

Sonographische Untersuchung der Schilddrüse in Korrelation mit
endokrinologischen Befunden bei Kindern mit Hashimoto-
Thyreoiditis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Lukas Brendel

2015

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Haber

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

Für meine Eltern,
meine Brüder
und meine aller liebste Leonie

Abkürzungsverzeichnis

APS	autoimmunes polyglanduläres Syndrom
CLT	chronic lymphocytic thyroiditis
Da	Dalton
dB	Dezibel
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
fT4	freies Thyroxin
HLA	Human Leukocyte Antigene
l	Liter
log ₁₀	Zehnerlogarithmus
m	männlich
MHC	Major Histocompatibility Komplexe
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
mU	Millieinheiten
MW	Molekülmasse
n	Anzahl
p	Signifikanzwert
pmol	Pikomol
SD	Standardabweichung
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TG	Thyreoglobulin
TG-Ak	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO	Thyreoperoxidase
TPO-Ak	Thyreoperoxidase-Antikörper
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon = Thyreotropin
U	Einheiten
US	Ultraschall
w	weiblich

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	9
1.1 Die Hashimoto-Thyreoiditis.....	9
1.1.1 Epidemiologie.....	9
1.1.2 Ätiologie, Genetik und Risikofaktoren.....	10
1.1.3 Pathologie (Histologie).....	10
1.1.4 Klinik und Verlauf.....	11
1.1.5 Diagnostik.....	12
1.1.6. Therapie der Hashimoto-Thyreoiditis.....	13
1.1.7 Einsatz der Sonographie in der Diagnostik der Hashimoto-Thyreoiditis.....	14
1.1.8 Fragestellung.....	16
2. Patienten und Methoden.....	17
2.1 Studiendesign.....	17
2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	18
2.3 Ausgewertete Untersuchungen.....	19
2.3.1 Digitale Krankenakte.....	19
2.3.2 Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse.....	19
2.3.2.1 Gerätetyp.....	19
2.3.2.2 Einstellungen der Ultraschallgeräte.....	20
2.3.2.3 Untersucher.....	20
2.3.2.4. Patientenvorbereitung und Lagerung.....	21
2.3.2.5 Untersuchungsablauf.....	21
2.3.2.6 Ermittlung des Volumens der Schilddrüse.....	23
2.3.2.7 Befunddokumentation.....	24
2.3.3 Ausgewertete Laboruntersuchungen.....	24
2.3.3.1 Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak).....	24
2.3.3.2 Thyreoglobulin-Antikörper (TG-Ak).....	25
2.3.3.3 Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH).....	26
2.3.3.4 Freies Thyroxin (fT4).....	27
2.4 Durchgeführte Neuklassifikation der Ultraschallbilder.....	28
2.5 Statistische Auswertung.....	32
3. Ergebnisse.....	33

3.1 Das gesamte Patientenkollektiv.....	33
3.2 Geschlechtsverteilung in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	34
3.3 Daten zu den einzelnen Parametern in den 4 Patientengruppen.....	35
3.3.1 Verteilung des Alters der Kinder in den vier sonomorphologischen Gruppen... ..	35
3.3.2 Verteilung der Erkrankungsdauer in den vier sonomorphologischen Gruppen. .	36
3.3.3 Verteilung des Schilddrüsenvolumens in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	38
3.3.4 Verteilung der TSH-Serumkonzentration in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	39
3.3.5 Verteilung der fT4-Serumkonzentration in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	41
3.3.6 Verteilung der TPO-Ak-Serumkonzentration in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	42
3.3.7 Verteilung der TG-Ak-Serumkonzentration in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	44
4. Diskussion.....	46
4.1 Die Sonographie als diagnostisches Mittel.....	46
4.2 Langzeitbetreuung.....	51
4.3 Schlussfolgerung.....	56
Zusammenfassung.....	57
Literaturverzeichnis.....	58
Erklärung zum Eigenanteil.....	63
Danksagung.....	64
Lebenslauf.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenlagerung und Schallkopf-Einstellung bei der sonographischen Untersuchung der Schilddrüse.....	21
Abbildung 2: Schematische Darstellung der anatomischen Strukturen eines Querschnitts des Halses.....	22
Abbildung 3: Schilddrüse im Transversalschnitt bei gesundem Kind.....	22
Abbildung 4: Vermessung der Schilddrüse im Querschnitt.....	23
Abbildung 5: Vermessung der Schilddrüse im Längsschnitt.....	23
Abbildung 6: beispielhaftes sonographisches Bild einer kindlichen Schilddrüse aus der sonomorphologischen Gruppe 1.....	28
Abbildung 7: beispielhaftes sonographisches Bild einer kindlichen Schilddrüse aus der sonomorphologischen Gruppe 2.....	29
Abbildung 8: beispielhaftes sonographisches Bild einer kindlichen Schilddrüse aus der sonomorphologischen Gruppe 3.....	30
Abbildung 9: beispielhaftes sonographisches Bild einer kindlichen Schilddrüse aus der sonomorphologischen Gruppe 4.....	31
Abbildung 10: Korrelation zwischen dem Alter (in Jahren) und der Sonomorphologie der Schilddrüse.....	35
Abbildung 11: Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer bis Erstvorstellung (in Jahren) und der Sonomorphologie der Schilddrüse.....	37
Abbildung 12: Korrelation zwischen dem Schilddrüsenvolumen (in ml) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung).....	38
Abbildung 13: Korrelation zwischen der TSH-Serumkonzentration (in mU/l) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung).....	40
Abbildung 14: Korrelation zwischen der fT4-Serumkonzentration (in pmol/l) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung).....	41
Abbildung 15: Korrelation zwischen der TPO-Ak-Serumkonzentration (in U/ml) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung).....	43
Abbildung 16: Korrelation zwischen der TG-Ak-Serumkonzentration (in U/ml) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung).....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Referenzwerte der TSH-Konzentration im Serum von gesunden Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren.....	26
Tabelle 2: Referenzwerte der fT4-Konzentration im Serum von gesunden Kinder im Alter von 1 bis 18 Jahren.....	27
Tabelle 3: Zusammenstellung der anamnestischen, laborchemischen und sonographischen Daten aller Patienten.....	33
Tabelle 4: Geschlechtsverteilung der Patienten in den vier sonomorphologischen Gruppen.	34
Tabelle 5: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite des Alters (in Jahren) in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	36
Tabelle 6: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der Erkrankungsdauer (in Jahren) in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	37
Tabelle 7: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite des Schilddrüsenvolumens (in ml) in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	39
Tabelle 8: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der TSH-Serumkonzentration (in mU/l) in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	40
Tabelle 9: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der fT4-Serumkonzentration (in pmol/l) in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	42
Tabelle 10: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der TPO-Ak-Serumkonzentration (in U/ml) in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	43
Tabelle 11: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der TG-Ak-Serumkonzentration (in U/ml) in den vier sonomorphologischen Gruppen.....	45

1. Einleitung

1.1 Die Hashimoto-Thyreoiditis

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist eine Autoimmunerkrankung, die erstmals vom japanischen Chirurgen Hakaru Hashimoto 1912 in Berlin beschrieben und als „Struma Lymphomatosa“ bezeichnet wurde (Nakazawa, 2008). Im englischsprachigen Raum spricht man von „hashimoto's thyroiditis“ bzw. „chronic lymphocytic thyroiditis“ (CLT). Es war die erste beschriebene Krankheit autoimmunologischer Genese (Nakazawa, 2008).

1.1.1 Epidemiologie

Die Krankheit ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen beim Menschen und mit einer Prävalenz von 1-2% in der mitteleuropäischen Bevölkerung die häufigste Ursache für Hypothyreosen, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (Classen, 2009; Lee & Hwang, 2014). Frauen erkranken 8-10 mal häufiger als Männer (Feldkamp, 2009). Die Prävalenz für Frauen zwischen 40 und 60 Jahren beträgt 7-15% und ist für diese Altersgruppe die häufigste Autoimmunerkrankung. Prädisponierend für den Erkrankungsbeginn sind Phasen hormoneller Umstellung, wie z. B. die Pubertät, das Absetzen von Kontrazeptiva, Schwangerschaft oder die Menopause (Heufelder, 2001). Der Erkrankungsgipfel in der Gesamtbevölkerung liegt zwischen 30 und 50 Jahren, wobei Männer im Vergleich zu Frauen im Durchschnitt etwas später erkranken (Feldkamp, 2009; Fink & Hintze, 2010).

Bei Kindern liegt der Erkrankungsgipfel mit 12-14 Jahren in der Pubertät (Demirbilek, 2007; Hiort, 2010). Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen und die Häufigkeit ist abhängig von der Jodversorgung im jeweiligen Gebiet. In Gebieten mit guter Jodversorgung beträgt das Risiko, an einer Autoimmunthyreoiditis zu erkranken, bei Patienten mit einer familiären Disposition bis zu 40% (Hiort, 2010).

1.1.2 Ätiologie, Genetik und Risikofaktoren

Die exakte Ätiopathogenese der Hashimoto-Thyreoiditis ist bislang noch nicht geklärt (Fink & Hintze, 2010). Man geht davon aus, dass es sich um eine multifaktorielle Genese handelt, wobei eine familiäre Häufung beobachtet wird, sodass bis zu 40-50% der Patienten eine positive Familienanamnese aufweisen (Set et al., 1996; Fink & Hintze, 2010). An der Krankheitsentstehung sind viele Gene beteiligt, welche zum Beispiel für MHC (Major Histocompatibility Komplexe) bzw. für HLA (Human Leukocyte Antigene) und Zytokine kodieren und Funktionen in der Kommunikation von Geweben mit immunkompetenten Zellen haben (Badenhoop et al., 1992).

Als Umweltfaktoren lassen sich insbesondere die Unterversorgung mit den Spurenelementen Jod und Selen anführen (Gärtner et al., 2002; Fink & Hintze, 2010). Bezüglich des Jods wird vermutet, dass sich auch eine übermäßige Jodzufuhr positiv auf die Krankheitsentstehung auswirken kann (Hiort, 2010). Neben der medikamentösen Beeinflussung des Immunsystems z. B. mit Interferon- α , ist auch die Aktivierung des Abwehrsystems z. B. nach Infekten für die Entstehung der Krankheit ursächlich (Mandac et al., 2006).

Außerdem tritt die Hashimoto-Thyreoiditis gehäuft bei Patienten mit Trisomie 21 und Ulrich-Turner-Syndrom auf, wobei im Kindesalter eine schnelle Progression mit frühem Übergang in eine Hypothyreose beobachtet werden kann (Popova et al., 2008; Jørgensen et al., 2010).

1.1.3 Pathologie (Histologie)

Histopathologisch handelt es sich bei der Hashimoto-Thyreoiditis um eine Entzündung der Schilddrüse (Kumar, 2010). Hierbei sind immunologische Prozesse auf humoraler und zellulärer Ebene beteiligt, welche das Schilddrüsengewebe sukzessiv zerstören und zu dessen Atrophie führen. Im histologischen Präparat ergibt sich anfangs das charakteristische Bild einer lymphozytären Infiltration durch T-Zellen und Plasmazellen. Die T-Zellen aktivieren ihrerseits zytotoxische T-Zellen, wohingegen die Plasmazellen Antikörper gegen das Thyreoglobulin (TG) und gegen die Thyreoperoxidase (TPO) produzieren. Im weiteren Verlauf sieht man einen progressiven fibrotischen Umbau des Drüsenepithels.

Diese charakteristischen Veränderungen lassen sich frühzeitig histologisch nachweisen, bevor Auffälligkeiten in der Sonographie manifest werden (Kumar, 2010).

1.1.4 Klinik und Verlauf

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist zumeist ein Zufallsbefund ohne einheitliche typische Klinik (Fink & Hintze, 2010; Kumar, 2010). Häufigster Grund für die Vorstellung bei Kindern und Jugendlichen ist, unabhängig von der Stoffwechsellage, eine derbe und fest tastbare Struma (Hiort, 2010). Es können bereits sonographische und histologische Veränderungen beobachtet werden, während die Hormonkonzentrationen von T4 und T3 normal sind. Die vorherrschende Klinik bei Kindern ist zu Beginn eine euthyreote Stoffwechsellage, welche sich im Verlauf zu einer manifesten Hypothyreose mit Symptomen wie abnehmendem Längenwachstum, Gewichtszunahme, Wesensveränderung, Leistungsknick und Abgeschlagenheit entwickelt. Bei vielen Patienten tritt die Hypothyreose erst weit jenseits des Kindesalters auf und kann aufgrund des schleichenden Beginns lange unerkannt bleiben. Selten werden hyperthyreotische Patienten gesehen, bei denen durch eine hohe Krankheitsaktivität und den damit verbundenen massiven Zelluntergang große Hormonmengen in das Blut gelangen und die typischen Symptome wie innere Unruhe, Gewichtsverlust und Tachykardie hervorrufen. Dieser Zustand wird als Hashitoxikose bezeichnet.

Nicht selten wird eine Komorbidität mit anderen Autoimmunkrankheiten beobachtet, am häufigsten mit Diabetes mellitus Typ 1 (Kumar, 2010). Diese Kombination wird als Autoimmunes Polyglanduläres Syndrom 2a (APS 2a) bezeichnet. Bei der APS 2b liegt neben der Thyreoiditis, ein Morbus Addison und eine Vitiligo vor (Hiort, 2010).

Im Verlauf entwickelt sich bei Erwachsenen praktisch immer eine substituionspflichtige Hypothyreose. Im Gegensatz zu Erwachsenen kann bei Kindern vor allem in der Anfangsphase der Erkrankung in bis zu 30% der Fälle eine Spontanremission beobachtet werden (Hiort, 2010).

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf Klinik, Labor und Sonographie.

Im Labor wird bei klinischem Verdacht gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) das TSH und das fT4 quantitativ bestimmt, um die Stoffwechsellage zu beurteilen (Simic-Schleicher, 2011). Ein stark erhöhter TSH-Wert und ein stark supprimierter fT4-Wert sind als Hypothyreose zu deuten. Zusätzlich werden im Sinne der Nachweisdiagnostik die Konzentrationen der TPO- und TG-Ak bestimmt. Das Vorliegen von TPO-Ak (bei 80-90% der Patienten positiv) und von TG-Ak (bei 60-70% der Patienten positiv) macht eine Erkrankung sehr wahrscheinlich, beweist diese jedoch nicht (Feldkamp, 2009; Fink & Hintze, 2010). Die Bestimmung des TSH-Rezeptorantikörpers dient dem Ausschluss eines Morbus Basedow bzw. einer Mischform beider Erkrankungen (Simic-Schleicher, 2011).

Durch ihre oberflächliche Lage eignet sich die Schilddrüse hervorragend für die Sonographie (Dohr et al., 2014). Seit der ersten sonographischen Beschreibung der Schilddrüse vor 40 Jahren, hat sich die Sonographie durch die stetige Verbesserung von Auflösung und Bildqualität in der Diagnostik der Hashimoto-Thyreoiditis als Standard etabliert (Fujimoto et al., 1967; Gopalakrishnan & Marwaha, 2007; Simic-Schleicher, 2011).

So empfehlen die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2011) den Einsatz der Sonographie in der Diagnostik bei Verdacht auf Hashimoto-Thyreoiditis. Sie dient hier sowohl dem Nachweis der Krankheit als auch dem Ausschluss anderer Erkrankungen, wie z. B. des Morbus Basedow oder eines malignen Tumors der Schilddrüse und soll bei positivem Nachweis alle sechs Monate (zusammen mit der Bestimmung des Hormonstatus und der Antikörperkonzentrationen) zur Verlaufskontrolle genutzt werden (Simic-Schleicher, 2011).

Durch den hohen positiven prädiktiven Wert und den hohen negativen prädiktiven Wert (0.88 bzw. 0.93) für autoimmun bedingte Schilddrüsenerkrankungen ist die Sonographie eine gut geeignete Methode, um die korrekte Diagnose zu stellen und damit die Prognose des Patienten einzuschätzen (Pedersen et al., 2000). Der Ausschluss anderer Schilddrüsenerkrankungen ist äußerst wichtig, da dieser die weiteren therapeutischen Schritte bestimmt. So spielt die Sonographie bei der Unterscheidung einer Hashitoxikose

von einem Morbus Basedow eine wichtige Rolle, da bei beiden Erkrankungen anfangs ein ähnliches Labor vorliegen kann (De Luca et al., 2013).

Essentiell ist weiterhin eine Abgrenzung gegenüber einer malignen Schilddrüsenerkrankung. In der Literatur sind sich die Autoren jedoch einig, dass die Sonographie *nicht* zur definitiven Klärung der Dignität herangezogen werden kann. In erfahrener Hand kann diese Methode jedoch die Fälle eingrenzen, bei denen eine Feinnadelaspirationsbiopsie durchgeführt werden muss (Marwaha et al., 2007; Wiersinga, 2007; Höfling et al., 2008; Corrias & Mussa, 2013). Gerade bei Kindern ist es wichtig diese invasive Methode nur bei strenger Indikation durchzuführen, obwohl sie aufgrund ihrer hohen Spezifität (0.95) den Goldstandard darstellt (Babcock, 2006; Wiersinga, 2007; Höfling et al., 2008; Hiort, 2010).

Klinik, Labor und Sonographie bilden somit die drei Standbeine in der Diagnostik einer Autoimmunthyroiditis. Beim Versuch, die Diagnose anhand nur *eines* der Parameter, etwa der Sonographie oder des Hormonlabors zu stellen, steigt die Anzahl der falsch positiv wie auch der falsch negativ diagnostizierten Fälle (Yarman et al., 1997).

