

**DIAGNOSTIK UND THERAPIE VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN MIT
BESPRECHUNG DER EINZELNEN METHODEN:
LABOR, SONOGRAPHIE, SZINTIGRAPHIE, FEINNADELPUNKTION**

Nuklearmedizin umfasst die Diagnostik und Therapie mit offenen Radionukliden. Der Organismus kann radioaktive Isotope von natürlich vorkommenden Elementen nicht unterscheiden und verstoffwechselt diese ebenso. Nach Verabreichung von radioaktiven Isotopen kann daher die räumliche Verteilung und der zeitliche Verlauf einzelner Substanzen mit einer Gammakamera dargestellt werden. So können Stoffwechselfvorgänge sichtbar gemacht werden.

Die wichtigste Anwendung nuklearmedizinischer Methoden war lange Zeit die Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Von Nuklearmedizinern wird heute in Österreich das gesamte Spektrum der Diagnostik und konservativen Therapie der Schilddrüsenerkrankungen abgedeckt.

Da die Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen den grössten Teil der täglichen Routinetätigkeit an nuklearmedizinischen Abteilungen ausmacht, soll dieser Teil der Vorlesung daher einen kurzen Überblick über Erkrankungen der Schilddrüse und die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten liefern.

PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Die Schilddrüse ist eine endokrine Drüse, die im Hals knapp unterhalb des Kehlkopfs vor der Luftröhre liegt. Sie produziert die beiden Schilddrüsenhormone T₄ (Thyroxin) und T₃ (Trijodthyronin) und steuert deren Abgabe ins Blut. Eine zentrale Rolle bei der Bildung der Schilddrüsenhormone spielt das Spurenelement Jod.

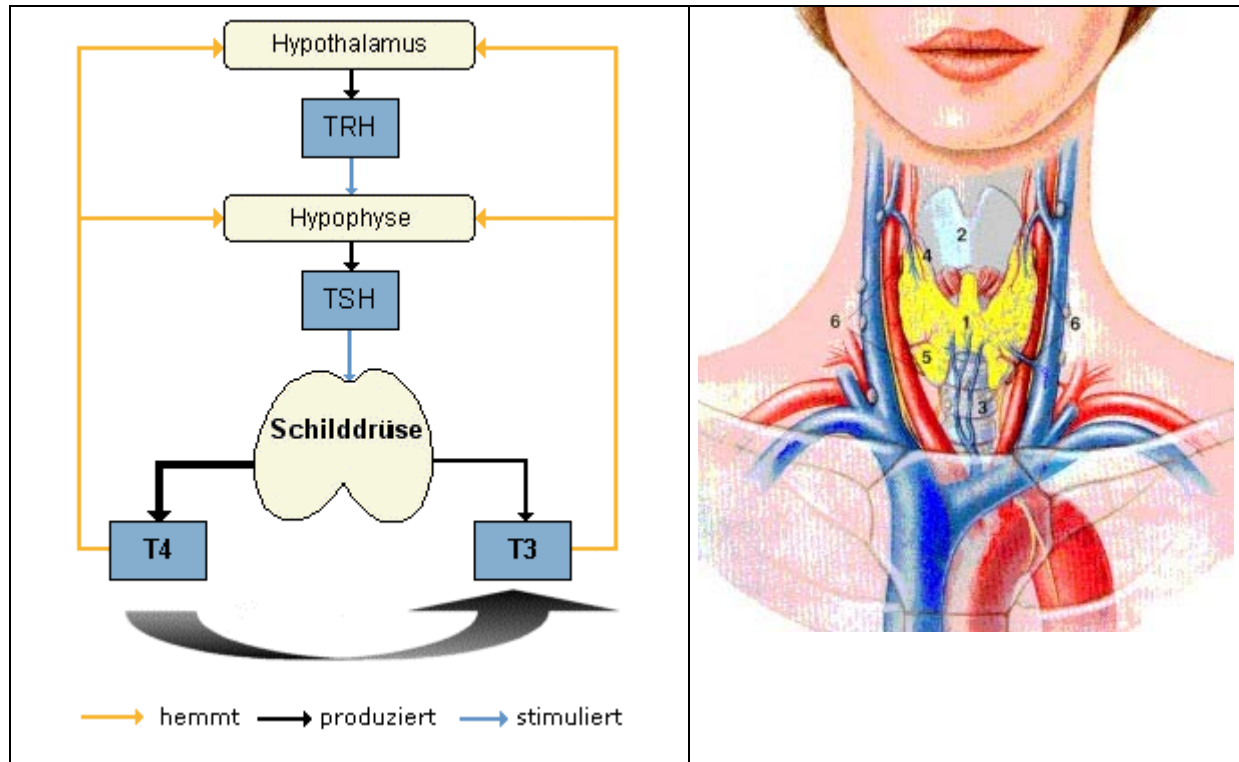
Steuerung der Schilddrüsenhormone durch das TSH:

