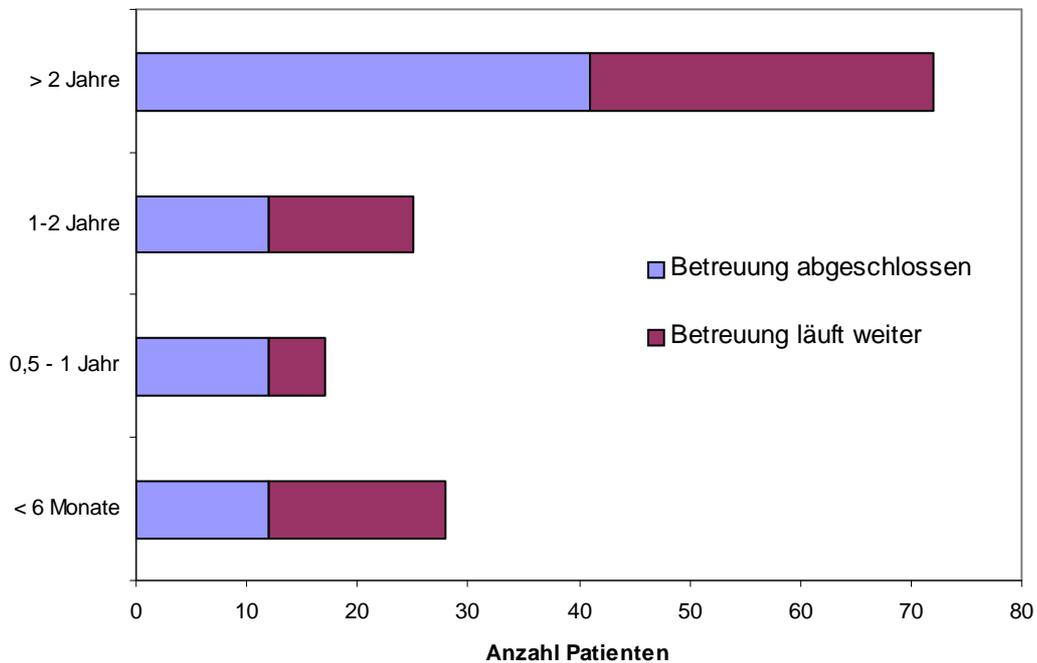
Grafik 3.1.2 Einzugsgebiet der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto

84 Patienten (59,1%) wurden primär in der endokrinologischen Sprechstunde der Universitätskinderklinik Magdeburg diagnostiziert, 44 Patienten (31,0%) wurden mit dem Verdacht auf eine Autoimmunthyreoiditis überwiesen und die Diagnose in der Sprechstunde bestätigt, und bei 14 Patienten (9,9%) erfolgte eine Überweisung in die endokrinologische Sprechstunde zur Mitbetreuung bei einer vorher sicher diagnostizierten Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto.

Von diesen 142 Patienten wurden insgesamt 72 (50,7%) länger als 2 Jahre in der endokrinologischen Sprechstunde mitbetreut, wobei zum Zeitpunkt der Beendigung der Datenerfassung noch 29 Patienten (20,4%) weiter in Betreuung blieben (siehe Grafik 3.1.3).

Unter den 70 Patienten (49,3%), die weniger als 2 Jahre mitbetreut wurden, waren 34 Patienten (23,9%) nach 2007 (Ende der Datenerfassung) noch weiterhin in

Behandlung. Insgesamt lag der Betreuungszeitraum bei  $2,9 \pm 2,7$  Jahren (Median 2,0 Jahre, Spannweite 0 - 14,3 Jahre).



Grafik 3.1.3 Betreuungszeitraum seit Diagnosestellung

### 3.2 Leitsymptome

Nach Auswertung der Anamnese der 142 Patienten zeigten sich bei 53 Patienten (37,3%) Symptome im Sinne einer Hyper- oder Hypothyreose. Von den übrigen 89 Patienten war bei 45 Patienten (31,7%) eine Struma (siehe Tab. 3.2.1) palpabel, und bei 44 Patienten (31,0%) erfolgte eine Diagnostik zum einen nach Routineblutentnahmen, zum anderen war die Indikation nicht aus den Akten ersichtlich.

Insgesamt lagen bei 61 Patienten (43,0%) eine Struma vor, 2 Patienten (1,4%) hatten palpable Knoten.

Von 79 Patienten ohne Struma war bei 50 (63,3%) der TSH-Wert oberhalb des Referenzbereiches, bei 2 Patienten (2,5%) war kein TSH-Wert bestimmt worden. Von den 63 Patienten mit Struma oder Knoten hatten 36 Patienten (57,1%) einen TSH-

Wert oberhalb des Referenzbereiches, bei einem Patienten (1,6%) war kein TSH-Wert dokumentiert.

Von den 53 Patienten mit klinischen Symptomen war eine Struma bei 16 Patienten (11,3%) eruierbar. 9 der Patienten (6,3%) gaben ein Engegefühl oder Schluckbeschwerden an.

Tab. 3.2.1 klinische Symptome bei 142 Patienten mit Autoimmunthyreoiditis Typ Hashimoto

	(n)	(%) aller Patienten	(%) aller 53 sympto- matischen Patienten
Struma (klinisch)	61	43,0	
Knoten (klinisch)	2	1,4	
<b>keine Symptome und keine Struma</b>	42	29,6	
<b>keine Symptome (Struma aber eingerechnet)</b>	89	62,7	
<b>Symptome (Struma allein ist kein Symptom)</b>	53	37,3	
<b>Symptome (Mehrfachnennungen waren möglich)</b>			
Adynamie/Müdigkeit	11	7,7	20,8
Gewichtszunahme	11	7,7	20,8
Schluckbeschwerden/Engegefühl/Luftnot	9	6,3	16,9
Bauchschmerzen	8	5,6	15,1
Haarausfall	7	4,9	13,2
Wachstumsstörung/Kleinwuchs	6	4,2	11,3
Kälteintoleranz	6	4,2	11,3
Kopfschmerz/Migräne	4	2,8	7,5
Nervosität/Unruhe	4	2,8	7,5
Schwindel	4	2,8	7,5
Herzrasen/Herzstolpern	4	2,8	7,5
Unregelmäßigkeiten Menses/Störung Pubertät	4	2,8	7,5
Gewichtsabnahme	2	1,4	3,8
Konzentrationsstörungen	2	1,4	3,8
Heißhunger	1	0,7	1,9
Obstipation	1	0,7	1,9
Schwitzen	1	0,7	1,9
erhöhte Stuhlgangfrequenz	1	0,7	1,9
trockene Haut	1	0,7	1,9

Die am häufigsten genannten symptomatischen Beschwerden, die auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hinwiesen, waren mit jeweils 11 Patienten (7,7%) Adynamie oder Müdigkeit sowie eine verstärkte Gewichtszunahme, gefolgt von 9 Patienten (6,3%) mit Schluckbeschwerden oder Engegefühl. 8 Patienten (5,6%) gaben

Bauchschmerzen im Zusammenhang mit weiteren Symptomen an. Bei 7 der Patienten (4,9%) lag Haarausfall vor. Jeweils 6 Patienten (4,2%) gaben eine Kälteintoleranz an oder wiesen eine Wachstumsstörung auf. Weitere erhobene Symptome sind in Tabelle 3.2.1 dargestellt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass es kein krankheitsspezifisches Symptom gibt, sondern dass eher unspezifische Symptome beobachtet werden.

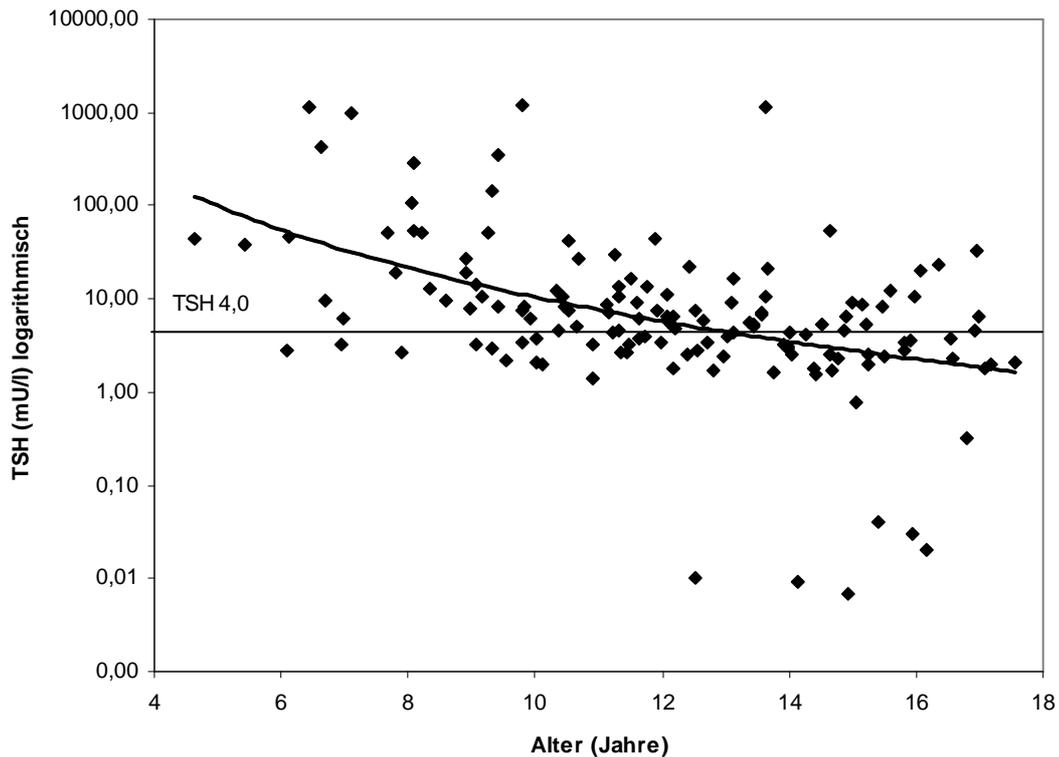
### **3.3 Schilddrüsenfunktion**

Insgesamt waren bei Diagnosestellung 87 Patienten (61,3%) in einer hypothyreoten und 53 Patienten (37,3%) in einer euthyreoten Stoffwechsellaage. Bei 2 Patienten (1,4%) fehlten TSH-, fT4- und T4-Werte.

Der Mittelwert für das TSH lag bei  $51,07 \pm 192,97$  mU/l (Median 5,97; Spannweite 0,01 bis 1228,00). Bei 53 Patienten (37,3%) mit euthyreoter Stoffwechsellaage bei Diagnosestellung lag der Mittelwert für das TSH bei  $2,30 \pm 1,14$  mU/l (Median 2,55; Spannweite 0,01 bis 4,22). Unter den 87 Patienten mit Hypothyreose bei Diagnosestellung gab es nur einen Patienten, bei dem nur der T4-Wert von 15 nmol/l zur Bestimmung der Stoffwechsellaage bestimmt wurde. Bei den restlichen 86 Patienten (98,9%) lag der Mittelwert für das TSH bei  $81,14 \pm 240,95$  mU/l (Median 9,98; Spannweite 4,30 bis 1228,00).

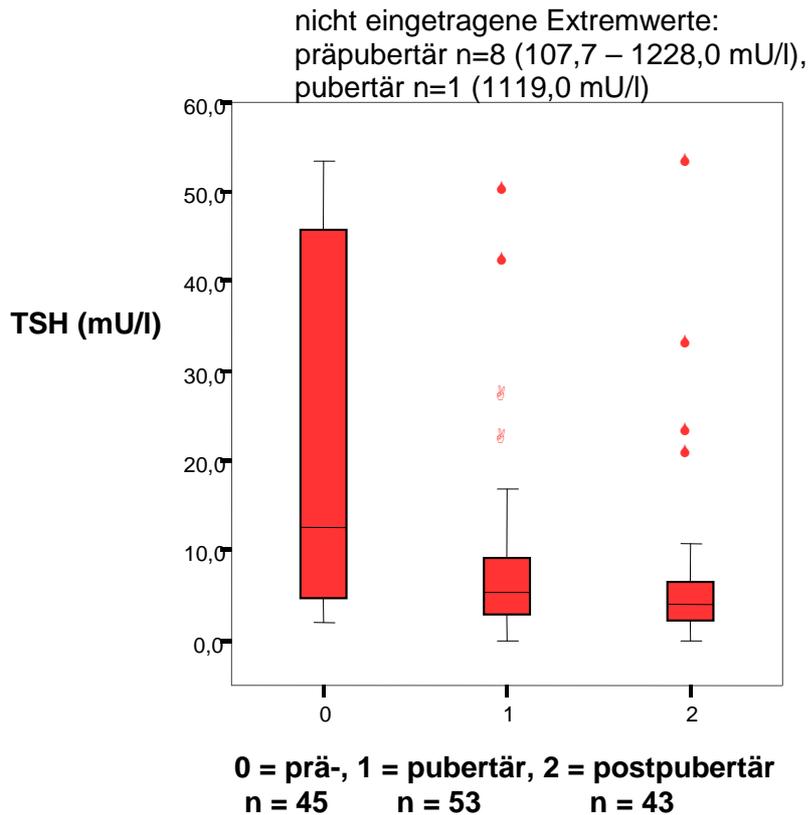
Je jünger die Kinder bei Erstdiagnose waren, desto häufiger war eine hypothyreote Stoffwechsellaage zu beobachten (Grafik 3.3.1; Grafik 3.6.2). Das mittlere Alter der Patienten mit hypothyreoter Phase bei Diagnosestellung lag mit  $11,4 \pm 2,9$  Jahren signifikant niedriger als das der Patienten in euthyreoter Phase mit einem Alter von  $13,3 \pm 2,6$  Jahren ( $p < 0,001$ ).

12 (22,6%) der 53 euthyreoten Patienten und 31 (35,6%) der 87 hypothyreoten Patienten wiesen zum Diagnosezeitpunkt klinische Symptome auf.



Grafik 3.3.1 Abhängigkeit des TSH bei Diagnosestellung vom Alter ( $r = -0,248$ ,  $p = 0,003$ )

Grafiken 3.3.2 und 3.6.2 zeigen, dass die Patienten im präpubertären Stadium bei Diagnosestellung deutlich häufiger eine hypothyreote Stoffwechsellaage aufwiesen ( $n=35$ , 77,8%). Nur 10 Patienten (22,2%) waren zu Beginn in euthyreoter Stoffwechsellaage. Während der Pubertät war bei 32 Patienten (59,2%) ebenfalls häufig eine Hypothyreose zu sehen. Bei 1 Patienten (1,9%) konnte aufgrund fehlender Werte keine laborchemische Stoffwechsellaage bestimmt werden. Mit Vollendung der Pubertät haben dann nur noch 20 Patienten (46,5%) eine hypothyreote Stoffwechsellaage und 22 Patienten (51,2%) eine euthyreote Stoffwechsellaage. Bei 1 Patienten (2,3%) konnte auch hier keine Bestimmung aufgrund fehlender Werte erfolgen.



Grafik 3.3.2 Verteilung des TSH in Abhängigkeit vom Pubertätsstadium

(○ = Ausreißer, \* = Extremwert)

### 3.4 Sonographie

Eine Sonographie war bei insgesamt 125 Patienten (88,0%) zum Diagnosezeitpunkt durchgeführt worden. Bei den verbleibenden 17 Patienten (12,0%) wurde zu einem späteren Zeitpunkt eine typische Sonographie erhoben.

Von den 125 Patienten, die eine Sonographie zum Diagnosezeitpunkt erhielten, konnten bei 118 Patienten (94,4%) typische sonographische Merkmale im Sinne einer Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto diagnostiziert werden. Bei 7 Patienten (5,6%) wurden erst im weiteren Verlauf typische Befunde in der Sonographie festgestellt.

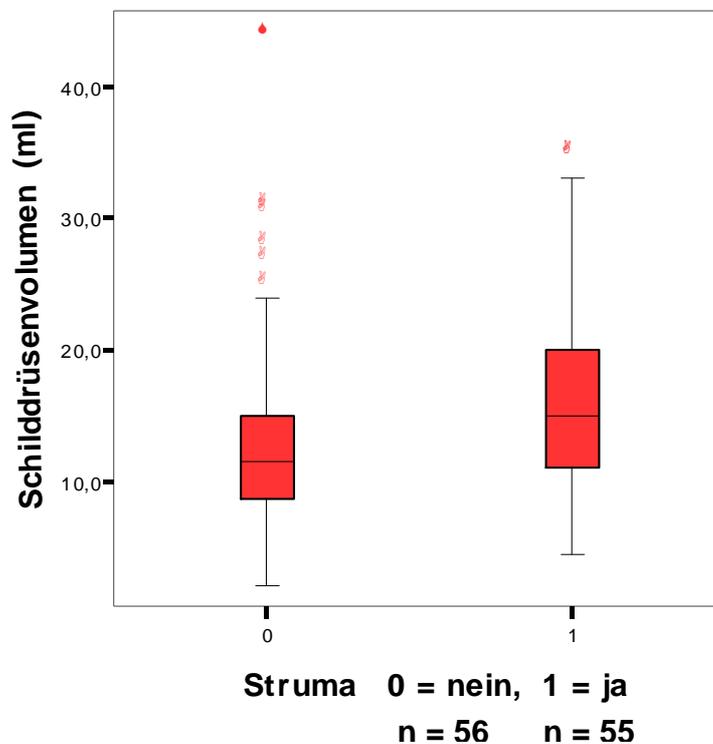
Das Schilddrüsenvolumen war bei 111 Patienten (88,8%) genau dokumentiert, bei 14 Patienten (11,2%) fehlten Zahlenangaben.

Bei 104 (83,2%) der 111 dokumentierten Patienten wurden vergrößerte Schilddrüsenvolumina gemessen. Der Mittelwert für die Schilddrüsenvolumina betrug  $14,9 \pm 7,9$  ml (Median 13,0; Spannweite 2,2 bis 44,0).

### 3.4.1 Sonographie und klinische Strumadiagnose

Das Schilddrüsenvolumen der 79 Patienten, bei denen keine klinische Struma und keine Knoten bei Diagnosestellung dokumentiert waren, lag im Mittelwert bei  $13,5 \pm 7,7$  ml (Median 12,0; Spannweite 2,2 bis 44,0). Bei 15 (19,0%) von diesen 79 Patienten war keine Sonographie bei Diagnosestellung, sondern erst im Verlauf durchgeführt worden, bei 8 Patienten (10,1%) war kein numerischer Wert dokumentiert.

Bei den 63 Patienten mit Struma oder Knoten lag der Mittelwert für das Schilddrüsenvolumen bei  $16,3 \pm 7,9$  ml (Median 15,0; Spannweite 4,6 bis 35,0). Bei 6 Patienten (9,5%) lag kein numerischer Wert vor, und bei 2 Patienten (3,2%) keine Sonographie bei Diagnosestellung (Grafik 3.4.1).

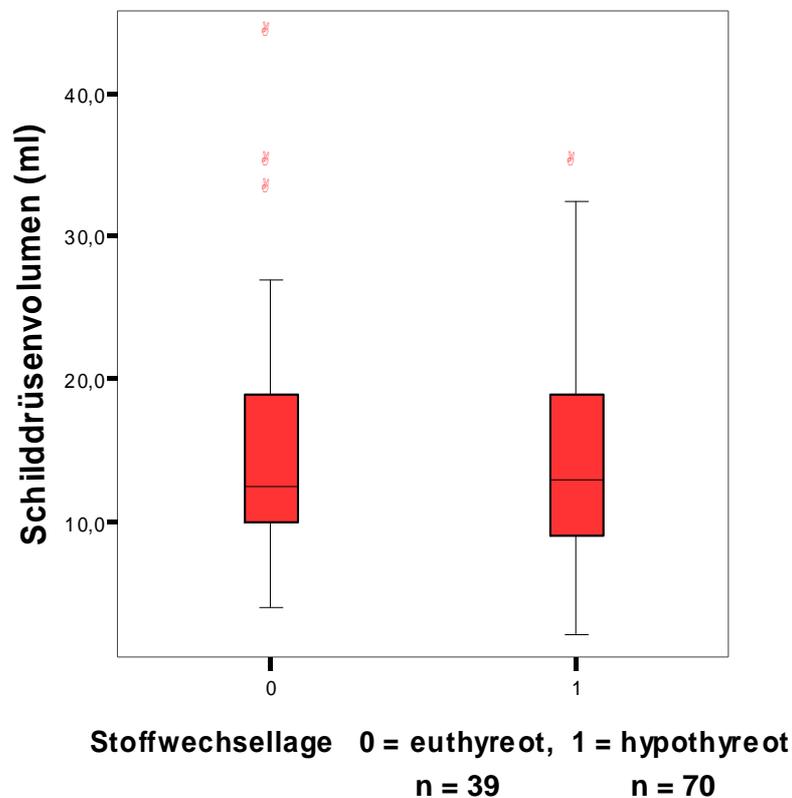


Grafik 3.4.1 Verteilung des Schilddrüsenvolumens in Bezug zu Struma oder keiner Struma ( $p = 0,056$ ) (○ = Ausreißer, \* = Extremwert)

### 3.4.2 Sonographie und Schilddrüsenfunktion

Von den 53 Patienten in euthyreoter Stoffwechsellage bei Diagnosestellung war bei 39 Patienten (73,6%) eine sonographische Volumenbestimmung erfolgt, bei 8 Patienten (15,1%) fehlte die Sonographie bei Diagnosestellung und bei 6 Patienten (11,3%) existierte keine numerische Größenangabe. Der Mittelwert für das Schilddrüsenvolumen der 39 Patienten lag bei  $15,7 \pm 8,6$  ml (Median 13,0; Spannweite 5,4 bis 44,0). Bei 6 (15,4%) der 39 Patienten wurde kein erhöhtes Schilddrüsenvolumen gemessen, bei 33 Patienten (84,6%) lag das Schilddrüsenvolumen oberhalb des alterspezifischen Referenzwertes.