1.1.6. Therapie der Hashimoto-Thyreoiditis

Die Therapie erfolgt bei progredientem Verlauf immer symptomatisch und nicht kausal. Bei Patienten mit Anzeichen einer Hypothyreose wird standardgemäß eine Hormonsubstitution durchgeführt, bei der das Thyroxin oral zugeführt wird (Simic-Schleicher, 2011). Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung einer Hashimoto-Thyreoiditis empfehlen eine Substitution erst bei manifester Hypothyreose und stark supprimierten fT4-Werten. Eine isolierte TSH-Erhöhung oder eine Struma sollte nicht therapiert werden, da die Gabe nicht evidenzbasiert ist. Eine Iodgabe ist kontraindiziert (Simic-Schleicher, 2011).

1.1.7 Einsatz der Sonographie in der Diagnostik der Hashimoto-Thyreoiditis

Die Sonomorphologie einer normalen Hashimoto-Thyreoiditis ist durch ein inhomogenes Schilddrüsenparenchym mit verminderter Echogenität charakterisiert und kann aufgrund seiner Häufigkeit fast als pathognomonischer sonographischer Befund für die Hashimoto-Thyreoiditis beim Erwachsenen aufgefasst werden. Das Organ ist in seiner Gesamtgröße häufig vergrößert (Anderson et al., 2014). Dieses klassische sonomorphologische Bild kommt bei 95% der Erwachsenen vor (Pedersen et al., 2000) und bei den restlichen 5% werden in der Sonomorphologie Parenchymveränderungen beobachtet, wie sie auch bei Kindern beschrieben werden.

In der Literatur ist bei Kindern kein einheitliches anerkanntes sonomorphologisches Bild einer normalen Hashimoto-Thyreoiditis definiert. Das Spektrum der Erscheinungsmuster umfasst:

- homogen echoarm (Pöyhönen & Lenko, 1986),
- diffuse Heterogenität mit teils grobem Aspekt (Bachrach et al., 1983; Garcia et al., 1992),
- multiple diskrete Mikroknötchen (Babcock, 2006; Vlachopapadopoulou et al., 2009),
- grobe Septierungen durch bindegewebige Bänder (Babcock, 2006; Vlachopapadopoulou et al., 2009).

Der Zusammenhang zwischen der Sonomorphologie und den Schilddrüsenparametern im Labor zeigt bei Erwachsenen eine hohe Korrelation zwischen der Echogenität des Schilddrüsenparenchyms im Ultraschall mit der Höhe der TSH-Werte und der TPO-Ak (Schiemann et al., 2003; Vejbjerg et al., 2006). Bei Kindern wurde dieser Zusammenhang nur in wenigen Studien untersucht und wird im Allgemeinen kontrovers diskutiert. Marwaha et al. (2007) konnten zeigen, dass es im Kindesalter wie bei Erwachsenen eine positive Korrelation zwischen der Echoarmut und den Antikörpertitern, sowie der TSH-Konzentration gibt, wohingegen Wakita et al. (2013) bei Erwachsenen feststellten, dass nur die Höhe der TPO-Ak und nicht die Hormonkonzentrationen mit dem sonomorphologischen Bild korreliert.

Die Studie von Rago et al. (2001) zeigte, dass die Sonographie im Vergleich zu den Antikörpertitern besser vorhersagt, ob bzw. wie schnell sich im Verlauf eine Hypothyreose manifestiert. Bei Kindern beobachteten die Forscher, dass es zu Beginn der Erkrankung

oft nur diskrete sonomorphologische Auffälligkeiten gibt und gerade diese Kinder im Verlauf lange Zeit euthyreot bleiben können, sodass es wichtig ist einen Krankheitsprogress nicht zu übersehen (Fava et al., 2009; Vlachopapadopoulou et al., 2009). Außerdem können sich im Verlauf Karzinome bilden, die durch eine umschriebene Knotenbildung im Schilddrüsenparenchym charakterisiert sind (Corrias et al., 2008). Insbesondere bei Knoten die im Verlauf eine Größenprogredienz erkennen lassen, sollte ein maligner Prozess abgeklärt werden (Corrias et al., 2008).

1.1.8 Fragestellung

Bei Kindern mit einer Hashimoto-Thyreoiditis wurde der Zusammenhang zwischen der Sonomorphologie und den Schilddrüsenparametern im Labor bislang nur in wenigen Studien untersucht und kontrovers diskutiert (Hayashi et al., 1986; Set et al., 1996; Marwaha et al., 2007; Vlachopapadopoulou et al., 2009).

In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen konnten bei der sonographischen Untersuchung der Schilddrüse einer größeren Patientenpopulation von Kindern mit einer Hashimoto-Thyreoiditis vier unterschiedliche sonomorphologische Muster charakterisiert werden (Haber, 2013, persönliche Mitteilung):

- Gruppe 1: Normale Echogenität des Schilddrüsengewebes. Inhomogene Binnenstruktur des Schilddrüsengewebes aufgrund disseminiert verteilter, sehr kleiner (unter 1mm Durchmesser), echoarmer Rundherde („Granula“).
- Gruppe 2: Reduzierte Echogenität des Schilddrüsengewebes. Inhomogene Binnenstruktur des Schilddrüsengewebes aufgrund disseminiert verteilter, kleiner (über 1 mm Durchmesser), echoarmer Rundherde („Schrotschuss-Muster“).
- Gruppe 3: Reduzierte Echogenität des Schilddrüsengewebes. Inhomogene Binnenstruktur des Schilddrüsengewebes aufgrund disseminiert verteilter, echoarmen Rundherde mit unterschiedlicher Größe („Fleckschatten-Muster“).
- Gruppe 4: Stark reduzierte Echogenität des Schilddrüsenparenchyms mit dadurch bedingter schlechter Abgrenzbarkeit von der ebenfalls echoarmen infrahyalen Muskulatur. Relativ homogene Parenchymstruktur durchzogen von feinen Septierungen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Klärung der Frage, ob zwischen den vier sonomorphologischen Muster einerseits und dem Alter des Kindes, der Erkrankungsdauer, dem Schilddrüsenvolumen oder den laborchemischen Parametern fT4, TSH, TPO-Ak, TG-Ak andererseits eine Korrelation besteht.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive statistische Analyse. Sie entspricht den Vorgaben der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen geprüft und genehmigt (Projektnummer 683/2011A). In der Studie wurden anhand eines elektronischen Diagnoseregisters alle Patienten mit einer gesicherten Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis identifiziert, bei denen in einem bestimmten Untersuchungszeitraum eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse durchgeführt worden war. Die Ultraschallbilder dieser Untersuchung wurden retrospektiv anhand der Sonomorphologie in vier verschiedene Gruppen eingeteilt und anschließend hinsichtlich der Korrelation mit den laborchemischen und klinischen Werten statistisch ausgewertet.

2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand des elektronischen Bild- und Datenarchivs der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Eberhard Karls Universität Tübingen.

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die folgende zwei Einschlusskriterien erfüllten:

- 1) Im Zeitraum von Januar 2004 bis September 2010 wurde mindestens eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse in der Sonographieabteilung der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Eberhard Karls Universität Tübingen durchgeführt.
- 2) Eine Hashimoto-Thyreoiditis war diagnostiziert.

Eine Hashimoto-Thyreoiditis wurde dann als sicher angenommen, wenn 3 der folgenden 4 Kriterien erfüllt waren:

1. Klinische Symptomatik (Struma, klinische Zeichen einer Hyper- oder Hypothyreose)
2. Positive TPO-Ak-Titer und/oder TG-Ak-Titer (TPO-Ak: positiv bei >60 U/ml; TG-Ak positiv bei >60 U/ml)
3. TSH-Wert und/oder fT4-Werte außerhalb des Referenzbereichsbereichs (s.u.)
4. Auffällige Sonomorphologie der Schilddrüse

Vorstellungsgrund in der Kinderklinik war entweder eine tastbare Vergrößerung (Struma) der Schilddrüse und/oder eine klinische Symptomatik im Sinne einer Hypothyreose bzw. einer Hyperthyreose. Dabei wurde eine Struma entweder durch die Eltern selbst oder durch den behandelnden Kinderarzt festgestellt. Die häufigsten weiteren klinischen Symptome waren ein Leistungsknick in der Schule, Abgeschlagenheit und/oder eine Wachstumsverzögerung.

Die Erkrankungsdauer wurde als der Zeitraum definiert, in dem die oben beschriebenen klinischen Symptome bestanden. Dabei wurde bei einer Anamnesedauer $<0,5$ Jahre, die Erkrankungsdauer gleich „0 Jahre“ gesetzt; bei Kindern, die eine Anamnesedauer $>0,5$ Jahre aufwiesen, wurde die Erkrankungsdauer anhand der Anamnesedauer in Jahren definiert.

2.3 Ausgewertete Untersuchungen

Für die Studie wurden die digitalen Krankenakten, die Bilder der durchgeführten Ultraschalluntersuchungen und die Ergebnisse der durchgeführten Laboruntersuchungen analysiert.

2.3.1 Digitale Krankenakte

Das Alter, die Erkrankungsdauer, das Geschlecht, der TPO-Ak-Titer, der TG-Ak-Titer, die TSH-Konzentration, die fT4-Konzentration und das Schilddrüsenvolumen wurden aus den Eintragungen der digitalen Krankenakte entnommen (s. o.).

2.3.2 Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse

Von allen Patienten wurden die im digitalen Bildarchiv gespeicherten Ultraschallbilder der Schilddrüse identifiziert und retrospektiv analysiert. Waren von einem Patienten mehrere Untersuchungen zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten vorhanden, dann wurden für die Erhebung nur die Bilder der ersten (frühesten) Untersuchung ausgewählt. Sämtliche Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse werden in der Sonographieabteilung der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Tübingen nach einem standardisierten Untersuchungsschema bezüglich Gerätetyp, Geräteeinstellung, Lagerung, Untersuchungsablauf und Befunddokumentation durchgeführt:

2.3.2.1 Gerätetyp

Für die Untersuchung der Schilddrüse wurden je nach Verfügbarkeit entweder ein Ultraschallgerät ELEGRA der Firma SIEMENS (Erlangen, Deutschland) oder ein Ultraschallgerät ANTARES der Firma SIEMENS (Erlangen, Deutschland) verwendet.

2.3.2.2 Einstellungen der Ultraschallgeräte

Die eingesetzten US-Geräte wurden für die Schilddrüsenuntersuchung mit denjenigen Voreinstellungswerten (Pre-Set) versehen, die im direkten Bildvergleich eine möglichst große Übereinstimmung der Darstellungsqualität ergaben. Als Schallkopf wurde an beiden Geräten der Typ VFX 13-5 eingesetzt.

Die Pre-Set-Einstellungen waren wie folgt:

ANTARES-Gerät:

Bildfeldtiefe 3,5cm

Kontrastumfang 70 dB

Tissue harmonic imaging aktiviert

Foci-Anzahl: 3

ELEGRA-Gerät:

Bildfeldtiefe 3.5cm

Kontrastumfang 70 dB

Foci-Anzahl: 8

Bei einer vergrößerten Schilddrüse wurde ein konvexer Schallkopf (Typ CH-6) mit geringerer Frequenz (5MHz) verwendet, dessen Bildbreite von 6cm eine vollständige Darstellung der Schilddrüse und somit die Möglichkeit zur Volumenbestimmung ermöglichte.

2.3.2.3 Untersucher

Die Untersuchungen erfolgten in der Mehrzahl der Patienten durch den Oberarzt der Ultraschallabteilung der Kinderklinik mit langjähriger Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik oder unter unmittelbarer Anleitung des Oberarztes durch Ärzte in der Weiterbildung, die im Rahmen der Rotation in der Abteilung für Ultraschalldiagnostik der Kinderklinik tätig waren.

2.3.2.4. Patientenvorbereitung und Lagerung

Eine spezielle Vorbereitung der Patienten wurde nicht durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten, wie in Abbildung 1, in Rückenlage des Kindes mit nur geringer Reklination des Kopfes.

2.3.2.5 Untersuchungsablauf

Der Schallkopf wird transversal in der mittleren Halsregion mit leichtem Druck aufgesetzt und es wird die Schilddrüse anhand der angrenzenden anatomischen Strukturen identifiziert (Abbildung 1) (Haber P, Hofmann V., 2014). Im Normalfall wird die Schilddrüse ventral vom Musculus sternocleidomastoideus und der infrahyalen Muskulatur, dorsal von der tiefen Halsmuskulatur, medial von der Trachea und lateral von der A. carotis communis und der V. jugularis interna begrenzt (Abbildung 2,3) (Haber P, Hofmann V., 2014).

Daraufhin wird die komplette Schilddrüse in transversalen sowie longitudinalen Schnittebenen durchmustert und bezüglich der Homogenität und Echogenität des Parenchyms sowie des Volumens des Organs beurteilt.



Abbildung 1: Patientenlagerung und Schallkopf-Einstellung bei der sonographischen Untersuchung der Schilddrüse, (Haber et al., 2014)

Die schematische Darstellung eines Querschnittes des Halses bei der Sonographie ist in Abbildung 2 dargestellt. Abbildung 3 zeigt ein beispielhaftes Bild eines sonographischen Transversalschnittes des Halses bei einem gesunden Kind.

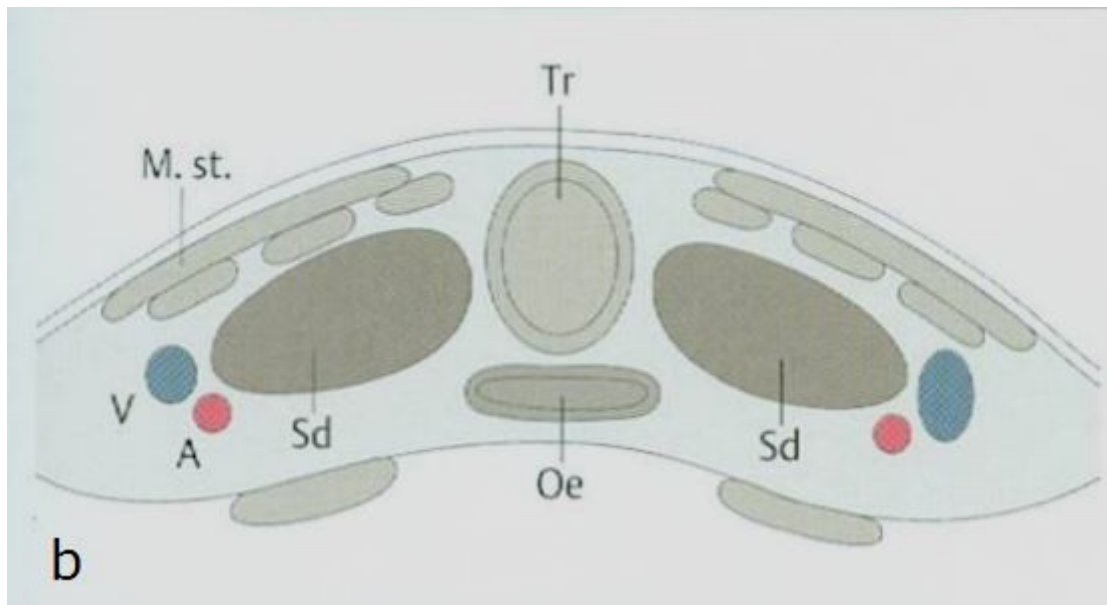


Abbildung 2: Schematische Darstellung der anatomischen Strukturen eines Querschnitts des Halses mit Arteria carotis communis (A), Musculus sternocleidomastoideus (M. st.), Ösophagus (Oe), Schilddrüse (Sd), Trachea (Tr), Vena jugularis interna (V), (Haber et al., 2014)

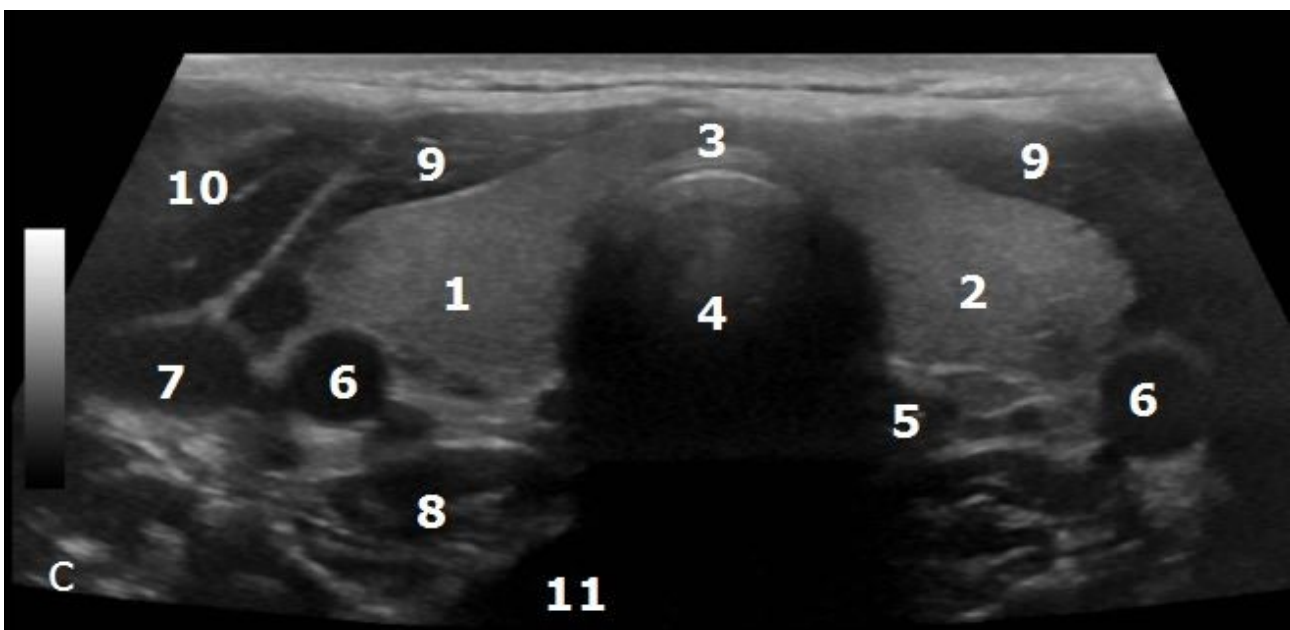


Abbildung 3: Schilddrüse im Transversalschnitt bei gesundem Kind mit Darstellung des rechten (1) und des linken (2) Schilddrüsenlappens sowie von Isthmus (3), Trachea (4), Ösophagus (5), A. carotis communis (6), V. jugularis interna (7), M. longus colli (8), infrahyaler Muskulatur (9), M. sternocleidomastoideus (10), Schallschatten des Wirbelkörpers (11), (Haber et al., 2014)

2.3.2.6 Ermittlung des Volumens der Schilddrüse

Zur Berechnung des Schilddrüsenvolumens wurden die beiden Schilddrüsenlappen jeweils in der größten Ausdehnung sowohl im Transversalschnitt als auch im Longitudinalschnitt dargestellt.

