

2 Einleitung

2.1 Die Anatomie der Schilddrüse

Die gesunde Schilddrüse ist eine kleine, ca. 20 g schwere, schmetterlingsförmige, endokrine Drüse des Halses, die weder zu sehen noch zu tasten ist und vor der Luftröhre unterhalb des Kehlkopfes liegt. Ihr Name ist abgeleitet aus dem Griechischen *thyros*, übersetzt viereckiger Schild bedeutend. Sie besteht aus zwei Lappen, die durch einen kleinen Mittellappen, den Schilddrüsenisthmus, miteinander verbunden sind. Die Schilddrüse ist von einer, die vier Epithelkörperchen einschließenden, bindegewebigen Kapsel umgeben.

Die Organogenese der Schilddrüse setzt bereits in der dritten Entwicklungswoche ein und geht aus dem Epithel des Schlunddarmbodens, den Kiementaschen, hervor. Die Schilddrüsenanlage wandert langsam nach distal und erreicht schließlich etwa in der siebten Schwangerschaftswoche ihre endgültige prätracheale Position. Anfangs stellt der Ductus thyreoglossus eine Verbindung zu dem Ursprungsort am Zungengrund dar, bevor er dann im weiteren Verlauf der Organentwicklung obliteriert. Durch den Descensus der Schilddrüsenanlage kann sich entlang des Ductus thyreoglossus versprengtes Schilddrüsengewebe ansiedeln. Am häufigsten findet sich das sogenannte dystope Schilddrüsengewebe am Zungengrund. Dort kann es die gleichen Krankheitsbilder verursachen wie die Schilddrüse selbst, z.B. als Zungengrundstruma.

Die einschichtig mit den kubisch geformten, epithelialen Thyreozyten ausgekleidete, bläschenförmige Struktur, der Follikel, ist mikroskopisch die funktionelle Einheit der Schilddrüse. Der Follikel ermöglicht den polarisierten Thyreozyten drei Funktionen der Schilddrüse zu vereinen: die Exkretion und Absorption von kolloideal gespeichertem Thyreoglobulin (Tg) und die endokrine Sekretion der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3). Umgeben sind die etwa 50 - 200 µm großen Follikel von einer Basalmembran, die die basal gelegenen, Calcitonin produzierenden parafollikulären (C-) Zellen mit einschließt. Die hohe Durchblutungsrate von 4 - 6 ml/min/g der Schilddrüse wird durch die Arteriae thyreoideae superiores und inferiores gewährleistet, so dass die Schilddrüse zu einem der am stärksten durchbluteten Organe des Menschen zählt. Das thyreoidale Mikrogefäßbett kann unter Stimulation noch erheblich anschwellen (4). Der venöse Abfluss wird durch die Venae thyreoideae inferiores und superiores gesichert. Der Lymphabfluss der Schilddrüse erfolgt über die präalaryngealen,

bulin wird auf exozytotischem Weg mit einem Molekulargewicht von 300000 Da und einem Kohlenhydratanteil von 10% zur apikalen Membran transportiert und in das Follikellumen freigesetzt. Arvan et al. (10) zeigen, dass die Tg Sekretion in das Follikellumen kein konstitutiver, sondern ein gesteuerter Vorgang ist und ein Gleichgewicht im Lumen zwischen Aufnahme und Freisetzung gewährleistet.

Grundvoraussetzung für die Schilddrüsenhormonsynthese ist eine ausreichende Jodversorgung und -resorption des Organismus. Der tägliche Bedarf des Spurenelementes Jod des Erwachsenen wird in der Literatur mit 150 µg angegeben (11).

Jod wird als Jodid Anion basolateral über den Natrium – Jodid - Symporter (NIS) (12) in den Thyreozyten aufgenommen und apikal durch Pendrin (13) sowie einen apikalen Jodid Transporter (hAIT) (14) ins Follikellumen transportiert. Dort wird das Jodid - Anion durch die membranständige Thyreoperoxidase (TPO) unter Wasserstoffperoxydverbrauch (H_2O_2) oxidiert und in einer nachfolgenden Reaktion an Tyrosylreste von Tg gebunden, so dass Monojodtyrosin (MIT) und Dijodtyrosin (DIT) entstehen (15, 16). Das H_2O_2 wird von apikalen thyreoidalen Oxidasen bereitgestellt (17). Ein Thyreoglobulinmolekül enthält nach Jodierung bis zu 30 Jodatome (18). TPO katalysiert auch die Kopplung von MIT mit DIT bzw. DIT mit DIT, und in Abhängigkeit der Anzahl der Jodatome entstehen T3 oder T4.

Die T4 - und T3 – Tg - Komplexe werden in Form von kompaktem Protein, dem sogenannten Kolloid, (19) als Tg Monomere (330 kDa), Tg Dimere (660 kDa), Tg Tetramere (1320 kDa) und hochpolymeres Tg (20) im Follikellumen gespeichert. Unter physiologischen Bedingungen liegt der Schilddrüsenhormonanteil durchschnittlich bei 2,28 Moleküle T4 und 0,29 Moleküle T3 pro Tg Molekül mit Divergenz der einzelnen Tg Moleküle hinsichtlich Hormon - und Jodkonzentration (17). Die Effizienz der Jodierung ist abhängig von der Jodversorgung und einer vollständigen Glykosylierung des Tg Moleküls (21), so dass eine zusätzliche Heterogenität des Tg Moleküls bei unvollständiger Glykosylierung mit veränderter Proteinstruktur die Folge ist.

Die Schilddrüsenhormonsekretion, etwa 8 µg T3 und 90 µg T4 täglich, unterliegt dem hypothalamisch - hypophysären Regelkreis. Die Hormonsekretion beginnt mit der Internalisierung durch spezifische rezeptorvermittelte und unspezifische Endozytose der T3/T4 Tg Komplexe an der apikalen Membran der Thyreozyten (16). Nach Fusion der Endosomen mit Lysosomen zu sogenannten Phagolysosomen erfolgt die lysomale Proteolyse von Tg durch Kathepsin B, L und D (16) unter T3 und T4 Freisetzung innerhalb der Lysosomen. An der basolateralen Membran werden die Schilddrüsenhormone T3

und T4 auf bisher noch ungeklärte Weise in die Blutbahn abgegeben (16, 20). T4, jedoch nicht T3, wird auch durch extrazelluläre Proteolyse von Tg durch Cysteinproteinasen (Kathepsin B und K) an der kolloidalen Epitheloberfläche in die periphere Blutbahn freigesetzt (20, 22). Zu einem geringen Prozentsatz ist das Retikuloendotheliale System (Makrophagen, Kupferzellen, Langerhanszellen, etc.) in der Lage aus peripherem reifen Tg Schilddrüsenhormone freizusetzen (22).

2.3 Thyreoglobulinfreisetzung

Wie unter 1.1.1. beschrieben, wird Tg als Schilddrüsenhormonvorstufe in den Thyrozyten synthetisiert und im Kolloid in hoch kondensierter Form als reifes und unreifes Tg, ca. 800 mg/ml (23), gespeichert. Eine vollständige lysomale Tg Proteolyse mit Schilddrüsenhormonfreisetzung vorausgesetzt, dürfte Tg nicht in größeren Konzentrationen im peripheren Blut gesunder Individuen messbar sein, doch die Praxis sieht anders aus. In gesunden Menschen ist S-Tg messbar; die physiologische Bedeutung außerhalb der Schilddrüse von Tg ist jedoch (24) ebenso wie der molekulare Mechanismus der apikalen Aufnahme und basalen Sekretion des 20 - 120 μm großen Thyreoglobulinmoleküls (25) unbekannt.