Bei 70 (80,5%) der 87 Patienten mit Hypothyreose bei Diagnosestellung wurde eine Volumenbestimmung dokumentiert. 9 Patienten (10,3%) erhielten keine Sonographie bei Diagnosestellung. Bei 8 Patienten (9,2%) war keine Größenangabe dokumentiert. Der Mittelwert für das Schilddrüsenvolumen der 70 Patienten lag bei  $14,5 \pm 7,5$  ml (Median 13,0; Spannweite 2,2 bis 35,0), wobei bei 65 Patienten (92,9%) das Schilddrüsenvolumen erhöht war (Grafik 3.4.2).

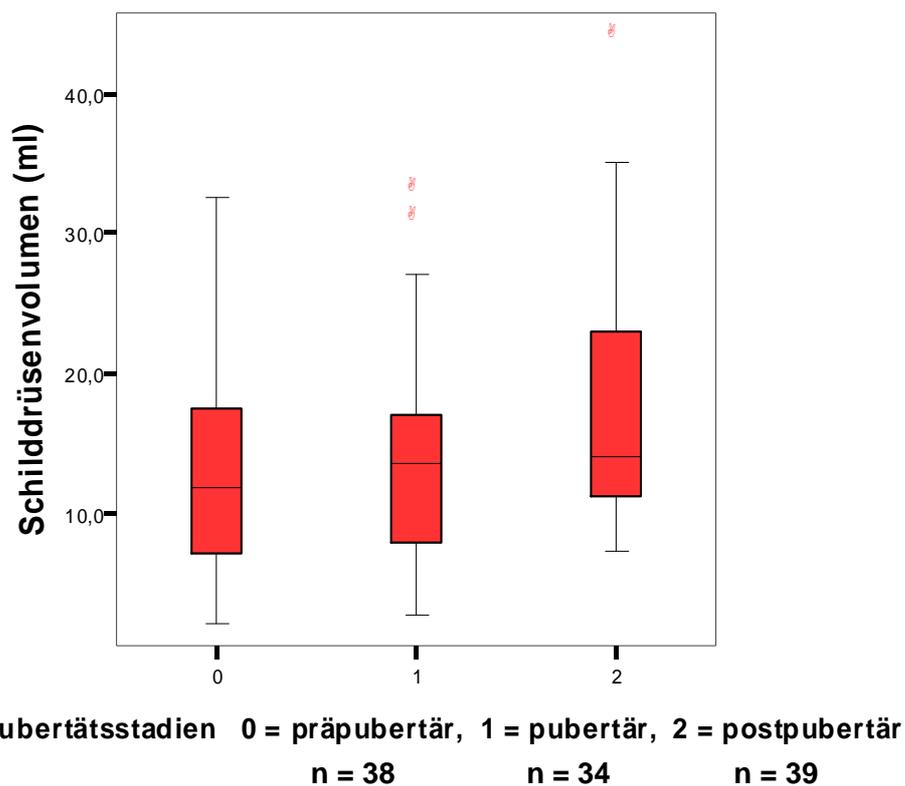


Grafik 3.4.2 Verteilung des Schilddrüsenvolumens in Bezug zur Stoffwechsellage  
( $p = 0,503$ ) (○ = Ausreißer)

### 3.4.3 Sonographie und Pubertät

Von den 45 Patienten im präpubertären Stadium war bei 2 Patienten (4,4%) keine Sonographie bei Diagnosestellung erfolgt, und bei 5 Patienten (11,1%) gab es keine numerischen Angaben. Der Mittelwert für das Schilddrüsenvolumen der verbleibenden 38 Patienten (84,5%) lag bei  $13,3 \pm 7,5$  ml (Median 11,9; Spannweite 2,2 bis 32,5). Lediglich bei einem Patienten zeigte sich keine Vergößerung des Schilddrüsenvolumens.

Im pubertären Stadium war bei 14 (25,9%) der 54 Patienten keine Sonographie bei Diagnosestellung erfolgt, und bei 6 Patienten (11,1%) gab es keine numerischen Angaben. Hier lag der Mittelwert für das Schilddrüsenvolumen der weiteren 34 Patienten (63,0%) bei  $13,9 \pm 7,1$  ml (Median 13,7; Spannweite 2,7 bis 33,0), wobei nur 4 Patienten (11,8%) keine Vergößerung des Schilddrüsenvolumens aufwiesen.



Grafik 3.4.3 Verteilung des Schilddrüsenvolumens in Bezug zu den Pubertätsstadien

(○ = Ausreißer)

Einer (2,3%) der 43 Patienten im postpubertären Stadium erhielt keine Sonographie bei Diagnosestellung, 3 Patienten (7,0%) wiesen keine numerischen Angaben auf.

Der Mittelwert für das Schilddrüsenvolumen der verbliebenen 39 Patienten (90,7%) lag bei  $17,3 \pm 8,5$  ml (Median 14,0; Spannweite 7,3 bis 44,0). Nur bei 6 (15,4%) dieser Patienten zeigte sich keine Vergrößerung des Schilddrüsenvolumens (Grafik 3.4.3).

### 3.5 Schilddrüsenantikörper

Bei Diagnosestellung wurden bei 135 Patienten (95,1%) TPO-Ak, bei 94 Patienten (66,2%) TAK und bei 103 Patienten (72,5%) TRAK bestimmt.

Von den 135 dokumentierten TPO-Ak lagen 123 Werte (91,1%) im pathologischen Bereich. 4 Werte wurden erst 6 Monate nach dem Diagnosezeitpunkt bestimmt.

Der Mittelwert der TPO-Ak lag bei  $1595 \pm 2309$  U/ml (Median 911; Spannweite 1 bis 16908). Der Mittelwert der TPO-Ak mit einem Wert  $\geq 100$  U/ml entsprach  $1876 \pm 2388$  U/ml (Median 1224; Spannweite 103 bis 16908).

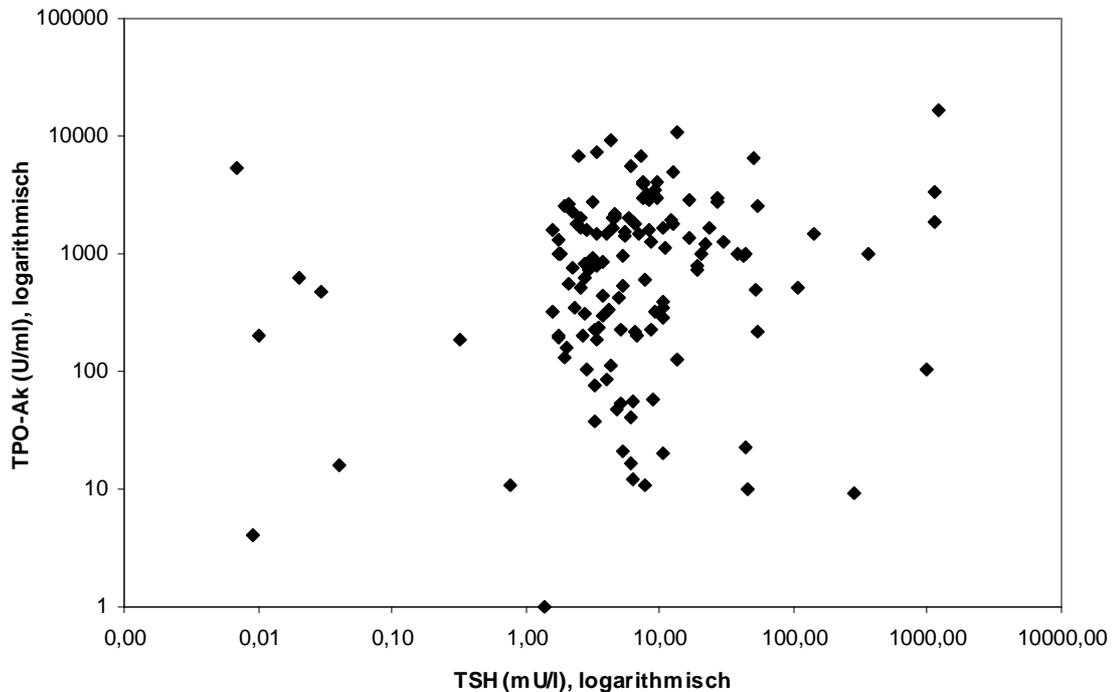
4 der bestimmten TAK-Werte (4,3%) wurden erst 6 Monate nach dem Diagnosezeitpunkt bestimmt. Oberhalb des Referenzbereiches lagen 67 Werte (71,3%).

Der Mittelwert der TAK lag bei  $595 \pm 1325$  U/ml (Median 180; Spannweite 0 bis 8548), und bei einem Wert  $\geq 100$  U/ml lag er bei  $948 \pm 1599$  U/ml (Median 433; Spannweite 106 bis 8548).

Von den 103 Patienten, bei denen ein TRAK-Wert gemessen wurde, hatten 3 Patienten (2,9%) Werte im pathologischen Bereich (9,7 U/l; 11,9 U/l und 33,0 U/l). Im Verlauf der Patientenbetreuung war bei diesen 3 Patienten kein erneuter pathologischer Wert für TRAK erhoben worden und die klinischen und sonographischen Dokumentationen sprachen gegen einen Morbus Basedow.

Bis auf 2 Patienten (1,5%) konnte bei allen, bei denen TPO-Ak bestimmt wurden, eine Klassifikation der Stoffwechsellage erfolgen. So waren 51 Patienten (38,3%), bei denen TPO-Ak bestimmt werden konnten, euthyreot. Der Mittelwert lag hier bei  $1106 \pm 1565$  U/ml (Median 567; Spannweite 1 bis 7378).

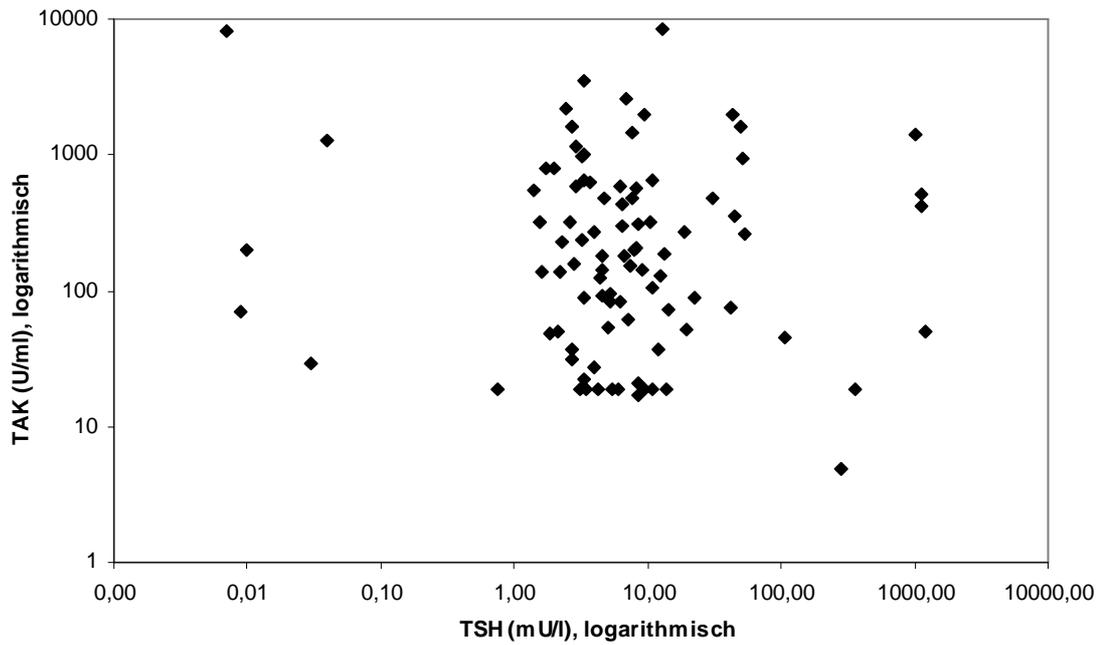
Die verbliebenen Patienten mit TPO-Ak, also 82 Patienten (61,7%), waren hypothyreot. Hier lag der Mittelwert mit  $1899 \pm 2633$  U/ml (Median 1224; Spannweite 9 bis 16908) signifikant höher ( $p = 0,031$ ) als bei den euthyreoten Patienten (Grafik 3.5.1 und 3.5.3).



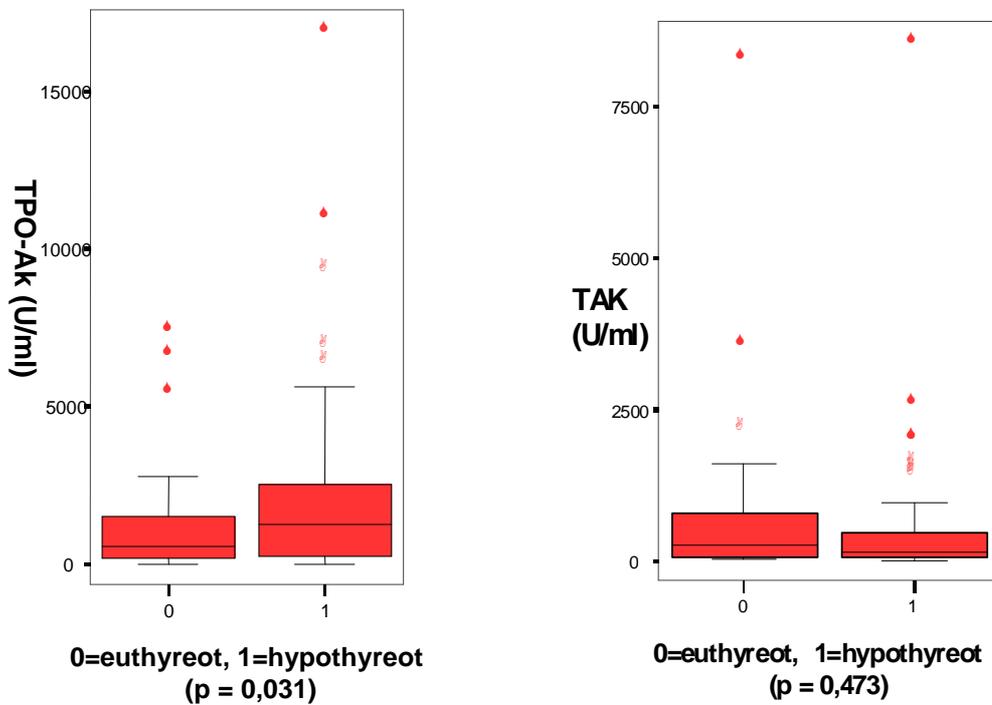
Grafik 3.5.1 Abhängigkeit von TSH zu TPO-Ak bei Diagnosestellung (n = 133)  
( $r = 0,318$ ,  $p = 0,000$ )

Von den 94 Patienten, bei denen TAK bestimmt werden konnte, waren 35 (37,6%) euthyreot und 58 (62,4%) hypothyreot. Lediglich bei einem Patienten fehlten entsprechende Werte für eine Klassifikation.

Der Mittelwert für die euthyreoten Patienten lag bei  $730 \pm 1506$  U/ml (Median 225; Spannweite 19 bis 8286) (Grafik 3.5.3). Der Mittelwert der TAK für die hypothyreoten Patienten lag bei  $513 \pm 1209$  U/ml (Median 147; Spannweite 0 bis 8548) (Grafik 3.5.2 und 3.5.3). Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen euthyreoter und hypothyreoter Stoffwechsellage ( $p = 0,473$ ).



Grafik 3.5.2 Abhängigkeit von TSH zu TAK bei Diagnosestellung ( $r = -0,021$ ,  $p = 0,844$ )



Grafik 3.5.3 Verteilung der TPO-Ak und TAK in Abhängigkeit von der Stoffwechsellaage (○ = Ausreißer, \* = Extremwert)

Auch bei den 103 Patienten, bei denen TRAK bestimmt wurden, fehlten nur bei 2 Patienten (1,9%) entsprechende Werte zur Klassifikation der Stoffwechsellage. 43 Patienten (42,6%) waren euthyreot und 58 (57,4%) hypothyreot.

Von den 3 Patienten mit Werten oberhalb des laborspezifischen Referenzbereiches waren 2 Patienten hypothyreot und 1 Patient euthyreot.

Eine Abhängigkeit allgemein zwischen TSH und den TAK gab es nicht. Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage haben ähnlich hohe TAK-Werte wie euthyreote Patienten. Die TPO-Ak sind in hypothyreoter Stoffwechsellage signifikant höher als bei den euthyreoten Patienten.

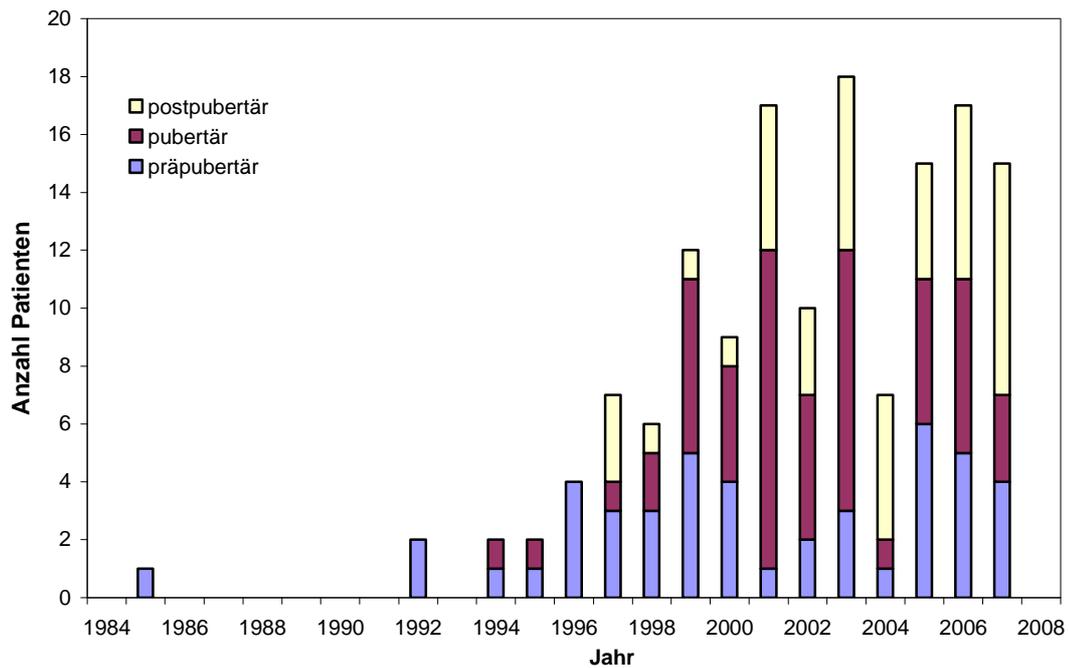
### **3.6 Pubertätsstadien**

Bei Diagnosestellung waren 45 Patienten (31,7%) präpubertär (4 davon waren Jungen), 54 Patienten (38,0%) in der Pubertät (13 davon waren Jungen) und 43 Patienten (30,3%) postpubertär (2 davon waren Jungen).

Die Altersverteilung nach Pubertätsstadien zeigt Tabelle 8 im Anhang. Aufgrund der geringen Anzahl an Jungen im Vergleich zu den Mädchen wurde keine weitere Differenzierung vorgenommen. Die Altersgruppe der postpubertären Patienten war erstmals 1997 diagnostiziert worden und blieb im Verlauf relativ konstant vertreten mit durchschnittlich 4 Patienten pro Jahr (Grafik 3.6.1).

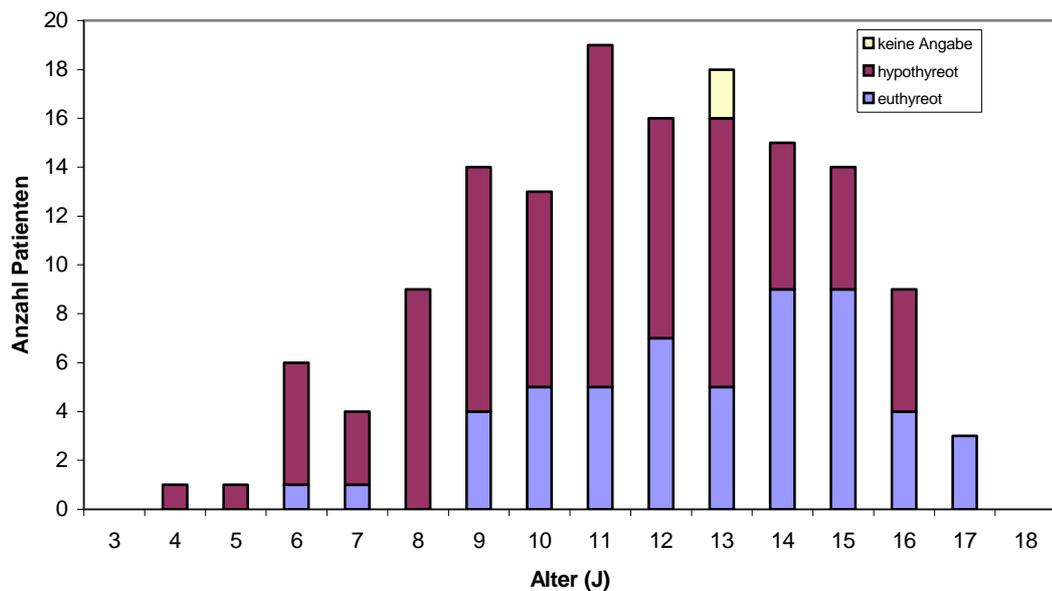
Patienten im präpubertären Stadium wiesen bei Diagnosestellung deutlich vermehrt eine hypothyreote Stoffwechsellage auf ( $n = 35$ , 77,8%). Nur 10 Patienten (22,2%) waren zu Beginn in euthyreoter Stoffwechsellage.

