

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Mödder

**Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation bei M. Basedow durch
farbkodierte Duplexsonographie:
Möglichkeiten zur Diagnose, Verlaufskontrolle und prognostischen Ein-
schätzung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Andreas Semir Saleh

2000

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung in die Problemstellung	1
1.2	M. Basedow	3
1.2.1	Pathogenese	3
1.2.2	Symptome	3
1.2.3	Diagnose	4
	1.2.3.1 In – vitro - Diagnostik	4
	1.2.3.2 In – vivo – Diagnostik	5
1.2.4	Therapie und Verlauf	5
1.3	Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)	8
1.3.1	Doppler-Effekt.....	8
1.3.2	Doppler-Frequenz-Spektrum	9
1.3.3	Color – Flow - Mapping (CFM).....	10
1.3.4	Farb – und Spektralartefakte	11
	1.3.4.1 Spektralartefakt durch Gefäßwandbewegung	11
	1.3.4.2 Farbartefakt durch Pulsation der A. carotis communis.....	12
	1.3.4.3 Abschattungsartefakt.....	12
1.3.5	Farbkodierte Duplexsonographie der Schilddrüse	13
1.4	Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation	13
1.4.1	Color – Flow – Mapping (CFM)	13
	1.4.1.1 Einflußfaktoren auf die Farbdarstellung.....	13
	1.4.1.2 Quantitative Auswertung der CFMs.....	14
1.4.2	Duplex - Sonographie der Schilddrüsenarterien.....	15
1.4.3	Nicht – sonographische Methoden.....	17
	1.4.3.1 Elektromagnetische Flowmetrie	17
	1.4.3.2 Funktionsszintigraphie	17
	1.4.3.3 Angiographie	18
1.5	Schilddrüsenvaskularisation bei M. Basedow	19
1.5.1	Vaskularisation im Vergleich zu anderen Schilddrüsenerkrankungen	19
1.5.2	Vaskularisation im Verlauf des M. Basedow	21
1.6	Fragestellungen und Hypothesen	22
2	Methode	24
2.1	Sonographische Untersuchungstechnik.....	24
2.1.1	Allgemeiner Untersuchungsablauf	24
2.1.2	Gerätetechnische Merkmale	24
2.1.3	Schilddrüsen-Volumetrie.....	26
2.1.4	Klassifikation der Schilddrüsenechogenität.....	27
2.1.5	Bestimmung der Color-Pixel-Density	27
2.1.6	Bestimmung der Flußparameter in den Schilddrüsenarterien	31
2.2	In – vitro – Diagnostik	32

2.3	Patienten.....	32
2.3.1	Merkmale der Studiengruppen.....	33
2.3.1.1	Florider M. Basedow.....	33
2.3.1.2	M. Basedow bei Auslaßversuch.....	34
2.3.1.3	M. Basedow mit Euthyreose unter thyreostatischer Therapie.....	34
2.3.2	Merkmale der Kontrollgruppen.....	34
2.3.2.1	Disseminierte Autonomie.....	34
2.3.2.2	M. Basedow in Remission.....	35
2.3.3	Übersicht der Gruppenmerkmale.....	35
2.4	Auswertung.....	37
2.4.1	Deskriptiv – statistische Kennwerte.....	37
2.4.2	Inferenzstatistische Prüfung.....	38
3	Ergebnisse.....	41
3.1	Diagnose des M. Basedow - Vaskularisationsparameter bei Patienten mit floridem M. Basedow im Vergleich zu Patienten mit disseminierter Autonomie.....	41
3.2	Verlaufskontrolle des M. Basedow.....	48
3.2.1	Korrelation der Vaskularisationsparameter bei Patienten mit floridem M. Basedow mit der Schilddrüsenfunktionslage.....	48
3.2.2	Korrelation der Vaskularisationsparameter bei Basedow – Patienten mit dem Thyreostatikabedarf.....	50
3.3	Prognose des M. Basedow.....	51
3.3.1	Vaskularisationsparameter bei Diagnose als prognostischer Parameter.....	51
3.3.2	Vaskularisationsparameter bei Absetzen der thyreostatischen Therapie als prognostischer Parameter.....	52
4	Diskussion.....	54
4.1	Stellungnahme zu den Hypothesen.....	54
4.1.1	Farbkodierte Duplexsonographie zur Diagnose des M. Basedow.....	54
4.1.2	Farbkodierte Duplexsonographie zur Verlaufsbeurteilung des M. Basedow....	60
4.1.3	Farbkodierte Duplexsonographie zur prognostischen Einschätzung des M. Basedow.....	61
4.2	Kritische Betrachtung des methodischen Vorgehens.....	62
4.2.1	Gerätetechnische Merkmale.....	62
4.2.2	Bestimmung der Color – Pixel – Density.....	64
4.2.3	Duplex – Sonographie der Schilddrüsenarterien.....	65
4.3	Kritische Wertung der Vaskularisationsparameter.....	66
4.3.1	Color – Pixel – Density.....	66
4.3.2	Systolische Spitzengeschwindigkeit.....	67
4.3.3	Stromzeitvolumen.....	67
4.3.4	Resistance – Index.....	69
4.4	Schlußfolgerungen.....	70

5 Zusammenfassung..... 72

6 Literaturverzeichnis 75

Lebenslauf

Danksagung

Abstract

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

ACC	A. carotis communis
ATI	A. thyroidea inferior
ATS	A. thyroidea superior
B - Mode	Brightness - Mode
CFM	Color flow mapping
CIE	Commission Internationale d'Eclairage
DA	Disseminierte Autonomie
EO	Endokrine Orbitopathie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
LAB	Luminanz – a – b
MB	M. Basedow
MCV	mean color value
PW	pulsed wave
PI	Pulsatilitätsindex
RGB	Rot – Grün – Blau
RI	Resistance - Index
ROC	Receiver – Operating - Characteristic
SSG	Systolische Spitzengeschwindigkeit
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TcU	^{99m} Pertechnetat Uptake
TIFF	Tag Image File Format
TPO	Thyroidale Peroxidase
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Problemstellung

Patienten mit einem neu aufgetretenen M. Basedow werden in der Regel mit den Symptomen der Hyperthyreose vorstellig. Die Bestimmung des basalen TSH - Wertes, des freien T₄ und freien T₃ sichert die Hyperthyreose. Bei sicherer endokriner Orbitopathie ist die immunogene Genese der Hyperthyreose (M. Basedow) gesichert. Falls keine Augensymptome vorliegen ist die Bestimmung von TSH – Rezeptor - Antikörpern (TRAK) und evtl. Antikörpern gegen thyroideale Peroxidase (TPO - Antikörper) zum Nachweis eines M. Basedow angezeigt. Bei negativem Antikörperbefund führt der Nachweis heißer Areale in der quantitativen Schilddrüsenszintigraphie zur Diagnose einer solitären oder multifokalen Autonomie. Bei insgesamt erhöhtem ^{99m}Pertechnetat Uptake (TcU) wird eine disseminierte Autonomie diagnostiziert (89).

Nach Diagnosestellung eines M. Basedow wird eine thyreostatische Therapie eingeleitet. Diese wird zwischen 12 und 18 Monaten fortgeführt, falls keine Indikation zu sofortiger definitiver Behandlung (Radiojodtherapie oder Schilddrüsenresektion) besteht, z.B. Non-Compliance, lokale Komplikationen oder Malignomverdacht. Über die optimale Dauer der thyreostatischen Therapie gibt es bislang keine einheitliche Meinung. Der klinische Verlauf nach Absetzen der Therapie (stabile Remission vs. Rezidiv) ist derzeit durch keinen Prediktor zuverlässig vorherzusagen, mit einer Rezidivrate von bis zu 50% innerhalb des ersten Jahres nach Absetzen der Therapie muß gerechnet werden (90).

Die starke Durchblutung der Basedow-Struma ist seit langem bekannt und kann bei der klinischen Untersuchung gelegentlich als auskultatorisch faßbares Geräusch, dem "Schwirren" imponieren. Der erste Bericht über die farbduplexsonographische Darstellung der Hypervaskularisation bei M. Basedow stammt von Ralls (81). Andere Autoren konnten später ebenfalls eine Hypervaskularisation bei M. Basedow, jedoch auch bei anderen diffusen Schilddrüsenerkrankungen wie Thyreoiditiden beobachten (35). Ob sich die Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation zur Differentialdiagnose diffuser Schilddrüsenerkrankungen eignet, ist bislang nicht systematisch untersucht worden. Da mehrfach eine positive Korrelation der Schilddrüsendurchblutung mit dem Funktionszustand der Schilddrüse postuliert wurde (47;94;113), erscheint die disseminierte Schilddrüsenautonomie als schwierigste farbduplexsonographische

Differentialdiagnose zum M. Basedow. Im Rahmen dieser Arbeit wird daher die Wertigkeit der Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation zur Differenzierung des M. Basedow von der disseminierten Schilddrüsenautonomie geprüft.

Zur sonographischen Messung der Schilddrüsenvaskularisation stehen prinzipiell zwei unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Mit der pulsed – wave (PW) – Duplex – Sonographie werden Doppler – Frequenz – Spektren aus den Schilddrüsenarterien abgeleitet (s. Abschnitt 1.3.2), welche quantitative Angaben zur Durchblutung (z.B. systolische Spitzengeschwindigkeit, Durchschnittsgeschwindigkeit) enthalten. Methodisch aufwendiger ist die Quantifizierung der Flußinformation aus den Color – Flow – Mapping – (CFM) Bildern. In früheren Studien wurde z.B. der subjektive Eindruck des Untersuchers herangezogen (35;81) oder eine subjektive Rating – Skala angewendet (106). In einem semiquantitativen Ansatz wurden die CFM – Bilder mit einem Raster überlagert und die Anzahl der Farbpunkte pro Rasterquadrat bestimmt (20). Obwohl computerunterstützte Auswerteverfahren für CFM – Bilder entwickelt wurden (30;46) hat sich deren Anwendung nicht generell durchsetzen können, da diese Verfahren nicht allgemein verfügbar sind. Zur Auswertung der CFM – Bilder dieser Untersuchung wurde daher vom Autor der vorliegenden Arbeit ein computerunterstütztes quantitatives Auswerteverfahren zur Analyse von CFM – Bildern im Hinblick auf Gewebsvaskularisation entwickelt (Abschnitt 2.1.5).

Die Erfassung der Schilddrüsenvaskularisation im Verlauf des M. Basedow ist bislang nur durch eine Querschnittstudie untersucht. Castagnone et al. teilten Basedow – Patienten in unterschiedliche Krankheitsstadien ein und erfaßten die Schilddrüsenvaskularisation durch Analyse der CFM – Bilder und durch duplexsonographische Messung der systolischen Spitzengeschwindigkeit und des Stromzeitvolumens in den Schilddrüsenarterien (20). Dabei zeigten sich die Schilddrüsen der Patienten vor Therapie (hyperthyreot) und der Patienten nach Erreichen einer Euthyreose gleichermaßen hypervaskularisiert. Patienten in Remission unterschieden sich bezüglich der Schilddrüsenvaskularisation nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe, während Patienten im Rezidiv wiederum stark erhöhte Flußparameter zeigten.

Diese Ergebnisse führten den Autor der vorliegenden Arbeit zu der Hypothese, daß die duplexsonographisch meßbare Schilddrüsenvaskularisation bei M. Basedow nicht

die Funktionslage des Organs, sondern die entzündliche Aktivität der Erkrankung widerspiegelt.

Es wird daher der Versuch der Korrelation der Vaskularisationsparameter, welche im Verlauf bei Basedow – Patienten gewonnen wurden, mit der Funktionslage der Schilddrüse, mit der durch klinische und labortechnische Parameter erfaßbaren Aktivität der Erkrankung, mit dem Thyreostatikabedarf und mit der Prognose der Patienten unternommen (Abschnitt 1.6).

1.2 M. Basedow

1.2.1 Pathogenese

Der M. Basedow (im angloamerikanischen Raum "Graves' disease") ist eine Autoimmunerkrankung mit thyreoidalen und extrathyreoidalen Manifestationen. Extrathyreoidale Manifestationen sind die endokrine Orbitopathie (EO), das prätibiale Myxödem und die Akropachie (108). Man geht heute davon aus, daß der Immunthyreopathie vom Typ M. Basedow ein multifaktorielles Geschehen unter Beteiligung von genetischen und immunologischen Faktoren, sowie Umwelt- und psychosozialen Einflüssen, zugrundeliegt (77).

Eine entscheidende Rolle in der Formalpathogenese der Basedow – Hyperthyreose nehmen Autoantikörper gegen den TSH – Rezeptor ein (TRAK). Sie führen über eine TSH – ähnliche Wirkung zur unkontrollierten, d.h. nicht mehr der Kontrolle der Hypophyse unterliegenden, Stimulation der Schilddrüsenzellen und damit zur Hyperthyreose. Neben den stimulierenden Antikörpern gegen den TSH – Rezeptor lassen sich aber auch TRAKs mit blockierender Wirkung am TSH – Rezeptor nachweisen. Veränderungen des Antikörperspektrums können auf diese Weise das klinische Erscheinungsbild der Krankheit beeinflussen (60).

1.2.2 Symptome

Die klassischen Symptome Tachykardie, Exophthalmus und Struma wurden von Karl von Basedow als Merseburger Trias im Jahr 1840 beschrieben (6). Darüberhinaus sind die häufigsten Zeichen der Hyperthyreose Nervosität (99%), Hautveränderungen (97%), Tremor (97%), vermehrtes Schwitzen (91%), verstärkte Wärmeempfindlichkeit (89%), Gewichtsverlust (85%), Dyspnoe (75%), Schwäche (70%) und vermehrter Appetit (65%) (60).

Die Literaturangaben zur Häufigkeit der endokrinen Orbitopathie (EO) schwanken, je nach welchem Kriterium eine Augenbeteiligung diagnostiziert wurde. Während klinisch in 25 – 50% eine EO vorliegt, kann mit bildgebenden Verfahren wie Sonographie, CT oder MRT bei mehr als 85% der Basedow – Patienten eine subklinische Orbitabeteiligung nachgewiesen werden (16). Die histologischen Befunde der EO zeigen eine ödematöse Schwellung sowie lymphozytäre Infiltrationen und Einlagerung von Glykosaminoglykanen im periorbitalen Fett- und Bindegewebe, sowie in den extraoculären Augenmuskeln. Das chronische Stadium ist durch eine Fibrosierung der orbitalen Strukturen gekennzeichnet (45). Die Symptome der EO bestehen bei leichteren Formen in Lichtempfindlichkeit, Fremdkörpergefühl, vermehrtem Tränenfluß, Lidödemen und verschwommenem Sehen. In schwereren Fällen kommen eine Konvergenzschwäche, Doppelbilder, Exophthalmus, Chemosis, Conjunctivitis und lokale Infektionen hinzu. Bei Vollaussprägung entwickeln sich Keratitiden, Gesichtsfeld - und Visus-einschränkungen (77).

1.2.3 Diagnose

1.2.3.1 In – vitro - Diagnostik

Zu Beginn der Diagnostik steht der Nachweis der klinisch vermuteten Hyperthyreose durch Bestimmung des basalen TSH, des freien T₄ und freien T₃. Eine endokrine Orbitopathie beweist den M. Basedow. Bei fehlenden Augensymptomen erfolgt die differentialdiagnostische Abklärung gegen andere Hyperthyreoseformen durch die Bestimmung der schilddrüsenspezifischen Antikörper (69).

Bei Erstmanifestation sind bei mehr als 80% der Patienten TSH – Rezeptor – Antikörper (TRAK) nachweisbar. Eine Minderheit von Patienten mit mutmaßlichem M. Basedow weist solche Antikörper jedoch nicht auf. Es war bislang unklar, ob dieser sog. TRAK – negative M. Basedow eine mangelnde Sensitivität der Nachweismethode widerspiegelt oder eine gesonderte Krankheitsentität darstellt (68). Es konnte kürzlich gezeigt werden, daß sich mit einer verbesserten Version des TRAK – Assays, sog. Zweitgenerations – TRAK – Assays, die Sensitivität auf 98,8% steigern ließ (24). Nach diesen Untersuchungen scheint der TRAK – negative M. Basedow eher ein methodisches Problem als eine pathogenetisch differente Erkrankung zu sein.

Falls sich keine TRAKs nachweisen lassen, werden Anti – TPO – Antikörper bestimmt, welche bei M. Basedow in 60 – 80% erhöht sind. Ist auch dieser Test negativ

ist eine quantitative ^{99m}Tc - Szintigraphie obligat (89). Ein diffus erhöhter Uptake liegt bei M. Basedow und disseminierter Autonomie vor, fokal mehrspeichernde Areale zeigen eine uni- oder multifokale Autonomie an.

1.2.3.2 In – vivo – Diagnostik

Gemäß den Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie gehört die Schilddrüsenultraschallsonographie zu den obligaten Erstuntersuchungen bei M. Basedow (89). Die Schilddrüse ist oft vergrößert, wobei besonders der Tiefendurchmesser zunimmt und die Schilddrüsenlappen eine kugeligere Konfiguration -



Abb. 1:
Diffus echoarmer und vergrößerter linker Schilddrüsenlappen bei floridem M. Basedow. Vergrößerter Tiefendurchmesser, rundliche Konfiguration.

on annehmen. Darüberhinaus beobachtet man eine diffuse Echoarmut des Schilddrüsenparenchyms in 70 – 85 % der Fälle (43;77;116). Das im Vergleich zur infrahyalen Muskulatur und dem M. sternocleidomastoideus normalerweise echoreichere Parenchym stellt sich bei Vollaussprägung der Echoarmut muskelechogleich dar (Abb. 1). Das sonographische Leitsymptom der diffus echoarmen Struma ist außer bei M. Basedow ebenfalls für die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis typisch (75;104) und kommt auch bei der granulomatösen Thyreoiditis de Quervain, seltener bei Lymphom-infiltration der Schilddrüse vor (13). Die diagnostische Aussagekraft der B – Bild – Sonographie ist daher begrenzt (73).

1.2.4 Therapie und Verlauf

Zur Therapie eines M. Basedow stehen prinzipiell drei Verfahren zur Auswahl: Medikamentöse Therapie mit Thyreostatika, chirurgische Therapie und Radiojodtherapie (84). Alle drei Behandlungsformen sind symptomatisch, da sie den ursächlichen Im-

munprozeß nicht behandeln. Über die Indikationsstellung zu den unterschiedlichen Therapieverfahren bei Erstmanifestation besteht weltweit keine Einigkeit. Während in Deutschland und Japan meist die medikamentöse Therapie gewählt wird, bevorzugen amerikanische Ärzte die Radiojodtherapie (64;109).

Gemäß den Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie werden die Patienten der Abteilung für Endokrinologie der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf im Normalfall medikamentös thyreostatisch behandelt (92). Die Dauer der medikamentösen Therapie beträgt in der Regel zwischen 12 und 18 Monaten und wird in der niedrigsten Dosierung, mit der sich eine euthyreote Stoffwechsellage dauerhaft erreichen läßt, durchgeführt (96). Hintergrund des konservativen Therapieansatzes ist, daß bei 30 – 60% der Patienten mit M. Basedow eine Remission der Erkrankung nach thyreostatischer Therapie einsetzt und dann auf eine thyreoablative Therapie verzichtet werden kann (91).

Normalerweise werden die Patienten mit Thiouracilderivaten behandelt (36). Diese blockieren die Peroxidase, welche intrazelluläres Jodid zu elementarem Jod oxidiert und vermindern den Einbau von Jod in Tyrosin (Jodisation). Die Wirkstoffe dieser Substanzgruppe Carbimazol, Thiamazol und Propylthiouracil werden daher als Jodisationshemmer bezeichnet. Die Aufnahme von Jodionen aus dem Blut in die Schilddrüsenzelle (Jodination) und die Freisetzung der schon gebildeten Schilddrüsenhormone wird nicht beeinflusst (2). Ob zusätzlich zur Jodisationshemmung eine immun-suppressive Wirkung der Thioharnstoffe besteht, ist nicht gesichert (2;76)

Die thyreostatische Therapie hat in 5 – 25% Nebenwirkungen, schwerwiegende Komplikationen wie eine aplastische Anämie oder Agranulozytose treten in 0,2 – 2,8% der Fälle auf (31). Aufgrund der Kosten und Risiken der thyreostatischen Langzeittherapie, sowie der hohen Rezidivrate werden seit langem prädiktive Faktoren zur prognostischen Beurteilung des M. Basedow gesucht.

Dabei konnte gezeigt werden, daß die Größe der Struma bei Therapiebeginn negativ mit der Prognose korreliert ist (61). Laurberg et al. haben 125 Patienten mit M. Basedow nach Strumagröße gruppiert und fünf Jahre nachbeobachtet. Während die Patienten ohne oder mit kleiner Struma (< 40ml) zu 82,5% bzw. 71,5% in Remission blie-

ben, war dies bei Patienten mit Strumen > 40 ml nur in 37% der Fall ($p < 0,025$). Die meisten Patienten mit multinodöser Struma hatten innerhalb des ersten Jahres nach Absetzen der Therapie ein Rezidiv, nach fünf Jahren waren nur noch 15,5% in Remission. Diese Ergebnisse konnten später bestätigt werden (90) und führen häufiger zu der Empfehlung, sehr große Basedow – Strumen frühzeitig zu operieren (66;77).

Auch die Echogenität der Schilddrüse wurde zur Prädiktion herangezogen, die Ergebnisse dazu sind aber widersprüchlich. Während Vitti et al. eine negative Korrelation zwischen verminderter Schilddrüsenechogenität vor Therapiebeginn fand (105), konnten diese Ergebnisse durch Zingrillo et al. nicht bestätigt werden (117). Er konnte zeigen, daß sich die Echogenität der Schilddrüse im Verlauf der thyreostatischen Therapie häufig normalisiert und dies eher bei Patienten, die in Remission gehen.

Aus der Vielzahl der Laborparameter, welche zur Prädiktion herangezogen wurden (Supprimierbarkeit der Schilddrüse, basales TSH, TRH – Test, T_3/T_4 vor Therapie, TRAK vor und am Ende der Therapie), haben nur die am Ende der thyreostatischen Therapie bestimmten TRAK – Spiegel prädiktiven Wert (31). In einer Meta – Analyse fanden sich im Zeitraum von 1975 bis 1991 insgesamt zehn prospektive Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr (32). Obwohl sich bei insgesamt 937 Patienten eine signifikante Assoziation zwischen Fehlen von TRAKs zu Therapieende und Langzeitremission zeigte, waren positive und negative Prädiktion für ein Rezidiv zu niedrig. Trotz persistierender TRAKs blieben 25% in Langzeitremission, 25% der Patienten ohne TRAKs hatten dennoch ein Rezidiv. Im klinischen Alltag ist die Messung der TRAKs im Verlauf der thyreostatischen Therapie daher bislang von geringem Wert.

1.3 Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)

1.3.1 Doppler-Effekt

Der Doppler-Effekt, 1842 von dem Mathematiker Christian Doppler (1803 – 1853) entdeckt, beschreibt das Phänomen der Änderung der Frequenz einer Welle, wenn sich der Beobachter relativ zur Wellenquelle bewegt (29). In der medizinischen Anwendung werden Ultraschallwellen von den Piezoelementen eines Schallkopfes mit einer Frequenz F_0 gesendet. Sie werden an Erythrozyten reflektiert und gelangen mit der Empfängerfrequenz F_e zum auf Empfang geschalteten Schallkopf zurück. Die Differenz zwischen der Sendefrequenz F_0 und der empfangenen Frequenz F_e bezeichnet man als Doppler-Frequenz-Verschiebung oder Doppler-shift (ΔF). Die Doppler-Frequenz-Verschiebung ist der Geschwindigkeit (c) und Bewegungsrichtung der Erythrozyten proportional (Formel 1):

$$\Delta F = 2 \times F_0 \times \frac{v}{c} \times \cos \alpha$$

Formel 1: Doppler - Gleichung

Falls der Winkel α zwischen Ultraschallstrahl und Blutflußrichtung bekannt ist, kann nach Formel 2 die Blutflußgeschwindigkeit v berechnet werden.

$$v = \frac{c}{2} \times \frac{\Delta F}{F_0} \times \frac{1}{\cos \alpha}$$

Formel 2: Doppler - Gleichung

In die Dopplerformel zur Geschwindigkeitsberechnung geht der Cosinus des Winkels α zwischen Ultraschallstrahl und Blutflußrichtung ein, der sog. Dopplerwinkel. Diesen Winkel muß der Untersucher dem Ultraschallgerät angeben. Der Untersucher orientiert sich hierfür an dem Gefäßverlauf, der auf dem Bildschirm dargestellt wird. Fehleinschätzungen des Dopplerwinkels führen zu falschen Geschwindigkeitsmeßwerten. Der Meßfehler, der aus einer Fehleinschätzung des Dopplerwinkels um z.B. 2° resultiert, ist dabei von dem tatsächlichen Doppler – Winkel abhängig. Er ist maximal für Doppler – Winkel von 90° und nimmt mit kleiner werdenden Winkeln ab. Ab einem Doppler – Winkel von ca. 70° führt eine Fehlmessung des Doppler – Winkels von 2°

zu einem Fehler bei der Geschwindigkeitsberechnung von $> 10\%$. Prinzipiell wird daher ein möglichst kleiner Doppler – Winkel, in jedem Fall $< 60^\circ$ angestrebt (54).

1.3.2 Doppler-Frequenz-Spektrum

In der Medizin besitzt das Doppler – Spektrum umgangssprachlich eine etwas andere Bedeutung als in der Physik und meint dort die auf dem Monitor des Ultraschallgerätes ausgegebene Auftragung der Blutflußgeschwindigkeiten über die Zeit¹ (Abb. 2b). Je größer die Amplitude des empfangenen Signals ist, um so heller wird es als Punkt in der Doppler Kurve dargestellt, die so eine dritte Dimension erhält. Physikalisch gesehen ist mit dem Begriff des Doppler – Spektrums die spektrale Zerlegung des Doppler – Signals und die anschließende Auftragung der Intensität als Funktion der Frequenz gemeint (Abb. 2a). Das "medizinische" Doppler – Spektrum setzt sich aus vielen einzelnen Spektralzerlegungen des demodulierten Doppler – Signals zusammen (Abb. 2b).

