

AUS DER ABTEILUNG FÜR NUKLEARMEDIZIN

PROF. DR. MED. CHRISTOPH EILLES

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Prävalenz und Therapiestrategie der manifesten und
subklinischen Hyperthyreose bei Patienten über 60 Jahre -
Ein Vergleich zwischen einer Spezialabteilung (Nuklearmedizin)
und einer Allgemein Internistischen Abteilung
(Medizinische Klinik 1) des Universitätsklinikums Regensburg**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Pia Theresa Kellermann

2013

AUS DER ABTEILUNG FÜR NUKLEARMEDIZIN

PROF. DR. MED. CHRISTOPH EILLES

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Prävalenz und Therapiestrategie der manifesten und
subklinischen Hyperthyreose bei Patienten über 60 Jahre -
Ein Vergleich zwischen einer Spezialabteilung (Nuklearmedizin)
und einer Allgemein Internistischen Abteilung
(Medizinische Klinik 1) des Universitätsklinikums Regensburg**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Pia Theresa Kellermann

2013

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert |
| 1. Berichterstatter: | PD Dr. Jörg Marienhagen |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. Cornelius Bollheimer |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 05. September 2013 |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Demographischer Wandel | 1 |
| 1.2. Allgemeine physiologische Veränderungen im Alter | 3 |
| 1.3. Physiologie der Schilddrüse..... | 4 |
| 1.4. Pathophysiologische Veränderungen der Schilddrüse im Alter | 6 |
| 1.4.1. Zunahme der Schilddrüsenfunktionsstörung | 6 |
| 1.4.2. Manifeste Hyperthyreose | 8 |
| 1.4.3. Subklinische Hyperthyreose | 9 |
| 1.5. Problematik..... | 9 |
| 1.5.1. Diagnosestellung der Hyperthyreose | 9 |
| 1.5.2. Klinische Risiken der Hyperthyreose | 11 |
| 1.5.3. Fehlende Therapierichtlinien..... | 12 |
| 1.6. Zielsetzung der Arbeit..... | 13 |
| 2. Patienten und Methodik | 15 |
| 2.1. Patientenkollektiv..... | 15 |
| 2.2. Hormon Essays | 15 |
| 2.3. Statistik..... | 16 |
| 3. Ergebnisse | 18 |
| 3.1. Patientenzahlen..... | 18 |
| 3.2. Prävalenz der Hyperthyreose | 22 |
| 3.3. Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen | 22 |
| 3.4. Symptome | 24 |
| 3.5. Multimorbidität bzw. Begleiterkrankungen..... | 25 |
| 3.6. Schilddrüsenhormonwerte | 26 |
| 3.7. Therapiestrategie..... | 27 |
| 3.8. Vergleich der beiden Abteilungen | 34 |
| 3.8.1. Patientenkollektiv..... | 34 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.8.2. | Prävalenz und Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen..... | 34 |
| 3.8.3. | Symptome | 37 |
| 3.8.4. | Multimorbidität | 37 |
| 3.8.5. | Therapiestrategie..... | 38 |
| 4. | Diskussion | 41 |
| 4.1. | Prävalenz der Hyperthyreose | 41 |
| 4.2. | Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen | 42 |
| 4.3. | Diagnosestellung | 44 |
| 4.3.1. | Symptome | 44 |
| 4.3.2. | Schilddrüsenhormonwerte | 45 |
| 4.3.3. | Multimorbidität bzw. Begleiterkrankungen..... | 45 |
| 4.4. | Therapiestrategie..... | 47 |
| 5. | Zusammenfassung | 50 |
| 6. | Abbildungsverzeichnis..... | 52 |
| 7. | Tabellenverzeichnis..... | 54 |
| 8. | Literaturverzeichnis..... | 55 |
| | Danksagung..... | 60 |
| | Eidesstattliche Erklärung..... | 61 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| Allg. | Allgemein Internistische Abteilung |
| fT3 | freies Trijodthyronin |
| fT4 | freies Thyroxin |
| KM | Kontrastmittel |
| man | manifest |
| n.b. | nicht benannt |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| NUK | Nuklearmedizinische Abklärung |
| OP | Operation |
| RJT | Radiojodtherapie |
| SD-H | Schilddrüsenhormon- Kontrolle |
| SHIP | Study of Health in Pomerania |
| Sono | Sonographie |
| Spez. | Spezialabteilung |
| subkl | subklinisch |
| Subst. | Substitution |
| Szinti | Szintigraphie |
| Thyreost. | Thyreostase |
| TRH | Thyreotropin Releasinghormon |
| TSH | Thyreostimulierendes Hormon |
| Z.n. | Zustand nach |

1. Einleitung

1.1. Demographischer Wandel

Bedingt durch eine immer älter werdende Gesellschaft und die damit verbundenen Herausforderungen, steht der demographische Wandel im Focus intensiv geführter öffentlicher, wie auch politischer Diskussionen. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wird die Zahl der Geburten zukünftig abnehmen und die der Sterbefälle zunehmen, da die stark besetzten mittleren Jahrgänge in ein hohes Alter hineinwachsen werden, in dem die Sterblichkeit natürlicherweise höher ist. Daraus ergibt sich eine weiter anhaltend rückläufige Bevölkerungszahl. Die Einwohnerzahl von 82 Millionen im Jahre 2008 wird bis zum Jahre 2060 zwischen 65 und 70 Millionen betragen, falls sich die aktuelle demographische Entwicklung fortsetzt. Doch nicht nur die Bevölkerungsgröße wird abnehmen, auch ihr altersmäßiger Aufbau wird durch die Zunahme der mittleren Jahrgänge zu einer „gravierenden Verschiebung der Altersstruktur“ führen (Statistisches Bundesamt 2009). Schon seit langer Zeit weicht der Altersaufbau der Bevölkerungspyramide von der klassischen Form einer Pyramide ab. Heute ähnelt sie eher einer „zerzausten Wettertanne“ (Geißler 2002).

Bestand die deutsche Bevölkerung 2008 noch zu 80% aus Menschen unter 65 Jahren und lediglich zu 20% aus über 65-jährigen und älter, so verschiebt sich die Prozentzahl im Laufe der nächsten 50 Jahre dramatisch in Richtung einer alternden Gesellschaft.

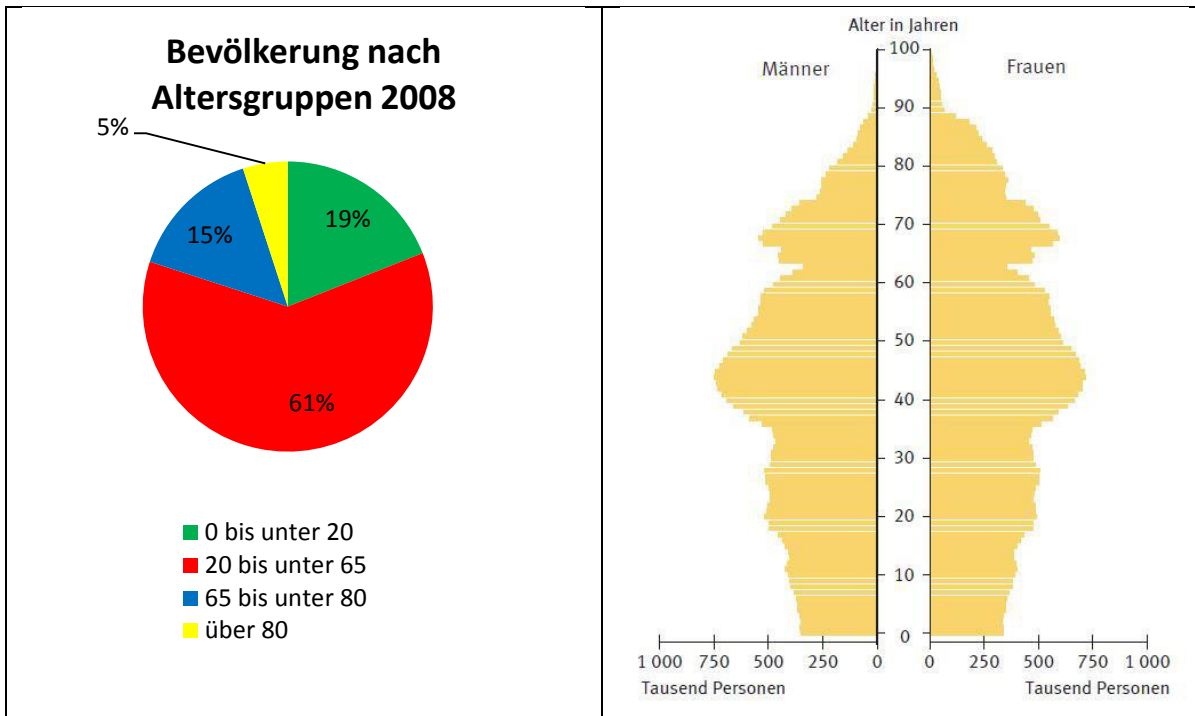


Abbildung 1 – Bevölkerung nach Altersgruppen 2008, eigene Darstellung, Quelle (Statistisches Bundesamt 2009)

Abbildung 2 - Bevölkerungspyramide 2008, Quelle (Statistisches Bundesamt 2009)

Im Jahr 2060 wird bereits jeder Dritte (34%) mindestens 65 Jahre alt sein. Dies ist ein Anstieg um fast 15% innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung. Ebenfalls alarmierend ist der Vergleich der Geburtenrate im Jahr 2060 mit der Zahl derer, die das 70-ste Lebensjahr bereits durchlebt haben: Das Verhältnis liegt bei 1:2, d.h. auf jedes Neugeborene kommen zwei über 70-jährige.

Die stärkste Veränderung in der Bevölkerungspyramide wird sich vor allem bei den Hochbetagten bemerkbar machen. Im Jahr 2008 lebten 5% der Bevölkerung bzw. vier Millionen über 80-jährige in Deutschland. Diese Zahl wird bis 2060 auf 9 Millionen, bzw. 14% steigen (Statistisches Bundesamt 2009).

Abbildung 3 zeigt die Bevölkerung nach Altersgruppen im Jahr 2060, Abbildung 4 die Bevölkerungspyramide mit einer Untergrenze und einer Obergrenze der mittleren Bevölkerung. Dies sind zwei Varianten, die die Grenzen eines Korridors markieren, in dem sich die Bevölkerungsgröße und der Altersaufbau gemäß dem demographischen Trend entwickeln werden.

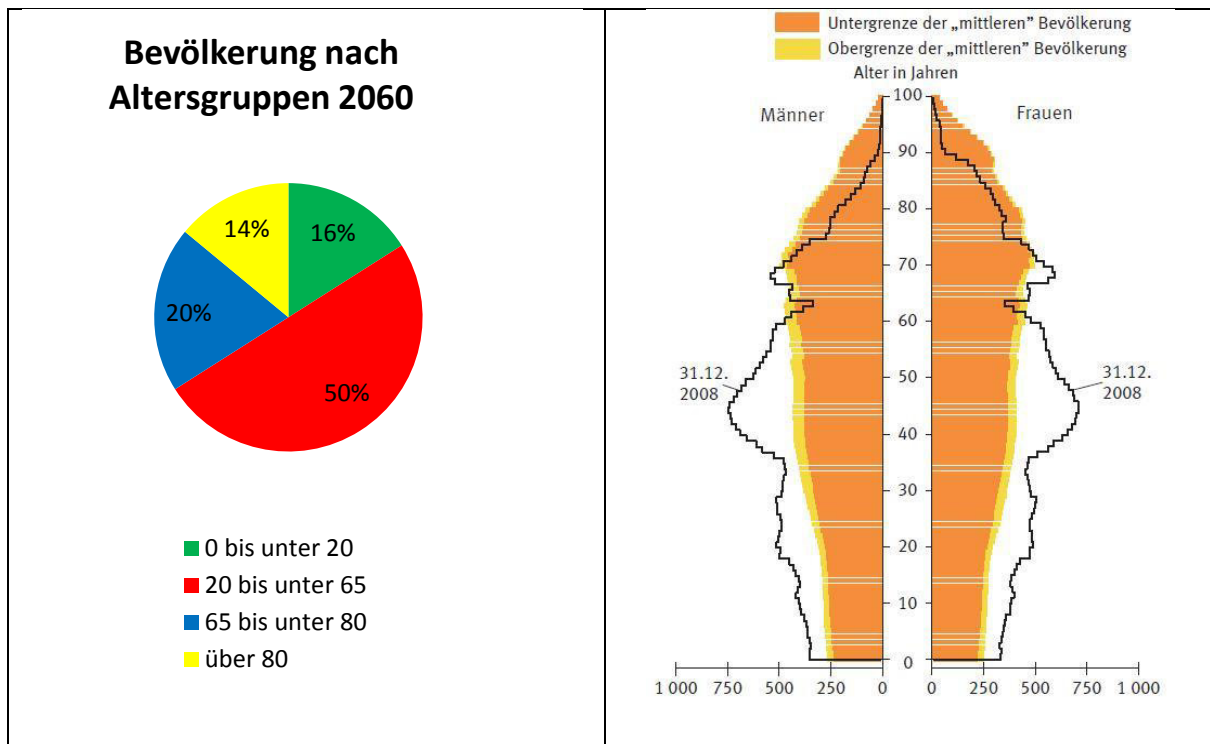


Abbildung 3 - Bevölkerung nach Altersgruppen 2060, eigene Darstellung, Quelle (Statistisches Bundesamt 2009)

Abbildung 4 - Bevölkerungspyramide 2060, Quelle (Statistisches Bundesamt 2009)

1.2. Allgemeine physiologische Veränderungen im Alter

Neben dem politischen und wirtschaftlichen Hintergrund der sich im Wandel befindenden Altersstrukturierung ist für das Gesundheitssystem im Allgemeinen und der Medizin im Besonderen die Auseinandersetzung mit der Überalterung und der damit verbundenen physiologischen Veränderungen zwingend notwendig. Generell lässt sich darunter eine veränderte Gewebszusammensetzung, ein reduzierter Allgemeinzustand, eine verminderte Anpassungsfähigkeit auf Stimuli, ein geschwächtes Immunsystem, Gebrechlichkeit und eine damit verbundene erhöhte Mortalität aufgrund dieser alterstypischen Ursachen verstehen (Soejono 2005). Zwar lösen diese Veränderungen bei älteren Menschen nicht notwendigerweise Krankheiten aus, allerdings werden sie dadurch vulnerabler und anfälliger. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die aus der Erkrankung oft folgende Einschränkung der Alltagsfähigkeiten, was nicht selten auch zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt (Soejono 2005).

1.3. Physiologie der Schilddrüse

Ein komplexer Regelkreislauf steuert die Funktion der Schilddrüse und stimmt die Hormonsekretion auf den physiologischen Bedarf des Organismus ab. Das im Hypothalamus gebildete Thyreotropin Releasinghormon TRH stimuliert die Freisetzung des Thyreoideastimulierenden Hormons TSH aus dem Hypophysenvorderlappen. Dieses wiederum regt, gemäß einer gewissen Tagesrhythmik, die Schilddrüse zur Produktion von Hormonen an, die bei vermehrter Synthese und Freisetzung über eine negative Rückkopplung zum einen auf hypophysärer Ebene die TSH- und zum anderen auf hypothalamischer Ebene die TRH-Sekretion hemmen können. Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃) werden im Blut an Trägerproteinen gebunden transportiert und stehen bei Bedarf durch einfache Abspaltung aus der Eiweißbindung oder durch die Deiodinase, die im Zytoplasma der Zielzelle T₄ zu T₃ aktiviert, als freie, ungebundene Schilddrüsenhormone (fT₃, fT₄) dem Stoffwechsel zur Verfügung (Deetjen 2004).

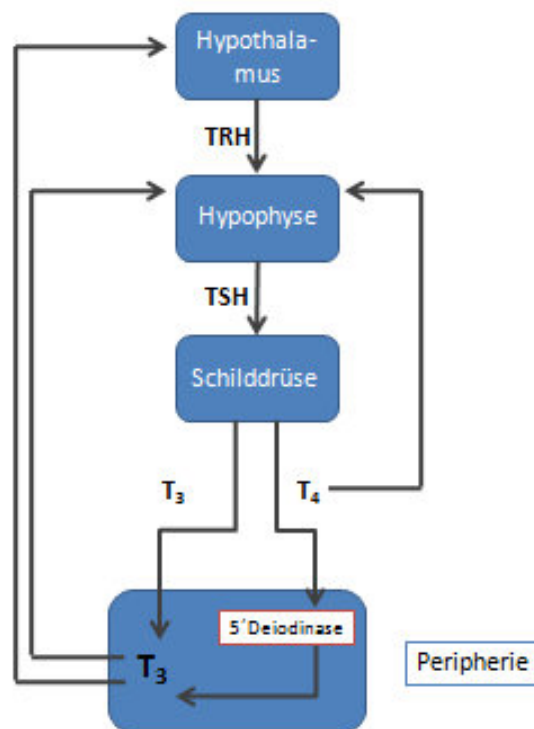


Abbildung 5- Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüse-Regelkreis, eigene Darstellung, Quelle (Schmidt, Thews 1997)

Ein für diese Arbeit wichtiger Aspekt des Älterwerdens ist die physiologische Änderung des Regelkreises Schilddrüse-Hypophyse-Hypothalamus.

Van Coevorden beschreibt, dass im Alter die TSH Konzentration im Serum aufgrund einer altersbedingten Änderung der TSH Sekretion in der Hypophyse sinkt (van Coevorden, Laurent et al. 1989). Außerdem soll, im Bezug auf die zirkadiane Rhythmik, der nächtliche Anstieg des TSH bei Patienten im höheren Alter teilweise oder komplett nicht mehr vorhanden sein (Monzani, Del Guerra et al. 1996). Die genauen Mechanismen der reduzierten TSH-Sekretion sind aktuell nicht genau bekannt, es wird jedoch eine erhöhte Sensitivität der Hypophyse gegenüber zirkulierendem T3 und T4, sowie eine verminderte TRH-Sekretion aus dem Hypothalamus diskutiert (Mariotti, Franceschi et al. 1995). Zusätzlich soll der Schwellenwert der TSH-Suppression, bedingt durch das negative Feedback, im Alter verändert sein (Lewis, Alessi et al. 1991).

Im Gegensatz dazu postulieren andere Arbeiten, dass ältere Männer höhere TSH-Werte aufweisen, als Jüngere und dass die TSH-Antwort auf TRH bei älteren Menschen herabgesetzt ist, als bei Jüngeren (Vosberg, Wagner et al. 1976; Iovino, Steardo et al. 1991). Die T3-Sekretion der Schilddrüse und die T3-Serumkonzentration sind bei älteren Menschen relativ erniedrigt (Mariotti, Franceschi et al. 1995). Auch die T4-Sekretion ist vergleichsweise geringer, jedoch ist die Serumkonzentration hier meist im Normbereich (Gregerman, Gaffney et al. 1962; Herrmann, Heinen et al. 1981; Mariotti, Franceschi et al. 1995). Der Grund dafür ist der verminderte T4-Abbau durch eine reduzierte Aktivität der Deiodinase im peripheren Gewebe. (Gregerman, Gaffney et al. 1962; Herrmann, Heinen et al. 1981; Weissel 2007).

Letztendlich werden normalerweise durch die altersbedingten Veränderungen der gesunden Schilddrüse keine labordiagnostischen Befunde außerhalb der jeweiligen Referenzbereiche verursacht. TSH und fT3 liegen lediglich innerhalb dieser vergleichsweise niedrig. Nur in Ausnahmefällen wurden Daten außerhalb des Referenzbereiches bei über 100-Jährige Gesunden beschrieben (Mariotti, Barbesino et al. 1993). Für Demers (2003) bedeutet dies gleichzeitig, dass pathologische Schilddrüsenbefunde auch bei alten Menschen stets abklärungsbedürftig sind.

1.4. Pathophysiologische Veränderungen der Schilddrüse im Alter

1.4.1. Zunahme der Schilddrüsenfunktionsstörung

Der Prozess des Alterns und die damit verbundenen komplexen Vorgänge eliminieren allmählich die substantiellen Reserven des physiologischen Systems und verändern die systematischen Musterantworten auf intrinsische und extrinsische Reize. Dies gilt sowohl für Zellwachstum und Differenzierung, als auch für die Zell-Zell-Signalwege und ist sicher auch relevant für das endokrine System. Veränderungen in der Struktur endokriner Drüsen, ihre Sekretionsreserven und die Regulation ihrer Aktivität treten häufig bei älteren Menschen auf. Dies gilt auch für die Schilddrüse, sowohl im Bezug auf ihr Wachstum, als auch auf die hormonelle Homöostase (Habra and Sarlis 2005).

Einen Hinweis auf derartige Veränderungen lieferten epidemiologische Studien wie die NHANES-III-Studie, die 2002 einen Anstieg der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen im Alter in einem repräsentativen Querschnitt der US-Bevölkerung (n=17353) zeigte (Hollowell, Staehling et al. 2002).

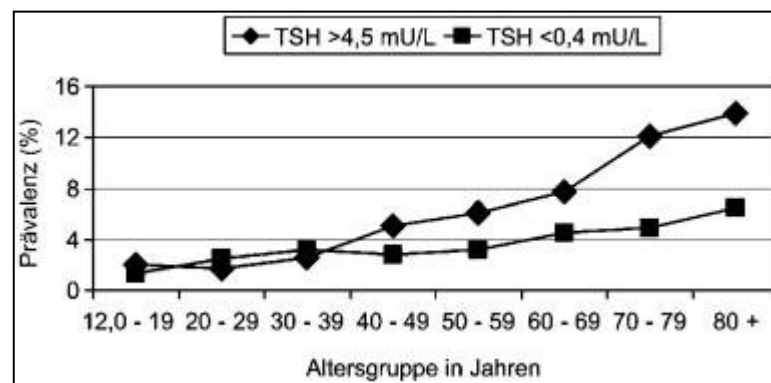


Abbildung 6 - Prävalenz der Schilddrüsenfunktionsstörung in Abhängigkeit vom Alter, Quelle (Hollowell, Staehling et al. 2002)

Doch auch schon 25 Jahre früher wurde in der Wickham-Studie (Tunbridge, Evered et al. 1977) erstmals darauf hingewiesen, dass eine Hypothyreose (im Screening erhöhtes Serum-TSH) bei älteren Menschen vergleichsweise häufig auftritt. Knapp zehn Jahre später konnten diese Daten im Bezug auf die Prävalenz der Hypothyreose von der Framingham-Studie bekräftigt werden (Sawin, Castelli et al. 1985). Dagegen ließ sich eine Hyperthyreose bis zur Entwicklung der zweiten und dritten Generationen der TSH-

Screeningverfahren in den späten 1980 Jahren nicht als klinische Entität identifizieren. Erst zu diesem Zeitpunkt war es möglich, einen niedrigen von einem normal hohen TSH-Wert zu differenzieren.