Der Anteil hypothyreoter Patienten in der Pubertät liegt bei 59,2% ( $n = 32$ ) Patienten, postpubertär bei 46,5% ( $n = 20$ ).



Grafik 3.6.1 Häufigkeit der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto pro Jahr nach Pubertätsstadien unterteilt

Klinische Symptome wiesen 18 (40,0%) der 45 Patienten im präpubertären Stadium auf. Im pubertären Stadium waren es 15 (27,8%) der 54 Patienten, im postpubertären Stadium 10 (23,3%) der 43 Patienten.



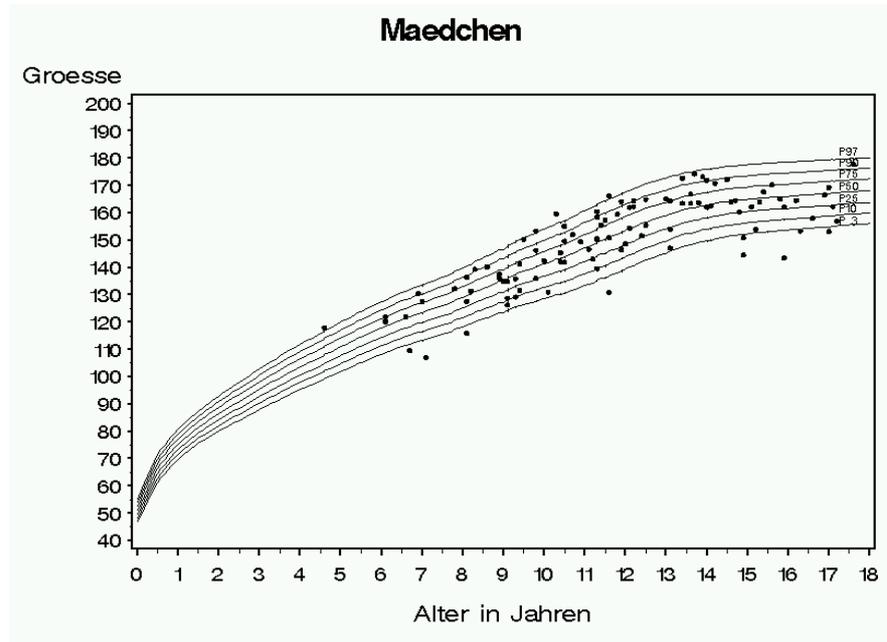
Grafik 3.6.2 Schilddrüsenfunktion bezogen auf das Alter bei Diagnosestellung

### 3.7 Körpergröße und Gewicht

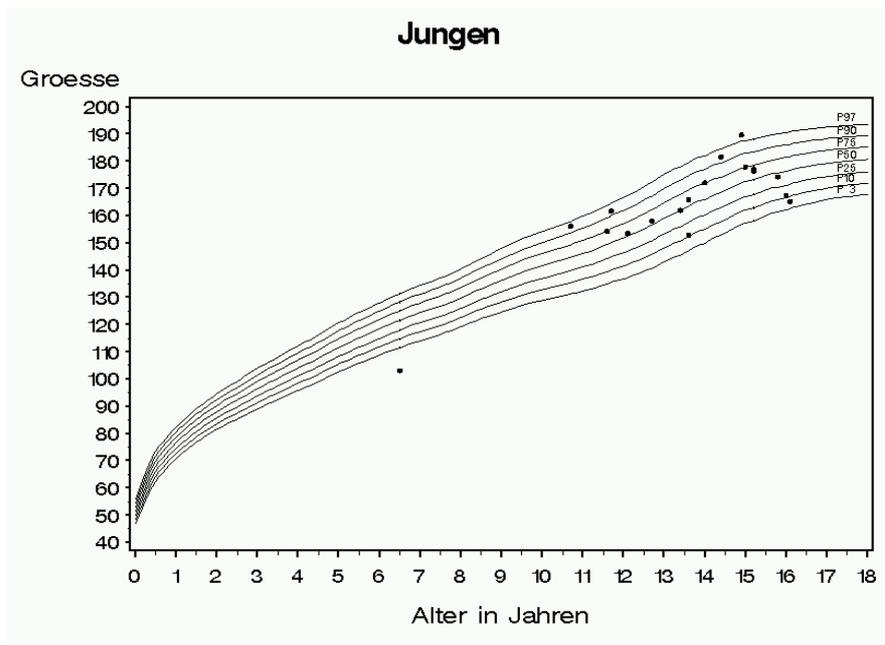
Da die Behandlung bei einigen Patienten bereits vor der Erstvorstellung in unserer Sprechstunde eingeleitet wurde, liegen nur von 117 Patienten (82,4%) Größendaten zum Diagnosezeitpunkt vor. Für 5 Patienten, die bereits mit L-Thyroxin behandelt worden waren, standen erst 2 bis 6 Monate nach Therapiebeginn dokumentierte Werte zur Verfügung.

Das Gewicht war bei 118 Patienten (83,1%) zum Diagnosezeitpunkt dokumentiert. Auch hier waren 5 Patienten mit L-Thyroxin vorbehandelt worden, und erst 2 bis 6 Monate nach Therapiebeginn waren Länge und Gewichtsangaben vorhanden.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Patienten im Mittel normal groß. Die Körpergröße der 117 Patienten lag bei  $0,05 \pm 1,25$  SDS (Median 0,20; Spannweite -3,45 bis +2,41). Das Körpergewicht lag bei  $0,53 \pm 1,15$  SDS (Median 0,57; Spannweite -2,06 bis +2,91) und der BMI bei  $0,61 \pm 1,15$  SDS (Median 0,51; Spannweite -1,95 bis +2,94), so dass im Mittel kein Über- oder Untergewicht vorlag.



Grafik 3.7.1 Größe der Mädchen bei Diagnosestellung



Grafik 3.7.2 Größe der Jungen bei Diagnosestellung

Die Zielgröße der einzelnen Patienten konnte bei 117 Patienten (82,4%) bestimmt werden. Der Mittelwert der Zielgröße lag bei  $-0,22 \pm 0,90$  SDS (Median  $-0,20$ ; Spannweite  $-2,73$  bis  $1,46$ ), so dass im Mittel die Zielgröße erreicht wurde.

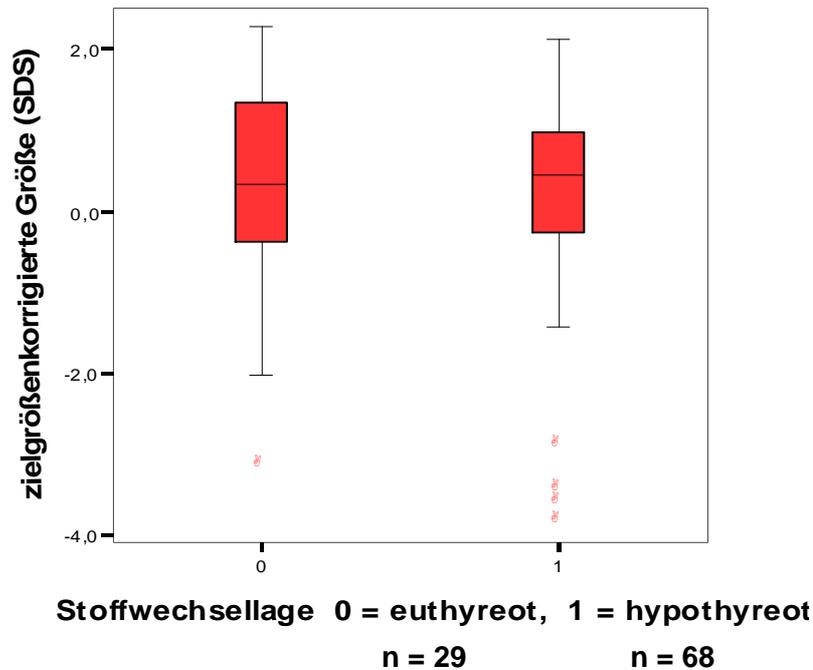
Aufgrund fehlender Daten bei Therapiebeginn konnte nur bei 97 der 117 Patienten eine zielgrößenkorrigierte Größe (Größen-SDS des Patienten – Zielgrößen-SDS des Patienten) ermittelt werden. Im Mittel wurde hier eine normale zielgrößenkorrigierte Größe erreicht, der genaue Mittelwert der zielgrößenkorrigierten Größe lag bei  $0,27 \pm 1,26$  SDS (Median  $0,44$ ; Spannweite  $-3,83$  bis  $2,27$ ).

Die zielgrößenkorrigierte Größe in hypothyreoter Stoffwechsellaage war dabei  $0,21 \pm 1,25$  SDS (Median  $0,44$ ; Spannweite  $-3,83$  bis  $2,10$ ), in euthyreoter Stoffwechsellaage bei  $0,41 \pm 1,28$  SDS (Median  $0,45$ ; Spannweite  $-3,14$  bis  $2,27$ ), also ohne signifikanten Unterschied ( $p = 0,476$ ) zwischen den Stoffwechsellaagen (Grafik 3.7.3). Die Stoffwechsellaage hatte im Mittel keinen Einfluß auf das Wachstum.

Für 6 Patienten wurde eine zielgrößenkorrigierte Größe kleiner  $-2,0$  SDS ermittelt. Von diesen 6 war der TSH-Wert bei 2 Patienten (33,3%) kleiner  $4,2$  mU/l, bei 3 Patienten (50%) waren massiv erhöhte Werte deutlich oberhalb  $200$  mU/l dokumentiert. Bei 1 Patienten (16,7%) fehlte der TSH-Wert, es lag nur ein T4-Wert von  $15$  nmol/l vor. Dementsprechend lag bei 2 Patienten (33,3%) mit Kleinwuchs

eine euthyreote Stoffwechsellaage und bei 4 Patienten (66,7%) eine hypothyreote Stoffwechsellaage vor (Grafik 3.7.3).

Lediglich diese 6 der untersuchten 142 Patienten wiesen eine Wachstumsstörung auf.



Grafik 3.7.3 Verteilung der zielgrößenkorrigierten Größe in Abhängigkeit von der Stoffwechsellaage ( $p = 0,467$ ) (○ = Ausreißer)

Einen TSH-Wert im deutlich erhöhten pathologischen Bereich mit größer 20 mU/l war bei 27 Patienten dokumentiert, wobei bei 14 Patienten der TSH-Wert größer 50 mU/l war (Tabelle 3.7.1).

Unter diesen 14 Patienten waren auch 3 Patienten mit einem TSH größer 140 mU/l und einer Wachstumsstörung. Bei Betrachtung der verbleibenden 6 Patienten mit einem TSH größer 140 mU/l zeigt sich ein Aufholwachstum bei 5 von 6 Patienten trotz eines SDS-Wertes im Zielgrößenbereich.

Tabelle 3.7.1 auxiologische Parameter bei Diagnosestellung und während Behandlung bei Patienten mit einem TSH von größer 50 mU/l bei Diagnosestellung (n = 14)

	TSH mU/l	fT4 pmol/l	T4 nmol/l	Größe SDS	Größe SDS wäh- rend Be- hand- lung #	zielgrö- ßenkor- rigierte Größe SDS	zielgrö- ßenkor- rigierte Größe SDS während Behand- lung #	BMI SDS	BMI SDS währ- end Be- hand- lung #
1	1228,0	-	10	-0,59	-0,36	-1,04	-0,81	1,33	0,68
2	1131,0	0,84	-	-3,45	-2,37	-3,45	-2,37	0,48	-0,11
3	1119,0	1,50	12	-1,24	-1,15	-1,35	-1,26	1,01	-0,01
4	1001,0	-	6	-3,13	-1,78	-3,59	-2,25	0,99	-0,62
5	433,70	2,45	-	0,12	-0,15	0,92	0,65	2,79	2,08
6	355,96	-	8	-1,01	-0,33	-1,43	-0,75	1,63	0,90
7	282,15	4,60	14	-2,36	-1,32	-3,83	-2,78	0,47	-0,25
8	142,90	3,22	-	-1,31	-1,13	-0,43	-0,25	-0,11	-0,79
9	107,70	-	27	-0,33	-0,34	0,63	0,62	0,24	0,19
10	53,50	-	66	1,19	1,10	1,45	1,36	1,40	1,38
11	53,20	-	66	-0,05	*	-0,77	*	1,80	*
12	52,00	-	46	0,23	0,09	0,72	0,58	0,77	0,98
13	51,70	-	74	-	0,06	-	1,10	-	-0,25
14	50,10	-	-	-	-	-	-	-	-
zielgrößenkorrigierte Größe < -2,0 SDS bei TSH < 50 mU/l bei Diagnosestellung									
1	0,03	-	166	-3,40	*	-3,14	*	2,83	*
2	-	-	15	-2,68	-1,85	-2,89	-2,06	1,54	0,50
3	1,99	13,40	-	-1,59	*	-2,03	*	-0,91	*

\* = zu kurze Betreuung in der Sprechstunde, daher keine Werte vorhanden

# = unter Behandlung in einem Zeitraum von 1,0 - 1,5 Jahren nach Diagnosestellung

4 (66,7%) der 6 Patienten mit einer zielgrößenkorrigierten Größe kleiner -2,0 SDS hatten einen TPO-Ak-Wert > 100 U/ml.

3 (50%) der 6 Patienten wiesen einen TAK-Wert von < 100 U/ml auf, welcher auch unterhalb des laborspezifischen Referenzbereiches lag. 2 Patienten (33,3%) lagen

deutlich oberhalb 100 U/ml, und bei 1 Patienten (16,7%) war kein TAK-Wert angegeben (Tabelle 3 im Anhang).

Von den 97 für diese Auswertung verfügbaren Patienten waren 37 Patienten (38,1%) im präpubertären, 27 Patienten (27,8%) im pubertären und 33 Patienten (34,1%) im postpubertären Stadium.

4 (66,7%) der 6 Patienten mit einer zielgrößenkorrigierten Größe kleiner  $-2,0$  SDS waren im präpubertären Stadium und 2 Patienten (33,3%) im postpubertären Stadium.

Von den insgesamt 45 Patienten (31,7%) im präpubertären Stadium konnte bei 37 Patienten (82,2%) die zielgrößenkorrigierte Größe ermittelt werden. Der Mittelwert lag bei  $0,1 \pm 1,5$  SDS (Median 0,6; Spannweite  $-3,8$  bis  $2,3$ ). 32 dieser Patienten (86,5%) lagen im Referenzbereich zwischen  $-2,0$  und  $+2,0$  SDS und hatten einen Mittelwert von  $0,4 \pm 0,9$  SDS (Median 0,6; Spannweite  $-1,4$  bis  $1,7$ ). Für 1 Patienten (2,7%) wurde ein Wert größer  $+2,0$  SDS, und bei 4 Patienten (10,8%) wurden SDS-Werte kleiner als  $-2,0$  ermittelt.

Bei 27 (50,0%) von 54 Patienten in der Pubertät konnte die zielgrößenkorrigierte Größe bestimmt werden. Der Mittelwert lag bei  $0,4 \pm 0,8$  SDS (Median 0,2; Spannweite  $-1,4$  bis  $2,1$ ). 2 Patienten (7,4%) besaßen einen SDS-Wert größer  $+2,0$ .

Von den Patienten im postpubertären Stadium konnte bei 33 (76,7%) von 43 Patienten die zielgrößenkorrigierte Größe ermittelt werden. Der Mittelwert lag bei  $0,4 \pm 1,2$  SDS (Median 0,6; Spannweite  $-3,1$  bis  $2,1$ ). 2 Patienten (6,1%) hatten einen SDS-Wert größer  $+2,0$ , und 2 (6,1%) Patienten einen SDS-Wert kleiner  $-2,0$ . (siehe Anhang Tabelle 5)

Alle 6 Patienten, bei denen der SDS-Wert der zielgrößenkorrigierten Größe kleiner  $-2,0$  war, wiesen weder eine Struma noch einen Knoten bei Diagnosestellung auf.

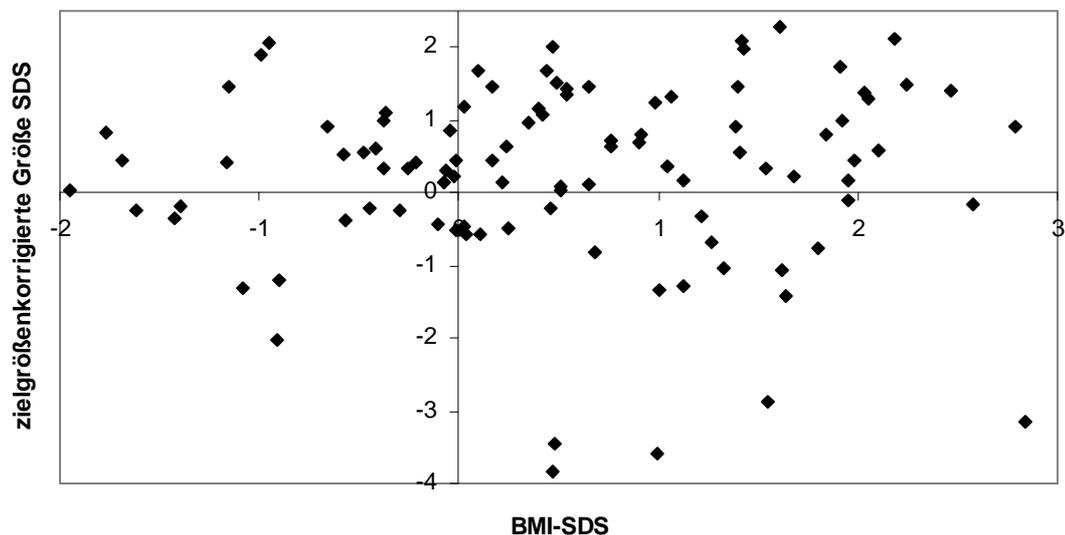
### **3.8 BMI-SDS**

Von den 53 Patienten (37,3%) mit euthyreoter Stoffwechsellage fehlten bei 16 Patienten (30,2%) Werte zur Berechnung des BMI. Unter den weiteren 37 Patienten

(69,8%) waren 5 (13,5%) übergewichtig mit einem BMI-SDS-Wert zwischen +2,0 und +2,9.

Von den 87 Patienten (61,3%) mit hypothyreoter Stoffwechsellaage fehlten bei 7 Patienten (8,0%) Angaben zur Berechnung des BMI. Unter den verbleibenden 80 Patienten (92,0%) hatten 9 (11,3%) einen BMI-SDS-Wert zwischen +2,1 und +2,8 und waren somit übergewichtig.

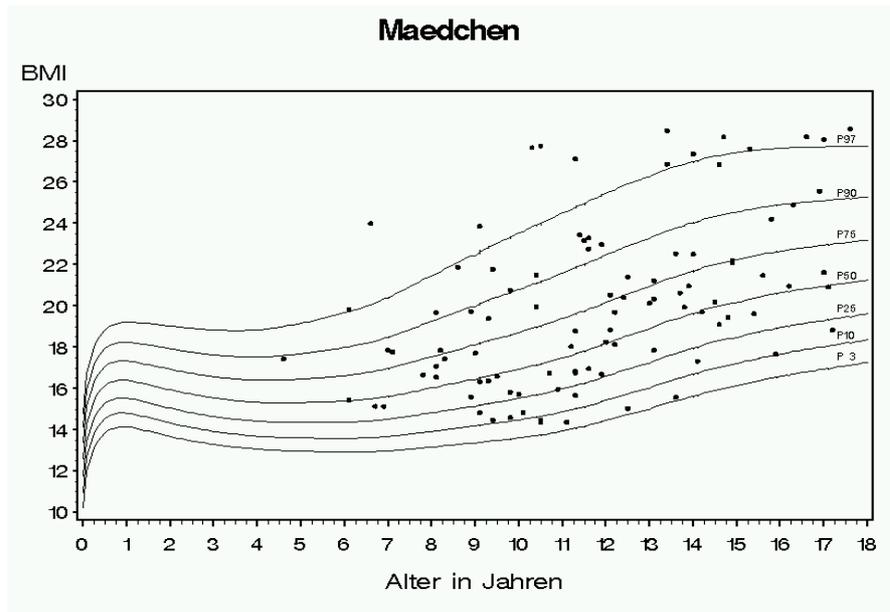
Der Zusammenhang zwischen zielgrößenkorrigierter Größe und BMI ist in Grafik 3.8.1 dargestellt. Es zeigt sich, nur bei einem Patienten sind Übergewicht und Kleinwuchs gleichzeitig nachweisbar.