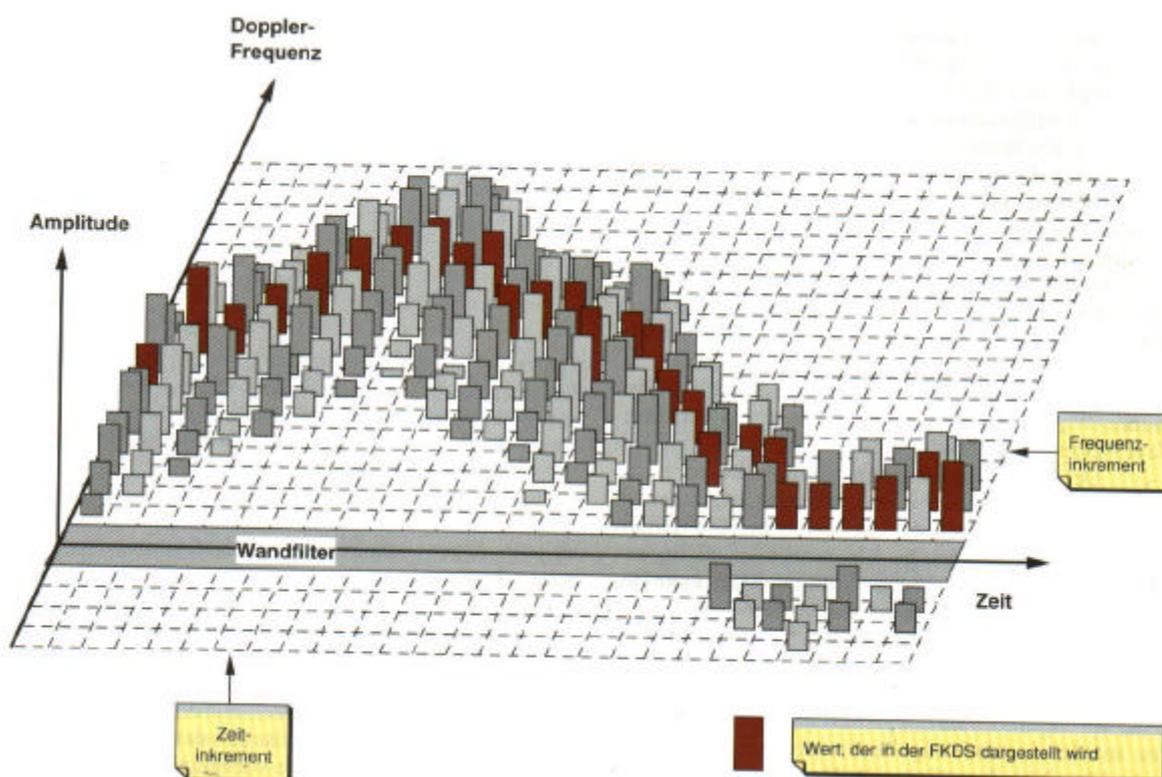


Abb. 2a: Physikalisches Doppler – Frequenz- Spektrum. Abb. aus (53)

¹ Daher auch die synonyme Bezeichnung „Hämotachygramm“

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden Doppler – Frequenz – Spektren ausschließlich durch gepulste Abtastung (PW – Duplex – Sonographie) gewonnen. Entlang einer im B – Bild zu platzierenden Ultraschalllinie wird orts aufgelöst eine Spektralanalyse durchgeführt. Den Ort im Gewebe, aus dem die Ultraschallechos ausgewertet werden, nennt man Probenvolumen². Das Ultraschallgerät berechnet die Tiefe, aus der das Probenvolumen genommen wird über die Laufzeit der Echos, analysiert also die Echos in einem bestimmten Zeitfenster nach Aussenden des Ultraschallpulses. Mit der Größe des Zeitfensters kann der Untersucher die Größe des Probenvolumens bestimmen.

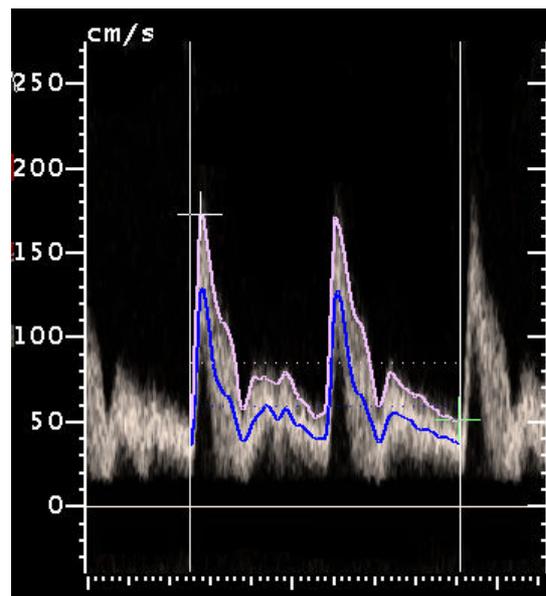


Abb. 2b: „Medizinisches“ Doppler – Frequenz – Spektrum mit Hüllkurven für Spitzen- und Durchschnittsgeschwindigkeit.

Von den vielen Parametern, die sich aus dem Doppler – Frequenz – Spektrum herauslesen lassen sind im Rahmen der vorliegenden Untersuchung die systolische Spitzengeschwindigkeit (SSG) und die zeitgemittelte Durchschnittsgeschwindigkeit, welche zur Berechnung der Stromzeitvolumina herangezogen wird, relevant (Abschnitt 1.4.2). Das Gerät ermittelt die Parameter automatisch in Form von Hüllkurven (Abb. 2b).

1.3.3 Color – Flow - Mapping (CFM)

Das Color - Flow – Mapping ist eine Doppler - sonographische Methode, bei der jedem Ort im Bildfeld entweder ein Grauwert oder ein Farbwert zugewiesen wird. Die Grauwerte beschreiben die Morphologie des Gewebes, die Farbwerte den Blutfluß (74). Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendete Farbskala (Skala 1) ist zweifarbig (rot/blau). Die in der Legende des Ultraschallbildes jeweils obenstehende Farbe repräsentiert Blutfluß auf den Schallkopf zu, die untenstehende Farbe Fluß vom Schallkopf weg. Für beide Farben gilt, daß hellere Farbtöne höhere Geschwindigkeiten darstellen.

² Synonyme: sample volume, Doppler gate

Die Farbwerte entstehen, indem entlang jeder Ultraschalllinie orts aufgelöst, d.h. lauffzeitabhängig die reflektierten Ultraschallpulse auf Frequenzverschiebungen analysiert werden (71). Pro Ultraschalllinie müssen mehrere Puls – Echo – Zyklen verwendet werden (17). In der Farbkodierung kann nur ein Geschwindigkeitswert pro Bildpunkt dargestellt werden. Aus diesem Grund ist es nicht nötig, für jeden Bildpunkt eine komplette Spektralanalyse durchzuführen. Die Farbe repräsentiert nur eine Komponente aus dem Doppler – Spektrum: Es handelt sich um die intensitätsgewichtete mittlere Doppler – Verschiebung (Abb. 2a).

1.3.4 Farb – und Spektralartefakte

Die Genauigkeit der Flußmessungen kann durch Artefakte, d.h. Flußkodierungen welche keinem realen Blutfluß entsprechen, beeinträchtigt werden. Aus der Vielzahl der Farb – und Spektralartefakte werden die für die vorliegende Untersuchung relevanten dargestellt.

1.3.4.1 Spektralartefakt durch Gefäßwandbewegung

Bei der PW – Duplex - Sonographie wird das Probenvolumen zentral im zu untersuchenden Gefäß plaziert. Um die Flußinformation über den gesamten Gefäßquerschnitt zu erhalten müßte der Durchmesser des Probenvolumens dem des Gefäßes entsprechen. Dabei würden aber Gefäßpulsationen oder minimale Schallkopfbewegungen ausreichen, um die Gefäßwand in das Probenvolumen zu bewegen (80). Die Gefäßwandbewegung in das Probenvolumen hinein wird als Spektralartefakt mit hoher Amplitude und niedriger Frequenz dargestellt. In der Literatur wird daher vielfach empfohlen, den Durchmesser des Probenvolumens auf $2/3$ des Gefäßdurchmessers zu begrenzen (100). Falls sich die Wandartefakte durch adäquate Einstellung der Größe des Probenvolumens nicht vermeiden lassen, kann ein Hochpaßfilter (Wandfilter) zugeschaltet werden. Es handelt sich dabei um einen Frequenzfilter, der nur Frequenzen oberhalb einer vom Untersucher zu bestimmenden Grenzfrequenz durchläßt (53).

Da hohe Wandfiltereinstellungen die Bestimmung der zeitgemittelten Durchschnittsgeschwindigkeit verfälschen könnten, wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchung bei den PW – Duplex – Messungen ausschließlich minimale Wandfiltereinstellungen gewählt. Die Messungen wurden wiederholt, bis artefaktfreie Doppler – Frequenz – Spektren über mindestens drei konsekutive Pulszyklen abzuleiten waren.

1.3.4.2 Farbartefakt durch Pulsation der A. carotis communis

Gefäßpulsationen übertragen sich auf das benachbarte Gewebe und können hier zu Farbartefakten führen. Diese sind von hoher Amplitude und geringer Frequenz und verteilen sich zufällig um die Nulllinie (34). Da die A. carotis communis der Schilddrüse unmittelbar benachbart ist, können auch bei dem CFM der Schilddrüse Artefakte durch mitgeteilte Gefäßpulsationen entstehen.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden diese Pulsationsartefakte durch die flußinsensitiven Farbeinstellungen kontrolliert. Eine PRF von 2500 Hz bewirkte eine unsensitive Darstellung niedriger Frequenzen, hochamplitudige Echos wurden hauptsächlich durch einen erhöhten Wandfilter eliminiert (Abschnitt 2.1.2).

1.3.4.3 Abschattungsartefakt

Ein nach bestem Wissen des Autors in der Literatur bislang nicht beschriebener Farbartefakt ist besonders deutlich bei hypervaskularisierten Strumen mit deutlich vergrößertem Tiefendurchmesser, dem typischen Fall bei floridem M. Basedow zu beobachten: Die Hypervaskularisation stellt sich im CFM nur in den oberflächennahen Anteilen der Schilddrüse dar, während die tiefer gelegenen Anteile relativ hypovaskularisiert erscheinen. Verkleinert man das Farbfenster und überlagert es nur den tiefer gelegenen Schilddrüsenanteilen, ist die Hypervaskularisation hier ebenso darstellbar wie in den oberflächlichen Anteilen.

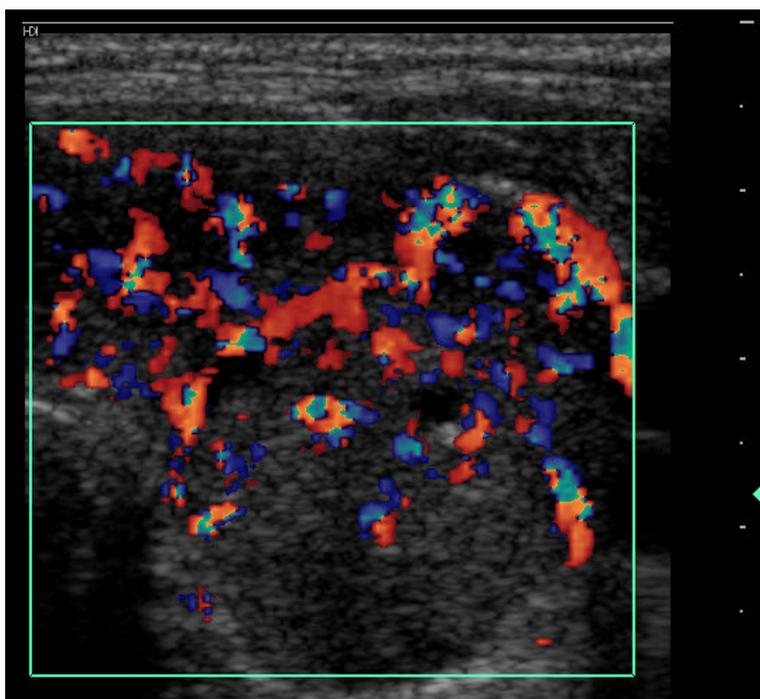


Abb. 3: Abschattungsartefakt. Ausgeprägte Hypervaskularisation bei floridem M. Basedow. Die tiefer gelegenen Strumaanteile erscheinen jedoch artefiziell nicht hypervaskularisiert.

Die plausibelste Erklärung für diesen Artefakt ist das Modell der Abschattung (Prof. W. Wermke, Charité Berlin, persönliche Mitteilung). Die ausgeprägte Hypervaskularisation bewirkt eine Reflektion des eingestrahlten Ultraschalls bereits in den oberflächlich gelegenen Anteilen der Schilddrüse, so daß die tiefergelegenen Anteile "abgeschattet" werden.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde der Abschattungsartefakt kontrolliert, indem bei der Bildverarbeitung (Abschnitt 2.1.5) bei offensichtlichem Abschattungsartefakt nur die oberflächlichen Anteile der Schilddrüse als region of interest definiert wurden.

1.3.5 Farbkodierte Duplexsonographie der Schilddrüse

Die ersten Berichte über die farbkodierte Duplexsonographie der Schilddrüse wurden 1988 publiziert (81;93). In der Zwischenzeit hat sich das Verfahren zu einer allgemein akzeptierten Bereicherung des diagnostischen Spektrums der Schilddrüse entwickelt (34;77;87). Bei den Indikationen zur farbkodierten Duplexsonographie der Schilddrüse kann grob zwischen dem Einsatz bei fokalen und bei diffusen Schilddrüsenerkrankungen unterschieden werden. Die farbduplexsonographische Untersuchungstechnik ist in beiden Fällen unterschiedlich (88). Die Untersuchung fokaler Schilddrüsenveränderungen zielt auf die Darstellung der Angioarchitektur der Schilddrüsenknoten. Die meisten Autoren unterscheiden zwischen einer ringförmigen Vaskularisation in der Knotenperipherie (colour halo sign) und einer zusätzlich (oder ausschließlich) vorhandenen Vaskularisation im Zentrum des Knotens (7;50;95;99). Die FKDS dient bei diffusen Schilddrüsenerkrankungen der Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation. Dies kann prinzipiell durch Anwendung des Farbdopplers (Abschnitt 1.4.1) oder der Duplexsonographie der Schilddrüsenarterien (Abschnitt 1.4.2) erfolgen.

1.4 Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation

1.4.1 Color – Flow – Mapping (CFM)

1.4.1.1 Einflußfaktoren auf die Farbdarstellung

Qualität und Ausmaß der Darstellung von Farbpixeln im Rahmen des Color – Flow – Mapping (CFM) sind von gerätetechnischen Faktoren und von Eigenschaften des untersuchten Gewebes abhängig. Die unterschiedliche Bauart verschiedener Ultraschallgeräte, denen unterschiedliche mathematische Verfahren zur Auswertung der Ultraschallechos implementiert werden (Frequenz/Phasen – Analyse, Laufzeitanaly-

se), die dann zur Ausgabe herstellertypische Filtersysteme durchlaufen, machen den quantitativen Vergleich von CFM – Bildern verschiedener Geräte prinzipiell unmöglich (33;34;34;54). Die an einem Ultraschallgerät einstellbaren Parameter, welche die Empfindlichkeit der Farbdarstellung beeinflussen (Ausgangsleistung, Pulsrepetitionsfrequenz, Empfangsverstärkung, Filter) müssen bei angestrebter intra – und interindividueller Vergleichbarkeit konstant gehalten werden (27).

Innerhalb des untersuchten Gewebes hängt die Darstellung des Blutflusses zunächst von der Größe der Blutgefäße und der Geschwindigkeit, mit welcher diese durchströmt werden ab. Unter Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln wurden in tierexperimentellen Studien Gefäße mit einem Durchmesser von 74 – 134 μm mit CFM dargestellt (26). Dazu beeinflussen physiologische Faktoren wie Herzfrequenz und Anteil von Systole und Diastole, sowie die Schwächung der Ultraschallenergie durch das zwischen Schallkopf und untersuchtem Organ zwischengelagerte Gewebe, das CFM – Bild (27;41).

Der Farbanteil eines CFM – Bildes unterliegt also gleichzeitig den unterschiedlichsten gerätetechnischen und physiologischen Faktoren und ist durch keine normierte physikalische Größe zu beschreiben. Der Farbanteil eines CFM – Bildes korreliert aber positiv mit der Perfusion des dargestellten Gewebes. Bei in – vitro – Studien mit Flußphantommessungen konnte ein linearer Zusammenhang zwischen Perfusion und Farbdarstellung gezeigt werden (112). Diese Ergebnisse ließen sich auch in – vivo nachvollziehen: Verschiedene quantitative Auswerteverfahren für CFM – Bilder der menschlichen Unterschenkelmuskulatur wurden mit der plethysmographisch bestimmten Perfusion des Unterschenkels verglichen. Dabei zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen Farbdarstellung und Perfusion (46).

1.4.1.2 Quantitative Auswertung der CFM - Bilder

In der Frühphase des CFM benutzte man die Sensitivitätsgrenze der Ultraschallgeräte als Diskriminationswert und definierte beispielsweise Mammatumore, in denen mit der damaligen Gerätetechnologie Blutfluß nachweisbar war, als maligne, solche die keine Gefäße zeigten als benigne (28;62). Der erste Versuch, die Farbdarstellung zu quantifizieren geht auf Cosgrove zurück (22;23). Er überlagerte das Monitorbild mit einer gerasterten Folie und zählte die Farbpunkte pro Raster. Da diese Methode für den klinischen Alltag zu zeitaufwendig und darüberhinaus relativ ungenau ist, wurden

Computersysteme entwickelt, welche die Grau – von der Farbinformation trennen und letztere quantifizieren können (8;30). Dabei wird das Video – Ausgangssignal des Ultraschallgerätes über einen Framegrabber abgegriffen, digitalisiert und einer automatisierten Computerauswertung zugeführt.

Bei den computerunterstützten Auswerteverfahren haben sich als quantitative Parameter die color pixel density (CPD) und der mean color value (MCV) bewährt (27). Die CPD ist der Prozentsatz der farbigen Pixel eines CFM – Bildes. Der MCV ist der mittlere Farbwert aller dargestellter Farbpixel. CPD und MCV steigen linear mit der Perfusion des untersuchten Organs an (46;112). Nach bestem Wissen des Autors sind bislang von keinem Gerätehersteller Ultraschallgeräte kommerziell erhältlich, die mit einer Software zur quantitativen Auswertung von CFMs ausgestattet sind. Für die vorliegende Untersuchung wurde daher vom Autor ein computergestütztes Auswerteverfahren zur Bestimmung der CPD entwickelt (s. Abschnitt 2.1.5).

1.4.2 Duplex - Sonographie der Schilddrüsenarterien

Die Schilddrüse wird aus oberen und unteren Gefäßen versorgt. Die obere Arterie, A. thyroidea superior (ATS, ⚡) entspringt als erster Ast der A. carotis externa (Abb.4), zieht zum oberen Pol des Schilddrüsenlappens und verzweigt sich an dessen Vorderfläche (103). Die untere Arterie, A. thyroidea inferior (ATI, ⚡), der stärkste Aste des Truncus thyrocervicalis verläuft unter dem tiefen Blatt der Halsfaszie im Bogen hinter dem zervikalen Gefäßnervenstrang nach medial und durchbricht hinter dem Schilddrüsenlappen das tiefe Blatt der Halsfaszie. Sie verzweigt sich am unteren Pol des Schilddrüsenlappens. Die ATI entspringt in 15% der Fälle direkt aus der A. subclavia und fehlt rechts in ca. 2%, links in ca. 5% (65). Eine unpaare A. thyroidea ima ist in ca. 10% der Fälle mit variablem Ursprung ausgebildet.

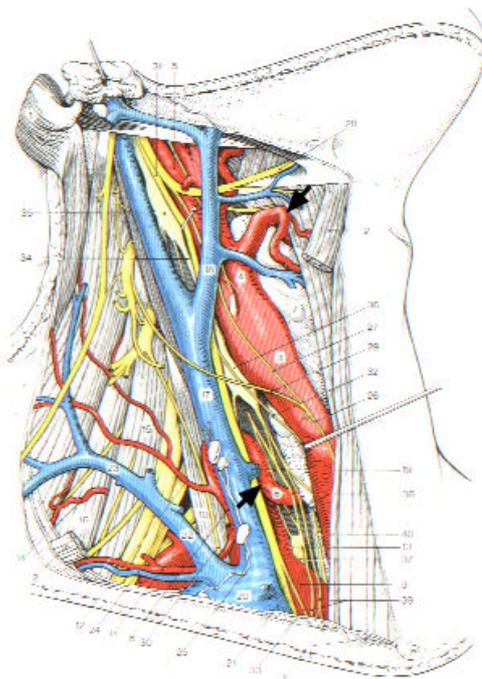


Abb. 4: Anatomie der Regio sternocleidomastoidea mit A. thyroidea sup. und A. thyroidea inf. (aus (78))

Der erste Bericht über die Bestimmung des thyreoidalen Blutflusses durch Duplex – Sonographie wurde von Woodcock 1985 vorgelegt, der bei hyperthyreoten Patienten eine größere Doppler – Frequenz – Verschiebung in der A. thyroidea sup. (ATS) als bei euthyreoten feststellen konnte (113). Dieselbe Arbeitsgruppe bestimmte später als erste Stromzeitvolumina aus der ATS (47).

Das Stromzeitvolumen q_{avg} ist das Produkt aus Querschnittsfläche des Blutgefäßes und zeitgemittelter Durchschnittsgeschwindigkeit des Blutflusses v_{avg} (59).

$$q_{avg} = v_{avg} \times p \times r^2$$

Formel 3: Stromzeitvolumen

Fehlermöglichkeiten bei der Messung ergeben sich durch Fehlmessungen des Gefäßdurchmessers. Da der Fehler im Quadrat in die Berechnung eingeht, ist er besonders schwerwiegend. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde versucht den Meßfehler durch starke Vergrößerung des Gefäßes vor Setzen der Meßpunkte zu kontrollieren. Weitere Fehlermöglichkeiten entstehen durch unvollständige Überlagerung des Meßvolumens mit dem Gefäßlumen und dadurch artefiziell erzeugten Strömungsprofilen (37).

Neben den quantitativen Merkmalen des Doppler – Frequenz – Spektrums (systolische Spitzengeschwindigkeit, Stromzeitvolumen), kann jenes auch qualitativ, im Hinblick auf die Pulsatilität des Blutflusses beschrieben werden. Dazu wurden in der Literatur verschiedene Indizes definiert, denen ihre Unabhängigkeit vom Doppler – Winkel gemeinsam ist, so daß zu ihrer Berechnung lediglich ein artefaktfreies Doppler – Frequenz – Spektrum vorliegen muß. Die gebräuchlichsten Indizes sind der Resistance – Index (RI) nach Pourcelot (79) und der Pulsatilitätsindex (PI) nach Gosling (38). Zur Berechnung (Formel 4 und 5) werden die systolische Spitzengeschwindigkeit (v_{max}), die minimale über einen Herzzyklus auftretende Geschwindigkeit (v_{min}) und die Durchschnittsgeschwindigkeit v_{avg} benötigt.

$$RI = \frac{v_{max} - v_{min}}{v_{max}}$$

Formel 4: Resistance – Index

$$PI = \frac{v_{max} - v_{min}}{v_{avg}}$$

Formel 5: Pulsatilitäts – Index

In der Praxis werden die Pulsatilitätsindices meist als Parameter für den Widerstand der nachgeschalteten Strombahn genutzt, da ein hoher peripherer Gefäßwiderstand zu einer erhöhten Pulsatilität des vorgeschalteten arteriellen Blutflusses führt (59). Während z.B. bei Transplantatnieren im Falle einer Abstoßung durch die Organschwellung und konsekutive Druckerhöhung im Nierenparenchym eine Erhöhung der renalen Widerstandsindices auftritt (48), kann eine entzündlich bedingte Hypervaskularisation, etwa bei Epididymitis zu einer Abnahme der Widerstandsindices führen (44). Im Fall des M. Basedow wäre sowohl reduzierte Pulsatilitätsparameter aufgrund der inflammatorischen Komponente denkbar, als auch eine erhöhte Pulsatilität wegen der Organschwellung. Eine signifikante Differenz der Pulsatilitätsparameter zwischen Patienten in unterschiedlichen Stadien des M. Basedow und einer gesunden Kontrollgruppe konnte aber bislang nicht nachgewiesen werden (20).

1.4.3 Nicht – sonographische Methoden

Bereits vor der Einführung der Doppler – Sonographie wurde mit anderen Methoden (s.u.) versucht, die Vaskularisation der Schilddrüse zu quantifizieren. Da die daraus gewonnenen Erkenntnisse zu der Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beitragen, sollen die Methoden sowie die relevanten erhobenen Ergebnisse kurz vorgestellt werden.

1.4.3.1 Elektromagnetische Flowmetrie

Die elektromagnetische Flowmetrie ist eine invasive Methode zur Messung des thyroidalen Blutflusses während Schilddrüsenoperationen. Dabei zeigten sich weder zwischen linkem und rechtem Schilddrüsenlappen, noch zwischen kranialer und kaudaler Perfusion signifikante Unterschiede. Primär hyperthyreote Patienten wiesen trotz medikamentös induzierter Euthyreose zum Zeitpunkt der Operation gegenüber der Norm erhöhte Stromzeitvolumina auf (101).

1.4.3.2 Funktionsszintigraphie

Als Funktionsszintigraphie bezeichnet man die quantitative Registrierung der Radioaktivitätsverteilung in Raum und Zeit. Im Unterschied zur statischen Szintigraphie bei der nur eine örtliche Verteilung der Radioaktivität als eine Bildmatrix registriert wird, registriert man bei der dynamischen Funktionsszintigraphie eine zeitliche Folge von Bildmatrizen. Dadurch ist die gleichzeitige Erstellung von szintigraphischen Bildern und Zeit – Aktivitäts – Kurven möglich (1). Die Zeit – Aktivitätskurve zeigt einen typischen zweigipfligen Verlauf mit einem initialen Peak und einer zweiten, geringeren

Amplitude. Es konnte gezeigt werden, daß der erste Peak einen Index der Schilddrüsenvaskularisation darstellt (vaskuläres Kompartiment), während der zweite Teil der Kurve dem parenchymatösen Kompartiment entspricht (3). Die Funktionsszintigraphie war die erste nicht – invasive in – vivo – Methode zur Beurteilung der Schilddrüsenvaskularisation.