1987 wurde in einer kleineren amerikanischen Studie (n=125) bei 8% der untersuchten geriatrischen Patienten eine Hypothyreose, aber nur bei 0,7% eine Hyperthyreose festgestellt (Livingston, Hershman et al. 1987). Die Follow-up-Wickham-Studie, eine vergleichsweise größere Studie mit n=2779 aus England, ermittelte ähnliche Daten. Die Prävalenz der Hypothyreose lag bei 11%, die der Hyperthyreose bei 2-3% (Vanderpump, Tunbridge et al. 1995).

Konträre Daten lieferte eine österreichische Arbeit (n=584) 1990. Hier wurden bei älteren Menschen mehr Hyperthyreosen (6%) als Hypothyreosen (3%) gefunden (König, Kohn et al. 1990). Auch Diez (2003) beschrieb in seiner Studie aus Madrid vergleichbare Prävalenzen, was damit zusammenhängen könnte, dass die Daten, besonders die österreichischen, aus einem Gebiet mit relativem Jodmangel stammen (Weissel 2003).

Die Wichtigkeit, beim Vergleich der Prävalenzen die Jodzufuhr zu berücksichtigen, ist aus mehreren Studien bekannt. Eine geringe Jodzufuhr führt zu einem kompensatorischen Wachstum der Schilddrüse, was sich im Laufe der Zeit zu einer diffusen Struma entwickeln kann, gefolgt von der Entstehung hyperplastischer Knoten und schlussendlich zur Entstehung autonomer Schilddrüsenareale, die wiederum eine subklinische oder manifeste Hyperthyreose verursachen können (Papi, Pearce et al. 2005). So traten im Alter Hyperthyreosen in Jodmangelgebieten, z.B. Österreich oder Deutschland, relativ häufig auf, währenddessen mit einer Hypothyreose in Gebieten mit guter Jodversorgung wie USA oder Großbritannien zu rechnen war (Weissel 2007). In Abbildung 7 werden die Prävalenzen der Schilddrüsenfunktionsstörungen alter Menschen in Abhängigkeit der Jodversorgung dargestellt. Daten für eine effiziente Jodversorgung am Beispiel der Colorado Thyroid Disease Prevalence Study (Canaris, Manowitz et al. 2000) aus den USA wurden den Daten von Völzke (Völzke, Ludemann et al. 2003) aus Deutschland, einem Jodmangelgebiet, gegenübergestellt.

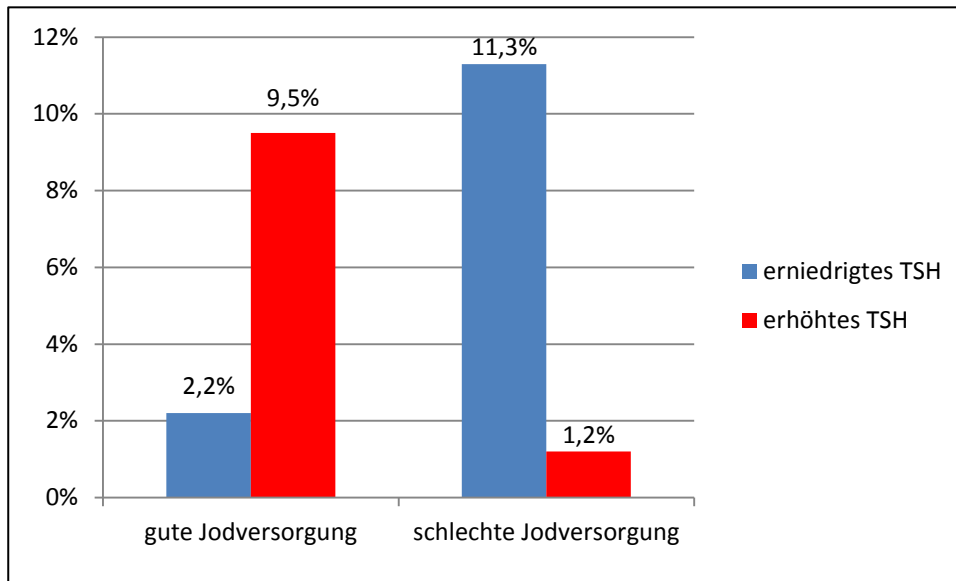


Abbildung 7 - Prävalenz von erhöhtem und erniedrigtem TSH von alten Menschen in Abhängigkeit mit ihrer Jodversorgung, eigene Darstellung

1.4.2. Manifeste Hyperthyreose

Eine manifeste Hyperthyreose ist definiert durch eine erniedrigte TSH-Serumkonzentration sowie erhöhte Serum-Thyroxine (Gesamt-T4 oder freies T4) oder erhöhte Trijodthyronine (Gesamt-T3 oder freies T3) (Carle, Pedersen et al.).

Die Ätiologie der manifesten Hyperthyreose ist bei älteren Menschen mannigfaltig (Peeters 2008). Die toxische multinoduläre Struma stellt eine der häufigsten Ursache der spontan auftretenden Hyperthyreose bei älteren Patienten in Jodmangelgebieten dar. Weniger häufig ist die autoimmunbedingte Hyperthyreose, der Morbus Basedow, beschrieben, die meist in Gebieten mit einer höheren Jodaufnahme, wie z.B. in den USA, zu finden ist (Laurberg, Pedersen et al. 1991; Mariotti, Barbesino et al. 1993; Diez 2003). Auch die Jod-induzierte Hyperthyreose, die durch eine erhöhte Aufnahme von jodhaltigen Medikamenten oder Kontrastmitteln verursacht wird, tritt bei Älteren gehäuft auf (Mariotti, Barbesino et al. 1993).

Die Prävalenz der manifesten Hyperthyreose liegt in den USA bei 0,5% (Hollowell, Staehling et al. 2002), in Deutschland bei 0,4% (Völzke, Ludemann et al. 2003). Ein Anstieg der Zahlen im Alter wurde von beiden Autoren beschrieben. Diese Aussage kann durch eine aktuelle Studie aus Brasilien, dessen Patientenkollektiv allein aus älteren Patienten bestand, bestätigt werden. Hier lag die Prävalenz bei 0,7% (Benseñor, Goulart et al. 2011).

1.4.3. Subklinische Hyperthyreose

Ein erniedrigter oder nicht feststellbarer Serum-TSH-Wert im Zusammenhang mit normwertigen fT3 und/ oder fT4 bestätigt die Diagnose „subklinische Hyperthyreose“ (Cooper 2007).

Die Ätiologie ist ähnlich der manifesten Hyperthyreose. Sie kann in zwei Kategorien unterteilt werden. Zum einen die exogene subklinische Hyperthyreose, verursacht durch eine meist unabsichtlich erhöhte Zufuhr von Levothyroxin, zum anderen die endogen verursachte subklinische Hyperthyreose. Dazu gehören der Morbus Basedow, die Struma multinodosa und autonomiebedingte solitary Knoten (Batrinos 2006; Cooper 2007).

Um einen Vergleich der Prävalenzen unterschiedlicher Studien zu ermöglichen, muss der TSH-Cutoff betrachtet werden. Lag bei einem TSH Referenzwert $< 0,1$ mU/l die Prävalenz der subklinischen Hyperthyreose bei 0,7% (Hollowell, Staehling et al. 2002) bzw. 1,8% (Völzke, Ludemann et al. 2003), so stieg sie auf 3,2% bei einem Cutoff von 0,4 mU/l an (Hollowell, Staehling et al. 2002). Diesen erhöhten Cutoff benutzte auch Benseñor (2011), der eine Prävalenz von 2,4% bei Patienten über 65 Jahren aus Brasilien beschrieb. Andere Arbeiten stellten fest, dass die subklinische Hyperthyreose bei Älteren, Frauen, Afroamerikanern und Menschen, die in einem Jodmangelgebiet leben, ebenfalls häufiger ist (Laurberg, Pedersen et al. 1991; Surks, Ortiz et al. 2004).

1.5. Problematik

1.5.1. Diagnosestellung der Hyperthyreose

Die Problematik, die sich im Zusammenhang mit der Hyperthyreose bei älteren, geriatrischen Patienten ergibt, besteht vor allem in der Schwierigkeit, die Krankheit klinisch zu erkennen, die entsprechende Diagnostik einzuleiten und Ergebnisse richtig zu interpretieren.

Die Oligosymptomatik und der häufig untypische klinische Verlauf im Vergleich zu jüngeren Patienten lassen die Hyperthyreose als klinisches Chamäleon erscheinen. Die klassischen Symptome wie Müdigkeit, Tachykardie, Hitzeintoleranz, Schweißneigung, Tremor, gesteigerter Appetit und Nervosität finden sich beim Älteren seltener oder gar nicht (siehe Abbildung 8) (Stott, McLellan et al. 1991). Da die klinischen Symptome im Alter geringer ausgeprägt sind, sehr unspezifischen Charakter haben und von Patienten und deren An-

gehörigen als altersbedingt aufgefasst werden, ist eine Diagnose induktiv abgeleitet von der Klinik her fast nie möglich (Weissel 2007).

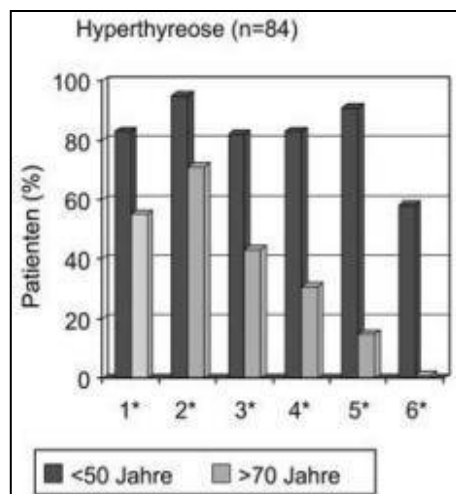


Abbildung 8 - Einfluss des Alters auf die Häufigkeit des Auftretens von Symptomen bei Hyperthyreose, Quelle (Trivalle, Doucet et al. 1996)

Zur Abbildung: Die Ziffern geben das jeweilige Symptom an (1: Müdigkeit, 2: Tachykardie, 3: Tremor, 4: Nervosität, 5: Hitzeintoleranz, 6: vermehrter Appetit). * kennzeichnet eine statistisch signifikant unterschiedliche Prävalenz des jeweiligen Symptoms ($p < 0,01$ bei Hyperthyreose) im Alter gegenüber jüngeren Patienten.

Doch auch durch die laborchemische Überprüfung kann nicht gewährleistet werden, dass die Hyperthyreose in allen Fällen sicher erkannt bzw. zwischen der manifesten und subklinischen Form differenziert werden kann. Gründe dafür sind die Anwendung unterschiedlicher Referenzwerte von TSH respektive die internationale Diskussion über eine neue Definition der TSH-Normbereiche sowie die Abhängigkeit der TSH-Referenzbereiche von laborspezifischen Einflüssen (Brabant 2009).

Weitere Ursachen für die Schwierigkeit der Diagnosestellung beim alten, geriatrischen Patienten- er ist definiert durch die geriatritypische Multimorbidität und dem hohen Lebensalter (dggeriatrie.de 2007)- sind zum einen das mögliche Fehlen von klassischen Laborkonstellationen bedingt durch Störfaktoren wie schwere chronische Erkrankungen und Fehlernährung. Auch der Gebrauch von Medikamenten, wie Glucocorticoide oder Dopaminagonisten, sollen einen Einfluss auf den Schilddrüsenfunktions-Test bei Älteren haben (Pimentel and Hansen 2005; Peeters 2008). Andere Parameter, wie genetische und psychologische Faktoren, wurden ebenso als Störfaktoren der laborchemischen Schilddrüsendiagnostik bei älteren Menschen beschrieben (Peeters 2008).

Zusätzlich muss bei der Interpretation der Befunde differentialdiagnostisch an das mögliche Vorliegen eines „Non-thyroidal-illness-Syndrom“, kurz NTIS gedacht werden. Diese veränderte Laborkonstellation der Schilddrüsenhormonwerte- ein erniedrigtes T3 im Se-

rum und ein erhöhtes reverse T3 (rT3)- ist ein Effekt von extrinsischen Gegebenheiten auf die „Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse“ (Goichot, Schlienger et al. 1994; Habra and Sarlis 2005).

1.5.2. Klinische Risiken der Hyperthyreose

Studien der letzten 20 Jahre zeigen, dass eine Schilddrüsenfunktionsstörung verschiedene negative kardiale Auswirkungen hervorrufen kann. So kann eine manifeste Hyperthyreose eine erhöhte Herzfrequenz, einen erhöhten kardialen Auswurf (Herzminutenvolumen) und einen erniedrigten Gefäßwiderstand zur Folge haben. Exogen erzeugte Formen der subklinischen Hyperthyreose können zu Veränderungen des Herzmuskels, wie die Linksventrikuläre Hypertrophie, und zu diastolischen Funktionsstörungen führen (Smit, Eustatia-Rutten et al. 2005; Abdulrahman, Delgado et al. 2010). Vor allem die Prävalenz von Vorhofflimmern bei manifester und subklinischer Hyperthyreose zeigt sich bei älteren Menschen erhöht (Cappola 2007). Eine subklinische Hyperthyreose kann zudem ein prognostischer Risikofaktor für kognitive Funktionsstörungen (folglich für verminderte Lebensqualität), Osteoporose (vor allem bei Frauen) und Veränderungen der Blutgerinnung sein (Brabant 2009).

Desweiteren haben die Patienten mit einer subklinischen Hyperthyreose ein erhöhtes Risiko eine manifeste Form zu entwickeln. Sawin et. al berichtet eine Progressionsrate zur manifesten Hyperthyreose von 4,1% über vier Jahre bei älteren Menschen mit einem TSH < 0,1 mU/l (Sawin, Geller et al. 1991).

Auf den generellen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Mortalität bzw. Morbidität im Alter weisen mehrere Autoren hin (Bossoni, Cossi et al. 2002): ein niedriger TSH- oder ein erhöhter fT4-Wert sind mit einer ansteigenden Mortalität assoziiert. Im Vergleich dazu ist diese bei Vorliegen eines erhöhten TSH-Wertes geringer (Gussekkloo, van Exel et al. 2006). Gestützt wird diese Aussage durch eine klinische Studie aus Großbritannien, die beschreibt, dass Patienten mit einem TSH < 0,03 mU/l ein erhöhtes Risiko für eine Arrhythmie und Kardiovaskuläre Krankheiten haben (Flynn, Bonellie et al. 2010).

In einer Metaanalyse war die subklinische Hyperthyreose mit einem 41-prozentigen Anstieg der Mortalität verbunden. Nach statistischen Berechnungen soll das erhöhte Risiko vom Alter abhängig sein, mit einem signifikanten Anstieg ab 60 Jahren vor allem bei Männern (Haentjens, Van Meerhaeghe et al. 2008). Abbildung 9 zeigt diesen Verlauf bei Frauen (A) und Männern (B) in den USA. Die Daten wurden durch rein mathematische Berechnungen erhoben und entstammen keiner klinischen Studie mit realen Patientendaten, sodass sie kontrovers diskutiert werden (Völzke, Schwahn et al. 2007).

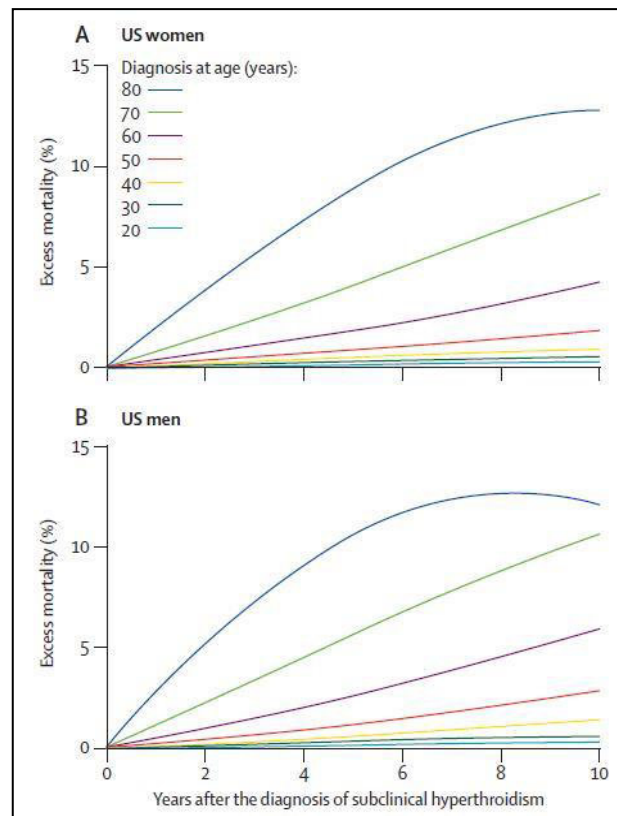


Abbildung 9 - Anstieg der Mortalität jeglicher Ursache nach der Diagnose der subklinischen Hyperthyreose, Quelle (Haentjens, Van Meerhaeghe et al. 2008)

1.5.3. Fehlende Therapierichtlinien

Die manifeste Hyperthyreose ist eine klare Therapieindikation und kann grundsätzlich mit drei Therapiestrategien behandelt werden: Zum einen thyreostatische Medikamente, die die Schilddrüsenhormonproduktion unterdrücken, zum anderen die Radiojodtherapie, die eine Hormonproduktion durch Gewebszertörung verhindert und als dritte Option die operative Entfernung der Schilddrüse, bzw. autonomer Areale. Die medikamentöse Therapie ist zwar sehr effektiv, eine Dauertherapie ist allerdings besonders beim alten Menschen relativ kontraindiziert. Nach dem medikamentösen Erreichen einer Euthyreose muss daher eine definitive ablative Therapie eingeleitet werden. Dabei gilt die Radiojodtherapie als Methode der Wahl, da sie einfach und relativ komplikationsarm ist. Im Vergleich dazu stellt die chirurgische Intervention aufgrund der höheren alters-abhängigen Risiken eine Methode zweiter Wahl dar (Rehman, Cope et al. 2005). Aktuelle Studien zeigen jedoch eine Zunahme letzterer (Seybt, Khichi et al. 2009).

Für die Therapie der subklinischen Hyperthyreose gibt es keine eindeutigen Therapierichtlinien der Fachgesellschaften, sondern lediglich individuelle Handlungsempfehlungen. Tabelle 1 soll eine Übersicht über Zusammenfassungen promulgierter Richtlinien für die

Therapie der subklinischen Hyperthyreose verschiedener Organisationen geben (Cooper 2007).

| Organisation | Guideline |
|---|--|
| American Thyroid Association (ATA) | No opinion |
| American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) | Periodic assessment to determine individual therapeutic options |
| Royal College of Physicians, UK | No agreement on benefits of detecting/treating SH |
| American College of Physicians | No agreement on benefits of detecting/treating SH |
| ATA, AACE, Endocrine Society Consensus Conference | Treat older individuals or patients with risks (cardiac, postmenopausal if TSH < 0.1 (Category B) ¹ (Category E for TSH > 0.1) ² |

Tabelle 1 - Zusammenfassungen promulgierter Richtlinien verschiedener Organisationen, eigene Darstellung, Quelle (Cooper 2007)

SH, Subclinical hyperthyroidism.

¹Category B: Recommend. The recommendation is based on fair evidence that the service or intervention can improve important health outcomes.

²Category E: Recommend against. The recommendation is based on fair evidence that the service or intervention does not improve important health outcomes or that harms outweigh benefits.

1.6. Zielsetzung der Arbeit

Wie oben bereits erwähnt, gibt es international eine „einheitliche Unsicherheit“ (Cooper 2007) in der Diagnosefindung und der daraus resultierenden Therapie, vor allem der subklinischen Hyperthyreose bei älteren Menschen. Auch die Bundesärztekammer und die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AMWF) haben bisher über die Behandlung der Hyperthyreose bei älteren Menschen keine Leitlinien veröffentlicht.

Ziel dieser Arbeit ist es zu eruieren, ob diese Problematik auch regional bzw. innerhalb eines Krankenhauses zu erkennen ist. Hierzu wurde eine unidirektional akzentuierte thyreologische Spezialabteilung (zusammengesetzt aus Nuklearmedizin und endokrinologischer Ambulanz) mit einer allgemein internistischen multidimensional geriatrischen Station an der Universität Regensburg hinsichtlich Prävalenz, Diagnosestellung und Thera-

piestrategie verglichen. Zur näheren Betrachtung wurden 87 Patientendaten aus der Spezialabteilung und 106 Patienten der Medizinischen Klinik 1 herangezogen. Als Fragestellung ergab sich, inwieweit Diagnostik- und Therapiestrategien in beiden Abteilungen konform waren und in welchem Umfang eine Homogenisierung bzw. Kollaboration wünschenswert wäre.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Die Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse der Krankenakten von Patienten ≥ 60 Jahre bei denen die Diagnose „Hyperthyreose“ im Arztbrief aufgelistet war. Diese Patienten stellten sich zwischen Januar 2009 und Juni 2010 ambulant oder stationär in der Nuklearmedizinischen Abteilung oder in der Medizinischen Klinik 1 der Universität Regensburg vorstellten.

Die Endokrinologische Ambulanz der Medizinischen Klinik 1 und die Nuklearmedizinische Abteilung, sowohl ambulant als auch stationär, wurden als „Spezialabteilungen“ zusammengefasst. Mit „Allgemein Internistische Abteilung“ wurde der stationäre Bereich der Medizinischen Klinik 1 definiert. Die Intensivstation sowie die restlichen Ambulanzen der Medizinischen Klinik 1 wurden nicht erfasst.