Im Menschen erfolgt die Tg Aufnahme aus dem Kolloid durch unspezifische und rezeptorvermittelte Endozytose. Neu synthetisiertes gelöstes Tg ist als Substrat einer Endozytose verfügbar, hingegen der Großteil des follikulär gespeicherten Tg ungelöst vorliegt und zuvor durch extrazelluläre Proteolyse gelöst werden muss (26). Beide Endozytoseformen beinhalten die Bildung von Vesikeln durch Invagination der apikalen Membran, sogenannten coated pits, und die anschließende Fusion mit Endosomen (27). Die unspezifische, nicht sättigbare Endozytose (nE) ist konstitutiv und findet in Richtung des Konzentrationsgefälles von Tg statt (28). Im Gegensatz dazu ist die rezeptorvermittelte Endozytose an der apikalen Membran sowie an Membranen intrazellulärer Organellen nicht konstitutiv und nicht sättigbar (10). Die Arbeitsgruppen van de Hove et al. (29) und Marino et al. (28) zeigen, dass bei besonders hohen Tg Konzentrationen die nicht sättigbare unspezifische Tg Aufnahme aus dem kolloidalen Lumen überwiegt. Sowohl Megalin (M) (30) als auch der schilddrüsenpezifische Asialoglycoprotein Rezeptor (ASGPr, A) (31) der apikalen Membran werden als Rezeptoren der Tg - Aufnahme postuliert. Sie sind in ihrem Aufbau, ihrer Lokalisation und zum Teil in ihrer Funktion bereits näher charakterisiert.

Der Asialoglycoprotein Rezeptor (ASGPr) wird an der apikalen Membran der Schilddrüsenfollikel und in der Golgimembran exprimiert (32). Er besitzt ein optimales Bindungsverhalten bei 4,5 pH für gering jodiertes und sialinisiertes, sogenanntes unreifes Tg. Der ASGPr ist durch TSH stimulierbar (33). Aufgrund des niedrigen pH Optimums des ASGPr (A) bleibt die Rezeptor – Liganden - Bindung bestehen, der lysosomale Abbau von unreifem Tg wird umgangen und steht somit einem Recycling und/oder der Transzytose mit nachfolgender Freisetzung basal zur Verfügung (33). Konträr dazu stehen die immunhistochemischen Analysen von Pacifico et al. (34), die als Substrat des ASGPr reifes Tg ausmachen und ASGPr die Vermittlung des lysosomalen Abbaus von internalisiertem Tg mit T3 und T4 Freisetzung zuschreiben. In Untersuchungen zur autokrinen Steuerfunktion von Tg ist gezeigt worden, dass die Interaktion von unreifem Tg mit dem ASGPr zu einer Suppression schilddrüsenspezifischer Gene wie TTF1, TTF2, PAX8 und NIS führt (32).

Megalin (M, gp330), ein Vertreter der LDL – Rezeptor - Familie, besitzt eine hohe Affinität ($K_d \sim 11,2 \pm 3,0$ nM) zu Tg und unterliegt einem TSH - Einfluss (35). Megalin vermittelt die Tg - Endozytose an der apikalen Membran als Transzytose und die basolaterale Tg – Freisetzung unter Umgehung der lysosomalen Proteolyse. Damit unterscheidet sich die Megalin vermittelte thyreoidale ebenso wie die nephrogene Endozytose und Transzytose von anderen Organen (Lunge, Gastrointestinaltrakt, Innenohr, Endometrium, etc.), in denen Megalin den lysosomalen Abbau der Liganden vermittelt (35, 36). In normalem Schilddrüsengewebe ist die Megalin Expression niedrig (35) und S-Tg nicht bzw. nur in niedrigen Konzentrationen nachweisbar (37), so dass von einer geringen Transzytoserate in normalem Schilddrüsengewebe auszugehen ist (24, 35). Anders jedoch die Situation in pathologischen Prozessen wie z. B. dem Morbus Basedow: der hohen TSH - Konzentration folgt eine vermehrte Megalin Expression, die wiederum zu einer erhöhten Transzytoserate und mit nachfolgendem S-Tg - und Schilddrüsenhormonanstieg im Serum führt (33).

Weiter werden folgende Rezeptoren in Zusammenhang mit der apikalen Thyreoglobulinaufnahme gebracht: N - Acetylglucosamin Rezeptor (N) (38), Proteindisulfid - Isomerase (PDI) (36, 39), Low - Density – Lipoprotein - Rezeptor (40), Mannose – 6 - Phosphat Rezeptor, Heparan – Sulfat – Proteoglykan Rezeptor (28). Die in Nagetieren bewiesene Tg - Internalisierung durch Makrophagozytose mit Pseudopodienbildung nach TSH - Stimulation (16) ist im Menschen nicht nachweisbar (29).

Für die basolaterale Thyreoglobulinfreisetzung werden verschiedene Mechanismen postuliert: Denkbar ist eine partielle lysosomale Tg - Proteolyse mit Fusion der lysosomalen und der basolateralen Membran und nachfolgender Tg Freisetzung in die Blutbahn (41). Durch die rezeptorvermittelte Endozytose ist bereits ein Leitsystem mit Adressat für eine Tg - Freisetzung vorgegeben: Megalin vermittelt die basolaterale Freisetzung von unreifem Tg in die Blutbahn. Der Ligand und die Funktion des ASGPr sind noch nicht eindeutig identifiziert: Pacifico et al. (34) postulieren reifes Tg als Substrat mit einem nachfolgenden lysosomalen Abbau und T3 - bzw. T4 – Freisetzung. Andere Arbeitsgruppen (35, 41) können unreifes Tg als Ligand und eine ASGPr vermittelte Transzytose bzw. Recycling nachweisen. Des Weiteren ist eine Tg Freisetzung auf interzellulärem Wege durch Modifikation der Tight junctions denkbar (5).

Als Pathomechanismen der Tg Freisetzung in differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, die mit einer Störung der Follikel - und Thyreozytenstruktur und Regulation einhergehen, sind alle aufgezeigten Mechanismen möglich; Analysen liegen jedoch bisher nicht vor.