Frühe nuklearmedizinische Arbeiten zur Beurteilung der Schilddrüsenvaskularisation fanden einen erhöhten initialen Peak bei Patienten mit Hyperthyreose bei Struma diffusa (4;14). Um welche Krankheiten es sich dabei handelte wird nicht aufgeschlüsselt, so daß nur vermutet werden kann, daß es sich überwiegend um Patienten mit M. Basedow gehandelt hat. Vosberg untersuchte Basedow – Patienten auch in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung. Er fand bei floridem M. Basedow einen gegenüber der Norm um das 3 – 5fache erhöhten initialen Peak, jedoch geringere Steigungen bei thyreostatisch behandelten Basedow – Patienten. Patienten in Remission wiesen hoch – normale Werte auf (107).

1.4.3.3 Angiographie

Die Angiographie der Schilddrüse entwickelte sich in den 1960er Jahren als „Nebenprodukt“ der angiographischen Suche nach Nebenschilddrüsenadenomen. Verschiedene angiographische Techniken sind beschrieben (83). In der Regel wurde über einen brachialen oder axillären Zugang der Truncus thyrocervicalis mit einem Katheter intubiert. Die Kontrastmittelinjektion in den Truncus thyrocervicalis ist für eine komplette Kontrastierung des Schilddrüsenlappens ausreichend, so daß auf die invasive Intubation der A. carotis verzichtet werden kann. Beurteilungskriterien der gewonnenen Angiogramme sind Gefäßreichtum/Vaskularität, „Anfärbung“ der Schilddrüse, Kontur des Organs in der kapillären Phase und Vorhandensein pathologischer Gefäße (111). Der typische angiographische Befund des M. Basedow entspricht einer homogenen kräftigen und frühen Anfärbung der Schilddrüse mit früher Venenfüllung. Die Anzahl der angiographisch sichtbaren intrathyreoidalen Arterien ist nicht vermehrt (111;115). Eine verstärkte „Anfärbung“ der Basedow - Strumen beobachtete man auch bei der Radionuklid – Angiographie (63). Dabei fertigte man Szintigraphie – Bilder in schneller Folge an und bewertete visuell den Grad der Aktivität über der Schilddrüse innerhalb der ersten 30s nach Anfärbung der Karotiden. Die Methode kommt ohne mathematische Analyse wie bei der Funktionsszintigraphie aus und ist nicht invasiv.

1.5 Schilddrüsenvaskularisation bei M. Basedow

1.5.1 Vaskularisation im Vergleich zu anderen Schilddrüsenerkrankungen

Der erste Bericht über die farbduplexsonographisch darstellbare Hypervaskularisation bei M. Basedow stammt von Ralls (81). Er untersuchte 16 Patienten mit M. Basedow, 14 Patienten mit anderen Schilddrüsenerkrankungen (Struma multinodosa und fokale Raumforderungen) sowie eine Kontrollgruppe von 15 Probanden. Alle 16 Basedow – Patienten zeigten eine so starke diffuse Hypervaskularisation der Schilddrüse, daß Ralls das resultierende CFM – Bild "thyroid inferno" nannte. Mit dem damals verwendeten Ultraschallgerät QAD –1 Angiodynograph (Quantum, Issaquah, WA) konnten bei den gesunden Probanden keine intrathyreoidalen Flußsignale abgeleitet werden. Die fokalen Raumforderungen der Schilddrüse zeigten z.T. Farbsignale. Die Beurteilung der Vaskularisation erfolgte subjektiv.

Die Beobachtung der Hypervaskularisation der Basedow – Struma wurde vielfach bestätigt (51;57;97). Fobbe untersuchte 11 Basedow Patienten mit einem QAD – Angiodynograph 1 und fand bei acht eine diffuse Hypervaskularisation (35). Dasselbe Farbmuster beobachtete er bei zwei von zehn Patienten mit Thyreoiditis³. Nach Angaben des Autors befanden sich die Patienten mit M. Basedow und Thyreoiditis, bei denen keine Hypervaskularisation darstellbar war in nicht näher bezeichneten „fortgeschrittenen Krankheitsstadien“, während die Hypervaskularisation jeweils bei florider Erkrankung beobachtet wurde. Ein Versuch der Quantifizierung der Vaskularisation wurde nicht unternommen, dementsprechend finden sich keine Angaben, ob das Ausmaß der Hypervaskularisation zwischen M. Basedow und Thyreoiditis different war.

Ob eine Differenzierung zwischen M. Basedow und Hashimoto – Thyreoiditis durch dopplersonographische Methoden möglich ist, untersuchten Vitti et al. (106). In der Grauwertsonographie ist eine diffuse Echoarmut für beide Krankheitsentitäten typisch, eine Differenzierung aufgrund des B – Bildes daher meist nicht möglich. In der zitierten Studie zeigten 32 von 37 Basedow – Patienten (86%) und 41 von 45 Patienten mit Hashimoto – Thyreoiditis (91%) eine diffus echarme Schilddrüse. Zur Quantifizierung der Vaskularisation wurden die beobachteten CFM – Bilder subjektiv in vier Kategorien eingeteilt (normal, leicht erhöht, deutlich erhöht, stark erhöht). Achtzehn der 37 Ba-

³ um welche Formen der Thyreoiditis es sich handelte wird nicht angegeben

sedow – Patienten waren bislang unbehandelt und hyperthyreot. Siebzehn wurden in die Kategorie "stark erhöht", einer in die Kategorie "deutlich erhöht" eingeteilt. Da sich in der Gruppe der Patienten mit Hashimoto - Thyreoiditis kein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und – aktivität erkennen ließ, gingen alle in die Auswertung ein. Zweiundzwanzig (49%) wurden als "normal" eingeschätzt, zwanzig (44%) als "leicht erhöht" und drei (7%) als "deutlich erhöht".

Schweiger betrachtete die Duplexsonographie nicht unter dem Aspekt der Differenzierung verschiedener Krankheitsentitäten, sondern korrelierte die systolischen Spitzengeschwindigkeiten (SSG) der A. thyroidea inf. (ATI) mit der Funktionslage der Schilddrüse (94). Als Untersuchungskollektiv dienten ihm 69 Patienten mit M. Basedow und Thyreoiditis Hashimoto. Seinen Ergebnissen zufolge besteht ein linearer Zusammenhang zwischen SSG in den Schilddrüsenarterien und der Höhe der T_3/T_4 -Spiegel. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,6$. Ob sich die Patienten mit M. Basedow und Hashimoto – Thyreoiditis voneinander unterschieden, geht aus der Arbeit nicht hervor. Die Hypothese der Funktionsabhängigkeit der Schilddrüse, mit der die Duplexsonographie der Schilddrüsenarterien begann (47;113) erhielt so eine erneute Bestätigung. Sie schien durch Beobachtungen an fokalen Autonomien der Schilddrüse gestützt zu werden, die nahezu ausnahmslos eine Hypervaskularisation zeigten (7;21;102). Die Hypothese wurde dahingehend spezifiziert, daß die *Eigen*produktion der Schilddrüsenhormone mit einer Hypervaskularisation einhergeht, bei Thyreotoxicosis factitia ist sie nicht zu beobachten (12).

Die aktuellste Veröffentlichung (10) zu der Frage, von welchem Faktor die Hypervaskularisation der Schilddrüse abhängt, hat das CFM – Bild in vier ansteigende Grade (0 – III) zur Ausprägung der Vaskularisation eingeteilt⁴. Das zuvor vielfach beschriebene Phänomen der ausgeprägten Hypervaskularisation bei M. Basedow bestätigte sich auch hier (20% Muster II, 80% Muster III), alle Patienten mit Thyreotoxicosis factitia zeigten ein normales Flußmuster (0). Ein neuer Aspekt ergibt sich durch die Analyse der Patienten mit Hashimoto – Thyreoiditis: Während alle 37 euthyreoten Hashimoto – Patienten ein normales Flußmuster zeigten (0), wurden 67% der 21 hypothyreoten Hashimoto – Patienten mit Muster I, 19% mit Flußmuster II bewertet. Flußmuster III

⁴ In der Arbeit wurden systolische Spitzengeschwindigkeiten in intraparenchymalen Schilddrüsengefäßen ohne Winkelkorrektur gemessen. Da dies aus Sicht des Autors der vorliegenden Arbeit unzulässig ist, bleiben die Ergebnisse in den folgenden Betrachtungen unberücksichtigt.

kam bei Hashimoto – Thyreoiditis nicht vor, nur 14% zeigten eine normale Vaskularisation. In derselben Arbeit wurden auch fünf Patienten mit TSH – produzierendem Tumor untersucht. Vier wurden mit Flußmuster II, einer mit Muster I bewertet. Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, daß die farbduplexsonographisch erkennbare Schilddrüsenvaskularisation unabhängig von der peripheren Schilddrüsenhormonlage ist. Eine verstärkte Vaskularisation wurde ausschließlich bei Patienten mit erhöhtem TSH (TSH produzierender Tumor, hypothyreote Hashimoto – Thyreoiditis) oder mit zirkulierenden Antikörpern mit TSH – ähnlicher Wirkung (M. Basedow) beobachtet. Die Autoren kommen daher zu der Hypothese, daß die Hypervaskularisation der Schilddrüse von den TSH – Spiegeln abhängt.

1.5.2 Vaskularisation im Verlauf des M. Basedow

Castagnone et al. (20) teilten Basedow – Patienten im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung in vier Gruppen ein: Gruppe 1 bestand aus 11 hyperthyreoten Patienten vor Therapiebeginn, Gruppe 2 wurde von 12 euthyreoten Patienten gebildet, die unter thyreostatischer Therapie standen, Gruppe 3 (n = 21) befand sich in Remission und 10 Patienten mit Rezidiv bildeten Gruppe 4. Die Schilddrüsenvaskularisation wurde durch duplexsonographische Messung des Blutflusses in der A. thyroidea inf. und semiquantitative Beurteilung der CFM – Bilder der Schilddrüse beurteilt. Dazu wurden die Schilddrüsenbilder mit einem Raster überlagert und die Anzahl der Farbpixel ("Gefäße") pro Rasterquadrat ausgezählt.

Die beiden hyperthyreoten Gruppen (vor Therapie und bei Rezidiv) zeigten sich gegenüber der Kontrollgruppe aus gesunden Probanden ausgeprägt hypervaskularisiert. Überraschenderweise galt dies aber auch für die euthyreote Gruppe unter thyreostatischer Therapie, die sich bezüglich der Vaskularisationsparameter nicht signifikant von den hyperthyreoten Gruppen unterschied. Die Gruppe der Patienten in Remission hatte keine nachweisbare Hypervaskularisation der Schilddrüse und unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Dieselbe Arbeitsgruppe untermauerte ihre Ergebnisse mit einer größeren Fallzahl und fügte noch eine Verlaufsbeobachtung der Patienten in Remission (n = 49) hinzu (5). Dabei zeigte sich, daß die Vaskularisationsparameter thyreoidaler Blutfluß (ml/min) und die Gefäßzahl/cm² in der Untergruppe, die im Verlauf ein Rezidiv erlitt, signifikant höher waren als bei den Patienten, die in Remission blieben (50,6 ± 36,8 ml/min vs.

23,8 ± 17,5 ml/min; p = 0,001). Die Autoren schlußfolgern, daß die Hypervaskularisation der Schilddrüse bei M. Basedow möglicherweise den Aktivitätszustand des der Erkrankung zugrundeliegenden Autoimmunprozesses widerspiegelt.

1.6 Fragestellungen und Hypothesen

Die vorliegende Arbeit dient der quantitativen Untersuchung der Schilddrüsenvaskularisation bei Patienten mit M. Basedow. Obwohl mehrere Berichte über eine starke Hypervaskularisation der Schilddrüse bei Patienten mit M. Basedow vorliegen (35;51;57;81;97), existieren nur wenige Arbeiten, in denen der Gruppe der Patienten mit M. Basedow ein adäquates Kontrollkollektiv gegenübergestellt wurde (10;106). Die Rolle der farbduplexsonographischen Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation zur Diagnose des M. Basedow ist daher bislang nicht vollständig geklärt. Aufgrund der häufig postulierten positiven Korrelation der Schilddrüsenvaskularisation mit der Schilddrüsenfunktionslage (47;94) erscheint der Vergleich des M. Basedow mit der disseminierten Schilddrüsenautonomie am lohnendsten, da es sich bei dieser ebenfalls um eine sonographisch diffuse Schilddrüsenerkrankung handelt, welche mit einer Hyperthyreose einhergeht (Hypothese 1).

Über die Frage, von welchen Parametern die Vaskularisation der Schilddrüse abhängt, kann bislang nur spekuliert werden. Wie zuvor ausgeführt, sind durch neuere Arbeiten Zweifel an einer positiven Korrelation von Schilddrüsenfunktionslage und Vaskularisation aufgekommen. Zur Überprüfung wird bei Patienten mit neu aufgetretenem M. Basedow die z.T. noch unbehandelt, z.T. thyreostatisch anbehandelt sind, die Korrelation zwischen den Parametern der Schilddrüsenvaskularisation und der Hormonproduktion berechnet (Hypothese 2a). Bei Patienten aller Krankheitsstadien des M. Basedow wird die Korrelation zwischen der Thyreostatikadosis, welche zum Erreichen einer Euthyreose nötig ist mit den Parametern der Schilddrüsenvaskularisation berechnet (Hypothese 2b).

Gemäß der Hypothese des Autors, daß die Schilddrüsenvaskularisation das Ausmaß der entzündlichen Aktivität der Erkrankung widerspiegelt, stellen die Parameter der Vaskularisation möglicherweise einen prognostischen Parameter für den Verlauf des M. Basedow dar. Das Ausmaß der Vaskularisation bei Diagnose des M. Basedow

(Hypothese 3a), sowie bei Absetzen der thyreostatischen Therapie (Hypothese 3b) wird daher mit der Prognose (Rezidiv vs. stabile Remission) korreliert.

1. Diagnose des M. Basedow

Hypothese 1

Die dopplersonographisch meßbare Schilddrüsenvaskularisation ist bei Patienten mit floridem M. Basedow stärker als bei Patienten mit disseminierter Autonomie der Schilddrüse.

2. Verlaufskontrolle des M. Basedow

Hypothese 2a

Die Vaskularisation der Schilddrüse bei Patienten mit M. Basedow ist unabhängig von der Schilddrüsenfunktionslage.

Hypothese 2b

Zwischen Vaskularisation der Schilddrüse bei M. Basedow und Thyreostatikabedarf besteht keine statistische Assoziation.

3. Prognose des M. Basedow

Hypothese 3a

Die Schilddrüsenvaskularisation bei der Erstdiagnose des M. Basedow ist positiv korreliert mit der Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden.

Hypothese 3b

Die Schilddrüsenvaskularisation bei Absetzen der thyreostatischen Therapie ist positiv korreliert mit der Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden.

2 Methode

2.1 Sonographische Untersuchungstechnik

2.1.1 Allgemeiner Untersuchungsablauf

Zur dopplersonographischen Untersuchung der Schilddrüse liegen die Patienten mit leicht überstreckter Halswirbelsäule auf dem Rücken. Nach orientierender Durchmusterung der Schilddrüse in Längs- und Querschnitten im B-Mode und im Color-Flow-Mapping-Mode (CFM-Mode) wird ein repräsentativer Schnitt durch jeden Schilddrüsenlappen im B-Mode und im CFM-Mode eingefroren und auf eine magneto-optische Wechselplatte gespeichert. In der Regel handelt es sich um Querschnitte auf Höhe des Schilddrüsenisthmus. Sollte dieser Schnitt nicht repräsentativ sein, z.B. aufgrund ausgeprägter regressiver Veränderungen auf dieser Höhe, wird eine alternative Schnittführung gewählt. Anschließend werden an den Polen der Schilddrüse die vier Schilddrüsenarterien aufgesucht. In allen darstellbaren Schilddrüsenarterien werden duplexsonographische Messungen durchgeführt (Abschnitt 2.1.6), die Ergebnisse werden mit dem Sonoprinter dokumentiert. Zum Abschluß der Untersuchung erfolgt die Volumetrie beider Schilddrüsenlappen.

Nach der Untersuchung werden die Ergebnisse der duplexsonographischen Messungen in ein relationales Datenbank-Managementsystem eingegeben. Die gewonnenen Bilddaten werden zur weiteren Auswertung (Abschnitt 2.1.5) auf eine Workstation übertragen.

2.1.2 Gerätetechnische Merkmale

Alle Schilddrüsenuntersuchungen wurden mit dem Sonographiegerät HDI 3000 der Firma ATL (Advanced Technology Laboratories, Bothel, WA) unter Verwendung eines Linearschallkopfes mit einer Auflagefläche von 38mm durchgeführt (L10-5 38mm). Das Grauwertebild wurde mit Frequenzen zwischen 5 und 10 MHz erzeugt (Breitbandtechnologie). Die Doppler – Funktion des Gerätes arbeitet sowohl im CFM – Mode, als auch zum PW – Doppler mit einer Festfrequenz von 6 MHz. Die Geräteeinstellung zur Erzeugung standardisierter CFM – Bilder wurde in einem Studienpreset abgespeichert:

- Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) 2500 Hz
- Color gain 60%⁵
- Wandfilter "mittel"⁵
- Color-Skala 1
- Color - Persistenz "maximal"
- Priorität maximal
- Liniendichte B (mittel)
- Modus G (Geschwindigkeit)
- Dynamische Bewegungsdifferenzierung "ein"

Insbesondere durch die relativ hohe PRF und den relativ niedrigen Color gain resultiert eine relativ flußinsensitive Farbkodierung. Bei der Untersuchung einer gesunden Schilddrüse mit den Parametern des Studienpresets zeigen sich keine intrathyroidalen Flußsignale (Abb. 5).

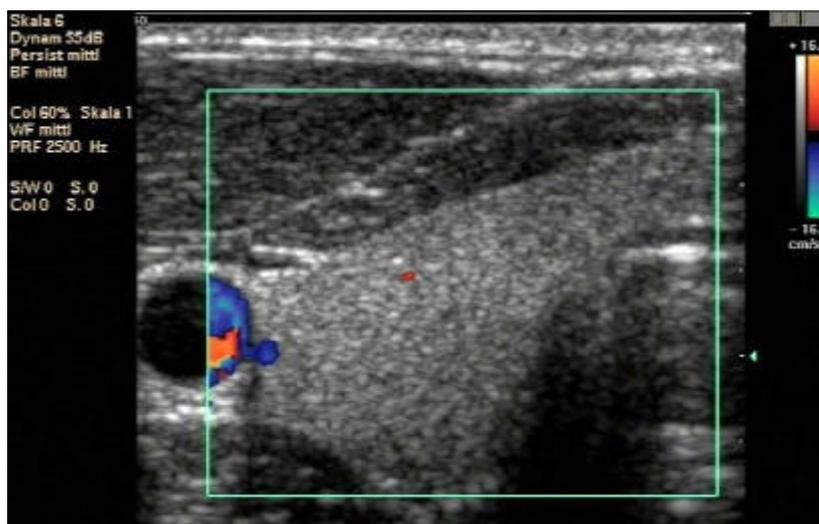


Abb. 5: Gesunde Schilddrüse (re. SD – Lappen) im CFM – Mode mit den Einstellungen des Studien – Presets (s.o).

Diese Einstellung erwies sich in explorativen Vorstudien als besserer Diskriminator zwischen hypervaskularisierten Schilddrüsen, als ein flußsensitives Preset. Aus diesem Grund wurde auch der Wandfilter nicht minimal eingestellt. Zusätzlich unterdrückte dies die Artefakte aus fortgeleiteten Pulsationen der A. carotis communis. Die Color –Persistenz beschreibt die zeitliche Verzögerung, mit der farbkodierte Pixel auf dem Monitor dargestellt werden. Durch maximale Verzögerung konnten die systolisch – diastolischen Schwankungen der Farbdichte eliminiert werden. Der Parameter "Prio-

⁵ Angabe in dB an diesem Gerät laut Hersteller nicht möglich

rität" beschreibt eine spezielle ATL – Funktion, bei der der Untersucher den Schwellenwert einstellen kann, ab dem die Grauwertinformation durch eine Farbinformation überschrieben wird. "Maximal" bedeutet in diesem Zusammenhang, daß der Farbinformation der größtmögliche Vorrang gegeben wird. Während sich die farbkodierte Darstellung bei qualitativ gutem Grauwetebild mit Veränderung der Priorität kaum ändert, steigt die Sensitivität der Farbkodierung bei schlechtem Signal – zu – Rausch – Verhältnis des Grauwertbildes aber mit größerer Priorität. Die maximale Einstellung der Priorität trägt so zur Nivellierung der Unterschiede in der Farbkodierung bei wechselnden Schallbedingungen bei.

Zur PW – Duplex – Untersuchung der Schilddrüsenarterien betrug der Doppler – Winkel in jedem Fall $< 60^\circ$. Der Wandfilter war immer so klein wie gerätetechnisch möglich eingestellt. PRF und Doppler – gain wurden den detektierten Doppler – Frequenz – Verschiebungen angepaßt. Die Größe des Probenvolumens wurde dem Durchmesser der Schilddrüsenarterie angepaßt und variierte zwischen 1 und 2 mm.

2.1.3 Schilddrüsen-Volumetrie

Rasmussen und Hjorth führten 1974 als erste eine sonographische Schilddrüsenvolumetrie durch (82). Die sonographische Bestimmung des Schilddrüsenvolumens ist inzwischen eine Standardmethode, die sich in der klinischen Routine und bei epidemiologischen Studien bewährt hat. Dabei kommt meist die Methode von Brunn zur Anwendung, welche von dem Modell des Rotationsellipsoids ausgeht (15). Jeder Schilddrüsenlappen wird einzeln nach Höhe (a), Tiefe (b) und Breite (c) vermessen. Die Berechnung des Volumens erfolgt nach Formel 6:

$$Vol_{SD} = a \times b \times c \times \frac{p}{6}$$

Formel 6: Rotationsellipsoid

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Volumetrie mit der im Sonographiegerät ATL HDI 3000 implementierten Volumen – Meßfunktion durchgeführt. Dieser liegt ebenfalls eine modifizierte Formel des Rotationsellipsoids zugrunde (Formel 7). Die Lappenvolumina werden unter Vernachlässigung des Isthmus zum Gesamtschilddrüsenvolumen addiert.

$$Vol_{SD} = \frac{a}{2} \times \frac{b}{2} \times \frac{c}{2} \times \frac{4}{3} p$$

Formel 7: Implementierte Volumenformel ATL HDI 3000 (Herstellerangabe)

2.1.4 Klassifikation der Schilddrüsenechogenität

Die Echogenität des Schilddrüsenparenchyms wurde subjektiv bewertet und auf eine vierstufige Ordinalskala bezogen. Die Echogenität gesunden Schilddrüsengewebes wurde als „echonormal“ definiert. Die stärkste Ausprägung der Echoarmut besteht, wenn die Parenchymechogenität sich von der ventral angrenzenden Muskulatur nicht unterscheidet. Diese Merkmalsausprägung wurde als „ausgeprägt echoarm“ definiert. Eine Abstufung zwischen „echonormal“ und „ausgeprägt echoarm“ wurde durch die Merkmalsausprägungen „leicht echoarm“ und „mäßig echoarm“ definiert. Die hier verwendete Klassifikation der Schilddrüsenechogenität stellt eine Adaptation der in der englischsprachigen Literatur üblichen Abstufung der Echoarmut in die Kategorien „mild“, „moderate“ und „marked“ dar (105;117).

2.1.5 Bestimmung der Color-Pixel-Density

Im B – Mode wird der Querschnitt eines Schilddrüsenlappens incl. Isthmus eingestellt, anschließend der CFM – Mode zugeschaltet. Dabei kann der Schallkopf zur Optimierung des B – Bildes senkrecht zur Haut aufgesetzt werden. Da die Gefäße im Schilddrüsenparenchym in alle Richtungen verlaufen, stört die Schallkopfhaltung nicht die Erfassung der Vaskularisation (34). Der Schallkopfdruck wurde minimiert, um intraparenchymatöse Venen nicht zu komprimieren (102). Wegen z.T. ausgeprägter respiratorischer Schwankungen der Schilddrüsenperfusion wurden die CFM – Bilder standardisiert in Expiration eingefroren. Die Bilddaten der standardisierten Schilddrüsen-schnitte im CFM - Mode werden im Tag Image File Format (TIFF) in der Bildbearbeitungssoftware Photoshop 4.0 (Adobe Systems, San Jose, California) geladen. Mit der Lasso-Funktion wird die Schilddrüse aus dem Bild ausgeschnitten. Die echoreiche Kapsel der Schilddrüse dient dabei als Schnittkante. Die Kapselgefäße liegen somit etwa zur Hälfte im Ausschnitt (Abb. 6a). Der Ausschnitt wird in ein neues Dokument mit weißem Hintergrund eingefügt (Bild SD). In einem weiteren neuen Dokument wird das Bild SD aus dem Rot-Grün-Blau (RGB)-Modus in den Luminanz –a – b (LAB)-Modus konvertiert.