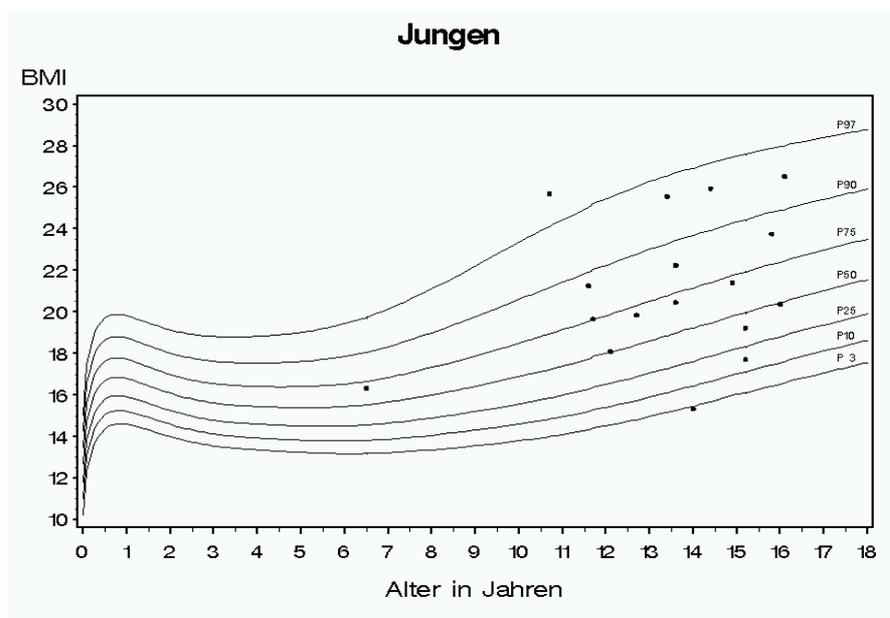
Grafik 3.8.1 Verteilung des BMI in Abhängigkeit von der zielgrößenkorrigierten Größe (n = 97)

Die 5 Patienten in euthyreoter Stoffwechsellaage mit einem BMI-SDS-Wert größer +2,0 wiesen einen Mittelwert für das Alter von  $15,7 \pm 1,1$  Jahre (Median 15,2; Spannweite 14,7 bis 17,6) auf.

Der Mittelwert für das Alter der 9 Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellaage und einem BMI-SDS-Wert größer +2,0 betrug  $11,0 \pm 2,4$  Jahre (Median 10,7; Spannweite 6,6 bis 15,0).



Grafik 3.8.4 BMI der Mädchen bei Diagnosestellung



Grafik 3.8.5 BMI der Jungen bei Diagnosestellung

Der BMI lag bei den 6 Patienten mit einer zielgrößenkorrigierten Größe von kleiner -2,0 SDS im Mittel bei  $0,9 \pm 1,2$  SDS (Median 0,7; Spannweite -0,9 bis +2,8). 1 (16,7%) Patient hatte +2,8 SDS.

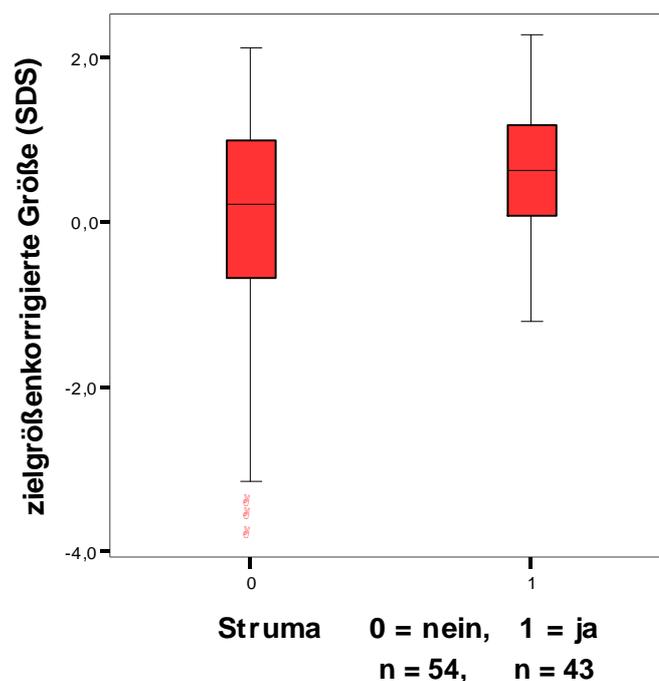
Alle 6 Patienten erhielten bei Diagnosestellung noch keine schilddrüsenpezifische Therapie.

14 Patienten wiesen einen TSH-Wert größer 50 mU/l auf (Tabelle 3.7.1). Im Verlauf von 1 bis 1,5 Jahren zeigt sich, dass bei Werten für das TSH von größer 140 mU/l bei allen 8 Patienten eine Gewichtsreduktion erfolgte.

Die Zusammenfassung der SDS-Werte des BMI in den einzelnen Pubertätsstadien ist in Tabelle 5 des Anhanges dargestellt.

### 3.9 Struma

Bei 61 (43,0%) der 142 Patienten zeigte sich bei der Untersuchung eine Struma, bei 2 Patienten (1,4%) konnten Knoten palpirt werden.



Grafik 3.9.1 Verteilung der zielgrößenkorrigierten Größe zur Struma (Patienten ohne Struma waren signifikant kleiner als mit Struma ( $p = 0,008$ )) (○ = Ausreißer)

Bei 97 Patienten (68,3%) konnte die zielgrößenkorrigierte Größe ermittelt werden. Von diesen 97 Patienten waren bei 41 Patienten (42,3%) eine Struma und bei 2 Patienten Knoten palpabel. Unter den Patienten mit Struma wurde keine zielgrößenkorrigierte Größe von kleiner -2,0 SDS (Grafik 3.9.1) ermittelt.

9 (14,8%) der 61 Patienten mit Struma wiesen einen TPO-Ak-Wert kleiner 100 U/ml auf, wobei davon für 4 Patienten ein Wert oberhalb des laborspezifischen Referenzbereiches erhoben wurde. Bei 2 Patienten (3,2%) konnte kein TPO-Ak ermittelt werden. Bei diesen Patienten waren dann entsprechend die TAK erhöht und es lag der Befund einer typischen Sonographie vor.

50 Patienten (82,0%) wiesen einen TPO-Ak-Wert  $\geq 100$  U/ml auf. Der Mittelwert lag bei  $1413 \pm 1598$  U/ml (Median 929; Spannweite 103 bis 9319).

Unter den 61 Patienten mit Struma lagen bei 11 Patienten (18,0%) die TAK-Werte unterhalb des laborspezifischen Referenzbereichs. Keine TAK-Werte waren bei 22 Patienten (15,3%) dokumentiert, 2 dieser Patienten wiesen Knoten auf. Diese Patienten hatten entsprechend erhöhte TPO-Ak-Werte und es konnte ein typischer Sonographiebefund ermittelt werden.

Einen TAK-Wert von  $\geq 100$  U/ml wurde bei 24 Patienten (38,1%) erhoben, wobei der Mittelwert bei  $927 \pm 1699$  U/ml (Median 474; Spannweite 144 bis 8548) lag.

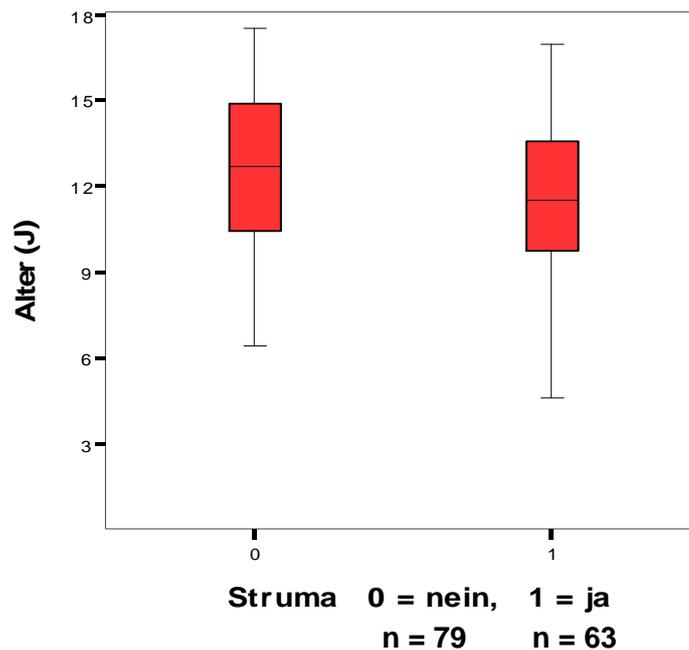
Von den 79 Patienten (55,6%) ohne Struma und ohne Knoten war für 7 Patienten (8,9%) ein TPO-Ak-Wert unterhalb des laborspezifischen Referenzbereichs erhoben worden. Bei 5 Patienten (6,3%) war kein TPO-Ak dokumentiert, allerdings waren die TAK erhöht und es gab einen typischen Sonographiebefund.

TPO-Ak-Werte  $\geq 100$  U/ml wurden bei 62 Patienten (78,5%) erhoben. Der Mittelwert lag bei  $2242 \pm 2861$  U/ml (Median 1610; Spannweite 105 bis 16908).

Bei 27 (34,2%) der 79 Patienten ohne Struma und ohne Knoten, bei denen kein TAK ermittelt werden konnte, waren entsprechend die TPO-Ak-Werte erhöht und es wurde eine typische Sonographie erhoben. 11 Patienten (13,9%) wiesen TAK-Werte unterhalb des laborspezifischen Referenzbereichs auf.

Für 43,0% ( $n = 34$ ) der 79 Patienten wurde ein TAK-Wert  $\geq 100$  U/ml ermittelt mit einem Mittelwert von  $963 \pm 1549$  U/ml (Median 419; Spannweite 106 bis 8286).

Das Alter der Patienten mit bzw. ohne Struma zeigt Tabelle 6 im Anhang. (Grafik 3.9.2)



Grafik 3.9.2 Verteilung des Alters in Bezug auf Struma oder keine Struma ( $p = 0,103$ )

### 3.10 Therapie

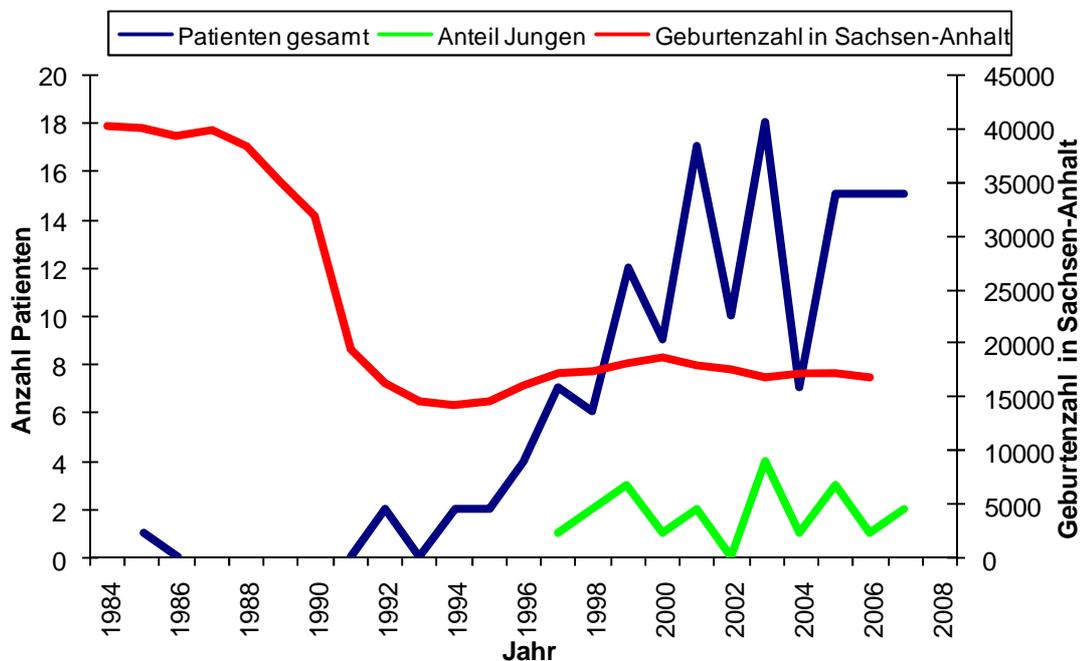
Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurden 9 (6,3%) der 142 Patienten mit L-Thyroxin aufgrund einer anamnestisch bestehenden Hypothyreose behandelt. Bei 2 (1,4%) dieser 9 Patienten wurde direkt bei Diagnosestellung ein Auslassversuch gestartet, bei 2 weiteren Patienten wurde dieser im späteren Verlauf unternommen und bei 5 Patienten (3,5%) fehlen Angaben vor Therapiebeginn.

43 Patienten (30,3%) erhielten direkt nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Therapie mit L-Thyroxin aufgrund der bestehenden hypothyreoten Stoffwechsellaage. 90 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Therapie mit L-Thyroxin. Von diesen 90 Patienten waren 45 in euthyreoter Stoffwechsellaage, bei einem Patienten fehlten Werte und 44 Patienten (48,9%) waren in hypothyreoter Stoffwechsellaage. Von diesen 44 Patienten lag bei 22 Patienten (50,0%) eine latente Hypothyreose vor.

Vor Diagnosestellung erhielten 9 (6,3%) der 142 Patienten Jodtabletten. Diese Therapie wurde nach der Diagnosestellung der Autoimmunthyreoiditis beendet.

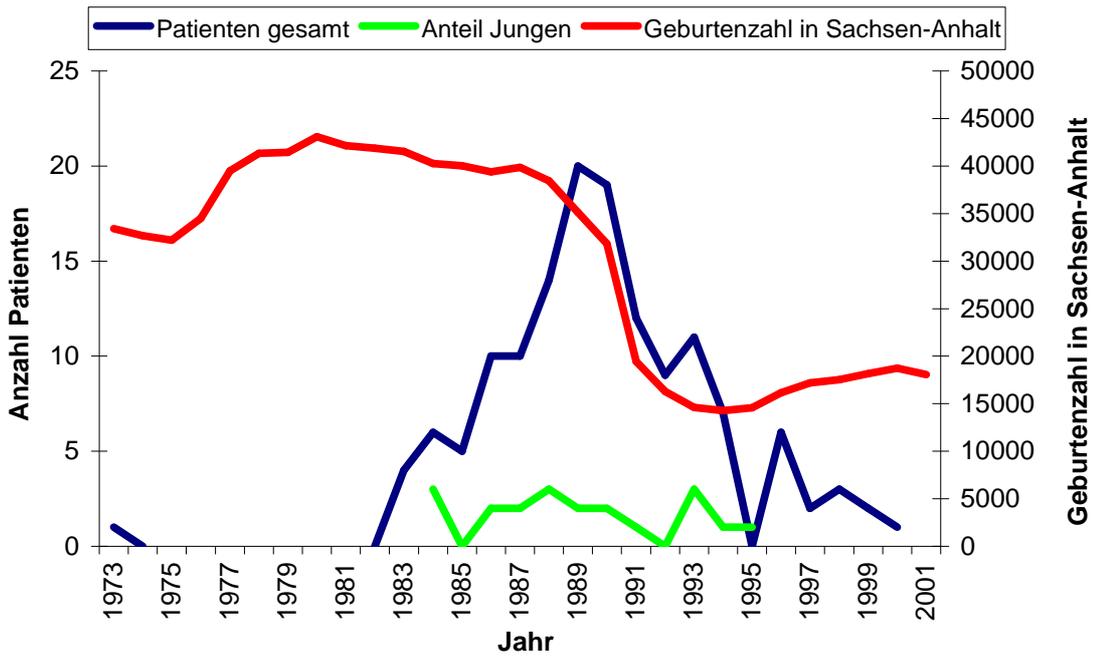
### 3.11 Häufigkeitszunahme der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes 1985 wurde nur ein Patient diagnostiziert. Bis 1991 wurde keine Neuerkrankung vorgestellt. Seit 1995 war ein deutlicher Anstieg an Neuerkrankungen zu sehen. Mit 18 Patienten im Jahr 2003 war die höchste Zahl von Patienten mit Erstdiagnose zu verzeichnen und blieb mit jährlich 15 Patienten im Jahr 2006 und bis zum 31.11.2007 weiter hoch (Grafik 3.11.1). Seit dem Jahr 2001 gab es im Durchschnitt eine stabile Rate an Erstvorstellungen von im Mittel 14 Patienten pro Jahr. Der Anteil männlicher Patienten im Verlauf ist in etwa gleich bleibend mit durchschnittlich 2 Patienten pro Jahr.

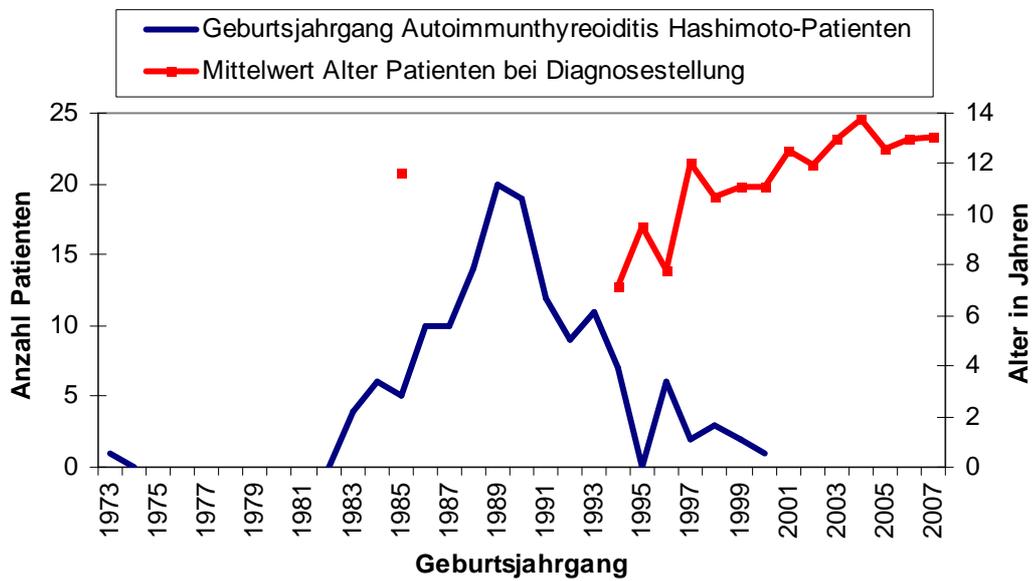


Grafik 3.11.1 Inzidenz der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto im Behandlungszentrum

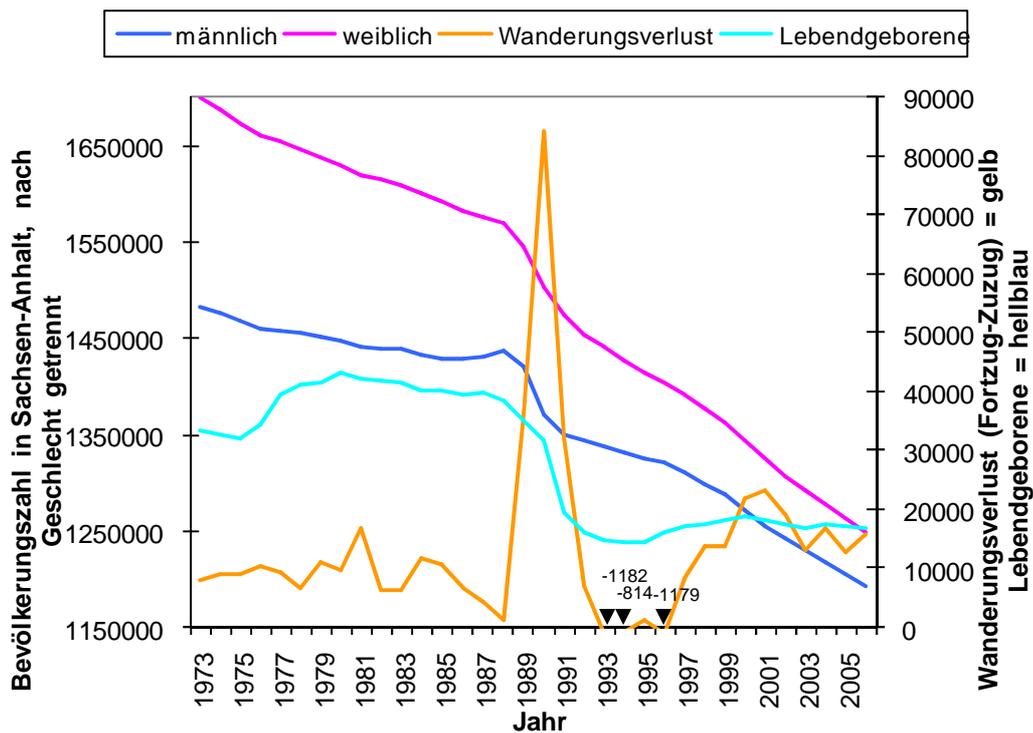
Differenziert man das Gesamtkollektiv nach dem Geburtsjahrgang der Patienten, so zeigt sich, dass es eine Zunahme der Erkrankung ab dem Geburtsjahrgang 1987 gibt. Das Maximum lag dabei mit 20 Patienten beim Geburtsjahrgang 1989 (Grafik 3.11.2). Danach kam es wieder zu einem deutlichen Rückgang der Neuerkrankungen. Auch hier war zu sehen, dass der Anteil an männlichen Patienten etwa gleich blieb.