Im Transversalschnitt wurden die Breite und die Tiefe (in cm) des rechten und linken Schilddrüsenlappens gemessen (Abbildung 4). Im Longitudinalschnitt wurden der rechte und linke Schilddrüsenlappen in der maximalen Längsausdehnung dargestellt und die jeweilige Länge (in cm) gemessen (Abbildung 5). Das Gesamtvolumen der Schilddrüse V_{gesamt} wurde als Summe des Volumens des rechten Schilddrüsenlappens V_{rechts} und des Volumens des linken Schilddrüsenlappens V_{links} nach der Ellipsoidformel näherungsweise berechnet (Haber P, Hofmann V., 2014):

$$V_{\text{gesamt}} = V_{\text{rechts}} + V_{\text{links}}$$

$$= \frac{1}{2} \times \text{Länge}_{\text{rechts}} \times \text{Breite}_{\text{rechts}} \times \text{Tiefe}_{\text{rechts}} + \frac{1}{2} \times \text{Länge}_{\text{links}} \times \text{Breite}_{\text{links}} \times \text{Tiefe}_{\text{links}}$$

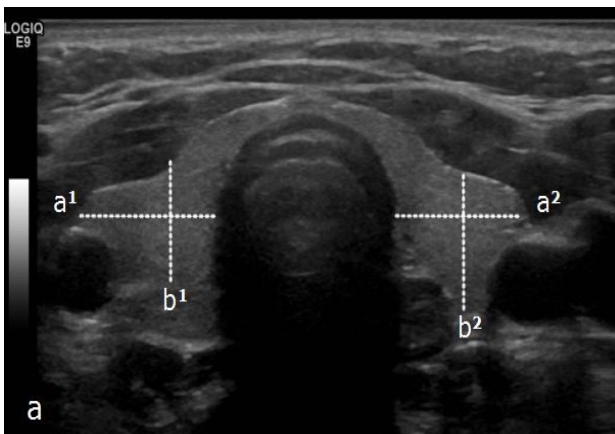


Abbildung 4: Vermessung der Schilddrüse im Querschnitt, a^1/a^2 = Breite, b^1/b^2 = Tiefe, (Haber et al., 2014)

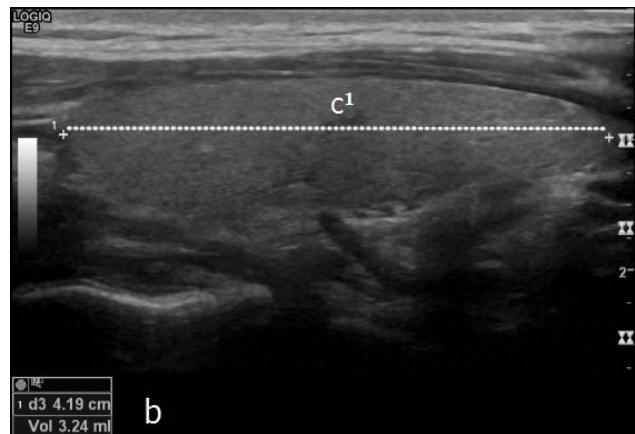


Abbildung 5: Vermessung der Schilddrüse im Längsschnitt, c^1 = Länge, (Haber et al., 2014)

2.3.2.7 Befunddokumentation

Die Auswertung der Bilder und Erstellung der Diagnose erfolgte ausschließlich durch den Oberarzt der Ultraschallabteilung. Das Ergebnis der Untersuchung wird unmittelbar nach Abschluss der Untersuchung in der elektronischen Patientenakte archiviert.

In der schriftlichen Befunddokumentation werden folgende bildbezogenen Parameter der Schilddrüse dokumentiert:

- Lage
- Volumen
- Echogenität des Parenchyms
- Homogenität des Parenchyms

2.3.3 Ausgewertete Laboruntersuchungen

Bei allen 78 Patienten wurden die Serumkonzentrationen der spezifischen TPO-Antikörper und TG-Antikörper gemessen. Außerdem wurden die Konzentrationen des TSH und des Schilddrüsenhormons fT4 im Serum bestimmt.

2.3.3.1 Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak)

Thyreoperoxidase (TPO) ist ein Häm-enthaltendes Enzym, welches die größere Unter-einheit des auf den Schilddrüsenfollikelzellen lokalisierten mikrosomalen Antigens darstellt. Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak) richten sich spezifisch gegen diesen Teil des Moleküls und sind durch ihren Nachweis im Serum kennzeichnend für eine Autoimmun-Schilddrüsenerkrankung. Patienten, die an einer Hashimoto-Thyreoiditis erkrankt sind, weisen zu fast 100% positive Ergebnisse im Anti-TPO-Test auf.

Der in der Kinderklinik eingesetzte ADVIA Centaur Anti-TPO-Test der Siemens Healthcare

Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland beruht auf einem kompetitiven Immunoassay unter Anwendung des direkten Chemilumineszenzverfahrens. Zum Nachweis des TPO-Ak wird an der Universitätsklinik Tübingen Serum benutzt.

Der Test kann TPO-Ak-Titer von 15U/ml bis 1300U/ml erfassen.

Der Referenzwert der TPO-Ak für gesunde Kinder und Erwachsene liegt altersunabhängig bei <60U/ml.

2.3.3.2 Thyreoglobulin-Antikörper (TG-Ak)

Das Thyreoglobulin (TG) ist ein sehr großes, heterogenes Glykoprotein (MW 660.000Da). Die Thyreoglobulin-Antikörper (TG-Ak) richten sich spezifisch gegen dieses Molekül und können in erhöhter Konzentration bei 80-100% aller Hashimoto-Patienten nachgewiesen werden.

Der in der Kinderklinik zum Nachweis eingesetzte AVIA Centaur Anti-TG-Test ist ein kompetitiver Immunoassay mit direktem Chemilumineszenzverfahren. Der Reaktionsmechanismus entspricht vom Prinzip her dem des Anti-TPO-Tests.

Der Test kann TG-Ak-Titer von 10U/ml bis 500U/ml erfassen.

Der Referenzwert der TG-Ak für gesunde Kinder und Erwachsene liegt altersunabhängig bei <60U/ml.

2.3.3.3 Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)

Beim Thyroidea-stimulierenden Hormon (TSH) handelt es sich um ein Glykoprotein mit zwei verschiedenen Untereinheiten, die nicht kovalent aneinander gebunden sind. Die α -Untereinheit ist strukturell dem Luteinisierenden Hormon, dem Follikel-stimulierenden Hormon und dem humanen Choriongonadotropin ähnlich und aufgrund der Kreuzreaktionen mit den anderen Molekülen nicht zur quantitativen Bestimmung zu gebrauchen.

Der in der Kinderklinik eingesetzte Advia Centaur TSH-Test ist ein nach der Sandwichmethode funktionierender Immunoassay mit direkter Chemilumineszens. Die Antikörper in diesem Testverfahren richten sich gegen die β -Untereinheit, die einzigartig für das TSH ist und somit die spezifische biochemische und immunologische Reaktion ermöglicht.

Der Test kann TSH-Konzentrationen im Serum im Bereich zwischen 0,01mU/l und 150mU/l erfassen.

Die Referenzwerte des TSH im Serum von gesunden Kindern sind in Tabelle 1 aufgeführt (Kapelari et al., 2008):

Alter (in Jahren)	Referenzwerte für TSH (in mU/l)
1-5	0,8-6,3
6-10	0,8-5,4
11-14	0,7-4,6
15-18	0,5-4,3

Tabelle 1: Referenzwerte der TSH-Konzentration im Serum von gesunden Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren (Kapelari et al., 2008)

2.3.3.4 Freies Thyroxin (fT4)

Der in der Kinderklinik zum Nachweis des freien Thyroxins (fT4) eingesetzte ADVIA Centaur fT4-Test ist ein kompetitiver Immunoassay mit Anwendung des direkten Chemilumineszenzverfahrens. Das fT4 aus der Patientenprobe konkurriert mit einem Acridium-Ester markierten T4 aus dem Lite-Reagenz um eine bestimmte Menge an biotinyliertem polyklonalem Kaninchen-Anti-fT4-Antikörper in der Solid Phase. Diese Antikörper sind über Avidin an paramagnetische Partikel gebunden.

Der Test erfasst fT4-Serumkonzentrationen im Bereich zwischen 1,3pmol/l und 155pmol/l.

Die Referenzwerte des fT4 im Serum von gesunden Kindern sind in Tabelle 2 aufgeführt (Kapelari et al., 2008):

Alter (in Jahren)	Referenzwerte für fT4 (in pmol/l)
1-5	10,5-22,4
6-10	10,6-20,9
11-14	10,4-21,4
15-18	10,6-22,6

Tabelle 2: Referenzwerte der fT4-Konzentration im Serum von gesunden Kinder im Alter von 1 bis 18 Jahren (Kapelari et al., 2008)

2.4 Durchgeführte Neuklassifikation der Ultraschallbilder

Im Rahmen der Studie wurden die Ultraschallbilder jedes Patienten vom Oberarzt der Sonographieabteilung der Kinderklinik nachbefundet und jeder Patient retrospektiv jeweils einer der im Folgenden beschriebenen Gruppen zugeordnet:

Gruppe 1:

Die Schilddrüse der Gruppe 1 ist durch folgende sonomorphologischen Merkmale charakterisiert:

- Normale bis gering reduzierte Echogenität des Schilddrüsengewebes.
- Inhomogene Binnenstruktur des Schilddrüsengewebes aufgrund disseminiert verteilter, sehr kleiner, echoarmer Rundherde unter 1mm Durchmesser („Granula“).

Ein beispielhaftes Bild einer Schilddrüse der Gruppe 1 ist in Abbildung 6 dargestellt.



Abbildung 6: beispielhaftes sonographisches Bild einer kindlichen Schilddrüse aus der sonomorphologischen Gruppe 1

Gruppe 2:

Die Schilddrüse der Gruppe 2 ist durch folgende sonomorphologischen Merkmale charakterisiert:

- Reduzierte Echogenität des Schilddrüsengewebes.
- Inhomogene Binnenstruktur des Schilddrüsengewebes aufgrund disseminiert verteilter, kleiner, echoarmer Rundherde über 1mm Durchmesser („Schrotschuss-Muster“).

Ein beispielhaftes Bild einer Schilddrüse der Gruppe 2 ist in Abbildung 7 dargestellt.

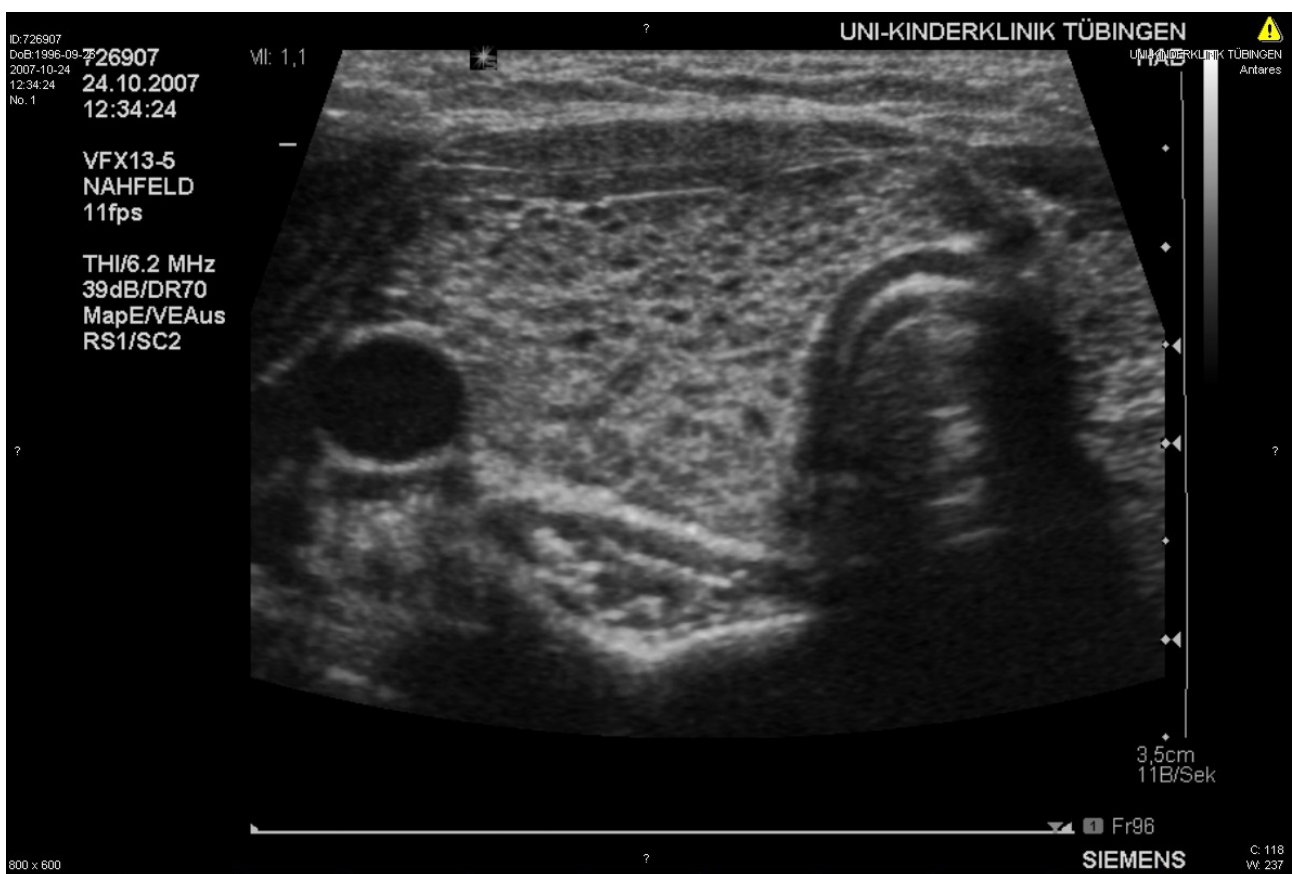


Abbildung 7: beispielhaftes sonographisches Bild einer kindlichen Schilddrüse aus der sonomorphologischen Gruppe 2

Gruppe 3:

Die Schilddrüse der Gruppe 3 ist durch folgende sonomorphologischen Merkmale charakterisiert:

- Reduzierte Echogenität des Schilddrüsengewebes.
- Inhomogene Binnenstruktur des Schilddrüsengewebes aufgrund disseminiert verteilter, echoarmer Fleckschatten mit unterschiedlicher Größe („Fleckschatten-Muster“).

Ein beispielhaftes Bild einer Schilddrüse der Gruppe 3 ist in Abbildung 8 dargestellt.