2.2. Hormon Essays

Die Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Regensburg verwendet für die quantitative Bestimmung von freiem Trijodthyronin (fT3) und freiem Thyroxin (fT4) einen Radioimmunoassay (T3, frei RIA CT bzw. T4, frei RIA CT) der Firma DemeditecDiagnostics GmbH, Kiel, Germany. Der erwartete Normalwert für fT3 liegt zwischen 3,2- 7,2 pmol/l, für fT4 zwischen 11,5- 24,0 pmol/l. Die analytische Sensitivität für fT3 beträgt 0,5 pmol/l, für fT4 0,4 pmol/l. Die maximale Intra- und Inter-Assay Varianz für fT3 war 6,4% bzw. 5,5%, die für fT4 war 6,7% bzw. 6,5%.

Der basale TSH-Spiegel wird mit einem Immunoradiometrischen Assay (TSH 1h IRMA CT) der Firma DemeditecDiagnostics GmbH, Kiel, Germany gemessen. Der Referenzbereich ist 0,2- 4,0 mU/l, die analytische Sensitivität beträgt 0,025 mU/l und die maximale Intra- und Inter-Assay Varianz war 3,7% bzw. 8,6%.

In der Medizinischen Klinik 1 der Universität Regensburg werden zur quantitativen Bestimmung der Hormone TSH basal, fT3 und fT4 Immunoassays unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie verwendet (ADIVA Centaur Classic der Firma Siemens HealthcareDiagnostics Inc., Tarrytown, NY). Der Referenz- und Messbereich zeigt folgende Tabelle:

| | Referenzbereich | Messbereich |
|-------------------------|-----------------|-------------|
| TSH basal [mU/l] | 0,55- 4,78 | 0,001- 150 |
| fT3 [ng/l] | 2,0- 4,2 | 0,2- 20 |
| fT4 [ng/dl] | 0,80- 1,70 | 0,1-12 |

Tabelle 2- Referenz- und Messbereich von TSH, fT3 und fT4, eigene Darstellung

Um eine Vergleichbarkeit der Werte beider Abteilungen gewährleisten zu können, wurde einheitlich TSH basal in [mU/l], fT3 und fT4 in [pmol/l] angegeben.

2.3. Statistik

Die Erhebung der Daten erfolgte anonym. Es wurden keine Patienten für diese Studie einbestellt, sondern lediglich deren Krankenakten retrospektiv aus dem Archiv analysiert und die Daten in eine Excel Tabelle (Microsoft Office Excel 2007) transferiert. Folgende Parameter wurden erhoben:

- Alter, Geschlecht
- Grund-/ Nebenerkrankung
- Struma
- Art der Struma: nodös, diffus
- Thyreologische Stoffwechsellage: subklinisch, manifest, euthyreot
- Schilddrüsenhormone: fT3, fT4, TSH basal
- Hauptsymptome: Schweißneigung, Tachykardie/ Rhythmusstörung, Erschöpfung, Gewichtsabnahme, Diarrhoe
- Therapie: Radiojodtherapie (ja, nein, empfohlen), Medikamentöse thyreostatische Therapie, operative Sanierung, sonographische- oder szintigraphische Kontrolle, andere Medikation, Sonstige
- Komplikationen der Hyperthyreose wie Vorhofflimmern und Demenz
- EKG in Krankenakte erhoben: ja, nein, nicht benannt (n.b.)

Diese Daten wurden unter Zuhilfenahme des Tabellenkalkulationsprogramms Excel (Microsoft Office Excel 2007) und des Statistikprogramms MedCalc (MedCalc® Version 11.6.1.0) analysiert und statistisch ausgewertet. Zur Beurteilung der qualitativen Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten gewählt und numerisch in die Excel Datei eingetragen. Veranschaulicht wurden diese unter deskriptiver Betrachtung mittels Diagrammen und Organigrammen. Um die Vergleichbarkeit der Daten von der Spezialabteilung

und der Medizinischen Klinik 1 zu gewährleisten, wurde teilweise der prozentuale Anteil an der Gesamtbevölkerung dargestellt. Des Weiteren wurde für die statistische Auswertung Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung eingesetzt. Der χ^2 -Test wurde zur Analyse von Häufigkeitsunterschieden bezüglich der Ausprägung eines oder mehrerer Merkmale gebraucht. Es wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ angenommen. Die Darstellung der Signifikanz wird mit Angabe des p-Wertes erreicht. Als signifikant werden Ergebnisse mit $p \leq 5\%$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenzahlen

Im Zeitraum von Januar 2009 bis Juni 2010 stellten sich in der Nuklearmedizinischen Abteilung 84 über 60-jährige mit der Diagnose „Hyperthyreose“ vor, davon 73 ambulant und elf stationär. In der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik 1 waren drei Patienten über 60 Jahre mit der Diagnose „Hyperthyreose“ vorstellig.

Zusammengefasst ergibt das für die Spezialabteilung ein Patientenkollektiv von 87 Patienten, wovon 26 männlich (29,9%) und 61 weiblich (70,1%) waren (mittleres Alter: 72 Jahre). Insgesamt wiesen sie ein Alter von 60 bis 90 Jahre auf, wobei die Männer zwischen 60 und 88 Jahre (Durchschnitt: 72) und die Frauen zwischen 60 und 90 Jahre (Durchschnitt: 73) alt waren. Abbildung 10 und Abbildung 11 zeigen die Geschlechterverteilung und das Durchschnittsalter.

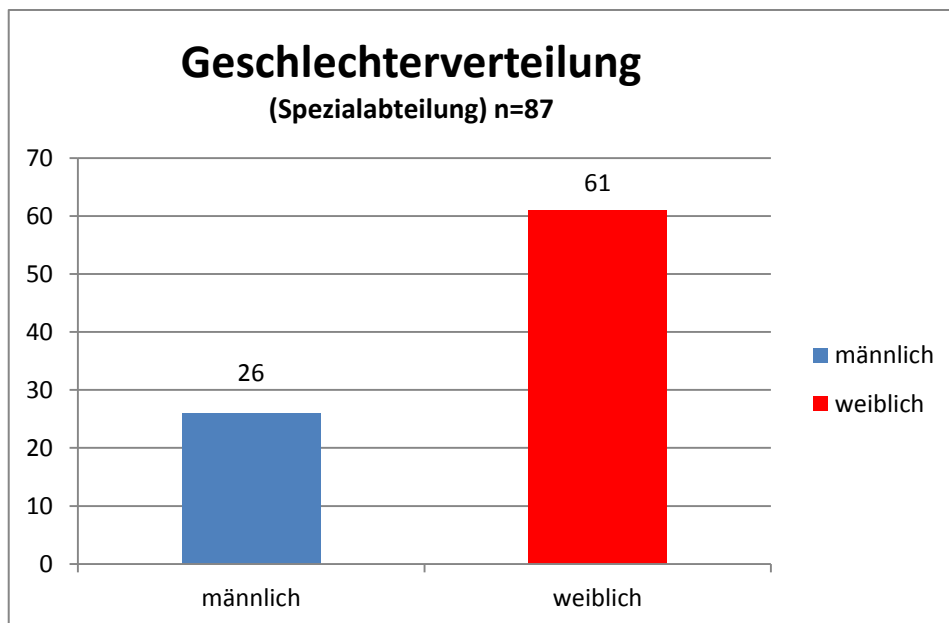


Abbildung 10 - Geschlechterverteilung der Spezialabteilung, eigene Darstellung

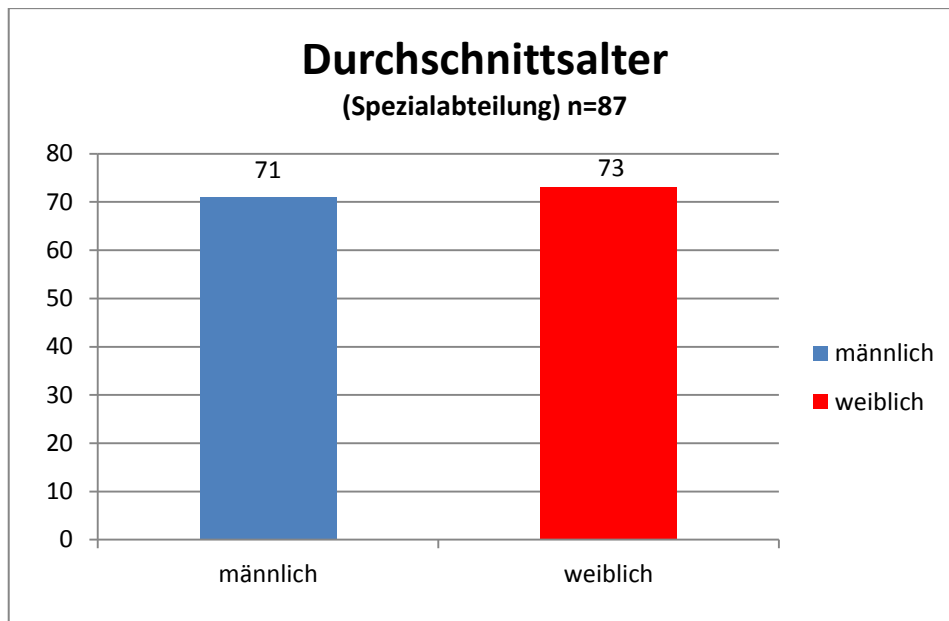


Abbildung 11 - Durchschnittsalter der Spezialabteilung, eigene Darstellung

Die Altersverteilung nach Geschlecht war vergleichbar (Männer: Frauen ca. $\frac{1}{3}$: $\frac{2}{3}$), mit der Ausnahme der Altersspanne von 75 bis 79 Jahren.

In den zwei folgenden Abbildungen wird die Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv der Spezialabteilung und die nach Geschlecht dargestellt.

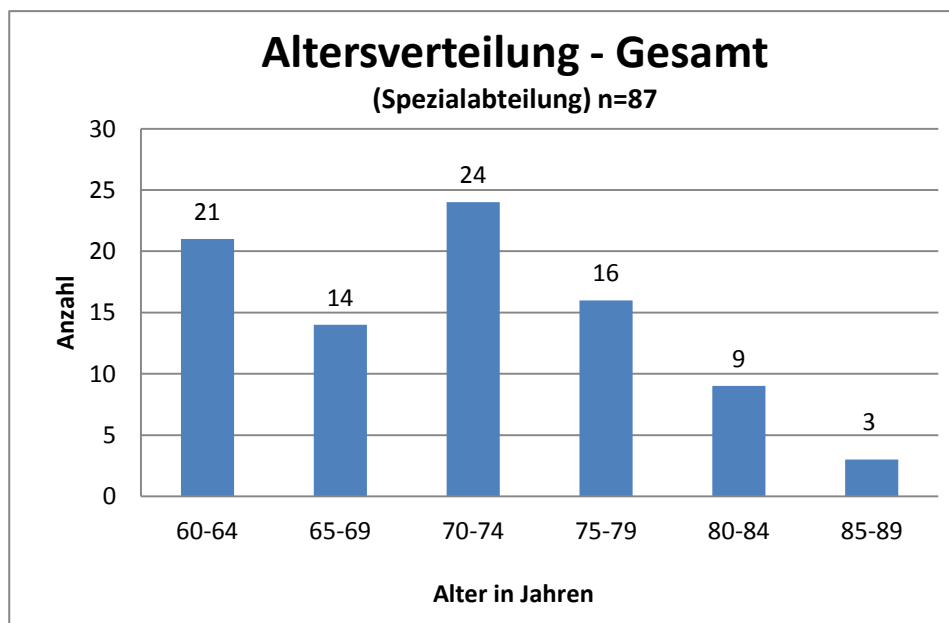


Abbildung 12 - Altersverteilung - Gesamt der Spezialabteilung, eigene Darstellung

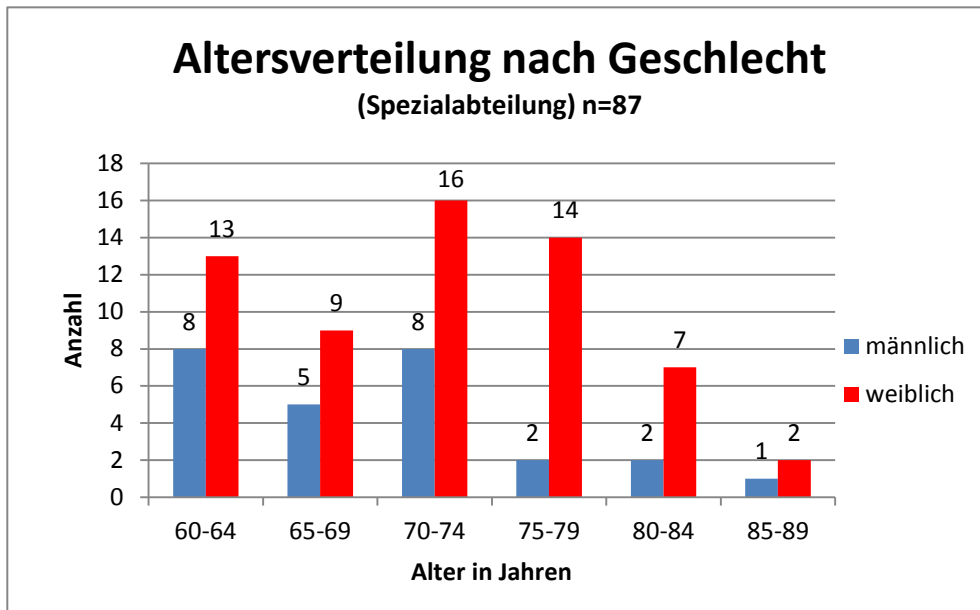


Abbildung 13 - Altersverteilung nach Geschlecht der Spezialabteilung, eigene Darstellung

Von den 106 stationären Patienten der Allgemein Internistischen Abteilung mit der Diagnose Hyperthyreose, waren 53 (50%) männlich und ebenso viele weiblich (Durchschnittsalter insgesamt 73 Jahre). Die Männer waren im Mittel 72 Jahre, wobei der Älteste 85, der Jüngste 60 Jahre alt war. Im Vergleich dazu sind die Frauen mit dem Durchschnittsalter von 74 Jahren zwei Jahre älter, wobei die jüngste Patientin 60 und die älteste Patientin 88 Jahr alt war.

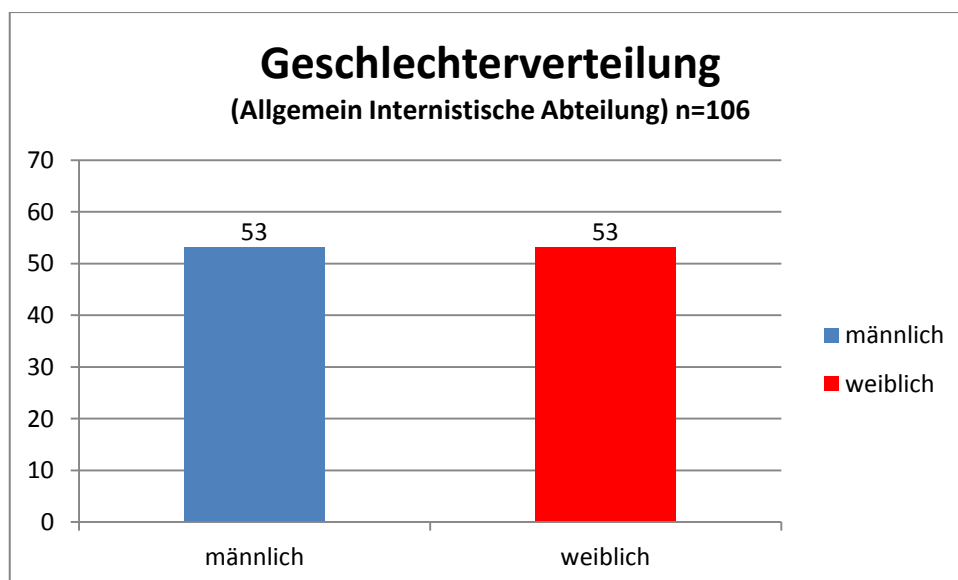


Abbildung 14 - Geschlechterverteilung der Allgemein Internistischen Abteilung, eigene Darstellung

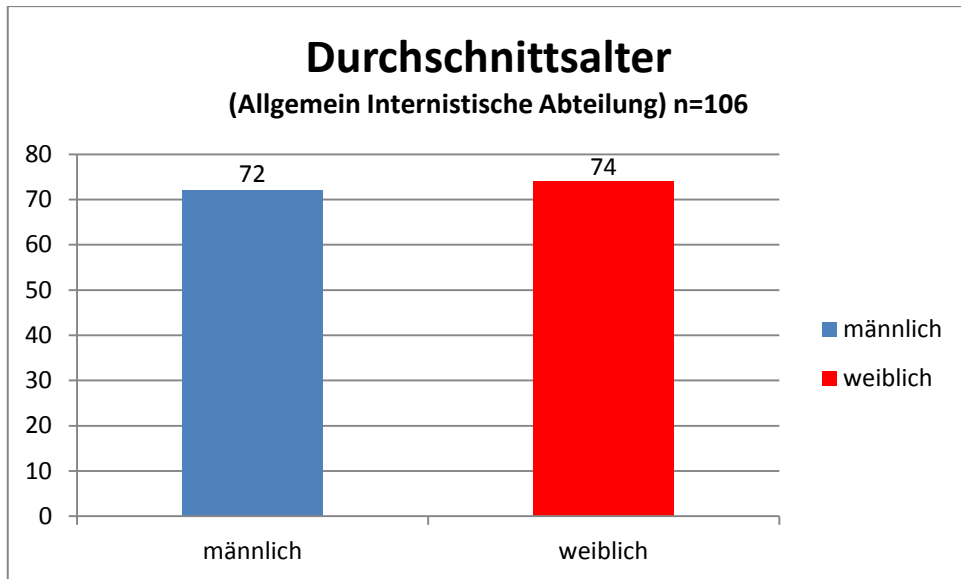


Abbildung 15 - Durchschnittsalter der Allgemein Internistischen Abteilung, eigene Darstellung

Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen die Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs der Allgemein Internistischen Abteilung sowie die Altersverteilung nach Geschlecht. Hier ist zu sehen, dass sich bei Männern v.a. im Alter von 65 bis 74 Jahren eine Hyperthyreose zeigte, wohingegen eine verhältnismäßige Häufung der hyperthyreotischen Stoffwechsellage bei Frauen im Altersabschnitt von 60 bis 64 und von 85 bis 89 Jahre zu finden war.

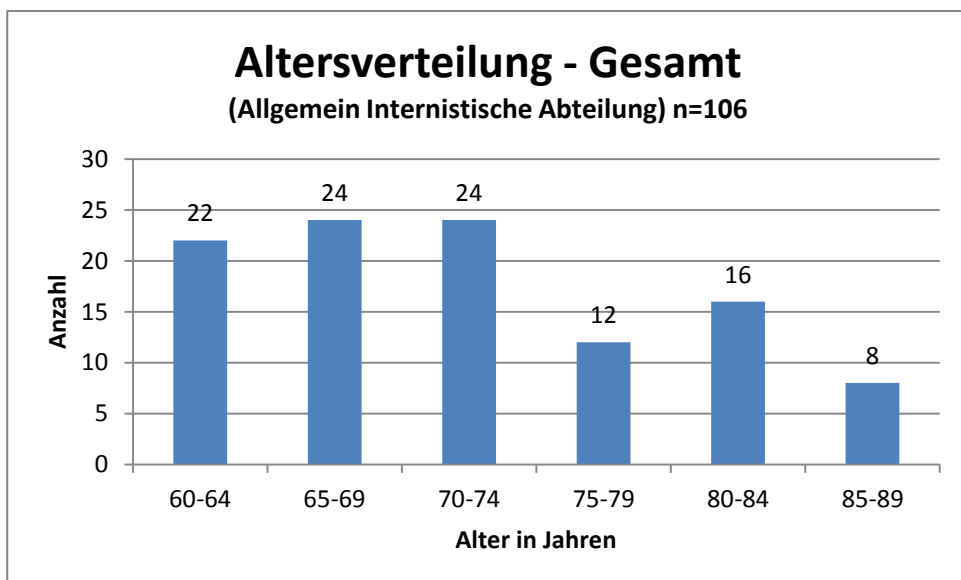


Abbildung 16 - Altersverteilung- Gesamt der Allgemein Internistischen Abteilung, eigene Darstellung

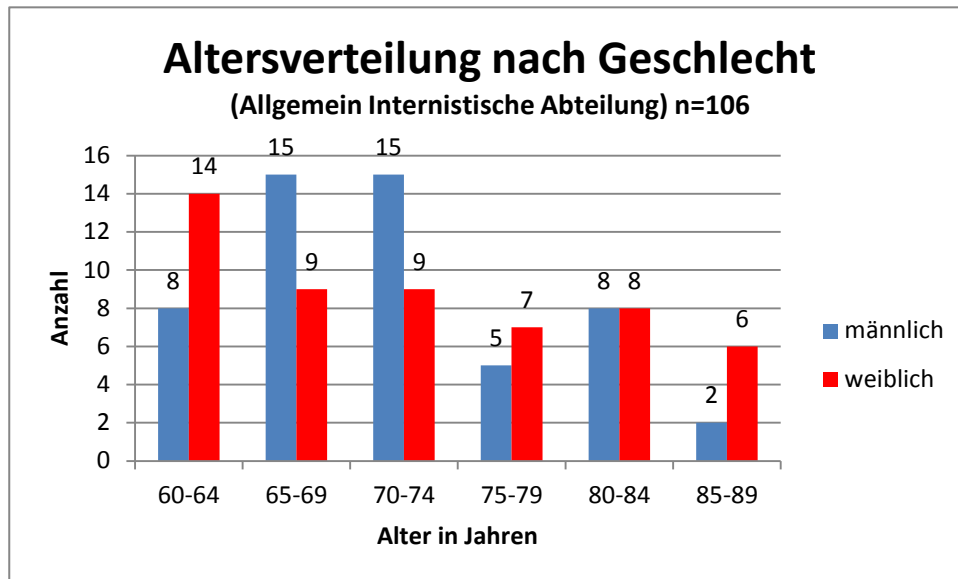


Abbildung 17 - Altersverteilung nach Geschlecht der Allgemein Internistischen Abteilung, eigene Darstellung

3.2. Prävalenz der Hyperthyreose

Im Zeitraum von 01.01.2009 bis 31.06.2010 zeigte sich die Prävalenz einer Hyperthyreose bei Patienten über 60 Jahre in der stationären Abteilung der Nuklearmedizin wie folgt: Eine subklinische Hyperthyreose lag bei sechs Patienten (Prävalenz: 2,1%) vor, die manifeste Form bei einem Patienten (Prävalenz: 0,4%).

