

Aus der Abteilung Nuklearmedizin  
(kommissarischer Direktor PD Dr. med. C. - O. Sahlmann)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Prävalenz benigner Lymphadenopathie bei Patienten  
mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Sophia Caroline Brosche  
aus  
Göttingen

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in Prof. Dr. med. J. Meller

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. G. Wulf

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.07.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Aktueller Stand der Forschung</i>	1
1.1.1	Die Schilddrüse	1
1.1.2	Autoimmunthyreoiditis	3
1.1.3	Die Rolle von Anti-TPO bei Autoimmunthyreoididen	5
1.1.4	Die Rolle von TG bei Autoimmunthyreoididen	5
1.1.5	Zervikale Lymphknotenstationen	5
1.1.6	Pathologie der zervikalen LK	5
1.1.7	Diagnostik der zervikalen Lymphadenopathie	6
1.1.8	Diagnostik der SD	6
1.1.9	Klinische Diagnose einer AIT	7
1.2	<i>Zielsetzung</i>	8
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>9</b>
2.1	<i>Patientenkollektiv</i>	9
2.2	<i>Sonographie</i>	11
2.2.1	Training der Doktorandin	12
2.3	<i>Klinische Datenerhebung</i>	13
2.3.1	Ablauf der Ultraschall-Untersuchungen	13
2.3.2	Zuordnung eines LK zu definierten Kompartimenten	14
2.3.3	Auswertung	15
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
3.1	<i>Absolute Zahlen und Auswertung der Ergebnisse</i>	16
3.1.1	Vergleichstests	19
3.2	<i>Graphische Darstellungen</i>	23
3.2.1	Abbildungen von unauffälligen SD und LK bei Nicht-AIT-Erkrankten	23
3.2.2	Abbildungen von AIT-Erkrankten	24
3.2.3	Abbildungen von LK bei AIT	26

<b>4 Diskussion .....</b>	<b>30</b>
4.1 <i>Diskussion der Methodik</i> .....	30
4.2 <i>Diskussion der Studienlage</i> .....	33
4.3 <i>AIT und papilläre Schilddrüsenkarzinome</i> .....	38
4.4 <i>AIT und Lymphome</i> .....	40
4.5 <i>LAP bei HNO-Tumoren</i> .....	41
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>43</b>
5.1 <i>Englische Zusammenfassung</i> .....	44
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>45</b>
<b>7 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>52</b>
<b>8 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>9 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>54</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Aktueller Stand der Forschung

Die Autoimmunthyreoiditis (AIT), die in ihrer hypertrophen, nodulären Verlaufsform auch Hashimoto-Thyreoiditis (HT) genannt wird, wurde erstmalig von Hakaru Hashimoto beschrieben. Der japanische Chirurg und Pathologe, der mittlerweile nach Göttingen übersiedelt war, stellte seine Ergebnisse in seiner Dissertation „Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma lymphomatosa)“ vor (Hashimoto 1912).

In den weiteren Jahrzehnten wurde die Diagnose einer AIT in der Regel nicht klinisch, sondern histologisch nach Schilddrüseneingriffen gestellt. Erst mit der Einführung der Feinnadelzytologie und dem Nachweis von Antikörpern in den 1960er Jahren wurde die Erkrankung mit zunehmender Häufigkeit weltweit diagnostiziert (DeGroot et al. 1996). Wesentliche Beiträge zur autoimmunen Genese stammen von Rose und Witebsky (Witebsky und Rose 1956), die zeigen konnten, dass eine Immunisation von Kaninchen mit einem Kaninchen-Schilddrüsen-Extrakt unter anderem zu einer lymphozytären Infiltration der leporiden Schilddrüse führt. In der gleichen Arbeitsgruppe konnte außerdem gezeigt werden, dass thyreoidale Antikörper in der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle spielen (vergleiche auch DeGroot et al. 1996). Es ist bekannt, dass eine AIT mit einer Lymphadenopathie einhergehen kann. Entsprechende Hinweise finden sich in Übersichtsarbeiten. Es existieren sechs Studien (Yamashiro et al. 2007, Serres-Créixams et al. 2008, Sahlmann et al. 2012, Akbaba et al. 2014, Bouter et al. 2015 und Ormeci et al. 2016), die in ihrer Aussagekraft limitiert sind, aber einstimmig zu dem Ergebnis kommen, dass im Rahmen einer AIT Robbins-Level VI von einer Lymphadenopathie betroffen ist.

### 1.1.1 Die Schilddrüse

Die Schilddrüse liegt unterhalb des Schildknorpels und besteht aus zwei Lappen und einer prätrachealen Verbindung, dem Isthmus (Boucher et al. 2013). Die Größe des Organs sollte beim Mann nicht 25 ml (Milliliter) und bei der Frau nicht 18 ml

überschreiten (Gutekunst et al. 2008). Die Schilddrüse ist von einer fibrösen Kapsel umschlossen, von der dann dünne, fibröse Septen von der Peripherie in das Zentrum des Lappens laufen. Zwischen diesen Septen sind die Schilddrüsenfollikel angeordnet. Zwischen den Follikeln sind die sogenannten C-Zellen eingelagert (DeGroot et al. 1996).

C-Zellen sind für die Produktion von Calcitonin verantwortlich (Welsch et al. 2014).

Die Schilddrüsenfollikel, unter anderem Speicherort der Schilddrüsenhormone, sind meist aus einem kubischen Epithel aufgebaut, die Zellen nennen sich Thyreozyten (Freissmuth 2012 und Welsch et al. 2014).

Bei einem Thyreozyten unterscheidet man zwischen basaler und apikaler Seite. Die basale Seite ist dem Interstitium und den Blutgefäßen zugewandt, die apikale Seite dem Follikellumen. An der basalen Seite finden sich der Natrium-Iodid-Symporter (NIS) und der TSH-Rezeptor (Thyroidea-stimulierendes Hormon-Rezeptor) (Welsch et al. 2014). An der apikalen Seite findet sich ein weiterer Transporter: Pendrin (Köhrle und Brabant 2010). NIS ist ein Glykoprotein mit 618 Aminosäuren (AS) und 65,2 Kilodalton (kDa) mit etwa 12 Transmembrandomänen (Levy et al. 1997). Er transportiert Iodid und zwei Natrium-Kationen einwärts gegen das Konzentrationsgefälle, Energie dafür wird über die Natrium-Kalium-ATPase (Adenosintriphosphatase) zur Verfügung gestellt (Köhrle und Brabant 2010).

Wenn Iodid in den Thyreozyten aufgenommen worden ist, wird es aus dem Zytosol in das Follikellumen über Pendrin transportiert. Hierbei handelt es sich um einen aus 780 AS bestehenden, 86 kDa schweren, aus 11 - 12 Transmembrandomänen aufgebauten Transporter (Royaux et al. 2000). Dieser Transporter findet sich unter anderem in der Niere (Reabsorption von Chlorid im proximalen Tubulus) und im Innenohr (Chloridtransport in der Endolymphe) (Porra et al. 2002).

Eine weitere wichtige Aufgabe hat der TSH-Rezeptor. Es handelt sich hier um einen membranständigen Glykoprotein-Rezeptor, der aus alpha/beta-Untereinheiten besteht. Der TSH-Rezeptor besteht aus 764 AS und 7 Transmembrandomänen (Davies et al. 2005).

Wird ein Thyreozyt mit TSH am TSH-Rezeptor stimuliert, kommt es über cAMP (cyklisches Adenosinmonophosphat) als *second messenger* zu einer vermehrten Iodid-Aufnahme aus dem Blut, Transport durch das Zytosol und Abgabe von Iodid in das Follikellumen. Im Follikellumen wird dann Iodid zu elementarem Iod umgewandelt, und Thyrosyl-Reste werden iodiert (Freissmuth 2012). Ein Molekül Thyreoglobulin

(TG) enthält etwa 140 Thyrosylreste, die bei normaler Funktion des Thyrozyten zu circa 25 % iodiert sind (DeGroot et al. 1996).

Die iodierten Thyrosylreste, Mono- und Diiodthyronin, werden in einem weiteren Schritt zu Triiod- (T3) und Tetraiodthyrosin (T4) gekoppelt und liegen dann als Schilddrüsenhormone an TG gebunden im Follikellumen vor.

Nach proteolytischer Abspaltung von T3 und T4 erfolgt der Abtransport der Hormone von der apikalen zur basalen Seite in die Blutbahn über Endosomen vermittelt.

Schlüsselenzym der Hormonsynthese ist die thyreoidale Peroxidase (TPO). Diese oxidiert unter Anwesenheit von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Wasserstoffperoxid) Iodid und bindet es an Thyrosylreste des Thyreoglobulin, weiterhin werden dann erneut unter Einfluss der thyreoidalen Peroxidase die Hormone T3 und T4 gebildet (<http://www.thyroidmanager.org/chapter/chapter-2-thyroid-hormone-synthesis-and-secretion/>).

Aufgabe der Schilddrüsenhormone ist es, im Stoffwechsel den Metabolismus vieler Organe zu gewährleisten (Freissmuth 2012). Insofern findet sich dieses Organ bereits in der frühen der Phylogese, beispielsweise bei Lurchen (Paris et al. 2010).

Die Steuerung der Schilddrüsenhormonsynthese wird durch den Hypophysenvorderlappen beeinflusst. Der Hypophysenvorderlappen unterliegt seinerseits der Kontrolle des Hypothalamus (Boucher et al. 2013).

### 1.1.2 Autoimmunthyreoiditis

Bei der AIT handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der T-Lymphozyten die Schilddrüse (SD) infiltrieren. Ebenfalls können B-Zellen vorhanden sein, die entsprechende Antikörper (AK) sezernieren (Allolio 1996).

Es gibt Hinweise, dass die Schilddrüsenzellen selbst die Rolle antigenpräsentierender Zellen durch die Expression von MHC-Klasse II (*major histocompatibility complex*)-Molekülen übernehmen können und somit die T-Zellen direkt stimulieren (Bottazzo et al. 1983, vergleiche auch Chistiakov 2005).

In der Pathogenese greifen epidemiologisch gesicherte Mechanismen ineinander: Die Iodversorgung des Patienten, Infektionen mit bestimmten Bakterien (Yersinien) und eine genetische Prädisposition.

Es wurde gezeigt, dass ein Iod-Überschuss das Auftreten einer AIT beziehungsweise einer Hypothyreose begünstigen kann (Teng et al. 2006).

Ebenfalls wurde bei genetisch prädisponierten Ratten durch eine vermehrte Iodzufuhr eine lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse begünstigt (Allen et al. 1986).

Zudem gab es ein vermehrtes Auftreten von Yersinien-AK bei AIT-Patienten (Wenzel et al. 1988). Die genauen Ursachen sind bislang nicht erforscht. Es könnte ein antigenes Mimikry zu Grunde liegen, ebenso ist eine Kreuzreaktion der Yersinien- und Schilddrüsenantigene möglich (Wenzel et al. 1988).

Es scheint auch eine familiäre Disposition zu geben. Das Risiko betrug in einer Studie 7,5 % für Frauen, in den nächsten 5 Jahren an einer Hypothyreose oder Hyperthyreose zu erkranken, wenn erstgradig oder zweitgradig Verwandte erkrankt waren (Strieder et al. 2008).

In einer weiteren Studie zeigte sich eine Prävalenz von 80 % für das Auftreten von TPO- und/ oder TG-Antikörpern bei euthyreoten eineiigen Mitzwillingen, deren anderer Zwilling hypothyreot auf Grund einer AIT war, und 40 % bei zweieiigen Zwillingen (Brix et al. 2000).

Ebenfalls gehen die atrophe Form einer AIT und die hypertrophe Verlaufsform mit einer HLA-Assoziation (*human leukocyte antigen*) einher. Identifiziert werden konnten für die atrophe Variante HLA-B8 und HLA-DR3, für die hypertrophe Verlaufsform HLA-DR5 (Allolio 1996).

Im Frühstadium der Erkrankung ist eine Überfunktion der Schilddrüse möglich, die sich durch ein erniedrigtes TSH sowie erhöhtes freies T3 (fT3) und erhöhtes freies T4 (fT4) auszeichnet. Diese Hyperthyreose beruht darauf, dass es zu einem Untergang von Schilddrüsengewebe kommt und die bereits synthetisierten Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 freigesetzt werden (Schott und Scherbaum 2006). Danach kommt es zu einer latenten Hypothyreose (TSH erhöht, fT3 und fT4 normwertig) und im weiteren Verlauf zu einer manifesten Hypothyreose (TSH erhöht, fT3 und fT4 erniedrigt) (zu TSH-Werten und Höhe der peripheren Hormone vergleiche Boucher et al. 2013).

Die Symptome sind unterschiedlich. Patienten, die bereits eine manifeste Hypothyreose aufweisen, können unter anderem Antriebsarmut, Kälteintoleranz, Bradykardien und Obstipation zeigen und leiden gegebenenfalls auch an einem Myxödem (Feldkamp 2009).



### 1.1.3 **Die Rolle von Anti-TPO bei Autoimmunthyreoiden**

Die thyreoidale Peroxidase ist bei fast allen Schritten der Schilddrüsen-Hormonsynthese prominent beteiligt (unter anderem bei der Iodid-Oxidation, dem Iod-Einbau in Tyrosylreste und der Kopplung der Phenolringe zu T3) (Freissmuth 2012).

TPO-AK sind direkt zytotoxisch durch Komplementbindung auf die Thyreozyten (Lehnert und Anlauf 2015). Zu über 90 % können diese AK bei Patienten mit AIT oder idiopathischem Myxödem gefunden werden (Mariotti 1990).

### 1.1.4 **Die Rolle von TG bei Autoimmunthyreoiden**

TG-Antikörper finden sich im Vergleich zu Anti-TPO-AK in deutlich geringerer Prävalenz bei Patienten mit AIT (Lehnert und Anlauf 2015 und Pearce et al. 2003). Die pathophysiologische Bedeutung dieser AK bleibt unklar, insgesamt werden sie in der Literatur eher als Epiphänomen des Krankheitsprozesses gesehen (Pearce et al. 2003).

### 1.1.5 **Zervikale Lymphknotenstationen**

Im menschlichen Körper finden sich circa 800 Lymphknoten (LK), von denen sich etwa 300 im Hals befinden (Som 1987). Der Hals wird in Robbins-Level eingeteilt. Es gibt insgesamt sechs Robbins-Level (Robbins et al. 2002), denen die LK zugeordnet werden können. Der Körper drainiert über die LK Lymphe, die unter anderem in den Ductus thoracicus mündet (Som 1987). LK werden von einer Bindegewebskapsel umgeben, das Bindegewebe besteht aus Retikulumzellen. Über Vasa afferentia gelangt die Lymphe in den Randsinus, wird von dort weitertransportiert und erreicht das Vas efferens. Dieses befindet sich am sogenannten Hilum, wo Blutgefäße sowie Nerven ein- und austreten (Kaufmann 2012).