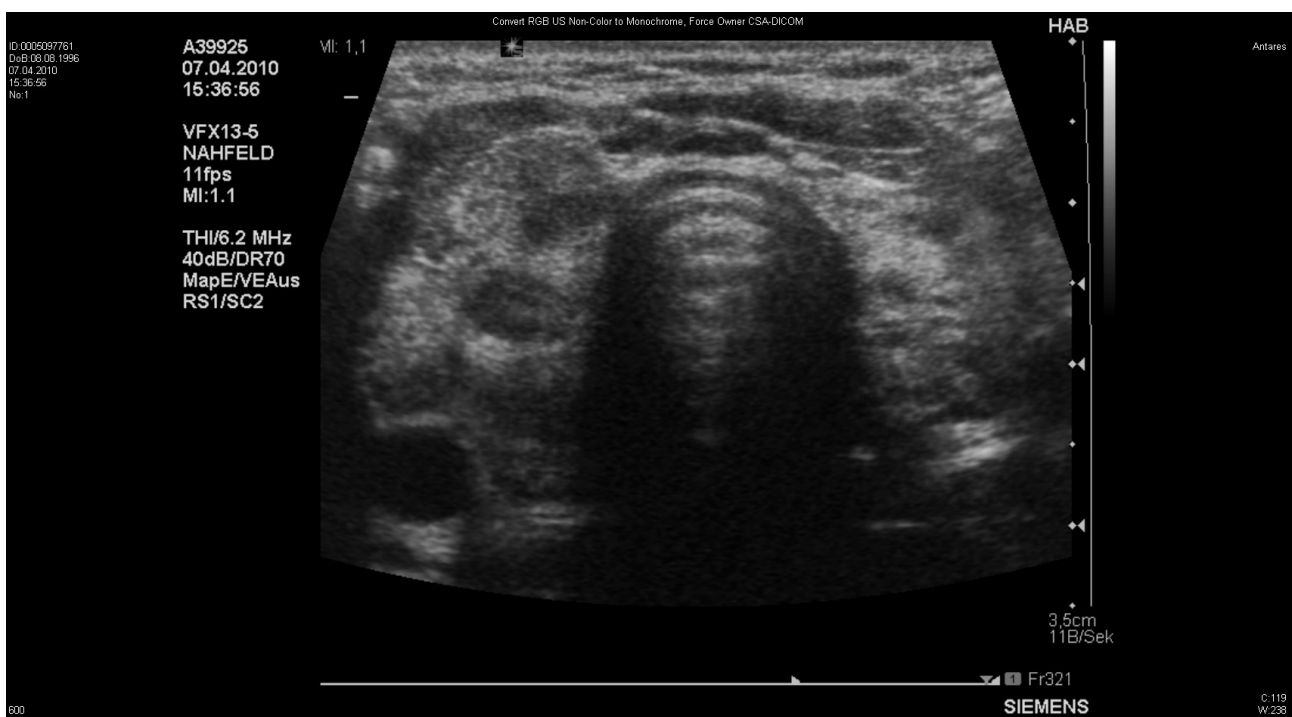


Abbildung 8: beispielhaftes sonographisches Bild einer kindlichen Schilddrüse aus der sonomorphologischen Gruppe 3

Gruppe 4:

Die Schilddrüse der Gruppe 4 ist durch folgende sonomorphologischen Merkmale charakterisiert:

- Stark reduzierte Echogenität des Schilddrüsenparenchyms mit dadurch bedingter schlechter Abgrenzbarkeit von der (ebenfalls echoarmen) infrahyalen Muskulatur.
- Relativ homogene Parenchymstruktur, die von feinen Septierungen durchsetzt ist.

Ein beispielhaftes Bild einer Schilddrüse der Gruppe 4 ist in Abbildung 9 dargestellt.



Abbildung 9: beispielhaftes sonographisches Bild einer kindlichen Schilddrüse aus der sonomorphologischen Gruppe 4

2.5 Statistische Auswertung

Die klinischen und laborchemischen Parameter wurde in einer Tabelle mithilfe des Programms Microsoft Excel 2000 zusammengefasst. Alle Schaubilder wurden mit Hilfe des Programms SigmaPlot scientific software (SPSS, Chicago, IL, USA) erstellt. Die **Varianzanalyse** (two-way ANOVA) der Daten wurde mit dem Programm GraphPad Prism (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA) durchgeführt. In der Testung wurde eine Wahrscheinlichkeit von $p < .05$ als statistisch signifikant definiert. Die Ergebnisse wurden als Boxplots oder Kinetikverläufe dargestellt.

Die durch den Kasten (Box) des Boxplots vorgegebenen Grenzen entsprechen den 25. und 75. Perzentilen. Die waagrechte Linie innerhalb des Kastens stellt den Median der Messwerte dar. Somit beinhaltet der Kasten 50% aller Messwerte. Entsprechend liegen zwischen dem Median und der oberen bzw. unteren Kastengrenze genau 25% aller Werte. Der jeweils kleinste bzw. größte Messwert wurde durch die "Whiskers" (deutsch: Katzenhaare) gekennzeichnet und zeigt somit den Bereich, in dem sämtliche Messwerte liegen. Zwischen oberem bzw. unterem "Whisker" und oberer bzw. unterer Kastengrenze liegen wiederum genau 25% aller Werte. Die Punkte außerhalb der „Whiskers“ bilden die Ausreißer ab.

3. Ergebnisse

3.1 Das gesamte Patientenkollektiv

Es konnten 78 Kinder mit einer gesicherten Hashimoto-Thyreoiditis in die Studie eingeschlossen werden.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wiesen 20 Kinder (25.6%) eine Erkrankungsdauer von einem Jahr oder mehr auf. Es wurden 22 Jungen (28%) und 56 Mädchen (72%) (Verhältnis m:w = 1:2.3) in die Studie eingeschlossen.

Die anamnestischen, laborchemischen und sonographischen Daten aller Kinder sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Aus ihr geht hervor, dass die Altersverteilung von 2.5 Jahren bis 18.5 Jahre (Median 13.0 Jahre) reicht. Das Patientenalter betrug bei Erstvorstellung durchschnittlich 12.3 Jahre. Dabei lag die Erkrankungsdauer durchschnittlich unter einem Jahr (Mittelwert: 0.72 Jahre).

	Alter [Jahre]	Erkrankungs- dauer [Jahre]	TPO-Ak [U/ml]	TG-Ak [U/ml]	TSH [mU/l]	ft4 [pmol/l]	Schilddrüsen- volumen [ml]
Mittelwert	12.3	0.72	2834	847	13.8	16.2	12.8
SD	3.3	1.29	4217	2059	47.5	6.8	11.4
Median	13	0	1680	210	3.3	15.4	10
Spannweite	2.5- 18.5	0-6	1- 20800	0- 10830	0- 340.7	0.9-56	1.5-31

Tabelle 3: Zusammenstellung der anamnestischen, laborchemischen und sonographischen Daten aller Patienten.

3.2 Geschlechtsverteilung in den vier sonomorphologischen Gruppen

Die Daten über die Geschlechtsverteilung in den vier sonomorphologischen Gruppen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Aus Tabelle 4 geht hervor, dass das Verhältnis von Jungen zu Mädchen, in allen Gruppen sehr ähnlich ist (Verhältnis m:w = 1: 2.3-2.9).

Die Anzahl der Patienten unterscheidet sich in den vier Gruppen erheblich ($p=.03$).

Verteilung	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
gesamt	17	10	24	27
männlich	5	3	7	7
weiblich	12	7	17	20
Verhältnis (m:w)	1:2.4	1:2.3	1:2.4	1:2.9

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung der Patienten in den vier sonomorphologischen Gruppen.

3.3 Daten zu den einzelnen Parametern in den 4 Patientengruppen

3.3.1 Verteilung des Alters der Kinder in den vier sonomorphologischen Gruppen

Die Daten über die Verteilung des Alters der Kinder in den vier sonomorphologischen Gruppen sind in Tabelle 5 und in Abbildung 10 zusammengestellt.

Aus Tabelle 5 geht hervor, dass die Patienten der Gruppe 1 im Mittel am ältesten und in Gruppe 4 im Mittel am jüngsten waren. Die Spannweite des Alters ist in Gruppe 1 und Gruppe 4 jeweils größer als in Gruppe 2 und Gruppe 3.

Die Korrelation zwischen dem Alter der Kinder bei Erstvorstellung und den vier sonomorphologischen Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=.072$).

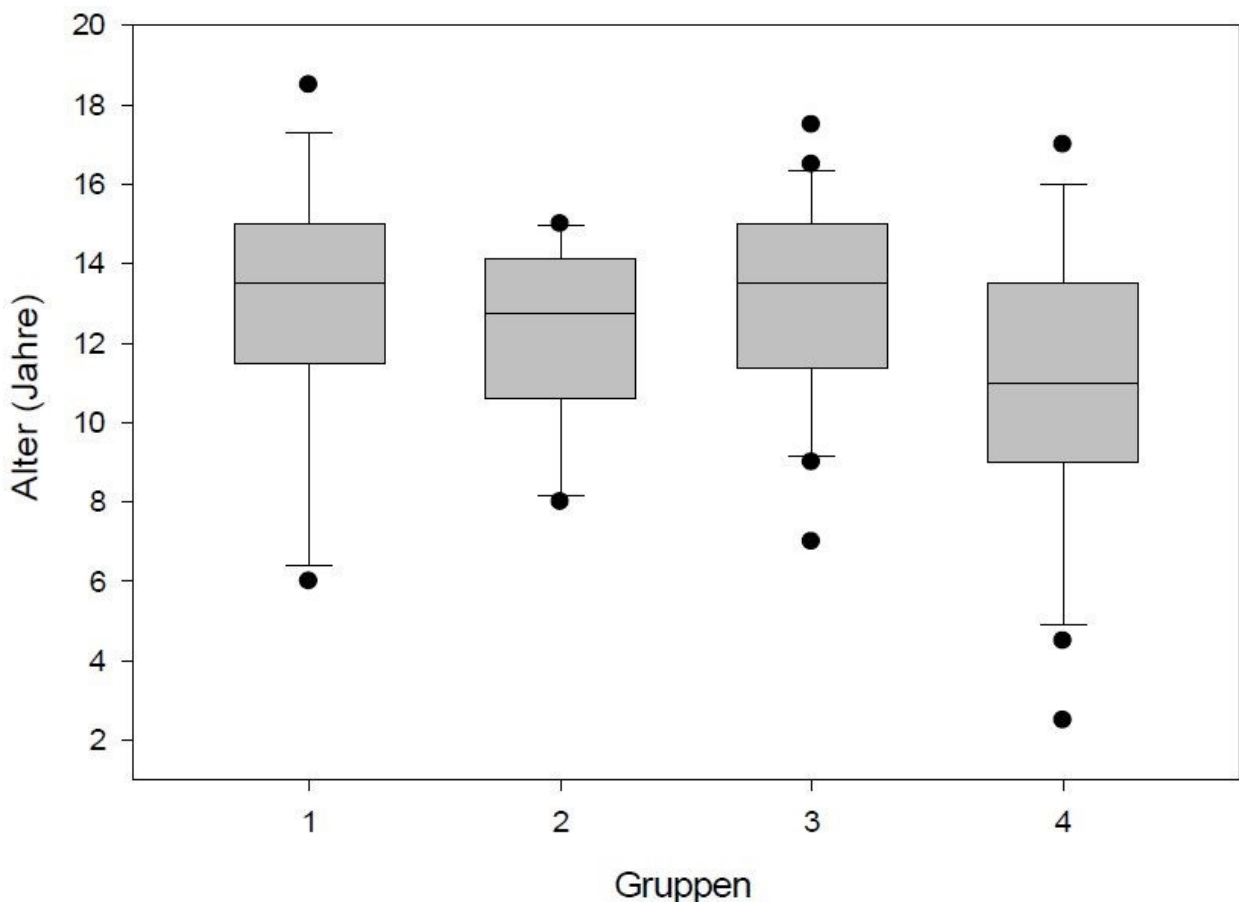


Abbildung 10: Korrelation zwischen dem Alter (in Jahren) und der Sonomorphologie der Schilddrüse.

Alter (in Jahren)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Mittelwert	13.2	12.3	13.1	11.0
Standardabweichung	3.4	2.3	2.6	3.7
Median	13.5	12.8	13.8	11
Spannweite	6-18.5	8-15	7-17.5	2.5-17

Tabelle 5: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite des Alters (in Jahren) in den vier sonomorphologischen Gruppen.

3.3.2 Verteilung der Erkrankungsdauer in den vier sonomorphologischen Gruppen.

Die Erkrankungsdauer war bei 4 von 78 (5.1%) Patienten nicht eruierbar.

Die Daten über die Verteilung der Erkrankungsdauer der Kinder in den vier sonomorphologischen Gruppen sind in Tabelle 6 und in Abbildung 11 zusammengestellt.

Aus Tabelle 6 geht hervor, dass die Patienten in Gruppe 4 im Mittel zum Zeitpunkt der Erstvorstellung am längsten und die Patienten in Gruppe 3 im Mittel am kürzesten erkrankt waren. Anhand der Mittelwerte der Erkrankungsdauer ist zu erkennen, dass die Kinder in Gruppe 1 bis 3 im Schnitt eine Erkrankungsdauer kleiner 1 Jahr aufwiesen. In Gruppe 4 lag die Erkrankungsdauer knapp über einem Jahr (1.02 Jahre).

Die Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer der Kinder bei Erstvorstellung und den vier sonomorphologischen Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=.181$).

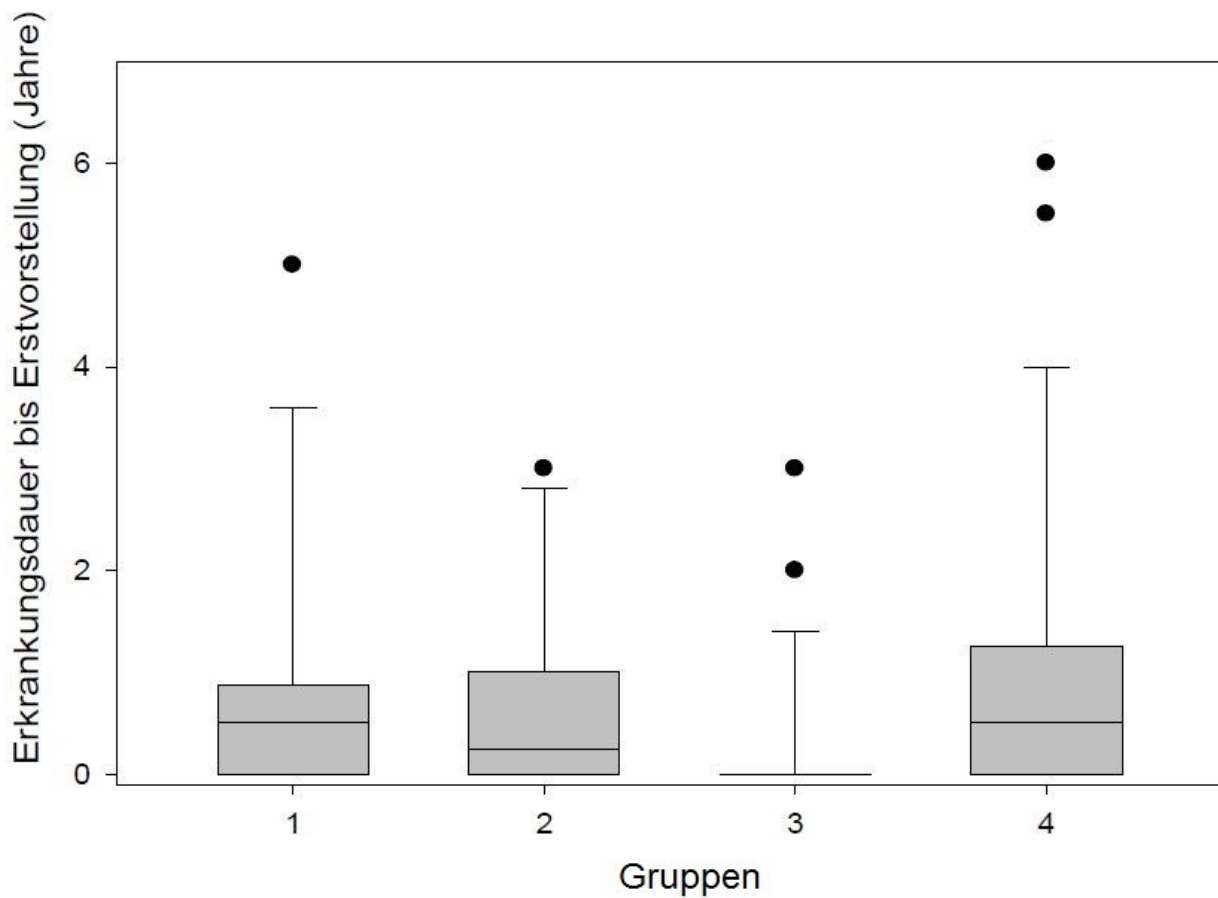


Abbildung 11: Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer bis Erstvorstellung (in Jahren) und der Sonomorphologie der Schilddrüse.

Erkrankungsdauer (in Jahren)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Mittelwert	0.97	0.65	0.26	1.02
Standardabweichung	1.43	0.94	0.74	1.62
Median	0.5	0.25	0	0.5
Spannweite	0-5	0-3	0-3	0-6

Tabelle 6: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der Erkrankungsdauer (in Jahren) in den vier sonomorphologischen Gruppen.

3.3.3 Verteilung des Schilddrüsenvolumens in den vier sonomorphologischen Gruppen

Das Schilddrüsenvolumen war bei 1 von 78 (1.2%) Patienten nicht eruierbar.

Die Daten über die Verteilung des Schilddrüsenvolumens der Kinder in den vier sonomorphologischen Gruppen sind in Tabelle 7 und in Abbildung 12 zusammengestellt.

Aus Tabelle 7 geht hervor, dass das Schilddrüsenvolumen bei den Patienten in Gruppe 2 im Mittel am größten und in Gruppe 1 im Mittel am kleinsten war.

Die Korrelation zwischen dem Schilddrüsenvolumen der Kinder bei Erstvorstellung und den vier sonomorphologischen Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=.498$).