Die Prävalenz in der ambulanten Abteilung der Nuklearmedizin konnte nicht berechnet werden, da die Gesamtzahl aller ambulanten Patienten nicht ermittelbar war.

In der Allgemein Internistischen Abteilung betrug die Prävalenz der Hyperthyreose bei Patienten die im Zeitraum von 01.01.2009 bis 31.06.2010 stationär behandelt wurden, 4,7%. Eine subklinische Hyperthyreose lag bei 78 Patienten (Prävalenz: 3,7%) vor, die manifeste Form bei 21 Patienten (Prävalenz: 1,0%).

3.3. Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen

Nach der Erhebung der Daten ergab sich folgende Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen der 87 Patienten aus der Spezialabteilung:

47 Patienten (54%) wiesen eine Struma auf, während bei 25 (28,7%) keine Struma zu finden war. Acht (9,2%) kamen mit Zustand nach Thyreidektomie und vier (4,6%) mit Zustand nach Hyperthyreose und aktuell vorhandener Hypothyreose. Zwei Patienten

(2,3%) zeigten eine Autoimmunthyreoditis und einer (1,2 %) den Verdacht auf ein Marine-Lenhart-Syndrom.

Insgesamt befanden sich 52 Patienten (59,8%) in einer hyperthyreotischen Stoffwechsellage, wobei diese bei 41 (78,8%) subklinisch und bei sieben (13,5%) manifest war. Vier (7,7%) konnten nicht benannt werden. 18 der 87 Patienten (20,7%) wurden nicht näher analysiert.

Betrachtet man im Gesamtüberblick die Patienten mit Struma (sowohl nodös und diffus) und ohne Struma, so ergibt sich für die Spezialabteilung, dass bei 31 Patienten die Hyperthyreosen (59,6%) durch eine Autonomie (19 mit multinoduläre Struma, 12 mit autonomen Adenom) und bei vier (7,7%) immunogen bedingt war. Bei 17 Patienten (32,7%) war die Ursache nicht benannt.

41 Patienten hatten eine nodöse Struma (87,2%). Hier lagen zum größten Teil Schilddrüsenautonomien vor (17 von 30 Patienten).

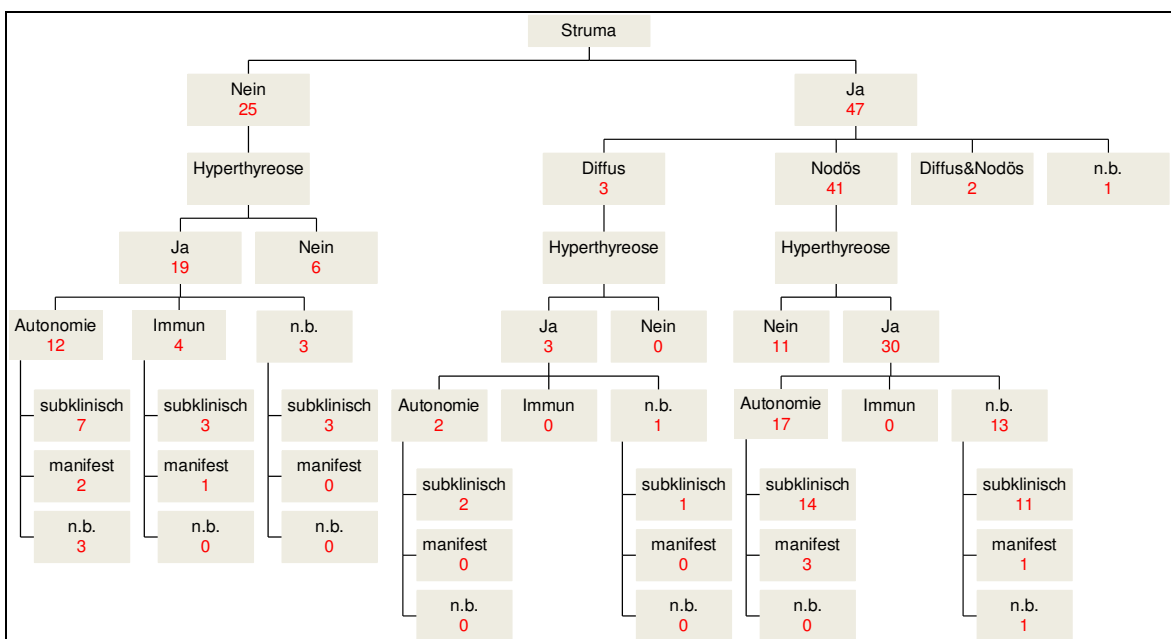


Abbildung 18 - Verteilung der SD-Erkrankungen, Spezialabteilung, eigene Darstellung

Die Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen der 106 Patienten der Allgemein Internistischen Abteilung gliedert sich wie folgt:

Bei 29 Patienten wurde die Diagnose einer Struma gestellt (27,4%), 70 Patienten (66%) zeigten keine Vergrößerung der Schilddrüse, sechs kamen mit Zustand nach Thyreoidektomie (6,5%) und einer (0,1%) mit einer Autoimmunthyreoditis.

Eine Hyperthyreose wiesen insgesamt 94 Patienten (88,7%) auf, wobei 72 (76,6%) subklinisch, 19 (20,2%) manifest und drei nicht benannt waren (3,2%).

Von den 70 Patienten ohne Struma hatten alle eine hyperthyreote Stoffwechsellage (davon subklinisch 57 Patienten und manifest zehn Patienten). Ursache der Hyperthyreose waren bei fünf Patienten die Autonomie (7,1%) und bei zwei die immunogene Hyperthyreose (2,9%). Auffällig ist, dass bei 63 der Patienten ohne Struma (90%) keine genauere Ursache der Hyperthyreose benannt wurde.

29 Patienten hatten bei der Untersuchung eine Struma, die, ebenso wie in der Spezialabteilung, fast immer nodös war (25 Patienten bzw. 86,2%). Ursächlich für die hyperthyreotische Stoffwechsellage (bei 15 Patienten subklinisch, bei acht manifest) war bei sieben von 23 Patienten die Autonomie (30,4%), jedoch nie die immunogene Hyperthyreose. Allerdings wurde bei 16 (69,6%) die Ätiologie nicht benannt.

Insgesamt war die Hyperthyreose bei zwölf Patienten (12,8%) durch eine Autonomie (sieben mit multinoduläre Struma, fünf mit autonomen Adenom) und bei zwei (2,1%) immunogen bedingt. In der Mehrzahl (80 Patienten) wurde die Ätiologie aber nicht benannt (85,1%).

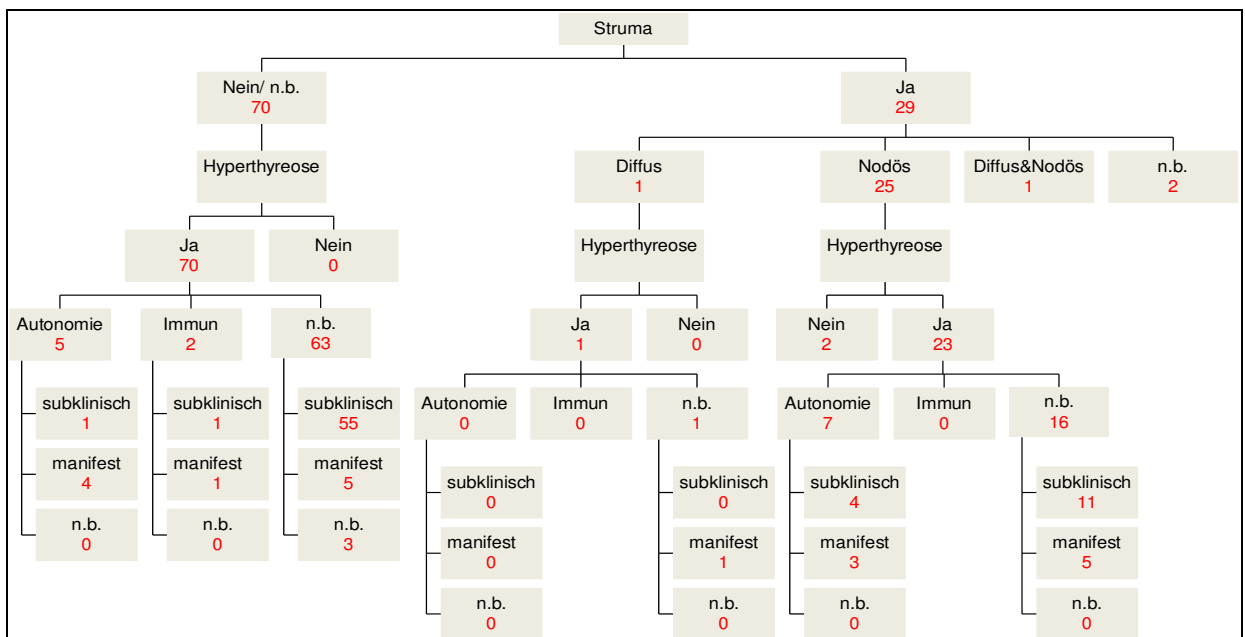


Abbildung 19 - Verteilung der SD-Erkrankungen, Allgemein Internistische Abteilung, eigene Darstellung

3.4. Symptome

Ermittelt wurden die fünf meistgenannten Symptome (Mehrfachnennungen möglich), die die Patienten der Nuklearmedizin bei der systematischen Abfrage schilddrüsenspezifischer Beschwerden, die auf dem Anamnesebogen aufgelistet sind, angaben. Über Erschöpfung (22 Patienten bzw. 26,2%) und Hitzeintoleranz (20 Patienten bzw. 23,8%) wur-

de ähnlich häufig geklagt. Als weitere Symptome gaben 16 Patienten bzw. 19% eine Gewichtsabnahme und zwölf Patienten bzw. 14,3% eine Tachykardie an. Am seltensten wurde von einer Diarrhoe (sieben Patienten bzw. 8,3%) berichtet. Keinerlei Beschwerden gaben 47 Patienten an (56%), wovon 25 Patienten (53,2%) subklinisch hyperthyreot waren.

In der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik 1 der Universität Regensburg konnten dazu keine Daten erhoben werden.

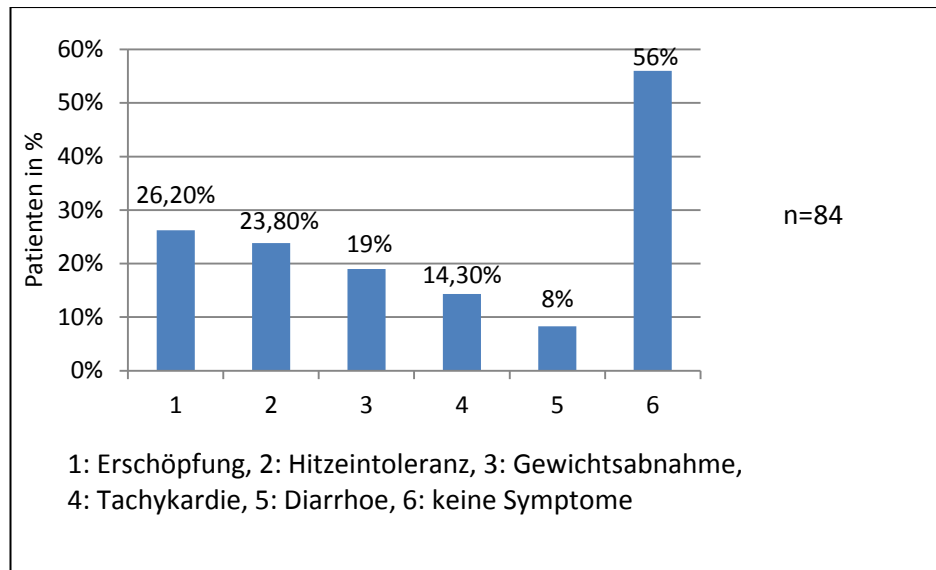


Abbildung 20 - Häufigkeit des Auftretens verschiedener Symptome

In der Allgemein Internistischen Abteilung konnten die Symptome im Bezug auf die Hyperthyreose nicht eindeutig erfasst werden, da es sich um multimorbide Patienten handelte, die mehrere Symptome aufwiesen, sodass eine klare Zuordnung zu Schilddrüsenerkrankungen nicht gegeben war.

3.5. Multimorbidität bzw. Begleiterkrankungen

Die Multimorbidität wird definiert durch das Auftreten mehrerer Krankheiten zur gleichen Zeit (Statistisches Bundesamt 2012). In der Spezialabteilung konnten 29 Patienten (34,5%) als multimorbide eingestuft werden. Davon litten zwei Patienten (2,3%) unter Vorhofflimmern.

Im Gegensatz dazu konnte man in der Allgemein Internistischen Abteilung die Mehrzahl der 106 Patienten als multimorbid bezeichnen. Bei 19 (17,9%) lag eine onkologisch pallia-

tive Situation vor. Die Diagnose „Hyperthyreose“ war meistens als Nebendiagnose angegeben. Lediglich bei einem Patienten war die Hauptdiagnose „latente Hyperthyreose bei Struma multinodosa“.

Da es sich um eine allgemein internistische multidimensional geriatrische Abteilung handelt, wurde bei 83 Patienten (78,3%) ein EKG durchgeführt, welches bei 25 (23,6%) (davon 20 Patienten mit einer subklinischen Hyperthyreose) ein Vorhofflimmern zeigte. Bei 14 Patienten wurde kein EKG durchgeführt (13,2%). Keine verwertbaren Angaben dazu existierten bei neun Patienten (8,5%). Neben der Herzbeteiligung lagen bei sechs Patienten dementielle Erscheinungen oder eine Demenz vor (5,7%), von denen fünf subklinisch hyperthyreot waren.

3.6. Schilddrüsenhormonwerte

Untersucht wurden das Thyreoideastimulierende Hormon (TSH basal) in [mU/l], das freie Trijodthyronin (fT3) in [pmol/l] sowie das freie Thyroxin (fT4) in [pmol/l].

Vom Patientenkollektiv der Spezialabteilung (insgesamt 87 Patienten) konnten 16 Patienten (18,4%) nicht erfasst werden. Die freien Schilddrüsenhormone wurden bei sechs Patienten (6,9%) aufgrund des sog. „Reflextesting“ zurückgestellt, d.h. es erfolgt keine Bestimmung wenn das TSH basal normwertig ist. Bei drei von diesen sechs Patienten wurde der TSH-Wert lediglich als „supprimiert“ bezeichnet, ohne einen exakten Wert zu nennen. Insgesamt wurde also das TSH bei 68 Patienten (78,2%) analysiert. Der Mittelwert des TSH betrug 0,44 mU/l. Die fT3- und fT4-Werte wurden bei 65 Patienten (74,7%) untersucht. Hier ergab sich für das fT3 ein Mittelwert von 5,89 pmol/l und für das fT4 ein Mittelwert von 18,68 pmol/l.

| | Minimum | Median | Mittelwert | Maximum | SD |
|-------------------|---------|--------|------------|---------|------|
| TSH mU/l | 0,0 | 0,19 | 0,44 | 3,7 | 0,73 |
| fT3 pmol/l | 2,6 | 5,3 | 5,89 | 14,2 | 2,08 |
| fT4 pmol/l | 8,1 | 18,3 | 18,68 | 30,9 | 3,92 |

Tabelle 3 - Schilddrüsenhormonwerte der Spezialabteilung- Übersicht, eigene Darstellung

In der Allgemein Internistischen Abteilung erfolgte dieselbe Laborbestimmung. Zehn Patienten (9,4%) der 106 Patienten wurden nicht erfasst. Das TSH war, mit einem Mittelwert von 0,34 mU/l, bei 95 Patienten (89,6%) angegeben. Einmal wurde das TSH lediglich als „normalwertig“ beschrieben. Die freien Schilddrüsenhormone waren bei vier Patienten

(3,8%) aufgrund des „Reflextesting“ nicht angegeben. Als „normal“ wurde der fT3- und fT4-Wert bei 22 Patienten bezeichnet. Für die Durchschnittsberechnung wurde also der fT3-Wert von 62 Patienten (58,5%) und der fT4-Wert von 67 Patienten (63,2%) analysiert. Das freie Trijodthyronin lag im Mittel bei 5,11 pmol/l, das freie Thyroxin bei 19,32 pmol/l.

| | Minimum | Median | Mittelwert | Maximum | SD |
|-------------------|---------|--------|------------|---------|------|
| TSH mU/l | 0,003 | 0,23 | 0,34 | 5,74 | 0,65 |
| fT3 pmol/l | 2,7 | 4,7 | 5,11 | 15,5 | 2,13 |
| fT4 pmol/l | 9,2 | 18,7 | 19,32 | 33,5 | 5,33 |

Tabelle 4 - Schilddrüsenhormonwerte der Allgemein Internistischen Abteilung- Übersicht, eigene Darstellung

3.7. Therapiestrategie

Bei der Analyse der Therapiestrategie der Nuklearmedizinischen Abteilung zeigte sich, dass bei 34 von 84 Patienten (40,5%) eine Radiojodtherapie empfohlen oder durchgeführt wurde. Bei fünf Patienten (6,0%) war die Therapieempfehlung eine operative Sanierung, zehn (11,9%) Patienten wurde ein Thyreostatikum verordnet, acht (9,5%) wurden zum Zeitpunkt des Klinikaufenthalts mit Schilddrüsenhormonen substituiert. Bei sechs Patienten (7,1%) wurde eine sonographische und szintigraphische, bei zwei (2,4%) eine Schilddrüsenhormon-Kontrolle empfohlen. Definiertes Vorgehen bei Röntgenkontrastmittelaufnahme wurde mit einem Patienten vereinbart. Keine Therapie aufgrund der im Vordergrund stehenden weiteren Diagnosen wurde bei einem Patienten in Betracht gezogen. Aufgrund der mangelnden Datenlage war bei drei Patienten die Therapiestrategie unklar (3,6%), 14 (16,6%) konnten nicht in die Verteilung der Therapiestrategie aufgenommen werden.

Zur differenzierten Betrachtung wurden diese Daten nochmals unterteilt in Patienten mit oder ohne Struma bzw. Patienten mit Euthyreose, subklinischer oder manifester Hyperthyreose.

Bei allen Patienten mit einer manifesten autonomiebedingten Hyperthyreose wurde unabhängig von der Schilddrüsen-Morphologie eine Radiojodtherapie empfohlen.

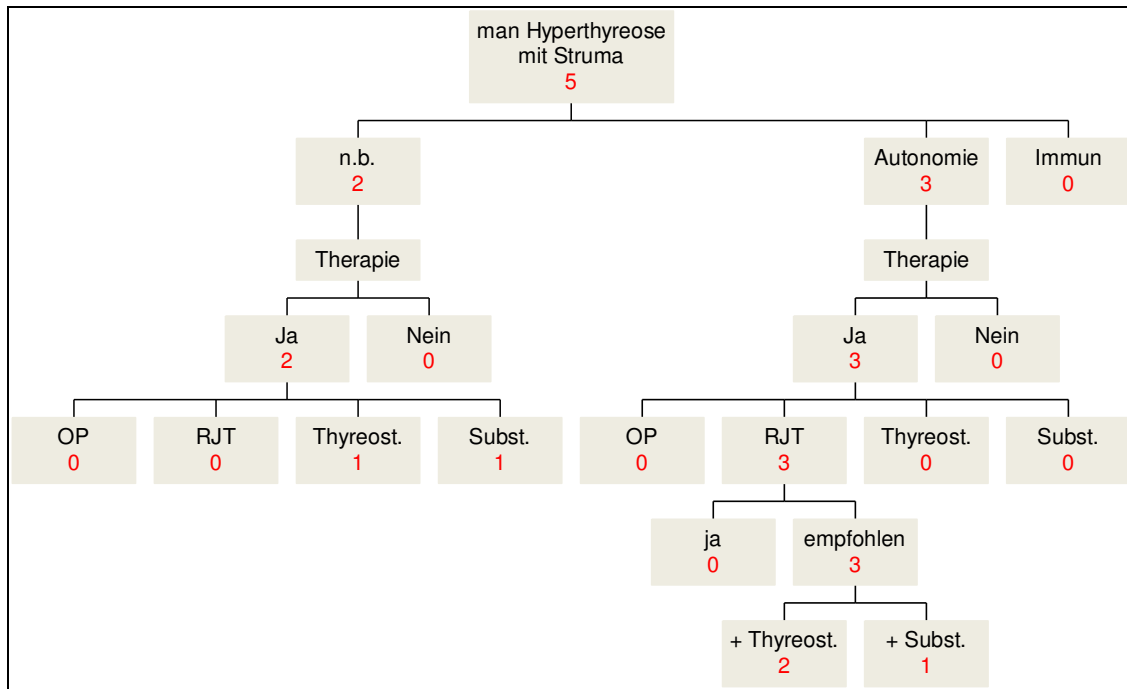


Abbildung 21 - Therapie bei manifester Hyperthyreose MIT Struma, Nuklearmedizin, eigene Darstellung

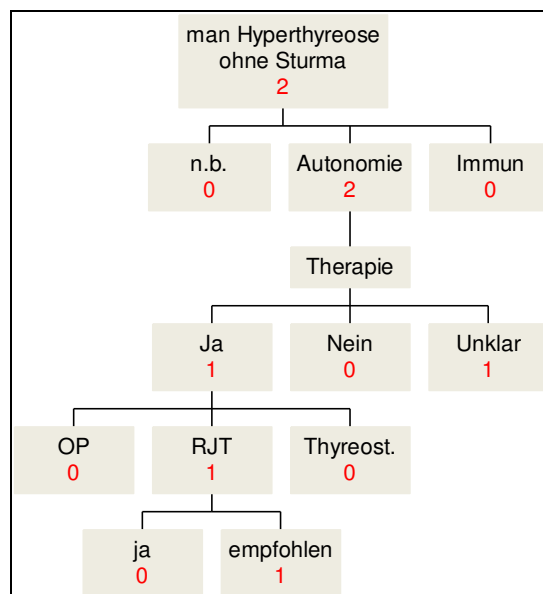


Abbildung 22 - Therapie bei manifester Hyperthyreose OHNE Struma ,Nuklearmedizin, eigene Darstellung

Das Therapievorgehen bei subklinischer Hyperthyreose war ähnlich. Hier wurde ebenfalls in erster Linie die Radiojodtherapie bei Schilddrüsenautonomie in Erwägung gezogen, zusätzlich wurde aber die operative Therapie des autonomen Areals in zwei Fällen durchgeführt. Patienten mit einer Immunhyperthyreose bei subklinischer Hyperthyreose ohne Struma wurden alle mit einer Radiojodtherapie behandelt. Die Patienten, bei denen die Ursache ihrer subklinischen Hyperthyreose nicht bekannt war wurden in der Mehrzahl mit

einem Thyreostatikum behandelt und zur sonographischen, szintigraphischen oder serologischen Verlaufskontrolle wieder einbestellt.