### 1.1.6 **Pathologie der zervikalen LK**

Man unterscheidet arbiträr zwischen normalen, entzündlichen, reaktiven und metastatischen LK. Reaktive LK sind 3 - 5 Millimeter (mm) groß, die Begrenzung ist glatt, sie sind rundlich bis oval, ähnlich einer Ellipse (Koischwitz 1993).

Entzündliche LK sind größer als reaktive LK und gut zur Umgebung abgrenzbar (Koischwitz 1993).

LK-Metastasen sind primär in den Sinus zu finden. Für die Bildgebung von Bedeutung ist, dass durch das metastatische Geschehen die eigentliche LK-Architektur zerstört wird (Koischwitz 1993).

Ebenfalls können bestimmte Charakteristika in der Bildgebung den Verdacht auf ein malignes Geschehen begründen. Hierbei wurde die Morphologie unter anderem von Steinkamp et al. evaluiert (Steinkamp et al. 2008). In dieser Studie wurde herausgearbeitet, dass ein Verhältnis von Maximaldurchmesser und Querdurchmesser unter zwei malignitätsverdächtig scheint. Weitere Kriterien wurden in einer anderen Arbeit evaluiert. Hierbei wurden LK-Metastasen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC) untersucht. Die Kriterien, die in malignen LK gefunden wurden, umfassten dabei unter anderem eine S/L-Ratio  $\geq 0,5$  (das heißt, ein Verhältnis von kurzer zu langer Achse  $\geq 0,5$ , *short/long axis*), echoreiche LK, das Vorhandensein von zystischer Nekrose und Kalk (Rosário et al. 2005).

Dabei sollte beachtet werden, dass vergrößerte LK sowohl submandibulär als auch entlang der *Vena jugularis interna* gefunden werden können, ohne dass diese trotz Vergrößerung als malignitätsverdächtig gelten sollten (Koischwitz 1993).

#### 1.1.7 Diagnostik der zervikalen Lymphadenopathie

Die B-Mode-Sonographie mit Multifrequenzschallköpfen, die eine ausreichende Eindringtiefe mit einer hohen Auflösung verbinden (Frequenzbereich 7-15 MHz (Megahertz)), stellt heute den Goldstandard bei der Abklärung einer Lymphadenopathie in der zervikalen Region dar, insbesondere, wenn die Methode mit einer histologisch/bioptischen Befundsicherung gekoppelt wird (Gupta et al. 2011).

#### 1.1.8 Diagnostik der SD

Der hochauflösende Ultraschall gilt als eine hilfreiche Methode für die Evaluation der SD (Ceylan et al. 2014). Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. sollte jeder Patient, bei dem der Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung besteht, sonographisch untersucht werden ([http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild\\_diagn.php?navId=;](http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild_diagn.php?navId=)).

Hierbei entscheidet die Struktur der Follikel über das Schallmuster. Gesunde, große Follikel stellen sich echodicht dar und dienen als Referenz. Kleine und zerstörte Follikel führen zu mehr Streuung und stellen sich im Vergleich mit gesunden Follikeln als echoarm dar (Klima und Langsteger 1993).

Sonographisch ist die AIT durch eine zunehmende echoarme Umwandlung der Schilddrüse charakterisiert (Yamashiro et al. 2007). Dieses typische Echomuster erklärt sich durch die lymphozytäre Infiltration (Yoshida et al. 1985), siehe auch Abbildung 6 in dieser Arbeit.

Es finden sich außerdem vermehrte Septen, die als echoreiche Stränge im Schilddrüsenparenchym nachweisbar sind, sowie eine vermehrte Lobulierung des Organs (Boucher et al. 2013 und Yamashiro et al. 2007), vergleiche Abbildung 8.

Die SD kann dabei vergrößert sein (hypertrophe Verlaufsform). In Deutschland findet sich die klassische hypertrophe, noduläre Verlaufsform, die erstmalig von Hashimoto beschrieben worden ist, eher selten. Die atrophen Verlaufsvarianten werden hier häufiger gefunden (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie 1997). Für einen Überblick über die verschiedenen SD-Pathologien und auch Normalbefunde verweisen wir auf die Abbildungen 2 - 15.

### 1.1.9 **Klinische Diagnose einer AIT**

Das alleinige Vorliegen von TPO-AK, insbesondere, wenn sie niedrig in ihrer Konzentration auftreten, reicht für die Diagnose einer AIT nicht aus, da sie ebenfalls in der Normalbevölkerung vorkommen können (Mariotti 1990).

Außerdem kann ein echoarmes Schallmusters der SD auch bei gesunden Probanden auftreten (Pedersen et al. 2000). Ein zusätzlicher Faktor, der dann einbezogen werden sollte, ist das Gewicht der Patienten. Bei stark Übergewichtigen kann ein SD-Ultraschall echoarm ausfallen, ohne dass eine AIT vorliegt (Rotondi et al. 2010). Deswegen sollten zur Diagnostik einer AIT sowohl die laborchemischen Ergebnisse (unter anderem das Vorhandensein von AK und der TSH-Wert) als auch die sonographische Untersuchung berücksichtigt werden (Feldkamp 2009).

## 1.2 Zielsetzung

Grundlage für die vorliegende prospektive Arbeit ist die pathophysiologische Hypothese, dass es auf Grund der erwähnten klonalen Expansion reaktiver B- und T-Zell-Klone in den der SD zugeordneten LK-Gruppen zu einer Lymphadenopathie (LAP) kommt.

Der Lymphfluss der SD erfolgt vornehmlich in prätrachealen Lymphknotengruppen. (DeGroot et al. 1996). Daraus ergibt sich, dass der pathophysiologische und immunologische Prozess bildgebend zu Veränderungen vorliegend im Robbins-Level VI führen müsste.

Die prospektive wissenschaftliche Beobachtungsstudie sollte ohne eine vorherige Einengung der diagnostischen Kriterien zur Definition eines „pathologischen Lymphknotens“ durchgeführt werden, im Unterschied zu einigen der bisher publizierten Arbeiten. Darüber hinaus sollten im Gegensatz zu vorherigen Studien mehr Charakteristika und vor allem alle Robbins-Level evaluiert werden (vergleiche hierzu Yamashiro et al. 2007, Serres-Créixams et al. 2008, Brancato et al. 2012, Sahlmann et al. 2012, Akbaba et al. 2014, Bouter et al. 2015 und Ormeci et al. 2016).

Im Rahmen dieser Studie wurden alle zervikalen LK-Stationen untersucht, wobei nach unserer Hypothese die LAP hauptsächlich in Robbins-Level VI auftreten müsste.

Dabei wurden Ultraschalltechniken (Multifrequenzschallköpfe, Farbcodierte Dopplersonographie) eingesetzt. Es sollte nicht durch verschiedene *Cut-Offs* zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Prospektiv wurden zwei Gruppen definiert. Gruppe 1 bestand aus Patienten, bei denen eine Autoimmunthyreoiditis im MVZ (medizinisches Versorgungszentrum) Endokrinologikum diagnostiziert worden war und die ihr Einverständnis zur Aufnahme in die vorliegende Studie gaben.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine AIT als gesichert angenommen, wenn sich sonographisch eine SD mit den oben geschilderten Charakteristika zeigte und ein weiteres der folgenden Kriterien vorlag:

1. erhöhte TSH-Werte (aktuell oder anamnestisch)
2. erhöhte Autoantikörper-Werte

Gruppe 2 (Kontrollgruppe) bestand aus Probanden, bei denen bei einer Schilddrüsenuntersuchung im MVZ Endokrinologikum eine Schilddrüsenpathologie ausgeschlossen werden konnte. Diese wurden sonographisch untersucht, im Rahmen der Doktorarbeit wurde kein Blut abgenommen. Nach Trimboli et al. kann in einer sonographisch unauffälligen SD mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass keine AIT besteht (Trimboli et al. 2012).

Die Gruppengröße betrug jeweils 32 Teilnehmer. Die Anzahl wurde in Kenntnis der von Sahlmann et al. publizierten Studie unter Berücksichtigung der zu erwartenden Unterschiede zwischen den Gruppen bestimmt (Sahlmann et al. 2012).

Eingeschlossen wurden Probanden zwischen 18 und 80 Jahren, weiblich oder männlich. Ausgeschlossen wurden Probanden, bei denen es durch andere Erkrankungen zu einer Vergrößerung der Lymphknoten kommen könnte (siehe Tabelle 1).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich oder weiblich</li> <li>• Einwilligungsfähig</li> <li>• Autoimmunthyreoiditis oder Iodmangelstruma oder normale Schilddrüse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gripptaler Infekt / Erkältung</li> <li>• Radioiodtherapie</li> <li>• Externe Bestrahlung im Halsbereich</li> <li>• Maligner Schilddrüsentumor</li> <li>• Maligner HNO-Tumor (Hals-Nasen-Ohren)</li> <li>• Entzündliche Zahnerkrankungen</li> <li>• Chirurgischer Eingriff im Kopf-/Halsbereich</li> <li>• Maligne Lymphome am Hals</li> <li>• Toxoplasmose</li> <li>• HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)</li> <li>• Florider Herpes</li> </ul>

**Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Patienten und Probanden wurden sonographisch untersucht.

Normalerweise ist das Volumen der Schilddrüse bei Frauen < 18 ml und bei Männern < 25 ml (Boucher et al. 2013 und Allolio 1996). Zur Beurteilung der Echogenität vergleicht man das SD-Gewebe mit der Halsmuskulatur. Das SD-Gewebe sollte bei SD-Gesunden etwas heller (echoreicher) als die Halsmuskulatur sein (Boucher et al. 2013).

Die Schilddrüse stellt sich bei Patienten, die an einer AIT erkrankt sind, als echoarm und lobuliert dar. Echoarm heißt in diesem Fall, dass sich das Gewebe hinsichtlich der Echogenität wie die Halsmuskulatur darstellt (Pedersen et al. 2000). Weiterhin kann bei einer Autoimmunthyreoiditis, wie bereits beschrieben, eine Nodularität vorliegen sowie eine Minder- oder Mehrperfusion der Schilddrüse, ebenso eine echoreiche Septierung (Yamashiro et al. 2007, Pedersen et al. 2000, Braun und Blank 2006 und Boucher et al. 2013).

## 2.2 Sonographie

Über 20 kHz (Kilohertz) liegende elastische Wellen werden als Ultraschall bezeichnet (Tritthart und DeVaney 2011). Im medizinischen Bereich werden Wellen von 1 MHz bis 20 MHz verwendet (Dietrich und Bär 2012).

Der Ultraschallkopf, auch *Transducer* genannt, sendet Ultraschallbündel in den Körper (Tritthart und DeVaney 2011). Ultraschallwellen werden ausgesendet, und die reflektierten Schallwellen werden detektiert.

Der Schallkopf, der unter anderem piezoelektrische Kristalle beinhaltet, kann diese wieder umwandeln, und es entstehen elektrische Signale (Tritthart und DeVaney 2011). Zur Erzeugung einer Ultraschallwelle nutzt man die Eigenschaft des Gewebes, elektrische Schwingungen in mechanische zu verändern (Klima und Langsteger 1993). Diese werden dann fortgeleitet und an Grenzflächen reflektiert. Im Gewebe breitet sich die Schallwelle im Schallfeld aus. Die Reflexion der Schallwellen ist davon abhängig, in welcher Richtung die Grenzfläche zum Schallkopf liegt. Bei einer schräg zum Schallkopf liegenden Fläche, die zusätzlich glatt ist, wird keine Echoaufnahme im Schallkopf stattfinden. Wird die Grenzfläche rauer, kann, obwohl die Grenzfläche schräg zum Schallkopf liegt, teilweise Echo aufgenommen werden. Dies liegt an der unterschiedlichen Reflexion des Schalls an rauen Flächen. An kleinen Grenzflächen wird der Schall gestreut, was zu einem verminderten Echo führt (Klima und Langsteger 1993).

Bei der Sonographie unterscheidet man den A-Mode (A steht für Amplitudenmodulation) und den B-Mode (B für *brightness* = Helligkeit). Ebenso gibt es noch den M-Mode (M für *motion* = Bewegung). Der A-Mode beschreibt die Intensität der aufgenommenen Reflexe des zu schallenden Organs und kann Entfernungen beschreiben, außerdem lässt sich der Aggregatzustand bestimmen (Tritthart und DeVaney 2011).

Mit dem B-Mode kann man Organe zweidimensional zeigen. Es wird anhand von Grauwerten die Echogenität des Gewebes dargestellt unter Berücksichtigung der Intensität der elektrischen Signale. Die dargestellten Strukturen werden desto heller dargestellt, je intensiver das elektrische Signal ist (Dietrich und Bär 2012).

Im B-Mode wird ebenfalls die Dopplersonographie genutzt.

Der M-Mode wird zur Begutachtung von sich bewegenden Organen (unter anderem Herzklappen) eingesetzt, da hierbei die Veränderung der Schallwellen zeitabhängig aufgezeichnet wird (Tritthart und DeVaney 2011).

Bei der Dopplersonographie lässt sich der Blutfluss darstellen. Hierbei wird die sich bewegende Flüssigkeit mittels einer Frequenzaufzeichnung erfasst. Bewegungen vom Schallkopf weg sind häufig rot, zum Transducer hin blau (Tritthart und DeVaney 2011). Grundlage hierfür ist der Doppler-Effekt, der sich mit folgendem Beispiel erklären lässt: Ein Auto, das sich vom Beobachter weg entfernt, klingt leiser, als wenn es sich auf den Beobachter zubewegt. Ursächlich ist unter anderem eine Frequenzänderung der Schallwellen je nach Fahrtrichtung. Diese macht man sich bei der Dopplersonographie zu Nutze und kann die Richtung und die Geschwindigkeit des sich bewegenden Blutes feststellen (Issing 1999).

1942 wurde die Ultraschalluntersuchung in die Medizin eingeführt (Koischwitz 1993). 1965 setzten Yamakawa und Naito das Verfahren zur Schilddrüsendiagnostik in Japan ein, und 1975 wurde es erstmalig durch Frank in Hamburg eingesetzt. Durch Mann (1984, 1989) wurde die Sonographie standardmäßig in Deutschland im Hals-Nasen-Ohren-Bereich eingesetzt (Koischwitz 1993).

Auch bei der Evaluation der *ventral* im Halsbereich gelegenen LK hat die Sonographie mittlerweile einen hohen Stellenwert. Sie ist nicht invasiv, die Patienten werden keiner ionisierender Strahlung ausgesetzt und benötigen in den meisten Fällen keine Kontrastmittelapplikation (Tritthart und DeVaney 2011).

Mittels Sonographie kann man im Rahmen einer zervikalen Lymphadenopathie in gewissem Umfang abschätzen, ob ein Lymphknoten sich benigne oder maligne verhält (wie bereits erwähnt, gehören dazu zum Beispiel bei Metastasen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms eine S/L-Ratio  $\geq 0,5$ , echoreiche LK, das Vorhandensein von zystischer Nekrose und Kalk (Rosário et al. 2005)).