2.4 Hypothalamisch - hypophysäre Steuerung

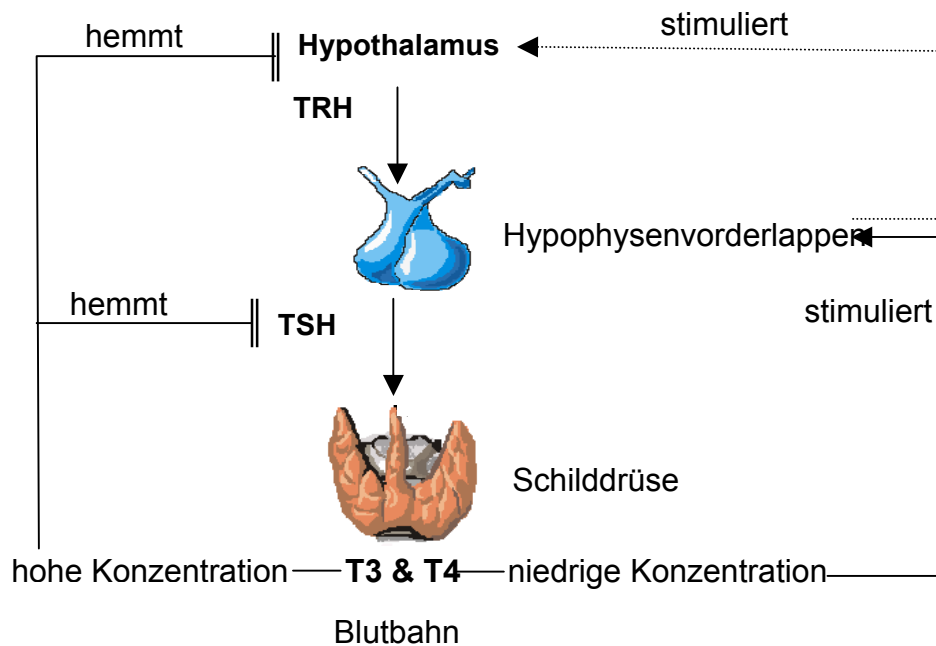


ABBILDUNG 2: STEUERUNG DER SCHILDDRÜSENHORMONSEKRETION.

Die endokrine Regulation der Schilddrüse ist in die Hypothalamus- Hypophysenachse mit negativer Rückkopplung eingebettet. T3 und T4 hemmen über negative Rückkopplung in hohen bzw. stimulieren in niedrigen Konzentrationen die hypothalamische TRH - und hypophysäre TSH - Synthese. TSH stimuliert die thyreoidale T3 und T4 Synthese.

Die Schilddrüse ist ein klassisches Beispiel einer hypothalamisch - hypophysär gesteuerten Hormondrüse mit negativer Rückkopplung: TRH wird bei Kälte oder niedrigen T4 Konzentrationen aus sekretorischen Neuronen des Hypothalamus in den hypophysären Portalkreislauf ausgeschüttet. Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 regulieren durch negative Rückkoppelung die hypothalamische TRH Freisetzung (42) und die hypophysäre TSH Synthese (43). Die Hormonsekretion weist eine zirkadiane Rhythmik auf (4). Nach TSH Bindung an thyreoidale Rezeptoren wird die Jodaufnahme und die Hormonsekretion über das Adenylatcyclasesystem (44), die Tg Jodierung und Hormonsynthese über den Phosphoinositolsignaltransduktionsweg (45, 46) stimuliert. Insulin like Growth Factor 1 (IGF-1), Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor α (TGF- α) und Fibroblast Growth Factor (FGF) beeinflussen TSH - unabhängig die Schilddrüsenhormonsynthese und modulieren den wachstumsstimulierenden TSH - Effekt (47, 48). Tg selbst supprimiert durch Bindung an den ASGPR die Expression von TTF1, TTF2 sowie PAX8 mit nachfolgender verminderter Genexpression von Tg, TPO, NIS

und TSH-r (6). Einen hemmenden Effekt auf die TSH - Freisetzung besitzen auch Serotonin und Dopamin (49).

2.5 Stoffwechselwirkung der Schilddrüsenhormone

In der Blutbahn liegen T3 und T4 aufgrund ihres hydrophoben Charakters zu über 99 % an Transportproteine gebunden vor. Dies sind in absteigender Bedeutung: Thyroxinbindendes Globulin, Transthyretin, Albumin und Lipoproteine; nur etwa 0,03 % der Schilddrüsenhormone sind in freier Form nachweisbar (50). Für die passive periphere Aufnahme durch Diffusion oder die aktive über einen Jodthyronin Carrier, z. B. den Monocarboxylat Transporter 8 (MCT8) (51), stehen freie, an Albumin und Transthyretin gebundene Schilddrüsenhormone zur Verfügung. Im peripheren Gewebe katalysieren die Selenoproteine 5'-Dejodasen Typ I und II die Umwandlung von T4 in die biologisch aktive Form T3. T3 bindet in den Zielzellen an die nukleär lokalisierten Schilddrüsenhormon - Rezeptoren TR- α und - β , die als Transkriptionsfaktoren wirken. Diese binden an Schilddrüsenhormon – responsive - Elemente der DNA und vermitteln über die Genexpressionsrate die Hormonwirkung. Unabhängig von einer Rezeptorbindung beeinflusst T3 Transportvorgänge von Kohlenhydraten und Aminosäuren der Zellmembran und moduliert durch Proteinbindung an subzellulären Kompartimenten (Mitochondrien, Endoplasmatisches Retikulum) den Zellstoffwechsel (52).

Schilddrüsenhormone (T3, T4) stimulieren den Sauerstoffverbrauch, den Grundumsatz, die ATP - Synthese, sowie die Oxidation von Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren. Insbesondere in der Embryonalzeit und im Kindesalter sind sie für eine normale Entwicklung des zentralen Nervensystems unabdingbar, da sie die RNA -, DNA - und Proteinbiosynthese zerebraler Neurone und die interneuronale Vernetzung steuern (53, 54). Bei Erwachsenen führt ein Hormonmangel bzw. -überschuss u.a. zu neurologischen Symptomen z.B. durch Veränderungen der neuromuskulären Übertragung. Ferner modulieren Schilddrüsenhormone die Effekte anderer Hormone z. B. die der Katecholamine (55) am kardiovaskulären System.

2.6 Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenkrankheiten sind häufige Erkrankungen des Menschen; euthyreote Struma, Hyperthyreose, Hypothyreose, Thyreoditis und Karzinome treten in absteigender Inzi-

denz auf. Mit Ausnahme der angeborenen Hypothyreose sind Frauen häufiger betroffen als Männer.

2.6.1 Primäre Hypothyreose

Da Schilddrüsenhormone wesentlich an der geistigen und körperlichen Entwicklung beteiligt sind, ist die rechtzeitige Entdeckung und Behandlung durch T4 Substitution einer primären konnatalen Hypothyreose essentiell, um das Vollbild des von Virchow erstmals beschriebenen Kretinismus mit Makroglossie, Obstipation, Ikterus neonatorum prolongatus, Entwicklungsverzögerung und geistiger Retardierung (56) zu verhindern. Die primäre konnatale Hypothyreose (Häufigkeit 1:3000 - 4000) stellte bis vor Einführung des 1980 in Deutschland eingeführten Screenings im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung für Säuglinge und Kleinkinder eine der häufigsten Ursachen für geistige Retardierung dar. Obwohl sich die Labor constellation der konnatalen Hypothyreose (erhöhtes TSH, erniedrigtes fT3 und fT4) einheitlich darstellt, liegt eine unterschiedliche Pathogenese zu Grunde. Ursächlich für eine konnatale Hypothyreose ist in 80 – 90 % der Fälle eine Thyreoideadysgenese, die unterteilt wird in Athyreose (ca. 20 %), Hypoplasie (40 – 70 %) oder Ektopie (10 – 20 %). In ca. 10 – 20 % liegen hereditäre Schilddrüsenhormonsynthesestörungen oder die sehr seltene Schilddrüsenhormonresistenz (zentral, peripher) zu Grunde (57). Das Spektrum der Schilddrüsendysgenese (Ektopie, Athyreose, Hypoplasie) ist im Rahmen dieser Arbeit von Relevanz, so dass diese näher ausgeführt wird (Abbildung 3).