Die Freisetzung der Schilddrüsenhormone unterliegt einem speziellen Regelkreis: Die Hirnanhangdrüse (Hypophyse) im Gehirn produziert das TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon), das die Freisetzung von T₃ und T₄ aus der Schilddrüse bewirkt.

Umgekehrt hemmen zu hohe Spiegel an Schilddrüsenhormonen die Freisetzung von TSH.

Bei einer Schilddrüsenüberfunktion ist das TSH daher vermindert, bei einer Schilddrüsenunterfunktion ist das TSH erhöht.

Die Hypophyse selbst wird noch zusätzlich durch das TRH (Thyreotropin Releasing Hormon) gesteuert, das vom Hypothalamus (einem übergeordneten Hirnabschnitt) produziert wird.



Die Schilddrüsenhormone beeinflussen zahlreiche Stoffwechselforgänge. Wenn eine zu große Menge an Schilddrüsenhormonen ins Blut abgegeben wird, liegt eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) vor, ein zu niedriger Schilddrüsenhormonspiegel wird als Unterfunktion (Hypothyreose) bezeichnet. Vereinfacht gesagt läuft bei einer Schilddrüsenüberfunktion der Stoffwechsel „auf Hochtouren“, man ist sehr aktiv, nervös, hitzeempfindlich, nimmt Gewicht ab, hat einen schnelleren Herzschlag als gewöhnlich, schwitzt und fühlt sich zunehmend unwohl. Bei der Unterfunktion findet sich ein gegenteiliges Bild: Man ist träge, müde, kälteempfindlich, nimmt Gewicht zu und kann eine teigige Haut bekommen. Sowohl eine Überfunktion als auch eine Unterfunktion schädigen den Körper und müssen meist behandelt werden. Über- und Unterfunktion werden durch eine Blutabnahme festgestellt. Es ist wichtig zu wissen, dass die oben beschriebenen Symptome auch durch zahlreiche andere Krankheiten, bei denen die Schilddrüse nicht beteiligt ist

hervorgerufen werden können. Nicht jede Müdigkeit kann zum Beispiel auf die Schilddrüse zurückgeführt werden.

Wird eine Schilddrüsenüber- oder unterfunktion im Blut festgestellt, sollten die verschiedensten Schilddrüsenerkrankungen, die eine Über- oder Unterfunktion hervorrufen können, im Rahmen einer vollständigen Untersuchung der Schilddrüse abgeklärt werden.

Kropf:

Eine vergrößerte Schilddrüse wird als Kropf (Struma) bezeichnet. Ein Kropf kann mit einer Schilddrüsenüberfunktion oder manchmal auch mit einer Schilddrüsenunterfunktion einhergehen. Oft sind die Schilddrüsenblutwerte bei Patienten mit vergrößerter Schilddrüse aber normal. Verschiedene Schilddrüsenerkrankungen können einen Kropf verursachen.