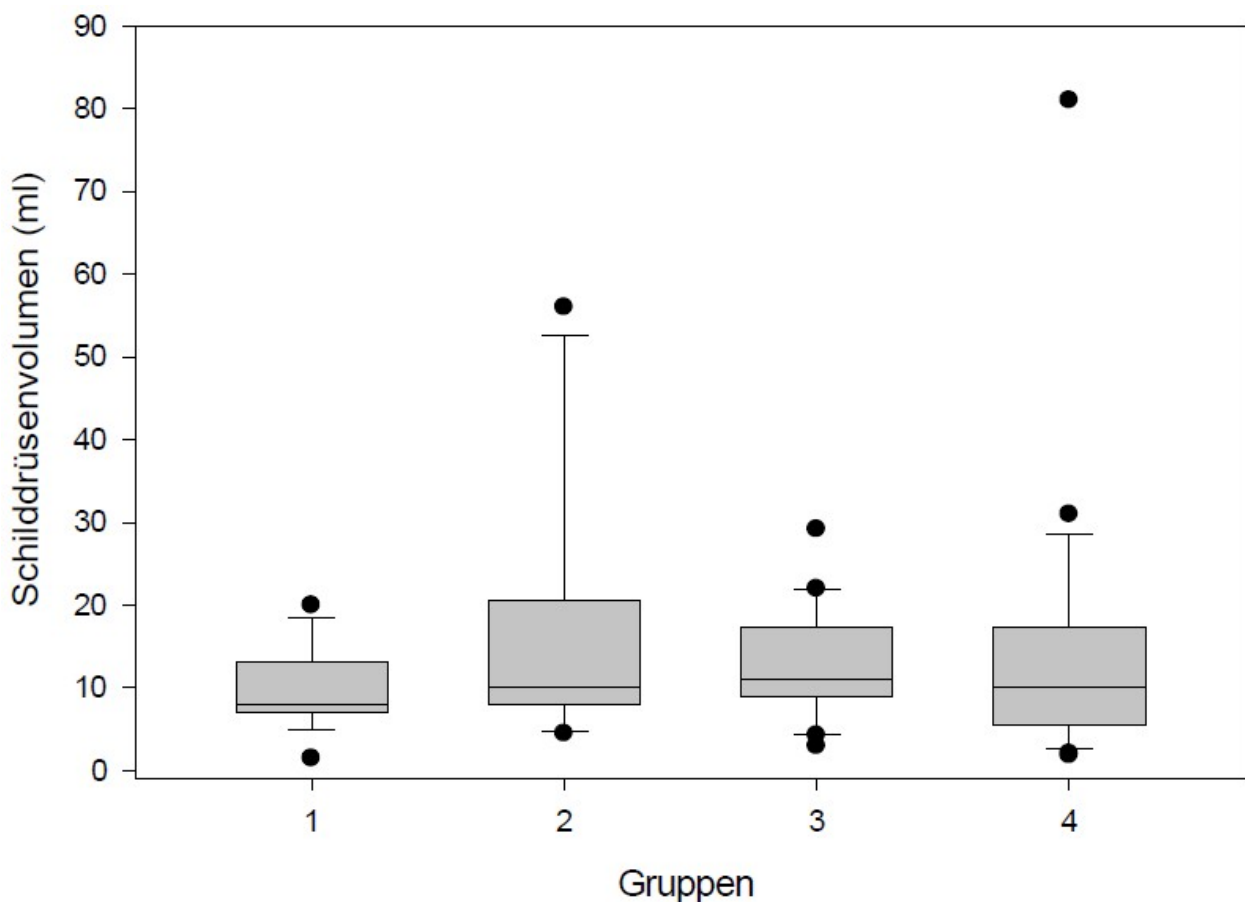


Abbildung 12: Korrelation zwischen dem Schilddrüsenvolumen (in ml) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung).

Schilddrüsenvolumen (in ml)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Mittelwert	10	16.5	12.6	13.6
Standardabweichung	4.9	15.0	6.6	15.5
Median	8	10.1	11	10
Spannweite	1.5-20	4.5-22	3-29.2	1.9-31

Tabelle 7: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite des Schilddrüsenvolumens (in ml) in den vier sonomorphologischen Gruppen.

3.3.4 Verteilung der TSH-Serumkonzentration in den vier sonomorphologischen Gruppen

Die Daten über die Verteilung der TSH-Serumkonzentration der Kinder in den vier sonomorphologischen Gruppen sind in Tabelle 8 und in Abbildung 13 zusammengestellt.

Aus Tabelle 8 geht hervor, dass die TSH-Serumkonzentration in Gruppe 4 im Mittel am höchsten und in Gruppe 2 im Mittel am geringsten war. Die Mittelwerte in den Gruppen 1 bis 3 sind relativ konstant wohingegen sich der Mittelwert in Gruppe 4 von diesen abhebt. In dieser Gruppe befanden sich 4 Kinder, die eine TSH-Serumkonzentration >50 mU/l aufwiesen und somit den Mittelwert stark anhoben. Der Median zeigt, dass die TSH-Serumkonzentration in den vier Gruppen trotzdem konstant verteilt war.

Die Korrelation zwischen der TSH-Serumkonzentration der Kinder bei Erstvorstellung und den vier sonomorphologischen Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=.087$).

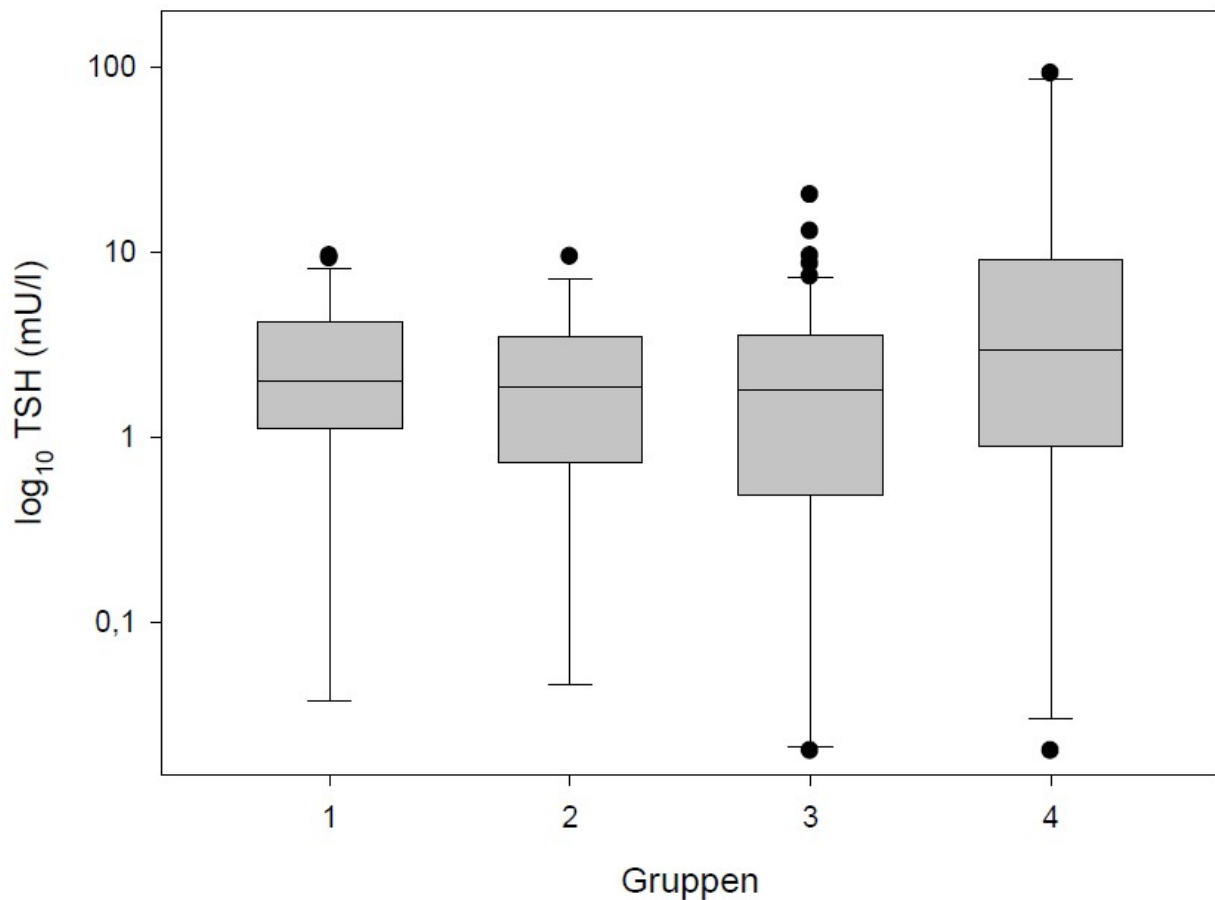


Abbildung 13: Korrelation zwischen der TSH-Serumkonzentration (in mU/l) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung).

TSH-Konzentration (in mU/l)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Mittelwert	4.0	3.1	4.0	32.6
Standardabweichung	3.0	3.0	5.0	78.0
Median	4.0	2.0	2.1	5.5
Spannweite	0-9.5	0-9.4	0-20.3	0-340.7

Tabelle 8: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der TSH-Serumkonzentration (in mU/l) in den vier sonomorphologischen Gruppen.

3.3.5 Verteilung der fT4-Serumkonzentration in den vier sonomorphologischen Gruppen

Die Daten über die Verteilung der fT4-Serumkonzentration der Kinder in den vier sonomorphologischen Gruppen sind in Tabelle 9 und in Abbildung 14 zusammengestellt.

Aus Tabelle 9 geht hervor, dass die fT4-Konzentration im Mittel in Gruppe 3 am höchsten und in Gruppe 4 am geringsten war.

Die Korrelation zwischen der fT4-Serumkonzentration der Kinder bei Erstvorstellung und den vier sonomorphologischen Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=.739$).

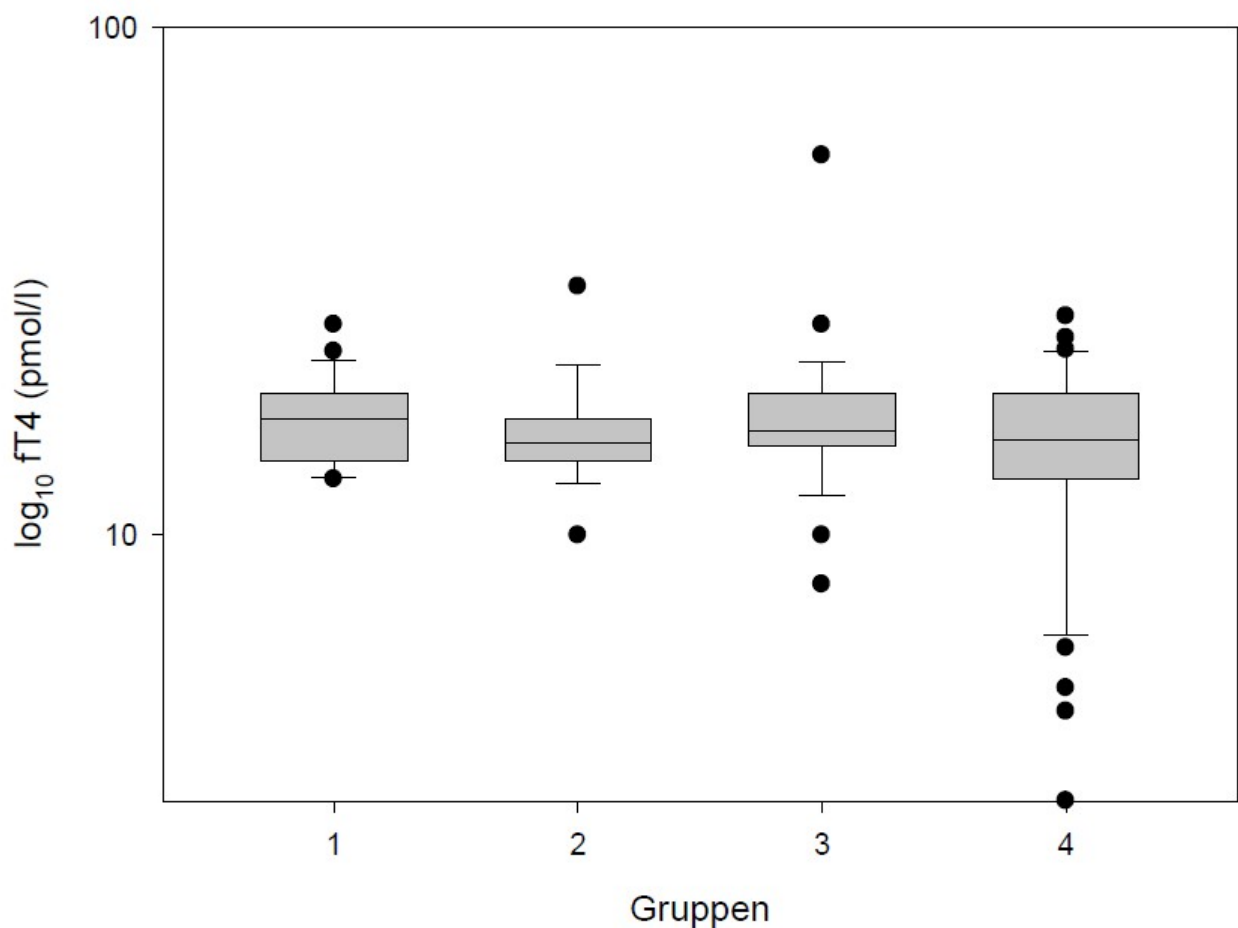


Abbildung 14: Korrelation zwischen der fT4-Serumkonzentration (in pmol/l) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung).

fT4-Konzentration (in pmol/l)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Mittelwert	16.2	16.2	17.4	15.2
Standardabweichung	4.8	5.8	9.2	5.7
Median	17	14.8	15.1	14.7
Spannweite	0.9-22	10-30.9	8-56	3-27

Tabelle 9: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der fT4-Serumkonzentration (in pmol/l) in den vier sonomorphologischen Gruppen.

3.3.6 Verteilung der TPO-Ak-Serumkonzentration in den vier sonomorphologischen Gruppen

Die genaue TPO-Ak-Konzentration war bei 9 von 78 (11.5%) Patienten nicht eruierbar.

Die Daten über die Verteilung der TPO-Ak-Serumkonzentration der Kinder in den vier sonomorphologischen Gruppen sind in Tabelle 10 und in Abbildung 15 zusammengestellt.

Aus Tabelle 10 geht hervor, dass die TPO-Ak-Konzentration im Mittel in Gruppe 3 am höchsten und in Gruppe 1 am geringsten war.

Die Korrelation zwischen der TPO-Ak-Serumkonzentration der Kinder bei Erstvorstellung und den vier sonomorphologischen Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=.493$).

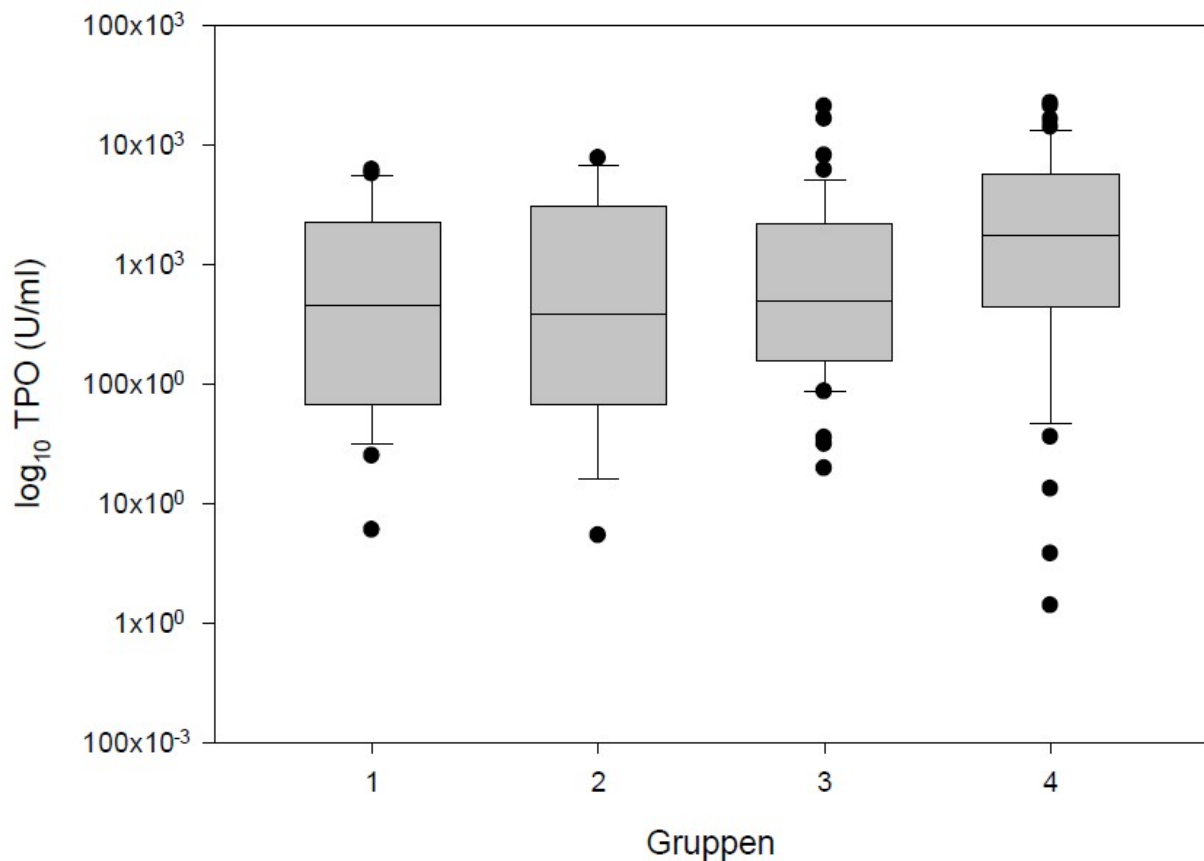


Abbildung 15: Korrelation zwischen der TPO-Ak-Serumkonzentration (in U/ml) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung).