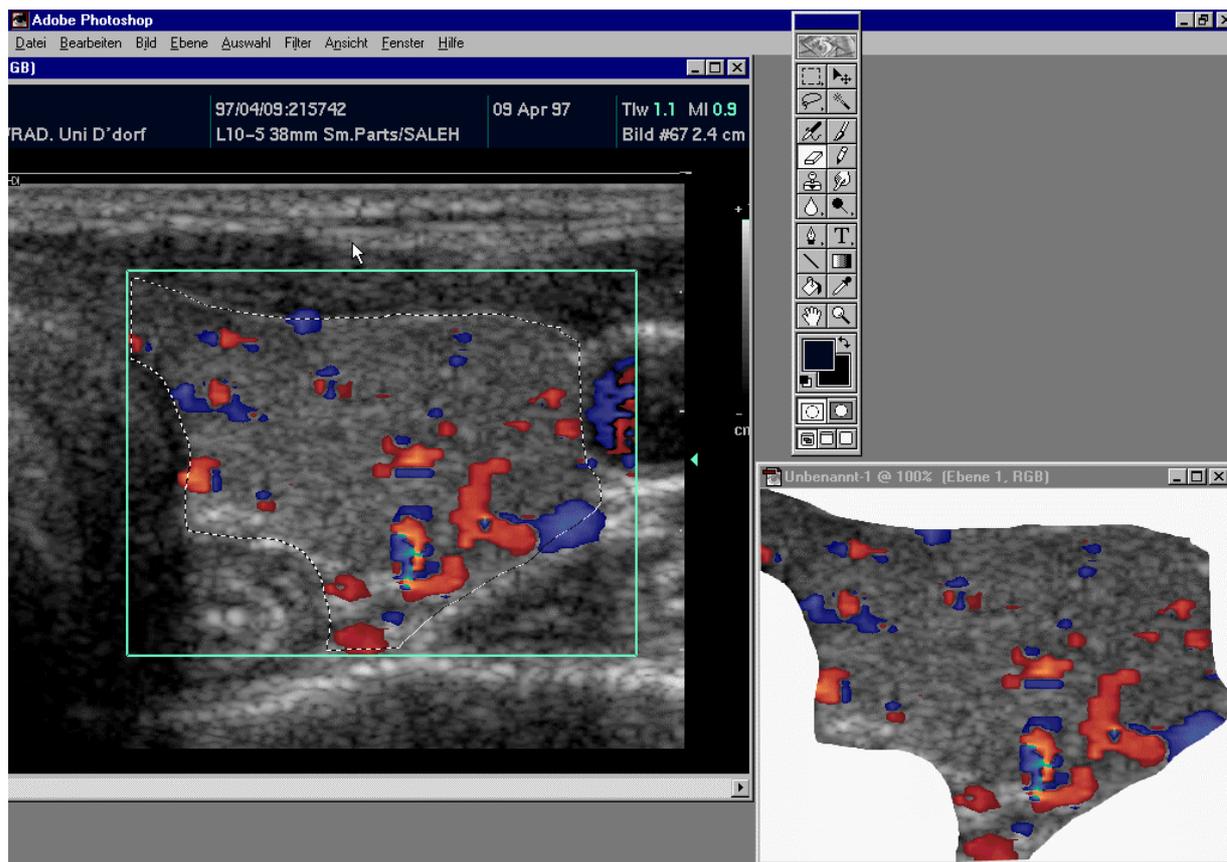


Abb. 6a: Definition des Schilddrüsenlappens als region of interest. Rechts unten Bild SD

Im RGB-Modus setzt sich jeder Pixel des Bildes aus drei Kanälen zusammen (Rot, Grün und Blau), wobei jeder RGB-Komponente ein Intensitätswert zwischen 0 und 255 zugeordnet wird. Der LAB-Modus basiert auf dem L^*a^*b -Farbmodell, daß von der Commission Internationale d'Eclairage (CIE) 1931 zur internationalen Norm für das Messen von Farben erklärt wurde. Im LAB-Modus setzt sich jeder Pixel des Bildes aus drei Kanälen zusammen: Dem Luminanz- oder Helligkeits kanal (L) und zwei chromatischen Kanälen, Kanal a und Kanal b. Der Kanal a enthält die Farben von Grün bis Rot, der Kanal b die Farben von Blau bis Gelb. Der Luminanzkanal wird ausgeblendet, während die chromatischen Kanäle a und b dargestellt werden (Abb. 6b). Die Flußinformation bleibt farbig, während die Grauwertinformation zu einem einheitlichen Grauton verschmilzt (Abb. 6b). Auf diesen einheitlichen grauen Hintergrund wird die „Zauberstab – Funktion“ angewendet. Mit dem Zauberstab werden Bildteile basierend auf der Farbähnlichkeit nebeneinanderliegender Pixel ausgewählt. Er eignet sich zum Auswählen unregelmäßig geformter, aber gleichmäßig gefärbter Bildteile. Der Grad der Ähnlichkeit der nebeneinanderliegenden Pixel wird durch die Toleranz bestimmt. Die Toleranz kann zwischen 0 und 255 Pixel liegen. Für die Bestimmung der Color

Pixel Density wird sie auf 15 eingestellt (Abb. 6c). Die angezeigte Maske wird mit dem Befehl „Ähnliches auswählen“ globalisiert.

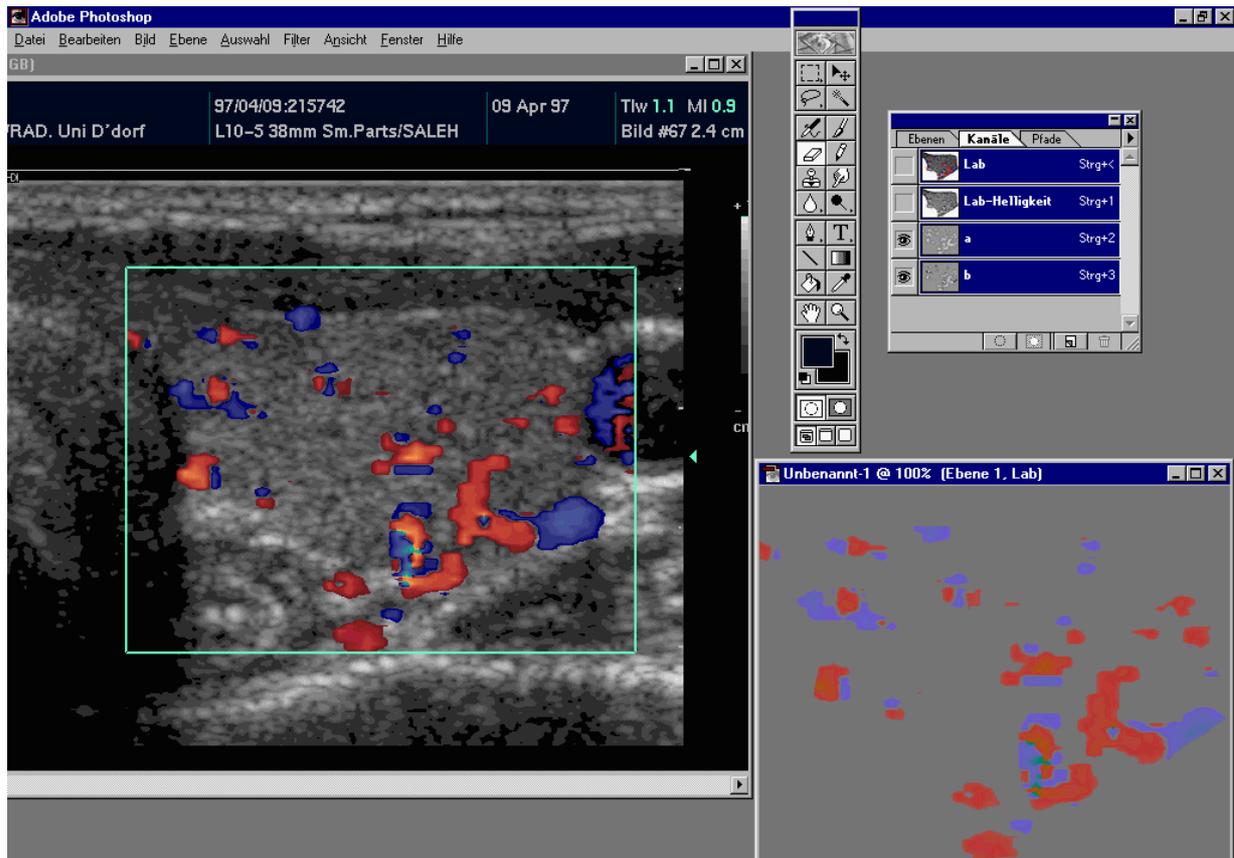


Abb. 6b: Ausblenden des Luminanzkanals

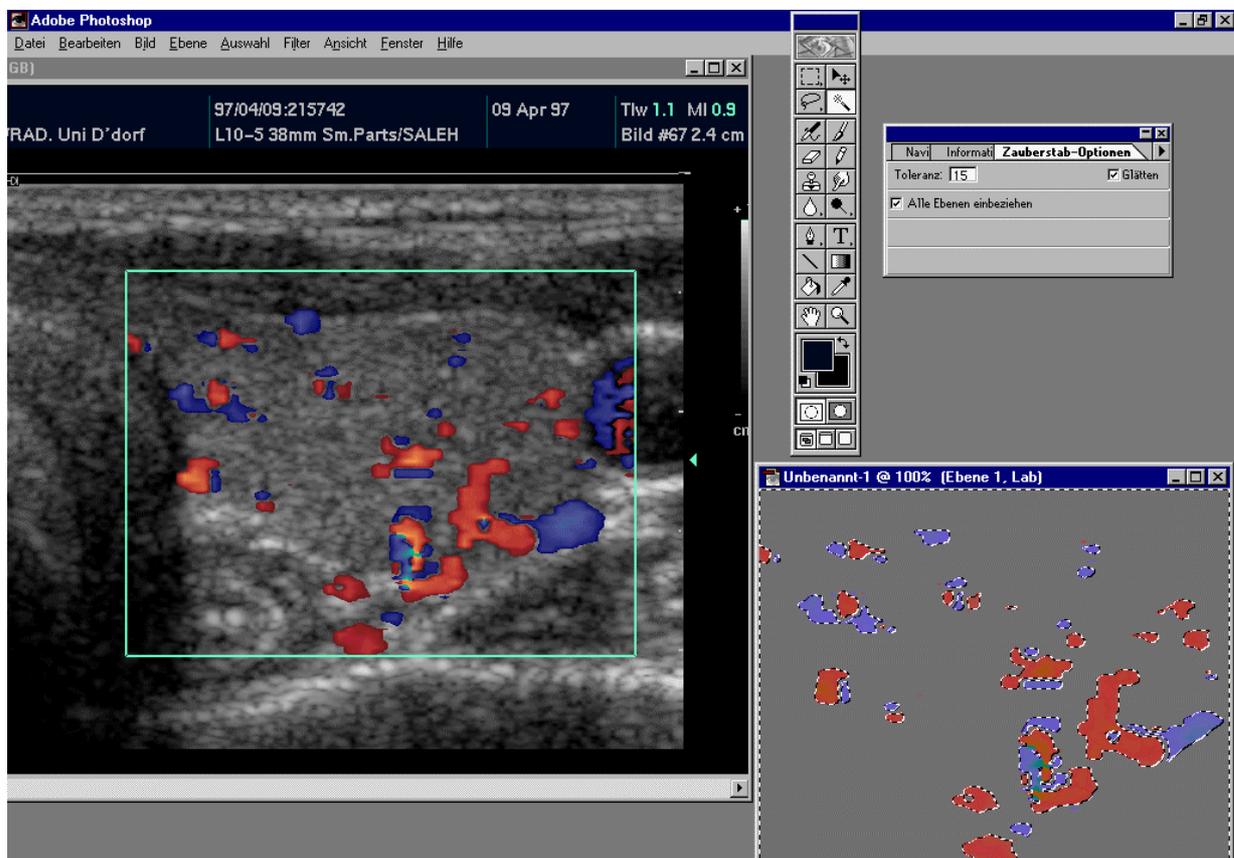


Abb. 6c: Globalisierte Zauberstabauswahl

Anschließend wird der graue Hintergrund gelöscht, die Maske entfernt und das Bild wieder in den RGB-Modus konvertiert. Das resultierende Bild C (Abb. 6d) enthält die von allen Grauteilen befreite Farbinformation des ursprünglichen CFM - Bildes.

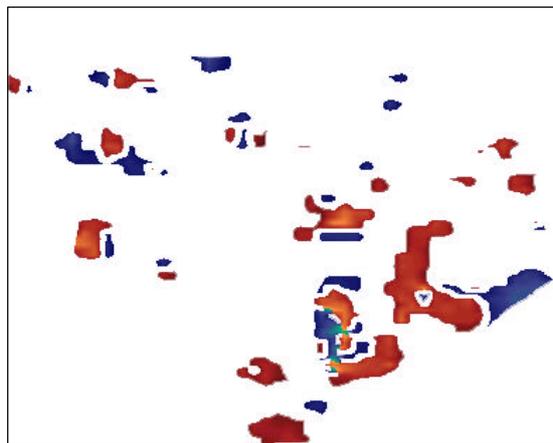


Abb. 6d (rechts): Bild C

Die Bilder SD und C werden im TIFF-Format in der Bildanalysesoftware Scion Image Beta 3b (Scion Corp., Frederick, Maryland) geladen. Auf beide wird die Threshold-Funktion angewendet. Man erhält so die Bilder SD' und C'. Bei aktiver Threshold-Funktion werden Bild-Objekte schwarz (Schilddrüse in Bild SD, Farbflächen in Bild C), der Hintergrund weiß dargestellt. Schließlich berechnet das Programm die Anzahl der schwarzen Pixel (Abb. 6e). Die Anzahl der schwarzen Pixel in Bild C' dividiert durch die Anzahl der schwarzen Pixel in Bild SD' ergibt die color pixel density die, mit 100 multipliziert in Prozent angegeben werden kann.

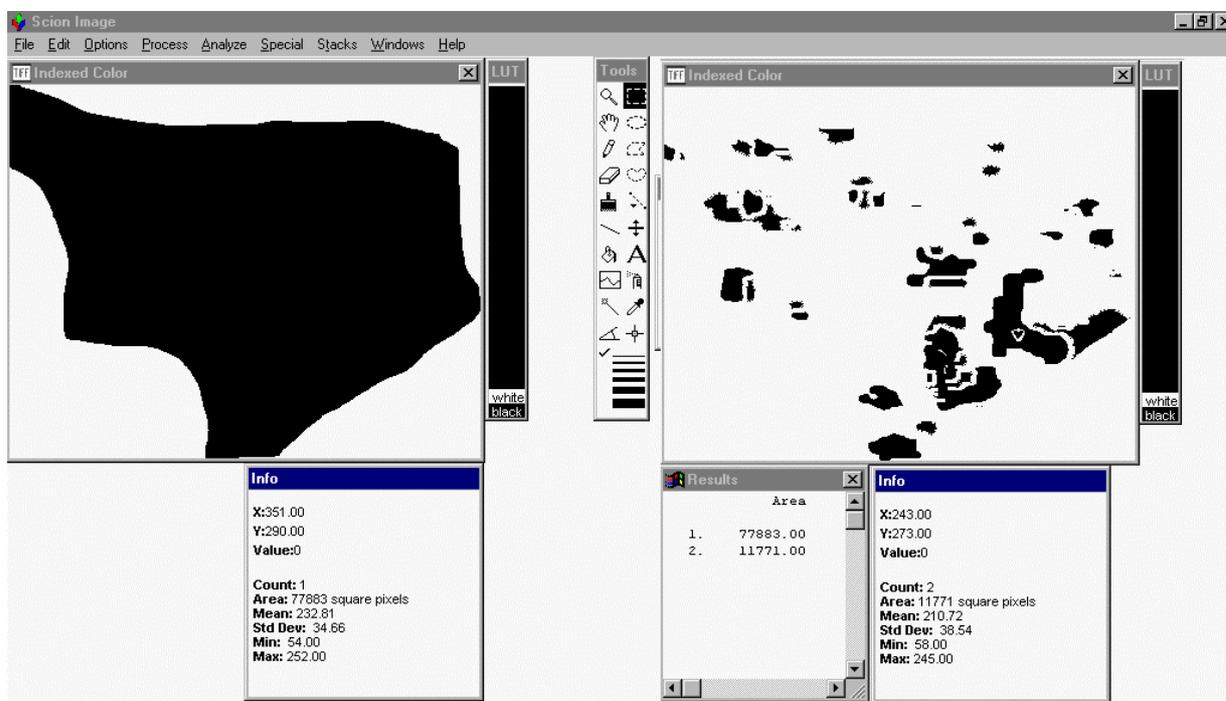


Abb. 6e: Bilder SD' und C'

2.1.6 Bestimmung der Flußparameter in den Schilddrüsenarterien

Die inferioren Schilddrüsenarterien werden im B – Mode aufgesucht. In einem Querschnitt über der A. carotis communis (ACC) ist die A. thyroidea inf. (ATI) dorsal der ACC schräg angeschnitten. Durch leichte Schallkopfdrehung gelingt die Darstellung des Längsverlaufes der ATI in ihrem zum kaudalen Schilddrüsenpol absteigenden Verlauf (Abb. 7).

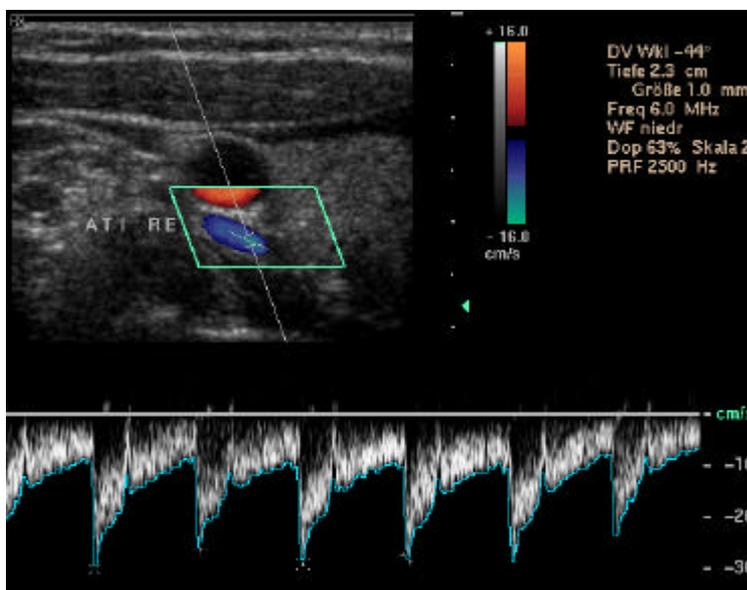


Abb. 7: Ableitung eines Doppler – Frequenz – Spektrums aus der A. thyroidea inf. re.

Die ATI kann mit der A. vertebralis verwechselt werden. Bei typischem Gefäßverlauf kann die Differenzierung durch die Flußrichtung erfolgen. Während die Strömungsrichtung der A. vertebralis kaudokraniel ist, fließt das Blut im absteigenden Teil der ATI kraniokaudal. Bei geschlängeltem Verlauf der Gefäße sind aber Verwechslungen möglich und müssen durch Verfolgung der Gefäßverläufe ausgeschlossen werden.

Die superioren Schilddrüsenarterien sind aufgrund ihrer oberflächlicheren Lage im B – Bild häufig nicht zu erkennen, da die Auflösung des Schallkopfes im Nahbereich bis 1cm limitiert ist. Aufgrund von schallkopfnahem Rauschen erscheint das Gefäßlumen häufig echogen und ist dann von der Umgebung schwer abzugrenzen. Es wird daher direkt der CFM – Mode zur Suche der A. thyroidea sup. (ATS) eingesetzt. Dazu stellt man einen Längsschnitt über dem kranialen Schilddrüsenpol ein und dreht den Schallkopf mit dem kranialen Ende nach medial, auf die A. carotis ext. zu. Da in dieser Region kein weiteres arterielles Gefäß mit kraneo – kaudaler Flußrichtung vorkommt, gelingt die Identifikation der ATS zumeist problemlos. Die Nutzung der ATS als Kollaterale bei einer Stenose der A. carotis communis ist eine seltene Ursache einer nicht thyreoidal induzierten Flußsteigerung der ATS (115).

Nach dem Einstellen der Schilddrüsengefäße wird das Meßvolumen standardisiert vor der Aufzweigung der Arterien in Parenchymäste zentral im Gefäß plaziert. Nach Anpassung der Größe des Meßvolumens und Durchführung der Winkelkorrektur werden Doppler – Frequenz – Spektren über mindestens drei Herzzyklen abgeleitet. Die vom Ultraschallgerät automatisch erstellten Hüllkurven für die Spitzengeschwindigkeiten und die Durchschnittsgeschwindigkeiten werden vom Untersucher auf Plausibilität überprüft. Zur Berechnung der systolischen Spitzengeschwindigkeit und des Stromzeitvolumens werden die Pulszyklen mit dem subjektiv besten Signal – zu – Rausch – Verhältnis ausgewählt. Die zur Berechnung des Stromzeitvolumens nötige Messung des Gefäßdurchmessers erfolgt zur Verringerung des Meßfehlers bei maximaler Vergrößerung.

2.2 In – vitro – Diagnostik

Die Bestimmung der schilddrüsenpezifischen Laborwerte wurde im endokrinologischen Labor der Abteilung für Endokrinologie der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf durchgeführt.

Die Bestimmung der TSH – Rezeptor – Antikörper (TRAK) erfolgte mit dem kompetitiven Radio – Rezeptor – Assay TSH REZAK[®] der Firma Medipan Diagnostica (Selchow). Ein Ergebnis von < 10 U/l gilt als negativ, > 14 U als positiv. Der Bereich zwischen 10 und 14 U/l gilt als Graubereich. Die Bestimmung von TSH, fT₃ und fT₄ erfolgte maschinell mit den Nichols Advantage[®] Chemilumineszenz Assays der Firma Nichols Institute Diagnostics (San Juan Capistrano, CA). Die Referenzwerte sind in Tabelle 1 aufgeführt

TSH	fT ₃	fT ₄
0,3 – 3,5 µU/ml	2,5 – 4,5 pg/ml	0,8 – 2,0 ng/dl

Tabelle 1: Normbereiche der schilddrüsenpezifischen Laborwerte

2.3 Patienten

Die Untersuchung wurde an den ambulanten Patienten der Schilddrüsenprechstunde der Abteilung für Endokrinologie der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf durchgeführt. Eine explorative Vorstudie zur Erarbeitung des Untersuchungsprotokolls wurde von August 1996 bis September 1996 durchgeführt. Die der vorliegenden Arbeit

zugrundeliegenden FKDS – Untersuchungen wurden von Oktober 1996 bis November 1998 durchgeführt. Die Nachbeobachtungsphase wurde im Dezember 1999 beendet.

Alle konsekutiven Patienten, welche die Kriterien zur Diagnose eines M. Basedow oder einer disseminierten Autonomie erfüllten, wurden aufgenommen. Alle Patienten waren initial hyperthyreot und wiesen einen erhöhten ^{99m}Tc – Uptake auf. Im Falle erhöhter TRAKs oder Anti – TPO – Ak und/oder bei Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie wurde ein M. Basedow diagnostiziert. Die disseminierte Autonomie ist eine Ausschlußdiagnose, deren Ausschlußkriterien nachfolgend aufgeführt sind:

- Positiver Nachweis schilddrüsenspezifischer Antikörper (TRAK, Anti – TPO – Ak)
- Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie
- Fokale Veränderungen im Grauwert – Sonogramm
- Fokale Veränderungen in der ^{99m}Tc - Szintigraphie

Der vorliegenden Arbeit liegen 145 Doppler – sonographische Untersuchungen an 105 Patienten zugrunde, die der Autor selbst durchgeführt hat. Zur Prüfung der Hypothesen wurden die Daten von 84 Patienten ausgewertet. Die übrigen Patienten erfüllten die Kriterien zur Aufnahme in eine der Studien- oder Kontrollgruppe nicht.

2.3.1 Merkmale der Studiengruppen

Das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten mit M. Basedow wurde zur Überprüfung der unterschiedlichen Hypothesen in folgende Untergruppen aufgeteilt:

2.3.1.1 Florider M. Basedow

Zur Frage der Wertigkeit der Farbduplexsonographie zur Abgrenzung des M. Basedow zur disseminierten Schilddrüsenautonomie (Hypothese 1), zur Klärung der statistischen Assoziation zwischen Schilddrüsenvaskularisation und Schilddrüsenfunktionslage (Hypothese 2a) und zur Frage der Wertigkeit der Vaskularisationsparameter bei Beginn der Therapie als prognostischer Faktor (Hypothese 3a) wurden jeweils nur Patienten mit neu diagnostiziertem M. Basedow herangezogen. Als „neu diagnostiziert“ wurden Patienten definiert, deren Diagnosestellung nicht mehr als zwei Monate zurückliegt. Es handelt sich um 24 Patienten (19 Frauen, 5 Männer) mit einem Durchschnittsalter (SD) von 42,7 (\pm 10.9) Jahren. Zum Zeitpunkt der farbduplexsonographischen Untersuchung waren 14 Patienten (58%) hyperthyreot, 9 Patienten (38%)

euthyreot und ein Patient unter thyreostatischer Therapie hypothyreot. Fünf Patienten waren bislang nicht anbehandelt, bei 19 Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits eine thyreostatische Therapie eingeleitet. Das mittlere Schilddrüsenvolumen (SD) betrug 43ml (\pm 26). Bei 22 Patienten (92%) war die Echogenität des Schilddrüsenparenchyms diffus vermindert (3 \times leicht echoarm, 4 \times mäßig echoarm, 15 \times ausgeprägt echoarm). Zwei Patienten (8%) hatten echonormales Parenchym.

2.3.1.2 M. Basedow bei Auslaßversuch

Zur Prüfung der Parameter der Schilddrüsenvaskularisation bei Absetzen der thyreostatischen Therapie als prognostischem Faktor (Hypothese 3b) wurden die Untersuchungen von Patienten zum Zeitpunkt des Auslaßversuchs herangezogen. Es handelt sich um neun Patienten (5 Frauen, 3 Männer) mit einem Durchschnittsalter (SD) von 49 Jahren (\pm 16,5). Vier Patienten wurden zuvor mit Thiamazol behandelt, drei Patienten mit Carbimazol und ein Patient erhielt eine Kombination aus Carbimazol und Thyroxin. Das mittlere Schilddrüsenvolumen (SD) betrug 29ml (\pm 10). Bei sieben Patienten (78%) war die Echogenität des Schilddrüsenparenchyms diffus vermindert (2 \times leicht echoarm, 2 \times mäßig echoarm, 3 \times ausgeprägt echoarm). Zwei Patienten (12%) hatten echonormales Parenchym. Der Nachbeobachtungszeitraum nach Therapieende betrug zwischen 18 und 39 Monaten (Mittel: 28 Monate).

2.3.1.3 M. Basedow mit Euthyreose unter thyreostatischer Therapie

Die Prüfung der statistischen Assoziation zwischen Schilddrüsenvaskularisation und Thyreostatikabedarf (Hypothese 2b) erfolgte an Patienten die unter laufender thyreostatischer Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage aufwiesen. Es handelt sich um 30 Patienten (21 Frauen, 9 Männer) mit einem Durchschnittsalter (SD) von 41 Jahren (\pm 11,2). Die Patienten wurden mit Carbimazol (15), Thiamazol (8), Propylthiouracil (5), einer Kombination von Carbimazol und Thyroxin (1) und einer Kombination aus Thiamazol und Thyroxin (1) behandelt. Das mittlere Schilddrüsenvolumen (SD) betrug 36ml (\pm 25). Bei 22 Patienten (73%) war die Echogenität des Schilddrüsenparenchyms diffus vermindert (8 \times leicht echoarm, 11 \times mäßig echoarm, 3 \times ausgeprägt echoarm). Acht Patienten (27%) hatten echonormales Parenchym.