Schilddrüsenknoten:

In einer vergrößerten (oder manchmal auch in einer normal großen) Schilddrüse können sich Knoten bilden. Diese sind meist harmlos, sollten jedoch regelmäßig im Ultraschall kontrolliert werden. Mit Hilfe einer Szintigraphie können Schilddrüsenknoten weiter charakterisiert werden: Manche Knoten produzieren eigenständig Schilddrüsenhormone (Autonomie), was zu einer Überfunktion führt. Diese sogenannten „heißen“ Knoten müssen meist behandelt werden. Manche Knoten bestehen aus nicht funktionierendem Schilddrüsenengewebe. Diese werden als „kalte“ Knoten bezeichnet und können bösartig werden. Patienten mit „kalten“ Knoten haben in der Regel normale Schilddrüsenblutwerte.

Schilddrüsenkrebs:

In seltenen Fällen kann ein Schilddrüsenknoten auch bösartige Krebszellen enthalten, auch aus diesem Grund sollte jeder Schilddrüsenknoten abgeklärt werden. Auch beim Schilddrüsenkrebs (Schilddrüsenkarzinom) finden sich in der Regel normale Schilddrüsenblutwerte.

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse:

o Chronische Immthyroiditis Hashimoto:

Es handelt sich bei dieser Erkrankung um eine sogenannte Autoimmunerkrankung. Das Immunsystem produziert "irrtümlich" Antikörper gegen Schilddrüsenzellstrukturen, die zu einer chronischen Entzündung der Schilddrüse führen. Die Erkrankung ist schmerzlos, führt

aber meist zu einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose), die behandelt werden muß. In vielen Fällen muß lebenslang Schilddrüsenhormon eingenommen werden.

o Morbus Basedow:

Auch der Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es aber zu einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) kommt. Bei dieser Erkrankung können sich die vom körpereigenen Immunsystem "irrtümlich" produzierten Antikörper nicht nur gegen die Schilddrüse richten, sondern auch andere Organe (in erster Linie die Augen) mitbeteiligt sein.

C-Zellen (Parafollikuläre Zellen):

Diese Zellen liegen mehr oder weniger zufällig in der Schilddrüse. Sie produzieren das Hormon Calcitonin. Erhöhte Calcitoninspiegel sind entweder durch eine Abbaustörung des Calcitonin (z.B. Nierenerkrankungen) oder durch Wucherungen der C-Cellen bedingt. Bei erhöhtem Calcitoninspiegel wird daher zum definitiven Nachweis einer Wucherung der C-Zellen das Calcitonin nach Stimulation mit Pentagstrin bestimmt („Pentagastrintest“).

DIAGNOSTISCHE METHODEN

Physikalische Untersuchung:

Durch das Abtasten (Palpieren) der Schilddrüse kann eine deutlich vergrößerte Schilddrüse erkannt werden und es können auch Knoten abgegrenzt werden.

Der Tastbefund gibt vor allem auch einen Eindruck über die Beschaffenheit eines Knotens: Man kann erkennen, ob dieser zum Beispiel verhärtet ist.

Das Abtasten des Halses gibt Hinweise auf vergrößerte Lymphknoten oder andere Abnormalitäten.

Das Augenmerk im Rahmen der klinisch-physikalischen Untersuchung richtet sich aber auch auf andere Organe, die bei einer Schilddrüsenenerkrankung mitbeteiligt sein könnten: Puls, Augen, oder die Haut vor dem Schienbein wird im Einzelfall - wenn notwendig - genau untersucht.

Hormonbestimmung

TSH:

Radioimmunassays der „1. Generation“ bis Ende der 80er Jahre: Nachweisgrenze bei 0.5-2 mU/l TSH. Es war nicht möglich, erniedrigte von normalen TSH Konzentrationen sicher abzugrenzen. Es wurde daher meist zusätzlich ein TRH Test (exogene Stimulation der TSH Freisetzung durch die Gabe von TRH) durchgeführt.