TPO-Ak-Konzentration (in U/ml)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Mittelwert	1554	2348	3682	2989
Standardabweichung	2147	2973	5229	4461
Median	497	346	498	1742
Spannweite	25-5694	23-7700	35-20800	1-16212

Tabelle 10: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der TPO-Ak-Serumkonzentration (in U/ml) in den vier sonomorphologischen Gruppen.

3.3.7 Verteilung der TG-Ak-Serumkonzentration in den vier sonomorphologischen Gruppen

Die genaue TG-Ak-Konzentration war bei 10 von 78 (12.8%) Patienten nicht eruierbar.

Die Daten über die Verteilung der TG-Ak-Serumkonzentration der Kinder in den vier sonomorphologischen Gruppen sind in Tabelle 11 und in Abbildung 16 zusammengestellt.

Aus Tabelle 11 geht hervor, dass die TG-Ak-Konzentration im Mittel in Gruppe 2 am höchsten und in Gruppe 1 am geringsten war.

Die Korrelation zwischen der TG-Ak-Serumkonzentration der Kinder bei Erstvorstellung und den vier sonomorphologischen Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=.543$).

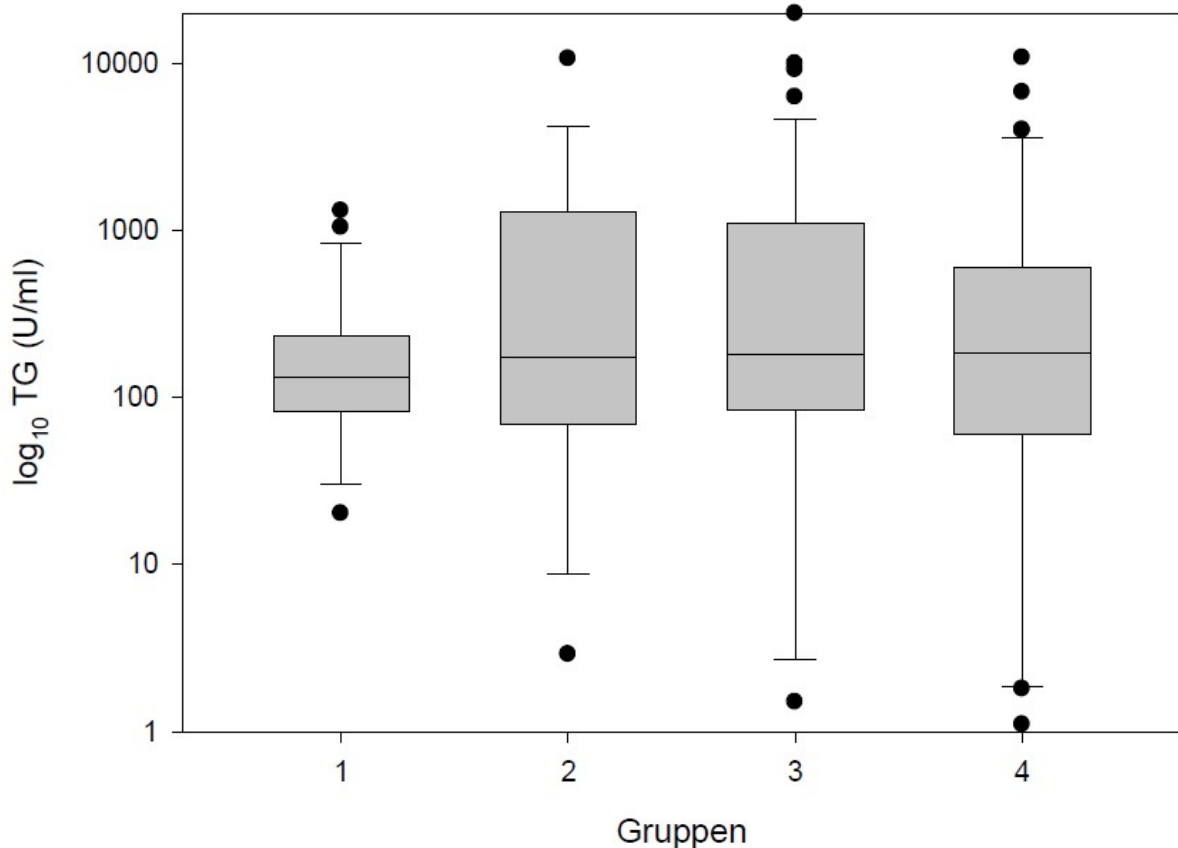


Abbildung 16: Korrelation zwischen der TG-Ak-Serumkonzentration (in U/ml) und der Sonomorphologie der Schilddrüse (Darstellung nach Logarithmierung)

TG-Ak-Konzentration (in U/ml)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Mittelwert	276	1493	760	1038
Standardabweichung	334	3464	1497	2470
Median	179	301	214	209
Spannweite	47-1314	20-10670	0-6288	1-10830

Tabelle 11: Zusammenstellung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians und der Spannweite der TG-Ak-Serumkonzentration (in U/ml) in den vier sonomorphologischen Gruppen.

4. Diskussion

4.1 Die Sonographie als diagnostisches Mittel

Die Sonomorphologie der Schilddrüse von **Erwachsenen** mit einer Hashimoto-Thyreoiditis ist in bis zu 95% der Fälle durch ein inhomogenes Schilddrüsenparenchym mit gleichmäßig herabgesetzter Echogenität gekennzeichnet und damit auffallend einheitlich und gut definiert. Nur in 5% der Fälle erscheinen in der Sonomorphologie untypische Befunde wie Knoten, Septen oder Verkalkungen (Petersen, 2000).

Im Gegensatz zu den Studien an Erwachsenen zeigt sich, dass das sonomorphologische Bild der Hashimoto-Thyreoiditis bei **Kindern** nicht eindeutig definiert ist. Im Vergleich zu dem sonomorphologischen Bild einer gesunden Schilddrüse, das durch eine homogene Struktur des Parenchyms mit einer im Vergleich zur anliegenden infrahyalen Muskulatur erhöhten Echogenität charakterisiert ist (Haber, P. Hofmann V. 2014 und Abbildung 3), beschrieben die verschiedenen Autoren das Schilddrüsenparenchym bei einer Hashimoto-Thyreoiditis als:

- homogen echoarm (Pöyhönen & Lenko, 1986),
- diffus heterogen mit teils grobem Aspekt (Bachrach et al., 1983; Garcia et al., 1992),
- charakterisiert durch multiple diskrete Mikroknötchen (Babcock, 2006; Vlachopapadopoulou et al., 2009),
- charakterisiert durch grobe Septierungen mit bindegewebigen Bändern (Babcock, 2006; Vlachopapadopoulou et al., 2009).

Hieraus wird ersichtlich, dass keine einheitliche Charakterisierung der Sonomorphologie dieser Erkrankung im Kindesalter vorliegt, welche jedoch für die Vergleichbarkeit von weiteren Studien und die Kommunikation zwischen den Wissenschaftlern und praktizierenden Ärzten essenziell wäre.

In unserem pädiatrischen Krankengut mit einer Hashimoto-Thyreoiditis konnten wir bei der sonographischen Untersuchung der Schilddrüse vier verschiedene sonomorphologische

Muster erkennen, die wie folgt charakterisiert sind: In Gruppe 1 unterschied sich das Parenchym zu dem der gesunden Schilddrüse darin, dass es einzelne winzige gleich große Fleckenherde, so genannte Granula aufwies, welche bei den Schilddrüsen der Gruppe 2 in größerer Zahl auftraten und somit das Parenchym sichtbar von dem der gesunden Schilddrüse unterschieden. Noch deutlicher war der Unterschied zur gesunden Schilddrüse in Gruppe 3 zu sehen, in der die Fleckenherde groß und von unterschiedlichem Ausmaß waren und der inhomogene Aspekt klar zu sehen war. In Gruppe 4 war das Schilddrüsengewebe deutlich echoarm, wies kleine bis grobe Septierungen auf und ähnelte dem sonomorphologischen Bild des Morbus Basedow.

Im Gegensatz zu Studien mit Erwachsenen, herrscht in der Literatur keine Einigkeit darüber, wie die Sonomorphologie mit den Hormonkonzentrationen und den Ak-Titern bei **Kindern** zusammenhängt. Außerdem fällt auf, dass in der Literatur keine Studien vorliegen, welche die Erkrankungsdauer, das Alter, sowie das Volumen bei Erstvorstellung als Parameter miteinbezogen.

Mehrere Studien an **Erwachsenen** zeigten, dass eine Korrelation zwischen der Sonomorphologie bei der Hashimoto-Thyreoiditis und den TPO- und TG-Antikörpertitern, sowie der Konzentration von TSH und fT4 besteht (Maccocci et al, 1991; Pedersen et al, 2000; Mazziotti et al., 2003; Schiemann et al. 2003; Loy et al., 2004; Vejbjerg et al., 2006).

Hierbei konstatierten Sostre und Reyes (1991) einen Anstieg der Antikörpertiter und der TSH-Konzentration, sowie einen Abfall der fT4-Konzentration, je stärker das typische sonomorphologische Bild der Hashimoto-Thyreoiditis ausgeprägt war.

Eine Vielzahl neuerer Studien an Erwachsenen stützt diese Befunde; lediglich im Hinblick auf die Antikörper-Konzentrationen zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse (u. a. Schiemann et al. 2003; Loy et al., 2004; Vejbjerg et al., 2006). So stellten Schiemann et al. (2003) keinen Zusammenhang zwischen dem Grad der Echogenität und der TG-Ak-Konzentration fest, wohingegen Loy et al. (2004) keinen Zusammenhang zu der TPO-Ak-Konzentration postulieren.

Bei Kindern mit einer Hashimoto-Thyreoiditis besteht unseren Studienergebnissen

zufolge kein Zusammenhang zwischen der Sonomorphologie und dem Alter, der Erkrankungsdauer, dem Schilddrüsenvolumen, den Hormonkonzentrationen sowie den Antikörperkonzentrationen. Hierbei muss allerdings angemerkt werden, dass 29 der 78 Kinder (37.2%) bei Erstvorstellung eine Hormonersatztherapie erhielten und somit die in dieser Studie vorliegenden Ergebnisse der Hormonwerte kritisch betrachtet werden müssen. Eine statistische Analyse, welche den Zusammenhang zwischen der Sonomorphologie und der Substitution untersuchte, gestaltete sich bei dieser Studie problematisch, da aus den digitalen Patientenakten retrospektiv nicht zu erheben war, wie lange die Kinder bereits die Medikamente erhielten. Einer kritischen Betrachtung bedarf auch die statistische Auswertung der Schilddrüsenvolumina. Die Altersspanne der Patienten ist beträchtlich und somit können die Schilddrüsenvolumina der Kinder nicht direkt miteinander verglichen werden. Bei statistisch korrektem Vorgehen, müsste man die Schilddrüsenvolumina als ein Vielfaches der Standardabweichung vom Normwert (in Bezug auf die Körpergröße) darstellen. Dieses Vorgehen war aber aus mangelnder Dokumentation der Körpergröße in den digitalen Akten in der vorliegenden Studie nicht möglich. Die in dieser Studie erhaltenen Ergebnisse des Schilddrüsenvolumens sind dennoch verwertbar, da das mittlere Alter in den vier sonomorphologischen Gruppen relativ konstant ist.

In einer Studie von Set et al. (1996) wurden von 18 Kindern, die sich über 9 Jahre zur sonographischen Kontrolle vorstellten, insgesamt 57 sonographische Bilder in 9 verschiedene Gruppen eingeteilt, die sich jeweils im Grad der Echogenität und in der Struktur des Schilddrüsenparenchyms (grobe, knotige und feine Strukturen) voneinander unterschieden. Dabei erkannten sie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den verschiedenen Sonomorphologien und den Laborparametern TPO-Ak und TG-Ak. Auf den ersten Blick scheinen die Befunde den unseren zu entsprechen. Da jedoch 9 Gruppen anstatt 4 vorlagen ist keine direkte Vergleichbarkeit gegeben. Darüber hinaus muss die von Set et al. (1996) verwendete Methodik kritisch betrachtet werden; zum einen ist bei einer derart geringen Anzahl an Probanden eine Einteilung in 9 Gruppen statistisch problematisch, zum anderen erfolgte die Auswertung der sonographischen Bilder durch 3 Radiologen, weshalb eine Urteilsverzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz zur hier vorliegenden Studie handelte es sich bei Set et al. (1996) um eine Longitudinalstudie. Entscheidend war hierbei die Erkenntnis, dass sich die Sonomorphologie im Laufe der Erkrankung stark ändern kann, was sich in einer fortschreitenden

Abnahme der Echogenität zeigte.

Hayashi et al. (1986) teilten ihre Kohorte aus 53 Kindern in zwei fast gleich große Gruppen (A und B) ein, die in etwa unseren zusammengefassten Gruppen 1+2 (B) und 3+4 (A) entsprachen. Patienten, bei denen das Schilddrüsenparenchym in der Sonographie im Vergleich zu der angrenzenden Muskulatur die gleiche oder eine verminderte Echogenität aufwies, wurden in Gruppe A eingeteilt, die übrigen Patienten mit höherer Echogenität in Gruppe B. In Gruppe A beobachteten Hayashi et al. (1986) signifikant höhere fT4-Konzentrationen. In einer anderen Studie von Marwaha et al. (2007) wurden die Kinder nicht in Gruppen eingeteilt, aber die Korrelation zwischen der Echogenität und der Ak-Konzentration untersucht, wobei festgestellt wurde, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem abnehmenden Grad der Echogenität und der Höhe der Ak-Titer besteht.

Auch bei Vlachopapadopoulou et al. (2009) wurde keine Einteilung der an Hashimoto-Thyreoiditis erkrankten Kinder vorgenommen, sondern untersucht, wie viel Zeit verging, bis ein gewisser Prozentsatz an Kindern in der Sonomorphologie Auffälligkeiten, wie z. B. heterogenes Parenchym, herabgesetzte Echogenität, feinknotige Strukturen oder grobe Septen aufwies. Im Gegensatz zu unserer Studie handelte es sich hierbei um eine longitudinale Betrachtung. Die Autoren stellten fest, dass zu Beginn der Studie 37% der Kinder und nach jeweils 7 bzw. 14 Monaten, 50% bzw. 70% der Kinder auffällige Sonomorphologien hatten. Diese Befunde sind in Einklang mit denen von Set et al. (1996) und verdeutlichen die dynamische Entwicklung der Sonomorphologie bei an Hashimoto-Thyreoiditis erkrankten Kindern.

Angenommen, die vier sonomorphologischen Gruppen der hier vorliegenden Studie stellten verschiedene Krankheitsstadien der Hashimoto-Thyreoiditis dar, so müsste ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Sonomorphologie vorzufinden sein. Da dieser Zusammenhang in den Ergebnissen dieser Studie jedoch nicht festzustellen war, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die vier Gruppen unterschiedliche sonomorphologische *Typen* der selben Erkrankung darstellen, die sich zum Zeitpunkt der Erstvorstellung weder klinisch noch laborchemisch voneinander unterschieden.

In der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen bietet die Sonographie einen großen Vorteil gegenüber anderen diagnostischen Verfahren wie, der Feinnadelaspirationsbiopsie

(FNAB), der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Szintigraphie. Die Ultraschalltechnologie ist sehr kostengünstig und leicht zugänglich, da mittlerweile viele medizinische Einrichtungen mit Sonographie-Geräten ausgestattet sind. Bezüglich der Diagnostik bei Kindern hat die Sonographie bedeutende Vorteile, da es sich um ein nicht-invasives und rasch durchführbares Verfahren ohne Röntgenstrahlung handelt, welches die Untersuchung für den Kliniker erleichtert und für das Kind wenig traumatisierend ist (Corrias & Mussa, 2013).

Die Sonographie sollte jedoch in der Diagnostik der Hashimoto-Thyreoiditis immer unter Einbezug der Antikörper-Titer und der Hormonkonzentrationen genutzt werden, da die Sonographie der Literatur zufolge keine hundertprozentige Aussage über die Dignität und die Abgrenzung zu anderen Krankheiten erlaubt.