In der Studie wurden alle Lymphknoten auf die Kriterien S/L-Ratio  $> 0,5$ , das Vorliegen eines Hilus, die Durchblutung, die Größe, das Volumen und die Anzahl (auch in Bezug zu den einzelnen Robbins-Leveln) mittels Sonographie untersucht.

### 2.2.1 Training der Doktorandin

Die Doktorandin nahm regelmäßig ein halbes Jahr am Routinebetrieb der Schilddrüsenprechstunde im MVZ Endokrinologikum in der von-Siebold-Straße 3



teil. Zum angesprochenen Zeitpunkt wurden circa 20 - 25 Patienten pro Tag untersucht. Im Rahmen dieses Prozesses erlernte die Doktorandin, die Sonomorphologie zervikaler Lymphknoten zuverlässig zu erkennen. In einem nächsten Schritt wurde die Doktorandin in die systematische Ultraschall-Untersuchung zervikaler LK praktisch eingewiesen, bis die Ausführung der Techniken gegeben war. Die Doktorandin wurde von den Herren Dr. Kluge und Prof. Dr. Meller geschult.

## 2.3 **Klinische Datenerhebung**

Es handelt sich um eine prospektive klinische Studie. Die Patienten der Gruppe 1 wurden zur Schilddrüsendiagnostik in das MVZ Göttingen überwiesen. Das MVZ ist Kooperationspartner der UMG (Universitätsmedizin Göttingen). Dort erhielten alle Patienten den Fragebogen mit den Teilnahme-kriterien (siehe Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien).

Es erfolgte eine Blutentnahme zur laborchemischen Analyse, außerdem wurde ein Ultraschall durch die Ärzte der nuklearmedizinischen Sektion des MVZ Endokrinologikum durchgeführt. Zum Einsatz kam ein Siemens ACUSON Antares Ultraschall-Scanner, und die Untersuchung erfolgte im B-Mode-Ultraschall mit Power-Doppler-Sonographie unter Verwendung eines 5 - 13 MHz-Schallkopf (Siemens Aktiengesellschaft, Deutschland).

Wenn die Untersuchten die Einschlusskriterien zur geplanten Studie erfüllten, wurden sie über das weitere Prozedere durch den behandelnden Arzt (Prof. Dr. J. Meller) aufgeklärt und um eine Studienteilnahme gebeten. Erklärte sich der Patient zur Teilnahme schriftlich bereit, wurde er durch die Doktorandin Frau Sophia Brosche ausführlich über circa 30 - 40 Minuten mittels Ultraschall untersucht und die Ergebnisse wurden computergestützt protokolliert.

Die Schilddrüsen-Gesunden der Gruppe 2 werden ebenfalls im Rahmen dieser Studie sonographisch untersucht und erhielten zuvor den Fragebogen.

### 2.3.1 **Ablauf der Ultraschall-Untersuchungen**

Der Proband befand sich im MVZ Endokrinologikum Göttingen und wurde gebeten, sich in Rückenlage auf die Untersuchungsliege zu legen. In seinem Nacken befand sich ein Kissen, damit der Kopf rekliniert werden konnte. Anschließend wurde eine

ausreichende Menge von Ultraschall-Gel auf den Ultraschallkopf aufgetragen und auf dem Patientenhals verteilt. Der Hals wurde von *ventral* geschallt. Zuerst wurde die Schilddrüse begutachtet und gemessen. Es wurde protokolliert, ob die Schilddrüse lobuliert war, echoarm oder echonormal vorlag, ob sie normal vaskularisiert war und gegebenenfalls Knoten vorlagen. Die Lymphknotenkompartimente wurden wie folgt untersucht: Zuerst Robbins-Level I - VI auf der einen Seite und anschließend Robbins-Level I - VI auf der anderen Seite. Jeder sichtbare Lymphknoten wurde dokumentiert. Mit der *Freeze*-Taste in der Mitte des Tastenfeldes ließ sich das Ultraschallbild anhalten, und es erschien im linken Bereich des Bildschirms eine Tabelle, bei der man „Knoten Volumen“ wählen konnte. Nun bestimmte man die Breite, Länge und Tiefe des entsprechenden Lymphknotens und dokumentierte diese Parameter in allen 3 Ebenen. Bei dieser Untersuchung wurden die Lymphknoten ausführlich begutachtet, und es wurden Länge, Breite, Höhe, Gesamtvolumen, S/L-Ratio, Aussehen (oval oder rund), die Vaskularität (hilär, peripher, global, zentral oder avaskuläres Erscheinen) und das Vorhandensein eines Hilus dokumentiert.

Für die Durchblutung des Lymphknotens drückte man die „C“ Taste und fuhr mit der Maus über den gewünschten Bereich. Man sah nun farbig die Perfusion. Wenn jeder Lymphknoten erfasst war, wurde die Untersuchung beendet und der Patient verabschiedet.

### 2.3.2 Zuordnung eines LK zu definierten Kompartimenten

Der Hals wird wie bereits erwähnt in Robbins-Level eingeteilt. Die sechs Robbins-Level wurden für diese Studie, ähnlich wie bei Sahlmann et al. (Sahlmann et al. 2012), in Kompartimente eingeteilt (siehe hierfür und für die folgende Einteilung der Kompartimente auch Robbins et al. 2002). Eine Unterscheidung der Robbins-Level II - IV scheint in der Sonographie aus unserer Sicht schwierig, es sollte also eine Datenverzerrung vermieden werden.

Kompartiment 1: submentale sowie submandibuläre Lymphknoten (Robbins-Level I)

Kompartiment 2: beginnend an der Schädelbasis bis zum Schlüsselbein um die Juluvarvene herum. Nach *ventral* wird das Kompartiment vom *Musculus stylohyoideus* und dem *Musculus sternohyoideus*

- begrenzt, nach dorsal vom *Musculus sternocleidomastoideus* (Robbins-Level II - IV).
- Kompartiment 3: vom *Musculus sternocleidomastoideus* bis zum *Musculus trapezius* begrenzt, nach unten durch das Schlüsselbein, hinteres Halsdreieck (Robbins-Level V)
- Kompartiment 4: präalaryngeale/ prätracheale Lymphknoten inklusive Delphi-Lymphknoten sowie an die SD grenzende LK (Robbins-Level VI)

Als weitere Parameter wurde der Proband zu seinem Geburtsjahr befragt und das Geschlecht wurde vermerkt. Außerdem gaben die Erkrankten das Datum der Erstdiagnose an und ihre tägliche L-Thyroxin-Dosis (Levothyroxin), falls sie medikamentös behandelt wurden.

Alle Daten über die Lymphknoten und die Schilddrüse wurden dann pseudonymisiert in eine Excel Tabelle eingefügt.

### 2.3.3 Auswertung

Die Auswertung wurde mittels Open Source-Software „R“ erstellt und durch IBM SPSS Statistics 24 validiert. Der Vergleich von unabhängigen Stichproben erfolgte dabei durch Mittelwertvergleichstests. Die Auswahl des Testverfahrens erfolgte durch den Test der Modellbedingungen des t-Tests, insbesondere der Normalverteilung des untersuchten Merkmals innerhalb der unabhängigen Gruppen. Die Normalverteilung wurde dabei durch den Shapiro-Wilk-Test geprüft. Waren die Modellbedingungen des t-Tests nicht erfüllt, wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Alle Tests erfolgten in einem 95 Prozent Konfidenzintervall.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Absolute Zahlen und Auswertung der Ergebnisse

Insgesamt fanden sich bei den Erkrankten 722 visualisierbare LK. Hiervon lagen 35 in Robbins-Level I (Kompartiment 1), 236 in Robbins-Level II – IV (Kompartiment 2), 368 in V (Kompartiment 3) und 83 in Robbins-Level VI (Kompartiment 4).

Bei den Gesunden fanden sich insgesamt 893 LK. Hiervon lagen in Kompartiment 1 41 LK, in Kompartiment 2 254 LK und in Kompartiment 3 596 LK sowie in Kompartiment 4 zwei LK.

Morphologisch hatten 225 LK bei den Kranken einen Hilus (hilär), 638 LK waren avaskulär, 83 LK zeigten eine zentrale Perfusion, kein LK hatte eine periphere Perfusion und 61 LK eine hiläre Perfusion. Bei 220 LK lag die S/L-Ratio  $> 0,5$ . Kein LK hatte eine globale Vaskularisierung (siehe Tabelle 2).

Bei der Kontrollgruppe hatten 237 LK einen Hilus (hilär), 762 LK waren avaskulär, 135 LK zeigten eine zentrale Perfusion, kein LK hatte eine periphere Perfusion und 82 LK eine hiläre Perfusion. Bei 275 LK lag die S/L-Ratio  $> 0,5$ . Kein LK hatte eine globale Vaskularisierung (siehe Tabelle 4).

Der mittlere Längsdurchmesser der LK bei den Erkrankten in Kompartiment 1 lag bei 7,6 mm (Standardabweichung (s) = 2,71 mm), in Kompartiment 2 bei 7,03 mm (s = 2,94 mm), in Kompartiment 3 bei 6,19 mm (s = 2,34 mm) und in Kompartiment 4 bei 4,96 mm (s = 1,59 mm). Alle LK zusammen bei den Erkrankten zeigten einen Längsdurchmesser von 6,39 mm (s = 2,59 mm) (siehe Tabelle 3 für Volumina und Durchmesser der LK bei AIT).

Bei den gesunden Probanden lagen diese Werte in Kompartiment 1 bei 7,03 mm (s = 2,65 mm), in Kompartiment 2 bei 6,70 mm (s = 3,26 mm), in Kompartiment 3 bei 5,55 mm (s = 1,95 mm) und in Kompartiment 4 bei 4,65 mm (s = 1,90 mm). Alle Kompartimente zusammengenommen bei 5,94 mm (s = 2,49 mm) (siehe Tabelle 5 für Volumina und Durchmesser der LK bei der Kontrollgruppe).

Der mittlere Querdurchmesser der LK bei den Erkrankten in Kompartiment 1 lag bei 4,28 mm ( $s = 1,90$  mm), in Kompartiment 2 bei 3,25 mm ( $s = 1,52$  mm), in Kompartiment 3 bei 2,41 mm ( $s = 1,10$ ) und in Kompartiment 4 bei 2,91 mm ( $s = 1,24$ ). Insgesamt für alle Kompartimente gemeinsam lag der mittlere Querdurchmesser bei 2,83 mm ( $s = 1,40$  mm).

Bei den Gesunden lagen diese Werte für Kompartiment 1 bei 3,55 mm ( $s = 1,23$  mm), für Kompartiment 2 bei 2,97 mm ( $s = 1,34$ ), für Kompartiment 3 bei 2,19 mm ( $s = 1,01$  mm) und für Kompartiment 4 bei 2,10 mm ( $s = 0,85$  mm), insgesamt bei 2,47 mm ( $s = 1,20$  mm).

Das mittlere Volumen der LK bei den Erkrankten in Kompartiment 1 lag bei 1,55 Kubikzentimeter ( $\text{cm}^3$ ) ( $s = 1,49 \text{ cm}^3$ ), in Kompartiment 2 bei 1,74  $\text{cm}^3$  ( $s = 2,11 \text{ cm}^3$ ), in Kompartiment 3 bei 0,81  $\text{cm}^3$  ( $s = 0,92 \text{ cm}^3$ ) und in Kompartiment 4 bei 0,64  $\text{cm}^3$  ( $s = 0,72 \text{ cm}^3$ ). Alle LK zusammen bei den Erkrankten zeigten ein Volumen von 1,13  $\text{cm}^3$  ( $s = 1,50 \text{ cm}^3$ ).

Das mittlere Volumen der LK bei den Gesunden in Kompartiment 1 lag bei 2,05  $\text{cm}^3$  ( $s = 2,11 \text{ cm}^3$ ), in Kompartiment 2 bei 2,65  $\text{cm}^3$  ( $s = 3,26$ ), in Kompartiment 3 bei 1,11  $\text{cm}^3$  ( $s = 1,32 \text{ cm}^3$ ) und in Kompartiment 4 bei 0,48  $\text{cm}^3$  ( $s = 0,03 \text{ cm}^3$ ). Alle LK zusammen bei den Gesunden zeigten ein Volumen von 1,59  $\text{cm}^3$  ( $s = 2,21 \text{ cm}^3$ ).

	Hiläre LK	Erscheint avaskulär	Peripher durchblutet	Hilär durchblutet	Zentrale Perfusion	S/L- Ratio > 0,5
Komp. 1	22	26	0	6	8	22
Komp. 2	85	201	0	26	35	85
Komp. 3	110	331	0	28	37	64
Komp. 4	8	80	0	1	3	49

**Tabelle 2 Morphologie der LK bei AIT**

Die Tabelle demonstriert die LK-Anzahl bei AIT abhängig von der Morphologie für die jeweiligen Kompartimente

	Mittlerer Querdurchmesser	Mittlerer Längsdurchmesser	Mittleres Volumen
Kompartiment 1	4,28 (s = 1,90)	7,60 (s = 2,71)	1,55 (s = 1,49)
Kompartiment 2	3,25 (s = 1,52)	7,03 (s = 2,94)	1,74 (s = 2,11)
Kompartiment 3	2,41 (s = 1,10)	6,19 (s = 2,34)	0,81 (s = 0,92)
Kompartiment 4	2,91 (s = 1,24)	4,96 (s = 1,59)	0,64 (s = 0,72)

**Tabelle 3 Volumen und Durchmesser der LK bei AIT**

Die Werte gelten für die jeweiligen Kompartimente in mm

	Hiläre LK	Erscheint avaskulär	Peripher durchblutet	Hilär durchblutet	Zentrale Perfusion	S/L-Ratio > 0,5
Komp. 1	16	30	0	11	11	26
Komp. 2	95	209	0	36	46	96
Komp. 3	126	521	0	35	78	152
Komp. 4	0	2	0	0	0	1

**Tabelle 4 Morphologie der LK, Kontrollgruppe**

LK-Anzahl abhängig von der Morphologie für die jeweiligen Kompartimente bei der Kontrollgruppe

	Mittlerer Querdurchmesser	Mittlerer Längsdurchmesser	Mittleres Volumen
Kompartiment 1	3,55 (s = 1,23)	7,03 (s = 2,65)	2,05 (s = 2,11)
Kompartiment 2	2,97 (s = 1,34)	6,70 (s = 3,26)	2,65 (s = 3,26)
Kompartiment 3	2,19 (s = 1,01)	5,55 (s = 1,95)	1,11 (s = 1,32)
Kompartiment 4	2,10 (s = 0,85)	4,65 (s = 1,91)	0,48 (s = 0,03)

**Tabelle 5 Volumen und Durchmesser der LK bei der Kontrollgruppe**

Volumen in cm<sup>3</sup> und Durchmesser in mm der LK

Das Volumen der Schilddrüse lag bei den Erkrankten bei  $8,02 \text{ cm}^3$  ( $s = 2,85$ ), bei den Gesunden bei  $8,88 \text{ cm}^3$  ( $s = 3,03$ ). Bei den Erkrankten waren 25 SD echoarm und echonormal, eine SD war echoarm und 7 waren tief echoarm. 14 hatten keine Knoten, 8 waren nodulär, 12 waren mikronodulär (davon waren zwei sowohl mikronodulär als auch nodulär), 11 schienen atroph. Die Perfusion war bei 25 kranken und 16 gesunden SD normal, bei 4 SD hyperperfundiert und bei 3 SD hypoperfundiert.