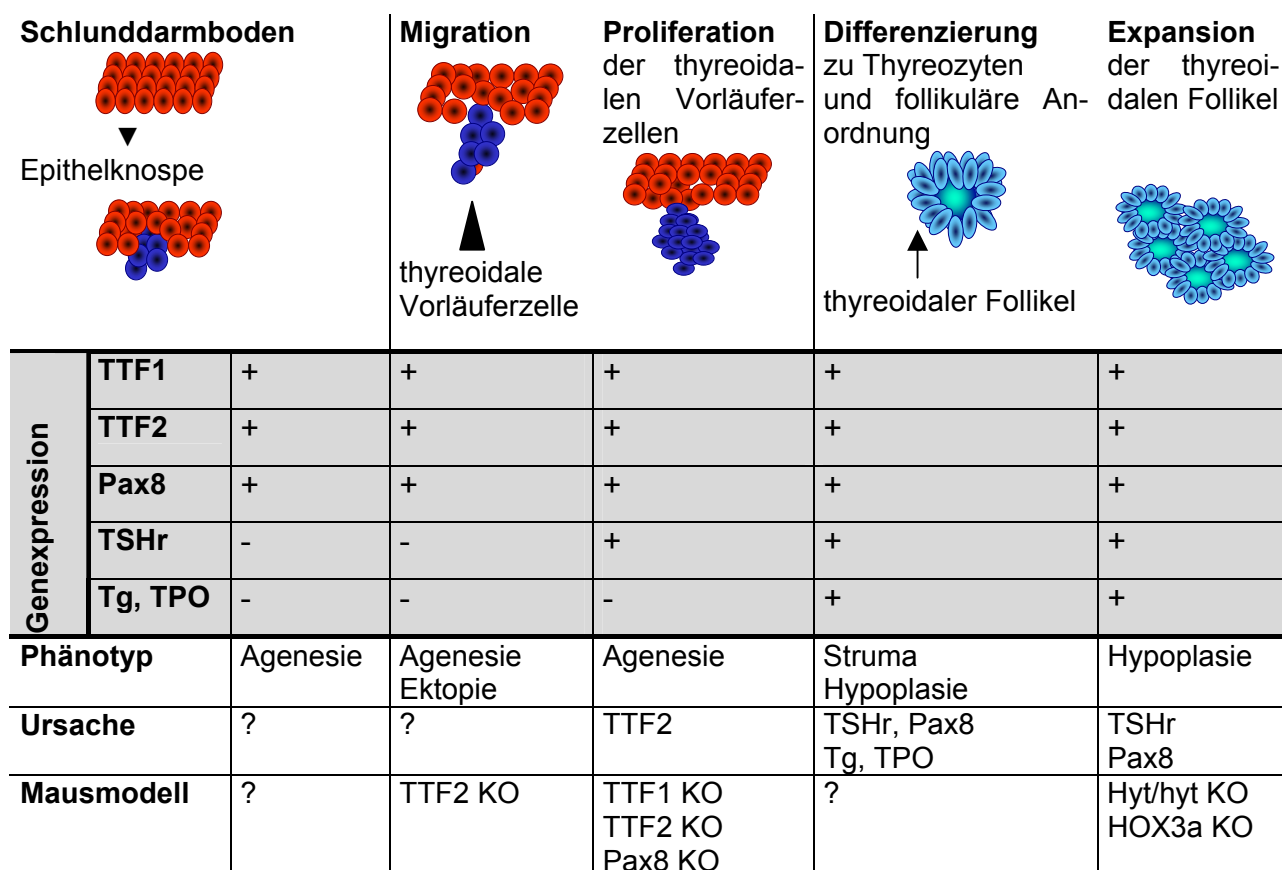


ABBILDUNG 3: ORGANOGENESE DER SCHILDDRÜSE (58)

Die erste Zeile der Tabelle zeigt schematisch die Schilddrüsenentwicklung durch Ausstülpung des Schlunddarmbodens (links) über die Migration und Descensus der embryonalen Organanlage bis hin zu polarisierten differenzierten Schilddrüsenfollikeln (rechts). Der grau unterlegte Mittelteil der Tabelle ergänzt die einzelnen Phasen der thyreoidalen Organogenese mit dem Expressionsmuster schilddrüsenspezifischer Gene. Im unteren Tabellenabschnitt sind die klinischen Phänotypen bei einer Störung der Morphogenese und ergänzend die identifizierte molekulargenetische Ursache im Mausmodell aufgeführt. Abkürzungen: KO = knockout Maus, HOX3a = Homebox 3a, Hyt = TSH β Mutation .

In den letzten Jahren zeigten mehrere Arbeitsgruppen sowohl in Tiermodellen (59, 60) als auch im Menschen, dass die transient bzw. permanent exprimierten Transkriptionsfaktoren TTF1, TTF2 und PAX8 im Zusammenspiel die Organogenese der Schilddrüse steuern und die schilddrüsenspezifische Genexpression von Tg, TPO, NIS und TSHr induzieren. TTF1 bzw. synonym verwendet TITF1, NKX2A, gehört zur NKX 2 Familie, und wird in der Schilddrüse, Hypophyse, Lunge und dem Frontalhirn exprimiert. TTF1 kontrolliert neben der Organogenese auch die Transkription von Tg, TPO und TSHr (61). Eine Disruption beider TTF1 Allele führt im Tiermodell (60) und beim Menschen (62-65) zu schweren Lungenparenchymhypoplasien, einer Schilddrüsenagenesie, einer

Hypophysenagenesie und einer Malformationen des Hypothalamus. Eine homozygote Missens Mutation von TTF2, ein Forkhead - Domain Protein, zeigt sich phänotypisch im Bamforth – Lazarus - Syndrom mit Thyreoideaagenesie, Choanalatresie, Gaumenspalte, Epiglottisspaltung und dornenartigen Haaren (OMIM # 241850) (66, 67). Im Tiermodell versterben die TTF2 Knockout (KO) Mäuse kurz nach der Geburt, phänotypisch fallen sie durch eine Gaumenspalte und eine Thyreoideaagenesie oder - ektopie auf (68). TTF2 reguliert die Organogenese sowie die Tg - und TPO - Transkription (61). Für die Zelldifferenzierung hin zu polarisierten Thyreozyten ist PAX8 verantwortlich (69) (70, 71). Die auffällig hohe phänotypische Variabilität bei gleicher PAX8 Mutation (70, 72) ist durch eine unvollständige Penetranz oder Modifizierung durch andere Gene erklärbar (73). Neben Mutationen sind genomisches Imprinting, haploide Insuffizienz oder monoallelische Genexpression, wie bereits für PAX5 in B-Zellen (74) gezeigt, mögliche Erklärungsmodelle der Thyreoideadysgenese (71).