Grafik 3.11.2 Häufigkeit der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto pro Geburtsjahrgang im Behandlungszentrum, Beobachtungsende 11/2007



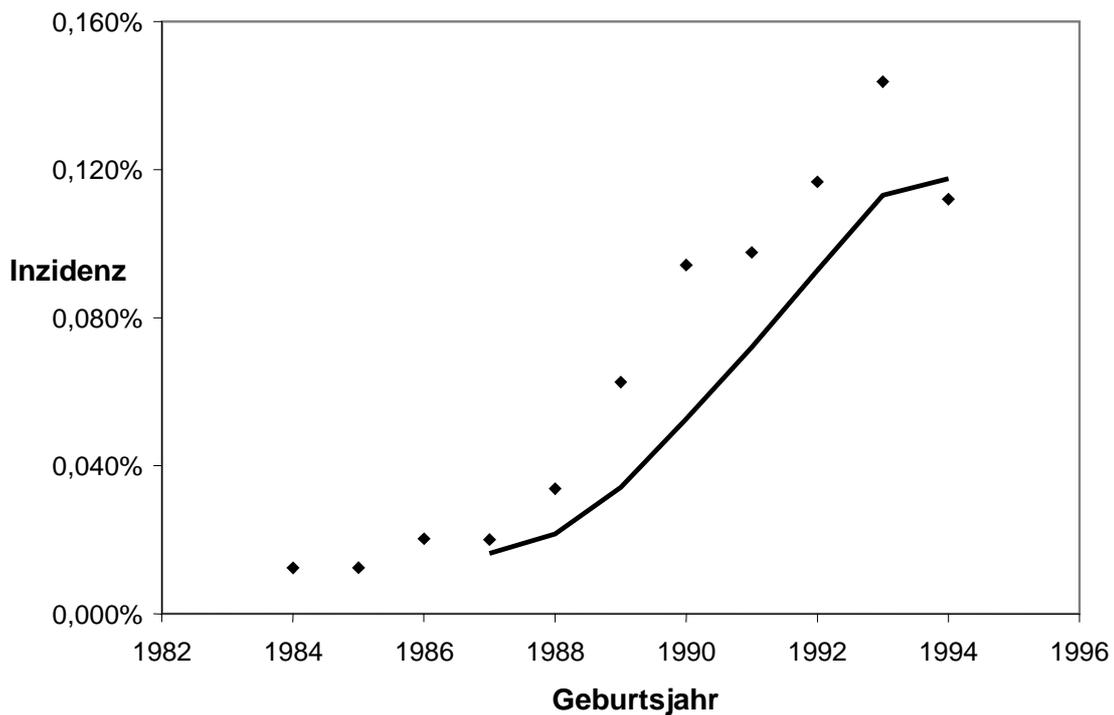
Grafik 3.11.3 Häufigkeit der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto pro Geburtsjahrgang mit Darstellung des mittleren Alters der Patienten im Behandlungszentrum, Beobachtungsende 11/2007



Grafik 3.11.4 Wanderungsdarstellung in Sachsen-Anhalt (statistisches Landesamt Sachsen-Anhalt (26))

Die Geburtenzahl im Gebiet des heutigen Sachsen-Anhalt war im Beobachtungszeitraum vor 1989 noch relativ konstant mit einer Anzahl der Neugeborenen von etwa 40.000 pro Jahr. In der Zeit von 1989 bis 1993 war eine deutliche Abnahme der Neugeborenen bis auf 14.610 pro Jahr festzustellen. Ein leichter Anstieg bis auf 18.723 im Jahr 2000 war danach zu beobachten, wohingegen im weiteren Verlauf die Anzahl Neugeborener relativ gleichbleibend bei ca. 17.000 pro Jahr blieb (Grafik 3.11.2). Im Jahr 1990 war ebenfalls eine deutliche Abnahme der Bevölkerungszahl zu sehen mit einer auch deutlichen Abnahme des Frauenanteils. Diese Tendenz der Abnahme des weiblichen Bevölkerungsanteils hielt weiter an (Grafik 3.11.4).

Werden beide Phänomene berücksichtigt, Erstvorstellung bezogen auf das Geburtsjahr und Geburtenrückgang in diesem Zeitraum, zeigt sich eine ansteigende Inzidenz an Diagnosestellungen in der pädiatrisch-endokrinologischen Sprechstunde der Universitätskinderklinik Magdeburg (Grafik 3.11.5).



Grafik 3.11.5 Inzidenzanstieg der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto nach Geburtsjahrgang im Behandlungszentrum

### 3.12 Falldarstellung

Die 6-jährige E. M. stellte sich im Januar 1992 in der endokrinologischen Ambulanz der Kinderklinik an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg vor. Den Eltern war eine Schwellung im Halsbereich aufgefallen. Weitere Beschwerden, wie Schluckbeschwerden, Atemnot oder Symptome im Sinne einer Hypo- oder Hyperthyreose, bestanden nicht. Eine auswärtig angefertigte Sonographie ergab den Verdacht auf eine Struma. Der klinische Status zeigte bis auf eine sicht- und tastbare Struma keine Auffälligkeiten. Die Struma war verschieblich und ohne Knoten. Die Pubertätsmerkmale waren präpubertär. Vom Körpergewicht lag sie längenbezogen und von der Körpergröße altersbezogen auf der 75. Perzentile. Die durchgeführte Kontrollsonographie bestätigte eine Struma ohne Knoten. Das Volumen war mit 13,0 ml deutlich vergrößert. Morphologisch wurden die Strukturveränderungen in einen Typ I nach von Rohden et al. (73) eingeordnet.

Laborchemisch wurden folgende Schilddrüsenparameter erhoben:

TSH	45,80	mU/l
T3	2,46	nmol/l
T4	47	nmol/l
TPO-Ak	10	U/ml
TAK	0	U/ml

Es erfolgte im Verlauf eine Einstellung bei bestehender Hypothyreose auf L-Thyroxin für 2 Wochen mit 50 µg und danach mit 100 µg pro Tag.

Drei Monate nach Therapiebeginn zeigte sich eine euthyreote Stoffwechsellaage. Klinisch bestanden weiterhin keine Beschwerden. Weitere zwei Monate danach war eine Struma nicht mehr sichtbar und nicht mehr palpabel. Es wurde nach insgesamt 10 Monaten unter L-Thyroxin-Therapie bei normalen Schilddrüsenparametern ein Auslassversuch gestartet. Aufgrund fehlender Antikörperbefunde und der noch eher untypischen Sonographie wurde der Verdacht auf eine Jodfehlverwertungsstörung gestellt und gleichzeitig eine Therapie mit Jodid 200 µg/d eingeleitet. Klinisch kam es zu keiner Veränderung, eine Struma trat weiterhin nicht auf. Eine Sonographie 16 Monate nach Diagnosestellung, im Alter von ca. 7 Jahren und 5 Monaten, ergab zwischenzeitlich einen Normalbefund. Mit 8 Jahren und 3 Monaten trat erneut eine zunehmende Struma auf. Klinische Beschwerden wurden weiterhin nicht angegeben. Die Pubertätsentwicklung war altersgerecht und die Gewichtsentwicklung und Körpergröße verliefen weiterhin ohne wesentliche Perzentilenabweichung. Auffällig war allerdings eine erneute hypothyreote Stoffwechsellaage mit einem TSH von 27,3 mU/l und einem fT4 von 5,71 pmol/l. Erstmals waren diesmal die Schilddrüsenantikörper deutlich erhöht. Die TPO-Ak betragen 1584 U/ml, die TAK 394 U/ml. Erneut wurde eine Therapie mit 100 µg L-Thyroxin begonnen.

In den folgenden ambulanten Vorstellungen wurden jeweils bis zum Alter von 18 Jahren euthyreote Schilddrüsenfunktionen gemessen. Die Pubertätsentwicklung war zu jedem Zeitpunkt altersgerecht, die Zielgröße wurde mit 16 Jahren erreicht, und es fand kein weiteres Längenwachstum mehr statt. Klinische Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose wurden zu keinem Zeitpunkt angegeben. Die Struma war nach erneutem Therapiebeginn innerhalb weniger Monate nicht mehr sichtbar.

Die TPO-Ak und TAK wurden mehrfach im Verlauf gemessen und waren im pathologischen Bereich. TRAK war bei keiner Messung oberhalb des Referenzbereiches.

Sonographisch wurden, bis auf einen Normalbefund mit 7 Jahren und 5 Monaten, für die Erkrankung typische Befunde erhoben, wobei sich im Alter von 16 Jahren (Abbildung 3.12.1) der morphologische Höhepunkt der Entzündung (Typ II b) im Sinne von multiplen, knotenförmigen, zentral hyperechogenen Bezirken einstellte (73). Die Perfusion zeigte eine entsprechende Hypervaskularisation. Das Schilddrüsenvolumen war mit 8,6 ml erhöht, aber mittlerweile geringer als bei Diagnosestellung.

Im Alter von fast 17 Jahren fiel dann klinisch prätracheal ein palpatorisch sehr harter Knoten auf. In der Sonographie (Abbildung 3.12.2) zeigten sich im Isthmusbereich und im rechten Schilddrüsenlappen circa 10 mm messende hyperperfundierte knotige Bezirke. Auf der linken Seite stellten sich keine herdförmigen Läsionen dar. Der Befund war im Verlauf gleichbleibend. Im Alter von 18 Jahren wurde dann linksseitig eine leicht herdförmige Struktur festgestellt, die im Verlauf eine Größenprogredienz zeigte und eine feste Konsistenz aufwies bei unregelmäßiger Oberfläche (Abbildung 3.12.3). Daher erfolgte eine subtotale Resektion. Histologisch stellte sich ein papilläres Schilddrüsenkarzinom dar. Eine entsprechende Nachbetreuung mit Radiojodtherapie erfolgte. Eine Kontrollszintigraphie Ende 2005 (im Alter von 20 Jahren) zur Tumornachsorge erbrachte eine physiologische Nuklidanreicherung ohne Nachweis von jodspeicherndem Schilddrüsenrestgewebe oder Fernmetastasen. Die weitere Betreuung erfolgte danach über die Kollegen der Inneren Medizin im Erwachsenenbereich.

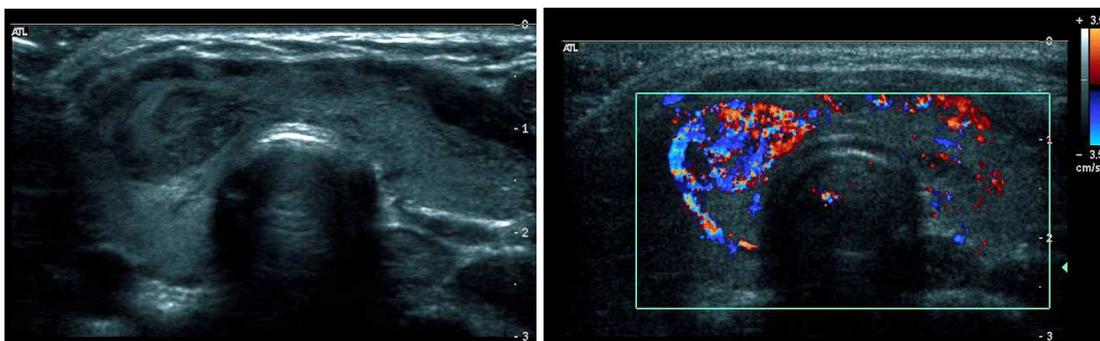


Abbildung 3.12.1 Schilddrüse, Typ IIb nach v. Rohden (73) im Alter von 16 Jahren

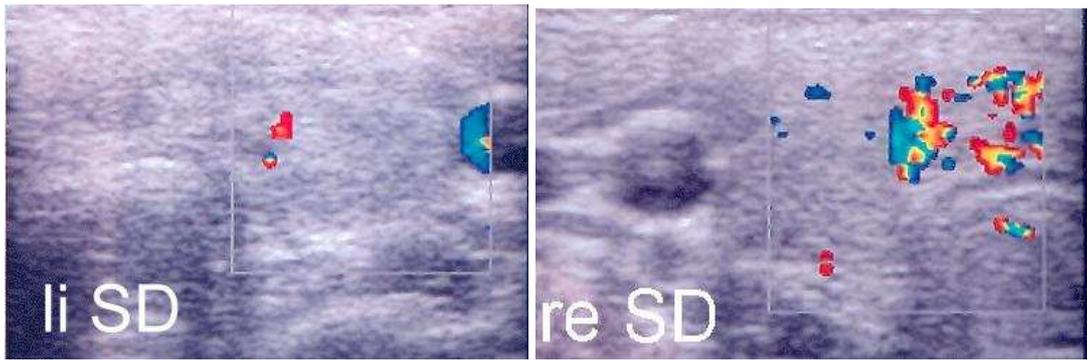


Abbildung 3.12.2 Schilddrüse, im Alter von fast 17 Jahren

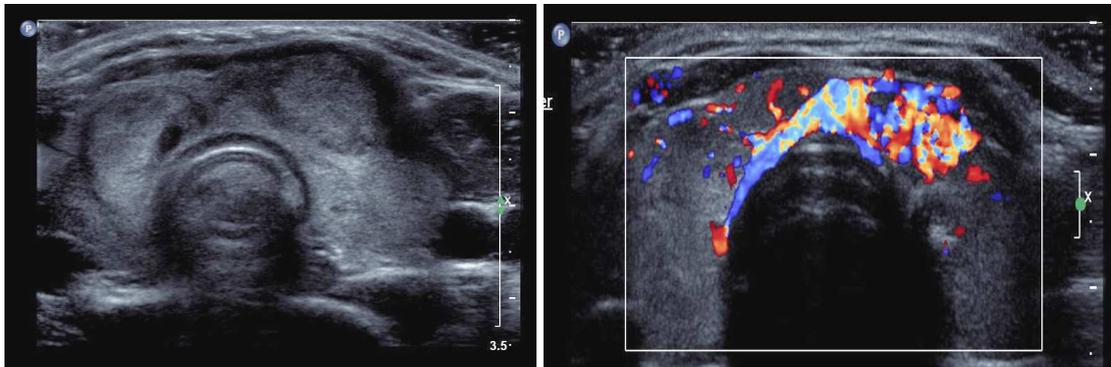


Abbildung 3.12.3 Schilddrüse, im Alter von 18 Jahren unmittelbar vor der Resektion

## Kapitel 4

### Diskussion

Die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto ist gegenwärtig die häufigste Ursache einer erworbenen Hypothyreose im Kindes- und Jugendalter. Nach Einführung der Jodprophylaxe 1983 auf dem Gebiet der damaligen DDR und der seit 1988 verbreiteten Jodierung von Speisesalz ist die jodmangelbedingte Schilddrüsenunterfunktion weitgehend eliminiert. Der damit verbundene Rückgang der Jodmangelstruma hat dazu geführt, dass bei Kindern und Jugendlichen die Schilddrüsendysautonomie mit Knotenbildung nahezu vollständig verschwunden ist. Die Jodversorgung entspricht nach WHO-Statistik und Erhebungen des Robert-Koch-Institutes einer niedrig normalen Jodzufuhr (27, 67). Auch die Messungen der Jodausscheidung zeigt eine zu Skandinavien vergleichbare Jodversorgung, wo natürliche Voraussetzungen zu einer verbesserten Jodversorgung führen. Während in Deutschland eiszeitbedingte Jodauswaschung der Böden vorherrscht, sind in Ländern mit anderen geologischen Voraussetzungen ernährungsbedingt Jodmangelkrankheiten wie Struma, Hypothyreose sowie Schilddrüsendysautonomie sehr selten. Obwohl die hier vorgelegten Zahlen eine Zunahme der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto und damit verbundenen Hypothyreose und Schilddrüsenknoten nahe legen, bleibt die Ätiologie der Erkrankung unklar. In der vorliegenden retrospektiven Datenerhebung soll zunächst die Altersverteilung, das klinische Bild sowie Labor- und Sonographiebefunde beschrieben werden. Die in der Literatur vorliegenden Daten zur Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto im Kindes- und Jugendalter beruhen überwiegend auf multizentrischen Studien. Bei der Interpretation der Daten sind die verbesserte Diagnostik und Jodversorgung ebenso wie der erhebliche Geburtenrückgang, die veränderten Ernährungsgewohnheiten oder die Zunahme von Autoimmunerkrankungen zu berücksichtigen.

## **4.1 Methodik**

Bei der Befunderhebung der Schilddrüsenparameter wurde in zwei Stoffwechselphasen unterteilt, der euthyreoten und der hypothyreoten Stoffwechsella-ge, wie die Tabelle 7 im Anhang zeigt.

Die biochemisch nachweisbaren, hyperthyreoten Stoffwechsella-ge wurden der Gruppe der euthyreoten Stoffwechsella-ge zugeordnet, da eine hyperthyreote Stoffwechsella-ge nur vorübergehend zu Beginn des Krankheitsprozesses und nur für kurze Zeit auftritt und dann in eine euthyreote Phase übergeht. Erst später geht sie letztendlich in eine hypothyreote Stoffwechselphase über. Die hyperthyreote Stoffwechsella-ge entsteht durch die entzündliche Zerstörung der Schilddrüsenfollikel und Freisetzung präformierter Hormone und zusätzlich durch die Produktion TSH-stimulierender Immunglobuline (10, 25, 35).

Begleiterkrankungen, die häufig mit einer Autoimmunthyreoiditis assoziiert sind (Tabelle 9 im Anhang), wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da nur Patienten der endokrinologischen Ambulanz in diese Arbeit aufgenommen wurden. Patienten mit Diabetes mellitus, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Ullrich-Turner-Syndrom oder rheumatischen Erkrankungen wurden in die Datenerhebung nicht einbezogen. Es ist anzunehmen, dass die Anzahl an Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto noch höher liegt als die Zahl der in dieser Untersuchung erfassten Patienten, da zum Beispiel beim Ullrich-Turner-Syndrom die Häufigkeit an einer Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto zu erkranken bei ca. 30-50% liegt (9).

## **4.2 Patientenkollektiv**

Die Tabelle 4.2.1 zeigt vergleichende Literaturangaben zu Alter und Geschlechtsverteilung von Kindern und Jugendlichen mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto.

Tabelle 4.2.1 Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto:  
Geschlechtsverteilung und Alter

Autor	Verhältnis Mädchen : Jungen	Mittelwert Alter der Patienten (Jahre)	Anzahl untersuchter Patienten	Jahr der Untersuchung
Eigene Untersuchung	6,5 : 1	12,1 ± 2,9	142	1985 – 2007
Rallison et al. (50)	2,1 : 1	(11 bis 18 Jahre)	53	1965 - 1968
Zois et al. (80)	2,2 : 1	(12 bis 18 Jahre)	29	2001
Radetti et al. (49)	2,7 : 1	(< 18 Jahre)	160	2004 – 2005
de Vries et al. (13)	4,2 : 1	11,8 ± 3,5	114	1987 – 2003
Svensson et al. (66)	4,3 : 1	(6,1 bis 17,7 Jahre)	90	1987 – 2004
Dötsch et al. (18)	4,9 : 1	11,1 ± 3,3	130	1985 – 1999
Inoue et al. (28)	6,5 : 1	(6 bis 18 Jahre)	30	1972 - 1975
Zak et al. (78)	9 : 1	12,3 ± 2,3	100	1999 – 2004
Roth et al. (58)	9,2 : 1	11,6 ± 2,8	61	1989 – 1996
Jaruratanasirikul et al. (29)	14,3 : 1	12,4 ± 1,7	46	1993 – 1995
Niimi et al. (48)	kein Junge	(6 bis 18 Jahre)	19	1976

In allen Untersuchungen war der Anteil Mädchen höher als der der Jungen, was damit begründet wird, dass bei weiblichen Personen ein höherer Immunglobulinspiegel, eine größere Antikörperreaktion auf Antigene und eine höhere Inzidenz für Autoimmunerkrankungen besteht (21).

Die Erstdiagnose der 142 Patienten wurde bei 128 Patienten in der endokrinologischen Sprechstunde der Universitätskinderklinik Magdeburg gestellt. Dieser hohe Anteil ist durch die langjährige Zusammenarbeit der Kinder- und Hausärzte mit der Universitätskinderklinik begründet. Kinder mit entsprechender Symptomatik werden in ein Zentrum mit endokrinologischer Spezialisierung überwiesen. Lediglich 14 Kinder waren schon diagnostiziert und wurden aufgrund eines Wohnortwechsels betreut oder vom Hausarzt zur fachlichen Mitbetreuung überwiesen.

Da Magdeburg für den nördlichen und mittleren Teil Sachsen-Anhalts das nächstgelegene Zentrum mit endokrinologischer Spezialisierung für Kinder ist, sind Patienten aus diesem Einzugsgebiet erfasst worden, wie in der Grafik 3.1.2 dargestellt wird.

Patienten aus dem Süden von Sachsen-Anhalt wurden in Magdeburg nicht vorgestellt und somit in dieser Auswertung nicht erfasst. Der Grund dafür dürfte sein, dass im Süden Sachsen-Anhalts die Nähe zur Universitätsklinik Halle oder Leipzig gegeben ist.

### **4.3 Leitsymptome**

Völlig symptomfrei und ohne Struma oder Knoten waren ein Drittel der Patienten (31,0%). Klinische Symptome außer Struma oder Knoten traten ebenfalls nur bei etwa einem Drittel der Patienten (36,8%) auf.