Assays der „2. und 3. Generation“: Immunometrische Verfahren (Sandwich-Technik: Erster Antikörper ist an eine feste Phase gebunden, er bindet das in der Probe vorhandene TSH. Quantitative Erfassung erfolgt anschliessend durch Bindung des zweiten, markierten Antikörpers). Neben den herkömmlichen radioaktiven Markierungen zunehmend nicht-radioaktive Markierungen (Enzym-Immunassay, Fluoreszenz-Immunassay, Luminiszenz-Immunassay). Assays der „2. bzw. 3. Generation“ haben eine untere Nachweisgrenze von 0.05-0.1 bzw. 0.005-0.01 mU/ml.

Funktionelle Sensitivität: Entspricht der Konzentration, die von einem Testverfahren mit einem Inter-Assay-Variationskoeffizienten von unter 20% bestimmt werden kann. Sie soll für TSH Tests unter 0.1 mU TSH/l Serum liegen.

TRH Test:

Bestimmung des TSH nach Stimulation mit TRH. Gabe nasal, oral, oder i.v.

Nur bei speziellen Problemfällen notwendig.

Schilddrüsenhormone:

Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 liegen im Serum zu 99% in proteingebundener Form vor. Nur die freien Schilddrüsenhormone sind biologisch aktiv.

Ein Schritt Verfahren (kompetitive Verfahren): Radioaktiv-, enzym-, fluoreszenz- oder luminiszenzmarkierte T3 oder T4 Derivate („Analog Tracer“) werden eingesetzt, die nur von exogen zugesetzten spezifischen Antikörpern, nicht aber von den Bindungsproteinen im Serum gebunden werden. Die freien Hormone konkurrieren in diesem Verfahren mit dem Analog Tracer.

Zwei Schritt Verfahren (nicht-kompetitive Verfahren): Im ersten Schritt werden die Schilddrüsenhormone von den Serumbindungsproteinen abgetrennt, etwa durch Bindung an

einen festgebundenen Antikörper oder durch Adsorption. In einem zweiten Schritt wird die Konzentration der extrahierten Hormone bestimmt.

Mögliche Beeinflussung der Testergebnisse durch eine ganze Reihe schilddrüsenunabhängiger Faktoren. Die Zuverlässigkeit wurde in den letzten Jahren deutlich verbessert.

Schilddrüsenautoantikörper:

TRAK (Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper), TPO-AK (Autoantikörper gegen Schilddrüsenperoxidase), Tg-AK (Antikörper gegen Thyreoglobulin)
Quantitative Verfahren (RIA, ELISA)

Molekulargenetische Diagnostik

Nur in spezialisierten Zentren

Ultraschall:

Der Ultraschall (Sonographie) der Schilddrüse ist eine schmerzlose Untersuchung, bei der, nachdem Gel auf den Hals aufgetragen worden ist, die Größe und Struktur der Schilddrüse beurteilt werden kann.

Prinzip: Ein piezoelektrischer Kristall wird angeregt und sendet hochfrequente Ultraschallwellen aus. Die vom Gewebe reflektierten Schallwellen werden aufgenommen. Die Zeitdifferenz zwischen dem ausgesandten Impuls und dem Echo-Impuls ist proportional der Tiefenlage einer reflektierten Schicht.

Es sind hochfrequente Schallköpfe (Frequenz mindestens 7.5 MHz notwendig), um die feinen, oberflächennahen Strukturen klar darzustellen. Mit der Farbdopplersonographie kann die Durchblutung der Schilddrüse evaluiert werden.