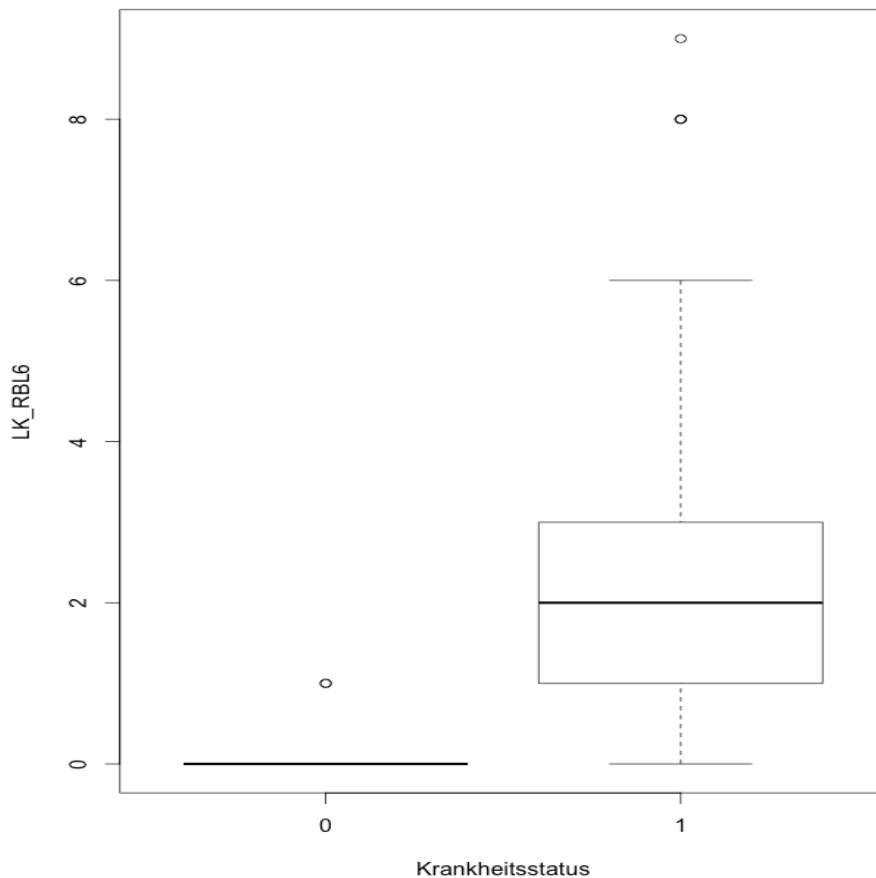
Bei den Gesunden war keine SD echoarm und echonormal, noch war sie echoarm oder tief echoarm. Keine SD hatte Knoten oder war nodulär oder mikronodulär, keine schien atroph.

### 3.1.1 Vergleichstests

Es wurde verglichen, ob ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der Anzahl an LK in den einzelnen Kompartimenten zwischen AIT und der Kontrollgruppe bestand. Hierzu wurde ein Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Variablen und ein t-Test bei normalverteilten Variablen verwendet. Innerhalb des gewählten Konfidenzintervalls konnte kein signifikanter Unterschied im Mittelwert der Anzahl an LK in Kompartiment 1 und 2 (Robbins-Level I, II, III, IV) zwischen AIT und Kontrollgruppe festgestellt werden.

In Kompartiment 3 (Robbins-Level V) konnte auf Grund der vorliegenden Normalverteilung ein t-Test verwendet werden. Durch den p-Wert  $< 0,05$  konnte dabei die Alternativhypothese abgelehnt werden und ein signifikanter Unterschied zwischen AIT und der Kontrollgruppe bestätigt werden. Der Mittelwert der Anzahl an Lymphknoten in Kompartiment 3 lag innerhalb der SD-gesunden Gruppe bei 18,62 Knoten und bei 11,5 Knoten bei AIT-Patienten.

Dahingegen war in Kompartiment 4 (Robbins-Level VI) keine Normalverteilung der Anzahl an LK gegeben, weshalb der Mann-Whitney-U-Test verwendet wurde. Dieser bestätigte mit einem p-Wert  $< 0,05$  auch hier einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte der Anzahl an LK in Kompartiment 4 (Robbins-Level VI) zwischen AIT und der Kontrollgruppe. Der Mittelwert der Anzahl an Knoten in Kompartiment 4 lag innerhalb der Kontroll-Gruppe bei 0,06 Knoten und bei 2,59 Knoten bei AIT-Erkrankten (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1** Boxplot, LK in Level VI in Bezug auf den Krankheitsstatus

(0 = gesund, 1 = AIT), RBL6 = Kompartiment 4 (Level VI)

In Robbins-Level VI wurden insgesamt bei allen Erkrankten 83 Lymphknoten gefunden. Bei den Gesunden wurden hingegen zwei LK in Robbins-Level VI gefunden.

Nach diesem Testverfahren wurde auch bestimmt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Anzahl an LK mit einer S/L-Ratio  $> 0,5$  in den einzelnen Kompartimenten zwischen AIT und der Kontrollgruppe bestand. Innerhalb des gewählten Konfidenzintervalls konnte durch den Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied im Mittelwert der Anzahl an LK mit einem S/L-Ratio  $> 0,5$  in Kompartiment 1 und 2 zwischen AIT und Kontrollgruppe bestätigt werden. In Kompartiment 3 konnte durch den Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied im Mittelwert der Anzahl an LK mit einer S/L-Ratio  $> 0,5$  mit einem p-



Wert  $< 0,05$  bestätigt werden. Der Mittelwert der Anzahl an LK mit einer S/L-Ratio  $> 0,5$  in Kompartiment 3 lag innerhalb der Kontroll-Gruppe bei 4,75 und bei 2,00 bei der AIT-Gruppe.

In Kompartiment 4 konnte durch den Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied im Mittelwert der Anzahl an LK mit einer S/L-Ratio  $> 0,5$  mit einem p-Wert  $< 0,05$  bestätigt werden. Der Mittelwert der Anzahl an LK mit einer S/L-Ratio  $> 0,5$  in Kompartiment 4 lag innerhalb der Kontrollgruppe bei 0,03 und bei 1,53 bei AIT-Erkrankten.

Des Weiteren wurde zwischen den Gruppen der Mittelwert der Anzahl an avaskulären LK verglichen. Signifikant waren hierbei erneut Kompartiment 3 und 4. In Kompartiment 3 (Robbins-Level V) konnte auf Grund der vorliegenden Normalverteilung der Anzahl an avaskulären LK ein t-Test verwendet werden. Durch den p-Wert  $< 0,05$  konnte dabei die Alternativhypothese abgelehnt werden und ein signifikanter Unterschied zwischen AIT und der Kontrollgruppe bestätigt werden. Der Mittelwert der Anzahl an avaskulären Knoten in Kompartiment 3 lag innerhalb der Kontroll-Gruppe bei 16,28 Knoten und bei 10,34 Knoten bei der AIT-Gruppe.

In Kompartiment 4 konnte durch den Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied im Mittelwert der Anzahl an avaskulär erscheinenden Knoten mit einem p-Wert  $< 0,05$  bestätigt werden. Die Anzahl an avaskulär erscheinenden Knoten in Kompartiment 4 lag innerhalb der SD-gesunden Gruppe bei 0,06 und bei 2,50 bei AIT-Erkrankten.

Die Anzahl an LK mit echogenem Hilus wurde ebenfalls zwischen den Gruppen verglichen. Einen signifikanten Unterschied gab es in Kompartiment 4 (Robbins-Level VI). Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ergab dabei einen p-Wert  $< 0,05$ . Die Anzahl an LK mit echogenem Hilus in Kompartiment 4 lag innerhalb der Kontroll-Gruppe bei 0 und bei 0,25 bei der AIT-Gruppe.

Zur Darstellung der Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 verweisen wir auf Tabelle 6.

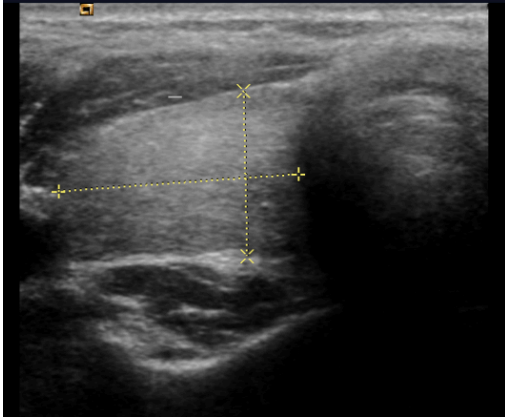
	S/L-Ratio > 0,5	Avaskulärer LK	Echogener Hilus
Gruppe 1 Kompartiment 3	2,00	10,34	-
Gruppe 2 Kompartiment 3	4,75	16,28	-
Gruppe 1 Kompartiment 4	1,53	2,50	0,25
Gruppe 2 Kompartiment 4	0,03	0,06	0

**Tabelle 6 signifikante Unterschiede Gruppe 1 und 2**

signifikante Unterschiede der LK-Morphologie zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2,  
Mittelwerte der Anzahl an LK mit entsprechender Morphologie

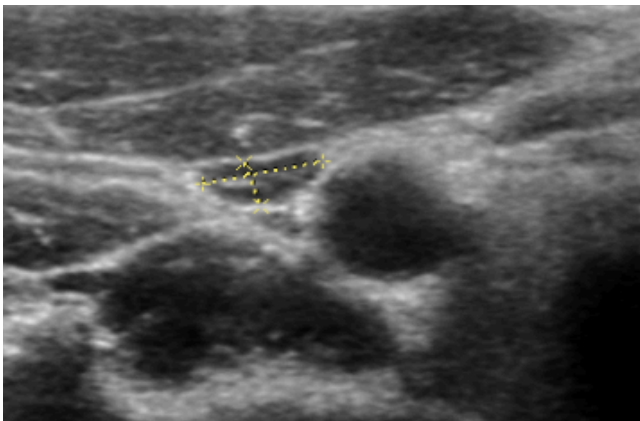
## 3.2 Graphische Darstellungen

### 3.2.1 Abbildungen von unauffälligen SD und LK bei Nicht-AIT-Erkrankten



**Abbildung 2 unauffällige SD**

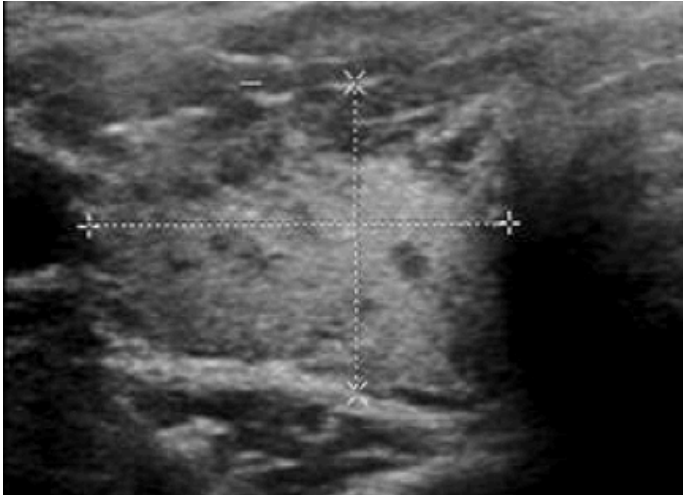
Das Gewebe stellt sich heller als die umgebende Muskulatur dar



**Abbildung 3 unauffälliger LK**

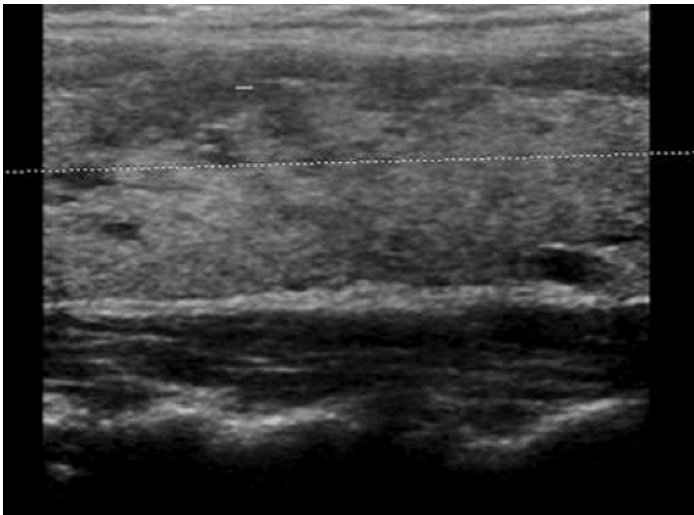
LK in Kompartiment 3, ovale Form, mit Hilus