Eine seltene Ursache für die Thyreoideadysgenese ist die TSH - Resistenz bei partieller oder kompletter TSHr - Insuffizienz mit einem sehr heterogenen Bild sowohl im Menschen als auch im Tiermodell (hyc/hyc Knockout Maus): hypoplastische bis unauffällige euthyreote Schilddrüse mit Hyperthyreotropinämie (75) oder hypoplastische Schilddrüse mit Hypothyreose (76, 77).

Die Differentialdiagnose der Dysgenese ist schwierig, szintigrafisch wird oft durch eine fehlende Radiopharmakon Aufnahme fälschlicherweise von einer Agenesie ausgegangen, die sich sonografisch als Hypoplasie herausstellt (77). Die S-Tg Bestimmung wird diagnostisch zur Differenzierung einer Thyreoideaagenesie bzw. – hypoplasie eingesetzt. Die selten isolierte TSH Resistenz gilt es vor allem von einem Pseudohypoparathyreoidismus und anderen Syndromen abzugrenzen (78).

2.6.2 Struma

Als Struma wird jede Schilddrüsenvergrößerung mit einem Organgewicht > 60 g (79) als Folge einer Hyperplasie der Thyreozyten unabhängig von der Stoffwechsellage bezeichnet. In Deutschland ist die Strumaprävalenz mit 21 % der 1 - 10jährigen, 52 % der 11 - 18jährigen und 50 % der 18 – 70jährigen hoch (80). Je nach Inzidenz wird die Struma in endemische und sporadische Struma differenziert. Ursachen sind konnatale Schilddrüsenhormonstörungen, autoimmunologische Systemerkrankungen (Sarkoidose, Amyloidose, etc.), strumigene Substanzen (Thiocyanat, Nitrat, Zyanoglykoside Phenol-derivate, Salicylate, Sulfonamide, Lithium etc.), Entzündungen, TSH bildende Tumore

und Akromegalie (4). Pathogenetisch ist Jodmangel (Aufnahme < 150 µg/Tag) die häufigste Ursache einer euthyreoten endemischen Struma. Der intrathyreoidale Jodmangel führt zu einer TSH vermittelten Hypertrophie und para- bzw. autokrin induzierten Hyperplasie (IGF 1, EGF, TGF- α , FGF) (4).

2.6.3 Neoplastische Läsionen der Schilddrüse

2.6.3.1 Schilddrüsenadenom

Das Schilddrüsenadenom ist die häufigste benigne vom Follikelepithel ausgehende Neoplasie mit vermehrtem Auftreten bei Frauen als bei Männern. Das follikuläre Adenom ist ein gut abgekapselter benigner Tumor der sich in seiner Konsistenz und Farbe von dem normalen Schilddrüsengewebe abgrenzt. Histologisch werden die follikulären Adenome entsprechend dem ausgebildeten Gewebemuster unterteilt in follikulär, trabekulär- mikrofollikulär und onkozytär. Weitere histologisch typische Merkmale sind eine heterogene Follikelgröße mit unterschiedlicher Epithelhöhe und zentral gelegenen regressiven Veränderungen (Verkalkungen, Fibrosen) (81).

2.6.3.2 Nicht medulläre Schilddrüsenkarzinome

Nicht medulläre Schilddrüsenzellkarzinome gehen von dem Follikelepithel aus und stellen ca. 0,5 - 1,5 % aller Krebserkrankungen dar. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (etwa 3:1). Maligne Schilddrüsentumore kommen in allen Altersgruppen, jedoch je nach Histologie mit unterschiedlichen Altersgipfeln (s.u.) vor (82). Die thyreoidalen Neoplasien werden in differenzierte Thyreoideakarzinome (DTC) mit den Untergruppen papillär (PTC) und follikulär (FTC) und anaplastische Thyreoideakarzinome (ATC) mit ansteigender Malignität eingeteilt (83).

Alle Schilddrüsenkarzinome mit überwiegend papillären Drüsenstrukturen werden als PTC bezeichnet (81). Sie sind die häufigsten malignen Tumore (80 % aller Schilddrüsenmalignome); bevorzugt sind Frauen zwischen 30 - 50 Jahren betroffen (82). Histologisch fallen fibrovaskuläre Papillen auf, die von einem einreihigen Epithel mit sog. Milchglaskernen bedeckt werden. Im Stroma finden sich konzentrisch geschichtete Kalkablagerungen, die pathogonischen Psammomkörper. Der Lindsay Tumor ist eine Sonderform des PTC mit histologisch follikulärem Gewebemuster und Milchglaskernen (81). Die Metastasierung erfolgt vor allem lymphogen in perikapsuläre, tracheoösophageale und juguläre Lymphknotenstationen. Bei Primärdiagnose werden in ca. 50 % Metastasen nachgewiesen bzw. bei Kindern und Adoleszenten in bis zu 90 % (82).

Dennoch ist die Prognose mit einer 10 - Jahresüberlebensrate von 80 - 95 % (4, 84, 85) als gut einzuschätzen.

Das FTC, ist ein maligner epithelialer Tumor der im Gewebeaufbau dem Wachstumsmuster der ausgereiften (follikulärer Typ) oder sich entwickelnden Schilddrüse (trabekulärer Typ) ähnlich ist (81). Dieser histologische Typ macht etwa 10 – 20 % der malignen Neoplasien aus mit einem Erkrankungsgipfel im Alter von 50 - 60 Jahren (82). Definitionsgemäß enthält dieser Tumor keine papillären Strukturen. Zu den Malignitätskriterien gehören der Kapseldurchbruch und Gefäßinvasion. Histologisches Kennzeichen ist ein Nebeneinander von follikulären, trabekulären und soliden Strukturen. Im Gegensatz zum PTC sind Fernmetastasen durch hämatogene Streuung häufig und bei ca. 50 % der Patienten bei Primärdiagnose symptomatisch (82). Im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln ca. 5 – 40 % eine hämatogene Metastasierung in Lunge (33 %), Skelett (33 %), ZNS und Haut (86); Lymphknotenmetastasen sind dagegen selten (81). Eine Sonderform stellt das follikulär – onkozytäre Thyreoidea Karzinom (FOTC) dar, das durch > 75 % oxyphile Zellen (Onkozyten), eine oft fehlende Radiojodspeicherung sowie eine intakte Tg – Synthese charakterisiert ist (4). Die 10 – Jahres - Überlebensrate für FTC wird in der Literatur zwischen 60 – 70 % (4) und 80 (87) – 87 % (88) bzw. für FOTC mit 50 – 60 % (4) angegeben.

Das ATC hat eine Häufigkeit von 5 - 10 % aller Schilddrüsenmalignome. Es manifestiert sich vor allem im höheren Lebensalter und ist durch eine große Aggressivität und rasche klinische Progredienz gekennzeichnet. Histologisch weist das ATC eine sehr große Variabilität der Gewebemuster (epithelial, squamoid, spindelzellig, sarkomatoid, riesenzellig, osteoklastär) auf. Die Metastasierung erfolgt hämatogen und lymphogen (89).