2.3.2 Merkmale der Kontrollgruppen

2.3.2.1 Disseminierte Autonomie

Dreizehn Patienten (9 Frauen, 4 Männer) erfüllten die oben genannten Diagnosekriterien für eine disseminierte Autonomie. Das Durchschnittsalter (SD) betrug 42,6 (\pm

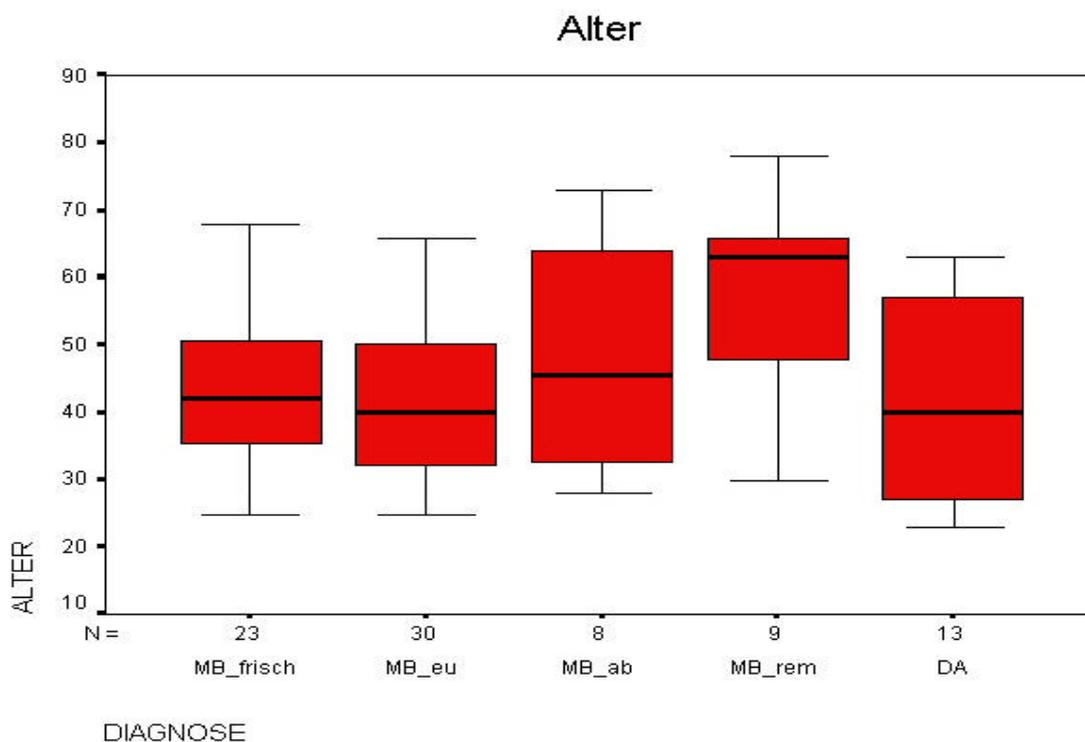
14,9) Jahre. Zum Zeitpunkt der farbduplexsonographischen Untersuchung waren drei Patienten (23%) hyperthyreot, 10 Patienten (77%) euthyreot. Sechs Patienten waren bislang nicht anbehandelt, bei sieben Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits eine thyreostatische Therapie eingeleitet. Das mittlere Schilddrüsenvolumen (SD) betrug 25ml (± 10). Bei sechs Patienten war die Echogenität des Schilddrüsensparenchyms diffus vermindert (3 \times leicht echoarm, 1 \times mäßig echoarm, 2 \times ausgeprägt echoarm). Sieben Patienten hatten echonormales Parenchym.

2.3.2.2 M. Basedow in Remission

Den Patienten mit neu diagnostiziertem M. Basedow werden nur zu deskriptiven Zwecken Basedow – Patienten in Remission gegenübergestellt (s. Abschnitt 3.1). Es handelt sich um acht Patientinnen mit einem Durchschnittsalter (SD) von 55 Jahren ($\pm 15,6$). Vier Patientinnen waren unter Thyroxintherapie, vier ohne Therapie euthyreot. Das mittlere Schilddrüsenvolumen (SD) betrug 18ml (± 9). Bei allen Patientinnen war die Echogenität des Schilddrüsensparenchyms diffus vermindert (3 \times leicht echoarm, 4 \times mäßig echoarm, 1 \times ausgeprägt echoarm).

2.3.3 Übersicht der Gruppenmerkmale

Die Merkmale Alter, Schilddrüsenvolumen und Schilddrüsenechogenität sind für die fünf Patientengruppen nachfolgend als Boxplots und gestapeltes Balkendiagramm graphisch aufgeführt (Abb. 8 – 10).



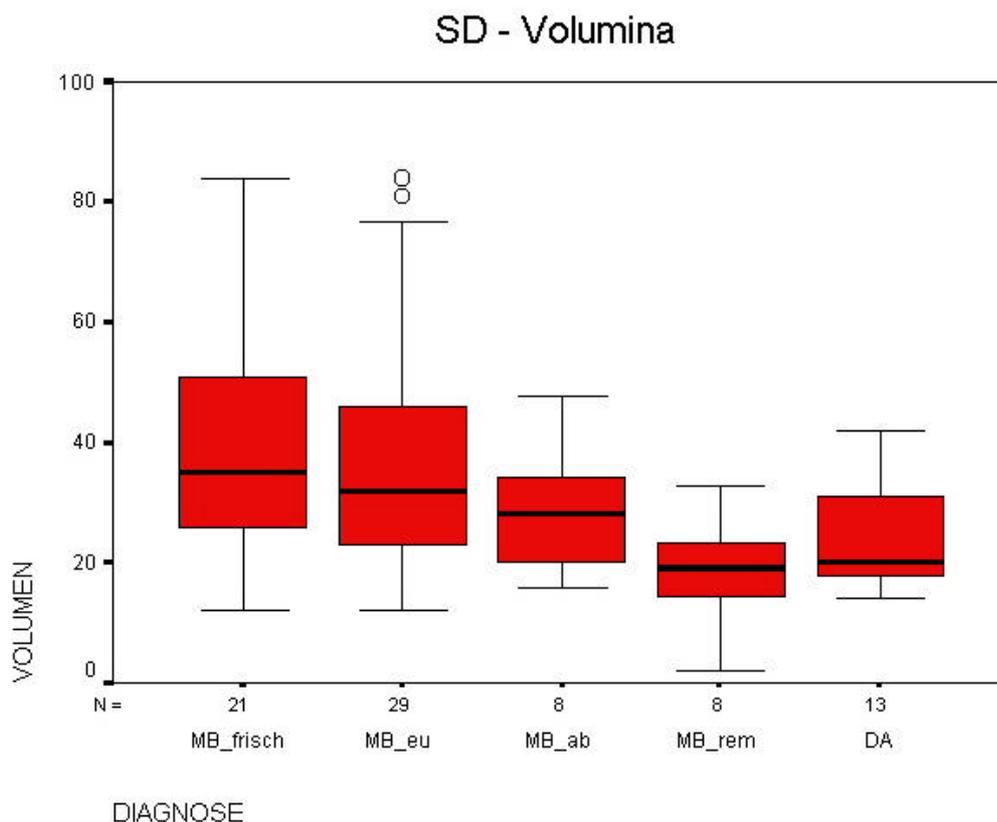
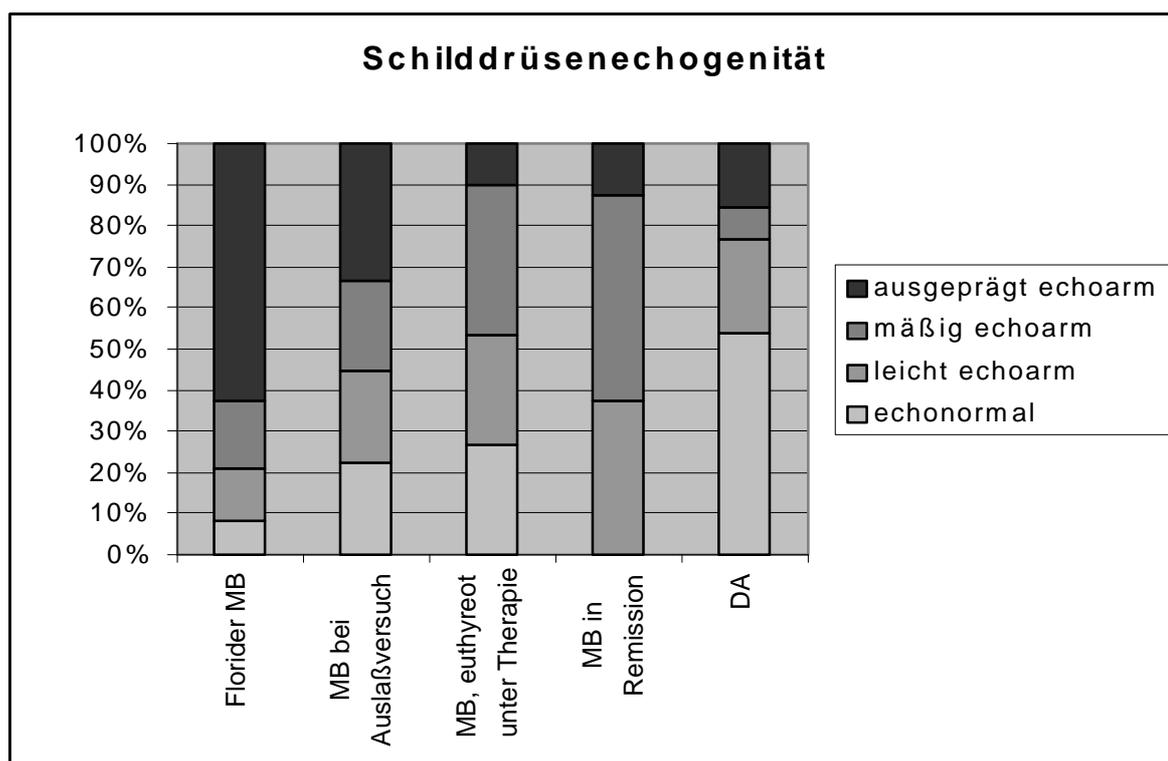


Abb. 8 (vorige Seite) + 9: Altersverteilung und Schilddrüsenvolumen der Patientengruppen. MB_frisch = frischer M. Basedow, MB_eu = M. Basedow, euthyreot unter Therapie, MB_ab = M. Basedow bei Absetzen der Therapie, MB_rem = M. Basedow in Remission, DA = disseminierte AutonomieSD – Volumina der Patientengruppen.

Abb. 10: SD – Echogenität der Patientengruppen



2.4 Auswertung

Die statistische Analyse wurde mithilfe des Programmpakets SPSS für Windows (Version 9.0) durchgeführt.

2.4.1 Deskriptiv – statistische Kennwerte

Zur Deskription und inferenzstatistischen Auswertung wurde das arithmetische Mittel der color pixel density (CPD) beider Schilddrüsenlappen gebildet. Die aus dem Doppler – Frequenz – Spektrum ermittelten Größen der systolischen Spitzengeschwindigkeit (SSG), des Stromzeitvolumens (SZV) und des Resistance Index (RI) wurden ebenfalls gemittelt. Die Meßwerte aus den einzelnen Schilddrüsenarterien wurden dazu addiert und die Summe durch die Anzahl der gemessenen Schilddrüsenarterien dividiert. Dem Verfahren liegt die Annahme der symmetrischen Perfusion der Schilddrüse zugrunde. Diese wurde geprüft, indem die Variablen SSG, SZV und CPD zu Paaren der rechten und linken Seite, bzw. kranial und kaudal geordnet wurden. Mittels t – Test für gepaarte Stichproben wurden die Korrelationskoeffizienten bestimmt. Diese, sowie das jeweilige Signifikanzniveau sind den Tabellen 2 und 3 zu entnehmen:

Rechts – Links		
	r	p
CPD	0,845	< 0,0001
SSG	0,924	< 0.0001
SZV	0,839	0,002

Tabelle 2: Symmetrie der Vaskularisation (rechts – links)

Kranial – Kaudal		
	r	p
SSG	0,775	< 0.0001
SZV	0,430	0,214

Tabelle 3: Symmetrie der Vaskularisation (kranial – kaudal)

Unterschiedliche Werte der Vaskularisationsparameter SSG, SZV und CPD wurden als Trennwerte festgelegt, für die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose des M. Basedow berechnet wurden. Aus den Ergebnissen wurden Receiver – Operating – Characteristic (ROC) – Kurven für die Variablen SSG, SZV und CPD gezeichnet (67).

2.4.2 Inferenzstatistische Prüfung

Mittels Shapiro – Wilk – Statistik wurde geprüft, ob die Parameter der Schilddrüsen- vaskularisation (SSG, SZV, CPD, RI) normalverteilt sind. Die errechneten Signifikanz- niveaus sind als p – Werte, getrennt für die Patientengruppen Disseminierte Autono- mie und M. Basedow aus der Tabelle 4 abzulesen.

M. Basedow				Disseminierte Autonomie			
SSG	SZV	CPD	RI	SSG	SZV	CPD	RI
0,293	0,01	0,516	0,73	0,457	0,01	0,411	0,481

Tabelle 4: Test auf Normalverteilung

Eine Signifikanz ergab sich jeweils für die Variable des Stromzeitvolumens (SZV), so daß hier zunächst nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Die übrigen Parameter der Schilddrüsenvaskularisation sind normalverteilt. Die graphi- sche Darstellung der Variable SZV für die Patientengruppe M. Basedow und dissemi- nierte Autonomie in Boxplots zeigt die Ursache für die signifikante Abweichung von der Normalverteilung in insgesamt drei Ausreißern nach oben (Abb. 11). Die Analyse der Rohdaten zeigt, daß es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um Meßfehler handelt. Das mittlere Stromzeitvolumen wurde jeweils durch extrem nach oben abweichende Messungen einer Schilddrüsenarterie bestimmt. Der Mittelwert ist auch zu den an denselben Patienten durchgeführten CPD – und PSV – Messungen diskrepant. Retro- spektiv betrachtet handelt es sich wahrscheinlich um Fehlmessungen des Arterien- durchmessers, welche quadriert in die Formel zur Berechnung des Stromzeitvolumens eingehen (s. Formel 3).

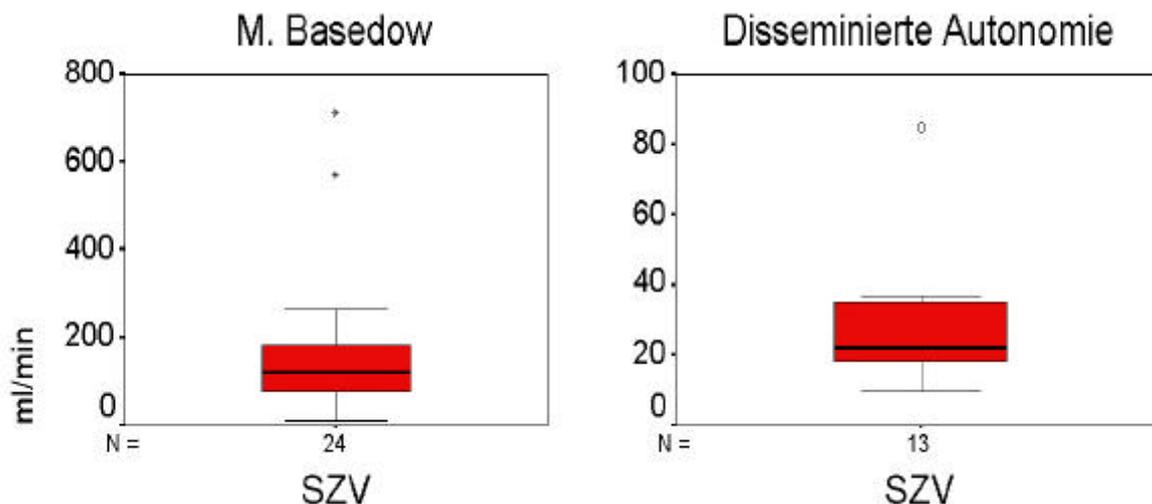


Abb. 11: Darstellung der Meßwerteverteilung für die Variable SZV in Boxplots⁶

Die Meßwerte liegen deutlich oberhalb des ohne die Ausreißer berechneten Mittelwertes zuzüglich der vierfachen Standardabweichung, also außerhalb des 4 – Sigma – Bereichs. Für die weitere Analyse werden diese Ausreißer daher als Fehlmessungen betrachtet und von der Auswertung ausgeschlossen (86).

Die Prüfung der Signifikanz des Mittelwerteunterschiedes der Vaskularisationsparameter bei M. Basedow und disseminierter Autonomie (Hypothese 1) erfolgte bei nachgewiesener Normalverteilung der Variablen (s.o.) mit einem parametrischen Signifikanztest (t – Test nach Student für unverbundene Stichproben).

Die Eignung der unterschiedlichen Vaskularisationsparameter SSG, SZV und CPD die Patienten zu den Diagnosegruppen M. Basedow und disseminierte Autonomie allein oder in Kombination zuzuordnen, wurde mittels Diskriminanzanalyse überprüft. Die Trennung der Patienten in die fest vorgegebenen Diagnosegruppen erfolgt durch die Erfassung einer bestimmten Anzahl von Merkmalen der Patienten (hier Vaskularisationsparameter), auf deren Grundlage die Diskriminanzfunktion (Formel 8) bestimmt wird. Dabei sind x_1 bis x_n fallweise die Werte der einbezogenen Variablen; b_1 bis b_n die von der Analyse abzuschätzenden Koeffizienten.

⁶ Die Box entspricht dem Interquartilenbereich (75.-25. Perzentile), 50% der Meßwerte liegen innerhalb. Der waagerechte Balken in der Box markiert den Median. Die Schnurrhaare geben die Streuung an. Werte die mehr als 3 Boxlängen abweichen werden als Ausreißer gesondert (* °) dargestellt.

$$d = b_0 + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n$$

Formel 8: Diskriminanzfunktion

Die Prüfung der statistischen Assoziation zwischen den Vaskularisationsparametern und der Schilddrüsenfunktionslage bzw. des Thyreostatikabedarfs (Hypothese 2a und 2b) erfolgte mittels einfacher linearer Regression.

Für den Mittelwertvergleich der Vaskularisationsparameter bei Patienten, die ein Rezidiv erlitten und den im Beobachtungsintervall rezidivfreien Patienten (Hypothese 3a und 3b) wurde der Mann – Whitney – U – Test angewendet. Die Wahl eines verteilungsunabhängigen Verfahrens erfolgte, weil bei kleinen Stichproben ($n < 15$) verteilungsunabhängige Tests oft wirksamer sind als parametrische Tests (86).

3 Ergebnisse

3.1 Diagnose des M. Basedow - Vaskularisationsparameter bei Patienten mit floridem M. Basedow im Vergleich zu Patienten mit disseminierter Autonomie

Aus der Gruppe der Patienten mit M. Basedow werden die Patienten mit florider Erkrankung selektiert (s. Abschnitt 2.3.1). In der Gruppe der Patienten mit floridem M. Basedow betrug die mittlere systolische Spitzengeschwindigkeit (SD) 110 cm/s (± 49), das mittlere Stromzeitvolumen 123 ml/min (± 67) und die mittlere color pixel density 33% (± 12). Für die Gruppe der Patienten mit disseminierter Autonomie betrug die mittlere systolische Spitzengeschwindigkeit (SD) 43 cm/s (± 9), das mittlere Stromzeitvolumen 23 ml/min (± 10) und die mittlere color pixel density 9% (± 6). Die Meßwerte sind in den Abbildungen 12a - c als Streudiagramme dargestellt. Die Signifikanzniveaus (t - Test nach Student) für die Mittelwertvergleiche der Vaskularisationsparameter sind in Tabelle 5 aufgeführt

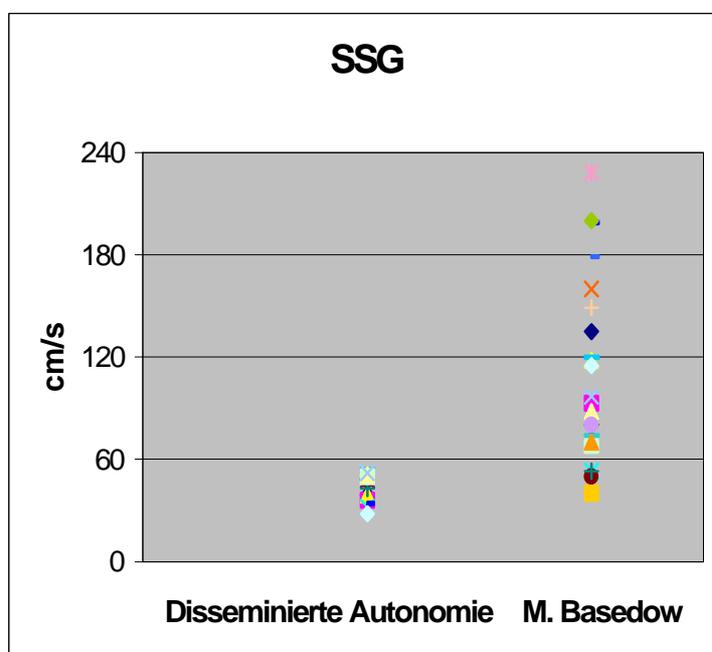
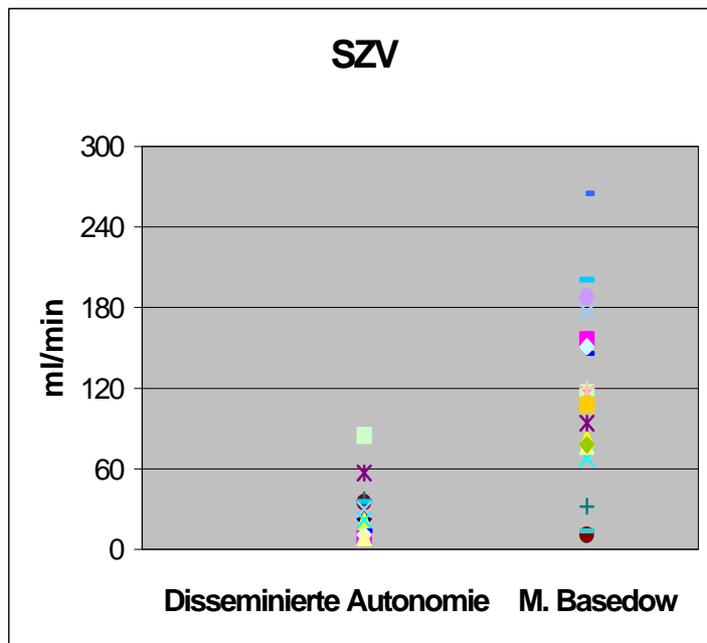


Abb. 12a + b: Streudiagramme für die Variablen SZV und SSG

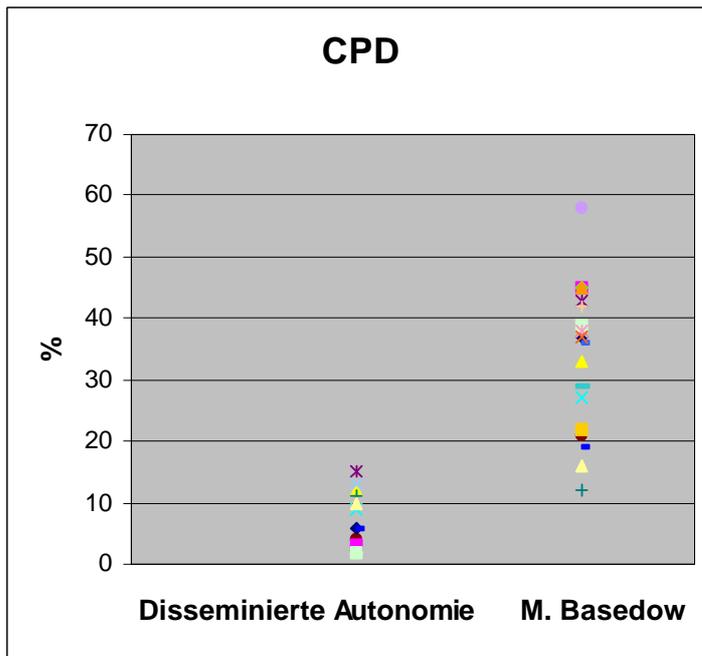


Abb. 12c: Streudiagramm für die Variable CPD

	SSG	SZV	CPD	RI
Florider M. Basedow	110	123	33	0,53
Disseminierte Autonomie	43	23	9	0,55
p - Wert	< 0,0001	< 0,0001	0,007	0,281

Tabelle 5: Mittelwerte und Signifikanzniveaus

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind für die Variablen SSG und SZV höchst signifikant, für die Variable CPD sehr signifikant. Der RI unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (Tabelle 3).

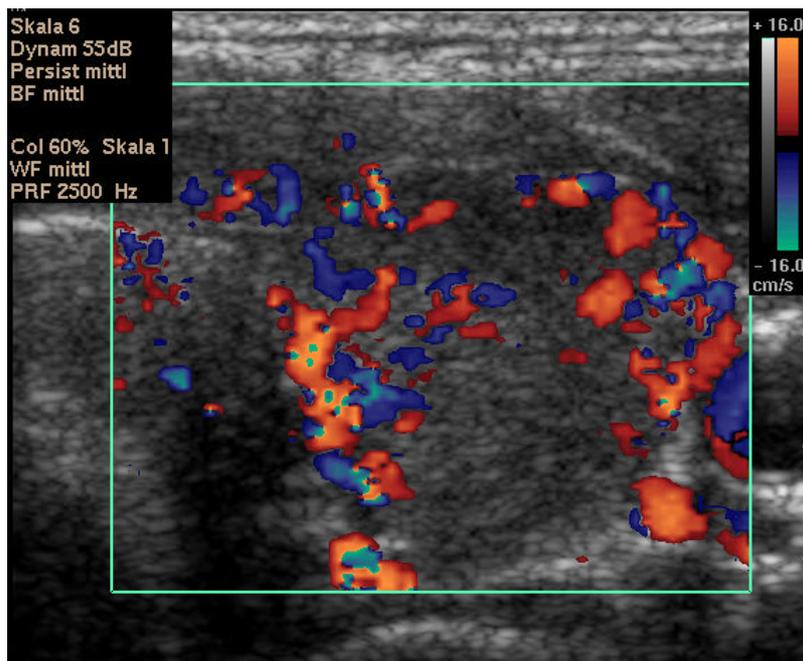
Die Meßwerte sind im einzelnen in den Tabellen 6 (M. Basedow) und 7 (disseminierte Autonomie) aufgeführt.