### 3.2.2 Abbildungen von AIT-Erkrankten



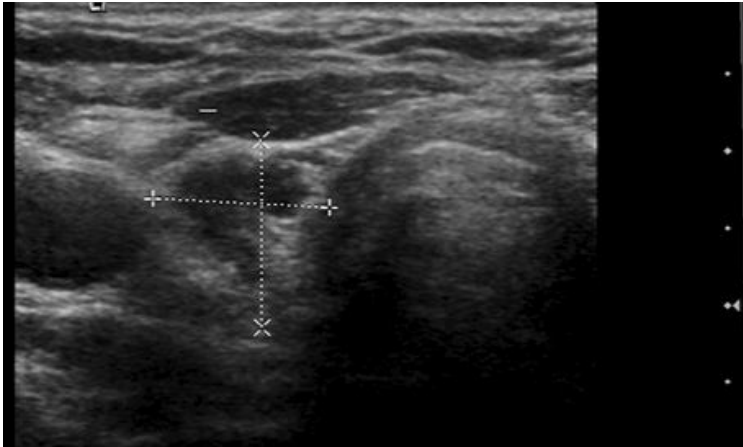
**Abbildung 4 SD bei AIT, Querschnitt**

Es fallen echoarme Mikronoduli auf



**Abbildung 5 SD bei AIT, Längsschnitt**

Auch im Längsschnitt sind die Mikronoduli zu sehen



**Abbildung 6 atrophe SD, echoarm**

Größe 11,2 mm x 12,2 mm



**Abbildung 7 atrophe SD, weniger echoarm**

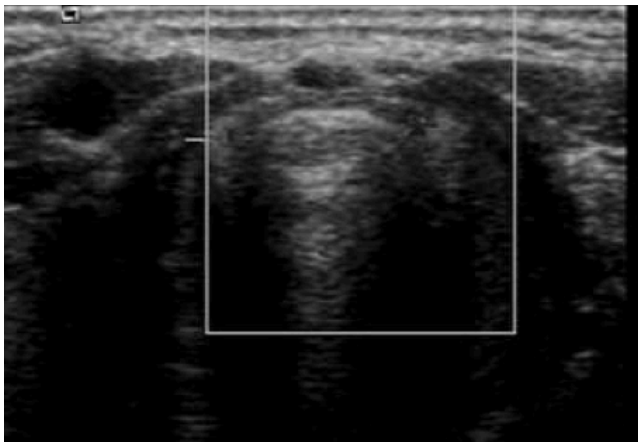
Größe 13,1 mm x 6,7 mm



**Abbildung 8 lobuliert wirkende SD**

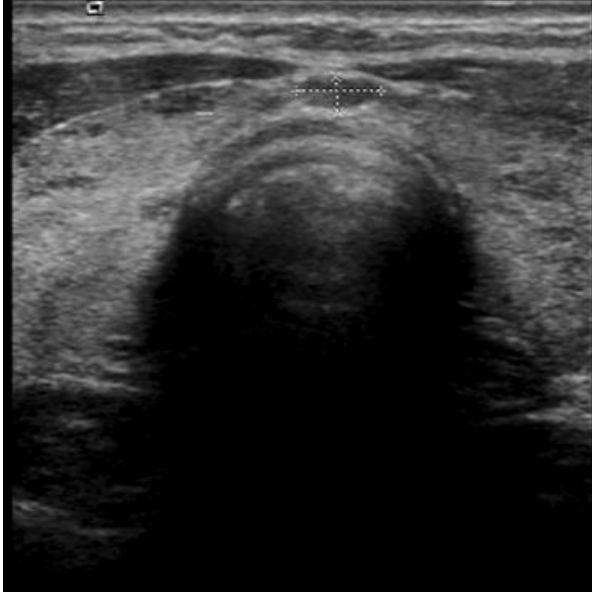
Die echoreichen Septen lassen die SD lobuliert aussehen

### 3.2.3 Abbildungen von LK bei AIT



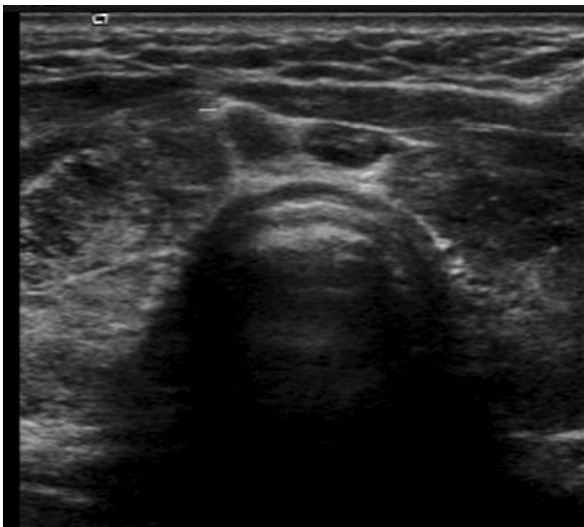
**Abbildung 9 LK in Level VI**

LK oval, ohne Hilus

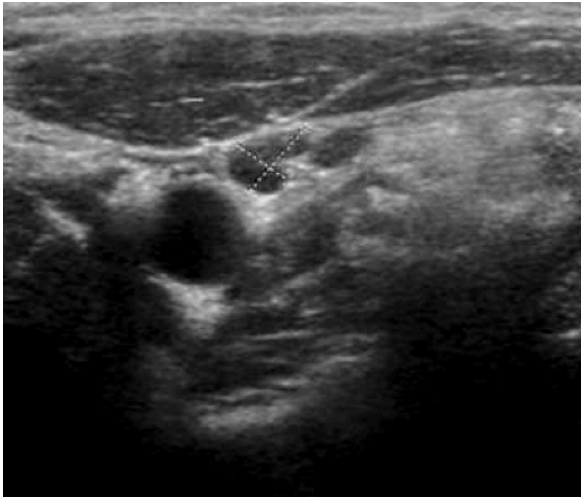


**Abbildung 10 LK mit Messung in Level VI**

Messung 5,4 mm x 2,3 mm



**Abbildung 11 mehrere LK in Level VI**



**Abbildung 12 LK bei AIT in Kompartiment 3**

Oval mit Hilus



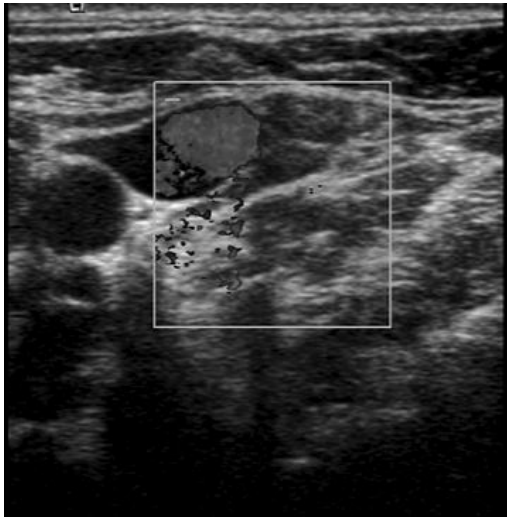
**Abbildung 13 großer LK bei AIT**

Längsdurchmesser 13,9 mm





**Abbildung 14 Facettenphänomen bei AIT**



**Abbildung 15 Facettenphänomen, Querschnitt**

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik

Im Vordergrund der Diagnose einer AIT steht aus unserer Sicht die hochauflösende B-Mode-Sonographie. Ein sonographischer Normalbefund schließt eine AIT-Diagnose nach unseren Kriterien zu 99 % aus (Trimboli et al. 2012).

In den Leitlinien der Gesellschaft für Nuklearmedizin wird eine Ultraschall-Untersuchung bei jedem Patienten mit fraglicher SD-Erkrankung empfohlen ([http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild\\_diagn.php?navId=;](http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild_diagn.php?navId=)).

In unserer Studie wurde die Sonographie als Methode der Wahl zur Untersuchung der krankheitsassoziierten Lymphknoten bei AIT gewählt.

Typisch für eine Autoimmunthyreoiditis ist unter anderem eine echoarme Mikronodularität (Yeh et al. 1996). Im weiteren Verlauf kommt es dann häufig zu einer diffusen Echoarmut, es entwickeln sich echoreiche Septen, die die SD in verschiedene Lobuli zerteilen können (Pedersen et al. 2000 und Boucher et al. 2013).

Eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) hielten wir für nicht indiziert. Die Computertomographie ist eine Röntgenuntersuchung, bei der Querschnittsbilder angefertigt werden. Die Strahlung wird von den Organen unterschiedlich abgeschwächt. Die Absorption der Organe wird in Graustufen wiedergegeben (Radeleff et al. 2006). Bei der Diagnostik im zervikalen Bereich hat die CT einen Vorteil gegenüber der Sonographie, weil tiefe LK, die dem Ultraschall nicht zugänglich sind, erfasst werden können (Koischwitz 1993 und Reiser und Bartenstein 2011). Dies gilt insbesondere für den retropharyngealen Raum (Koischwitz 1993).

Nachteil einer Computertomographie ist, dass der zu Untersuchende ionisierender Strahlung ausgesetzt wird. Zudem ist die Computertomographie weniger für Weichteile geeignet, Knochen lassen sich besser darstellen (Reiser und Bartenstein 2011).

Die MRT erzeugt Bilder ohne den Einsatz von ionisierenden Strahlen, sondern durch ein Magnetfeld (Reiser und Bartenstein 2011). Hierbei lassen sich besonders Weichteile gut darstellen, erschwert ist jedoch die Darstellung der Kortikalis der

Knochen (Reiser und Bartenstein 2011). Auf Grund des magnetischen Feldes ist diese Untersuchung nicht für alle Patienten geeignet, Herzschrittmacher und gewisse Implantate gelten als Kontraindikation (Reiser und Bartenstein 2011).

Vorteil ist, dass im Prinzip alle Ebenen evaluiert werden können (Novelline und Heuck 2007). Die Untersuchung mittels Magnetresonanz dauert länger als eine CT-Untersuchung, so dass das Risiko, dass der Patient nicht ausreichend ruhig liegt, größer ist und es zu Artefakten kommen kann. Ebenfalls ist für Patienten mit Klaustrophobie diese Untersuchung gar nicht oder nur erschwert durchführbar (Novelline und Heuck 2007).

Auf Grund bereits erwähnter Nachteile von MRT und CT hielten wir die Sonographie für die am besten geeignete Methode. Nachteil der Ultraschalluntersuchung ist die Abhängigkeit vom Untersucher. Unvollständig ausgebildete Untersucher können die Ergebnisse verfälschen (<http://www.thyroidmanager.org/chapter/ultrasonography-of-the-thyroid/>).

Die Entscheidung, ob die SD echoarm ist oder nicht, ergibt sich durch den Vergleich mit der Halsmuskulatur (Boucher et al. 2013), der aus unserer Perspektive auch für den Ungeübten durchzuführen ist. Trotzdem ist die Bewertung wie bei jeder Sonographie durch eine gewisse Subjektivität geprägt (Dietrich und Bär 2012). Prinzipiell könnte man über eine Datenbank zur normalen Echogenität der SD und eine Grauwertanalyse objektivierbare Ergebnisse erzielen (Becker et al. 1989), dies wird in der Routine-Diagnostik der SD aber nicht angewandt. Die Beurteilung der LK war eine eigenständige Aufgabe der Doktorandin. Eine mögliche Limitation bei der Beurteilung könnte die fehlende Erfahrung der Doktorandin sein, deren Aufgabe es war, die Lymphknoten im Einzelnen auszumessen. Dem wurde Rechnung getragen, indem die Untersucherin von zwei erfahrenen Schilddrüsenspezialisten in die Technik eingewiesen wurde. Trotzdem gibt es bei der Sonographie bei jedem Untersucher eine individuelle Lernkurve, die von der Doktorandin sicherlich nicht in der zum Training verfügbaren Zeit vollständig ausgeschöpft wurde. Weiterhin ist die Eindringtiefe der Sonographie begrenzt, so dass diese Bildgebung eine Limitierung, unter anderem im retropharygealen Raum, aufweist (Koischwitz 1993). Dies ist jedoch für unsere Studie zu vernachlässigen, da unseres Wissens bisher nicht nachgewiesen wurde, dass in diesem Bereich LK bei einer AIT vergrößert sind .

Eine Echoarmut der SD ist nicht spezifisch für eine AIT. Das gleiche Befundmuster findet sich auch beim Morbus Basedow, der sich klinisch aber anders präsentiert

(unter anderem mit einer Tachykardie, gegebenenfalls einer zusätzlichen endokrinen Orbitopathie sowie innerer Unruhe) (Boucher et al. 2013). Außerdem ist dieser auf Grund der sensitiven Essays unbehandelt in > 90 % der Fälle TSH-Rezeptor-Autoantikörper positiv (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie 1997).

Deswegen wurde in dieser Studie ein zweiter Parameter gefordert, der unabhängig vom Ultraschallmuster das Vorliegen einer AIT mit hoher Wahrscheinlichkeit belegen soll. In diesem Fall handelt es sich um erhöhte TSH-Werte, die bei den Patienten erhoben worden waren. Da die AIT die häufigste zur Hypothyreose führende Erkrankung in Europa ist, finden sich hier nur wenige Differentialdiagnosen (Braun und Blank 2006). Hypothyreosen sind nach Radio-Iod-Therapien und Operationen (Thyreoidektomien) beschrieben (Boucher et al. 2013). Solche Patienten wurden in dieser Studie nicht aufgenommen. Des Weiteren gibt es mit einer Inzidenz von 1/3000 bis 1/4000 angeborene Hypothyreosen, die zum Beispiel auf Grund von Missbildungen entstehen. Diese angeborenen Hypothyreosen werden postpartal mittels eines Screeningtests entdeckt, so dass diese Gruppe von Patienten auch leicht identifizierbar ist (Hehrmann et al. 2006). Seltene inaktivierende TSH-Rezeptor-Mutationen sind eine Rarität und im vorliegenden Zentrum in den letzten zehn Jahren sehr selten beobachtet worden (mündliche Mitteilung J. Meller, 28.06.2016, UMG). Alternativ zu erhöhten TSH-Werten wurde eine AIT auch dann angenommen, wenn das typische sonographische Muster und erhöhte Autoantikörper-Werte vorlagen.

Dabei ist zu beachten, dass bei einem Morbus Basedow ebenfalls TPO-AK auftreten können (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie 1997 und Boucher et al. 2013), wie bereits oben beschrieben, lässt sich der Morbus Basedow klinisch aber gut von der AIT trennen. Bei einigen Patienten zeigen sich leicht erhöhte TPO-AK, ohne dass eine AIT vorliegt. Es gibt also bei Nicht-AIT-Erkrankten diese AK (Mariotti 1990), so dass eine alleinige Erhöhung der AK unseres Erachtens nicht ausreicht für eine Diagnosestellung.

Aus dem geschilderten Sachverhalt wird deutlich, dass sich die Diagnose einer AIT in dieser Studie auf mindestens zwei oder auch auf drei Parameter stützt, so dass die Einordnung der Patienten als gesichert angesehen werden kann.

Bei der Kontrollgruppe wurde kein Blut abgenommen. Uns ist bewusst, dass hierdurch in der Kontrollgruppe mögliche AIT-Patienten mit aufgenommen worden sein könnten.

Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen unauffälligem SD-Ultraschall und Labortests evaluierte, stammt von Trimboli et al. Hierbei wurden 244 Probanden mit normalem Ultraschall der Schilddrüse laborchemisch untersucht. 9,8 % (24/244) hatten einen erhöhten TSH-Wert. Erhöhte Antikörper hatten ebenfalls 9,8 % und eine Kombination aus erhöhtem TSH-Wert und erhöhten AK lediglich 0,8 % (2/244) (Trimboli et al. 2012). Insgesamt wären also, übertragen auf unsere Studie, lediglich 0,8 % fälschlicherweise als gesund gewertet worden. Bei 32 Patienten wäre das weniger als ein Proband.

Eine Laboruntersuchung bei der Kontrollgruppe hätte ebenfalls die Problematik erbracht, dass die Kosten für eine wissenschaftliche Untersuchung von den Krankenkassen hätten übernommen werden müssen, was einen moralischen Konflikt bedeutet hätte.

Limitationen unserer Studie sind außerdem die nicht durchgeführte Feinnadelaspiration. Diese hätte das Vorliegen der benignen Lymphadenopathie auch zytologisch bestätigen können.

## 4.2 Diskussion der Studienlage

Die Studienlage zu diesem Thema ist begrenzt.