Die Struma ist das dominierende klinische Symptom. 43,0% der Patienten hatten klinisch eine Struma. Es zeigt sich jedoch, dass die klinische Angabe einer Struma häufig fehlt, obwohl die Sonographie ein vergrößertes Schilddrüsenvolumen ausweist. Bei Roth et al. (58) zeigte sich sogar ein Anteil von 90% mit einer Struma bei 61 untersuchten Patienten, bei de Vries et al. (13) mit 77,2% bei 114 Patienten. Auch Rallison et al. (50) zeigte schon 1975 einen Anteil von 85%. Ähnliche Werte wie in der vorliegenden Untersuchung zeigten sich bei Beier et al. (5) mit 42,5%.

Alle anderen in Tabelle 3.2.1 dargestellten Symptome sind seltener. Ein wegweisendes Symptom ist nicht erkennbar. Das spiegelt sich auch in den Untersuchungen von Roth et al. (58) und Beier et al. (5) wieder.

#### 4.4 Schilddrüsenfunktion

Bei Diagnosestellung wiesen 61,3% Patienten eine hypothyreote Stoffwechsellaage und 37,3% Patienten eine euthyreote Stoffwechsellaage auf. Bei 1,4% der Patienten war keine Einteilung möglich.

Tabelle 4.4.1 zeigt eine vergleichende Aufstellung zwischen den Ergebnissen in dieser Untersuchung und denen anderer Studien.

Tabelle 4.4.1 Angaben zur Schilddrüsenfunktion bei Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto im Kindes- und Jugendalter

Studie	euthyreote Stoffwechsellaage (%)	hypothyreote Stoffwechsellaage (%)	Gesamtzahl n
eigene Untersuchung	37,3	61,3	142
de Vries et al. (13)	21		114
Roth et al. (58)	48		61
Mäenpää et al. (43)	52		46
Segni et al. (62)	52	48	55
Doeker et al. (16)		44	34
Beier et al. (5)	56,2	43,8	73
Jaruratanasirikul et al. (29)	60,9		46
Zak et al. (78)	63		100
Radetti et al. (49)	65,6		160

Der hohe Anteil an Patienten in hypothyreoter Stoffwechsellaage mit teilweise extremen Laborwerten von TSH und fT4 ist, wie auch das Fehlen von Leitsymptomen, ein überraschender Befund.

Ein möglicher Grund für den hohen Anteil an Patienten in hypothyreoter Stoffwechsellaage kann darin bestehen, dass Hausärzte eher Patienten mit Zeichen einer Hypothyreose überweisen und Patienten in euthyreoter Stoffwechsellaage und ohne Symptome möglicherweise nicht identifizieren und dementsprechend nicht zur Weiterbehandlung überweisen.

Der Mittelwert des TSH in euthyreoter Phase in dieser Untersuchung ist vergleichbar mit anderen Untersuchungen, welche in Tabelle 4.4.2 dargestellt sind. Ebenso wird der Mittelwert für das TSH in hypothyreoter Phase aus anderen Studien mit den eigenen Ergebnissen in Tabelle 4.4.2 verglichen.

Tabelle 4.4.2 Vergleich der Mittelwerte von TSH in euthyreoter und hypothyreoter Stoffwechsellaage

Studie	TSH (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) (mU/l)	
	euthyreot	hypothyreot
eigene Untersuchung	2,30 $\pm$ 1,14	81,14 $\pm$ 240,95
Zak et al. (78)	2,41 $\pm$ 1	35,3 $\pm$ 14,8
Jarutaranasirikul et al. (29)	2,05 $\pm$ 0,82	48,3 $\pm$ 10,6 *
de Vries et al. (13)	2,0 $\pm$ 0,96	64,0 $\pm$ 54,8
Sklar et al. (63)	3,0 $\pm$ 0,4	131 $\pm$ 45 **
Rother et al. (59)	-	236,6 $\pm$ 325,3

\* nur Patienten mit erniedrigtem fT4 und TSH größer 25 mU/l

\*\* nur Patienten mit erniedrigtem T4 und TSH größer 7 mU/l

Die Patienten mit hypothyreoter Phase bei Diagnosestellung waren im Mittel mit 11,4  $\pm$  2,9 Jahren signifikant jünger als die Patienten mit euthyreoter Phase mit 13,3  $\pm$  2,6 Jahren. Auch andere Untersuchungen stützen dieses Ergebnis. So waren bei Sklar et al. (63) die Patienten in hypothyreoter Phase 12,6  $\pm$  0,8 Jahre alt, in euthyreoter Phase 13,3  $\pm$  0,9 Jahre. Bei Radetti et al. (49) waren die euthyreoten Patienten mit 10,2  $\pm$  4,6 Jahren deutlich jünger als in den oben genannten Studien. Allerdings waren auch hier die Patienten mit erhöhtem TSH mit 8,9  $\pm$  3,6 Jahren deutlich jünger.

Diese Beobachtung wird auch dadurch gestützt, dass die Patienten in präpubertärer Phase mit 40,0% auch klinisch symptomatisch waren und somit eher diagnostiziert wurden, während die Patienten in pubertärer und postpubertärer Phase nur bei 27,8%, bzw. 23,3% klinisch symptomatisch waren.

Dass ein Fünftel der euthyreoten Patienten (22,6%) klinische Symptome aufwiesen, kann daran liegen, dass im Krankheitsverlauf häufiger ein Wechsel der biochemischen Stoffwechsellaage auftreten kann und auch hypothyreote Patienten im Kindesalter einen spontanen Verlauf hin zu einer euthyreoten Stoffwechsellaage aufweisen können (43, 50).

## 4.5 Pubertätsstadien

Bei Diagnosestellung waren 31,7% der Patienten im präpubertären, 38,0% im pubertären und 30,3% im postpubertären Stadium. Doeker et al. (16) fanden ähnliche Werte mit 35,3%, 44,1% bzw. 20,6% Patienten im präpubertären, pubertären bzw. postpubertären Stadium, oder de Vries et al. (13) mit 28,0%, 36% und 36%.

Eine länger bestehende Hypothyreose kann zur verzögerten Pubertätsentwicklung führen (16). In dieser Untersuchung war zu sehen, dass der Anteil der Patienten in hypothyreoter Stoffwechsellage umso höher war, je jünger die Patienten waren. In der präpubertären Phase waren 77,8% hypothyreot, in der Pubertät 59,2%, postpubertär 46,5%. Dabei mussten lediglich 4 Patienten (8,9%) in der präpubertären Phase aufgrund fehlender Angaben anhand des Alters nach Largo und Prader (17) eingestuft werden. Davon waren 3 Patienten in hypothyreoter Stoffwechsellage und unter 10 Jahren alt. In der pubertären Phase erfolgte dies aufgrund fehlender Angaben bei 31 Patienten (57,4%), davon waren 14 Patienten in hypothyreoter Stoffwechsellage. 8 dieser 14 Patienten waren jünger als 13 Jahre, 6 Patienten (5 Jungen und 1 Mädchen) waren im Alter zwischen 13 und 16 Jahren.

In der postpubertären Phase erfolgte die Einstufung aufgrund fehlender Angaben bei 3 Patienten (7,0%), davon war kein Patient in hypothyreoter Stoffwechsellage.

Euthyreote Patienten wurden häufiger in der Pubertät oder in der postpubertären Phase diagnostiziert. Eine Ursache dafür kann sein, dass mit Einführung der Jugendgesundheitsuntersuchung im Jahr 1998 (54) vom Hausarzt mehr als vorher üblich jugendliche Patienten im Alter zwischen 13 und 15 Jahren gezielt untersucht wurden. Das Augenmerk wird seitdem unter anderem auf Entwicklungsstörungen gelegt, wobei somit auch die Schilddrüse eine Rolle spielt.

## 4.6 Körpergröße und Gewicht

Eine lange bestehende Hypothyreose kann zu einer Verzögerung des Wachstums (55) führen. Berücksichtigt man die zielgrößenkorrigierte Größe kleiner -2,0 SDS, war dies bei den Patienten in dieser Untersuchung nur bei 6 von 142 der Fall.

Die Tabelle 4.6.1 listet einen Vergleich anderer Studien mit unserer Untersuchung in Bezug auf Körpergröße und BMI auf.

Tab. 4.6.1 Studienvergleich auxiologischer Parameter

Studie	Körpergröße	Körpergewicht	BMI	Zielgrößen-Mittelwert
eigene Untersuchung	0,05 ± 1,25 SDS (Median 0,20; Spannweite -3,45 bis +2,41)	0,53 ± 1,15 SDS (Median 0,57; Spannweite -2,06 bis +2,91)	0,61 ± 1,15 SDS (Median 0,51; Spannweite -1,95 bis +2,94)	-0,22 ± 0,90 SDS (Median -0,20; Spannweite -2,73 bis 1,46)
de Vries et al. (13)	0,05 ± 1,45 SDS			
Dötsch et al. (18)	0,5 ± 1,3 SDS (Median 0,6; Spannweite -4,2 bis +3,6)		0,3 ± 1,3 SDS (Median 0,2; Spannweite -4,3 bis +4,2)	
Radetti et al. (49)	0,3 ± 1,3 SDS* 0,3 ± 1,1 SDS**		1,5 ± 4,9 SDS* 1,0 ± 1,9 SDS**	
Inoue et al. (28)	Spannweite von -1,0 bis +1,6 SD		Spannweite von -2,0 bis +1,8 SD	

\* Patienten in euthyreoter Stoffwechsellaage

\*\* Patienten mit erhöhtem TSH, aber noch unterhalb von 100% über dem normalen Referenzbereich

Zur zielgrößenkorrigierten Größe fanden sich in der Literatur keine Angaben. Die Berücksichtigung der zielgrößenkorrigierten Größe ist jedoch notwendig, da ein Patient mit kleiner Größe auch einen familiären Kleinwuchs als häufigste Differentialdiagnose aufweisen kann.

Die zielgrößenkorrigierte Größe in hypothyreoter Stoffwechsellaage lag bei  $0,21 \pm 1,25$  SDS (Median 0,44; Spannweite -3,83 bis 2,10), in euthyreoter Stoffwechsellaage bei  $0,41 \pm 1,28$  SDS (Median 0,45; Spannweite -3,14 bis 2,27). Wie oben genannt waren insgesamt nur 6 Patienten mit einer zielgrößenkorrigierten Größe von kleiner -2,0 SDS auffällig und nur 4 Patienten waren in hypothyreoter Stoffwechsellaage.

Da mit Erreichen der Menarche die Patientinnen weitgehend die Erwachsenengröße erreicht haben, sind für die Beurteilung der Wachstumsstörung nur die 66 Patienten im präpubertären Stadium und der Pubertät entscheidend. 50 (75,8%) der 66 Patienten hatten eine Hypothyreose, aber nur 6,1% der Patienten hatten eine

zielgrößenkorrigierte Größe von kleiner -2,0 SDS und damit eine Wachstumsstörung. Andere Untersuchungen weisen ähnliche Ergebnisse aus, wie Tabelle 4.6.1 aufzeigt. Daher ist zu vermuten, dass die Hypothyreose und eine damit möglicherweise verbundene Wachstumsverzögerung in den meisten Fällen erst kurz vor der Diagnosestellung auftrat. Andernfalls ist ein Aufholwachstum unter Thyroxin-Therapie nach einer länger bestehenden Wachstumsstörung (52) zu erwarten.

Auffallend ist, dass in dieser Untersuchung bei den Patienten mit einem TSH-Wert größer 140 mU/l nach einem bis eineinhalb Jahren bei 5 von 6 Patienten, die einen SDS-Wert im Zielgrößenbereich hatten, aber nicht auffällig bezüglich des Wachstums waren, ein Aufholwachstum zu verzeichnen war. Bei niedrigeren TSH-Werten konnte diese Feststellung so nicht getroffen werden. Somit liegt nicht nur bei den 6 Patienten mit einem zielgrößenkorrigierten SDS-Wert von kleiner -2,0, sondern auch bei den oben genannten 5 Patienten mit einem TSH-Wert größer 140 mU/l eine Wachstumsstörung vor. Eine Folgeuntersuchung dieser retrospektiven Analyse wird dieser Beobachtung nachgehen.

Der vergleichsweise geringe Anteil von Patienten mit einem BMI größer 2,0 SDS (11,3% bei Hypothyreose) weist daraufhin, dass ein vergleichbares Spektrum wie in der Durchschnittsbevölkerung besteht (39, 74). Die Hypothyreose ist sowohl bei normalem Gewicht als auch bei Übergewicht gleich häufig. Daher ist die Hypothyreose selten Ursache von Übergewicht im Kindesalter (13). Häufig werden Laborbefunde so interpretiert und eine Thyroxintherapie eingeleitet, um das Symptom Übergewicht zu behandeln. Eine Ernährungsberatung ist hier angezeigt, um eventuelle Ursachen einer Fehlernährung ermitteln und anschließend Änderungen in der Ernährung einleiten zu können. Bei der Betrachtung nach einem bis 1,5 Jahren nach Behandlungsbeginn war bei Patienten mit einem hohen TSH allerdings eine Reduktion des BMI festzustellen. Da die Verlaufsbeobachtung nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, wurden die Auswirkungen einer Thyroxintherapie auf das Körpergewicht nicht beurteilt. Eine Folgearbeit sollte den Verlauf einer Behandlung auch in Bezug auf den BMI beleuchten.

## 4.7 Sonographie

Die Sonographie ist eines der wichtigsten Hilfsmittel für die Diagnosestellung. Dies spiegelt sich auch in unserer Untersuchung wider. Hier waren bei Diagnosestellung bei 94,4% der untersuchten Patienten typische Merkmale im Sinne einer Autoimmunthyreoiditis zu sehen (73) und im Verlauf hatten alle Patienten eine typische Sonographie. Das spiegelt sich auch in anderen Studien in ähnlich hoher Zahl zwischen 68% und 100% (5, 16, 30, 58, 78, 80) wider.

Das Schilddrüsenvolumen hat sich aufgrund verbesserter Jodversorgung in den letzten Jahren verringert (38). In unserer Untersuchung wurden bei 83,2% der Patienten vergrößerte Schilddrüsenvolumina sonographisch gemessen, aber nur bei 43,0% klinisch festgestellt. Dies zeigt, dass die Sonographie unverzichtbar zur Diagnosestellung ist.

Ein Grund für die deutlich geringere Zahl klinisch festgestellter Strumen im Vergleich zur sonographisch gemessenen könnte darin liegen, dass die Untersuchung retrospektiv durchgeführt wurde und daher die Dokumentation nicht vollständig war.

Der Mittelwert für die Schilddrüsenvolumina betrug  $14,9 \pm 7,9$  ml (Median 13,0; Spannweite 2,2 bis 44,0). In unserer Untersuchung hatten zudem nahezu alle präpubertären Patienten und in den Gruppen pubertär und postpubertär ein sehr hoher Prozentsatz an Patienten eine Struma.

Aber auch andere Untersuchungen zeigen ähnliche Ergebnisse, wobei aber nicht immer die gleichen Volumenreferenzbereiche herangezogen wurden (30, 66, 80). Vergleichbare Werte mit 82,4% vergrößerter Volumina fanden sich bei Doeker et al. (16), da hier die gleichen Referenzbereiche angenommen wurden. Roth et al. (58) zeigte immerhin noch 59% erhöhte Volumina, wobei hier Referenzbereiche angenommen wurden, die etwas höher lagen.

In Bezug auf die Stoffwechselfunktion war kein Unterschied der Schilddrüsenvolumina zwischen euthyreoter und hypothyreoter Stoffwechsellaage zu sehen. Auch hier waren jeweils die erhöhten Volumina deutlich vermehrt mit 84,6% bzw. 92,9% erhöhten Volumina in euthyreoter bzw. hypothyreoter Stoffwechsellaage. Das zeigt auch die Untersuchung von Dötsch et al. (18), die ebenfalls keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand.

#### 4.8 Schilddrüsenantikörper

Das Fehlen von Befunden für TPO-Ak oder TAK erklärt sich aus dem Umstand, dass für diese Analyse Routineblutentnahmen genutzt werden. Nach den geltenden kassenärztlichen Bestimmungen wird nur ein Parameter erstellt, wobei meist TPO-Ak und ausnahmsweise TAK untersucht werden. TRAK wird nur zur Differentialdiagnose zum Morbus Basedow bestimmt. War die Klinik schon wegweisend für eine Hashimoto-Thyreoiditis oder sprachen andere Kriterien wie Sonographie oder eine schon bekannte Erkrankung für eine Hashimoto-Thyreoiditis, so wurde kein TRAK bestimmt.

Von den 135 bei Diagnosestellung bestimmten TPO-Ak waren 123 Werte (91,1%) im pathologischen Bereich. Nahezu genau diesen Wert mit 91,2% fanden auch Doeker et al. (16) in ihrer Untersuchung an 34 Patienten. Auch bei Segni et al. (62) waren bei 90% von 20 Patienten, Beier et al (5) bei 93,2% und Roth et al. (58) bei 90% der Patienten die TPO-Ak erhöht. Ebenso fanden de Vries et al. (13) mit 85,7% oder Radetti et al. (49) mit nahezu 80% erhöhte TPO-Ak. Bei Zak et al. (78) waren lediglich bei 65% erhöhte TPO-Ak gefunden worden.

Von 94 bestimmten TAK-Werten waren 67 Werte (71,3%) im pathologischen Bereich. Ähnliche Werte zeigten sich bei de Vries et al. (13) mit 69,6%, bei Beier et al. (5) mit 80,8%, bei Doeker et al. (16) mit 64,7% und bei Radetti et al. (49) mit nahezu 60% erhöhten TAK-Werten. Roth et al. (58) und Segni et al. (62) fanden dagegen nur bei 25 % erhöhte TAK-Werte.

Es zeigt sich auch in dieser Untersuchung, dass die TPO-Ak häufiger pathologisch als die TAK ausfallen.

In der vorliegenden Untersuchung waren 3 TRAK-Werte im pathologischen Bereich. Erhöhte TRAK-Werte werden bei Erwachsenen mit zirka 10-20% angegeben (12). Angaben zu TRAK-Werten bei Kinder fanden sich nur in der Arbeit von Roth et al. (58), in der bei 2 Patienten erhöhte TRAK-Werte auffielen.

Patienten, bei denen TPO-Ak bestimmt werden konnten, waren zu 38,3% euthyreot und hatten einen Mittelwert für die TPO-Ak von  $1106 \pm 1565$  U/ml (Median 567;

Spannweite 1 bis 7378). Die hypothyreoten Patienten wiesen einen höheren Mittelwert für TPO-Ak von  $1899 \pm 2633$  U/ml auf (Median 1224; Spannweite 9 bis 16908) ( $p = 0,031$ ). Roth et al. (58) fanden ebenso bei den hypothyreoten Patienten bei Diagnosestellung häufiger erhöhte Werte für TPO-Ak als bei den euthyreoten Patienten. Zak et al. (78) hatten bei den hypothyreoten Patienten Werte für TPO-Ak von  $834 \pm 352$  uIU/ml gefunden und bei den euthyreoten Patienten Werte von  $135 \pm 53$  uIU/ml, wobei die Gruppe der hyperthyreoten Patienten extra aufgeführt war mit einem Mittelwert von  $667 \pm 302$  uIU/ml.

Bei den TAK-Werten ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie für die TPO-Ak-Werte. In der Literatur finden sich keine deutlichen Aussagen zu Abhängigkeiten zwischen TAK-Werten und der Schilddrüsenfunktionslage bei Kindern.

Erhöhte TRAK-Werte waren bei 3 Patienten (2,1%) eruiert worden, wobei 2 Patienten (1,4%) hypothyreot und 1 Patient euthyreot waren. Ein Nachweis von TRAK bei Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto bei Kindern zeigte sich in der Literatur auch bei Roth et al. (58). Die zwei gefundenen Patienten mit erhöhten TRAK-Werten befanden sich in einer hyperthyreoten Phase.

Man geht davon aus, dass bei etwa 5 bis 10 Prozent der erwachsenen Patienten mit chronischer Autoimmunthyreoiditis TRAK eine Rolle bei der Entstehung einer Hypothyreose spielt, indem die Aktivität des Thyreotropins gehemmt wird.

Ob erhöhte TRAK-Werte allerdings der alleinige Grund für die Entstehung der Hypothyreose sind, ist noch unklar (12). Bei Unsicherheit der Befundinterpretation mit erhöhten TRAK ist auch die Sonographie hinweisend, welche bei einem Morbus Basedow ein differentes Bild im Vergleich zur Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto bietet (73).

## **4.9 Therapie**

90 Patienten (63,4%) erhielten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Therapie mit L-Thyroxin. Von diesen 90 Patienten waren 44 Patienten (48,9%) in hypothyreoter Stoffwechsellaage. Dabei wiesen 22 (50,0%) dieser 44 Patienten eine latente Hypothyreose auf. Unter den 22 Patienten mit eindeutiger hypothyreoter Stoffwechsellaage waren 13 Patienten, bei denen innerhalb von sechs Monaten die Thyroxintherapie begonnen wurde, 7 Patienten, bei denen nach kurzfristiger

Kontrolle eine euthyreote Stoffwechsellage gefunden wurde und 2 Patienten, bei denen die weitere Betreuung in einer anderen Einrichtung erfolgte und somit kein Nachweis der vorgenommenen Therapie vorliegt.

Bei latenter Hypothyreose wurde keine L-Thyroxin-Therapie eingeleitet. Dies entspricht auch der Vorgehensweise anderer Autoren (29, 43, 45, 59). Die Reduktion einer Struma konnte nicht sicher durch die L-Thyroxin-Therapie in euthyreoter oder latenter hypothyreoter Stoffwechsellage beeinflusst werden (18, 59).