Insgesamt wurde beim Vorliegen einer subklinischen hyperthyreoten Stoffwechsellaage interessanterweise in vier Fällen (zwei mal bei Autonomie, zwei mal bei nicht benannter Ätiologie) eine operative Therapie empfohlen. Bei der genauen Analyse zeigte sich, dass es sich hierbei um große Strumen (Grad III) und um multinoduläre Strumen handelte.

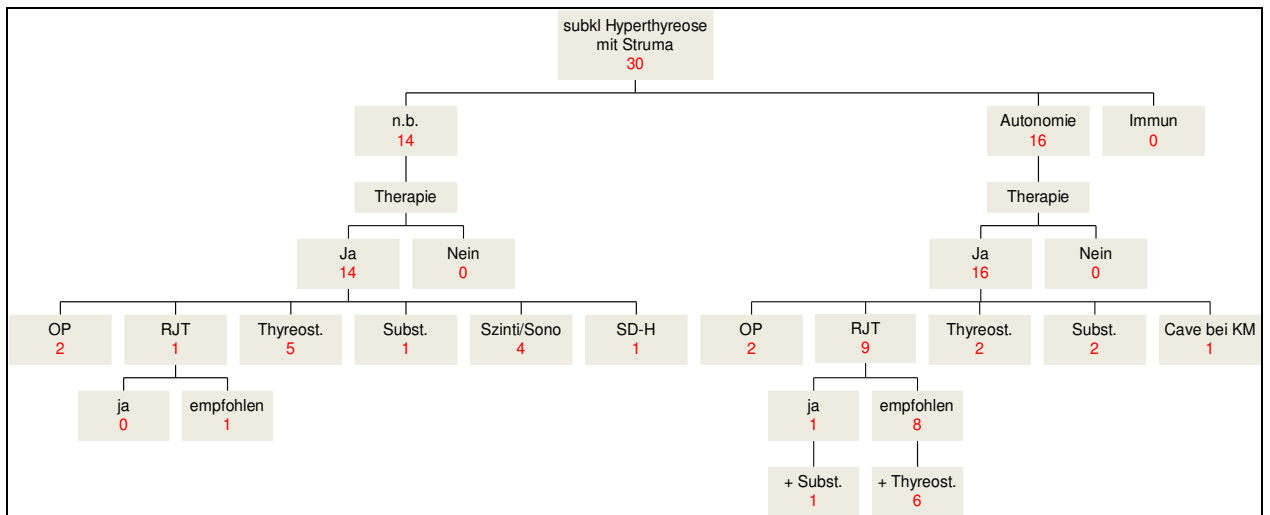


Abbildung 23 - Therapie bei subklinischer Hyperthyreose MIT Struma, Nuklearmedizin, eigene Darstellung

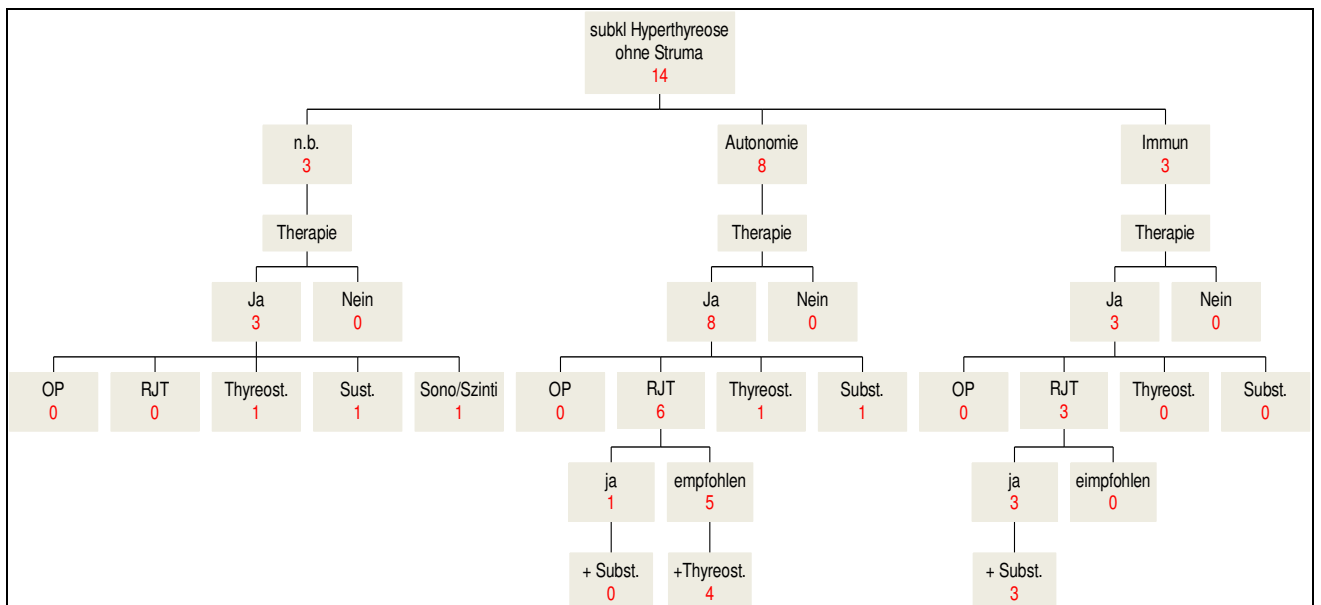


Abbildung 24 - bei subklinischer Hyperthyreose OHNE Struma, Nuklearmedizin, eigene Darstellung

Auch bei den Patienten mit multinodulärer Struma bei Euthyreose war die Radiojodtherapie die bevorzugte Behandlungsstrategie (sechs von sieben Patienten). Die anderen Therapieoptionen wurden entweder gar nicht oder nur in wenigen Fällen gewählt.

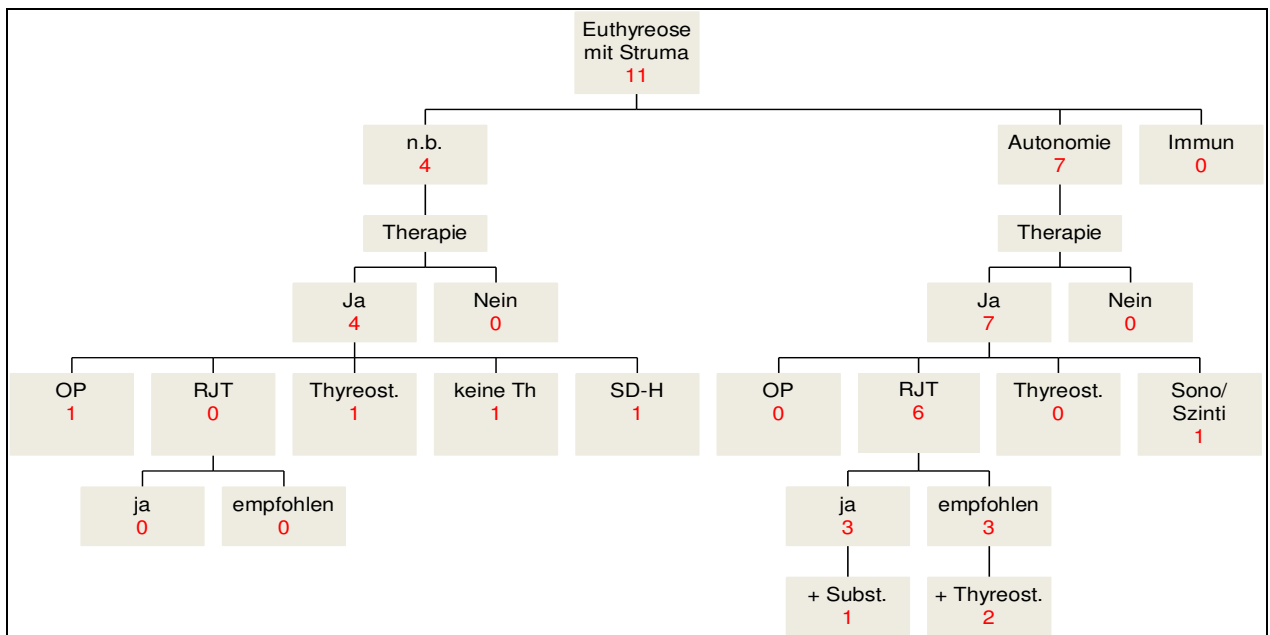


Abbildung 25 - Therapie bei Euthyreose MIT Struma, Nuklearmedizin, eigene Darstellung

Bei den Patienten mit einer Euthyreose ohne Struma lag in den meisten Fällen (fünf von acht Patienten) eine Autonomie vor, die durch eine thyreostatische Therapie bereits zur euthyreoten Stoffwechsellage führte, um im Anschluss mittels Radiojodtherapie behandeln zu können.

In der Endokrinologischen Ambulanz konnte nur bei einem der drei Patienten die Therapiestrategie näher analysiert werden. Die manifeste Hyperthyreose ohne Struma bei Morbus Basedow wurde hier mit einer operativen Sanierung behandelt.

In der Allgemein Internistischen Abteilung wurde folgendes Vorgehen festgelegt:

Fünf der 106 Patienten empfahl man eine Radiojodtherapie oder führte sie durch (4,7%), bei vier (3,8%) wurde eine operative Sanierung vorgeschlagen. Ein Thyreostatikum wurde bei 16 Patienten (15,1%) verordnet, sieben waren mit Schilddrüsenhormonen substituiert (6,6%). Die Empfehlung zur sonographischen und szintigraphischen Abklärung in der Nuklearmedizinischen Abteilung erfolgte bei 15 (14,2%) und zur laborchemischen Kontrolle der Schilddrüsenhormone bei sechs Patienten (0,9%). Bei 43 gab es keine spezifische therapeutische Stellungnahme (40,6%). Zehn Patienten (9,4%) konnten nicht mit in die Verteilung der Therapiestrategie aufgenommen werden.

Auch hier erfolgte die weitere Unterteilung in Patienten mit oder ohne Struma bzw. Euthyreose, subklinische oder manifeste Hyperthyreose.

Bei manifester hyperthyreoten Stoffwechsellaage bedingt durch Autonomie wurde zwei von vier Patienten eine Radiojodtherapie empfohlen, einer wurde operiert, einem anderen wurde ein Thyreostatikum verordnet.

Das gleiche Krankheitsbild ohne Struma wurde bei drei von vier Patienten mit einem Thyreostatikum behandelt; ebenso die manifeste Hyperthyreose mit Struma unbekannter Ätiologie (drei von sechs Patienten), wobei hier zusätzlich eine nuklearmedizinische Abklärung vereinbart wurde. Dem Patient mit einer manifesten Immunhyperthyreose ohne Struma wurde eine Radiojodtherapie angeraten.

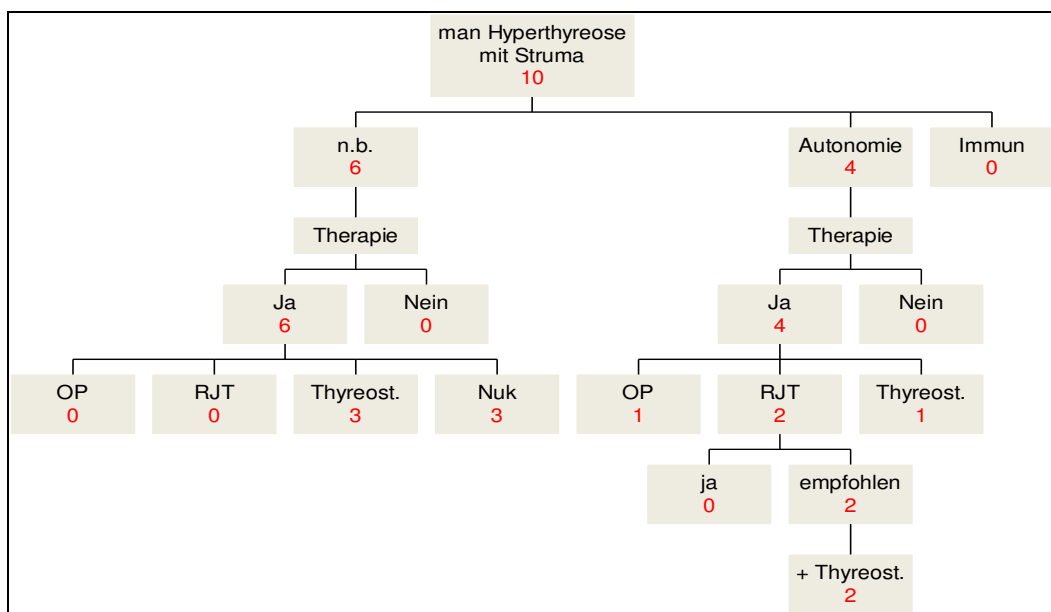


Abbildung 26 - Therapie bei manifester Hyperthyreose MIT Struma, Allgemein Internistische Abteilung, eigene Darstellung

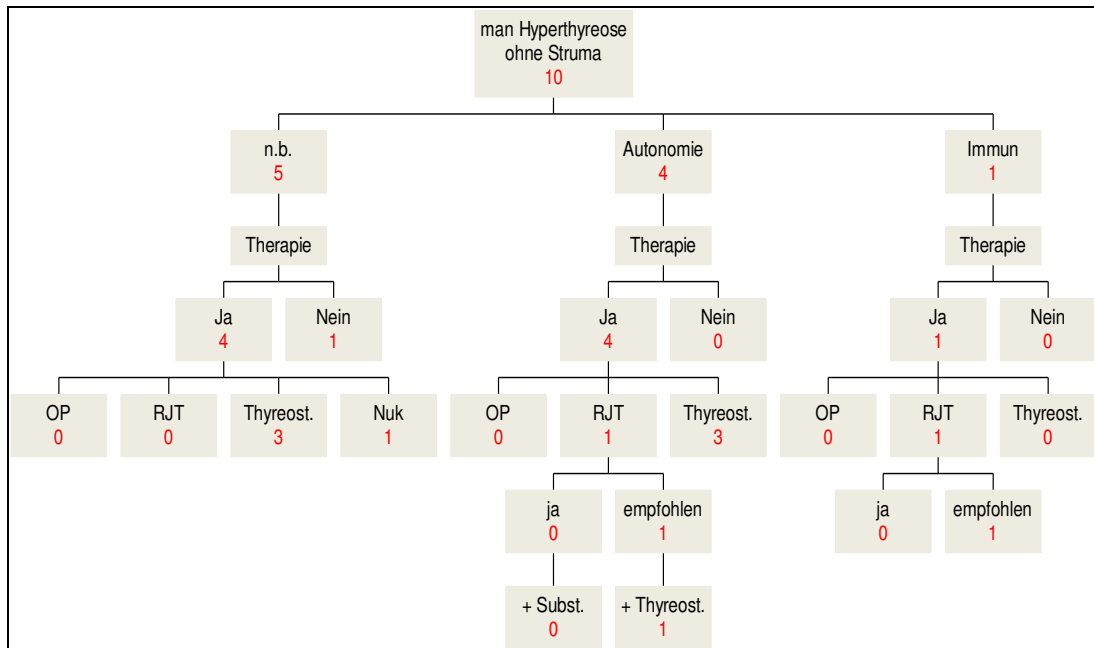


Abbildung 27 - Therapie bei manifester Hyperthyreose OHNE Struma, Allgemein Internistische Abteilung, eigene Darstellung

Den Patienten mit einer subklinischen Hyperthyreose unbekannter Ätiologie wurde v.a. die Nuklearmedizinische Abklärung als weiteres Vorgehen vorgeschlagen (fünf von neun Patienten mit Struma und fünf von 18 Patienten ohne Struma). Seltener erfolgte eine operative Sanierung oder die Verordnung eines Thyreostatikums. Eine Radiojodtherapie wurde weder durchgeführt noch empfohlen. Besonders hervorzuheben ist, dass bei 37 von 57 Patienten mit subklinischen Hyperthyreosen ohne Struma keine spezifische Stellungnahme zur Therapiekonsequenz der Diagnose erfolgte (64,9%). Bei Patienten mit subklinischer hyperthyreotischer Stoffwechsellaage und Struma waren es vier von 16 Patienten (25%).

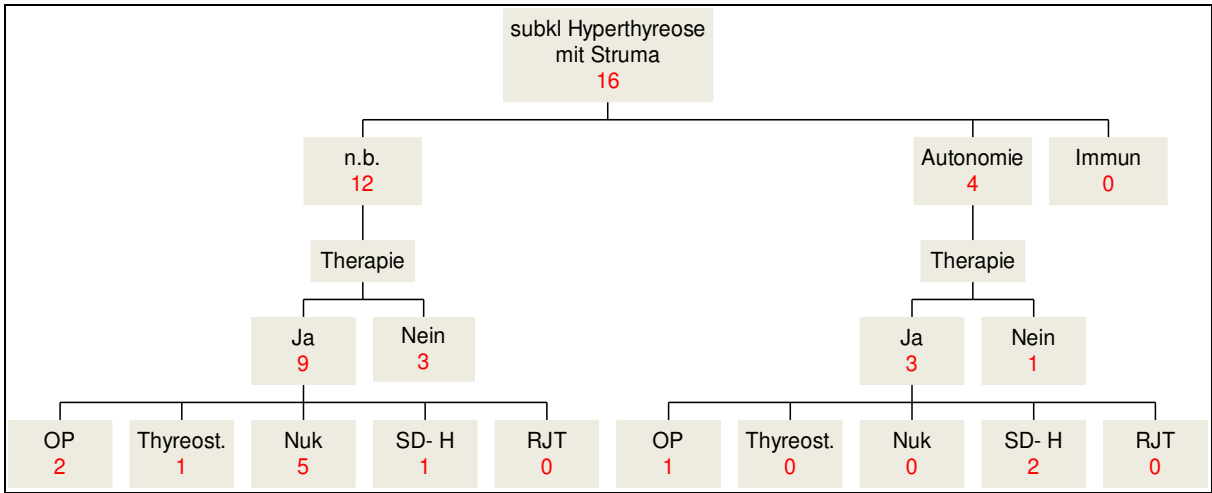


Abbildung 28 - Therapie bei subklinischer Hyperthyreose MIT Struma, Allgemein Internistische Abteilung, eigene Darstellung

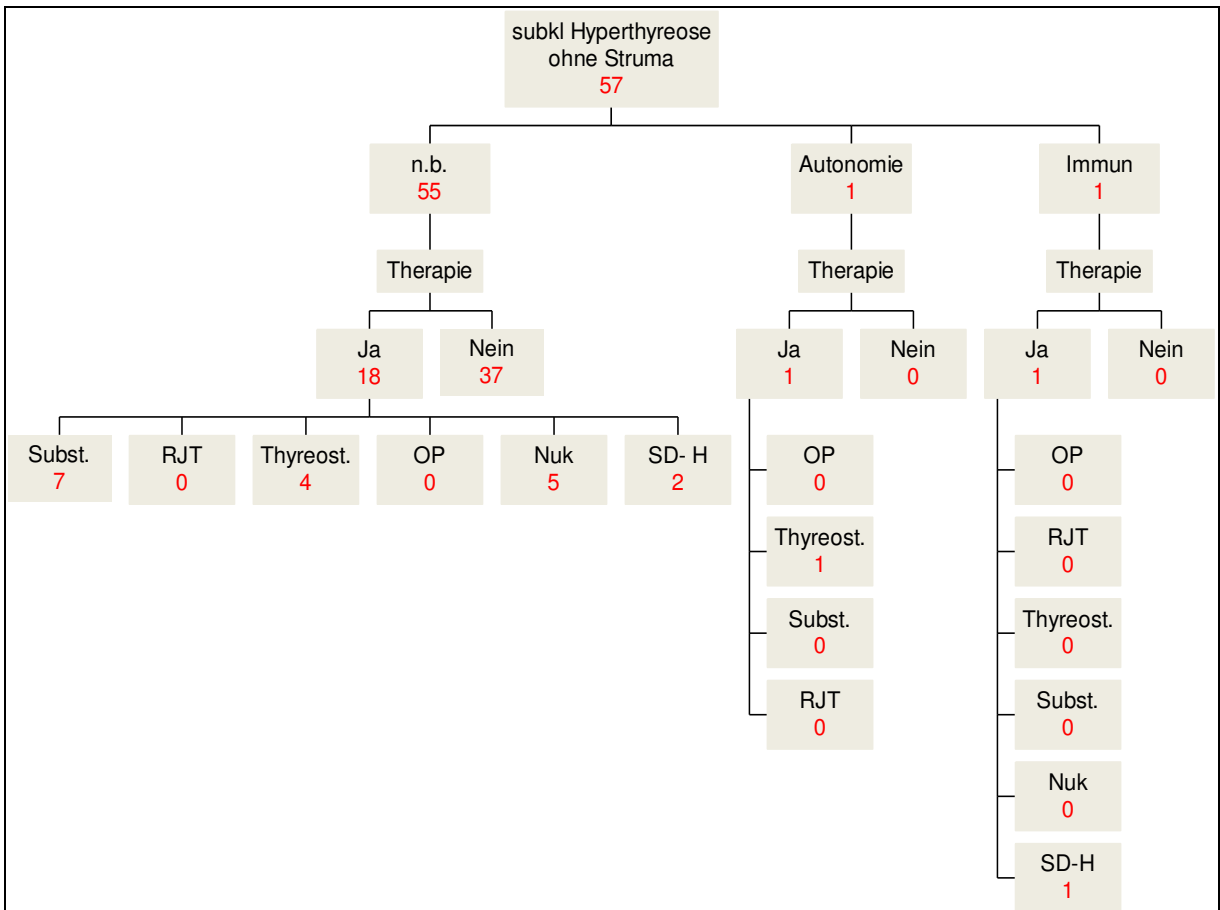


Abbildung 29 - Therapie bei subklinischer Hyperthyreose OHNE Struma, Allgemein Internistische Abteilung, eigene Darstellung

Eine euthyreote Stoffwechsellage bei Autonomie wurde mittels Radiojodtherapie behandelt. Desweiteren wurde eine nuklearmedizinische Abklärung empfohlen.