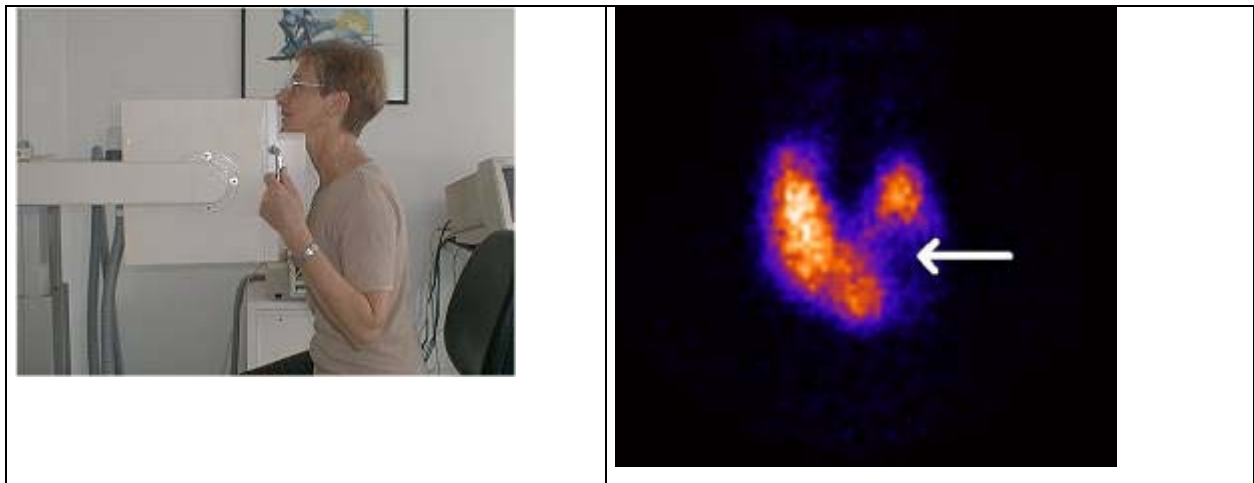
Die Schilddrüsenultraschallsonographie dient zur Erkennung von Knoten und der Beurteilung ihrer Größe und Abgrenzung; durch regelmäßige Ultraschallkontrollen kann auch ein eventuelles Größenwachstum von Knoten festgestellt werden.

Der geübte Untersucher kann mittels Ultraschall auch erkennen, ob die Schilddrüse von Entzündungszellen durchsetzt ist, wie das bei den Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse der Fall ist.

Szintigraphie:

Bei der Szintigraphie wird eine geringe Menge einer schwach radioaktiven Substanz in eine Vene gespritzt. Anschließend wird die Verteilung dieser Substanz in der Schilddrüse gemessen.

So kann festgestellt werden, ob Schilddrüsenknoten eigenständig zuviel Schilddrüsenhormon produzieren und den Körper schädigen ("heiße" Knoten), aus nicht funktionierenden Zellen bestehen und ein erhöhtes Entartungsrisiko haben ("kalte" Knoten), oder ob sie aus ganz normalem Gewebe bestehen und harmlos sind.



Szintigraphie mit Tc99m-Per technetat:

Ähnlich wie Jod wird auch Tc99m-Per technetat im Schilddrüsengewebe aufgenommen. Da diese Substanz stets verfügbar und günstigere physikalische Eigenschaften als die Jodisotope hat (physikalische Halbwertszeit 6 Stunden, Gammaenergie 140 keV, Elution aus einem Generator möglich, daher immer verfügbar), wird eine erste Szintigraphie in der Regel mit Tc99m-Per technetat durchgeführt.

Ablauf:

Injektion von 74 MBq Tc99m-Per technetat i. v.

20 min. nach Applikation planare statische Aufnahmen des Halses von ventral.

Uptake: Aufnahme der applizierten Substanz in der Schilddrüse in Prozent der insgesamt verabreichten Aktivität.

Szintigraphie mit Jod123:

Wird nur bei speziellen Fragestellungen durchgeführt, da die Aufnahme in die Schilddrüse spezifischer ist (ektopes Schilddrüsengewebe, Entwicklungsfehlbildungen der Schilddrüse bei Kindern)

Szintigraphie mit Jod-131

Das langlebige Isotop (8 Tage HWZ) hat neben 85% Betaanteil auch 15% Gammaanteil, es können bei Schilddrüsenkarzinompatienten 24-48 Stunden nach Applikation Ganzkörperszintigraphien angefertigt werden, um jodspeichernde Metastasen darzustellen.