2007 wurde eine Arbeit publiziert, in der die sonographischen Charakteristika einer Thyreoiditis evaluiert werden sollten (Yamashiro et al. 2007). Neben morphologischen Kriterien der SD wurde ebenfalls dokumentiert, ob LK im paratrachealen Raum vorlagen (Robbins-Level VI). Es wurden 38 Patienten untersucht, bei denen zuvor eine Thyreoiditis diagnostiziert worden war, diese wurde über nicht weiter erwähnte Labortests festgestellt. Bei allen Patienten wurde eine Sonographie durchgeführt und die Morphologie der SD (Echotextur, Echogenität, Volumen) dokumentiert. Bei 28 Patienten fanden sich LK in Level VI. Bei zehn von diesen Patienten wurden die LK mittels Feinnadelpunktion untersucht, die LK waren alle entzündlicher Genese. In dieser Studie wurde bereits 2007 eine benigne LAP bei AIT-Patienten dokumentiert. Leider wurde nur die Größe der LK dokumentiert ohne weitere Angaben zur Morphologie, ebenfalls wurde nur der paratracheale Raum evaluiert. Es gibt weiterhin keine Kontrollgruppe in dieser Arbeit.

In einer Studie von 2008 stellten Serres-Créixams et al. ebenfalls fest, dass paratracheale Lymphknoten bei einer AIT häufig vorkommen können und dass man diese sonographisch evaluieren sollte (Serres-Créixams et al. 2008).

In dieser Studie wurden 309 Patienten untersucht, von denen 199 eine AIT hatten und 110 Probanden als gesunde Kontrollgruppe galten. Ein Patient galt als erkrankt, wenn dieser positive Antikörper (AK), einen entsprechenden Ultraschallbefund oder eine Feinnadelbiopsie mit zytologisch gesicherter AIT hatte. Bei der Kontrollgruppe wurden keine Erkrankungen ausgeschlossen, die eine zervikale Lymphadenopathie auslösen können. Hinsichtlich der retrospektiv ausgewerteten Daten ist eine selektive, und möglicherweise unvollständige Dokumentation wahrscheinlich.

In dieser Studie wurde selektiv Robbins-Level VI beziehungsweise der paratracheale Raum sonographiert, ohne die restlichen Robbins-Level zu begutachten. Es wurde evaluiert, ob ein LK vorliegt, ohne Beschreibung über das Vorliegen eines Hilus oder der S/L-Ratio. Sonographisch nachweisbare LK fanden sich in der Mehrzahl der Patienten mit AIT im Robbins-Level VI (184/199 Patienten), während in der Kontrollgruppe dies nur bei 28 von 110 Patienten ( $p < 0,001$ ) der Fall war. Zusätzlich hatten die AIT-Patienten mehr und größere LK als die entsprechenden Gesunden ( $p < 0,001$ ).

In einer Studie von 2012 überprüften Sahlmann et al. ebenfalls das Vorliegen einer LAP bei AIT-Patienten. Diese Arbeit bestand aus zwei Teilen. Im ersten Teil wurden sechs Index-Patienten mit AIT retrospektiv evaluiert. Nur die LK in Robbins-Level VI waren dokumentiert. Alle sechs Patienten hatten positive Autoantikörper und LK in Robbins-Level VI und unterzogen sich einer Feinnadelaspiration dieser LK. Bei fünf von sechs Patienten zeigte sich eine lymphozytäre Hyperplasie und bei 1/6 wurde ein zentroblastisches Lymphom gefunden.

Im zweiten Teil dieser Studie wurde das Vorliegen von LK bei 49 AIT-Patienten und 49 Probanden, die entweder schilddrüsengesund waren oder eine Jodmangelstruma aufwiesen, überprüft. Die Evaluation wurde auf sämtliche Robbins-Level ausgedehnt (Sahlmann et al. 2012). Es wurden bei Sahlmann et al. arbiträre Kriterien hinsichtlich des Vorliegens einer Lymphadenopathie verwendet. Unabhängig von der Größe wurde in Robbins-Level VI jeder LK als pathologisch gewertet. In den anderen Robbins-Leveln, die hier in Kompartimente eingeteilt waren, galt ein Kompartiment nur dann als pathologisch, wenn fünf LK oder mehr über 5 mm gefunden wurden. Es handelt sich hierbei um eine Beobachtungsstudie aus der klinischen Routine heraus.

Bei Sahlmann et al. wurden Probanden ausgeschlossen, die aktuell an einem grippalen Infekt erkrankt waren, Probanden mit Zustand nach Radioiodtherapie, einem Kopf-Hals-Tumor, einer Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich oder mit chirurgischen Eingriffen in den letzten sechs Monaten am Hals.

Die Patienten waren ähnlich wie in der Studie von Serres-Créixams ausgewählt. Sahlmann et al. fanden im zweiten Teil der Studie eine LAP in Robbins-Level II - IV und Robbins-Level VI signifikant häufiger bei Patienten mit AIT und betonen, dass eine LAP in Robbins-Level VI bei Ausschluss anderer Erkrankungen als pathognomonisch angesehen werden sollte. Datenverzerrung fand in dieser Studie auf Grund der arbiträren Definition von pathologischen LK statt.

Eine weitere Studie (Brancato et al. 2012) untersuchte 106 Patienten mit AIT und verglich die erhobenen Daten mit 70 gesunden Probanden. Bei den Gesunden wurde kein Hinweis auf ein aktuell entzündliches Geschehen oder eine AIT gefunden (mittels Bestimmung von CRP (C-reaktivem Protein), Leukozyten, TSH, TPO-AK, TG-AK, Blutsenkungsgeschwindigkeit).

Die AIT galt als gesichert, wenn ein echoarmes Schallmuster der SD für über ein Jahr bestand und die TPO-AK und/oder TG-AK erhöht waren.

In der Studie wurde ein arbiträrer *Cut-Off* (10 mm in der longitudinalen Schnittführung) verwendet. Darüber hinaus wurden weitere Charakteristika erhoben, die sich mit den von uns evaluierten weitgehend decken. In dieser Studie zeigten Patienten mit AIT häufiger LK in den Robbins-Leveln II - IV. Durch den arbiträren *Cut-Off* ist zu erklären, wieso den Autoren dieser Studie eine LAP in Robbins-Level VI entgangen ist. Die LK in Robbins-Level VI sind in unserer Studie häufig unter 10 mm, der mittlere Längsdurchmesser bei uns lag bei 4,95 mm.

Zusammenfassend zeigt sich bei dieser Studie, wie durch die Verwendung beliebiger *Cut-Offs* das Wesentliche übersehen werden kann.

In einer im Jahre 2015 erschienen retrospektiven Studie von Jones et al. (Jones et al. 2015) konnte keine LAP in Robbins-Level VI bei AIT-Patienten gesehen werden.

Bei dieser Studie wurden 417 Probanden sonographisch untersucht, 202 davon mit HT. Zum diagnostischen Standard der HT wurde keine Aussage gemacht. Als Kontrollgruppe dienten 202 Patienten mit Struma. In der Studie wurde nicht auf die Definition dieser Erkrankung eingegangen.

Ein arbiträres Kriterium zur Definition eines pathologischen LK wurde nicht angewandt, jeder visualisierbare LK wurde nach Angaben der Autoren dokumentiert und konnte retrospektiv ausgewertet werden. In dieser Arbeit konnte bei Patienten mit AIT eine signifikant höhere Anzahl sonographisch sichtbarer zervikaler LK evaluiert werden, vor allem im Robbins-Level III und IV. Auffällig ist das Fehlen visualisierbarer LK in Robbins-Level VI, wie es von anderen Untersuchern zu diesem Thema berichtet worden ist, was Zweifel an der Datenqualität oder Validität der retrospektiven Datenerhebung aufkommen lässt.

In einer bislang nur als Abstract erschienenen wichtigen Arbeit von Akbaba et al. (Akbaba et al. 2014) wurden Patienten mit AIT hinsichtlich einer LAP in Robbins-Level VI im Langzeitverlauf über fünf Jahre evaluiert. Die Definition der AIT erfolgte, wenn eine Echoarmut der SD vorlag und TPO-AK und/oder TG-AK erhöht waren. Die Kontrollgruppe zeigte keine Auffälligkeiten bezüglich TPO-AK oder TG-AK und sonographisch keine Echoarmut der SD. 169 konsekutive Patienten wurden untersucht, die an einer AIT erkrankt waren. Als Kontrollgruppe dienten 32 Probanden. Eine AIT wurde über das typische Bild in der Sonographie und erhöhte TG-AK und/ oder TPO-AK gestellt. Die Kontrollgruppe wies laborchemisch keinen Hinweis für eine AIT vor (negative Autoantikörper, SD-Funktionsparameter unauffällig) und sonographisch ließ sich keine Schilddrüsenpathologie feststellen, die für eine AIT sprechen könnte. In Robbins-Level VI wurden signifikant häufiger vergrößerte LK gefunden (75,1 % versus 25 %,  $p < 0,001$ ), ebenso war deren Volumen größer als in der Kontrollgruppe. Es fand sich darüber hinaus eine statistisch signifikante Korrelation der TPO-AK mit dem Auftreten von paratrachealen LK, aber nicht für den TSH-Wert. 84 Patienten wurden fünf Jahre später erneut untersucht. Es zeigte sich keine signifikante Änderung im Auftreten der LK, jedoch war eine signifikante Erniedrigung des SD-Volumens und des Volumens der paratrachealen LK nachweisbar.

Diese Studie evaluierte nicht nur den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von paratrachealen LK, es folgte zusätzlich eine Nachbeobachtung der Probanden, bei der die LK in ähnlichem Ausmaß in Robbins-Level VI gefunden wurden. Es wurde also erneut eine Prävalenz dieser LK bei Patienten mit AIT bestätigt. Zudem fand diese Studie einen Zusammenhang zwischen TPO-AK und dem Auftreten von paratrachealen LK.



Einen weiteren Beitrag zur LAP in Robbins-Level VI liefert eine Studie, die 2016 veröffentlicht wurde (Ormeçi et al. 2016). Bei dieser Studie wurden 126 Probanden untersucht. Hierbei wurden unter anderem Patienten mit einer vorherigen viralen oder bakteriellen Infektion ausgeschlossen. Diese Probanden wurden körperlich und sonographisch untersucht, ebenso wurde fT3, fT4, TPO-AK und TG-AK bestimmt. Es wurden vier Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bestand aus Probanden mit einer in der Sonographie unauffälligen SD und unauffälligen Laborparametern.

Gruppe 2 beinhaltete Probanden mit normwertigen Laborparametern, die SD zeigte aber Zeichen einer Mikronodularität ohne weitere Zeichen einer AIT.

Gruppe 3 bestand aus SD mit vermehrten Zeichen einer AIT und Laborveränderungen, die somit als gesicherte AIT-Probanden galten.

In Gruppe 4 wurden SD eingeschlossen, die sonographisch starke Zeichen der AIT vorwiesen wie eine Atrophie, ausgeprägte echoarme Anteile und Mikronodularität (Ormeçi et al. 2016).

Bei allen Gruppen wurde auf das Vorliegen von LK in Robbins-Level VI geachtet. In Gruppe 4 wurden diese signifikant häufiger gefunden als in Gruppe 1 und 2 ( $p < 0,01$ ). Ebenso signifikant häufiger in Gruppe 3 als in Gruppe 1 ( $p < 0,05$ ). Zwischen Gruppe 1 und 2 bestand kein signifikanter Unterschied. In Gruppe 3 wurden gegenüber Gruppe 2 vermehrt LK in Robbins-Level VI gefunden, aber ohne statistisch nachweisbare Signifikanz.

Diese Studie gibt Hinweise darauf, dass das Auftreten von LK in Robbins-Level VI bei sonographisch fortgeschrittener AIT begünstigt wird. Nachteil dieser Studie ist, dass nur der prätracheale Bereich in die Auswertung einbezogen wurde. Sie gibt keinen Hinweis auf die anderen Robbins-Level.

Weiterhin ist in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von TPO-AK und dem Vorhandensein von prätrachealen LK gefunden worden.

Es zeigt sich durch unsere Daten und die Daten aus bisher publizierten Studien, dass es sich bei einer LAP im Robbins-Level VI um einen hochspezifischen Befund bei Patienten mit AIT handelt. Bei einzelnen Studien ist auch in anderen Kompartimenten eine LAP nachgewiesen worden. Bei größeren prospektiven Kohorten konnte zudem die Korrelation zwischen der LAP und der Höhe der TPO-AK als Marker für die Krankheitsaktivität gefunden werden. In der Arbeit von Akbaba et al. konnte zudem

gezeigt werden, dass die LAP nicht phasenspezifisch auftritt, sondern während eines längeren Zeitraumes nachweisbar ist (Akbaba et al. 2014).

Die bisher erhobenen Daten in vorherigen Studien, die die LK auch molekularbiologisch oder zytologisch untersuchten, unterstützen diese Hypothese. Insgesamt liegen Daten zu 41 Patienten, bei denen eine Analyse der LK durchgeführt wurde, vor (Yamashiro et al. 2007, Sahlmann et al. 2012, Bouter et al. 2015 und Bouter et al. 2016).

Bei 40 von 41 untersuchten Patienten zeigte sich eine benigne LAP.

Es stellt sich jedoch trotzdem bei einer LAP bei AIT die Frage, ob es sich nicht auch um ein lymphogen metastasiertes SD-Karzinom oder ein Non-Hodgkin-Lymphom handeln könnte, ebenfalls kommt ein metastasierter HNO-Tumor in Betracht. Diese Entitäten werden in den folgenden Kapiteln diskutiert.

### 4.3 AIT und papilläre Schilddrüsenkarzinome

Bereits frühzeitig wurde die klinische Assoziation zwischen lymphozytärer Infiltration der Schilddrüse und papillärem Schilddrüsenkarzinom beobachtet. Es wird diskutiert, ob diese beiden Erkrankungen kausal miteinander zusammenhängen (Larson et al. 2007, vergleiche hierzu auch den Übersichtsartikel Cunha et al. 2011).

In einer wichtigen Metaanalyse von 2013 gingen Lee et al. der Frage nach, ob es klinische Hinweise dafür gibt, dass SD-Karzinome gehäuft bei Patienten mit AIT auftreten (Lee et al. 2013). Insgesamt gingen in diese Analyse 10648 Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen ein. 23,2 % dieser Patienten hatten eine Hashimoto-Thyreoiditis. Bei Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen fanden sich erheblich mehr Fälle mit einer HT als bei anderen SD-Karzinomen oder benignen SD-Knoten (Odds-Ratio 2,4 bzw. 2,8,  $p < 0,001$ ). Papilläre Schilddrüsenkarzinome mit gleichzeitig bestehender HT waren signifikant häufiger bei weiblichen Patienten (Odds-Ratio 2,7,  $p < 0,001$ ), bei multifokalem SD-Befall (Odds-Ratio 1,5,  $p = 0,010$ ) und bei Karzinomen, die sich auf die SD beschränkten. Des Weiteren wiesen Patienten mit papillären SD-Karzinom und HT signifikant seltener LK-Metastasen auf (Odds-Ratio 1,3,  $p < 0,041$ ) und hatten insgesamt eine bessere Prognose als die Patienten mit papillärem SD-Karzinom ohne gleichzeitig bestehende HT ( $p < 0,001$ ).