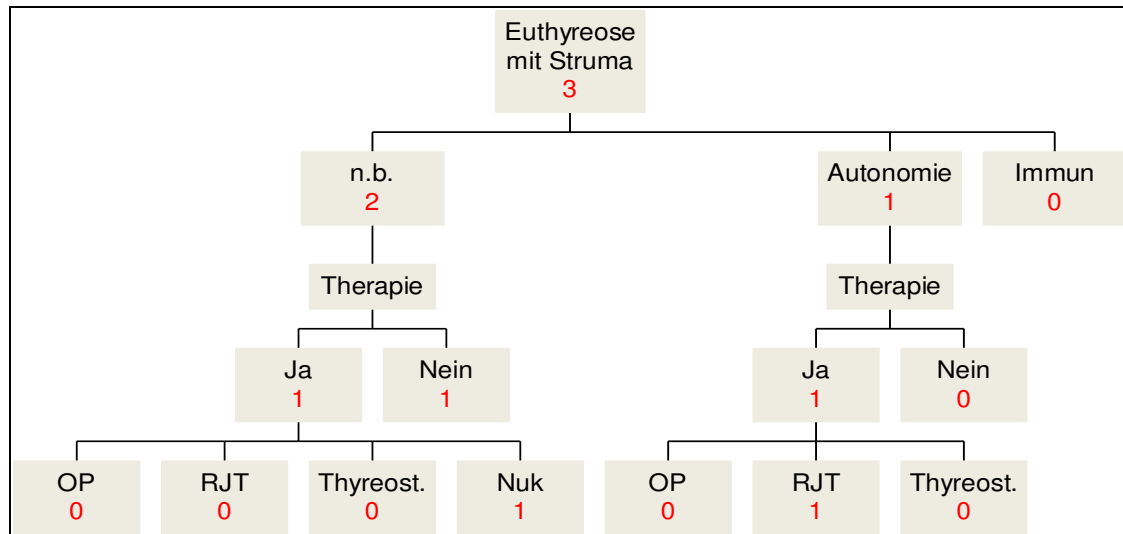


Abbildung 30 - Therapie bei Euthyrose MIT Struma, Allgemein Internistische Abteilung, eigene Darstellung

3.8. Vergleich der beiden Abteilungen

3.8.1. Patientenkollektiv

Vergleicht man das Patientenkollektiv der Spezialabteilung mit der Allgemein Internistischen Abteilung, so kann man feststellen, dass sich in der Allgemein Internistische Abteilung im Zeitraum von Januar 2009 bis Juni 2010 mehr Patienten über 60 Jahre mit der Diagnose Hyperthyreose vorgestellt haben (106 Patienten in der Allgemein Internistischen Abteilung und 87 Patienten in der Spezialabteilung). Im Durchschnitt waren die Patienten der Allgemein Internistischen Abteilung mit 73 Jahren um ein Jahr älter als in der Spezialabteilung. Dort waren 26 Patienten männlich und 61 weiblich, wohingegen in der Allgemein Internistischen Abteilung der Anteil der männlichen und weiblichen Patienten gleich war (53 Patienten männlich und 53 weiblich).

3.8.2. Prävalenz und Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen

Die Prävalenz der Hyperthyreose bei Patienten über 60 Jahre ist in der Allgemein Internistischen Abteilung im Zeitraum von Januar 2009 bis Juni 2010 mit 4,7% höher als in der Abteilung für Nuklearmedizin (2,5%). In beiden Abteilungen war die subklinische Hyperthyreose häufiger (Prävalenz von 3,7% in der Allgemein Internistischen Abteilung bzw.

2,1% in der Nuklearmedizin) als die manifeste Form. Diese zeigte eine Prävalenz von 1,0% (Allgemein Internistische Abteilung) bzw. 0,4% (Nuklearmedizin).

Um die Vergleichbarkeit der Zahlen zu gewährleisten, wurde in beiden Abteilungen nur die Prävalenz der Hyperthyreose bei stationär behandelten Patienten ermittelt.

Bei der Verteilung der Patienten mit und ohne Struma gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Abteilung und dem Vorhandensein einer Struma ($p < 0,0001$, χ^2 : 20,428) (siehe Tabelle 5). In der Spezialabteilung hatten 25 Patienten (28,8%) keine und 47 (54%) eine Struma, in der Allgemein Internistischen Abteilung hingegen hatten nur 29 Patienten (27,4%) eine Struma. 70 (66%) hatten entweder keine Struma, oder eine genaue Diagnose konnte nicht erstellt werden.

| | Spezialabteilung | Allgemein Internistische Abteilung |
|---------------------|-------------------------|---|
| Struma | 47 | 29 |
| Keine Struma | 25 | 70 |
| χ^2 | 20,428 | |
| P | < 0,0001 | |

Tabelle 5 – Abhängigkeit zwischen Abteilung und dem Vorhandensein einer Struma, eigene Darstellung

Die Art der Struma war sowohl in der Spezialabteilung als auch in der Allgemein Internistischen Abteilung mehrheitlich nodös (87,2% bzw. 86,2%).

Eine Hyperthyreose zeigte sich in der Allgemein Internistischen Abteilung mit 94 Patienten (88,7%) signifikant häufiger ($p < 0,0001$, χ^2 : 17,890), als in der Spezialabteilung (52 Patienten bzw. 59,8%), wobei in beiden Abteilungen die subklinische Stoffwechsellage mit mehr als zwei Drittel überwiegt (siehe Tabelle 6).

| | Spezialabteilung | Allgemein Internistische Abteilung |
|----------------------------|-------------------------|---|
| Hyperthyreose | 52 | 94 |
| Keine Hyperthyreose | 17 | 2 |
| χ^2 | 17,890 | |
| P | < 0,0001 | |

Tabelle 6 – Abhängigkeit zwischen der Abteilung und dem Vorhandensein einer Hyperthyreose, eigene Darstellung

Insgesamt war die Hyperthyreose nur in wenigen Fällen immunogen bedingt (Spezialabteilung: Vier Patienten bzw. 7,7%, Allgemein Internistische Abteilung: Zwei Patienten bzw. 2,1%). Als häufigste Ursache (31 Patienten bzw. 59,6%) wurde in der Spezialabteilung die Autonomie beschrieben (davon multinoduläre Struma: 19 Patienten bzw. 36,5%, autonomes Adenom: Zwölf Patienten bzw. 23,1%), welche in der Allgemein Internistischen Abteilung nur zwölf Patienten (12,8%) aufwies (davon multinoduläre Struma: Sieben Patienten bzw. 7,5%, autonomes Adenom: Fünf Patienten bzw. 5,3%). Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass in den meisten Fällen der Allgemein Internistischen Abteilung (80 Patienten) die Ätiologie nicht benannt war (85,1%). Hier konnte eine signifikante Verbindung zwischen Ätiologie und Abteilung gefunden werden ($p < 0,0001$, χ^2 : 41,316) (siehe Tabelle 7).

| | Spezialabteilung | Allgemein Internistische Abteilung |
|------------------|-------------------------|---|
| Autonomie | 31 | 12 |
| Immunogen | 4 | 2 |
| n.b. | 17 | 80 |
| χ^2 | 41,316 | |
| P | < 0,0001 | |

Tabelle 7 - Abhängigkeit zwischen der Abteilung und der Ätiologie der Hyperthyreose, eigene Darstellung

Unterteilt man zur exakteren Analyse der Schilddrüsenerkrankung die Patienten in Fälle mit und ohne Struma, so konnte man feststellen, dass bei Strumapatienten die Ätiologie der Hyperthyreose in der Spezialabteilung größtenteils (17 von 30 Patienten bzw. 56,7%) die Autonomie war, in der Allgemein Internistischen Abteilung diese nur bei sieben von 23 Patienten bzw. 30,4% vorlag. Eine genaue Ursache war jedoch bei 16 Patienten der Allgemein Internistischen Abteilung (69,6%) und bei 13 der Spezialabteilung (43,3%) nicht angegeben. In beiden Abteilungen wurde keine autoimmunbedingte Hyperthyreose mit Struma beschrieben. Die Stoffwechsellage war unabhängig der Ätiologie v.a. subklinisch. Die Verteilung der Patienten ohne Struma war in beiden Abteilungen unterschiedlich. In der Spezialabteilung fanden sich genauere Angaben bzgl. Ätiologie. Die Hyperthyreose der 19 Patienten ohne Struma war bei zwölf (63,2%) autonomie- und bei vier (21,0%) autoimmunbedingt. Lediglich drei Fälle (15,8%) wurden nicht genauer klassifiziert. Im Vergleich dazu wurde in der Allgemein Internistischen Abteilung bei 63 von 70 Patienten (90%) keine genaue Ursache beschrieben. Bei fünf (7,1%) war die Hyperthyreose durch

eine Autonomie verursacht (autonomes Adenom) und bei zwei Patienten durch einen Autoimmunprozess (2,9%). Die Stoffwechsellage war zumeist subklinisch und nur bei sieben von 52 Patienten (13,5%) in der Spezialabteilung bzw. bei 19 von 94 Patienten (20,2%) in der Allgemein Internistischen Abteilung manifest.

3.8.3. Symptome

Die klinischen Symptome, die durch eine Hyperthyreose verursacht werden können, wie zum Beispiel Erschöpfung, Hitzeintoleranz, Gewichtsabnahme, Tachykardie und Diarrhoe, wurden nur in der Spezialabteilung anhand einer Liste schilddrüsenspezifischer Beschwerden auf dem Anamnesebogen gezielt abgefragt und dokumentiert. In der Allgemein Internistischen Abteilung lagen mehrere Diagnosen vor, die Hyperthyreose war zumeist Nebendiagnose (n=105).

3.8.4. Multimorbidität

Die Multimorbidität war in der Spezialabteilung niedriger als in der Allgemein Internistischen Abteilung. Hier wurde die Hyperthyreose in der Mehrzahl nur als Nebendiagnose erwähnt (n=105). Bei 87 Patienten (82,1%) des Patientenkollektivs der Allgemein Internistischen Abteilung lag eine kurative, bei 19 Patienten (17,9%) eine onkologisch palliative Situation vor. Bei 83 Patienten (78,3%) erfolgte ein EKG, welches bei (23,6%) der Fälle (25 Patienten) ein Vorhofflimmern zeigte. Dieses wurde bei zwei Patienten mit einem Thyreostatikum behandelt, vier Patienten wurden zur sonographischen, szintigraphische oder serologischen Kontrolle wieder einbestellt und jeweils einem Patienten wurde die operative Sanierung und die Radiojodtherapie empfohlen. Bei 17 Patienten lag keine spezifische therapeutische Stellungnahme vor. Ein EKG zur Beurteilung des Herzrhythmus wurde in der Spezialabteilung nicht durchgeführt. Neben der Herzbeteiligung berichteten 5,7% der Allgemein Internistischen Abteilung (sechs Patienten) über dementielle Erscheinungen oder eine Demenz.

3.8.5. Therapiestrategie

Die Gegenüberstellung der Therapiestrategie der Abteilungen soll in folgender Tabelle veranschaulicht werden.

| Therapiestrategie | Spezialabteilung (n=87) | Allg. Internistische Abteilung (n=106) |
|---|-------------------------|--|
| Radiojodtherapie | 34 (39,1%) | 5 (4,7%) |
| OP | 6 (6,9%) | 4 (3,8%) |
| Thyreostatikum | 10 (11,5%) | 16 (15,1%) |
| Substitution | 8 (9,2%) | 7 (6,6%) |
| sonographische und szintigraphische Kontrolle | 6 (6,9%) | 15 (14,2%) |
| SD-Hormon Kontrolle | 2 (2,3%) | 6 (5,6%) |
| Cave bei KM-Gabe | 1 (1,1%) | 0% |
| keine Therapie aufgrund Hauptdiagnose | 1 (1,1%) | 0% |
| keine spezifische therapeutische Stellungnahme | 0% | 43 (40,6%) |
| Therapie unklar | 3 (3,5%) | 0% |
| Nicht in die Verteilung der Therapiestrategie mit aufgenommen | 16 (18,4%) | 10 (9,4%) |

Tabelle 8 - Gegenüberstellung der Therapiestrategien, eigene Darstellung

Unterteilt man die Spezialabteilung in Endokrinologische Ambulanz und Nuklearmedizinische Abteilung, so kann man erkennen, dass in letzterer bei 34 Patienten (40,5%)- und somit deutlich häufiger- die Radiojodtherapie empfohlen wurde, als in der Allgemein Internistischen Abteilung (fünf Patienten bzw. 4,7%). Ebenso wurde eine operative Sanierung in der Nuklearmedizinischen Abteilung häufiger durchgeführt (fünf Patienten bzw. 6,0%), als in der Allgemein Internistischen (vier Patienten bzw. 3,8%). Als Thyreostatikum wurde in beiden Vergleichsgruppen vor allem Thiamazol oder Carbimazol verordnet. Dies geschah in der Allgemein Internistischen Abteilung zahlreicher (15 Patienten bzw. 15,1%), als in der nuklearmedizinischen (zehn Patienten bzw. 11,9%). Auch die sonographische und szintigraphische Kontrolle sowie die laborchemische Kontrolle der Schilddrüsenhormone wurde in der Allgemein Internistischen Abteilung mit 14,2% (15 Patienten) bzw.

5,6% (sechs Patienten) häufiger empfohlen, als in der Nuklearmedizinischen Abteilung mit 7,1% (sechs Patienten) bzw. 2,4% (zwei Patienten). Eine Substitution der Schilddrüsenhormone wurde in der Nuklearmedizinischen Abteilung bei acht Patienten (9,5%), in der Allgemein Internistischen Abteilung bei sieben (6,6%) durchgeführt. Keine spezifische therapeutische Stellungnahme erfolgte in der allgemein internistischen stationären Behandlung bei 43 von 106 Patienten (40,6%) mit der Diagnose Hyperthyreose. Derartiges Vorgehen war in der unidirektional akzentuierten thyreologischen Spezialabteilung nicht zu beobachten.

Folgende Tabelle gibt die Therapiestrategie der beiden Abteilungen im Bezug auf die Ätiologie der Hyperthyreose wieder.

| Ätiologie | Radiojodtherapie | | Operative Sanierung | | Thyreostatikum | | Keine spezifische therapeutische Stellungnahme | |
|---|------------------|----------------|---------------------|----------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|
| | Spez. (n=34) | Allg. (n=5) | Spez. (n=6) | Allg. (n=4) | Spez. (n=10) | Allg. (n=16) | Spez. (n=0) | Allg. (n=43) |
| Multinoduläre Struma (n ¹ =26, n ² =9) | 18 (69,2%) | 3 (33,3%) | 2 (7,7%) | 2 (22,2%) | 2 (7,7%) | 1 (11,1%) | 0 | 1 (11,1%) |
| Autonomes Adenom (n ¹ =15, n ² =5) | 11 (73,3%) | 1 (20%) | 0 | 0 | 1 (20%) | 4 (80%) | 0 | 0 |
| immunogene Hyperthyreose (n ¹ =5, n ² =2) | 3 (60%) | 1 (50%) | 1 (20%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unbekannt (n ¹ =25, n ² =80) | 2 (8%) | 0 | 3 (12%) | 2 (2,5%) | 8 (32%) | 11 (13,8%) | 0 | 42 (52,2%) |

Tabelle 9 - Therapiestrategie der Abteilungen im Bezug auf die Ätiologie der Hyperthyreose (In dieser Tabelle sind nur die drei häufigsten Therapieoptionen aufgeführt)

n¹ gibt die Gesamtzahl der jeweiligen Ätiologie der Spezialabteilung an und n² die Gesamtzahl der jeweiligen Ätiologie der Allgemein Internistischen Abteilung.

In Zusammenschau aller Daten ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abteilung und der gewählten Behandlungsoption Radiojodtherapie, operative Sanierung und Thyreostatikum ($p < 0,0002$, χ^2 : 16,892) (siehe Tabelle 10). Nur diese drei Therapieoptionen sind in der Tabelle aufgelistet. Anzumerken ist, dass von den 42 Patienten der

Allgemein Internistischen Abteilung, von denen keine Therapiestrategie bekannt war, 40 Patienten (95,2%) eine subklinische Hyperthyreose hatten.

| | Spezialabteilung | Allgemein Internistische Abteilung |
|----------------------------|-------------------------|---|
| Radiojodtherapie | 34 | 5 |
| Operative Sanierung | 6 | 4 |
| Thyreostatikum | 10 | 16 |
| χ^2 | 16,892 | |
| P | < 0,0002 | |

Tabelle 10 - Abhängigkeit zwischen Abteilung und gewählter Behandlungsoption, eigene Darstellung

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollen die erhobenen Daten zur Prävalenz, Diagnosestellung und Therapiestrategie der Hyperthyreose bei Patienten über 60 Jahre in einer Spezial- und einer Allgemein Internistischen Abteilung des Klinikums der Universität Regensburg in Zusammenschau mit den publizierten Daten anderer Studien kritisch diskutiert werden.

4.1. Prävalenz der Hyperthyreose

In der Literatur beträgt die Prävalenz der Hyperthyreose (TSH < 0,1 mU/l) zwischen 1,3% (subklinisch: 0,7%, manifest: 0,5%) in einer amerikanischen Studie (Hollowell, Staehling et al. 2002) und 2,2% (subklinisch: 1,8%, manifest: 0,4%) in einer deutschen Studie (Völzke, Ludemann et al. 2003), wobei in beiden Studien ein Anstieg im Alter beschrieben wird. Sowohl Gussekloo als auch Benseñor untersuchten ältere Menschen auf Schilddrüsenfunktionsstörungen. Die Prävalenz der manifesten Hyperthyreose lag bei Gussekloo bei 0,3%, bei Benseñor bei 0,7% und die der subklinischen Hyperthyreose bei Gussekloo bei 2,9%, bei Benseñor bei 2,4% (Gussekloo, van Exel et al. 2004; Benseñor, Goulart et al. 2011).

In der hier vorliegenden Auswertung fand sich in der stationären Abteilung der Nuklearmedizin der Universität Regensburg bei Patienten über 60 Jahre eine vergleichbare Prävalenz, nämlich 2,5%. Die subklinische Hyperthyreose kam mit 2,1% wie in den oben genannten Studien häufiger vor als die manifeste Hyperthyreose mit 0,4%. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, muss beachtet werden, dass Hollowell und Völzke nicht nur Patienten über 60 Jahre untersuchten und der benutzte TSH-Cutoff bei 0,1 mU/l lag. Die Nuklearmedizin setzte ihren TSH-Referenzbereich zwischen 0,17- 4,05 mU/l an. Der Cutoff ist somit annähernd vergleichbar, während in der Studie von Gussekloo der TSH-Referenzwert bei 0,3 mU/l und der von Benseñor bei 0,45 mU/l lag. Unter dieser Betrachtung können diese Studien nur unzureichend mit den Daten aus der Spezialabteilung in Regensburg verglichen werden. Zusätzlich muss auch die Jodversorgung der untersuchten Populationen in Betracht gezogen werden. Während die USA als ein Gebiet mit guter Jodversorgung gilt, ist Deutschland immer noch ein Jodmangelgebiet (BfR 2004). Die Prävalenz der Hyperthyreose in der Nuklearmedizin ähnelt eher den Zahlen, die aus einem Gebiet mit guter Jodversorgung (Hollowell, Staehling et al. 2002) oder grenzwertigem Jodmangel (Knudsen, Jorgensen et al. 1999) stammen.

In der Allgemein Internistischen Abteilung lag die Prävalenz der Hyperthyreose mit 3,7% für die subklinische Form und 1,0% für die manifeste Form höher, als in der oben be-

schriebenen Literatur und auch in der Spezialabteilung. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse der Studie von Iglesias, der ein Patientenkollektiv einer geriatrischen Station (Patientenalter ≥ 60 Jahre) unabhängig von der Aufnahmediagnose auf Schilddrüsenfunktionsstörungen untersuchte, so kann man eine Kongruenz zu den ausgewerteten Daten der Allgemein Internistischen Abteilung feststellen. Die Prävalenz der Hyperthyreose insgesamt war mit 4,7% identisch zu der der Allgemein Internistischen Abteilung. Bei Iglesias war jedoch der Anteil der subklinischen Form mit 2,2% etwas niedriger und der der manifesten Form mit 2,5% etwas höher (Iglesias, Munoz et al. 2009). Die Cutoff-Bereiche des TSH-Wertes sind in der hier vorliegenden Arbeit (TSH-Referenzbereich: 0,55- 4,78 mU/l) und in der von Iglesias (TSH-Referenzbereich: 0,4- 5,0 mU/l) nahezu identisch und gewährleisten damit die Vergleichbarkeit der beiden Studien. Bezieht man sich nochmal auf Gussekloo und Benseñor, die ebenfalls ältere Patienten untersuchten, jedoch eine niedrigere Prävalenz der Hyperthyreose konstatierten, so könnte es sein, dass die Multimorbidität bzw. die hohe Anzahl der Begleiterkrankungen (die sowohl im Patientenkollektiv von Iglesias und der Allgemein Internistischen Abteilung der Uniklinik Regensburg vorliegt) ein wichtiger Einflussfaktor auf die Berechnung der Prävalenz sein könnte. Ob eine Kausalität zwischen Prävalenz und Begleiterkrankung bzw. Multimorbidität besteht, oder ob durch Letztgenanntes die Diagnose Hyperthyreose bei älteren Patienten in den Hintergrund rückt und somit nicht dokumentiert wird, kann nicht geklärt werden.