2.6.3.3. Ätiologie und Pathogenese nicht medullärer Schilddrüsenkarzinome

In epidemiologischen Studien sind verschiedene Faktoren als potentielle Ursachen für Schilddrüsenkarzinome ausgemacht worden: als gesichert gelten der karzinogene Effekt von ionisierender Strahlung v.a. im Kindesalter (Atomtestgelände Marschall Islands (90), Atomreaktorunfall in Tschernobyl (91)), genetische Faktoren im Rahmen von Tumorsyndromen (Familiäre adenomatöse Polyposis, Morbus Cowden, Multiple Endokrine Neoplasie I) oder als eigenständiges Tumorsyndrom (92). Dagegen ist der Stellenwert einer verminderten oder erhöhten Jodzufuhr umstritten (11): Studien weisen in Regionen mit ausreichender Jodversorgung ein Überwiegen des PTCs, in Jodmangelgebieten eine Häufung von FTC und ATC nach (11, 82). In diesem Kontext steht auch die

Verschiebung zu Gunsten differenzierter Schilddrüsenkarzinome nach Einführung der Jodprophylaxe in der Schweiz (11). Inwieweit bestimmte Tg - Allele mit Schilddrüsenkarzinomen korrelieren bedarf weiterer Studien (93).

2.6.3.4. Molekulare Karzinogenese

Auf molekularer Ebene wird ein komplexes Mehrschrittmmodell der Schilddrüsenkarzinome analog zum Kolonkarzinom postuliert (94, 95), welches jedoch bis heute im Einzelnen unklar ist. Im Sinne des Mehrschrittmmodells stören genetische, epigenetische und exogene Faktoren die anti - bzw. apoptotische und anti - bzw. proliferative Balance des Thyreozyten und führen über kumulative und additive Effekte letztendlich zu einer malignen Transformation des Thyreozyten. Vereinfacht lassen sich die beteiligten Faktoren der thyreoidalen Karzinogenese in (82, 96-98) Promotoren der Karzinogenese (TSH, G protein subunit alpha, Epidermaler Wachstumsfaktor, Vascular endothelial growth factor, Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1, Onkogene Matrixmetalloproteinasen, etc.), Inhibitoren (Transforming growth factor beta, p21 p27, Rb, p53, p16 schilddrüsenspezifische Transkriptionsfaktoren (Pax8, TTF1), etc. und zellzyklusbeeinflussende Faktoren (Telomerase, Apoptosefaktoren) einteilen. Das folgende Diagramm stellt eine mögliche Sequenz der thyreoidalen Karzinogenese eines normalen Thyreozyten hin zu einem nicht medullären Schilddrüsenkarzinom dar.

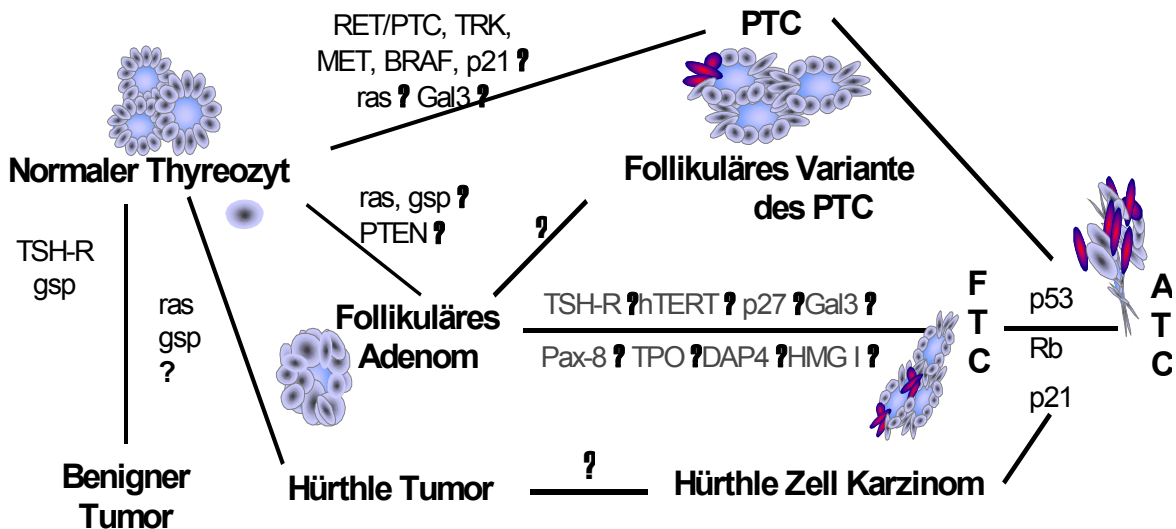


ABBILDUNG 4: MODELL DER KARZINOGENESE NICHT - MEDULLÄRER SCHILDDRÜSENKARZINOME NACH SEGEV ET AL. (97).

Ausgangspunkt der molekularbiologischen thyreoidalen Karzinogenese ist der normale Thyreozyt der durch additive und kumulative Effekte hin zu PTC, FTC, ATC und dem Hürthle Zell Karzinom maligne transformiert. Abkürzungen: BRAF = zytosolische Serin-/Threoninkinase, DAP 4 = Dipeptidyl Aminopeptidase 4, Gal 3 = Galektin, gsp = G-Protein - Untereinheit, HMG I = High mobility group I, hTERT = humane Telomerase, MET = thyroideale Tyrosinkinase, PTEN = Lipidphosphatase, p21 bzw. p27 = Cyclin abhängiger Kinase Inhibitor 21 bzw. 27, p53 = Transkriptionsfaktor, ras = ras - Onkogen, Rb = Retinoblastomgen, TRK = Tyrosinkinase des peripheren Nervensystems.

2.6.3.5 Klinische Klassifikation nicht medullärer Schilddrüsenkarzinome

- **TNM Klassifikation**

In Übereinkunft (83) mit der „Union International Controle Cancer“ (UICC) und American Joint Committee of Cancer (AJCC) wird eine Tumorkrankheit mit Hilfe dreier Kategorien beurteilt: Primärtumorausdehnung (T), regionaler Lymphknotenbefall (N) und Nachweis von Fernmetastasen (M). Die Kategorien werden numerisch unterteilt, so dass mit ansteigender Ziffer die Tumorgöße und Invasivität zunehmen (99). Dadurch ist die Stadieneinteilung und Kontrolle des Therapieerfolges international standardisiert (69). Wird eine der Kategorien T, N oder M nicht klassifiziert, wird dies durch ein „X“ anstelle der Ziffer kenntlich gemacht. Das Präfix „p“ zeigt an, dass die Kriterien postoperativ histologisch erhoben worden sind. Für Schilddrüsenkarzinome gilt (3): T1 < 2 cm, T2 >2 cm < 4 cm, T3 > 4 cm und T4 mit einer extrathyreoidalen Ausdehnung, N0: keine Hinweise auf Metastasen, N1b: ipsilateraler oder N1b: kontralateraler Lymphknotenbefall und M0:

keine bzw. M1: Fernmetastasen nachweisbar. Seit 2003 liegt eine modifizierte TNM Klassifikation vor (100). Im Hinblick auf die Stadieneinteilung nimmt das Schilddrüsenkarzinom eine Ausnahmestellung ein, da im Gegensatz zu anderen Kopf und Halsmalignomen, neben der Histologie das Alter als Prognoseparameter berücksichtigt wird (99).