Es wäre deshalb auch überlegenswert die Sonographie mit anderen Verfahren zu kombinieren, die für das Kind wenig belastend sind und zu präziseren Aussagen führen könnten. Denkbar wäre es hierbei zum Beispiel, die Sonographie durch die Elastographie zu ergänzen. Hierzu stellten Hong et al. (2009) fest, dass es mit der Elastographie möglich ist benigne und maligne Knoten in der Schilddrüse signifikant voneinander zu unterscheiden. Man könnte bei Vorliegen eines suspekten Befundes in der Sonographie ergänzend durch die Elastographie mehr Klarheit über die Dignität des Knotens gewinnen. In neuesten Studien arbeitete man an der Verbesserung von computergestützten Mustererkennungsprogrammen in der Sonographie der Schilddrüse (Koprowski et al., 2012; Acharya et al., 2013). Diese quantitativen Systeme werden seit den 90er Jahren erforscht und sollen dabei helfen die Sonomorphologie zu objektivieren und verschiedene Krankheitsbilder voneinander abzugrenzen. In Bezug auf die vorliegende Studie wäre es interessant mit Hilfe eines solchen Mustererkennungsprogrammes eine objektive Einordnung in die 4 verschiedenen sonomorphologischen Gruppen vorzunehmen. Man könnte mit dieser Methode die Störvariable der Untersucherabhängigkeit aufheben und folglich Kinder aus mehreren Zentren rekrutieren, wodurch die Fallzahl der Studien beträchtlich höher wäre. Eine Fallzahlerhöhung wäre besonders im Falle der bei Kindern relativ selten auftretenden Hashimoto-Thyreoiditis eine große Bereicherung. Die Einführung solcher Systeme in den klinischen Alltag scheiterte bisher daran, dass die verschiedenen entwickelten Systeme nicht vereinheitlicht wurden und somit nicht miteinander vergleichbar waren (Koprowski et al., 2012; Acharya et al., 2013).

4.2 Langzeitbetreuung

Die in dieser Studie vorliegenden Befunde deuten darauf hin, dass sich die vier sonomorphologischen Gruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in den von uns untersuchten laborchemischen und klinischen Parametern nicht unterscheiden. Dies schließt aber nicht aus, dass die vier verschiedenen Gruppen unterschiedliche Verläufe der Erkrankung mit evtl. unterschiedlicher Prognose repräsentieren. Für die Zukunft wäre es deshalb wichtig, die Langzeitverläufe der einzelnen Gruppen zu dokumentieren und diese in longitudinal angelegten Studien zu analysieren. Da die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin ohnehin die Langzeitbetreuung von Kindern mit Hashimoto-Thyreoiditis empfehlen, könnte im Rahmen der Kontrolltermine die Erhebung von für den Verlauf interessanten Parametern mit nur sehr geringem Aufwand erfolgen (Simic-Schleicher, 2011).

In der Literatur herrscht Einigkeit darüber, dass für die **Langzeitbetreuung** besonders die Sonographie von großer Bedeutung ist (Sostre & Reyes, 1991; Gopalakrishnan & Marwaha, 2007; Helvaci et al., 2007; Höfling et al., 2008; Vlachapapadoupoulou et al., 2009). Dafür ist nicht nur die stetige Verbesserung der Sonographie und der Bildqualität in den letzten Jahren verantwortlich, sondern besonders auch die zahlreichen Vorteile der Sonographie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren (s. o.).

Sonographische Verlaufskontrollen sind jedoch nur dann sinnvoll, wenn der Untersucher die Variabilität der Befunde kennt und weiß, wie er diese einzuordnen und einzuschätzen hat. Nur in Kenntnis der natürlichen Variabilität der Sonomorphologie bei Hashimoto-Thyreoiditis ist eine Abgrenzung zu anderen Krankheiten, wie Adenomen, Karzinomen oder dem Morbus Basedow möglich und es können dadurch aufwendige, teurere oder invasivere Zusatzuntersuchungen wie die Feinnadelaspirationsbiopsie, die Magnetresonanztomographie oder die Szintigraphie vermutlich vermieden werden. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass die Sonomorphologien der vier Gruppen Ähnlichkeiten mit dem sonomorphologischen Bild bei *anderen* Schilddrüsenerkrankungen aufweisen. Die Patienten aus Gruppe 1 und 2 weisen dementsprechend ein ähnliches Bild auf wie Patienten mit einer parenchymatösen Struma bei Jodmangel. Unifokale oder multifokale echoarme Knoten, wie sie bei Schilddrüsenkarzinomen und -adenomen beobachtet

werden, ähneln dem Bild von Gruppe 3. Zuletzt ist in Gruppe 4 eine Ähnlichkeit zur Sonomorphologie des Morbus Basedow zu erkennen, die durch eine echoarme inhomogene Parenchymstruktur gekennzeichnet ist. Aufgrund der bereits weiter oben angesprochenen Empfehlung, dass zur Diagnostik einer Hashimoto-Thyreoiditis sowohl der Antikörpernachweis als auch die Stoffwechsellage essenziell sind, kann man einen großen Teil der aufgrund des sonomorphologischen Bildes alternativ in Frage kommenden Erkrankungen ausschließen.

Im Hinblick auf die Langzeitbetreuung von Kindern mit einer Hashimoto-Thyreoiditis sind folgende Aspekte bedeutsam:

- Entartung
- Stoffwechsellage / Spontanremission
- Übergang in einen Morbus Basedow
- Autoimmunes Polyglanduläres Syndrom (APS)

Diese Aspekte werden im Folgenden ausführlich erläutert.

Das Risiko für eine **Entartung** im Sinne eines Schilddrüsenkarzinoms (besonders vom papillären Typ) ist bei Kindern mit einer Hashimoto-Thyreoiditis im Vergleich zu gesunden Kindern erhöht (Corrias et al., 2008). Zwar sind Knoten im Schilddrüsenparenchym bei Kindern seltener als bei Erwachsenen, jedoch ist der prozentuale Anteil der malignen Knoten im Gegensatz zu benignen relativ gesehen höher (Niedziela et al., 2006; Babcock, 2006; Wiersinga, 2007; Corrias & Mussa, 2013). Angesichts der Befunde von Studien, in denen Kinder im Vergleich zu Erwachsenen bessere Langzeitverläufe bei der Behandlung von papillären Karzinomen aufwiesen, ist eine frühzeitige Erkennung einer Entartung von besonders großer Bedeutung (Palmer et al, 2005). Wichtig ist dabei zu wissen, welche besonderen Charakteristika in der Sonomorphologie Anlass geben sollten, weitere Untersuchungen, wie z. B. die Feinnadelaspirationsbiopsie zu veranlassen. In der Literatur sind sich die Forschergruppen darin einig, dass es bestimmte Merkmale gibt, bei deren Auftauchen ein malignes Geschehen ausgeschlossen werden sollte. Knoten, die eine Größenprogredienz aufweisen (v. a. unter L-Thyroxin-Substitutionstherapie) oder im Durchmesser mehr als 1cm messen, bedürfen unterschiedlichen Studien zufolge einer

weitere Abklärung. Dies gilt ebenfalls für Kalzifizierungen, zystische Formationen sowie Knoten mit verminderter Echoarmut, unscharfer Begrenzung oder Halo (Langer et al. 2001; Pearce et al., 2003; Iannuccilli et al., 2004; Frates et al., 2006; Babcock, 2006; Höfling et al., 2008; Corrias & Mussa, 2013). Interessant wäre es nun, in zukünftigen Studien zu untersuchen, wie häufig Patienten in den vier sonomorphologischen Gruppen der hier vorliegenden Studie diese Auffälligkeiten bzw. ein malignes Geschehen entwickeln. Sollten sich hierbei Unterschiede zeigen, so könnte bei den gefährdeten Gruppen eine besonders engmaschige Kontrolle sinnvoll sein, um die Entartung schnellstmöglich zu erkennen.

Von großem Interesse wäre es, zu wissen, ob sich die Gruppen auf längere Sicht darin unterscheiden, wie sich die **Stoffwechsellage** im Verlauf der Erkrankung entwickelt. Es wäre wichtig, zu eruieren, wie schnell eine manifeste behandlungsbedürftige **Hypothyreose** in den vier sonomorphologischen Gruppen auftritt. Nach den aktuellen Leitlinien wird erst mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen, wenn sich eine deutliche fT4-Supprimierung zusammen mit einer manifesten Hypothyreose zeigt (Simic-Schleicher, 2011). Die möglichst frühe Erkennung einer manifesten Hypothyreose ist gerade bei Kindern besonders wichtig, um schwerwiegende Folgeschäden zu verhindern. Im Gegensatz zu Erwachsenen weisen Kinder neben den Veränderungen des Stoffwechsels weitere, teilweise ernste Folgen einer unbehandelten Hypothyreose auf: Bei Kleinkindern ist besonders die Wachstumsverzögerung und die Störung der mentalen und psychomotorischen Entwicklung problematisch (Dörr, 1999); die entstehenden Defizite sind hierbei zum größten Teil irreversibel. Ältere Kinder und Jugendliche fallen durch Kleinwuchs bzw. Abweichen von der Wachstumskurve mit retardiertem Skeletalter sowie durch einen verspäteten Pubertätsbeginn bzw. eine sistierende Pubertät auf (Dörr, 1999). Da angenommen werden kann, dass diese Folgen bei einem frühen Beginn einer Hormonersatztherapie verhindert werden können, wäre es wichtig zu wissen, ob sich die Gruppen in der Ausprägung und dem Zeitpunkt des Auftretens einer Hypothyreose unterscheiden. Zadrevska und Kocova (2012) stellten bei Kindern mit Hashimoto-Thyreoiditis fest, dass der Grad der Echoarmut als Hinweis auf die Stärke der Hypothyreose verstanden werden kann. Nach Cappa et al. (2010) sollte die Sonographie für die Dokumentation des Verlaufs und die Einschätzung der Therapiebedürftigkeit im Voraus genutzt werden.

Von ebenfalls großem Interesse ist die Frage nach dem Bestehen eines Zusammenhangs zwischen den vier Gruppen und einer vollständigen **Remission** mit euthyreoter Stoffwechsellage. Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen die Hashimoto-Thyreoiditis meistens in einer substituionspflichtigen Hypothyreose endet, ist der Verlauf bei Kindern variabler und kann beispielsweise von einer Hypothyreose in eine **Euthyreose** übergehen. In verschiedenen Studien konstatierten die Autoren, dass Kinder mit Hashimoto-Thyreoiditis in 30-50% der Fälle im Verlauf euthyreot wurden (Marwaha et al., 1998; Radetti et al., 2006; Hiort, 2010). Bei nur geringen Auffälligkeiten in der Sonomorphologie und nur leicht erhöhten TSH-Werten zeigten in einer interessanten Studie bis zu 20% der Kinder sogar eine Spontanremission (Fava et al., 2009). Dies bedeutet, dass bei Kindern mit dieser Krankheitsausprägung besonders darauf geachtet werden muss, dass keine Überdosierung mit den substituierten Hormonen erfolgt.

Wenn man diese Befunde auf die hier vorliegende Studie überträgt, würde dies Folgendes bedeuten: Falls die vier sonomorphologischen Gruppen in der Langzeitbeobachtung charakteristische Stoffwechselverläufe, wie zum Beispiel „fast vollständig hypothyreot im Langzeitverlauf“, „wechselnde Stoffwechsellage“ oder „hohe Remissionsrate mit Euthyreose“ zeigen würden, könnte man gezielte Kontrollschemata entwickeln, die auf die einzelnen Gruppen abgestimmt wären.

Eine weitere Erkrankung, die im Zusammenhang mit der Hashimoto-Thyreoiditis von großem Interesse ist, ist der **Morbus Basedow**. Hierzu findet man in der Literatur unterschiedlichste Studien und Theorien: so wird zum einen das Bestehen eines Kontinuums bzw. eines Wechsels zwischen den beiden Erkrankungen angenommen. Zum anderen wird vermutet, dass es sich pathogenetisch um die selbe Erkrankung handeln könnte, bei der ein Antikörper im Laufe der Erkrankung durch eine Strukturveränderung seine Funktion ändert und damit einmal blockierend und einmal stimulierend auf den Rezeptor wirkt (Le Berre et al., 2004; Ohye et al., 2006; Champion et al., 2008; Takasu & Noh, 2008; Ludgate & Emerson, 2008; Cappa et al., 2010; De Luca et al. 2013). Im Falle einer hyperthyreoten Stoffwechsellage bei einer Hashitoxikose ist es nahezu unmöglich, die beiden Erkrankungen voneinander zu unterscheiden, wenn zusätzlich keine eindeutig zuzuordnenden Antikörperkonstellationen vorliegen (Reinwein et al., 1988; Nabhan et al., 2005). In unserer Studie fällt auf, dass die Sonomorphologie in Gruppe 4 große Ähnlichkeiten mit dem sonomorphologischen Bild beim Morbus Basedow aufweist,

weshalb diese Gruppe dieses Thema betreffend in weiteren Studien von besonderem Interesse wäre. Bezieht man die Erkenntnisse der anderen Studien mit ein, so wäre es bei dieser Gruppe im Falle einer Substitutionstherapie besonders wichtig, die Hormonkonzentrationen im Blut der Patienten besonders engmaschig zu kontrollieren, um dem Wechsel zwischen hypothyreoter und hyperthyreoter Stoffwechsellage therapeutisch entgegenwirken zu können.

Im Zusammenhang mit der Therapieplanung der Patienten sollte auch in zukünftigen Studien untersucht werden, welche anderen Begleiterkrankungen zum Beispiel im Rahmen eines **Autoimmunen Polyglandulären Syndroms** (APS) bei den einzelnen sonomorphologischen Gruppen vorliegen. Von besonderem Interesse wäre der Diabetes mellitus Typ I, die Vitiligo und der Morbus Addison, da diese mit dem Auftreten der Hashimoto-Thyreoiditis korrelieren (Hiort, 2010). Bei allen drei Autoimmunkrankheiten ist es so wie bei der Hashimoto-Thyreoiditis besonders bei Kindern wichtig, auf eine frühe Erkennung und Behandlung zu achten, um Folgeschäden zu verhindern.

4.3 Schlussfolgerung

Aus den Befunden dieser Studie wird ersichtlich, dass es nicht das eine, eindeutig definierte „klassische“ Bild einer Hashimoto-Thyreoiditis bei Kindern gibt. Die Sonomorphologie einer Hashimoto-Thyreoiditis ist sehr variabel; es besteht zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung kein Zusammenhang zwischen den klinischen und den laborchemischen Parametern Alter, Erkrankungsdauer, TPO-Ak-, TG-Ak-, fT4- und TSH-Konzentration im Blut sowie dem Schilddrüsenvolumen und der Sonomorphologie der vier Gruppen. Da die vier Grundmuster jedoch möglicherweise unterschiedliche Langzeitverläufe mit unterschiedlicher Prognose, wie z. B. mit früher Spontanremission oder mit raschem Übergang in eine klinisch manifeste Hypothyreose aufweisen, erfordert die Beantwortung weiterer Fragen eine langjährige Beobachtung, was das Ziel zukünftiger Studien sein sollte.

In der pädiatrischen Diagnostik ist es wichtig, Methoden zu benutzen, die eine möglichst geringe Belastung für das Kind darstellen. Dabei eignet sich die Sonographie unserer Meinung nach hervorragend für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle der Hashimoto-Thyreoiditis und ist besonders durch ihre Wirtschaftlichkeit, logistische Zugänglichkeit und die nicht invasive Vorgehensweise anderen diagnostischen Methoden überlegen. Sonographische Verlaufskontrollen sind jedoch nur sinnvoll, wenn der Untersucher die Variabilität (vier Grundmuster) der Befunde kennt und weiß, wie er diese einzuschätzen hat. Nur in Kenntnis dieser natürlichen Variabilität gelingt die Abgrenzung von anderen Erkrankungen der Schilddrüse, wie z. B. autonomen Adenomen, Malignomen oder einem Morbus Basedow und aufwändige, teure und für das Kind belastende Zusatzuntersuchungen (FNAB, MRT, Szintigraphie) können vermieden werden.

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist die häufigste Ursache einer Schilddrüsenentzündung und Hypothyreose im Kindesalter. Das Ziel dieser Studie war es eine sonomorphologische Einteilung in 4 unterschiedliche Gruppen vorzunehmen und den Zusammenhang zwischen der Sonomorphologie und den Parametern Alter, Erkrankungsdauer, jeweils fT4-, TSH-, TPO-Ak- und TG-Ak-Konzentration im Blut sowie des Schilddrüsenvolumens zu untersuchen.

Methoden:

78 an Hashimoto-Thyreoiditis erkrankte Kinder wurden zwischen 2006 und 2011 an der Universitätsklinik Tübingen vorstellig. Es erfolgte eine sonographische Untersuchung der Patienten und anhand der erstellten Bilder eine Einteilung in vier sonomorphologische Gruppen. Die Parameter Alter, Erkrankungsdauer, jeweils fT4-, TSH-, TPO-Ak- und TG-Ak-Konzentration im Blut sowie das Schilddrüsenvolumen wurden aus den Patientenakten erhoben.

Ergebnisse:

Wir stellten keinen Zusammenhang zwischen den vier unterschiedlichen sonomorphologischen Gruppen und den erhobenen Parametern fest.

Schlussfolgerung:

Es gibt nicht das *eine* klassische sonomorphologische Bild der Hashimoto-Thyreoiditis beim Kind. Es ist sehr variabel und lässt sich in vier Grundmuster einteilen, die sich nicht signifikant in den von uns untersuchten klinischen und laborchemischen Parametern unterscheiden, jedoch möglicherweise verschiedene Langzeitverläufe mit unterschiedlichen Prognosen aufweisen.