4.2. Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen

Zahlreiche Veröffentlichungen haben bestätigt, dass ältere Frauen häufiger an einer Hyperthyreose erkranken als ältere Männer (Diez 2003; Peeters 2008). Diese Angaben entsprechen auch der Geschlechterverteilung des untersuchten Patientenkollektivs in der Spezialabteilung. Der Anteil der Frauen war hier 70,1% und der der Männer 29,9%. In der Allgemein Internistischen Abteilung ist das Verhältnis Männer zu Frauen 50% zu 50% und weicht somit von den in der Literatur beschriebenen Daten ab.

Die Häufigkeit einer Struma bei älteren Menschen wird von Trivalle mit 50% signifikant seltener beschrieben als bei Jüngeren (94%) (Trivalle, Doucet et al. 1996). Diese Zahl kann durch die hier vorliegende Auswertung der Spezialabteilung bestätigt werden (54%). Es liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen Struma und Abteilung vor. In der Allgemein Internistischen Abteilung waren es lediglich 27,4%, die eine Struma aufwiesen. Eine Studie aus Spanien, deren Patientenkollektiv 331 über 55-jährige mit einer Hyperthyreose aus einer Endokrinologischen Abteilung umfasste, beschrieb als Ursache für die

Hyperthyreosen die multinoduläre Struma mit 43,1%, den Morbus Basedow mit 21,4% und das toxische Adenom mit 11,8%. Bei 3,8% war die Ursache unbekannt (Diez 2003). Iglesias untersuchte eine ähnliche Population, jedoch nicht aus einer Endokrinologischen, sondern aus einer Geriatriischen Abteilung. Das Verteilungsmuster der Ätiologien der Hyperthyreose war hier wie folgt: Multinoduläre Struma in 23,8%, Morbus Basedow in 9,5%, nicht näher bezeichnet in 66,7% der Fälle (Iglesias, Munoz et al. 2009). Auch in den USA gilt die multinoduläre Struma als die häufigste Ursache einer Hyperthyreose gefolgt vom Morbus Basedow, wobei zuletzt genanntes häufiger in einem Gebiet mit guter Jodversorgung zu finden ist (Laurberg, Pedersen et al. 1991; Rehman, Cope et al. 2005). Insgesamt ist die Verteilung der Schilddrüsenerkrankungen in der Literatur ähnlich, jedoch lassen sich Unterschiede zwischen der Endokrinologischen und der Geriatriischen Abteilung vermerken, die sich auch in dem untersuchten Patientenkollektiven in der Spezialabteilung und der Allgemein Internistischen Abteilung der Universität Regensburg widerspiegeln. Die Ergebnisse der Spezialabteilung sind vergleichbar mit der Studie von Diez, die der Allgemein Internistische Abteilung zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster, wie das von Iglesias.

In Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich zum einen, dass der Anteil der Hyperthyreosen, verursacht durch eine Autonomie, in den beiden Spezialabteilungen übereinstimmend ist, zum anderen kann man feststellen, dass die Anzahl der immunogenen Hyperthyreosen an der Universitätsklinik Regensburg sowohl in der Spezial- als auch in der Allgemein Internistischen Abteilung niedriger ist. Es ist zwar bekannt, dass der Anteil immunogener Hyperthyreosen im Alter seltener ist (Davis and Davis 1974; Laurberg, Pedersen et al. 1991), jedoch weist diese Studie große Abweichung von den Publikationen auf. Damit ergibt sich aus dieser Studie ein wesentlicher Unterschied zur gängigen Literatur, der möglicherweise mit einer anderen Jodversorgung im Studiengebiet zusammenhängen könnte. Weiter kann man feststellen, dass der Anteil der Hyperthyreosen unbekannter Ätiologie in beide Abteilungen der Universität Regensburg höher als in den Vergleichsstudien aus Spanien ist. Vor allem bei der subklinischen Hyperthyreose war die Ursache oft unklar. Von 80 Patienten mit unklarer Ätiologie hatten 67 eine subklinische Hyperthyreose (83,8%). Dieser Anteil sticht in der Allgemein Internistischen Abteilung besonders hervor (85,1%), was kritisch betrachtet mit einer weniger genaueren Untersuchung in dieser Abteilung einhergehen könnte.

4.3. Diagnosestellung

Der Verdacht auf eine Hyperthyreose kann sich durch klinische Symptome oder kardiovaskuläre Erkrankungen ergeben und mittels laborchemischer Untersuchung der Schilddrüsenhormonwerte bestätigen lassen. Dass diese Zeichen vor allem bei älteren Menschen oft fehlen oder schwierig zu deuten sind, wurde schon mehrmals von verschiedenen Autoren beschrieben (Stott, McLellan et al. 1991; Rehman, Cope et al. 2005). Am Beispiel einer Studie aus Spanien kann diese Situation verdeutlicht werden: Hier waren von 21 Fällen einer Hyperthyreose nur zehn - also weniger als 50% - bekannt.

4.3.1. Symptome

Die Entscheidung, Patienten mit einer hyperthyreotischen Stoffwechsellage zu behandeln basiert oft auf der Beurteilung der Symptome, welche bei Älteren häufig nur in milderer Ausprägung oder gar nicht vorliegen (Biondi and Cooper 2008).

Der Vergleich der Symptomatik bei jüngeren und älteren Menschen war Schwerpunkt einiger Arbeitsgruppen. (Davis and Davis 1974; Martin and Deam 1996; Trivalle, Doucet et al. 1996). Trivalle, der 19 hyperthyreose-typische Symptome bei einer hyperthyreoten Patientengruppe (davon 50 jüngere Patienten und 38 ältere Patienten) mit einer euthyreoten Patientengruppe verglich, fand heraus, dass sich nur drei Symptome - Erschöpfung, Gewichtsabnahme und Tachykardie - in mehr als 50% bei älteren Patienten zeigten. Weitere Zeichen wie Hitzeintoleranz (15%), Tremor (42%), Nervosität (30%) und gesteigerter Appetit (5%) traten in der älteren Patientengruppe signifikant seltener auf, als bei jüngeren Patienten. Diese relative Oligosymptomatik wurde von anderen Arbeitsgruppen bestätigt. In dem Patientenkollektiv der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Regensburg wurden die fünf am häufigsten genannten Symptome ausgewertet. Im Vergleich mit den Ergebnissen von Trivalle traten hier alle Symptome, außer die Hitzeintoleranz, seltener auf. Interessant ist, dass etwa die Hälfte der Patienten, bei denen keine Symptome genannt wurden (25 von 47) nur eine subklinische Hyperthyreose hatten. Keines der analysierten Merkmale kam in mehr als 50% vor. Ein Grund für diese Abweichung könnte eine fehlende spezifische Evaluation bei der Anamnese sein. Zwar liegt in dieser Abteilung ein Anamnesebogen mit einer Liste schilddrüsenspezifischer Beschwerden vor, es kann jedoch im Nachhinein nicht geklärt werden, ob bei jedem Patienten die Symptome schematisch mittels Anamnesebogen evaluiert wurden. Im Hinblick auf die Retrospektivität dieser Arbeit zeigt sich hier eine Limitation der genauen Analysemöglichkeit.

Im Gegensatz zur Nuklearmedizin wurde in der Allgemein Internistischen Abteilung und in der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik 1 der Universität Regensburg den Patienten mit einer Hyperthyreose nicht die Frage nach spezifische Symptome gestellt, wie es in der Literatur empfohlen wird (Biondi and Cooper 2008). Auch Rotman et al. wiesen in ihrer retrospektiven Studie, in der hospitalisierte Patienten auf eine Thyreotoxikose untersucht wurden, auf dieses Problem hin (Rotman-Pikielny, Borodin et al. 2008). Im Rahmen einer retrospektiven Studie kann jedoch nicht genau eruiert werden, ob es sich hierbei um eine mangelnde Dokumentation handelt, oder ob die Frage nach spezifischen Symptomen aufgrund anderer, im Vordergrund stehender Diagnosen nicht möglich war.

4.3.2. Schilddrüsenhormonwerte

Einen Goldstandard für die TSH-Bestimmung gibt es aktuell nicht. Unterschiedliche Angriffspunkte der immunometrischen Tests führen dazu, dass die Referenzwerte, insbesondere des TSH, in der Literatur nicht einheitlich sind. Iglesias setzte als Untergrenze für TSH 0,4 mU/l, für fT3 3,9 pmol/l und für fT4 11 pmol/l an (Iglesias, Munoz et al. 2009), während in der SHIP (Study of Health in Pomerania) der untere Referenzwert von TSH bei 0,3 mU/l, von fT3 bei 3,4 pmol/l und von fT4 bei 10 pmol/l lag (Völzke, Ludemann et al. 2003). Noch niedriger war die untere TSH-Grenze in der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), nämlich 0,1 mU/l. Auch an der Universitätsklinik Regensburg kommt es zur Verwendung unterschiedlicher Hormon-Essays, und somit unterschiedlicher Referenzwerte, was im Rahmen der retrospektiven Arbeit einen limitierenden Faktor darstellt. So setzt die Nuklearmedizinische Abteilung die Untergrenze von TSH bei 0,17 mU/l, die von fT3 bei 3,2 pmol/l und die von fT4 bei 11,5 pmol/l an, während in der Allgemein Internistischen Abteilung der Grenzwert für TSH bei 0,55 mU/l, für fT3 bei 3,07 pmol/l und für fT4 bei 10,25 pmol/l lag. Die internationale Diskussion über genaue Referenzwerte spiegelt sich somit sogar am Universitätsklinikum wieder. Eine Übereinstimmung wäre demnach wünschenswert, damit die Vergleichbarkeit gewährleistet und die Zusammenarbeit an einer Klinik erleichtert werden kann.

4.3.3. Multimorbidität bzw. Begleiterkrankungen

Über den Zusammenhang der Hyperthyreose mit einer allgemein erhöhten Mortalität sind sich die Autoren der gängigen Publikationen nicht einig. Bossoni et al. beschreibt die As-

soziation eines niedrigen TSH-Serumwerts mit einer ansteigenden Mortalitätsrate (Bossoni, Cossi et al. 2002), während Völzke et al. diese Aussage widerlegt (Völzke, Schwahn et al. 2007).

Einheitlich bestätigt wurde jedoch, dass sowohl bei einer subklinischen als auch bei einer manifesten Hyperthyreose die kardiovaskuläre Mortalität erhöht ist (Parle, Maisonneuve et al. 2001; Cappola 2007). In einer Langzeitstudie über zwei Jahre, die 40 Patienten (mittleres Alter: 65 Jahre) mit einer subklinischen Hyperthyreose (TSH \leq 0,1 mU/l) bzgl. Vorhofflimmern untersuchte, wiesen 28% der Patienten aus diesem Kollektiv dieses auf. Im Vergleich dazu betrug dieser Anteil in der euthyreoten Kontrollgruppe lediglich 10% (Tenerz, Forberg et al. 1990). Ähnliche Ergebnisse erzielte eine retrospektive Studie (Auer, Scheibner et al. 2001): die Prävalenz von Vorhofflimmern betrug bei Patienten mit Hyperthyreose (TSH $<$ 0,4 mU/l) 26,5% im Vergleich zu 2,3% im euthyreoten Patientenkollektiv. Diese Studienergebnisse werden durch die Auswertung des Patientenkollektivs der Allgemein Internistischen Abteilung bestätigt. Hier wiesen 25 Patienten (23,6%) Vorhofflimmern auf, wovon 20 eine subklinische Hyperthyreose hatten. In nicht allen Fällen (78,3%) wurde ein EKG durchgeführt, allerdings fanden sich weder klinisch noch anamnestisch Hinweise auf ein Vorhofflimmern.

In der Spezialabteilung war nur bei 2,3% der Patienten ein Vorhofflimmern bekannt. Eine zuverlässige Aussage über den Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern könnte durch eine gezielte Fragestellung oder standardisierter Durchführung eines EKGs erreicht werden. Dies war in der Spezialabteilung im Vergleich zur Allgemein Internistischen Abteilung jedoch nicht der Fall.

Neben der Herzbeteiligung berichteten in der Allgemein Internistischen Abteilung 5,7% der Patienten über dementielle Erscheinungen oder eine Demenz. Daten dazu sind in der Literatur jedoch rar. Gulseren et al. erläuterte in seiner Studie einen Zusammenhang zwischen einer Hyperthyreose und Veränderungen kognitiver Funktionen (Gulseren, Gulseren et al. 2006). Vor allem Gedächtnis, räumliches Denken sowie Konzentrations- und Reaktionsvermögen sind bei älteren Patienten mit manifester oder subklinischer Hyperthyreose beeinträchtigt (Begin, Langlois et al. 2008). In beiden Arbeiten wird allerdings auch die Notwendigkeit größerer randomisierter Studien, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen, verdeutlicht. Es lässt sich allerdings nicht ausschließen, dass bei den o.g. Patienten dementielle Erscheinungen durch die Hyperthyreose verstärkt wurden.

Eine weitere mögliche Begleiterkrankung der Hyperthyreose ist die Osteoporose und das damit verbundene erhöhte Frakturrisiko. Während die manifeste Hyperthyreose ein anerkannter Risikofaktor, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, für diese Erkrankung ist (Vestergaard, Rejnmark et al. 2000), so ist der Einfluss der subklinischen Form auf den Knochenstoffwechsel nicht eindeutig bewiesen (Vestergaard, Rejnmark et al. 2000; Bra-

bant 2009). An der Universitätsklinik Regensburg wurde weder in der Spezial- noch in der Allgemein Internistischen Abteilung nicht explizit danach gefragt, obwohl der Anteil der Frauen über 60 Jahre in der Spezialabteilung 70,1% und in der Allgemein Internistischen Abteilung 50% ausmachte.

Insgesamt stellt die Multimorbidität und andere im Vordergrund stehende Diagnosen im Hinblick auf die retrospektive Arbeit eine Limitation dar, da nicht immer detailliert Patienteninformationen vorlagen, die zur exakten Analyse wichtiger Aspekte nötig sind. Eine effektivere und genauere Dokumentation wäre wünschenswert.

4.4. Therapiestrategie

In der hier vorliegenden Arbeit wurden, gemäß der gängigen Literatur (Rehman, Cope et al. 2005), drei Therapiestrategien bevorzugt: die medikamentöse Therapie, die Radiojodtherapie und die operative Sanierung. Limitierend muss bemerkt werden, dass in der Allgemein Internistischen Abteilung bei 43 von 106 Patienten keine spezifische therapeutische Stellungnahme zur Therapiekonsequenz der Diagnose erfolgte. Gründe dafür konnten nicht eruiert werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass gewisse Therapiestrategien nicht in den Arztbriefen erwähnt wurden, obwohl sie präsent waren.

Die Radiojodtherapie war in beiden Abteilungen die definitive Therapie der Wahl bei autonomiebedingter Hyperthyreose, wobei sie in der Spezialabteilung mehr Anwendung fand (40,5% bzw. 4,7%). Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin weisen darauf hin, dass diese Variante bei einer Schilddrüsenautonomie/ Knotenstruma, insbesondere mit einer stoffwechselrelevanter Autonomie, indiziert ist (Dietlein 2007). In der Spezialabteilung wurden also 69,2% der multinodulären Strumae und 73,3% der autonomen Adenome nach dieser Leitlinie therapiert, in der Allgemein Internistischen Abteilung waren es nur 33,3% der multinodulären Strumae und 20% der autonomen Adenome. Die Studie aus Spanien bestätigt dieses Vorgehen. Hier wurde die Radiojodtherapie am häufigsten bei der multinodulären Struma und am zweithäufigsten bei einem autonomen Adenom durchgeführt (Diez 2003).

Die Therapie der ersten Wahl bei der immunogenen Hyperthyreose ist außerhalb der USA die Behandlung mit einem Thyreostatikum für zwölf bis 18 Monate, vorzugsweise mit Carbimazol oder Thiamazol, um eine Wiederherstellung der Euthyreose zu erreichen (Kharlip and Cooper 2009). The Royal College of Physicians UK empfahl unter anderem eine Kombination aus einem „kurzzeit“ Thyreostatikum mit einer darauf folgenden Radiojodtherapie, während The American Association Clinical Endocrinologists (AAACE) konstatierte, dass die Radiojodtherapie die erste Wahl bei einem Morbus Basedow sei (Arbelle and

Porath 1999). Am Universitätsklinikum Regensburg wurde dieses Krankheitsbild in der Mehrzahl der Fälle mittels definitiver Radiojodtherapie versorgt. Informationen über die Begründung dieser Therapiewahl (zum Beispiel Z.n. Rezidiv oder hohes Rezidivrisiko) lagen bei der Datenerhebung nicht vor.

Die operative Sanierung, nach Lehrmeinungen indiziert bei einer großen Struma mit Kompressionssyndrom (Dietlein 2007), wurde in beiden Abteilungen nur in wenigen Fällen durchgeführt. Bei Diez, dessen Patientenkollektiv einer Endokrinologischen Abteilung entstammte, fand diese Strategie ebenfalls selten Anwendung (Diez 2003). Grund dafür könnte sein, dass die individuelle Situation geriatrischer Patienten (Palliation, Begleiterkrankungen) öfter zur Inoperabilität führt.

Thyreostatika kamen, im Gegensatz zur Literatur (Diez 2003), häufiger bei autonomen Adenomen, als bei der immunogenen Hyperthyreose zum Einsatz: zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden in der Allgemein Internistische Abteilung 80% und in der Spezialabteilung 20% der autonomen Adenome auf diese Weise behandelt. Auch die Schilddrüsenfunktionsstörungen unklarer Ätiologie therapierten beide Abteilungen derartig. Eine szintigraphische und sonographische Abklärung zum Ausschluss eines autonomen Adenoms oder einer multinodulären Struma, sowie die serologische Verlaufskontrolle der Schilddrüsenhormonwerte, wie es auch von der National Academy of Biochemistry empfohlen wird (Demers and Spencer 2003), wurde auch hier angeordnet. Möglicherweise ist eine Verlaufskontrolle öfter empfohlen, jedoch nicht dokumentiert worden. Retrospektiv kann das leider nicht analysiert werden.

Kritisch betrachtet werden muss der hohe Anteil der Patienten in der Allgemein Internistischen Abteilung, bei denen nach der Diagnosestellung Hyperthyreose keine spezifische therapeutische Stellungnahme erfolgte (43 von 106 Patienten). Von den 43 Patienten wiesen 40 eine subklinische Hyperthyreose auf, bei 42 der Patienten war die Ätiologie unklar. Diese Situation spiegelt die Problematik wieder, dass es vor allem für die subklinische Hyperthyreose keine allgemein gültige Therapieempfehlung gibt. Der hohe Anteil der multimorbiden Patienten, ein oft nur gering erniedrigter TSH-Wert und das Fehlen spezifischer Symptome, wie es im Patientenkollektiv der Allgemein Internistischen Abteilung vorzufinden war, ließen weitere Diagnostik- oder Therapiestrategien in den Hintergrund rücken. Doch die negativen Effekte der subklinischen Hyperthyreose sind aus Publikationen bekannt.

Surks et al. beschrieb in einem Review, in dem die aktuelle Datenlage in der Literatur zu diesem Thema diskutiert wurde, dass die Gefahren der subklinischen Hyperthyreose, wie das Fortschreiten zur manifesten Form, das Vorhofflimmern und die verminderte Knochendichte, für einen TSH-Wert $< 0,1$ mU/l gesichert sind, für den Grenzbereich zwischen $0,1$ bis $0,45$ mU/l allerdings nur ein Zusammenhang hinsichtlich kardialer Ereignisse mit

Ausnahme von Vorhofflimmern und Herzfunktionsstörung besteht (Surks, Ortiz et al. 2004).

In der Arbeit von Col et al. wurde von einem Expertengremium, das sich aus Endokrinologen, sowie Experten für Kardiologie, Epidemiologie, Biostatistik, evidenzbasierter Medizin, Gesundheitsservice, Allgemeiner Innerer Medizin und Ernährungswissenschaft zusammensetzte Entscheidungsschemata für und gegen eine Therapie erarbeitet. Demnach sollte bei einer subklinischen Hyperthyreose eindeutiger Ausprägung ($TSH < 0,1 \text{ mU/l}$) eine Abklärung der Ätiologie, nach Ausschluss extrathyroidaler Ursachen, erfolgen. Eine Therapie ist dann indiziert, falls erkennbare Gründe für diese Schilddrüsenfunktionsstörung (z.B. Knotenstruma mit Autonomie, subklinischer Morbus Basedow, andere Autoimmunerkrankungen) oder Risikofaktoren vorliegen, die mit dieser Erkrankung assoziiert sind (z.B. Herzerkrankung, Vorhofflimmern, Osteoporose). Vor allem bei Herzrhythmusstörungen, verminderter Knochendichte, Patienten mit Hyperthyreose spezifischen Symptomen und - für die hier vorliegende Auswertung von besonderer Bedeutung - bei Personen über 60 Jahre ist eine Therapie zu erwägen. Keine Daten zur Effektivität einer prophylaktischen Therapie liegen nach Ansicht des Gremiums im Grenzbereich zwischen $0,1\text{-}0,45 \text{ mU/l}$ vor. Hier ist, im Gegensatz zur eindeutigen Ausprägung der subklinischen Hyperthyreose, eine aktive Therapie nicht eindeutig indiziert, sondern lediglich diskutabel. Eine abwartende Haltung oder eine Behandlung soll hier in Übereinstimmung mit dem aufgeklärten Patienten erfolgen (Col, Surks et al. 2004).

In der Allgemein Internistischen Abteilung war bei 43 Patienten retrospektiv- d.h. nur schriftlich dokumentierte Empfehlungen sind in die Datenerfassung eingegangen- lediglich die abwartende Haltung zu erkennen, ohne dass eine serologische Schilddrüsenhormon-Kontrolle im Abstand von zwei, vier und sechs Monaten durchgeführt wurde (Biondi and Cooper 2008). Es muss jedoch bedacht werden, dass die geriatrisch internistische Behandlung in der gegenseitigen Abwägung von Krankheitsfolgen vor dem Hintergrund einer komplexen Krankheitsinteraktion bei Multimorbidität besteht. Dies betrifft Patienten über 70 Jahre und im besonderen Maße Patienten über 80 Jahre mit geriatrietypischer Multimorbidität (dggeriatrie.de 2007).