- **MACIS Klassifikation**

Ein anderes von Hay et al. (2) ausgearbeitetes Klassifizierungssystem für PTC ist der MACIS Score, der neben der Tumorausdehnung, das Alter, das Resektionsausmaß und die Invasivität als prognosebestimmende Faktoren einbezieht. Die MACIS Klassifikation verteilt für die o. g. Kriterien verschiedene Punktwerte (Tabelle 1), die in der Summation dem MACIS Score mit prognostischer Aussagekraft entsprechen. Eine Summe bzw. ein Score von < 6 entspricht einem niedrigen und von > 6 einem hohen Rezidivrisiko mit schlechter Prognose (2).

Kriterium	Punktwert
Metastasen	3 Punkte bei Fernmetastasen
Alter	< 40 Jahre: 3,1 Punkte > 40 Jahre: $0,08 \times$ Alter in Jahren
Resektionsausmaß (Completeness)	1 Punkt bei inkompletter Resektion
Invasivität	1 Punkt bei lokaler Invasivität
Größe (Size)	$0,3 \times$ größter Tumordurchmesser (101)
Summe	

TABELLE 1: MACIS KLASSIFIKATION FÜR PTC NACH HAY ET AL. (2)

- **AMES Klassifikation**

Eine ähnliche Klassifizierung für Patienten mit follikulären Karzinomen ist 1988 als AMES Klassifikation (1) eingeführt worden, um Patienten in Gruppen niedrigem (low risk) oder hohem (high risk) Risiko eines Rezidivs einzuordnen. Als Kriterien dienen das Alter, Metastasen, die Ausdehnung und die Größe des Tumors bei Primärdiagnose. Im Gegensatz zur MACIS Klassifikation werden den Kriterien keine Punktwerte zugeordnet.

Kriterium	Low risk	High risk
Alter (<u>A</u>ge)	Männer unter 41 Jahren Frauen unter 51 Jahren	älter älter
Metastasen (<u>M</u>etastasis)	Keine	mit Metastasen
Ausdehnung (<u>E</u>xtend)	intrathyreoidal	kapselüberschreitend
Größe (<u>S</u>ize)	Durchmesser < 5cm	Durchmesser > 5cm

TABELLE 2: AMES KLASSIFIKATION FÜR FTC NACH GADY ET AL. (1)

2.6.3.6 Klinik, Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Typischerweise zeigen die DTC Patienten keine spezifischen laborchemischen Frühsymptome, so dass der körperlichen Untersuchung und v. a. der Palpation ein besonderer diagnostischer Stellenwert zukommen. Die Erstuntersuchung setzt sich aus der Schilddrüsenultraschalluntersuchung (Vermessung des Knotens in drei Ebenen, Beurteilung der Randbegrenzung und Echogenität), der basalen TSH Bestimmung ggf. mit fT3 und fT4 sowie einer ergänzenden Szintigrafie und Punktionszytologie ab einem Knotendurchmesser von > 1 cm und/oder bei Malignomverdacht zusammen. Ist ein Malignom trotz der aufgeführten Diagnostik nicht sicher auszuschließen erfolgt die intraoperative Schnellschnittdiagnostik ggf. mit nachfolgender Thyreoidektomie. Die präoperative Diagnostik i. S. der Einschätzung der malignen Tumorausdehnung (Staging) wird durch eine Röntgen Thorax Aufnahme, eine Stimmbanduntersuchung, die Tg - und Calcium - Bestimmung im Serum und ggf. weitere bildgebende Verfahren (MRT, CT, etc) ergänzt. Der therapeutische Regeleingriff bei nachgewiesenem DTC ist die totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion unter Schonung der Nervi recurrentes und Erhaltung mindestens einer Nebenschilddrüse (102). Fünf bis sechs Wochen postoperativ wird unter maximaler TSH Stimulation (TSH > 30 mU/l) eine Radiojodtherapie mit dem Ziel Metastasen und Schilddrüsenrestgewebe zu ablatieren durchgeführt (102). Die Schilddrüsenhormonsubstitution mit Levothyroxin (LT-4) wird zur Therapie der Hypothyreose und als TSH - Suppression (Ziel TSH < 0,1 µU/ml) eingeleitet. Die TSH - Suppression ist ein wesentlicher Baustein der postoperativen DTC Therapie zur Ausschaltung der stimulierenden tumorbiologischen TSH Wirkung (4).

Da etwa 20 % der Patienten mit DTC bereits zum Diagnosezeitpunkt Metastasen aufweisen und sich 90 % der Metastasen innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre entwickeln (4), ist eine risikoorientierte und lebenslange Nachsorge wichtig. Das halbjährlich; nach fünf Jahren jährlich; durchzuführende Basisprogramm (102) umfasst eine Anamnese, körperliche Untersuchung, zervikale Sonografie, die S - Tg Bestimmung

sowie eine Tc 99m-Ganzkörperszintigrafie. Nur bei Patienten mit erhöhtem Risiko wird eine abweichende Nachsorge im weiteren Verlauf empfohlen.

2.7. Serum Thyreoglobulin Bestimmung in der Schilddrüsendiagnostik

Thyreoglobulin ist ein globuläres jodhaltiges Glykoprotein und sowohl Vorstufe als auch Speicher der Schilddrüsenhormone T4 und T3. Wie andere Glykoproteine zeichnen sich die einzelnen Tg Moleküle durch eine Heterogenität in Abhängigkeit des Kohlenhydratanteils und des Jodierungsgrades aus (19, 103). Die Synthese und Freisetzung von Tg gilt als organ - bzw. gewebespezifisch für die Schilddrüse. Beide unterliegen der Kontrolle durch TSH und die Schilddrüsenhormone selbst. Im gesunden Menschen wird Tg kontinuierlich durch noch nicht endgültig identifizierte Mechanismen in die Blutzirkulation in einer Größenordnung von 2 - 17 mg/ml Blut abgegeben. Einfluss auf die S-Tg Konzentration nehmen neben einer veränderten follikulären Morphologie z. B. i. R. einer Thyreoditis oder eines Karzinoms auch der Menstruationszyklus, die Schwangerschaft, das Rauchen, ein Jodmangel, Wachstumshormone, Medikamente, etc. (4). Ätiologische Rückschlüsse einer S-Tg Erhöhung sind damit nicht möglich.

Aufgrund der Gewebe - und Organspezifität wird die S-Tg Bestimmung klinisch bei Verdacht auf Hyperthyreosis factitia, konnatale Hypothyreose und in der DTC Nachsorge eingesetzt (104).

Im Gegensatz zur präoperativen DTC Diagnostik stellt die S-Tg Bestimmung in der Tumornachsorge den sensitivsten Screeningparameter in Hypothyreose für ein Lokalrezidiv, eine Tumorprogression oder für Metastasen dar (105), so dass ein signifikanter S-Tg Anstieg weiterführende bildgebende Diagnostik nach sich zieht. Die Sensitivität wird für S-Tg unter/ ohne Schilddrüsenhormonsubstitution mit 82 % / 98 % und für die Ganzkörperszintigrafie mit dem Tracer I-123 mit 75% (105) angegeben. Seit November 2001 ist rekombinantes humanes TSH (rhTSH) für eine exogene TSH Stimulation in Deutschland zugelassen. Ohne ein Absetzen der Schilddrüsenhormontherapie erfolgt an zwei aufeinander folgenden Tagen eine intramuskuläre Injektion von je 0,9 mg rhTSH (gelöst in 1,2 ml NaCl 0,9%) und erreicht damit einen ausreichend hohen TSH - Spiegel für Ganzkörperszintigramme und die S-Tg - Bestimmung (101, 106-108). Die negativen Auswirkungen der Schilddrüsenunterfunktion auf das Herzkreislaufsystem und tumorbiologischer Effekte (109) werden durch die kurzzeitige TSH - Erhöhung verringert (110).