Feinnadelpunktion:

Besteht der Verdacht, daß sich bösartiges Gewebe in der Schilddrüse befindet, wird eine feine Nadel durch die Haut in die Schilddrüse vorgeschoben, eine kleine Menge Gewebe entnommen und anschließend unter dem Mikroskop untersucht.

Die Feinnadelpunktion kann bei zahlreichen Organen angewendet werden, neben Brust, Lymphknoten, oder Lunge ist insbesondere die Schilddrüse aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit von außen für eine punktionszytologische Untersuchung sehr gut geeignet. Insbesondere in Jodmangelgebieten ist der Anteil an Patienten mit knotig umgeformten oder regressiv veränderten Schilddrüsen hoch. Fast alle dieser Veränderungen sind gutartig, und es müssen jene wenigen Patienten herausgefiltert werden, bei denen ein Karzinom vorliegt. Für diese Fragestellung hat die Feinnadelpunktion mit anschließender zytologischer Untersuchung einen sehr hohen Stellenwert, der Ausschluß von Malignität stellt auch die Hauptindikation für eine Feinnadelpunktion der Schilddrüse dar.

Untersuchungsablauf:

Nach Desinfektion der Haut wird eine feine Hohlnadel durch die Haut in die Schilddrüse vorgeschoben. Eine lokale Betäubung erübrigt sich, da die Nadel ja nur einmal eingestochen wird und für eine Betäubung ebenfalls ein Einstich notwendig wäre. Unter sonographischer Kontrolle wird die feine Nadel nun in jenen Teil der Schilddrüse vorgeschoben, der untersucht werden soll. Nachdem mittels Ultraschall kontrolliert wurde, ob die richtige Stelle erreicht ist, wird aus diesem Gebiet durch die Hohlnadel eine Probe aus Zellmaterial angesaugt. Nach Entfernen der Nadel genügt ein leichter Druck mit einem Wattetupfer auf die Punktionsstelle.

Anschliessend Ausstreichen des Punktates, ein fixierter und zwei unfixierte Objektträger werden zytologisch untersucht.

Voraussetzungen zur Feinnadelpunktion sind, daß der durchführende Arzt in der Punktionstechnik und der Pathologie in der zytologischen Beurteilung erfahren sind. Eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung wird vorher durchgeführt werden (Differenzierung Zystenherdbefund, Beurteilung von Echogenität und Randbegrenzung), auch eine Schilddrüsenzintigraphie sollte bereits vorher angefertigt worden sein. Ist ein Knoten gut palpabel, so kann die Punktion eventuell unter palpatorischer Kontrolle erfolgen. Nicht eindeutig tastbare Knoten und kleinere Knoten werden in der Regel immer unter sonographischer Kontrolle punktiert.

Die diagnostische Wertigkeit der Feinnadelpunktion ist ausgesprochen hoch. Sensitivität und Spezifität der Punktionszytologie liegt in bezug auf den Nachweis maligner Tumore der Schilddrüse bei Untersuchern mit langjähriger Punktionserfahrung und bei erfahrenen Zytopathologen bei 80 - 90%.

Radiojodtherapie:

Bei einer Schilddrüsenautonomie oder eventuell auch beim Morbus Basedow kann zur Therapie der Betastrahler Jod-131 oral oder intravenös verabreicht werden. Das Isotop reichert sich im hyperfunktionellen Schilddrüsenparenchym an und zerstört dieses. Bei Gabe von hohen Aktivitäten ist ein stationärer Aufenthalt auf einer eigens dafür ausgelegten Bettenstation erforderlich.

Auch bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wird Jod131 gegeben, das sich in Metastasen anreichert und diese „von innen“ bestrahlt.

Jodausscheidung im Harn:

Durch die Bestimmung des Jodgehaltes im Harn können Rückschlüsse gezogen werden, ob der Jodgehalt der Ernährung passend ist.

- 1) Semiquantitativer Schnelltest
- 2) Chromatographische Bestimmung