Bei 9,2% der Patienten der Spezialabteilung und bei 6,6% der Allgemein Internistischen Abteilung erfolgte eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen. Dieses Vorgehen ist am ehesten als iatrogenes Problem zu sehen und zeigt die Folge einer Übertherapie bzw. die Schwierigkeit der medikamentösen Installation von exogenen Schilddrüsenhormonen bei Hypothyreose.

5. Zusammenfassung

Zielsetzung dieser Arbeit war es zu eruieren, welche Diagnostik- und Therapiestrategien hinsichtlich der Hyperthyreose bei älteren Patienten in einer Spezialabteilung und einer Allgemein Internistischen Abteilungen am Universitätsklinikum Regensburg gewählt werden. Im Hinblick auf fehlende eindeutige Therapierichtlinien der Fachgesellschaften wurden beide Abteilungen auf Prävalenz, Diagnosestellung und Therapiestrategie untersucht und miteinander verglichen.

Es zeigte sich, dass die Prävalenz der Hyperthyreose bei Patienten über 60 Jahre in der Allgemein Internistischen Abteilung 4,7% betrug (subklinisch: 3,7%, manifest: 1,0%), währenddessen die Spezialabteilung eine niedrigere Prävalenz aufwies (insgesamt: 2,5%, davon subklinisch: 2,1% und manifest: 0,1%).

Hinsichtlich der Verteilung der Schilddrüsenerkrankung konnte festgestellt werden, dass in der Spezialabteilung 78,8% der Patienten, in der Allgemein Internistischen Abteilung 76,6% subklinisch hyperthyreot waren. Der häufigste Grund einer Hyperthyreose war in der Spezialabteilung die Autonomie, eine immunogene Hyperthyreose lag- ebenso wie in der Allgemein Internistischen Abteilung- nur in wenigen Fällen vor. Bei 80 Patienten (85,1%) in der Allgemein Internistischen Abteilung war die Ätiologie nicht bekannt; davon waren 67 subklinisch hyperthyreot.

Zur Bestätigung der Diagnose wurden in der Spezialabteilung explizit klinische Symptome erfragt. Dies wurde in der Allgemein Internistischen Abteilung nicht durchgeführt oder nicht dokumentiert, was retrospektiv nicht eruierbar ist. Hier erhielten zum Ausschluss von Komplikationen einer Hyperthyreose und hinsichtlich der vorliegenden Multimorbidität 78,3% der Patienten ein EKG, das in 23,6% der Fälle ein Vorhofflimmern zeigte. Die Beurteilung des Herzrhythmus mittels EKG wurde in der Spezialabteilung nicht durchgeführt.

Im Hinblick auf die Therapiestrategie muss der hohe Anteil der Patienten in der Allgemein Internistischen Abteilung, bei denen keine spezifische therapeutische Stellungnahme vorlag (43 von 106 Patienten), kritisch betrachtet werden. Von den 43 Patienten wiesen 40 eine subklinische Hyperthyreose auf, bei 42 Patienten war die Ätiologie unklar. Die immunogen bedingte Hyperthyreose wurde am Universitätsklinikum Regensburg mittels der Radiojodtherapie, und somit gemäß der American Association Clinical Endocrinologists (AACE) versorgt. Die Multinoduläre Struma wurde in der Spezialabteilung meistens mit der Radiojodtherapie behandelt (69,2%) oder operativ entfernt (7,7%). Patienten mit autonomem Adenom erhielten eine Radiojodtherapie (73,3%). Dieses wurde in der Allgemein Internistischen Abteilung v.a. thyreostatisch behandelt (80%). Außerdem konnte gezeigt

werden, dass in der Allgemein Internistischen Abteilung den Patienten mit einer subklinischen Hyperthyreose unbekannter Ätiologie v.a. die Nuklearmedizinische Abklärung vorgeschlagen wurde.

6. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| ABBILDUNG 1 – BEVÖLKERUNG NACH ALTERSGRUPPEN 2008, EIGENE DARSTELLUNG, QUELLE (STATISTISCHES BUNDESAMT 2009)..... | 2 |
| ABBILDUNG 2 - BEVÖLKERUNGSPYRAMIDE 2008, QUELLE (STATISTISCHES BUNDESAMT 2009)2 | |
| ABBILDUNG 3 - BEVÖLKERUNG NACH ALTERSGRUPPEN 2060, EIGENE DARSTELLUNG, QUELLE (STATISTISCHES BUNDESAMT 2009)..... | 3 |
| ABBILDUNG 4 - BEVÖLKERUNGSPYRAMIDE 2060, QUELLE (STATISTISCHES BUNDESAMT 2009)3 | |
| ABBILDUNG 5- HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSE-SCHILDDRÜSE-REGELKREIS, EIGENE DARSTELLUNG, QUELLE (SCHMIDT, THEWS 1997)..... | 4 |
| ABBILDUNG 6 - PRÄVALENZ DER SCHILDDRÜSENFUNKTIONSTÖRUNG IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER, QUELLE (HOLLOWELL, STAEHLING ET AL. 2002)..... | 6 |
| ABBILDUNG 7 - PRÄVALENZ VON ERHÖHTEM UND ERNIEDRIGTEM TSH VON ALTEN MENSCHEN IN ABHÄNGIGKEIT MIT IHRER JODVERSORGUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 8 |
| ABBILDUNG 8 - EINFLUSS DES ALTERS AUF DIE HÄUFIGKEIT DES AUFTRETENS VON SYMPTOMEN BEI HYPERTHYREOSE, QUELLE (TRIVALLE, DOUCET ET AL. 1996) | 10 |
| ABBILDUNG 9 - ANSTIEG DER MORTALITÄT JEDLICHER URSACHE NACH DER DIAGNOSE DER SUBKLINISCHEN HYPERTHYREOSE, QUELLE (HAENTJENS, VAN MEERHAEGHE ET AL. 2008) | 12 |
| ABBILDUNG 10 - GESCHLECHTERVERTEILUNG DER SPEZIALABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 18 |
| ABBILDUNG 11 - DURCHSCHNITTSALTER DER SPEZIALABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 19 |
| ABBILDUNG 12 - ALTERSVERTEILUNG - GESAMT DER SPEZIALABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 19 |
| ABBILDUNG 13 - ALTERSVERTEILUNG NACH GESCHLECHT DER SPEZIALABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 20 |
| ABBILDUNG 14 - GESCHLECHTERVERTEILUNG DER ALLGEMEIN INTERNISTISCHEN ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG..... | 20 |
| ABBILDUNG 15 - DURCHSCHNITTSALTER DER ALLGEMEIN INTERNISTISCHEN ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG..... | 21 |
| ABBILDUNG 16 - ALTERSVERTEILUNG- GESAMT DER ALLGEMEIN INTERNISTISCHEN ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG..... | 21 |
| ABBILDUNG 17 - ALTERSVERTEILUNG NACH GESCHLECHT DER ALLGEMEIN INTERNISTISCHEN ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 22 |
| ABBILDUNG 18 - VERTEILUNG DER SD-ERKRANKUNGEN, SPEZIALABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 23 |

| | |
|---|----|
| ABBILDUNG 19 - VERTEILUNG DER SD-ERKRANKUNGEN, ALLGEMEIN INTERNISTISCHE ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 24 |
| ABBILDUNG 20 - HÄUFIGKEIT DES AUFTRETENS VERSCHIEDENER SYMPTOME | 25 |
| ABBILDUNG 21 - THERAPIE BEI MANIFESTER HYPERTHYREOSE MIT STRUMA, NUKLEARMEDIZIN, EIGENE DARSTELLUNG..... | 28 |
| ABBILDUNG 22 - THERAPIE BEI MANIFESTER HYPERTHYREOSE OHNE STRUMA ,NUKLEARMEDIZIN, EIGENE DARSTELLUNG | 28 |
| ABBILDUNG 23 - THERAPIE BEI SUBKLINISCHER HYPERTHYREOSE MIT STRUMA, NUKLEARMEDIZIN, EIGENE DARSTELLUNG | 29 |
| ABBILDUNG 24 - BEI SUBKLINISCHER HYPERTHYREOSE OHNE STRUMA, NUKLEARMEDIZIN, EIGENE DARSTELLUNG..... | 29 |
| ABBILDUNG 25 - THERAPIE BEI EUTHYREOSE MIT STRUMA, NUKLEARMEDIZIN, EIGENE DARSTELLUNG | 30 |
| ABBILDUNG 26 - THERAPIE BEI MANIFESTER HYPERTHYREOSE MIT STRUMA, ALLGEMEIN INTERNISTISCHE ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 31 |
| ABBILDUNG 27 - THERAPIE BEI MANIFESTER HYPERTHYREOSE OHNE STRUMA, ALLGEMEIN INTERNISTISCHE ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 32 |
| ABBILDUNG 28 - THERAPIE BEI SUBKLINISCHER HYPERTHYREOSE MIT STRUMA, ALLGEMEIN INTERNISTISCHE ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 33 |
| ABBILDUNG 29 - THERAPIE BEI SUBKLINISCHER HYPERTHYREOSE OHNE STRUMA, ALLGEMEIN INTERNISTISCHE ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 33 |
| ABBILDUNG 30 - THERAPIE BEI EUTHYREOSE MIT STRUMA, ALLGEMEIN INTERNISTISCHE ABTEILUNG, EIGENE DARSTELLUNG | 34 |

7. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| TABELLE 1 - ZUSAMMENFASSUNGEN PROMULGIERTER RICHTLINIEN VERSCHIEDENER ORGANISATIONEN, EIGENE DARSTELLUNG, QUELLE (COOPER 2007) | 13 |
| TABELLE 2- REFERENZ- UND MESSBEREICH VON TSH, FT3 UND FT4, EIGENE DARSTELLUNG | 16 |
| TABELLE 3 - SCHILDDRÜSENHORMONWERTE DER SPEZIALABTEILUNG- ÜBERSICHT, EIGENE DARSTELLUNG | 26 |
| TABELLE 4 - SCHILDDRÜSENHORMONWERTE DER ALLGEMEIN INTERNISTISCHEN ABTEILUNG- ÜBERSICHT, EIGENE DARSTELLUNG..... | 27 |
| TABELLE 5 – ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN ABTEILUNG UND DEM VORHANDENSEIN EINER STRUMA, EIGENE DARSTELLUNG..... | 35 |
| TABELLE 6 – ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN DER ABTEILUNG UND DEM VORHANDENSEIN EINER HYPERTHYREOSE, EIGENE DARSTELLUNG..... | 35 |
| TABELLE 7 - ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN DER ABTEILUNG UND DER ÄTIOLOGIE DER HYPERTHYREOSE, EIGENE DARSTELLUNG..... | 36 |
| TABELLE 8 - GEGENÜBERSTELLUNG DER THERAPIESTRATEGIEN, EIGENE DARSTELLUNG | 38 |
| TABELLE 9 - THERAPIESTRATEGIE DER ABTEILUNGEN IM BEZUG AUF DIE ÄTIOLOGIE DER HYPERTHYREOSE (IN DIESER TABELLE SIND NUR DIE DREI HÄUFIGSTEN THERAPIEOPTIONEN AUFGEFÜHRT)..... | 39 |
| TABELLE 10 - ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN ABTEILUNG UND GEWÄHLTER BEHANDLUNGSOPTION, EIGENE DARSTELLUNG..... | 40 |

8. Literaturverzeichnis

- Abdulrahman, R. M., V. Delgado, et al. (2010). "Abnormal cardiac contractility in long-term exogenous subclinical hyperthyroid patients as demonstrated by two-dimensional echocardiography speckle tracking imaging." *Eur J Endocrinol* 163(3): 435-41.
- Arbelle, J. E. and A. Porath (1999). "Practice guidelines for the detection and management of thyroid dysfunction. A comparative review of the recommendations." *Clin Endocrinol (Oxf)* 51(1): 11-8.
- Auer, J., P. Scheibner, et al. (2001). "Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation." *Am Heart J* 142(5): 838-42.
- Batrinou, M. L. (2006). "The problem of exogenous subclinical hyperthyroidism." *Hormones (Athens)* 5(2): 119-25.
- Begin, M. E., M. F. Langlois, et al. (2008). "Thyroid Function and Cognition during Aging." *Curr Gerontol Geriatr Res*: 474868.
- Benseñor, I. M., A. C. Goulart, et al. (2011). "Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study." *Cad Saude Publica* 27(1): 155-61.
- BfR. (2004). "Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe in Deutschland."
- Biondi, B. and D. S. Cooper (2008). "The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction." *Endocr Rev* 29(1): 76-131.
- Bossoni, S., S. Cossi, et al. (2002). "Low T3 syndrome and outcome in elderly hospitalized geriatric patients." *J Endocrinol Invest* 25(10 Suppl): 73-4.
- Bossoni, S., S. Cossi, et al. (2002). "The negative role of subclinical thyrotoxicosis on the outcome of hospitalized geriatric patients." *J Endocrinol Invest* 25(10 Suppl): 64-5.
- Brabant, G. (2009). "[New normal ranges for TSH: when to treat?]." *Dtsch Med Wochenschr* 134(49): 2510-3.
- Canaris, G. J., N. R. Manowitz, et al. (2000). "The Colorado thyroid disease prevalence study." *Arch Intern Med* 160(4): 526-34.
- Cappola, A. R. (2007). "Subclinical thyroid dysfunction and the heart." *J Clin Endocrinol Metab* 92(9): 3404-5.
- Carle, A., I. B. Pedersen, et al. "Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark - a population-based study." *Eur J Endocrinol*.
- Col, N. F., M. I. Surks, et al. (2004). "Subclinical thyroid disease: clinical applications." *JAMA* 291(2): 239-43.

- Cooper, D. S. (2007). "Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism." *J Clin Endocrinol Metab* 92(1): 3-9.
- Davis, P. J. and F. B. Davis (1974). "Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years. Clinical features in 85 patients." *Medicine (Baltimore)* 53(3): 161-81.
- Deetjen, P., Speckmann, E., Heschler, J. (2004). *Physiologie*. München, Elsevier GmbH.
- Demers, L. M. and C. A. Spencer (2003). "Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease." *Clin Endocrinol (Oxf)* 58(2): 138-40.
- dggeriatrie.de. (2007).
- Dietlein, M. D., J. Grünwald, F. Leisner, B. Moser, E. Reiners, Chr. Schicha, H. Schneider, P. Schober, O. (2007). *Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4)*. Göttingen, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. .
- Diez, J. J. (2003). "Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management." *Gerontology* 49(5): 316-23.
- Diez, J. J., I. Molina, et al. (2003). "Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111(8): 480-5.
- Flynn, R. W., S. R. Bonellie, et al. (2010). "Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy." *J Clin Endocrinol Metab* 95(1): 186-93.
- Geißler, R. (2002). *Die Sozialstruktur Deutschlands. Die gesellschaftliche Entwicklung vor und nach der Vereinigung*. Wiesbaden, West- deutscher Verlag. 3. grundlegend überarbeitete Ausgabe.
- Goichot, B., J. L. Schlienger, et al. (1994). "Thyroid hormone status and nutrient intake in the free-living elderly. Interest of reverse triiodothyronine assessment." *Eur J Endocrinol* 130(3): 244-52.
- Gregerman, R. I., G. W. Gaffney, et al. (1962). "Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age." *J Clin Invest* 41: 2065-74.
- Gulseren, S., L. Gulseren, et al. (2006). "Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction." *Arch Med Res* 37(1): 133-9.
- Gussekloo, J., E. van Exel, et al. (2004). "Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age." *JAMA* 292(21): 2591-9.

- Gussekloo, J., E. van Exel, et al. (2006). "[Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study']." *Ned Tijdschr Geneeskd* 150(2): 90-6.
- Habra, M. and N. J. Sarlis (2005). "Thyroid and Aging." *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 6(2): 145-154.
- Haentjens, P., A. Van Meerhaeghe, et al. (2008). "Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies." *Eur J Endocrinol* 159(3): 329-41.
- Herrmann, J., E. Heinen, et al. (1981). "Thyroid function and thyroid hormone metabolism in elderly people. Low T3-syndrome in old age?" *Klin Wochenschr* 59(7): 315-23.
- Hollowell, J. G., N. W. Staehling, et al. (2002). "Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)." *J Clin Endocrinol Metab* 87(2): 489-99.
- Iglesias, P., A. Munoz, et al. (2009). "Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology and clinical outcome." *Clin Endocrinol (Oxf)* 70(6): 961-7.
- Iovino, M., L. Steardo, et al. (1991). "Impaired sensitivity of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis to the suppressant effect of dexamethasone in elderly subjects." *Psychopharmacology (Berl)* 105(4): 481-4.
- Kharlip, J. and D. S. Cooper (2009). "Recent developments in hyperthyroidism." *Lancet* 373(9679): 1930-2.
- Knudsen, N., T. Jorgensen, et al. (1999). "The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency." *Clin Endocrinol (Oxf)* 51(3): 361-7.
- Konig, B., H. Kohn, et al. (1990). "[Incidence of thyroid autonomy in advanced age]." *Acta Med Austriaca* 17 Suppl 1: 69-70.
- Laurberg, P., K. M. Pedersen, et al. (1991). "High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland." *J Intern Med* 229(5): 415-20.
- Lewis, G. F., C. A. Alessi, et al. (1991). "Low serum free thyroxine index in ambulating elderly is due to a resetting of the threshold of thyrotropin feedback suppression." *J Clin Endocrinol Metab* 73(4): 843-9.
- Livingston, E. H., J. M. Hershman, et al. (1987). "Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid tests in older hospitalized and ambulatory persons." *J Am Geriatr Soc* 35(2): 109-14.

- Mariotti, S., G. Barbesino, et al. (1993). "Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians." *J Clin Endocrinol Metab* 77(5): 1130-4.
- Mariotti, S., C. Franceschi, et al. (1995). "The aging thyroid." *Endocr Rev* 16(6): 686-715.
- Martin, F. I. and D. R. Deam (1996). "Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients. Clinical features and treatment outcomes." *Med J Aust* 164(4): 200-3.
- Monzani, F., P. Del Guerra, et al. (1996). "Age-related modifications in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis." *Horm Res* 46(3): 107-12.
- Papi, G., E. N. Pearce, et al. (2005). "A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only." *Am J Med* 118(4): 349-61.
- Parle, J. V., P. Maisonneuve, et al. (2001). "Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study." *Lancet* 358(9285): 861-5.
- Peeters, R. P. (2008). "Thyroid hormones and aging." *Hormones (Athens)* 7(1): 28-35.
- Pimentel, L. and K. N. Hansen (2005). "Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review." *J Emerg Med* 28(2): 201-9.
- Rehman, S. U., D. W. Cope, et al. (2005). "Thyroid disorders in elderly patients." *South Med J* 98(5): 543-9.
- Rotman-Pikielny, P., O. Borodin, et al. (2008). "Newly diagnosed thyrotoxicosis in hospitalized patients: clinical characteristics." *Qjm* 101(11): 871-4.
- Sawin, C. T., W. P. Castelli, et al. (1985). "The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study." *Arch Intern Med* 145(8): 1386-8.
- Sawin, C. T., A. Geller, et al. (1991). "Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism." *Arch Intern Med* 151(1): 165-8.
- Schmidt, R. F., G. Thews (1997). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Springer- Verlag. 27. Auflage.
- Seybt, M. W., S. Khichi, et al. (2009). "Geriatric thyroidectomy: safety of thyroid surgery in an aging population." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135(10): 1041-4.
- Smit, J. W., C. F. Eustatia-Rutten, et al. (2005). "Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study." *J Clin Endocrinol Metab* 90(11): 6041-7.
- Soejono, C. H. (2005). "Geripause and its clinical implications." *Acta Med Indones* 37(3): 163-9.

- Statistisches Bundesamt (2009). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt Wiesbaden.
- Statistisches Bundesamt (2012). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bonn, Statistisches Bundesamt Bonn: www.gbe-bund.de.
- Stott, D. J., A. R. McLellan, et al. (1991). "Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism." *Q J Med* 78(285): 77-84.
- Surks, M. I., E. Ortiz, et al. (2004). "Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management." *JAMA* 291(2): 228-38.
- Tenerz, A., R. Forberg, et al. (1990). "Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis?" *J Intern Med* 228(3): 229-33.
- Trivalle, C., J. Doucet, et al. (1996). "Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients." *J Am Geriatr Soc* 44(1): 50-3.
- Tunbridge, W. M., D. C. Evered, et al. (1977). "The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey." *Clin Endocrinol (Oxf)* 7(6): 481-93.
- van Coevorden, A., E. Laurent, et al. (1989). "Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men." *J Clin Endocrinol Metab* 69(1): 177-85.
- Vanderpump, M. P., W. M. Tunbridge, et al. (1995). "The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey." *Clin Endocrinol (Oxf)* 43(1): 55-68.
- Vestergaard, P., L. Rejnmark, et al. (2000). "Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism." *Thyroid* 10(4): 341-8.
- Völzke, H., J. Ludemann, et al. (2003). "The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area." *Thyroid* 13(8): 803-10.
- Völzke, H., C. Schwahn, et al. (2007). "Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship?" *J Clin Endocrinol Metab* 92(7): 2421-9.
- Vosberg, H., H. Wagner, et al. (1976). "[Age-dependent changes of hypophysis-thyroid - regulation (author's transl)]." *Aktuelle Gerontol* 6(6): 279-84.
- Weissel, M. (2003). "Legal augmentation of iodine content in table salt from 10 to 20 mg KI/kg: documented effects a decade later." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111(4): 187-90.
- Weissel, M. (2007). "Schilddrüsenfunktion und -dysfunktion im Alter / Thyroid function and dysfunction in the elderly." *LaboratoriumsMedizin* 31(1): 15-20.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Christoph Eilles möchte ich dafür danken, dass ich in seiner Abteilung diese Arbeit anfertigen durfte.

Besonderen Dank gilt Herrn PD Dr. med. Jörg Marienhagen für die Überlassung des Themas und seiner persönlichen Unterstützung bei der Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. Cornelius Bollheimer danke ich herzlich für sein wissenschaftliches Engagement bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. med. Katharina Rockmann für die konstruktive Kritik und Verbesserungsvorschlägen bedanken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die durch ihre großartige Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Person) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 26.02.2013

Pia Theresa Kellermann