Eine mögliche Erklärung, wieso diese beiden Erkrankungen miteinander zusammenhängen, liefern Hwang und Kollegen. Chromosomale RET/PTC

(*rearranged in transformation/papillary thyroid carcinoma*) *Rearrangements* gehören zu den Anomalien, die in Schilddrüsenkarzinomen entdeckt wurden (Hwang et al. 2004). Es gibt verschiedene Verbindungen zwischen RET/PTC *Rearrangements* und gleichzeitig vorliegender Inflammation der Schilddrüse. Eine Hypothese ist, dass die RET/PTC-Mutation die Expression verschiedener proinflammatorischer Moleküle induziert, die eine gleichzeitige AIT bedingen (Hwang et al. 2004). Eine weitere Möglichkeit ist, dass die AIT selbst die RET/PTC *Rearrangements* induzieren kann.

Es gibt verschiedene RET/PTC-Varianten. In soliden Tumoren der Schilddrüse, die durch Strahlung induziert wurden, wurde vor allem RET/PTC3 gefunden. Eine Studie generierte ein transgenes Mausmodell (Powell et al. 1998), bei welchem die Mäuse in den follikulären Zellen Thyreoglobulin-abhängig RET/PTC3 exprimierten. Bei diesen Mäusen fiel schon in den ersten Monaten ein deutliches Wachstum der SD auf. Diese Mäuse entwickelten weiterhin Schilddrüsen-Tumoren, die in die LK metastasierten und aggressiv waren.

In einer 2015 publizierte Studie von Yi et al. wird ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines papillären Schilddrüsenkarzinoms und reaktiven Sauerstoffspezies gesehen (Yi et al. 2015). Erhöhte ROS (*reactive oxygen species*) können demnach bei Patienten mit HT ein Risikofaktor für die Entwicklung eines papillären Schilddrüsenkarzinoms sein. Problematisch bei dieser Studie ist der retrospektive Charakter bei der Bestimmung der ROS in PTC-Patienten. Es fehlen Studien, die ROS in Patienten mit HT vor Entstehung eines PTC bestimmen und danach, um eine Kausalität abschätzen zu können.

Metastatische LK bei einem PTC sind, wie bereits erwähnt, teilweise echoreich, verkalkt, zystisch degeneriert und grenzen sich somit von LK in Robbins-Level VI bei einer AIT ab (Rosário et al. 2005). Zur Unterscheidung zwischen einer LAP bei AIT oder PTC dient außerdem die Sonographie der SD. Bei einem PTC handelt es sich in der Regel um eine fokale, echoarme SD-Läsion, häufig hyperperfundiert, unscharf randbegrenzt und mit Kalk, wohingegen bei einer AIT mit diffusen Veränderungen zu rechnen ist (vergleiche Klima und Langsteger 1993, Reiser und Bartenstein 2011 und Boucher et al. 2013).

#### 4.4 AIT und Lymphome

Neben einem papillären Schilddrüsenkarzinom kann ein extra- oder intrathyreoidales Lymphom ebenfalls eine zervikale LAP verursachen (Xia et al. 2014, Bouter et al. 2015).

Ein Beispiel für den klinischen Verlauf eines primär extrathyreoidalen follikulären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms mit sekundärem Befall der SD bei gleichzeitig vorliegender AIT liefert die bereits genannte Studie von Bouter et al. (2015).

Bei dieser Studie wurde der Fokus auf einen Index-Patienten gelegt. Dieser hatte eine rasch progrediente, echoarme Struma sowie eine LAP in allen Robbins-Leveln mit einem Überschreiten bis nach retroklavikulär und ins Mediastinum.

TPO-AK waren positiv, so dass in der Zusammenschau der Befunde (TPO-AK und echoarme Struma) eine Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert wurde. Da die LAP über das übliche Maß (bis nach retroklavikulär und mediastinal) hinausging, erfolgte eine Klonalitätsanalyse aus SD- und LK-Gewebe, welches klonales Wachstum lymphozytärer Infiltrate nachweisen konnte. Es handelte sich um ein follikuläres B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom mit sekundärem Befall der SD bei gleichzeitig bestehender HT.

Bekannt sind seit längerem Assoziationen zwischen einer HT und einem intrathyreoidalen Lymphom (Hyjek und Isaacson 1988).

In einer Studie von Matsuzuka et al. wurde dieser Zusammenhang evaluiert (Matsuzuka et al. 1993). 119 Probanden wurden eingeschlossen, bei denen histologisch ein Lymphom der SD festgestellt wurde. Die Zeichen eines Lymphoms in der SD waren in allen Fällen eine diffuse oder noduläre Struma. In 78 % der Patienten fiel ein schnelles Wachstum der Schilddrüse auf. In 13 % kam es zu Heiserkeit, in jeweils 7 % zu Schluckstörungen und Fieber.

Bei 65 Probanden wurde das peritumoröse Schilddrüsengewebe histologisch untersucht, um festzustellen, ob sich Zeichen einer HT ergaben. Bei allen Proben bestätigte sich dies. Im Unterschied zu unserer Studie waren die hier genannten SD alle Strumen.

Eine weitere Studie, die dies näher darstellte, war eine retrospektive Analyse von 27 Patienten, bei denen ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) der Schilddrüse entweder chirurgisch oder bioptisch gesichert wurde (Xia et al. 2014). Sonographisch wurde

eingeteilt, ob der Befall der SD diffus oder nicht-diffus war. Unter anderem fiel bei den diffusen SD auf, dass eine Struma, ein heterogenes Erscheinungsbild und echoarme Zonen in allen Fällen (10 von 10) vorlagen. Vor allem bei dieser Form des Lymphoms schien eine Unterscheidung zwischen einer diffus konfigurierten Hashimoto-Thyreoiditis und einem diffusen NHL schwierig. Wobei die nicht-diffusen Lymphome durch eine deutliche Echoarmut, multifokale Läsionen und eine Struma auffielen.

Eine zervikale LAP konnte fehlen oder vorhanden sein. In erwähnter Studie waren bei den diffusen primären Schilddrüsen-Lymphomen 4 von 10 Patienten von einer LAP betroffen, bei den nicht diffusen-primären-SD-Lymphomen waren es 7 von 17 Patienten (Xia et al. 2014).

Die Tatsache, dass die HT und ein Lymphom der SD gleichzeitig auftreten können, und die Morphologie der SD sich nicht unbedingt unterscheidet, zeigt, dass eine Differenzierung nicht immer möglich ist. Hierbei ist dann das klinische Bild des Patienten zu berücksichtigen. Bei Lymphomen ist vor allem ein schnelles Wachstum der SD beschrieben (Matsuzuka et al. 1993).

Zur Morphologie der befallenen LK bei Lymphomen lässt sich sagen, dass diese sich rund oder oval, echoarm bis echofrei, zystisch und vor allem in Gruppierungen zeigen, was eine Unterscheidung zur LAP bei AIT möglich macht (Koischwitz 1993).

Ein Facettenphänomen kann auch bei Patienten mit benigner LAP gefunden werden (Vergleiche Abbildung 14 und Abbildung 15 in dieser Dissertation und Bouter et al. 2015). In dieser bereits erwähnten Studie fiel der NHL-Patient durch eine ungewöhnliche Verteilung der LAP auf, so dass dadurch eine Differenzierung möglich war.

#### 4.5 LAP bei HNO-Tumoren

Unsere Ergebnisse berühren auch das Thema der HNO-Tumoren, insbesondere des Larynx-Karzinoms, da fortgeschrittene Larynxkarzinome mit einer Vergrößerung des Delphi-LK in Robbins-Level VI einhergehen können (Nakayama et al. 2011). Eine Lymphadenopathie in Robbins-Level VI kann also auch eine LK-Metastase sein.

Es ist aber hierbei schwierig zu entscheiden, inwiefern ein LK als maligne einzuschätzen ist. Wie bereits oben beschrieben, gelten unterschiedliche *Cut-Offs*

bezüglich der Größe als Malignitätsfaktor bei verschiedenen Kopf-Hals-Erkrankungen, je nachdem, welche Quelle man hinzuzieht. So sind nach Koischwitz die Querdurchmesser der LK in den verschiedenen Lokalisationen unterschiedlich zu betrachten. LK in der spinalen akzessorischen Gruppe werden bereits ab 5 mm als suspekt gewertet, im jugulodigastrischen Bereich jedoch lassen sich noch LK mit einem Querdurchmesser von 8 mm als reaktiv einordnen (Koischwitz 1993).

Demgegenüber evaluierte eine Studie von Shozushima et al., dass LK mit einer Größe von 5 - 9 mm bei Patienten mit malignen Kopf-Hals-Tumoren zu 24 % von Metastasen befallen sind, wohingegen LK mit einer Größe von 10 - 14 mm zu 79 % und 15 - 19 mm zu 96 % maligne sind (Shozushima et al. 1990).

Anhand der Größe ist also schwer zu entscheiden, ob ein LK als maligne gewertet wird. Jedoch treten LK-Metastasen im Gegensatz zu LK bei Lymphomen eher einzeln auf, es kommt nicht zu den bereits erwähnten Konglomeraten an LK-Vergrößerungen, und im Gegensatz zum malignen Lymphom sind LK-Metastasen auch einseitig anzutreffen (Koischwitz 1993).

Wie zuvor beschrieben, liegt jedoch in einer sonographisch unauffälligen Schilddrüse mit hoher Wahrscheinlichkeit keine AIT vor (Trimboli et al. 2012). Patienten mit LAP in Robbins-Level VI ohne sonographische Zeichen einer AIT sollten also aus unserer Sicht unbedingt eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss eines Larynx-Karzinoms erhalten.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, die Prävalenz der benignen Lymphadenopathie bei AIT herauszuarbeiten. Mit Hilfe der Sonographie evaluierten wir bei 32 Kontrollen und 32 AIT-Erkrankten alle visualisierbaren LK und charakterisierten diese anhand ihrer morphologischen Kriterien ohne arbiträre *Cut-Offs*. Hierbei wurden alle Robbins-Level evaluiert und aus Praktikabilitätsgründen in Kompartimente eingeteilt. Kompartiment 1 entsprach hierbei Robbins-Level I, Kompartiment 2 entsprach Robbins-Level II - IV, Kompartiment 3 entsprach Robbins-Level V und Kompartiment 4 Robbins-Level VI.

Signifikante Unterschiede fanden sich in der Anzahl an visualisierbaren LK in Robbins-Level VI (83 LK in der AIT-Gruppe versus zwei LK in der Kontroll-Gruppe,  $p$ -Wert  $< 0,05$ ).

Weiterhin fiel auf, dass bei den Gesunden eine signifikante Häufung von LK in Kompartiment 3 (Robbins-Level V) vorlag (596 LK in der Kontrollgruppe versus 368 LK in der AIT-Gruppe,  $p < 0,05$ ) mit einer S/L-Ratio  $> 0,5$  (152 LK in der Kontrollgruppe versus 64 LK bei der AIT-Gruppe).

Ein LK in Robbins-Level VI war in unserer Studie als charakteristisch für eine AIT zu betrachten, wenn er keinen Hilus hatte (90,4 %), er avaskulär erschien (96,4 %), die S/L-Ratio  $> 0,5$  (59,04 %) war und der mittlere Längsdurchmesser, der durchschnittlich bei 4,65 mm lag, klein war. Die LAP bei HNO-Tumoren, Lymphomen oder papillärem Schilddrüsenkarzinom ist unserer Ansicht nach von diesem Befundmuster ausreichend abzugrenzen.

Das Auftreten visualisierbarer LK in Robbins-Level VI ist charakteristisch für eine AIT und sollte dem klinisch Tätigen bekannt sein.

## 5.1 Englische Zusammenfassung

Aim of the study was to evaluate the prevalence of benign lymphadenopathy in patients with autoimmune thyroiditis. To our knowledge there is no other study evaluating all Robbins levels in patients with AIT considering every visible lymphatic node without arbitrary cut-offs.

We examined 64 patients, 32 as a control group and 32 patients who had been diagnosed with autoimmune thyroiditis. We used ultrasound to evaluate the neck, considering all Robbins-levels and counted all visible lymph nodes. The size and morphology of the lymphatic node was taken into account as well. Robbins levels were divided into clusters to summarize select levels.

We found 83 lymph nodes in Robbins level VI in AIT patients. The control group on the other hand showed two lymph nodes in this area. The characteristics of these 83 lymph nodes included an s/l-ratio  $> 0.5$  in 59.04 %, 96.4 % showed no sign of vascularity and 4.83 % showed a central or hilar vascularity. The average long axis of these lymph nodes was 4.65 mm. There was another significant difference in the number of lymph nodes in Robbins level V. We found 368 lymph nodes in AIT patients in Robbins level V versus 596 nodes in the control group with an s/l-ratio  $> 0.5$  (152 in the control group versus 64 lymph nodes in the AIT-group) without further explanation yet.

We conclude that a lymphadenopathy in Robbins level VI is a common sign in patients with AIT.