M. Basedow			
ID	CPD (%)	PSV (cm/s)	SZV (ml/min)
23	37	135	117
27	45	93	158
31	33	118	82
38	27	#	#
41	43	65	68
47	21	76	94
49	21	112	248
50	12	50	11
56	19	53	32
57	#	159	146
59	25	120	201
60	45	115	151
61	39	68	117
65	16	88	77
71	22	97	177
79	38	228	712*
82	58	80	116
86	42	149	188
88	36	179	570*
89	29	74	120
96	45	200	265
99	22	40	14
101	45	70	78
103	37	160	108

Disseminierte Autonomie			
ID	CPD (%)	PSV (cm/s)	SZV (ml/min)
1	6	39	23
2	3	36	10
6	12	39	21
7	9	32	22
9	15	48	19
10	4	48	35
11	11	43	37
13	6	34	14
14	22	54	36
15	2	28	11
16	2	50	85
17	10	51	18
18	13	52	30

Tabelle 6 (li) und Tabelle 7 (oben). * = Meßwerte als Ausreißer von der Analyse ausgeschlossen (Abschnitt 2.4.1). # = Meßwerte waren aus technischen Gründen nicht zu erheben

Abb. 13a (M. Basedow)



Die Abbildungen 13a - c zeigen Beispiele (jeweils linker SD – Lappen) eines neu diagnostizierten M. Basedow (a + b) und einer disseminierten Autonomie in der farbkodierten Duplexsonographie. Die Abb. 13a entspricht einer CPD von 35%, die Abb. 13b einer CPD von 58%, die Abb. 13c einer CPD von 8%.

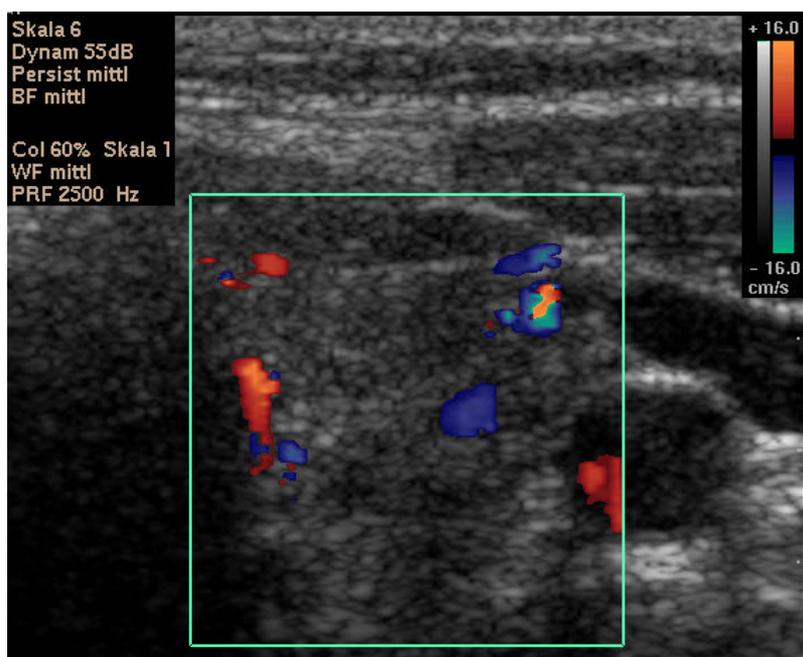
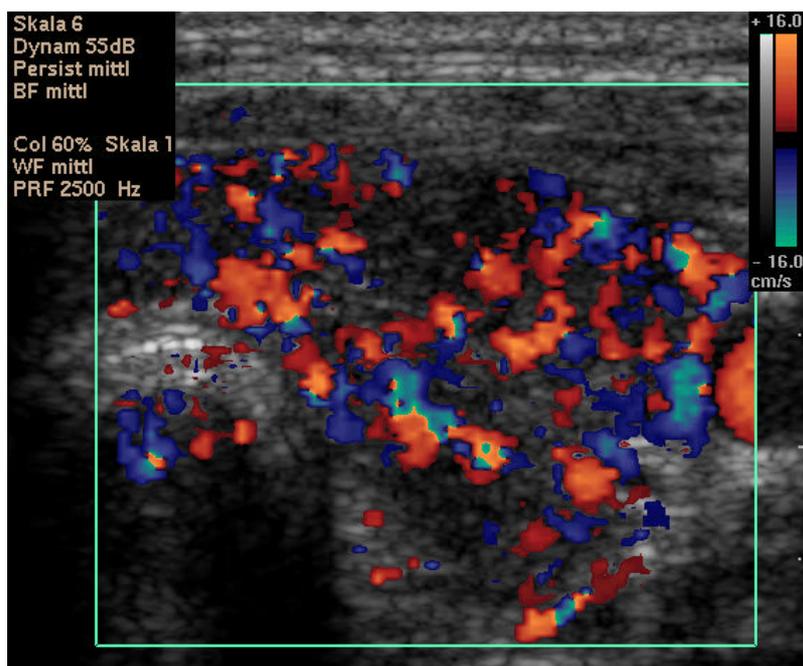


Abb. 13 b + c: M. Basedow (oben) und Disseminierte Autonomie (unten)

In den nachfolgenden Tabellen 8 – 10 sind die Sensitivität und 1 - Spezifität für unterschiedliche Trennwerte der Variablen SSG, SZV und CPD aufgeführt. Sensitivität bezeichnet dabei die Anzahl der richtig positiven Patienten dividiert durch die Anzahl der Patienten mit M. Basedow. Als Spezifität wird die Anzahl der Patienten mit richtig negativer Diagnose dividiert durch die Anzahl der Patienten mit disseminierter Autonomie bezeichnet. Die Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten. Die Werte wurden als Koordinatenpunkte zur Erstellung der ROC – Kurven nach der Methode von Metz (72) herangezogen.

SSG		
Positiv, wenn grö- ßer oder gleich	Sensitivität	1 – Spezi- fität
39,5	1	0,538
41,5	0,957	0,538
45,5	0,957	0,462
49,0	0,957	0,308
50,5	0,913	0,231
51,5	0,913	0,154
52,5	0,913	0,077
53,5	0,870	0,077
59,5	0,870	0

CPD		
Positiv, wenn grö- ßer oder gleich	Sensitivität	1 – Spezi- fität
11,5	1	0,308
12,5	0,957	0,231
14,0	0,957	0,154
15,5	0,957	0,077
17,5	0,913	0,077
20,0	0,870	0,077
21,5	0,783	0,077
23,5	0,696	0

SZV		
Positiv, wenn grö- ßer oder gleich	Sensitivität	1 – Spezi- fität
10,5	1	0,923
12,5	0,957	0,846
16	0,913	0,769
18,5	0,913	0,692
20,0	0,913	0,615
21,5	0,913	0,538
22,5	0,913	0,462
26,5	0,913	0,385
31,0	0,913	0,308
33,5	0,870	0,308
35,5	0,870	0,231
36,5	0,870	0,154
52,5	0,870	0,077
72,5	0,826	0,077
77,5	0,783	0,077
80,0	0,739	0,077
83,5	0,696	0,077
89,5	0,696	0

Tabelle 8 – 10: Ausgewählte Koordinaten der ROC – Kurven für die Variablen SSG, SZV und CPD

Legt man für die color pixel density einen Trennwert von 20% zugrunde, so resultiert eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 92% zur Erkennung des M. Base-dow. Auch bei Verwendung eines Trennwertes von 60ml/min Stromzeitvolumen erge-ben sich eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 92%. Ein Trennwert von 60cm/s systolische Spitzengeschwindigkeit erlaubt die farbduplexsonographische Diagnose

des M. Basedow mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 100%. Die Ergebnisse sind nachfolgend als ROC – Kurven aufgetragen:

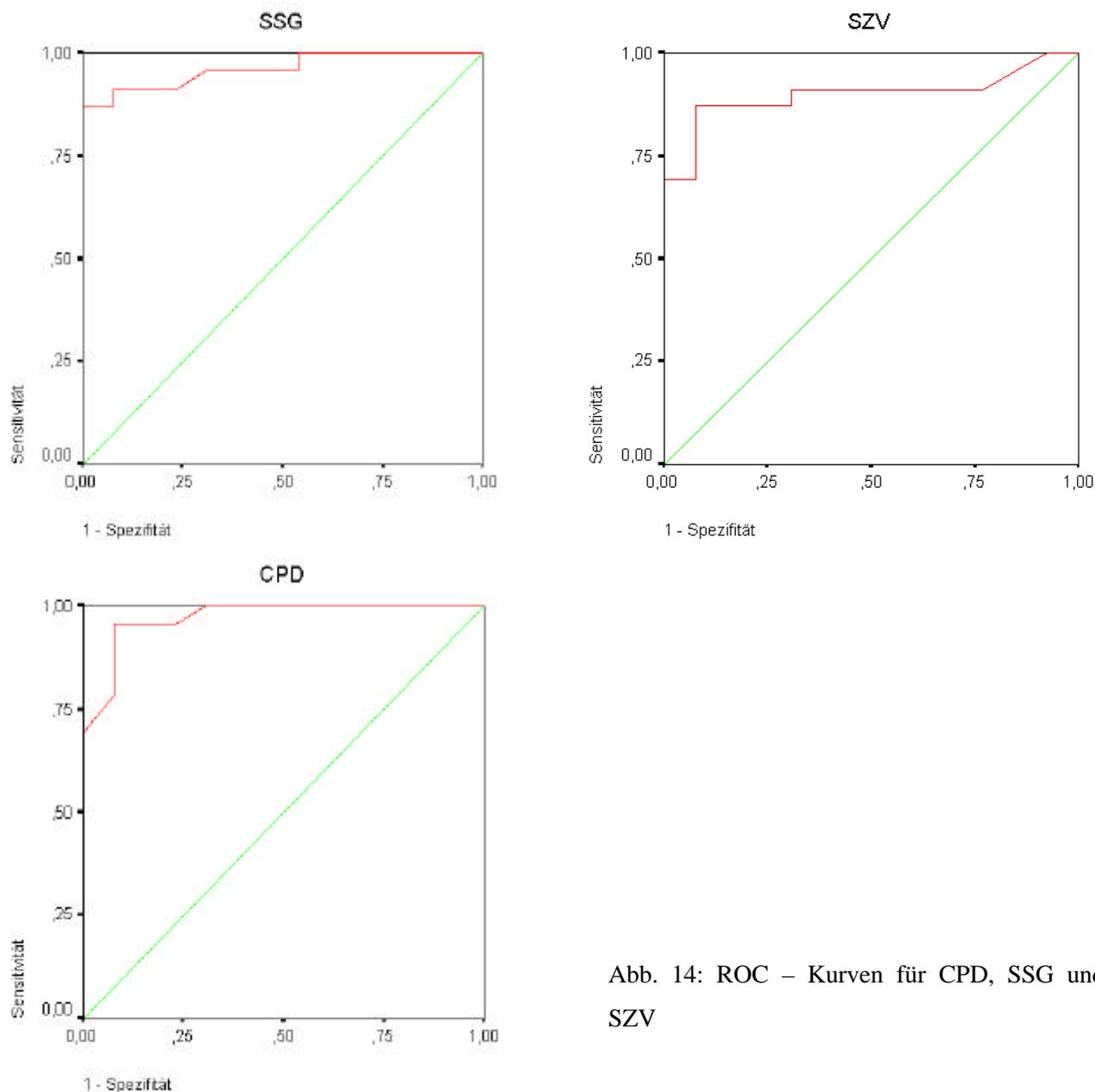


Abb. 14: ROC – Kurven für CPD, SSG und SZV

Die Fläche unter der ROC – Kurve ist ein Maß für die Güte des aufgetragenen Tests. Sie kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen (42). In nachfolgender Tabelle 11 sind die Flächen unter den oben abgebildeten ROC - Kurven für die Variablen CPD, SSG und SZV aufgeführt:

CPD	SSG	SZV
0,972	0,962	0,900

Tabelle 11: Flächen unter den ROC – Kurven

Um die Güte der Vaskularisationsparameter allein und in Kombination zur Einordnung von Patienten in die Diagnosegruppen M. Basedow und disseminierte Autonomie zu überprüfen, wurde eine Diskriminanzanalyse durchgeführt. Bei zwei Patienten (5,4%) fehlte mindestens eine Diskriminanzvariable (Tabelle 4), so daß diese von der Diskriminanzanalyse ausgeschlossen wurden. Zunächst wird geprüft, ob sich die Variablen in beiden Gruppen signifikant unterscheiden, da sie nur dann als Diskriminanzvariablen geeignet sind. Mittels einfacher Varianzanalyse wird der F – Wert bestimmt, dessen Größe die Eignung als Diskriminanzvariable angibt. Tabelle 12 enthält die F – Werte der Vaskularisationsparameter mit den dazugehörigen Signifikanzniveaus:

	F – Wert	p –Wert
CPD	46,546	0,0001
SSG	21,244	0,0001
SZV	8,887	0,005

Tabelle 12: Univariate F - Ratio

Obwohl alle Vaskularisationsparameter als Diskriminanzvariablen geeignet sind (die Unterschiede sind für alle Variablen sehr bzw. höchst signifikant), ergeben sich deutliche Unterschiede für den F- Wert. Die CPD erscheint mit dem höchsten F – Wert als wichtigste Diskriminanzvariable. Nach Berechnung der Koeffizienten der Diskriminanzfunktion (nicht aufgeführt) wird die Korrelation zwischen den berechneten Werten der Diskriminanzfunktion und der Zugehörigkeit zu den Diagnosegruppen als Maß für das Gelingen der Trennung der Patienten berechnet. Es zeigt sich eine hohe Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,784. Die Berechnung der Korrelation der einzelnen in die Diskriminanzfunktion einbezogenen Variablen mit den Werten dieser Diskriminanzfunktion ist in Tabelle 13 dargestellt.

CPD	0,939
SSG	0,634
SZV	0,410

Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten für die Diskriminanzvariablen

Nach Einsetzen der Werte der Variablen und der berechneten Koeffizienten in die Diskriminanzfunktion ergibt sich die in Tabelle 12 aufgeführte Zuordnung:

		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
		DA	MB	
Original Anzahl	DA	13	0	13
	MB	4	18	22
%	DA	100,0	,0	100,0
	MB	18,2	81,8	100,0

Tabelle 14: Klassifizierungsergebnisse (DA = Disseminierte Autonomie, MB = M. Basedow)

Die Aufstellung in Tabelle 14 zeigt, daß 4 von 35 Patienten (11,4%) falsch zugeordnet wurden. Es handelt sich um Patienten mit M. Basedow, die fälschlicherweise der Diagnosegruppe disseminierte Autonomie zugeteilt wurden.

Zur Deskription werden zusätzlich die Patienten mit M. Basedow in stabiler Remission aufgeführt. Die systolische Spitzengeschwindigkeit (SD) betrug 39cm/s (± 8), das Stromzeitvolumen (SD) 23ml/min (± 19) und die color pixel density (SD) 16% (± 15). Der mittlere RI betrug 0,61 ($\pm 0,1$)

3.2 Verlaufskontrolle des M. Basedow

3.2.1 Korrelation der Vaskularisationsparameter bei Patienten mit floridem M. Basedow mit der Schilddrüsenfunktionslage

Zur Überprüfung des statistischen Zusammenhangs zwischen der Schilddrüsenvascularisation und der Schilddrüsenfunktionslage wurden die Patienten mit floridem M. Basedow selektiert (s. Abschnitt 2.3.1). Durch einfache lineare Regression wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die Vaskularisationsparameter CPD, PSV und SZV mit dem TSH – Wert und dem fT_3 – Wert berechnet (s. Tabelle 15).

	CPD	PSV	SZV
TSH	r = 0,298	r = 0,082	r = 0,023
fT_3	r = 0,475	r = 0,183	r = 0,223

Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten für Vaskularisationsparameter und Schilddrüsenfunktionswerte

Für die Variablen PSV und SZV ergibt sich eine sehr geringe Korrelation, für die CPD eine geringe Korrelation. Zur Veranschaulichung zeigt die Abb. 15 a + b exemplarisch die scatterplots für die Variable CPD.

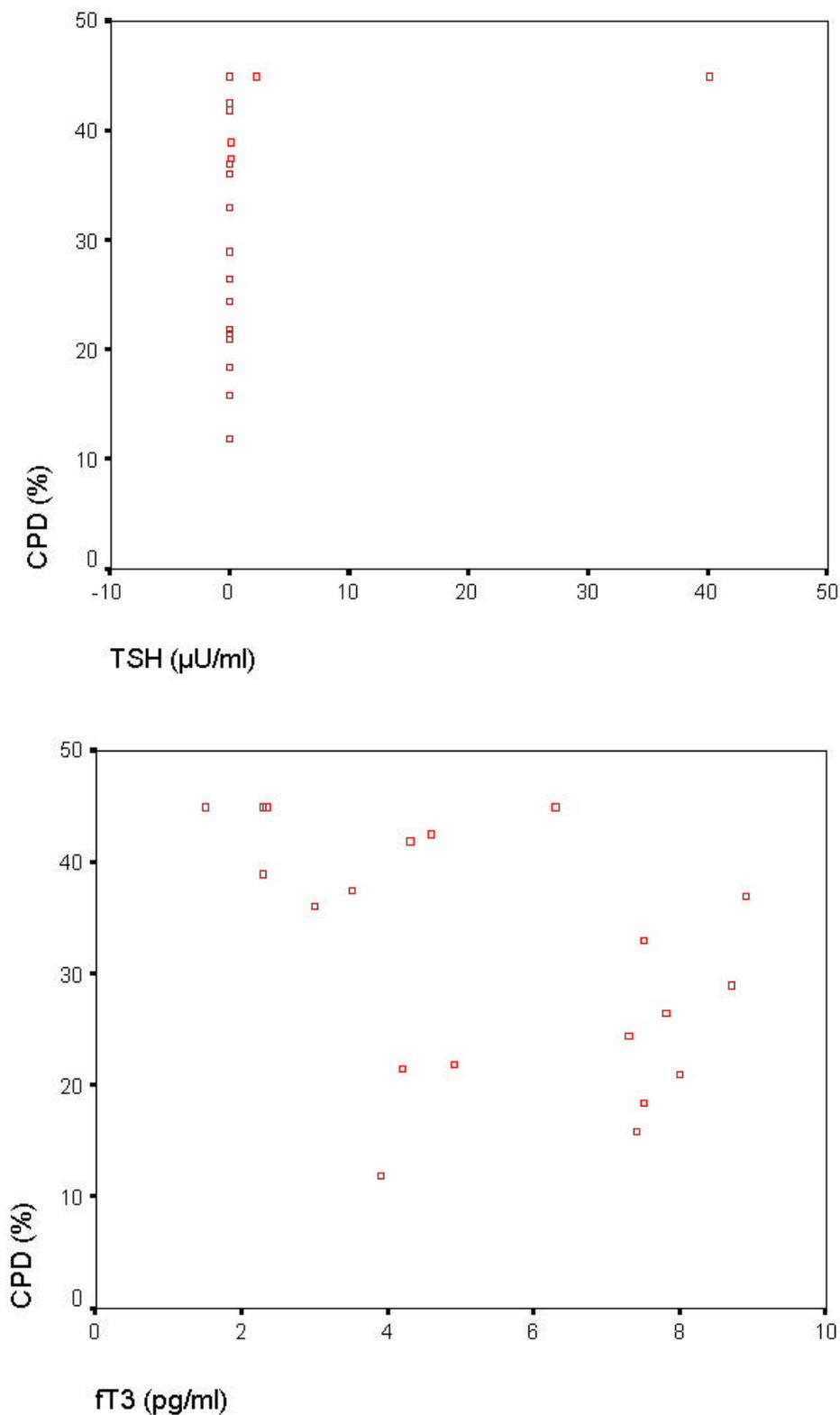


Abb. 15 a +b: Scatterplots der Variablen CPD über die Variablen TSH und fT₃

3.2.2 Korrelation der Vaskularisationsparameter bei Basedow – Patienten mit dem Thyreostatikabedarf

Es werden alle Patienten mit M. Basedow betrachtet, welche unter thyreostatischer Therapie euthyreot sind. Dabei gilt ein normwertiges fT_3 (Abschnitt 2.2) als Kriterium für Euthyreose. Da die Dosierungen der unterschiedlichen Thyreostatika nur bedingt miteinander vergleichbar sind, wird fortan nur die Gruppe der Patienten mit Carbimazol – Monotherapie betrachtet, da sie den größten Anteil an der Gesamtheit ausmacht (Abschnitt 2.3.1.3). Die Carbimazol – Dosierungen schwankten zwischen 2,5 und 40mg. Mittels linearer Regression werden die statistischen Assoziationen zwischen Thyreostatikabedarf zum Erreichen einer Euthyreose und den Vaskularisationsparametern CPD, SZV und SSG berechnet. Tabelle 16 enthält die berechneten Korrelationskoeffizienten mit den entsprechenden Signifikanzniveaus:

	CPD	SZV	SSG
r	0,691	0,055	0,202
p	0,001	0,414	0,210

Tabelle 16: Korrelation zwischen Thyreostatikabedarf und Vaskularisationsparametern

Während sich für die Variablen SZV und SSG nur eine sehr geringe Korrelation ergibt, zeigt sich eine mittlere bis hohe Korrelation für die Variable CPD. Abb. 16 zeigt die

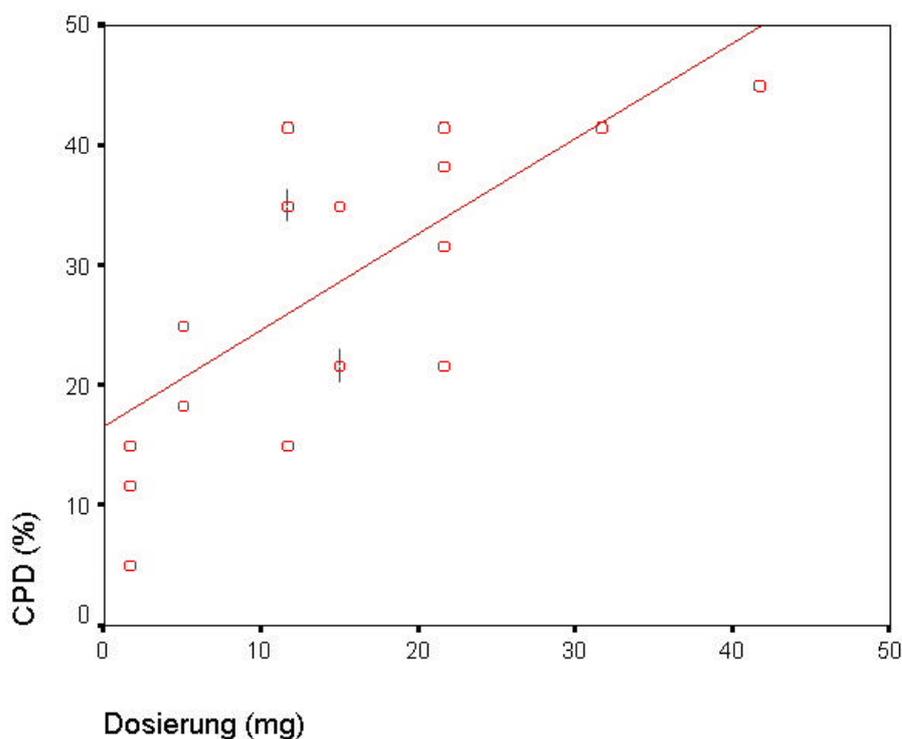


Abb. 16: Streudiagramm CPD/Dosierung. Sonnenblumen stellen dicht nebeneinanderliegende Fälle dar.

Assoziation zwischen CPD und Thyreostatikabedarf als Streudiagramm mit Regressionsgeraden.

3.3 Prognose des M. Basedow

3.3.1 Vaskularisationsparameter bei Diagnose als prognostischer Parameter

Diejenigen Basedow – Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht wurden und bis mindestens 12 Monate nach Absetzen der thyreostatischen Therapie verfolgt werden konnten, sind nachfolgend aufgeführt. Sie werden in zwei Gruppen dichotomisiert: Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum (s. Abschnitt 2.3.1.2) ein Rezidiv erlitten, werden den rezidivfreien Patienten gegenübergestellt. Tabelle 17 stellt die Ergebnisse der Messungen für die Vaskularisationsparameter gegenüber:

ID	Rezidiv	CPD	SSG	SZV	RI
27	nein	45	93	158	0,50
41	nein	43	65	68	0,54
61	nein	39	68	117	0,68
99	nein	22	40	14	0,55
47	ja	21	76	94	0,54
59	ja	25	120	201	
65	ja	16	88	77	0,58
88	ja	36	179	570	0,45

Tabelle 17: Vaskularisationsparameter zum Zeitpunkt der Diagnose

In nachfolgender Tabelle 18 sind für die Gruppen „Rezidiv“ und „Rezidivfrei“ die Mittelwerte mit Standardabweichungen, sowie das dazugehörige Signifikanzniveau (Mann – Whitney – U – Test) aufgeführt:

	CPD	SSG	SZV	RI
Rezidiv	25 (± 9)	116 (± 46)	124 (± 67)	0,52 (± 0,07)
Rezidivfrei	37 (± 10)	67 (± 22)	89 (± 62)	0,57 (± 0,08)
p	0,083	0,083	0,480	0,593

Tabelle 18: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus

Für alle erhobenen Vaskularisationsparameter ergab sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte.