Damit erlangt die S-Tg Bestimmung in der Tumornachsorge nach Thyreoidektomie und Radiojodablation den Stellenwert eines Tumormarkers. Definitionsgemäß (111) sind Tumormarker Substanzen, deren Auftreten oder erhöhte Konzentration im Zusammenhang mit malignen Tumoren steht. Tumormarker werden entweder von Tumorzellen selbst produziert oder sind gewebetypische Proteine, die durch die maligne Transformation vermehrt exprimiert werden wie z. B. S-Tg oder prostataspezifisches Antigen (PSA). Tumormarker, die durch ihre bloße Anwesenheit einen malignen Tumor, insbesondere im Frühstadium, und seine Lokalisation anzeigen würden; fehlen allerdings bis heute für die Schilddrüse. So weisen S-Tg oder PSA bei Krebserkrankungen erhöhte Serumspiegel auf, ebenso sind diese in Gesunden messbar. So ist keine Differentialdiagnose zwischen neoplastischen und nicht neoplastischen S-Tg Erhöhungen möglich. Folglich gibt die S-Tg Bestimmung in der Primärdiagnostik allenfalls einen Hinweis, darf aber auf keinen Fall als Beweis einer Malignität gelten.

Anders dagegen die Situation nach Thyreoidektomie und Radiojodablation von Schilddrüsenrestgewebe: die S-Tg Bestimmung stellt die sensitivste Methode zur Therapiekontrolle und zur Früherkennung von Metastasen und Rezidiven mit einer Korrelation zur Tumorgroße dar (37). So ist in Patienten mit kompletter Remission das S-Tg auch unter TSH Stimulation nicht nachweisbar (37, 112).

Für die Bestimmung von S-Tg stehen neben radioaktiven heute auch nicht radioaktive Verfahren zur Verfügung.

2.8 Fragestellung

Trotz der guten Prognose von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (DTC) bilden ca. 30 % der Patienten innerhalb der ersten zehn postoperativen Jahre Metastasen, so dass der Nachsorge und Früherkennung eine große Bedeutung zukommt. DTC besitzen den Vorteil, dass Tg einen gewebespezifischen Marker der Schilddrüse darstellt. Aufgrund der niedrigen Inzidenz, des langen klinischen Verlaufs und den wenigen prospektiven randomisierten Studien sind prädiktive Aussagen in der Tumornachsorge des DTC schwer zu treffen (113). Obwohl die S-Tg Bestimmung im Rahmen der Tumornachsorge den sensitivsten Parameter (100) darstellt, gilt ihre Bestimmung und Interpretation in einigen Punkten als schwierig.

Als eingeschränkt beurteilbar gilt die S-Tg Konzentration bei gestörter Tg Wiederfindung z. B. durch vorliegende Tg Autoantikörper. Ca. 20 % der DTC bilden diese Tg Antikörper, so dass S-Tg falsch niedrig oder nicht nachweisbar im Immunoassay ist. Problema-

tisch ist, dass die S-Tg Bestimmung die höchste Sensitivität in hypothyreoter Stoffwechsellage besitzt, diese aber mit einer entsprechenden Klinik und einem möglichen stimulierenden tumorbiologischen Effekt durch die TSH Erhöhung einhergeht (105, 100). Zu erwähnen ist ebenfalls der High - dose – Hook - Effekt der durch sehr hohe S-Tg Konzentrationen zu falsch negativen Messergebnissen führt (37). Assayinteraktionen mit falsch negativen/ positiven Befunden sind auch durch einen heterogenen S-Tg Pool durch unterschiedlichen Jodierungs- und Glykosylierungsgrad denkbar. In malignen entdifferenzierten transformierten Zellverbänden ist eine gestörte oder erloschene Tg Synthese und Sekretion wahrscheinlich, die wiederum den S-Tg Nachweis erschwert.

Mit der Entwicklung der PCR Ende der 80er Jahre (114) ist eine sensitive Methode etabliert worden, die in der Lage ist tumorspezifische oder gewebespezifische mRNA von z. B. im Blut zirkulierenden Tumorzellen nachzuweisen. Sie basiert auf der Isolation von RNA aus einem biologischen Medium wie z. B. Blut, Lymphknoten, etc., der nachfolgenden reversen Transkription der RNA zu komplementärer DNA (cDNA) und der abschließenden Detektion des PCR Amplifikates (115). Aufgrund der hohen Instabilität der mRNA im Extrazellularraum wird eine positive PCR für die entsprechende Zielsequenz als Detektion von Tumorzellen im Untersuchungsmaterial gewertet (116), was erstmals 1991 Smith et al. (117) mit dem Nachweis von Melanomzellen in der Blutzirkulation gelangen. Der Detektionswert von etablierten PCR Assays wird mit einer Tumorzelle in einem Milliliter Blut bzw. Knochenmark angegeben. Mit der Etablierung eines Real – Time - PCR Assays für Tg mRNA (Thyreoglobulin) im peripheren Blut verspricht man sich ein sensibles Verfahren für die Tumornachsorge mit möglichst früher Detektion einer Mikrometastasierung.

Doch gerade in der Etablierung eines PCR Assays für Tg mRNA liegt eine Herausforderung: Tg mRNA besitzt 8000 kB, es sind ca. elf Spleißvarianten bekannt (118), so dass auf die RNA Isolation und die Primerauswahl ein besonderes Augenmerk gerichtet werden muss. Ditkoff et al. (119) etablierten als erste Arbeitsgruppe einen konventionellen PCR Assay für Tg mRNA im peripheren Blut zur Detektion von DTC Rezidiven.

Auf diesem Hintergrund ist es Ziel dieser Arbeit, einen quantitativen PCR Assay für Tg mRNA im peripheren Blut zu etablieren, der in den klinischen Algorithmus der Nachsorge integriert werden kann. Dabei soll eine gesunde Kontrollgruppe der Protokolletablierung und Positivkontrolle dienen. Dagegen wird die cDNA von vier Patienten mit kongenitaler Athyreose in die PCR als Negativkontrolle eingesetzt. Des Weiteren soll diese Ar-

beit der Frage nachgehen, inwieweit sich Konzentrationsänderungen von Tg nach Stimulation mit rekombinanten humanem TSH (rhTSH) auf mRNA Ebene widerspiegeln. Hierzu werden von vier DTC Patienten nach Thyreoidektomie und Radiojodbehandlung in der Tumornachsorge vor und nach Stimulation mit rhTSH, S- Tg und Tg mRNA bestimmt. Um erste Erkenntnisse über den Einsatz der Tg mRNA Bestimmung als Verlaufparameter in der Nachsorge therapierter DTC zu gewinnen, werden zwölf zufällig ausgewählte Patienten mit in die Untersuchungen eingeschlossen und die ermittelten Tg mRNA Werte mit S-Tg, dem bildgebenden Befund (Sonografie, CT, Szintigrafie, PET) und dem klinischen Verlauf verglichen.