## 6 Literaturverzeichnis

- Akbaba G, Berker D, Isik S, Imga N, Kucukler K, Tutuncu Y, Guler S (2014): Changes in the Characteristics of Paratracheal Lymph Nodes in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis for Five Years Follow-up. In: Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21-24, Chicago 2014 <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2014.THPTA.6.SAT-0533>
- Allen EM, Appel MC, Braverman LE (1986): The Effect of Iodide Ingestion on the Development of Spontaneous Lymphocytic Thyroiditis in the Diabetes-Prone BB/W Rat. *Endocrinology* 118, 1977–1981
- Allolio B: *Praktische Endokrinologie*. Urban & Schwarzenberg, München 1996
- Becker W, Frank R, Börner W (1989): Bedeutung einer quantitativen Grauwertanalyse des Sonogramms bei „diffusen“ Erkrankungen der Schilddrüse. *Fortschr Röntgenstr* 150, 66–71
- Bottazzo G, Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Feldmann M (1983): role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 322, 1115–1119
- Boucher M, Derwahl K-M, Dietlein M, Dotzenrath C, Dralle H, Feldkamp J, Gimm O, Goretzki P, Gotthardt M, Grubendorf M et al.: Schilddrüse. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg.): *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*. 3. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2013, 29–227
- Bouter C, Meller B, Meller J, Sahlmann CO (2015): What makes Lymphadenopathy in Patients with Autoimmune Thyroiditis Suspicious for Malignancy? *Exp Clin Endocrinol Diabetes Rep* 3 (01), e1-e7 [[http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0035-1569376](http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1569376)]
- Bouter C, Meller B, Meller J, Sahlmann CO (2016): Clonal analysis of marked paratracheal lymphadenopathy in autoimmune thyroiditis invariably shows benign etiology. 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, 20. bis 23. April 2016, Dresden [[https://www.researchgate.net/publication/300920960\\_Clonal\\_analysis\\_of\\_marked\\_paratracheal\\_lymphadenopathy\\_in\\_autoimmune\\_thyroiditis\\_invariably\\_shows\\_benign\\_etiology](https://www.researchgate.net/publication/300920960_Clonal_analysis_of_marked_paratracheal_lymphadenopathy_in_autoimmune_thyroiditis_invariably_shows_benign_etiology)]

- Brancato D, Citarrella R, Richiusa P, Amato MC, Vetro C, Galluzzo CG (2012): Neck Lymph Nodes in Chronic Autoimmune Thyroiditis: The Sonographic Pattern. *Thyroid* 23, 173–177
- Braun B, Blank W (2006): Ultrasonography of the thyroid and parathyroid gland. *Internist* 47, 729–748
- Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L (2000): A Population-Based Study of Chronic Autoimmune Hypothyroidism in Danish Twins. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 536–539
- Ceylan I, Yener S, Bayraktar F, Surg Secil M (2014): Roles of ultrasound and power Doppler ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker-positive euthyroid subjects. *Quant Imaging Med* 4 (4), 232–238
- Chistiakov DA (2005): Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2, 1 [doi:10.1186/1740-2557-2-1]
- Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA, Vassallo J, Ward LS (2011): Clinical and Pathological Implications of Concurrent Autoimmune Thyroid Disorders and Papillary Thyroid Cancer. *J Thyroid Res* 2011, doi:10.4061/2011/387062
- Davies TF, Ando T, Lin R-Y, Tomer Y, Latif R (2005): Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest* 115, 1972–1983
- DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G: the thyroid and its diseases. 6. Auflage; Churchill Livingstone Inc., Edinburgh 1996
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Therapie in der Endokrinologie. Thieme, Stuttgart 1997
- Dietrich CF, Bär F: Ultraschall-Kurs: organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs; nach den Richtlinien von KBV, DEGUM, ÖGUM und SGUM. 6. völlig überarbeitete und erweiterte Auflage; Dt. Ärzte-Verl, Köln 2012
- Feldkamp J (2009): Autoimmunthyreoiditis: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 134, 2504–2509
- Freissmuth M: Schilddrüse. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S (Hrsg.): *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2012, 576–585

- Gupta A, Rahman K, Shahid M, Kumar A, Qaseem SMD, Hassan SA, Siddiqui FA (2011): Sonographic assessment of cervical lymphadenopathy: Role of high-resolution and color Doppler imaging. *Head Neck* 33, 297–302
- Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P (2008): Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse. *Dtsch Med Wochenschr* 113, 1109–1112
- Hashimoto H (1912): Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Für Klin Chir* 97, 219–48
- Hehrmann R, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie: Schilddrüse 2005 Henning-Symposium. Hypothyreose. 17. Konferenz über die menschliche Schilddrüse, Heidelberg. Walter de Gruyter, Berlin, New York 2006
- Hwang ES, Kim DW, Hwang JH, Jung HS, Suh JM, Park YJ, Chung HK, Song JH, Park KC, Park SH, et al. (2004): Regulation of Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1) and STAT1-Dependent Genes by RET/PTC (Rearranged in Transformation/Papillary Thyroid Carcinoma) Oncogenic Tyrosine Kinases. *Mol Endocrinol* 18, 2672–2684
- Hyjek E, Isaacson PG (1988): Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's Thyroiditis. *Hum Pathol* 19, 1315–1326
- Issing PR (1999): Möglichkeiten und Grenzen der Dopplersonographie im Kopf-Hals-Bereich. *HNO* 47, 6–13
- Jones MR, Mohamed H, Catlin J, April D, Al-Qurayshi Z, Kandil E (2015): The presentation of lymph nodes in Hashimoto's thyroiditis on ultrasound. *Gland Surg* 4, 301–306
- Kaufmann SHE: Organe des Immunsystems. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2012, 42–45
- Klima G, Langsteger W: *Schilddrüsen-Sonographie*. 2. erweiterte Auflage; Urban & Schwarzenberg, München 1993
- Köhrle J, Brabant G (2010): Synthese, Stoffwechsel und Diagnostik der Schilddrüsenhormone. *Internist* 51, 559–567
- Koischwitz D: *Sonographie der Kopf-Hals-Region*. Springer, Berlin Heidelberg 1993
- Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, Evers BM (2007): increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with

- hashimoto's thyroiditis and the role of the PI3K/AKT pathway. *J Am Coll Surg* 204, 764–775
- Lee J-H, Kim Y, Choi J-W, Kim Y-S (2013): The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 168, 343–349
- Lehnert H, Anlauf M: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage; Thieme, Stuttgart 2015
- Levy O, Dai G, Riedel C, Ginter CS, Paul EM, Lebowitz AN, Carrasco N (1997): Characterization of the thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Proc Natl Acad Sci* 94, 5568–5573
- Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A (1990): Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 71, 661–669
- Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, Sugawara M (1993): Clinical Aspects of Primary Thyroid Lymphoma: Diagnosis and Treatment Based on Our Experience of 119 Cases. *Thyroid* 3, 93–99
- Nakayama M, Seino Y, Okamoto M, Mikami T, Okamoto T, Miyamoto S (2011): Clinical Significance of Positive Delphian Node in Supracricoid Laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy. *Jpn J Clin Oncol* 41, 987–991
- Novelline RA, Heuck A: Squire's Radiologie: Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis. Studienausgabe der 2. überarbeiteten und erweiterten Auflage 2001; Schattauer, Stuttgart 2007
- Ormeçi T, Çolakoğulları M, Orhan İ (2016): Importance of Delphian Lymph Node Evaluation in Autoimmune Thyroiditis: Fact or Fiction? *Pol J Radiol* 81, 72–79
- Paris M, Hillenweck A, Bertrand S, Delous G, Escriva H, Zalko D, Cravedi J-P, Laudet V (2010): Active Metabolism of Thyroid Hormone During Metamorphosis of *Amphioxus*. *Integr Comp Biol* 50, 63–74
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE (2003): Thyroiditis. *N Engl J Med* 348, 2646–2655
- Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H (2000): The Value of Ultrasonography in Predicting Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid* 10, 251–259

- Porra V, Bernier-Valentin F, Trouttet-Masson S, Berger-Dutrieux N, Peix J-L, Perrin A, Selmi-Ruby S, Rousset B (2002): Characterization and Semiquantitative Analyses of Pendrin Expressed in Normal and Tumoral Human Thyroid Tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 1700–1707
- Powell DJ, Russell J, Nibu K, Li G, Rhee E, Liao M, Goldstein M, Keane WM, Santoro M, Fusco A, Rothstein JL (1998): The RET/PTC3 Oncogene: Metastatic Solid-Type Papillary Carcinomas in Murine Thyroids. *Cancer Res* 58, 5523–5528
- Radeleff B, Schneider B, Stegen P, Kauffmann GW: Röntgendiagnostik In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R (Hrsg.): Radiologie: mit 115 Tabellen ; Fragen und Antworten ; [inkl. CD-ROM Das Gehirn im NMR-Bild] ; [Online-Zugang + interaktive Extras [www.studentconsult.de](http://www.studentconsult.de)]. 3. völlig überarbeitete Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2006, 95-286
- Reiser M, Bartenstein P: Radiologie: 110 Tabellen. (Duale Reihe), 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage; Thieme, Stuttgart 2011
- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (2002): Neck dissection classification update: Revisions proposed by the american head and neck society and the american academy of otolaryngology–head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 128, 751–758
- Rosário PWS, de Faria S, Bicalho L, Alves MFG, Borges MAR, Purisch S, Padrão EL, Rezende LL, Barroso ÁL (2005): Ultrasonographic Differentiation Between Metastatic and Benign Lymph Nodes in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma. *J Ultrasound Med* 24, 1385–1389
- Rotondi M, Cappelli C, Leporati P, Chytiris S, Zerbini F, Fonte R, Magri F, Castellano M, Chiovato L (2010): A hypoechoic pattern of the thyroid at ultrasound does not indicate autoimmune thyroid diseases in patients with morbid obesity. *Eur J Endocrinol* 163, 105–109
- Royaux IE, Suzuki K, Mori A, Katoh R, Everett LA, Kohn LD, Green ED (2000): Pendrin, the Protein Encoded by the Pendred Syndrome Gene (PDS), Is an Apical Porter of Iodide in the Thyroid and Is Regulated by Thyroglobulin in FRTL-5 Cells. *Endocrinology* 141, 839–845

- Sahlmann CO, Meller J, Siggelkow H, Homayounfar K, Özerden, M. M, Braune I, Kluge G, Meller B (2012): Patients with autoimmune thyroiditis. Prevalence of benign lymphadenopathy. *Nuklearmedizin* 51, 223–227
- Schott M, Scherbaum WA (2006): Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Dtsch Arztebl Int* 103 (45), A 3023–32
- Serres-Créixams X, Castells-Fusté I, Pruna-Comella X, Yetano-Laguna V, Garriga-Farriol V, Gallardo-Agromayor E (2008): Paratracheal lymph nodes: A new sonographic finding in autoimmune thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 36, 418–421
- Shozushima M, Suzuki M, Nakasima T, Yanagisawa Y, Sakamaki K, Takeda Y (1990): Ultrasound diagnosis of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Dentomaxillofacial Radiol* 19, 165–170
- Som PM (1987): Lymph nodes of the neck. *Radiology* 165, 593–600
- Steinkamp HJ, Hosten N, Langer R, Mathe F, Ehrhrit C, Felix R (2008): Halslymphknotenmetastasen. Sonographischer Malignitätsnachweis. *Fortschr Röntgenstr* 156, 135–141
- Strieder TA, Tijssen JP, Wenzel BE, Endert E, Wiersinga WM (2008): Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the thyroid events amsterdam (thea) score. *Arch Intern Med* 168, 1657–1663
- Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, et al. (2006): Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. *N Engl J Med* 354, 2783–2793
- Trimboli P, Rossi F, Thorel F, Condorelli E, Laurenti O, Ventura C, Nigri G, Romanelli F, Guarino M, Valabrega S (2012): One in five subjects with normal thyroid ultrasonography has altered thyroid tests. *Endocr J* 59, 137–143
- Tritthart HA, DeVaney T: Physik und Biophysik für Mediziner: mit 79 Tabellen. 2. Auflage; Schattauer, Stuttgart 2011
- Welsch U, Deller T, Kummer W: Lehrbuch Histologie. 4. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2014
- Wenzel BE, Heesemann J, Wenzel KW, Scriba PC (1988): Patients with autoimmune thyroid diseases have antibodies to plasmid encoded proteins of enteropathogenic *Yersinia*. *J Endocrinol Invest* 11, 139–140
- Witebsky E, Rose NR (1956): Studies on Organ Specificity: IV. Production of Rabbit Thyroid Antibodies in the Rabbit. *J Immunol* 76, 408–416

- Xia Y, Wang L, Jiang Y, Dai Q, Li X, Li W (2014): Sonographic Appearance of Primary Thyroid Lymphoma-Preliminary Experience. PLoS ONE 9 (12), doi:10.1371/journal.pone. 0114080
- Yamashiro I, Saito O de C, Chammas MC, Cerri GG (2007): Achados ultrasonográficos na tireoidite. Radiol Bras 40, 75–79
- Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P (1996): Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. J Ultrasound Med 15, 813–819
- Yi JW, Park JY, Sung J-Y, Kwak SH, Yu J, Chang JH, Kim J-H, Ha SY, Paik EK, Lee WS (2015): Genomic evidence of reactive oxygen species elevation in papillary thyroid carcinoma with Hashimoto thyroiditis. Endocr J 62, 857–877
- Yoshida A, Adachi T, Noguchi T, Urabe K, Onoyama S, Okamura Y, Shigemasa C, Abe K, Mashiba H (1985): Echographic Findings and Histological Feature of the Thyroid. Endocrinol Jpn 32, 681–690

## Internetquellen

- Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis and Secretion, Thyroid Disease Manager.  
<http://www.thyroidmanager.org/chapter/chapter-2-thyroid-hormone-synthesis-and-secretion/>; Zugriff am 04.10.2016
- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.  
[http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild\\_diagn.php?navId=](http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild_diagn.php?navId=)  
; Zugriff am 15.05.2016
- Ultrasonography of the Thyroid, Thyroid Disease Manager.  
<http://www.thyroidmanager.org/chapter/ultrasonography-of-the-thyroid/>; Zugriff am 05.10.2015

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Boxplot, LK in Level VI in Bezug auf den Krankheitsstatus .....	20
Abbildung 2 unauffällige SD .....	23
Abbildung 3 unauffälliger LK.....	23
Abbildung 4 SD bei AIT, Querschnitt.....	24
Abbildung 5 SD bei AIT, Längsschnitt.....	24
Abbildung 6 atrophe SD, echoarm.....	25
Abbildung 7 atrophe SD, weniger echoarm .....	25
Abbildung 8 lobuliert wirkende SD .....	26
Abbildung 9 LK in Level VI.....	26
Abbildung 10 LK mit Messung in Level VI .....	27
Abbildung 11 mehrere LK in Level VI.....	27
Abbildung 12 LK bei AIT in Kompartiment 3.....	28
Abbildung 13 großer LK bei AIT.....	28
Abbildung 14 Facettenphänomen bei AIT .....	29
Abbildung 15 Facettenphänomen, Querschnitt.....	29



## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
Tabelle 2 Morphologie der LK bei AIT .....	17
Tabelle 3 Volumen und Durchmesser der LK bei AIT .....	18
Tabelle 4 Morphologie der LK, Kontrollgruppe .....	18
Tabelle 5 Volumen und Durchmesser der LK bei der Kontrollgruppe.....	18
Tabelle 6 signifikante Unterschiede Gruppe 1 und 2 .....	22

## 9 Abkürzungsverzeichnis

AIT	Autoimmunthyreoiditis
AK	Antikörper
AS	Aminosäuren
ATPase	Adenosintriphosphatase
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
CRP	C-reaktives-Protein
CT	Computertomographie
fT3	freies Triiodthyrosin
fT4	freies Tetraiodthyrosin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
HNO	Hals-Nasen-Ohren
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HT	Hashimoto-Thyreoiditis
kDa	Kilodalton
kHz	Kilohertz
LAP	Lymphadenopathie
LK	Lymphknoten
L-Thyroxin	Levothyroxin
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MVZ	medizinisches Versorgungszentrum
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom

RBL6	Kompartiment 4, Robbins-Level VI
RET/PTC	<i>rearranged in transformation/papillary thyroid carcinoma</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
s	Standardabweichung
SD	Schilddrüse
S/L	<i>short axis/long axis</i>
T3	Triiodthyrosin
T4	Tetraiodthyrosin
TG	Thyreoglobulin
TPO	thyreoidale Peroxidase
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

---

## **Danksagung**

Ich danke der gesamten Abteilung für Nuklearmedizin für die Unterstützung. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Meller für die intensive Betreuung meiner Arbeit. Weiterhin möchte ich für ihre administrative Arbeit Frau Gerke danken.