3.3.2 Vaskularisationsparameter bei Absetzen der thyreostatischen Therapie als prognostischer Parameter

Diejenigen Basedow – Patienten, die zum Zeitpunkt des Auslaßversuchs der thyreostatischen Therapie farbduplexsonographisch untersucht wurden, sind nachfolgend aufgeführt. Sie werden in zwei Gruppen dichotomisiert: Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum (s. Abschnitt 2.3.1.2) ein Rezidiv erlitten werden den rezidivfreien Patienten gegenübergestellt. Tabelle 19 stellt die Ergebnisse der Messungen für die Vaskularisationsparameter gegenüber:

ID	Rezidiv	CPD	SSG	SZV	RI
25	ja	26	50	46	0,47
51	ja	6	47	31	0,53
54	ja	13	41	99	0,49
26	nein	14	32	24	0,52
37	nein	13	53	63	0,67
87	nein	9	36	32	0,57
102	nein	14	38	32	0,66

Tabelle 19: Vaskularisationsparameter bei Auslaßversuch

In nachfolgender Tabelle 20 sind für die Gruppen „Rezidiv“ und „Rezidivfrei“ die Mittelwerte mit Standardabweichungen, sowie das dazugehörige Signifikanzniveau (Mann – Whitney – U – Test) aufgeführt:

	CPD	SSG	SZV	RI
Rezidiv	15 (\pm 10)	46 (\pm 5)	59 (\pm 36)	0,50 (\pm 0,03)
Rezidivfrei	13 (\pm 2)	40 (\pm 9)	38 (\pm 17)	0,61 (\pm 0,07)
p	0,857	0,289	0,476	0,077

Tabelle 20: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus

Die Mittelwerte für die Vaskularisationsparameter CPD, SSG und SZV liegen in der Gruppe der rezidivfreien Patienten zwar niedriger als in der Gruppe der Patienten,

welche ein Rezidiv erlitten, die Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant. Der RI war in der rezidivfreien Gruppe nicht signifikant erhöht.

4 Diskussion

4.1 *Stellungnahme zu den Hypothesen*

4.1.1 Farbkodierte Duplexsonographie zur Diagnose des M. Basedow

Die Diagnose des M. Basedow basiert bislang auf klinischen, laborchemischen und Grauwert – sonographischen Kriterien (Abschnitt 1.2.3). Obwohl einige Berichte über eine farbduplexsonographisch nachweisbare Hypervaskularisation der Schilddrüse bei M. Basedow vorliegen, ist die Eignung dieses Phänomens zum diagnostischen Kriterium bislang nicht ausreichend untersucht. Die Erstbeschreibung der verstärkten Farbkodierung bei M. Basedow erfolgte bereits 1988 durch Ralls (81), jedoch erwähnen auch die neuen Lehrbücher der Sonographie und Inneren Medizin das Phänomen nur, ohne Angaben zum Stellenwert des Verfahrens zu machen (34;77).

Insgesamt ist nach bestem Wissen des Autors in der Literatur bislang nicht berichtet, daß Fälle farbduplexsonographisch nicht hypervaskularisierter Schilddrüsen bei M. Basedow vorkommen (20;35;51;81;93;98). Dieses Phänomen konnte aber im Rahmen dieser Untersuchung beobachtet werden. Die Diskriminanzanalyse ordnete vier Patienten anhand der Vaskularisationsparameter fälschlicherweise in die Patientengruppe „Disseminierte Autonomie“ ein. Es handelt sich um die Patienten - IDs 50, 56, 65 und 99 der Tabelle 4, deren Vaskularisationsparameter relativ niedrig sind. Da man Fälle eines nicht hypervaskularisierten frischen M. Basedow beobachtet, können diagnostische Verfahren die auf dem Nachweis der Hypervaskularisation beruhen keine Sensitivität von 100% aufweisen. Dies wird zwar durch die bislang vorliegende Literatur nicht direkt postuliert, wird aber durch die bislang fehlenden Berichte über dieses Phänomen impliziert.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Sensitivität von 87% gefunden. Der wahrscheinlichste Grund für diesen Unterschied zu bislang publizierten Ergebnissen liegt darin, daß mit dieser Arbeit die bislang größte Serie farbduplexsonographischer Untersuchungen von Patienten mit M. Basedow vorliegt. Das relativ seltene Phänomen des nicht hypervaskularisierten M. Basedow trat in den kleineren Untersuchungsserien wahrscheinlich zufallsbedingt nicht auf. Es ist aber ebenfalls denkbar, daß auch die Definition von „frischem“ M. Basedow zu verschiedenen Ergebnissen führt: Im Rahmen der vorliegenden Arbeit galten Patienten als „frisch“, wenn die Dia-

gnosestellung nicht länger als zwei Monate zurückliegt (Abschnitt 2.3.1.1). So sind drei der vier falsch zugeordneten Patienten (ebenso wie 79% der gesamten Gruppe) bereits thyreostatisch anbehandelt gewesen. Zwei Patienten waren unter der thyreostatischen Therapie zum Zeitpunkt der farbduplexsonographischen Untersuchung bereits euthyreot, die beiden übrigen waren noch hyperthyreot.

Das hier verwendete Kriterium für „frischen“ M. Basedow ist im Vergleich zu den bislang zu dem Thema publizierten Arbeiten (20;81) weniger streng, dort waren die Patienten nicht anbehandelt. Der Grund für die Ausweitung des Kriteriums auf eine willkürlich gesetzte Zeitspanne von zwei Monaten nach Diagnosestellung liegt in der Patientenstruktur der Schilddrüsenambulanz der Heinrich – Heine – Universität begründet. Wenn die Patienten die Symptome der Schilddrüsenüberfunktion bemerken, werden sie in der Regel zunächst bei ihrem Hausarzt vorstellig. Dieser diagnostiziert die Hyperthyreose, beginnt die thyreostatische Therapie und schickt die Patienten zur Weiterbehandlung zur Schilddrüsenambulanz der Universität. Daher sind ca. 80% der Patienten bereits anbehandelt. Die Ausdehnung der Zeitspanne auf einen Zeitraum von zwei Monaten nach Diagnosebeginn ermöglichte eine erhebliche Vergrößerung der Stichprobe unter den gegebenen Umständen und erschien aufgrund der Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Castagnone (20) gerechtfertigt. Sie konnte zeigen, daß sich die Vaskularisationsparameter bei unbehandelten Basedow – Patienten und Basedow – Patienten, die unter thyreostatischer Therapie euthyreot waren, nicht signifikant unterschieden. Es erscheint daher unwahrscheinlich, daß die falsch – negativen Basedow – Diagnosen durch bereits erfolgte thyreostatische Anbehandlung hervorgerufen wurden.

Dennoch ist eine verzögerte Diagnosestellung und somit auch eine verzögerte dopplersonographische Untersuchung als Ursache des nicht – hypervaskularisierten M. Basedow denkbar. Nachdem die Patienten zum ersten Mal Symptome der Schilddrüsenüberfunktion bemerken, vergeht eine variable Zeitspanne, bis sie sich bei Ihrem Hausarzt vorstellen. Da die Patienten den Symptombeginn in der Regel für eine statistische Auswertung nicht ausreichend genau angeben können und darüberhinaus ein vorgeschalteter subklinischer Verlauf der Erkrankung denkbar ist (77), bleibt die wahre bisherige Dauer der Erkrankung unbekannt. Ob es sich bei den im Rahmen dieser

Untersuchung gefundenen Fällen nicht – hypervaskularisierter Basedow – Strumen um Patienten mit verzögerter Diagnosestellung handelte, kann nicht geklärt werden.

Die Spezifität der Vaskularisationsparameter zur Diagnose des M. Basedow betrug 100%. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß als Vergleichskollektiv nur Patienten mit disseminierter Schilddrüsenautonomie zur Verfügung standen. Eine systematische farbduplexsonographische Untersuchung dieser Patientengruppe stand bislang aus, jedoch erschien sie aus theoretischen Überlegungen als das schwierigste Vergleichskollektiv. Vielfach ist eine Korrelation zwischen Schilddrüsenhormonproduktion und Schilddrüsenvaskularisation beschrieben worden (47;94;113). Es konnte daher vermutet werden, daß die Schilddrüse bei Patienten mit disseminierter Autonomie ebenfalls hypervaskularisiert ist und daher ein differentialdiagnostisches Problem darstellt. Im Hinblick auf die klinische Bedeutung der Ergebnisse ist ein Vergleich des M. Basedow mit der disseminierten Autonomie sinnvoll, da diese beiden Entitäten klinisch eine schwierige Differentialdiagnose darstellen. Da die Schilddrüsenultraschalluntersuchung bei jeder Schilddrüsenerkrankung indiziert ist und ein Herdbefund bei Hyperthyreose zur Abklärung einer möglicherweise bestehenden Autonomie in der Regel zu einer Szintigraphie führt, ist nur der Vergleich mit diffusen Schilddrüsenerkrankungen sinnvoll. Neben der extrem seltenen sekundären Hyperthyreose kommen vor allem die unterschiedlichen Formen der Thyreoiditiden, welche eine passagere Hyperthyreose aufweisen können, sowie die Thyreotoxikosis factitia in Betracht.

Die einzige publizierte Studie die Patienten mit TSH –produzierenden Tumoren (n = 5) einschloß, demonstrierte bei diesen eine mäßiggradige Hypervaskularisation (10). Die CFM – Bilder wurden in Stufen von 0 („absent intraparenchymal vascularity or minimal spots“) – III („markedly increased color flow doppler signal“) eingeteilt. Zwanzig Prozent der Patienten zeigten Stufe II, 80% Stufe III CFM – Bilder. Die Patienten mit floridem M. Basedow zeigten in 20% Stufe II, in 80% Stufe III CFMs. Leider können die Informationen der duplexsonographischen Messungen dieser Studie nicht bewertet werden, da sie nicht lege artis durchgeführt wurden⁷. Der Autor selbst hat kasuistische Erfahrung mit der farbkodierten Duplexsonographie der Schilddrüse bei sekundärer Hyperthyreose. Dabei zeigte sich zum Zeitpunkt des Rezidivs des Hypophysentumors

⁷ Doppler – Frequenz – Spektren wurden aus intraparenchymalen Gefäßen abgeleitet und daraus die „systolische Spitzengeschwindigkeit“ berechnet. Da der intraparenchymale Gefäßverlauf nicht über eine angemessene Strecke

eine minimal vermehrte Vaskularisation der Schilddrüse. Obwohl sich nach der Literatur ein Überlappungsbereich von Patienten mit M. Basedow und sekundärer Hyperthyreose ergibt stellt dies kein klinisch relevantes Problem dar, da die sekundäre Hyperthyreose eine eindeutige Labor constellation mit erhöhtem T_3 und T_4 und normalem oder erhöhtem TSH bietet und so von anderen Formen der Hyperthyreose leicht abzugrenzen ist (77).

Insgesamt sind in der Literatur zwölf Fälle farbduplexsonographischer Untersuchungen der Schilddrüse bei Thyreotoxicosis factitia berichtet (10;12). Das farbduplexsonographische Erscheinungsbild entsprach dabei in jedem Fall einem Normalbefund. Die Ergebnisse unterstützen die Vermutung der TSH – Abhängigkeit der Schilddrüsenvaskularisation.

Eine weitere, häufig diffus imponierende Schilddrüsenerkrankung mit Hyperthyreose ist die Amiodaron induzierte Hyperthyreose. Amiodaron ist ein jodhaltiges Antiarrhythmikum, welches bei 2 – 12% der Patienten mit Amiodaron – Therapie eine Hyperthyreose verursacht (19). In der Regel ist die Amiodaron induzierte Hyperthyreose durch die Jod – Belastung bei vorbestehender Schilddrüsenautonomie oder M. Basedow verursacht (Typ I). Die zytotoxisch bedingte Freisetzung von Schilddrüsenhormonen bei ansonsten normal wirkenden Schilddrüsen durch Amiodaron bezeichnet man als Typ II – Amiodaron induzierte Hyperthyreose. Durch die Medikamentenanamnese ist die Amiodaron induzierte Natur der Hyperthyreose leicht zu identifizieren. Es wurde berichtet, daß die farbkodierte Duplexsonographie zwischen beiden Typen der Amiodaron induzierten Hyperthyreose unterscheiden kann (11). Verglichen wurden 11 Patienten mit Typ I und 16 Patienten mit Typ II der Amiodaron induzierten Hyperthyreose. Auf einer vier – stufigen subjektiven Ordinalskala wurde der CFM – Befund von Muster 0 („absent vascularity“) bis Muster III („thyroid inferno“) kategorisiert. Während die Patienten mit Typ II Amiodaron induzierter Hyperthyreose ausnahmslos das CFM – Muster 0 aufwiesen, zeigten sieben (64%) Patienten der Gruppe I ein Muster I, einer (9%) ein Muster II und drei (27%) ein Muster III. Die Autoren schlußfolgern, daß die beobachtete Hypervaskularisation Ausdruck der verstärkten Hormonproduktion sei, während beim Typ II der Amiodaron induzierten Hyperthyreose keine vermehrte Hormonsynthese vorliege und somit auch farbduplexsonographisch keine Hypervaskula-

darstellbar ist und somit eine korrekte Winkelkorrektur nicht möglich ist müssen die Ergebnisse dieses Vorgehens

risation zu beobachten sei (11). Es erscheint dem Autor der vorliegenden Arbeit jedoch wahrscheinlicher, daß die beobachtete Hypervaskularisation bei Typ I Amiodaron induzierter Hyperthyreose die zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung und nicht den Amiodaron – Effekt widerspiegelt. Sogar die Autoren selbst postulieren in einer später publizierten Arbeit, daß die Schilddrüsenvaskularisation von der Schilddrüsenfunktionslage unabhängig sei (10).

Die subakute granulomatöse Thyreoiditis de Quervain imponiert klinisch als schmerzhafte vordere Halsschwellung (56). Die entzündlich infiltrierte Areale imponieren sonographisch als konfluierende echoarme Areale, in ausgedehnten Fällen kann auch eine diffuse Echoarmut vorliegen (9;13). Da initial durch Parenchymzerstörung und Freisetzung von Hormonen eine begleitende Hyperthyreose auftreten kann (77), kann sich in seltenen Fällen die Frage der Differenzierung gegen den M. Basedow ergeben. In der Literatur sind insgesamt zwölf Fälle hyperthyreoter Thyreoiditis de Quervain – Patienten berichtet (10). Diese zeigten ausnahmslos eine gegenüber der gesunden Kontrollgruppe nicht vermehrte Schilddrüsenvaskularisation.

Auch bei der Hashimoto – Thyreoiditis kann in einigen Fällen zu Beginn der Erkrankung eine vorübergehende hyperthyreote Phase auftreten, die einer immunvermittelten Zerstörung von Schilddrüsenfollikeln zugeschrieben wird (77). Die meisten Patienten sind aber beschwerdefrei und bemerken die Frühphase ihrer Erkrankung nicht. Falls sich dennoch die Differentialdiagnose zum M. Basedow stellt, kann die Grauwertsonographie keinen entscheidenden Beitrag leisten, denn ebenso wie für den M. Basedow ist für die Hashimoto – Thyreoiditis die diffuse Echoarmut der Schilddrüse typisch (70;75). Zwar ist die mit echoreichen Septen durchzogene diffus echoarme Schilddrüse als typisch für eine Thyreoiditis beschrieben (114), jedoch liefert dieser Befund kein sicheres Unterscheidungskriterium (73). Die Eignung der farbkodierten Duplexsonographie zur Unterscheidung der Hashimoto – Thyreoiditis vom M. Basedow wurde bislang in zwei Studien untersucht (10;106). Beide Studien verwendeten zur Quantifizierung der CFM – Bilder eine vierstufige Ordinalskala (s.o.). Sie differenzierten die Hashimoto – Patienten in euthyreote und hypothyreote Patienten. Bogazzi et al. fanden die euthyreoten Hashimoto – Patienten (n = 37) ausnahmslos mit normaler thyreoidaler Vaskularisation (Muster 0). Vitti et al. beobachteten bei 13 von 24

Patienten Muster 0, bei 10 Patienten Muster I und bei einem Patienten Muster II. In beiden Studien zeigten sich die Fälle von hypothyreoter Hashimoto – Thyreoiditis deutlich stärker vaskularisiert. Bogazzi et al. fand in 14% ein Muster 0, in 67% ein Muster I und in 19% ein Muster II. Vitti et al. demonstrierte in 42% ein Muster 0, in 48% ein Muster I und in 10% ein Muster II.

Bei kritischer Wertung der Häufigkeit der bei diffuser Schilddrüsenerkrankung mit Hyperthyreose vorkommenden Erkrankungen sowie der diagnostischen Schwierigkeiten nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Laboranalyse scheinen neben dem M. Basedow vor allem die Hashimoto – Thyreoiditis und die disseminierte Schilddrüsenautonomie relevante Differentialdiagnosen zu sein. Während der Stellenwert der farbkodierten Duplexsonographie zur Abgrenzung der Hashimoto – Thyreoiditis zum M. Basedow anderswo untersucht wurde (s.o.), zeigt die vorliegende Arbeit die Eignung der farbduplexsonographischen Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation zur Abgrenzung der disseminierten Autonomie. Diese gelang mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 100%.

Ein besonderer Vorteil der farbkodierten Duplexsonographie liegt darin, daß das Untersuchungsergebnis direkt vorliegt, während z.B. die Ergebnisse von Laboruntersuchungen in der Regel erst mit einem Tag Verzögerung eintreffen. Weder in der Literatur, noch in der vorliegenden Untersuchung sind Fälle berichtet, in denen eine andere Schilddrüsenerkrankung eine Hypervaskularisation induziert hätte, die Ralls bereits 1988 zu der Beschreibung „thyroid inferno“ veranlaßte (81). Der eindeutig positive Befund einer so starken Hypervaskularisation kann daher schon vor Eintreffen der Laborwerte zu der korrekten Diagnose des M. Basedow führen, während das Fehlen dieser extrem starken Hypervaskularisation einen M. Basedow aber nicht ausschließt. Prinzipiell können weder die vorliegende, noch die oben zitierten Studien die Wahrscheinlichkeit angeben, mit der ein negativer Test (Schilddrüse farbduplexsonographisch nicht hypervaskularisiert) die Abwesenheit eines M. Basedow bedeutet. Der negative prädiktive Wert der Vaskularisationsparameter ist nicht zu bestimmen, da die Prävalenz der Erkrankungen unbekannt ist.

4.1.2 Farbkodierte Duplexsonographie zur Verlaufsbeurteilung des M. Basedow

Zur Überprüfung des statistischen Zusammenhangs zwischen der Schilddrüsenvascularisation und der Schilddrüsenfunktionslage wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen Vaskularisationsparameter der Patienten mit frischem M. Basedow (Abschnitt 2.3.1.1) und TSH – und fT_3 – Werten bestimmt (Abschnitt 3.2.1). Dabei ergaben sich nur sehr geringe bis geringe Korrelationen. Im Gegensatz dazu fand Schweiger (94) bei insgesamt 69 Patienten mit floridem M. Basedow und florider Hashimoto – Thyreoiditis eine Korrelation zwischen der systolischen Spitzengeschwindigkeit in der A. thyroidea inf. und den Hormonwerten TSH, fT_3 und fT_4 . Dabei war der Korrelationskoeffizient für fT_3 mit $r = 0,6$ am höchsten. Woodcock (113) untersuchte insgesamt 23 Patienten mit diffuser Schilddrüsenerkrankung, wovon acht hyperthyreot waren. Um welche Diagnosen es sich handelte geht aus der Arbeit nicht hervor. Er bestimmte die Doppler – Frequenz – Verschiebung in der A. thyroidea sup. und fand eine Korrelation von $r = 0,63$ zu den fT_4 – Werten. Eine ähnliche Untersuchung führte Hodgson durch (47), der auch nicht angibt, an welchen Krankheiten die 22 im Rahmen der Studie untersuchten Patienten litten. Er bestimmte das Stromzeitvolumen in der A. thyroidea sup. und fand die höchste Korrelation mit den fT_4 – Werten ($r = 0,77$).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind mit den Literaturergebnissen nur bedingt zu vergleichen, da in den zitierten Arbeiten nur unbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, während bei der vorliegenden Arbeit auch z.T. thyreostatisch anbehandelte Patienten aufgenommen wurden (Abschnitt 2.3.1.1 und Abschnitt 4.1.1). Es wurde daher der Versuch unternommen, die Assoziation von Schilddrüsenfunktion und Schilddrüsenvascularisation indirekt zu bestimmen. Die zum Erreichen einer Euthyreose nötige Thyreostatikadosierung wurde mit den Vaskularisationsparametern korreliert (Abschnitt 3.2.2). Dabei zeigte sich keine signifikante Korrelation für die Parameter SZV und SSG, jedoch eine mittlere bis hohe Korrelation für die Color – Pixel – Density ($r = 0,69$). Obwohl eine Prüfung der Assoziation zwischen Thyreostatikabedarf und Schilddrüsenvascularisation in der Literatur bislang nicht angestellt wurde, ist doch eine Dissoziation zwischen verschiedenen Vaskularisationsparametern prinzipiell in der Literatur nicht berichtet und erscheint aufgrund theoretischer Überlegungen und experimenteller Ergebnisse (Abschnitt 1.4.1.1) unwahrscheinlich. Es kann daher vermutet werden, daß im vorliegenden Beispiel eine Assoziation zwischen Thyreostatikabedarf und den Vaskularisationsparametern SSG und SZV besteht, sie aber nicht

nachgewiesen werden konnte. Dies könnte im relativ geringen Stichprobenumfang begründet sein. Aus der Gruppe der euthyreoten Patienten mußte aufgrund der unterschiedlichen Thyreostatika eine Untergruppe aus fünfzehn Patienten (Carbimazol – Gruppe) gebildet werden, an der die Berechnungen durchgeführt wurden. Umgekehrt ist denkbar, daß die mittlere bis hohe Korrelation zwischen CPD und Carbimazol – Bedarf zufällig gefunden wurde.

4.1.3 Farbkodierte Duplexsonographie zur prognostischen Einschätzung des M. Basedow

In Deutschland werden Patienten mit einem M. Basedow gemäß der Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie im Normalfall thyreostatisch behandelt. Hintergrund des konservativen Therapieansatzes ist, daß bei 30 – 60% der Patienten mit M. Basedow eine Remission der Erkrankung nach thyreostatischer Therapie einsetzt (91). Die Betreuung der Patienten während der thyreostatischen Therapie verursacht Kosten, birgt für die Patienten Diskomfort und wegen möglicher Nebenwirkungen der Thyreostatika (Abschnitt 1.2.4) Risiken. Es ist daher seit Einführung der thyreostatischen Therapie ein Anliegen der thyreologischen Forschung die Patienten zu selektieren, welche im Verlauf ein Rezidiv erleiden werden und somit nicht von der thyreostatischen Therapie profitieren. Gäbe es zuverlässige Prediktoren, die eine derartige Prognose anzeigen, würde man diese Patienten sofort einer definitiven Therapie (Schilddrüsenresektion oder Radiojodtherapie) zuführen. Von etwas geringerer Relevanz aber dennoch wichtig wäre die prognostische Einschätzung zum Zeitpunkt des Auslaßversuchs. Patienten mit hohem Risiko eine Rezidivhyperthyreose zu erleiden könnten enghemmaschiger kontrolliert werden um nicht durch die Hyperthyreose gefährdet zu werden. Viele verschiedene klinische und Laborparameter wurden in Studien bezüglich ihrer Eignung überprüft, ein Rezidiv vorherzusagen. Dabei erwies sich kein Parameter als so zuverlässig, daß eine Patientengruppe prinzipiell von dem konservativen Therapieansatz ausgenommen würde. Jedoch empfehlen manche Autoren große Basedow - Strumen primär definitiv zu therapieren, da für sie eine schlechtere Prognose nachgewiesen wurde (66;77).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde geprüft, ob das Ausmaß der Schilddrüsenvaskularisation zu Beginn der Erkrankung oder zum Zeitpunkt des Auslaßversuchs als prognostischer Faktor herangezogen werden kann. Theoretischer Hintergrund ist die Hypothese des Autors, daß die Hypervaskularisation nicht die Überfunktion der

Schilddrüse, sondern die entzündliche Aktivität der Erkrankung widerspiegelt. Direkte Belege für diese Hypothese gibt es nicht, da nach bestem Wissen des Autors bislang keine Studie publiziert wurde, in der direkte Parameter der Intensität des intrathyreoidalen Autoimmunprozesses mit farbduplexsonographisch meßbaren Vaskularisationsparametern korreliert wurden. Wichtige indirekte Hinweise für die Richtigkeit der Hypothese sind aber der durch mehrere Arbeitsgruppen und auch in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene fehlende Abfall der Hypervaskularisation unter thyreostatischer Therapie (5;20) und die stärkere Vaskularisation der Schilddrüse bei Hashimoto – Thyreoiditis im floriden Stadium der Hypothyreose gegenüber Euthyreose (10).

Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigten sich aber für keinen der Vaskularisationsparameter signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten, welche ein Rezidiv erlitten und den rezidivfreien Patienten. Im Gegensatz dazu konnte eine italienische Arbeitsgruppe bei farbduplexsonographischen Messungen zum Zeitpunkt des Absetzens der thyreostatischen Therapie einen signifikanten Unterschied zwischen den Prognosegruppen feststellen (5). Sie verfolgten 49 Basedow – Patienten nach einer 12 – 24 monatigen Thiamazol – Therapie mindestens 18 Monate (Mittel 29 Monate) und teilten sie in 10 Rezidiv – Patienten und 39 rezidivfreie Patienten ein. Das Stromzeitvolumen in der A. thyroidea inf. war bei den Rezidivpatienten mit 51ml/min signifikant höher, als bei den Patienten in stabiler Remission (24ml/min). Der durch logistische Regressionsanalyse bestimmte prädiktive Wert zur Vorhersage eines Rezidivs war den TRAKs bei Ende der Therapie jedoch deutlich unterlegen. Daß im Rahmen der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, liegt möglicherweise am zu geringen Stichprobenumfang. Die Nachbeobachtungszeit differierte nicht von der, welche in der zitierten Studie zur Anwendung kam (Abschnitt 2.3.1.2). Die farbduplexsonographischen Messungen wurden in beiden Studien in vergleichbarer Technik durchgeführt.