Einige Autoren wie Sklar et al. (63) favorisieren die Behandlung von latent hypothyreoten Patienten, da unter anderem ein erhöhter TSH-Spiegel bei Erwachsenen mit einem erhöhten LDL-Cholesterin und erniedrigten HDL-Cholesterin-Spiegeln assoziiert sein kann (45). Ob dies bei Kindern der Fall ist, ist bisher noch unklar.

Einig ist man sich, dass die Patienten weiter in Kontrolle bleiben sollten, um den Verlauf überwachen und eine manifeste Hypothyreose schneller erkennen zu können.

#### **4.10 Häufigkeitszunahme der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto**

Seit 1995 war ein deutlicher Anstieg an Neuerkrankungen zu sehen. Bei Betrachtung der Neuerkrankungsrate in Bezug auf den Geburtsjahrgang war seit dem Jahr 1987 eine deutliche Zunahme zu sehen. Auch andere Autoren in Deutschland (16, 58) beobachteten eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit. Dabei wurden in etwa ähnliche Zeiträume des Beginns der Zunahme der Erkrankungshäufigkeit festgestellt wie in dieser vorliegenden Arbeit.

Zak et al. (78) zeigen dagegen eine Abnahme der Neuerkrankungsrate in Polen von 1999 bis 2004. Sie begründen die anfänglich hohe Rate mit einer seit 1997 eingeführten Jodierung des Speisesalzes in Polen und einem konsekutiv möglichen Aufflammen der Neuerkrankung mit anschließender Abnahme. Auch eine mögliche Verteilung der Patienten in andere Zentren wurde diskutiert. So berichtet die Arbeit von Zak et al. (78) von einer Zunahme der Neuerkrankung in der Großregion von Lodz von 1997 bis 2001.

Die Arbeit von Zois et al. (80) von 2003 aus Griechenland zeigt ebenfalls eine deutliche Zunahme der Erkrankung im Vergleich zu Daten sieben Jahre zuvor. Hier

wird ebenfalls darauf geschlossen, dass die bessere Jodversorgung der Population diese Zunahme ausgelöst hat.

In der ehemaligen DDR wurde seit 1983 ein Programm zur besseren Jodversorgung eingeleitet. Am 30.5.1988 wurde die Jodierung des Speisesalzes aus der Diätversorgung in die Zusatzstoff-Zulassungsverordnung überführt. Seitdem wurde der Einsatz in Großküchen und bei der Herstellung von Lebensmitteln und Fertiggerichten möglich (7, 8).

Zimmermann et al. (79) dagegen sieht keinen Zusammenhang zwischen einer ausreichenden Jodversorgung und einer höheren Rate an Autoimmunthyreoididen. Allerdings erfolgte dessen Untersuchung erst 1 Jahr nach Einführung einer verbesserten Jodversorgung.

Die Arbeiten von Kahaly et al. (31, 32) bei Erwachsenen zeigen, dass es ein Risiko für eine jodinduzierte Autoimmunthyreopathie gibt. Delange und Lecomte (14) beschreiben mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen Jodsupplementierung und Induktion einer Autoimmunthyreoiditis herstellen. Demgegenüber verweisen Sie aber auch auf Studien, die zwar einen Anstieg von TPO-Ak durch Jodsupplementierung herstellen, aber keinen Zusammenhang zu erhöhtem Auftreten der Autoimmunthyreoiditis zeigen.

Weitere systematische Studien müssen durchgeführt werden, um diese Fragestellung zu klären.

Ein Zusammenhang zwischen dem Reaktorunfall in Tschernobyl am 26. April 1986 mit dem Ausfall von radioaktivem Jod 131 und einer Zunahme der Autoimmunthyreoididen wird ebenfalls immer wieder diskutiert.

Eine Übersicht an radioaktivem Niederschlag zum Zeitpunkt des Unfalls im Gebiet des heutigen Sachsen-Anhalt zeigen die Abbildungen 1 bis 3 im Anhang (2, 37). Sie verdeutlichen, dass auch dieses Gebiet vom radioaktiven Niederschlag betroffen war. Der Anstieg an Neuerkrankungen in dieser Untersuchung beginnt mit dem Geburtsjahr 1986 und ist am größten bei den Patienten mit dem Geburtsjahr 1989, was somit in einem zeitlichen Zusammenhang zum Reaktorunfall am 26. April 1986 stehen kann.

Die Studie von Lukács et al. (41) zeigt einen signifikanten Anstieg der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto nach dem Reaktorunfall.

Eheman et al. (20) und Agate et al. (1) zeigen auf, dass nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, dass ein Zusammenhang zwischen radioaktiver Jodzufuhr und Autoimmunthyreoiditis besteht. Allerdings verweisen sie darauf, dass ein Zusammenhang zwischen radioaktiver Jodzufuhr und der Erhöhung der TPO-Ak besteht, welche wiederum ein starker Vorhersagewert für die Entstehung einer Autoimmunthyreoiditis sind. Auch andere Studien konnten keinen klaren Zusammenhang erbringen (70, 72). Weitere Studien werden daher notwendig sein, um im weiteren Beobachtungszeitraum einen Zusammenhang zwischen radioaktiver Jodzufuhr, dem Reaktorunfall und der Häufung der Autoimmunthyreoiditis zu untersuchen.

#### **4.11 Falldarstellung**

Die Beobachtung der dargestellten Patientin E.M. zeigt die Notwendigkeit der langfristigen sonographischen Kontrolle der Autoimmunthyreoiditis. Unter der jahrelangen Kontrolle veränderte sich das Texturbild der Schilddrüse. In einem Zeitraum von ca. 11 Jahren (zwischen dem 7. und 17. Lebensjahr) kam es zur Knotenbildung. Der sonographische Verdacht auf eine maligne Transformation wurde durch Schilddrüsenoperationen und entsprechender histologischer Beurteilung bestätigt.

Dieser Fall stellt zudem dar, dass Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto regelmäßig nachkontrolliert werden müssen, da sich ein Risiko für eine maligne Entartung ergibt (11, 47). Eine Prävalenz für eine Karzinomentstehung bei bestehender Autoimmunthyreoiditis beträgt ca. 3% im Kindesalter (11). Die Prognose für das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist relativ gut, hängt aber auch z.B. vom Ausbreitungsstadium oder von Metastasen ab, die bei ca. 25% der Kinder mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom zu finden waren. Eine frühzeitige Erkennung bleibt also sehr wichtig (53). Diese Informationen sind für die Beratung der Patienten und Eltern wichtig.

## 5. Zusammenfassung

Im Zeitraum vom 15.07.1985 bis zum 30.11.2007 wurden 142 Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto in der endokrinologischen Ambulanz der Kinderklinik an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg betreut. Die Akten dieser Patienten wurden retrospektiv beurteilt und Anamnese, Befunde zur körperlichen Entwicklung, Schilddrüsenhormone, Antikörper und Sonographie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ausgewertet.

Die Erkrankung trat mit einem Verhältnis Mädchen zu Jungen von 6,5 : 1 auf. Das mittlere Alter lag bei  $12,1 \pm 2,9$  Jahren. Die Struma, die bei 43,0% der Patienten eruiert wurde, ist das dominierende klinische Symptom. Andere Symptome waren eher unspezifisch.

Ein sonographischer Befund mit für die Erkrankung typischen Texturveränderungen lag bei 94,4% bei Diagnosestellung vor und entwickelte sich im Verlauf bei den anderen Patienten. Bei 83,2% wurde eine vergrößerte Schilddrüse gemessen. Insgesamt lag das mittlere Volumen bei  $14,9 \pm 7,9$  ml.

Zu 61,3% bestand bei Diagnosestellung eine hypothyreote Stoffwechsellage. Die Patienten waren mit  $11,4 \pm 2,9$  Jahren signifikant jünger ( $p < 0,001$ ), als die Patienten in euthyreoter Stoffwechsellage ( $13,3 \pm 2,6$  Jahre). 31,7% der Patienten waren im präpubertären Stadium, 38,0% im pubertären Stadium und 30,3% im postpubertären Stadium.

Zu 91,1% lagen die TPO-Ak und zu 71,3% die TAK im pathologischen Bereich. Die TPO-Ak lagen in hypothyreoter Stoffwechsellage signifikant ( $p = 0,031$ ) höher als in euthyreoter Stoffwechsellage. Bei den TAK zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer hypothyreoten und einer euthyreoten Stoffwechsellage ( $p = 0,473$ ).

Die Körpergröße lag bei  $0,05 \pm 1,25$  SDS. Nur 6 Patienten hatten einen zielgrößenkorrigierten SDS-Größenwert kleiner -2,0. Ein Kleinwuchs war nur bei 6,1% präpubertär und pubertär diagnostizierten Kindern nachzuweisen.

Der BMI lag bei  $0,61 \pm 1,15$  SDS. Ein Zusammenhang von Übergewicht und Hypothyreose ist bei unserer hypothyreoten Patientengruppe nicht nachzuweisen.

Seit 1985 hat die Diagnosehäufigkeit deutlich zugenommen. Seit 2001 gab es im Mittel 14 Neuerkrankungen pro Jahr. Am häufigsten war der Geburtsjahrgang von 1989 vertreten. Ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungszunahme und dem Reaktorunfall in Tschernobyl im April 1986 als auch zu der besseren Jodversorgung seit 1988 im Einzugsgebiet der Patientengruppe erscheint möglich.

## 6. Anhang

Tabelle 1: Referenzbereiche des Labors des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie der Otto-von-Guericke-Universität

Gültig ab	TSH (mU/l)	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)
Labor Universität			
Juni 1992,	0,1–4,0	58-142	9-24,5
August 1993, 20.09.1995			
01.10.1997	0,1 – 4,2	60-174	11,8-24,6
01.01.1999	1-6J: 0,85-6,50 7-12 J: 0,28-4,30 >12J: 0,27-4,20	1-6J: 118-194 7-12J: 97-175 13-17J: 82-172 >17J: 66-181	1-6J: 12,1-22,0 7-12J: 13,9-22,1 13-17J: 13,6-23,2 Erw.: 12,0-22,0
01.01.2003,	1-6J: 0,85-6,50	1-6J: 118-194	1-6J: 12,1-22,0
30.06.2007	7-12J: 0,28-4,30 >12J: 0,27-4,20	7-12J: 97-175 13-17J: 82-171 >17J: 66-181	7-12J: 13,9-22,1 13-17J: 13,6-23,2 Erw.: 12,0-22,0
Thomas 2000 (68)			
	0,4-4,0	1-7J: 68-158 7-13J: 77-143 13-18J: 63-138	1-7J: 12-22 7-13J: 12-22 13-18J: 12-23

Tabelle 2: Referenzbereiche des Labors des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie der Otto-von-Guericke-Universität

Gültig ab	T3 (nmol/l)		fT3 (pmol/l)	
Labor Universität				
Juni 1992,	0,9-2,9			
August 1993,				
20.09.1995			5,4-9,3	
01.10.1997	1,3-3,1		4,0-7,8	
01.01.1999	1-6J:	1,3-6,1	2,8-7,1	
	7-12J:	1,2-4,5		
	13-16J:	1,8-4,0		
	Erw.:	1,3-3,1		
01.01.2003	1-6J:	1,3-6,1	1-6J:	3,8-8,2
und ab	7-12J:	1,2-4,5	7-12J:	3,8-8,6
30.06.2007	13-17J:	1,8-4,0	13-17J:	3,7-7,7
	>17J:	1,3-3,1	>17J:	2,8-7,1
Thomas 2000 (68)				
	1-7J:	1,8-3,1	1-7J:	5,2-10,2
	7-13J:	1,7-3,1	7-13J:	6,2-9,5
	13-18J:	1,5-2,8	13-18J:	5,2-8,6

Tabelle 3: 6 Patienten mit zielgrößenkorrigierter Größe kleiner -2,0 SDS

	TPO-Ak (U/ml)	TAK (U/ml)
Mittelwert ±	689 ± 1290	373 ± 607
Standardabweichung		
Median	132	29
Spannweite	9 – 3300	0 – 1412
	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten
> 100 U/ml	4	2
< 100 U/ml und oberhalb Referenzbereich	1	0
Unterhalb Referenzbereich	1	3
nicht bestimmt	0	1

Tabelle 4: Patienten mit BMI größer + 2,0 SDS

Stoffwechsellage	Anzahl Patienten	TPO-Ak Mittelwert ± Standardabweichung (U/ml)	TPO-Ak Median (U/ml)	TPO-Ak Spannweite (U/ml)
euthyreot	5	(n=5) 1339 ± 1206	995	11 – 2638
hypothyreot	9	(n=8) 2576 ± 3636	1097	228 - 11010

Tabelle 5: Mittelwerte von auxiologischen Werten in Bezug zum Pubertätsstadium

	präpubertär (n=45) MW ± SD (Median; Spannweite)	pubertär (n=54) MW ± SD (Median; Spannweite)	postpubertär (n=43) MW ± SD (Median; Spannweite)
BMI-SDS (-2,0 bis + 2,0)	(n=37) 0,4 ± 0,9 (0,5; -1,2 bis + 1,9)	(n=32) -0,1 ± 1,0 (0,0; -2,0 bis + 1,7)	(n=34) 0,6 ± 0,9 (0,7; -1,8 bis +2,0)
zielgrößenkorrigierte Größe (ZGK) SDS	(n=32) 0,4 ± 0,9 (0,6; -1,4 bis +1,7)	(n=25) 0,3 ± 0,7 (0,1; -1,4 bis + 1,5)	(n=29) 0,5 ± 0,9 (0,6; -1,3 bis +2,0)
BMI-SDS	n=4 BMI-SDS > +2,0 n=4 kein Wert	n=5 BMI-SDS > +2,0 n=17 kein Wert	n=5 BMI-SDS > +2,0 n=4 kein Wert
zielgrößenkorrigierte Größe (ZGK) SDS	n=1 ZGK-SDS > +2,0 n=4 ZGK-SDS < -2,0 n=8 kein Wert	n=2 ZGK-SDS > +2,0 n=27 kein Wert	n=2 ZGK-SDS > +2,0 n=2 ZGK-SDS < -2,0 n=10 kein Wert

Tabelle 6: Alter der Patienten mit und ohne Struma (p = 0,103)

Alter (Jahren)	Struma (n=61)	keine Struma (n=79 plus 2 Patienten mit Knoten)
Mittelwert ± Standardabweichung	11,5 ± 2,9	12,6 ± 2,9
Median	11,5	13,0
Spannweite	4,6 bis 17,0	6,5 bis 17,6

Tabelle 7: Definition der Schilddrüsenfunktion in dieser Arbeit

<b>euthyreote Stoffwechsellage</b>	TSH, T3, fT3, T4, fT4 im altersentsprechenden Normbereich
Untergruppen:	
hyperthyreote Stoffwechsellage	TSH unterhalb altersentsprechendem Normbereich und T3, fT3, T4 oder fT4 oberhalb altersentsprechendem Normbereich
latent hyperthyreote Stoffwechsellage	TSH unterhalb altersentsprechendem Normbereich und T3, fT3, T4 oder fT4 innerhalb altersentsprechendem Normbereich
<b>hypothyreote Stoffwechsellage</b>	TSH > 10 mU/l, oder TSH oberhalb altersentsprechendem Normbereich und T3, fT3, T4 oder fT4 unterhalb altersentsprechendem Normbereich
Untergruppe:	
latent hypothyreote Stoffwechsellage	TSH oberhalb altersentsprechendem Normbereich und < 10 mU/l, T4 oder fT4 innerhalb altersentsprechendem Normbereich, T3 oder fT3 oberhalb altersentsprechendem Normbereich

Tabelle 8: Alter der Patienten bezogen auf das Pubertätsstadium

Pubertätsstadium	Mittelwert ± Standardabweichung (Median, Spannweite)
präpubertär	9,1 ± 2,1 Jahre (9,1; 4,6 bis 16,1)*
pubertär	12,6 ± 1,8 Jahren (12,4; 9,3 bis 16,0)
postpubertär	14,7 ± 1,6 Jahre (14,6; 11,7 bis 17,6)

\* = bei einem Patienten im Alter von 16,1 Jahren wurde ein Hodenvolumen von 2 ml beidseits bei Diagnosestellung ausgemessen und wurde daher der Gruppe der präpubertären Patienten zugeordnet

Tabelle 9: assoziierte Erkrankungen bei Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto

- Diabetes mellitus	- rheumatische Erkrankungen
- Urtikaria	- Lupus erythematodes
- Alopecia areata	- perniziöse Anämie
- Vitiligo	- Morbus Addison
- Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	- Sarkoidose
- Zöliakie	- mucocutane Candidiasis
- Myasthenia gravis	- Pemphigoid
- Sicca-Syndrom	- Morbus Down
	- Turner-Syndrom

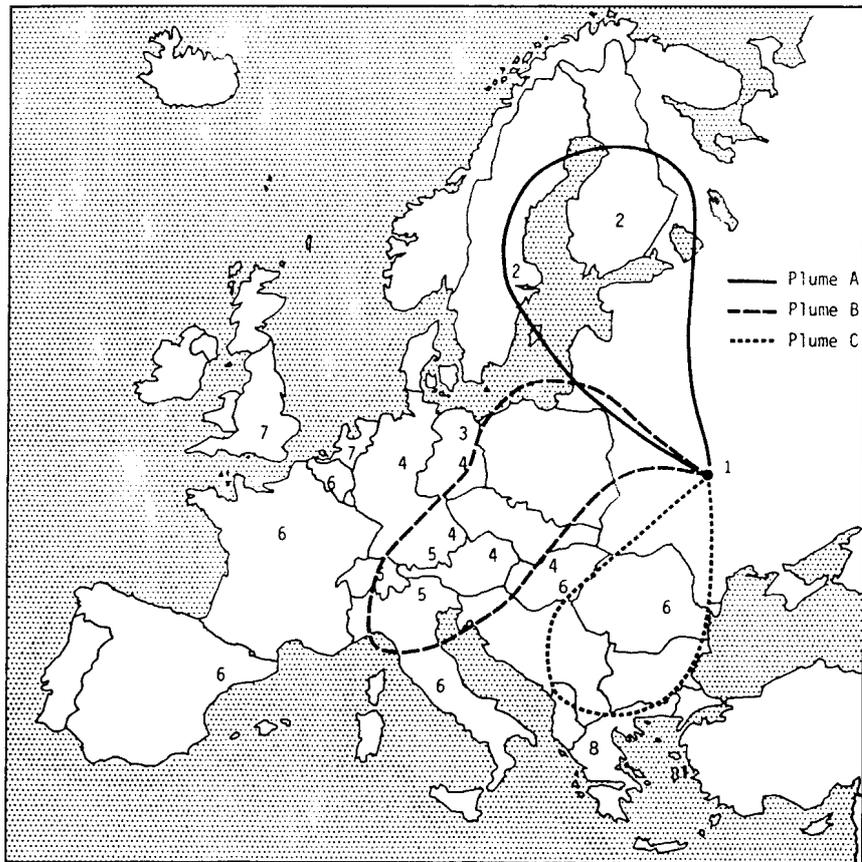


Fig. 2. Descriptive plume behaviour and reported initial arrival times of detectable activity in air. Plumes A, B, and C correspond to air mass movements originating from Chernobyl on 26 April, 27–28 April, and 29–30 April, respectively. The numbers 1 to 8 indicate initial arrival times: 1 (26 April), 2 (27 April), 3 (28 April), 4 (29 April), 5 (30 April), 6 (1 May), 7 (2 May), 8 (3 May). (OECD Nuclear Energy Agency, 1987).

Abbildung 1: Ausbreitung der radioaktiven Wolke, aus Artikel (37)

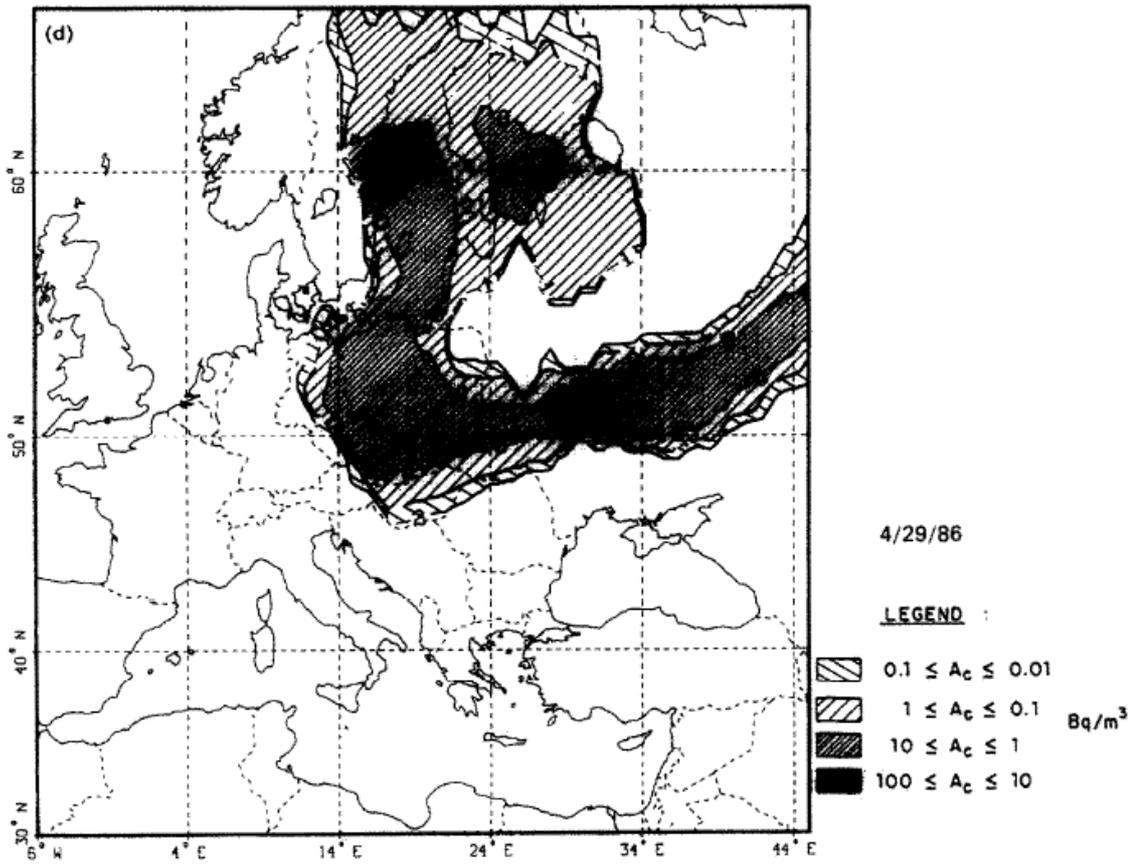


Fig. 3(c-d).