Literaturverzeichnis

- Acharya, U. R.; Vinita Sree, S.; Mookiah, M. R. K.; Yantri, R.; Molinari, F.; Zieleźnik, W. et al. (2013): Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis in ultrasound using tissue characterization and pixel classification. In: *Proc Inst Mech Eng H* 227 (7), S. 788–798.
- Anderson, L.; Middleton, W. D.; Teefey, S. A.; Reading, Carl C.; Langer, J. E.; Desser, T. et al. (2010): Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis. In: *AJR Am J Roentgenol* 195 (1), S. 208–215.
- Babcock, D. S. (2006): Thyroid disease in the pediatric patient: emphasizing imaging with sonography. In: *Pediatr Radiol* 36 (4), S. 299-308, quiz 372-3.
- Bachrach, L. K.; Daneman, D.; Daneman, A.; Martin, D. J. (1983): Use of ultrasound in childhood thyroid disorders. In: *J. Pediatr.* 103 (4), S. 547–552.
- Badenhoop, K.; Fischer, S.; Frankenberger, O.; Belfiore, A.; Buscema, M.; Bottazzo, G. F.; Usadel, K. H. (1992): HLA class II gene expression in human thyroid cells. In: *Exp. Clin. Endocrinol.* 100 (1-2), S. 17–21.
- Cappa, M.; Bizzarri, C.; Crea, F. (2010): Autoimmune thyroid diseases in children. In: *J Thyroid Res* 2011, S. 675-703.
- Champion, B.; Gopinath, B.; Ma, G.; El-Kaissi, S.; Wall, J. R. (2008): Conversion to Graves' hyperthyroidism in a patient with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis documented by real-time thyroid ultrasonography. In: *Thyroid* 18 (10), S. 1135–1137.
- Classen, M. (2009): Innere Medizin. 1200 Tabellen, 200 Kasuistiken, 450 Zusammenfassungen, 180 Praxisfragen. 6. Aufl. Hg. v. Michael Böhm. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Corrias, A.; Cassio, A.; Weber, G.; Mussa, A.; Wasniewska, M.; Rapa, A. et al. (2008): Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. In: *Arch Pediatr Adolesc Med* 162 (6), S. 526–531.
- Corrias, A.; Mussa, A. (2013): Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how. In: *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 5 Suppl 1, S. 57–69.
- Demirbilek, H.; Kandemir, N.; Gonc, E. N.; Ozon, A.; Alikasifoglu, A.; Yordam, N. (2007): Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. In: *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 20 (11), S. 1199–1205.
- Dohr, D. (2014): Diagnostik und Therapie - Endokrinologisches System. In: T. Hartmann, M. Kahl-Scholz und C. Vockelmann (Hg.): *Fachwissen MRTA. Für Ausbildung, Studium und Beruf*, Bd. 1: Springer, S. 541.
- Dörr, H.-G. (1999): Pädiatrische Endokrinologie. 71 Tabellen. 2. Aufl. Hg. v. Klaus Kruse. Stuttgart [u. a.]: Thieme (Bücherei des Pädiaters, 97).
- Fava, A.; Oliverio, R.; Giuliano, S.; Parlato, G.; Michniewicz, A.; Indrieri, A. et al. (2009): Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. In: *Thyroid* 19 (4), S. 361–367.
- Feldkamp, J. (2009): Autoimmunthyreoiditis: Diagnostik und Therapie. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 134 (49), S. 2504–2509.

- Fink, H.; Hintze, G. (2010): Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis): aktuelle Diagnostik und Therapie. In: *Med. Klin. (Munich)* 105 (7), S. 485–493.
- Frates, M. C.; Benson, C. B.; Doubilet, P. M.; Kunreuther, E.; Contreras, M.; Cibas, E. S. et al. (2006): Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (9), S. 3411–3417.
- Fujimoto, Y.; Oka, A.; Omoto, R.; Hirose, M. (1967): Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. In: *Ultrasonics* 5, S. 177–180.
- Garcia, C. J.; Daneman, A.; Thorner, P.; Daneman, D. (1992): Sonography of multinodular thyroid gland in children and adolescents. In: *Am. J. Dis. Child.* 146 (7), S. 811–816.
- Gärtner, R.; Gasnier, B. C. H.; Dietrich, J. W.; Krebs, B.; Angstwurm, M. W. A. (2002): Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (4), S. 1687–1691.
- Gopalakrishnan, S.; Marwaha, R. K. (2007): Juvenile autoimmune thyroiditis. In: *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 20 (9), S. 961–970.
- Haber, H. P., Hofmann, V. (2014): Halsweichteile. In: *Hofmann, V.; Hoyer, P. F.; Deeg, K.-H.; Casser, H. (2014): Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Lehrbuch und Atlas.* 4. Aufl. Stuttgart: G. Thieme.
- Hartmann, T.; Kahl-Scholz, M.; Vockelmann, C. (Hg.) (2014): Fachwissen MRTA. Für Ausbildung, Studium und Beruf: Springer.
- Hayashi, N.; Tamaki, N.; Konishi, J.; Yonekura, Y.; Senda, M.; Kasagi, K. et al. (1986): Sonography of Hashimoto's thyroiditis. In: *J Clin Ultrasound* 14 (2), S. 123–126.
- Helvaci, M. R.; Seyhanli, M.; Cimbiz, A. (2007): Ultrasonography Should Be Accepted as a Diagnostic Criterion for Autoimmune Thyroiditis until Demonstration of New Antithyroidal Antibodies. In: *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, (2), S. 42–44.
- Heufelder, A. E. (2001). *Immunthyreoiditis Hashimoto Update 2011*. Zugriff unter <http://www.schilddruesenguide.de/heufelder.html>
- Hiort, O. (2010): Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Mit 64 Tabellen. Berlin [u. a.]: Springer.
- Höfling, D. B.; Cerri, G. G.; Juliano, A. G.; Marui, S. (2008): Value of thyroid echogenicity in the diagnosis of chronic autoimmune thyroiditis. In: *Radiol Bras.* (41(6)), S. 409–417.
- Hofmann, V.; Hoyer, P. F.; Deeg, K.-H.; Casser, H. (2012): Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Lehrbuch und Atlas. 3. Aufl. Stuttgart: G. Thieme.
- Hong, Y.; Liu, X.; Li, Z.; Zhang, X.; Chen, M.; Luo, Z. (2009): Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. In: *J Ultrasound Med* 28 (7), S. 861–867.
- Iannuccilli, J. D.; Cronan, J. J.; Monchik, J. M. (2004): Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. In: *J Ultrasound Med* 23 (11), S. 1455–1464.
- Jørgensen, K. T.; Rostgaard, K.; Bache, I.; Biggar, R. J.; Nielsen, N. M.; Tommerup, N.; Frisch, M. (2010): Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. In: *Arthritis Rheum.* 62 (3), S. 658–666.
- Kapelari, K.; Kirchlechner, C.; Högler, W.; Schweitzer, K.; Virgolini, I.; Moncayo, R. (2008): Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a

retrospective study. In: *BMC Endocr Disord* 8, S. 15.

Koprowski, R.; Zieleźnik, W.; Wróbel, Z.; Małyszek, J.; Stępień, B.; Wójcik, W. (2012): Assessment of significance of features acquired from thyroid ultrasonograms in Hashimoto's disease. In: *Biomed Eng Online* 11, S. 48.

Kumar, V. (op. 2010): Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8. Aufl. Philadelphia (Pa.): Elsevier Saunders.

Langer, J. E.; Khan, A.; Nisenbaum, H. L.; Baloch, Z. W.; Horii, S. C.; Coleman, B. G.; Mandel, S. J. (2001): Sonographic appearance of focal thyroiditis. In: *AJR Am J Roentgenol* 176 (3), S. 751–754.

Le Berre, J. P.; Rousseau, C.; Dupuy, O.; Bordier, L.; Mayaudon, H.; Bauduceau, B. (2004): Une évolution déconcertante d'une hypothyroïdie auto-immune: la survenue d'une maladie de Basedow. In: *Rev Med Interne* 25 (11), S. 841–843.

Lee, H. S.; Hwang, J. S. (2014): The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. In: *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 27 (9-10), S. 807–812.

Loy, M.; Cianchetti, M. E.; Cardia, F.; Melis, A.; Boi, F.; Mariotti, S. (2004): Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis. In: *J Clin Ultrasound* 32 (3), S. 136–140.

Luca, F. de; Santucci, S.; Corica, D.; Pitrolo, E.; Romeo, M.; Aversa, T. (2013): Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. In: *Ital J Pediatr* 39, S. 8.

Ludgate, M.; Emerson, C. H. (2008): Metamorphic thyroid autoimmunity. In: *Thyroid* 18 (10), S. 1035–1037.

Mandac, J. C.; Chaudhry, S.; Sherman, K. E.; Tomer, Y. (2006): The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. In: *Hepatology* 43 (4), S. 661–672.

Marcocci, C.; Vitti, P.; Cetani, F.; Catalano, F.; Concetti, R.; Pinchera, A. (1991): Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 72 (1), S. 209–213.

Marwaha, R. K.; Sankar, R.; Magdum, M.; Nijahvan, V. S.; Khanna, C. M.; Jaggi, C. B. et al. (1998): Clinical, biochemical and cytomorphological observations in juvenile chronic lymphocytic thyroiditis. In: *Indian Pediatr* 35 (10), S. 967–973.

Marwaha, R. K.; Tandon, N.; Kanwar, Ratnesh; Ganie, M. Ashraf; Bhattacharya, V.; Reddy, D. H. K. et al. (2008): Evaluation of the role of ultrasonography in diagnosis of autoimmune thyroiditis in goitrous children. In: *Indian Pediatr* 45 (4), S. 279–284.

Mazziotti, G.; Sorvillo, F.; Iorio, Se.; Carbone, A.; Romeo, A.; Piscopo, M. et al. (2003): Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. In: *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 59 (2), S. 223–229.

Nabhan, Z. M.; Kreher, N. C.; Eugster, E. A. (2005): Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. In: *J. Pediatr.* 146 (4), S. 533–536.

Nakazawa, D. J. (2008): The autoimmune epidemic. Bodies gone haywire in a world out of balance-- and the cutting-edge science that promises hope. 1. Aufl. New York: Simon &

Schuster.

Niedziela, M. (2006): Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. In: *Endocr. Relat. Cancer* 13 (2), S. 427–453.

Ohye, H.; Nishihara, E.; Sasaki, I.; Kubota, S.; Fukata, S.; Amino, N. et al. (2006): Four cases of Graves' disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis. In: *Intern. Med.* 45 (6), S. 385–389.

Palmer, B. A.; Zarroug, A. E.; Poley, R. N.; Kollars, J. P.; Moir, C. R. (2005): Papillary thyroid carcinoma in children: risk factors and complications of disease recurrence. In: *J. Pediatr. Surg.* 40 (8), S. 1284–1288.

Pearce, E. N.; Farwell, A. P.; Braverman, L. E. (2003): Thyroiditis. In: *N. Engl. J. Med.* 348 (26), S. 2646–2655.

Pedersen, O. M.; Aardal, N. P.; Larssen, T. B.; Varhaug, J. E.; Myking, O.; Vik-Mo, H. (2000): The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. In: *Thyroid* 10 (3), S. 251–259.

Popova, G.; Paterson, W. F.; Brown, A.; Donaldson, M. D. C. (2008): Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. In: *Horm. Res.* 70 (5), S. 278–284.

Pöyhönen, L.; Lenko, H. L. (1986): Ultrasound imaging in diffuse thyroid disorders of children. In: *Acta Paediatr Scand* 75 (2), S. 272–278.

Radetti, G.; Gottardi, E.; Bona, G.; Corrias, A.; Salardi, S.; Loche, S. (2006): The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. In: *J. Pediatr.* 149 (6), S. 827–832.

Rago, T.; Chiovato, L.; Grasso, L.; Pinchera, A.; Vitti, P. (2001): Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. In: *J. Endocrinol. Invest.* 24 (10), S. 763–769.

Reinwein, D.; Benker, G.; König, M. P.; Pinchera, A.; Schatz, H.; Schleusener, A. (1988): The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. In: *J. Endocrinol. Invest.* 11 (3), S. 193–200.

Schiemann, U.; Avenhaus, W.; Konturek, J. W.; Gellner, R.; Hengst, K.; Gross, M. (2003): Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. In: *Med. Sci. Monit.* 9 (4), S. MT13–7.

Set, P. A.; Oleszczuk-Raschke, K.; Lengerke, J. H. von; Brämshwig, J. (1996): Sonographic features of Hashimoto thyroiditis in childhood. In: *Clin Radiol* 51 (3), S. 167–169.

Simic-Schleicher, G. (2011): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Autoimmunthyreoiditis. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-040l_S1_Autoimmunthyreoiditis_2011_08.pdf, zuletzt geprüft am 08.12.2014.

Sostre, S.; Reyes, M. M. (1991): Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. In: *J. Endocrinol. Invest.* 14 (2), S. 115–121.

Takasu, N.; Yoshimura Noh, J. (2008): Hashimoto's thyroiditis: TGAb, TPOAb, TRAb and recovery from hypothyroidism. In: *Expert Rev Clin Immunol* 4 (2), S. 221–237.

Vejbjerg, P.; Knudsen, N.; Perrild, H.; Laurberg, P.; Pedersen, I. Bülow; Rasmussen, L. B. et al. (2006): The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at

thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. In: *Eur. J. Endocrinol.* 155 (4), S. 547–552.

Vlachopapadopoulou, E.; Thomas, D.; Karachaliou, F.; Chatzimarkou, F.; Memalai, L.; Vakaki, M. et al. (2009): Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. In: *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 22 (4), S. 339–344.

Wiersinga, W. M. (2007): Management of thyroid nodules in children and adolescents. In: *Hormones (Athens)* 6 (3), S. 194–199.

Yarman, S.; Mudun, A.; Alagol, F.; Tanakol, R.; Azizlerli, H.; Oguz, H.; Cantez, S. (1997): Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. In: *Nucl Med Commun* 18 (10), S. 951–956.

Zdraveska, N.; Kocova, M. (2012): Hashimoto Thyroiditis in Childhood – Review of the Epidemiology, Genetic Susceptibility and Clinical Aspects of the Disease. In: *Macedonian Journal of Medical Sciences* (5(3)), S. 336–345.

Erklärung zum Eigenanteil

Herr Brendel hat die Tabellen 1 bis 11 erstellt und war an der Erstellung der Abbildungen 10 bis 16 beteiligt. Er war an der Konzeption der Studie beteiligt, hat die Datenerhebung, sowie die Datenrecherche durchgeführt und war an der statistischen Auswertung der Daten beteiligt. Er verfasste das Manuskript selbstständig.

Herr Prof. Dr. med. Haber war an der Konzeption der Studie beteiligt, er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert. Er hat die Daten in Form der ärztlichen Briefe und der sonographischen Bilder zur Verfügung gestellt und hat die Einteilung der sonographischen Bilder in die vier sonomorphologischen Gruppen vorgenommen. Er hat die Abbildung 1 und die Abbildungen 3 bis 9 zur Verfügung gestellt.

Herr Dr. med. Neuenhoeffler war an der Konzeption der Studie beteiligt, er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert. Herr Dr. med. Neunhoeffler war an der statistischen Berechnungen in der Arbeit, sowie an der Erstellung der Abbildungen 10 bis 16 beteiligt.

Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. P. Haber und bei Herrn Dr. med. F. Neuenhoeffer für die enge Betreuung, die effektive Zusammenarbeit und die Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten bedanken.

Ich danke meinen Eltern für die jahrelange Liebe und Unterstützung, die ich von Ihnen erfahren durfte und ohne die ich nicht dort stehen würde, wo ich jetzt bin. Ausserdem verdienen meine Brüder Jan und Marek, sowie meine Verlobte Leonie einen besonderen Dank, da Sie mich ebenfalls sehr bei der Dissertation unterstützten und mir in schwierigen Zeiten beistanden.

Lebenslauf

Geburtsort: Pforzheim
Geburtsdatum: 29.05.1989

Familienstand: ledig

Schulausbildung: 1995-1996 Grundschule in Pforzheim- Huchenfeld
1996-1999 Grundschule in Kieselbronn
1999-2008 Kepler-Gymnasium in Pforzheim (Abschlussnote 1,0)

Studium: ab WS 08/09 Medizinstudium an der Universität Tübingen
06.09.2010 Bestandenes Physikum (Note: 1,0)
10.04.2014 Bestandenes 2. Staatsexamen (Note: 2,0)
12.07.2015 Bestandenes 3. Staatsexamen (Note: 1,0)

Praktika: einmonatig in:
2009 Innere Medizin (Enzkreiskliniken, Mühlacker)
2009 Neurologie (Epilepsie) (Pitié Salpêtrière, Paris)
2011 Radiologie (Famulatur, Landeskrankenhaus Feldkirch)
2011 Geburtshilfe (Famulatur, Broadwell-Hospital, Indien)
2012 Chirurgie (Famulatur, Enzkreiskliniken, Mühlacker)
2013 Gefäßchirurgie (Famulatur, Careggi-Hospital, Florenz)

Praktisches Jahr: 05.2014-12.2014 Uniklinik Tübingen (Dermatologie, Chirurgie)
01.2014-04.2014 Kantonspital Aarau (Innere)

Sprachkenntnisse: Polnisch als zweite Muttersprache
Englisch sehr gute Kenntnisse
Italienisch sehr gute Kenntnisse
Französisch sehr gute Kenntnisse

Sonstiges: seit 2009 Mitglied in der „Studienstiftung des deutschen Volkes“
2009-2012: Teilnahme an zwei Sommerakademien und einem Sprachkurs Italienisch
2011-2012 Arbeit als chirurgische Studentische Hilfskraft in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen
2012 Beginn der Doktorarbeit in der Kinderklinik Tübingen, voraussichtlicher Abschluss im Frühsommer 2015
2013 Auslandssemester in Florenz (Sommersemester)