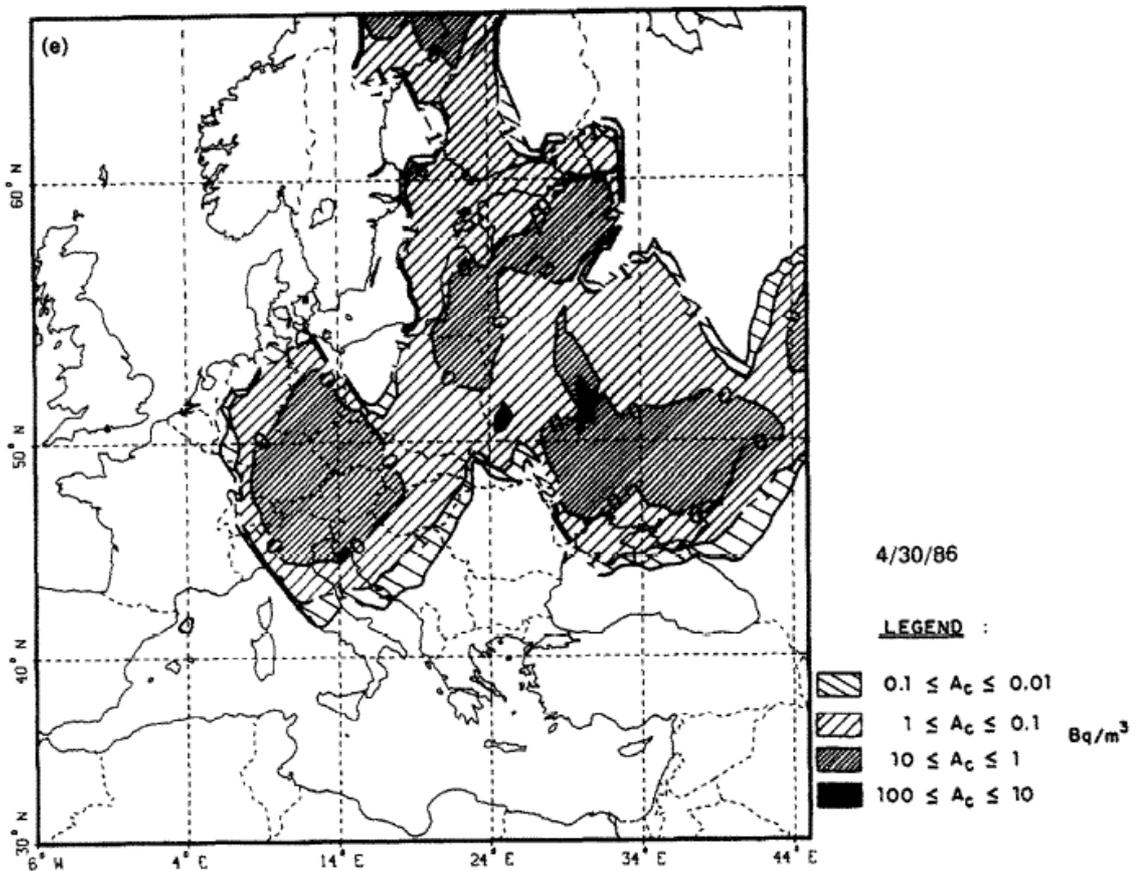


Abbildung 2 und 3: gemessene Radioaktivität, zu Artikel (2)

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Agate L., Mariotti S., Elisei R., Mossa P., Pacini F., Molinaro E., Grasso L., Masserini L., Mokhort T., Vorontsova T., Arynchyn A., Tronko M.D., Tsyb A., Feldt-Rasmussen U., Juul A., Pinchera A.: Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab*; 93 (7), 2729-2736 (2008)
- (2) Albergel A., Martin D., Strauss B., Gros J.-M.: The chernobyl accident: Modelling of dispersion over europe of the radioactive plume and comparison with air activity measurements. *Atmos Environ*; 22 (11), 2431-2444 (1988)
- (3) Amino N., Hagen S.R., Yamada N., Refetoff S. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell hemagglutination technique: Its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol*, 5 (2), 115-125 (1976)
- (4) Andersson M., Berg G., Eggertsen R., Filipsson H., Gramatkovski E., Hansson M., Hulthén L., Milakovic M., Nyström E.: Adequate iodine nutrition in Sweden: a cross-sectional national study of urinary iodine concentration in school-age children. *Eur J Clin Nutr*; Sep. 10. (2008) online publication
- (5) Beier C., Völkl T.M.K., Simm D., Kuwert T., Dötsch J., Dörr H.G.: Klinik der Autoimmunthyreopathie Typ Hashimoto im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatr Prax*; 68, 65 – 71 (2006)
- (6) Bertelsen J.B., Hegedüs L.: Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid*; 4, 327-331 (1994)
- (7) BGB Teil I: Verordnung zur Änderung der Nährwertkennzeichnungsverordnung vom 30.5.1988.
- (8) BGB Teil I, Nr. 28: Verordnung zur Änderung der Vorschriften über iodiertes Speisesalz vom 19.6.1989.
- (9) Brämwig J.H.: Das Ullrich-Turner-Syndrom; Diagnostik – Therapie – Forschung. 1. Auflage. UNI-MED Verlag AG Bremen 2002

- (10) Braverman L.E.: Contemporary Endocrinology. Diseases of the thyroid. Humana Press, Totowa, New Jersey 1997
- (11) Corrias A., Cassio A., Weber G., Mussa A., Wasniewska M., Rapa A., Gastaldi R., Einaudi S., Baronio F., Vigone M.C., Messina M.F., Bal M., Bona G., de Sanctis C.; Study Group for Thyroid Diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED): Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. Arch Pediatr Adolesc Med; 162 (6), 526-531 (2008)
- (12) Dayan C.M., Daniels G.H.: Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med; 335, 99-107 (1996)
- (13) de Vries L., Bulvik S., Phillip M.: Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. Arch Dis Child; 94 (1), 33-37 (2009)
- (14) Delange F, Lecomte P.: Iodine supplementation: benefits outweigh risks. Drug Saf; 22 (2), 89-95 (2000)
- (15) Derwahl K.-M.: Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse; UNI-MED-Verlag Bremen 2006
- (16) Doeker B, Reinehr T, Andler W.: Die Autoimmunthyreoiditis bei Kindern und Jugendlichen: Klinische und biochemische Befunde bei 34 Patienten. Klin Pädiatr; 212 (3), 103-107 (2000)
- (17) Dörr H.G., Mohnike K., Kiess W.: Kapitel 31 Endokrinologie, in Speer Ch. P., Gahr M.: Pädiatrie, 2., vollständig neubearbeitete Auflage, Mit 679 Abbildungen und 410 Tabellen. pp 895-950. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005
- (18) Dötsch J., Hau M., Heidemann P., Rabl W., Tietze H.U., Dörr H.G.: Verlauf, Therapie und Komorbidität bei Autoimmunthyreoiditis im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd; 151, 528-531 (2003)
- (19) Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A.: Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. Eur J Endocrinol; 148 (4), 389-393 (2003)

- (20) Ehemann CR, Garbe P, Tuttle RM.: Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation. *Thyroid*; 13 (5), 453-464 (2003)
- (21) Gaillard R.C., Spinedi E.: Sex- and stress-steroids interactions and the immune system: evidence for a neuroendocrine-immunological sexual dimorphism. *Domest Anim Endocrinol*; 15 (5), 345-352 (1998)
- (22) Gärtner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W., Krebs B., Angstwurm M.W.: Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*; 87 (4), 1687-1691 (2002)
- (23) Giordano C., Stassi G., Maria R., Todaro M., Richiusa P., Papoff G., Ruberti G., Bagnasco M., Testi R., Galluzzo A.: Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*; 275, 960 (1997)
- (24) Hashimoto H.: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*; 97, 219-248 (1912)
- (25) Horn A., Vosberg H., Wagner H.: Schilddrüse konkret. Rationelle Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen (2. neubearbeitete Auflage). Thieme Verlag, Stuttgart 1999
- (26) [http://www.statistik.sachsen-anhalt.de/Internet/Home/Daten\\_und\\_Fakten/1/12/126/12612/Jaehrliche\\_Bevoelkerungsentwicklung\\_seit\\_dem\\_3\\_10\\_1990\\_.html](http://www.statistik.sachsen-anhalt.de/Internet/Home/Daten_und_Fakten/1/12/126/12612/Jaehrliche_Bevoelkerungsentwicklung_seit_dem_3_10_1990_.html)
- (27) [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine\\_deficiency/9789241593960/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/9789241593960/en/index.html)
- (28) Inoue M., Taketani N., Sato T., Nakajima H.: High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn*; 22 (6), 483-488 (1975)
- (29) Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Khuntigij P., Sriplung H.: The clinical course of Hashimoto's Thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Ped Endocrinol Metab*; 14, 177-184 (2001)

- (30) Kabelitz M., Liesenkötter K.P., Stach B., Willgerodt H., Stäblein W., Singendonk W., Jäger-Roman E., Litzembörger H., Ehnert B., Grüters A.: The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur J Endocrinol*; 148 (3), 301-307 (2003)
- (31) Kahaly G.J., Dienes H.P. Beyer J., Hommel G.: Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*; 82 (12), 4049-4053 (1997)
- (32) Kahaly G.J., Dienes H.P. Beyer J., Hommel G.: Iodide induced thyroid autoimmunity in patients with endemic goiter: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*; 139, 290-297 (1998)
- (33) Klingmüller V., Otten A., Bödeker R.H.: Sonographisch gemessene Schilddrüsen volumina bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd*; 139 (12), 826-831 (1991)
- (34) Klintschar M., Immel U.-D., Kehlen A., Schwaiger P., Mustafa T., Mannweiler S., Regauer S., Kleiber M., Hoang-Vu C.: Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis: a quantitative approach. *Eur J Endocrinol*; 154, 237-241 (2006)
- (35) Koch C.A., Sarlis N.J.: The spectrum of thyroid diseases in childhood and its evolution during transition to adulthood: Natural history, diagnosis, differential diagnosis and management. *J. Endocrinol. Invest.*; 24, 659-675 (2001)
- (36) Kromeyer-Hauschild K., Wabitsch M., Kunze D., Geller F., Geiß H.C., Hesse V., von Hippel A., Jaeger U., Johnsen D., Korte W., Menner K., Müller G., Müller J.M., Niemann-Pilatus A., Remer T., Schaefer F., Wittchen H.-U., Zabransky S., Zellner K., Ziegler A., Hebebrand J.: Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*; 149, 807-818 (2001)
- (37) Levi H.W.: Radioactive Deposition in Europe after the Chernobyl accident and its long-term consequences. *Ecol Res*; 6, 201-216 (1991)
- (38) Liesenkötter K.P., Kiebler A., Stach B., Willgerodt H., Grüters A.: Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 105 Suppl 4, 46-50 (1997)

- (39) Lissau I., Overpeck M.D., Ruan W.J., Due P., Holstein B.E., Hediger M.L.; Health Behaviour in School-aged Children Obesity Working Group: Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 158, 27–33 (2004)
- (40) Loy M., Cianchetti M.E., Cardia F., Melis A., Boi F., Mariotti S.: Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound*; 32 (3), 136-140 (2004)
- (41) Lukács GL, Szakáll S, Kozma I, Györy F, Balázs G.: Veränderungen der epidemiologischen Parameter von SD-Erkrankungen in Ostungarn zehn Jahre nach Tschernobyl. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*; 114, 375-377 (1997)
- (42) Luley C.: Laborkatolog, Otto-von-Guericke-Universität, Universitätsklinikum. Stand: 30.06.2007, 01.01.2003, 01.01.1999, 01.10.1997, 20.09.1995, August 1993, Juni 1992
- (43) Mäenpää J., Raatikka M., Räsänen J., Taskinen E., Wager O.: Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr*; 107, 898-904 (1985)
- (44) Meng W.: Schilddrüsenerkrankungen, 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag München 2002
- (45) Moore D.C.: Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 150 (3), 293-297 (1996)
- (46) Mosteller R.D.: Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*; 317 (17), 1098 (1987)
- (47) Niedziela M.: Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*; 13, 427–453 (2006)
- (48) Niimi H., Sasaki N., Matsumoto S., Kadomura T., Nakamura Y.: Epidemiological study on the incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood (author's transl). *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*; 52 (10), 1040-1045 (1976)

- (49) Radetti G., Gottardi E., Bona G., Corrias A., Salardi S., Loche S., Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED): The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*; 149 (6), 827-832 (2006)
- (50) Rallison M.L., Dobyns B.M., Keating F.R., Rall J.E., Tyler F.H.: Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr*; 86 (5), 675-682 (1975)
- (51) Rallison M.L., Dobyns B.M., Meikle A.W., Bishop M., Lyon J.L., Stevens W.: Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med*; 91 (4), 363-370 (1991)
- (52) Ranke M.B., Schwarze C.P., Mohnike K., von Mühlendahl K.E., Keller E., Willgerodt H., Kiess W.: Catch-up growth after childhood-onset substitution in primary hypothyroidism: is it a guide towards optimal growth hormone treatment in idiopathic growth hormone deficiency ? *Horm Res*; 50, 264-270 (1998)
- (53) Reiners Ch.: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. 2. Auflage. UNI-MED Verlag AG Bremen 2006
- (54) Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Jugendgesundheitsuntersuchung. *BAnz.* Nr. 16, 26. Januar 1999
- (55) Rivkees S.A., Bode H.H., Crawford J.D.: Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med*; 318, 599-602 (1988)
- (56) Roitt I.M., Doniach D., Campell P.N., Hudson R.V.: Auto-antibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goiter). *Lancet*; 268 (6947), 820-821 (1956)
- (57) Rose N.R., Witebsky E.: Studies on organ specificity: V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol*; 76 (6), 417-427 (1956)
- (58) Roth C., Scorteia M., Stubbe P., Ruschenburg M., Zappel H., Becker W., Lakomek M.: Autoimmune thyreoiditis in childhood – epidemiology, clinical and laboratory findings in 61 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 105, 66-69 (1997)

- (59) Rother K.I., Zimmermann D., Schwenk W.F.: Effect of thyroid hormone treatment on thyromegaly in children and adolescents with Hashimoto disease. *J Pediatr*; 124 (4), 599-601 (1994)
- (60) Rust D.W., Bianchi D.W.: Microchimersim in endocrine pathology. *Endocr Pathol*; 20, 11-16 (2009)
- (61) Schiemann U., Avenhaus W., Konturek J.W., Gellner R., Hengst K., Gross M.: Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Med Sci Monit*; 9 (4), MT 49-53 (2003)
- (62) Segni M., Wood, J., Pucarelli I., Toscano V., Toscano R., Pasquino A.M.: Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 14 Suppl 5, 1271-1275 (2001)
- (63) Sklar C.A., Qazi R., David R.: Juvenile autoimmune thyroiditis. Hormonal status at presentation and after long-term follow-up. *Am J Dis Child*; 140 (9), 877-880 (1986)
- (64) Spelsberg F., Negele T., Ritter M.M.: Die Schilddrüse, in *Klinik und Praxis*; Johann Ambrosius Barth Verlag Heidelberg 2000
- (65) Stassi G., Todaro M., Bucchieri F., Stoppacciaro A., Farina F., Zummo G., Testi R., De Maria R.: Fas/Fas ligand-driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis. *J Immunol*; 162, 263-267 (1999)
- (66) Svensson J., Ericsson U.B., Nilsson P., Olsson C., Jonsson B., Lindberg B., Ivarsson S.A.: Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*; 91 (5), 1729-1734 (2006)
- (67) Thamm M., Ellert U., Thierfelder W., Liesenkötter K.-P., Völzke H.: Jodversorgung in Deutschland. Ergebnisse des Jodmonitorings im Kinder und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt*, Band 50, Heft 5/6, Mai/Juni, 744-750 (2007)
- (68) Thomas L.: Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. erweiterte Auflage 2000. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH Frankfurt/Main 2000

- (69) Tomer Y., Davies T.: Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev*; 14, 107-121 (1993)
- (70) Tronko M.D., Brenner A.V., Olijnyk V.A., Robbins J., Epstein O.V., McConnell R.J., Bogdanova T.I., Fink D.J., Likhtarev I.A., Lubin J.H., Markov V.V., Bouville A.C., Terekhova G.M., Zablotska L.B., Shpak V.M., Brill A.B., Tereshchenko V.P., Masnyk I.J., Ron E., Hatch M., Howe G.R.: Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab*; 91 (11), 4344-4351 (2006)
- (71) Turker O., Kumanlioglu K., Karapolat I., Dogan I.: Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol*; 190 (1), 151-156 (2006)
- (72) Vermiglio F., Castagna M.G., Volnova E., Presti V.P.L., Moleti M., Violi M.A., Artemisia A., Trimarchi F.: Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid*; 9 (8), 781-786 (1999)
- (73) von Rohden L., Pöttsch S., Mohnike K.: *Mikrosonographie der Schilddrüse im Kindesalter*. Hans Marseille Verlag GmbH München 2007
- (74) Wabitsch M., Kunze D.: *Adipositas im Kindes- und Jugendalter, Basisinformationen und Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Prävention*. *Monatsschr Kinderheilkd*; 149, 805-806 (2001)
- (75) Wang S.Y., Tung Y.C., Tsai W.Y., Lee J.S., Hsiao P.H.: Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr*; 165 (7), 481-483 (2006)
- (76) Wass J.A.H., Shalet S.M.: *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, pp 392-414; Oxford University Press 2002
- (77) Weetman A.P., McGregor A.M.: Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev*; 15 (6), 788-830 (1994)
- (78) Zak T., Noczýnska A., Wasikowa R., Zaleska-Dorobisz U., Golenko A.: Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland *Hormones*; 4 (1), 45-48 (2005)

- (79) Zimmermann M.B., Moretti D., Chaouki N., Torresani T.: Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does provoke thyroid autoimmunity: a one-year prospective trial in northern morocco. *Thyroid*; 13(2), 199-203 (2003)
- (80) Zois C., Stavrou I., Kalogera C., Svarna E., Dimoliatis I., Seferiadis K., Tsatsoulis A.: High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid*; 13(5), 485-489 (2003)

## **8. Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto im Kindesalter - klinische und biochemische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose bei 142 Patienten aus einem Zentrum**

aus der Universitätskinderklinik (Direktor Prof. Dr. med. G. Jorch) des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R.

mit Unterstützung durch PD Dr. med. K. Mohnike

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 18.08.2009

Ralf Böttger

## 9. Danksagung

Für die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen danke ich dem Direktor der Universitäts-Kinderklinik der Otto-von-Guericke-Universität, Herrn Prof. Dr. med. G. Jorch und meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. K. Mohnike.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. K. Mohnike, der mich bei der Konzeption und Durchführung der Arbeit sowie der Erstellung der Dissertationsschrift betreute und mir in allen fachlichen Fragen stets zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus auch bei allen Mitarbeitern der Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik für ihre unkomplizierte Hilfe bei fachlichen und organisatorischen Problemen.

Ganz besonderen Dank möchte ich speziell auch meiner Frau und meinen drei Kindern aussprechen, die mich geduldig unterstützt haben, Zeit für diese Dissertationsschrift zu finden.

## 10. Lebenslauf

Name: Ralf Böttger  
Geburtsdatum: 23.03.1974  
Geburtsort: Annaberg-Buchholz  
Familie: verheiratet, 3 Kinder

### Schul- und Berufsausbildung

1980 - 1984 Grundschule in Dresden / Sachs. , Grundschule in Wört / Baden-W.  
1984 - 1993 Gymnasium in Dinkelsbühl / Bay., Gymnasium in Schweinfurt/Bay.,  
Gymnasium in Ingolstadt / Bay., Abschluß: Allgemeine  
Hochschulreife  
1994 - 1997 Ausbildung zum Kinderkrankenschwester in Fürth / Bay. ,  
Abschluß: Kinderkrankenschwester  
1993 - 1994 Grundwehrdienst, Ingolstadt / Bay.

### Hochschulbildung

ab 10/1997 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg  
2000 Ärztliche Vorprüfung  
2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Berufliche Tätigkeit

15.06.2004 – Arzt im Praktikum an der Kinderklinik der Otto-von-Guericke-  
01.10.2004 Universität  
seit 01.10.2004 Assistenzarzt an der Kinderklinik der Otto-von-Guericke-  
Universität  
Magdeburg, den 18.08.2009

Ralf Böttger