4.2 Kritische Betrachtung des methodischen Vorgehens

4.2.1 Gerätetechnische Merkmale

Das für diese Untersuchung verwendete Ultraschallgerät der Firma ATL (HDI 3000) entsprach zu Beginn der Studie 1996 der neuesten Gerätegeneration. Jedoch erscheint die Güte des verwendeten Ultraschallgerätes nur eine untergeordnete Bedeutung zu haben. Die am Ultraschallgerät einzustellenden Parameter, welche die

Sensitivität der Flußdarstellung beeinflussen wurden absichtlich so gewählt, daß eine relativ flußinsensitive Farbdarstellung resultierte (Abschnitt 2.1.2). Modernere Geräte, welche eine größere Sensitivität der Flußdarstellung ermöglichen, erscheinen daher entbehrlich.

Daher wurde auch auf die Verwendung des Power – Doppler verzichtet, der eine sensitivere Flußdarstellung ermöglicht hätte (55;85). Da die Flußinformation bei Verwendung des Power – Doppler nur in einer Farbe kodiert wird, könnte sich dadurch die Bildnachverarbeitung vereinfachen. Für die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellte Methode zur Bildnachverarbeitung (Abschnitt 2.1.5) spielt die Anzahl der Farben jedoch keine Rolle.

Um eine interindividuelle Vergleichbarkeit der CFM – Bilder zu ermöglichen, wurden alle Parameter, welche die Farbdarstellung beeinflussen über alle Untersuchungen konstant gehalten. Dieses Vorgehen wird den individuell unterschiedlichen akustischen Eigenschaften der zervikalen Strukturen der Patienten nicht gerecht. Für den abdominellen Bereich wurde nachgewiesen, daß die Zusammensetzung der Bauchwand das Grauwert – Erscheinungsbild beeinflusst (40;41). Da Grauwert und Farbwert um die Darstellung als Pixel auf dem Monitor konkurrieren, ist ein Einfluß der geweblichen Zusammensetzung um das zu untersuchende Organ auf die Farbdarstellung denkbar. Nach bestem Wissen des Autors ist dies für den Hals bzw. die Schilddrüse bislang nicht untersucht worden. Die interindividuellen Unterschiede erscheinen dem Autor am Hals jedoch wesentlich geringer, als im Abdomen. Um den Einfluß der Qualität des Grauwerte – Bildes auf die Farbdarstellung zu minimieren wurde die Priorität auf „maximal“ eingestellt (Abschnitt 2.1.2).

Eine Alternative zu der festgelegten Geräteeinstellung wäre die individuelle Kalibrierung der Geräteeinstellung an Referenzgeweben oder –gefäßen. Dieses Verfahren wurde vor allem bei der Beurteilung von Schilddrüsenknoten eingesetzt, bei denen das umgebende gesunde Schilddrüsenparenchym als Referenzgewebe herangezogen werden kann (50;95;99). Da bei diffusen Schilddrüsenerkrankungen kein gesundes Schilddrüsenparenchym zum Vergleich zur Verfügung steht, kam dieses Vorgehen für die vorliegende Studie nicht in Betracht. Muskulatur oder Fettgewebe eignen sich nicht als Referenzgewebe, da sie farbduplexsonographisch normalerweise nicht vas-

kularisiert erscheinen. Eine Kalibrierung an zervikalen Gefäßen, etwa der A. carotis communis wäre denkbar. Dem Autor erschien aber die Variabilität der Flußgeschwindigkeit in den zervikalen Gefäßen ausgeprägter als die Grauwertdarstellung der zervikalen Organe und ihr Einfluß auf die Farbdarstellung. Diese wurde als systematischer Fehler unbekanntes Ausmaßes in Kauf genommen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Schwankungen der Farbdarstellung über den Pulszyklus ausgeglichen, indem die Color – Persistenz auf „maximal“ gestellt wurde. Damit war die Darstellung der Farbpixel auf dem Monitor so stark verzögert, daß sich über den Pulszyklus ein Gleichgewicht einstellte. Eine Alternative zu diesem Vorgehen stellt die Auswahl des Bildes zu immer demselben Zeitpunkt im Pulszyklus dar. Dies kann realisiert werden, indem im cine – loop die letzten Bilder vor dem Einfrieren durchgeblättert werden. Die Systole ist an der maximalen Farbdarstellung erkennbar. Die Systole selbst ist aufgrund der maximalen Wandbewegungsartefakte der benachbarten A. carotis communis weniger geeignet. Man kann aber einen Frame zurückblättern und erhält so das letzte enddiastolische Bild. Dem Autor erscheinen beide Verfahren (maximale Persistenz/cine – loop) bezüglich ihrer Genauigkeit gleichwertig. Im Rahmen der vorliegenden Studie kam die Methode der maximalen Persistenz zur Anwendung, da diese weniger zeitintensiv ist.

4.2.2 Bestimmung der Color – Pixel – Density

Im Gegensatz zur Spektraldopplersonographie ist die Objektivierung des Farbdopplerbefundes schwierig (25). Die methodisch simpelste Variante ist, den subjektiven Eindruck des Untersuchers heranzuziehen (12;81;106;110). Die Überlagerung von CFM – Bildern mit selbsterstellten Rastern und Auszählung der Bildpunkte pro Rasterquadrat ist zwar genauer, jedoch mit erheblichem zeitlichen Aufwand verbunden (20). Am genauesten arbeiten Methoden, denen eine computergestützte Auswertung zugrundeliegt (8;30;49;52). Nach bestem Wissen des Autors ist derzeit kein Ultraschallgerät kommerziell erhältlich, welches eine Software zur quantitativen Auswertung von CFM – Bildern beinhaltet. Die oben zitierten Arbeiten, denen eine computergestützte Auswertung zugrunde liegt verwendeten eine im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg entwickelte Software, die nicht kommerziell erhältlich ist. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde daher ein computergestütztes Auswerteverfahren für CFM – Bilder entwickelt, welches ausschließlich auf kommerziell erhältlicher Software basiert. Zur Anwendung kommen die Programme Adobe Photoshop 4.0

(Adobe Systems, San Jose, California), weltweit die Standardsoftware zur Bildbearbeitung und die Bildanalysesoftware Scion Image (Scion Corp., Frederick, Maryland), welche über die homepage der Firma (<http://www.scioncorp.com>) ohne Gebühr heruntergeladen werden kann. Die Hardwarevoraussetzungen der Programme überschreiten nicht die Ausstattung eines Standard – Büro – PCs.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die Auswertung der CFM – Bilder off – line. Die Bilder wurden auf magneto – optischen Wechselplatten gespeichert und an einem Computerarbeitsplatz ausgewertet. Dieses Verfahren erscheint für den klinischen Alltag wenig praktikabel. Das Ultraschallgerät, an dem die Schilddrüsenuntersuchungen durchgeführt werden sollte daher über seinen Video – Ausgang mit einem Framegrabber verbunden sein. Die quantitative Analyse der CFM – Bilder kann dann direkt am Ultraschallarbeitsplatz erfolgen. Die Definition der Region of interest, d.h. das Umfahren des Schilddrüsenlappens kann kaum automatisiert werden, die in Abschnitt 2.1.5 erläuterten Einzelschritte der Bildanalyse können aber durch Makro – Programmierung vereinfacht und beschleunigt werden.

4.2.3 Duplex – Sonographie der Schilddrüsenarterien

Weiten Teilen der Auswertung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liegt die Annahme zugrunde, daß die Perfusion der Schilddrüse symmetrisch über die vier hauptversorgenden Schilddrüsenarterien erfolgt (Abschnitt 1.4.2). Dieses Konzept wird einerseits von Ergebnissen der elektromagnetischen Flowmetrie (Abschnitt 1.4.3.2) gestützt, welche bei Messungen an operierten Patienten weder eine signifikante Asymmetrie zwischen rechtem und linkem Schilddrüsenlappen, noch zwischen kranialer und kaudaler Perfusion feststellen konnte (101). Nach bestem Wissen des Autors ist die vorliegende Arbeit die erste Studie, in der alle vier hauptversorgenden Schilddrüsenarterien duplexsonographiert wurden. Zur Prüfung der Symmetrie der Perfusion wurde die Korrelation der Vaskularisationsparameter zwischen rechtem und linkem Lappen, sowie zwischen kranialer und kaudaler Versorgung bestimmt (Abschnitt 2.4.1). Für den Vergleich rechts – links zeigt sich für alle Vaskularisationsparameter eine hohe bis sehr hohe Korrelation, während die Korrelationskoeffizienten für den Vergleich kranial – kaudal niedriger sind und für das Stromzeitvolumen nur gering ausfällt. Obwohl keine systematischen Untersuchungen eine kranio – kaudale Asymmetrie der Schilddrüsenperfusion belegen, sind Beobachtungen über Ungleichheiten z.B. in der angiographischen Literatur dokumentiert (111).

Falls eine systematische Ungleichheit besteht, würde die standardisierte Messung in entweder einer oberen oder einer unteren Schilddrüsenarterie ausreichen. Bei unsystematischer Ungleichheit ist die Messung beider lappenversorgender Arterien nötig, da anlagebedingte Hyper- oder Hypoplasien sonst zu Fehleinschätzungen führen könnten. Falls nicht alle vier hauptversorgenden Schilddrüsenarterien sonographisch darstellbar sind kann ein systematischer Fehler dadurch entstehen, daß die fehlende Darstellbarkeit einer Arterie auf dem sehr niedrigen Blutfluß in ihr beruht. In diesem Fall wird die über alle vier Arterien gemittelte systolische Spitzengeschwindigkeit und das gemittelte Stromzeitvolumen überschätzt. Obwohl vermutet werden muß, daß dieser Fehler im Rahmen der vorliegenden Arbeit vorgekommen ist, war dies zumindest für die Überprüfung der Hypothese 1 nicht relevant. Falls falsch hohe Vaskularisationsparameter angenommen wurden, hat dies in keinem Fall zu einer falschen Zuordnung eines Patienten in die Gruppe der Basedow – Patienten geführt.

4.3 Kritische Wertung der Vaskularisationsparameter

4.3.1 Color – Pixel – Density

Die Erstellung eines CFM – Bildes ist der am wenigsten zeitaufwendige Teil der farbduplexsonographischen Untersuchung der Schilddrüse und erfordert in der Regel weniger als 10 Sekunden Zeitaufwand. Während eindeutig normale Befunde (Abb. 5) oder eindeutig hypervaskularisierte Befunde (Abb. 10b) den erfahrenen Untersucher auch ohne quantitative Bestimmung der CPD zur korrekten Diagnose führen, ist in allen anderen Fällen die Bestimmung der CPD angezeigt. Die CPD wies in der Varianzanalyse von allen Vaskularisationsparametern den höchsten F – Wert auf. Legt man den Trennwert zur Diagnose eines floriden M. Basedow so, daß eine Spezifität von 100% resultiert, so beträgt die Sensitivität 70%. In der ROC – Analyse ist die CPD der systolischen Spitzengeschwindigkeit daher unterlegen (Abschnitt 4.3.2).

Der wesentliche Nachteil der CPD besteht darin, daß er von den verwendeten Geräten und deren Einstellungen abhängig ist und Untersuchungen, die an verschiedenen Geräten durchgeführt wurden, nicht miteinander verglichen werden können. Nur Untersucher, denen ein Sonographiegerät HDI 3000 der Firma ATL zur Verfügung steht, könnten die hier angegebenen Werte der ROC – Analyse für die Variable CPD tatsächlich übernehmen, sofern sie mit den Einstellungen des hier verwendeten Studien – Presets arbeiten. Für alle anderen Untersucher liegt der Wert der vorliegenden Ar-

beit zur Variable CPD darin, daß deren prinzipielle Eignung als Diskriminator zwischen M. Basedow und der disseminierten Schilddrüsenautonomie nachgewiesen wurde. Gültige Grenzwerte müßten an jedem Arbeitsplatz neu erarbeitet werden.

Der Grund für die Geräteabhängigkeit der CPD liegt letztlich darin, daß der berechnete Prozentwert keine definierte physikalische Entsprechung hat. Die Gründe, warum ein bestimmter farbiger Pixel im CFM – Bild dargestellt wird sind vielfältig und von vielen Geräteeinstellungen abhängig (Abschnitt 2.1.2). Da bei der Schilddrüsenangiographie von Basedow – Patienten die Anzahl der angiographisch sichtbaren intrathyreoidalen Gefäße nicht vermehrt ist (103) muß man vermuten, daß durch die höhere Blutflußgeschwindigkeit in intrathyreoidalen Gefäßen diese über die farbduplexsonographische Nachweisbarkeitsschwelle gehoben werden und dadurch farbkodiert werden.

4.3.2 Systolische Spitzengeschwindigkeit

Die Duplexsonographie der Schilddrüsenarterien ist im Vergleich zu der Erstellung von CFM – Bildern deutlich zeitaufwendiger und erfordert Übung. Während die Messung aller vier Schilddrüsenarterien zu Beginn der Studie ca. 40 min. dauerte, betrug die Untersuchungsdauer später ca. 10 min. Die systolische Spitzengeschwindigkeit (SSG) ist von allen Parametern, die sich aus dem Doppler – Frequenz – Spektrum ableiten am zuverlässigsten zu bestimmen, da keine weiteren Messungen benötigt werden. Da die Ultraschallgeräte geeicht sind und die Geschwindigkeit in cm/s angegeben wird, sollten Messungen die an unterschiedlichen Geräten vorgenommen wurden miteinander vergleichbar sein.

In der Varianzanalyse zur Überprüfung der Eignung der Vaskularisationsparameter als Diskriminationsvariable zwischen M. Basedow und Disseminierter Autonomie wies die SSG den zweithöchsten F – Wert auf (Abschnitt 3.1). Legt man den Trennwert zur Diagnose eines floriden M. Basedow so, daß eine Spezifität von 100% resultiert, so beträgt die Sensitivität 87%.

4.3.3 Stromzeitvolumen

Die Messung des Stromzeitvolumens (SZV) ist aufwendiger als die Bestimmung der SSG, da zusätzlich zu der Ableitung des Doppler – Frequenz – Spektrums der Durchmesser des betreffenden Blutgefäßes bestimmt werden muß. Daraus ergibt sich

ein theoretischer Vorteil des SZV gegenüber der SSG, da bei hyperthyreoten Patienten neben einer gesteigerten SSG auch ein vergrößerter Durchmesser der Schilddrüsenarterien nachgewiesen werden konnte (94). Es besteht aber die Gefahr des Meßfehlers bei der Durchmesserbestimmung, der im Quadrat in die Formel zur Berechnung des Stromzeitvolumens eingeht (Formel 3, Abschnitt 1.4.2). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Schilddrüsenarterien zur Messung maximal vergrößert, um den Fehler durch ungenaues Setzen der Meßpunkte bei der Zweipunktmessung zu minimieren. Fehlmessungen sind aber dennoch möglich, wenn die Arterie nicht korrekt angeschnitten wurde. Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die Gefäßdurchmesser im Längsschnitt bestimmt, d.h. falls Fehlmessungen erfolgten handelte es sich immer um falsch zu kleine Messungen.

Eine weitere Quelle für Fehlmessungen sind artefaktreiche Doppler – Frequenz – Spektren. Zur Berechnung des Stromzeitvolumens wird die Querschnittsfläche des Gefäßes mit der zeitgemittelten Durchschnittsgeschwindigkeit multipliziert. Diese wird vom Gerät automatisch ermittelt und in Form einer dem Doppler – Frequenz – Spektrum überlagerten Kurve dargestellt (Abb. 2b, Abschnitt 1.3.2). Insbesondere hochamplitudige Artefakte, wie z.B. Wandartefakte führen zu artefiziellen Abweichungen der Kurve der Durchschnittsgeschwindigkeit und somit zu evtl. groben Fehlbestimmungen des Stromzeitvolumens. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden daher die Kurven der zeitgemittelten Durchschnittsgeschwindigkeit in jedem Fall vom Untersucher auf Plausibilität überprüft. Bei dem Verdacht auf artefaktbedingte Abweichungen der Kurve wurde die Messung verworfen.

Da die Schilddrüsenarterien einen relativ kleinen Durchmesser, in der Regel zwischen 1 und 3mm haben, ist es vermutlich häufig zu Inkongruenzen zwischen dem Meßvolumen und dem Gefäßlumen gekommen. Dadurch sind in dem abgeleiteten Doppler – Frequenz – Spektrum nur zufällig ausgewählte Anteile des Strömungsprofils enthalten, was die Messung des SZV unkontrolliert verfälscht (18). Darüberhinaus kann bei dem gewundenen Verlauf der Schilddrüsenarterien nicht von einem achsensymmetrischen parabolischen Geschwindigkeitsprofil ausgegangen werden, sondern insbesondere am Ort der Doppler – Messung in den unteren Schilddrüsenarterien ist mit einem deformierten, asymmetrischen Flußprofil zu rechnen (39). Die Vielzahl an Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung des SZV führten vermutlich zu einer geringen Zuver-

lässigkeit der Messungen bei dieser Untersuchung. Die farbduplexsonographische Bestimmung des Stromzeitvolumens gilt bei Hämodialysesessants zwar als allgemein akzeptiertes Standardverfahren (58), die Voraussetzungen zur Bestimmung des SZV der Schilddrüsenarterien sind aber aufgrund deren gewundenen Verlaufs in größerer Gewebetiefe und ihrer Kleinheit ungleich schlechter.

Das SZV ist der einzige Parameter der Schilddrüsenvascularisation, bei dem extreme Ausreißer auftraten (Abschnitt 2.4.2). In der Varianzanalyse zur Überprüfung der Eignung der Vascularisationsparameter als Diskriminationsvariable zwischen M. Basedow und disseminierter Autonomie wies die SSG den niedrigsten F – Wert auf (Abschnitt 3.1), war als Diskriminationsvariable aber dennoch hoch geeignet. Die diagnostische Wertigkeit zur Differenzierung des M. Basedow von der disseminierten Autonomie entspricht der der CPD mit einer Sensitivität von 70% bei einer Spezifität von 100%.

4.3.4 Resistance – Index

Der Resistance – Index nach Pourcelot ist eine dimensionslose Größe zur Beschreibung der Pulsatilität des Blutflusses. Er wird in den unterschiedlichsten medizinischen Bereichen zumeist dazu genutzt, Rückschlüsse über den peripheren Widerstand des nachgeschalteten Gefäßsystems zu erhalten (Abschnitt 1.4.2). Bei Abstoßungsreaktionen von Nierentransplantaten kommt es über einen durch die Organschwellung vermittelten erhöhten peripheren Widerstand zu erhöhten RI – Werten in den Interlobararterien (48). Bei Epididymitis konnte eine Abnahme der RI – Werte beobachtet werden (44). Beide Beispiele könnten als Modelle für den M. Basedow dienen, da die Schilddrüse hier einerseits vergrößert ist, andererseits eine inflammatorische Komponente besteht.

In der vorliegenden Arbeit konnten weder signifikante Unterschiede zwischen den mittleren RIs in unterschiedlichen Stadien des M. Basedow, noch im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit disseminierter Autonomie beobachtet werden. Diese Beobachtungen stehen in völligem Einklang mit der dem Autor bekannten Literatur. Möglicherweise heben sich Effekte der Organschwellung und der Inflammation mit ihrer an anderen Organen gegensinnigen Wirkung auf den peripheren Widerstand auf.

4.4 Schlußfolgerungen

Insgesamt kann die Hypothese 1 bestätigt werden. Die dopplersonographisch meßbare Schilddrüsenvaskularisation ist bei Patienten mit floridem M. Basedow stärker, als bei Patienten mit disseminierter Autonomie der Schilddrüse ($p < 0,0001$). Für die Diagnose des M. Basedow ergibt sich eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 100%. Während keine Fälle hypervaskularisierter Schilddrüsen bei disseminierter Autonomie beobachtet wurden, zeigten sich Fälle nicht hypervaskularisierter Schilddrüsen bei frischem M. Basedow. Da die disseminierte Schilddrüsenautonomie eine wichtige und schwierige Differentialdiagnose zum M. Basedow darstellt, bedeutet die Einführung der Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation durch farbkodierte Duplexsonographie eine wertvolle Bereicherung der diagnostischen Verfahren bei diffuser Schilddrüsenerkrankung mit Hyperthyreose.

Geeignete Parameter der Schilddrüsenvaskularisation stellen vor allem die color pixel density (CPD) und die systolische Spitzengeschwindigkeit in den Schilddrüsenarterien (SSG) dar. Die CPD ist leicht und schnell zu erheben, jedoch über verschiedene Gerätetypen nicht zu standardisieren, so daß keine allgemeingültigen Grenzwerte erarbeitet werden können. Die Ergebnisse der SSG sind prinzipiell auch von verschiedenen Geräten vergleichbar, die Messungen sind aber zeitaufwendiger und erfordern Übung. Die Erhebung des Stromzeitvolumens (SZV) erscheint zwar prinzipiell geeignet, aufgrund der Meßgenauigkeit aber weniger sinnvoll. Für den Widerstandsparameter Resistance – Index (RI) konnten keine diagnostisch relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen gefunden werden, so daß er nicht routinemäßig bestimmt werden muß.

Die Hypothese 2a konnte bestätigt werden. Es konnte keine Assoziation zwischen der Vaskularisation der Schilddrüse bei Patienten mit M. Basedow und der Schilddrüsenfunktionslage nachgewiesen werden. Einschränkend muß allerdings erwähnt werden, daß z.T. anbehandelte Patienten mit in die Auswertung gingen. Die gefundenen Ergebnisse zu Hypothese 2b sind widersprüchlich. Während sich eine mittlere bis hohe Korrelation zwischen CPD und Thyreostatikabedarf zeigte, konnte keine signifikante Korrelation zwischen SSG/SZV und Thyreostatikabedarf nachgewiesen werden. Insgesamt bieten die gefundenen Ergebnisse keinen Beleg, daß die farbkodierte Duplexsonographie der Schilddrüse einen relevanten Stellenwert in der Verlaufskontrolle von Patienten mit M. Basedow hat.

Hypothese 3a und 3b müssen verworfen werden. Es konnte keine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Schilddrüsenvaskularisation und der Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden gefunden werden. Dies bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung und auf den Zeitpunkt zum Absetzen der thyreostatischen Therapie. Obwohl in der Literatur signifikant differente Vaskularisationsergebnisse zum Zeitpunkt des Auslaßversuches berichtet wurden, war auch hier der prädiktive Wert der Vaskularisationsparameter begrenzt und deutlich schlechter als die Höhe der TRAKs. Es ergeben sich daher keine Hinweise darauf, daß die Bestimmung der Vaskularisationsparameter einen klinisch relevanten Beitrag zur prognostischen Einschätzung des M. Basedow leisten kann.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung wurde an den ambulanten Patienten der Schilddrüsensprechstunde der Abteilung für Endokrinologie der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf durchgeführt. Konsekutive Patienten mit M. Basedow oder einer disseminierten Schilddrüsenautonomie wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Als Parameter der Schilddrüsenvaskularisation wurde duplexsonographisch die systolische Spitzengeschwindigkeit und das Stromzeitvolumen in den Schilddrüsenarterien gemessen. Farbdopplerbilder der Schilddrüse wurden hinsichtlich ihres prozentualen Farbanteils computergestützt ausgewertet, der Farbanteil als color pixel density bestimmt.

Zur Frage der Wertigkeit der Farbduplexsonographie zur Abgrenzung des M. Basedow zur disseminierten Schilddrüsenautonomie (Hypothese 1), zur Klärung der statistischen Assoziation zwischen Schilddrüsenvaskularisation und Schilddrüsenfunktionslage (Hypothese 2a) und zur Frage der Wertigkeit der Vaskularisationsparameter bei Beginn der Therapie als prognostischer Faktor (Hypothese 3a) wurden jeweils nur Patienten mit neu diagnostiziertem M. Basedow herangezogen. Als „neu diagnostiziert“ wurden Patienten definiert, deren Diagnosestellung nicht mehr als zwei Monate zurückliegt. Es handelt sich um 24 Patienten (19 Frauen, 5 Männer) mit einem Durchschnittsalter (SD) von 42,7 (\pm 10.9) Jahren. Zum Zeitpunkt der farbduplexsonographischen Untersuchung waren 14 Patienten (58%) hyperthyreot, 9 Patienten (38%) euthyreot und ein Patient unter thyreostatischer Therapie hypothyreot. Fünf Patienten waren bislang nicht anbehandelt, bei 19 Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits eine thyreostatische Therapie eingeleitet.

Zur Prüfung der Parameter der Schilddrüsenvaskularisation bei Absetzen der thyreostatischen Therapie als prognostischem Faktor (Hypothese 3b) wurden die Untersuchungen von Patienten zum Zeitpunkt des Auslaßversuchs herangezogen. Es handelt sich um neun Patienten (5 Frauen, 3 Männer) mit einem Durchschnittsalter (SD) von 49 Jahren (\pm 16,5). Vier Patienten wurden zuvor mit Thiamazol behandelt, drei Patienten mit Carbimazol und ein Patient erhielt eine Kombination aus Carbimazol und Thyroxin.

Die Prüfung der statistischen Assoziation zwischen Schilddrüsenvaskularisation und Thyreostatikabedarf (Hypothese 2b) erfolgte an Patienten die unter laufender thyreostatischer Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage aufwiesen. Es handelt sich um 30 Patienten (21 Frauen, 9 Männer) mit einem Durchschnittsalter (SD) von 41 Jahren ($\pm 11,2$). Die Patienten wurden mit Carbimazol (15), Thiamazol (8), Propylthiouracil (5), einer Kombination von Carbimazol und Thyroxin (1) und einer Kombination aus Thiamazol und Thyroxin (1) behandelt.

Dreizehn Patienten (9 Frauen, 4 Männer) erfüllten die oben genannten Diagnosekriterien für eine disseminierte Autonomie. Das Durchschnittsalter (SD) betrug 42,6 ($\pm 14,9$) Jahre. Zum Zeitpunkt der farbduplexsonographischen Untersuchung waren drei Patienten (23%) hyperthyreot, 10 Patienten (77%) euthyreot. Sechs Patienten waren bislang nicht anbehandelt, bei sieben Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits eine thyreostatische Therapie eingeleitet.

In der Gruppe der Patienten mit floridem M. Basedow betrug die mittlere systolische Spitzengeschwindigkeit (SD) 110 cm/s (± 49), das mittlere Stromzeitvolumen 123 ml/min (± 67) und die mittlere color pixel density 33% (± 12). Für die Gruppe der Patienten mit disseminierter Autonomie betrug die mittlere systolische Spitzengeschwindigkeit (SD) 43 cm/s (± 9) ($p < 0,0001$), das mittlere Stromzeitvolumen 23 ml/min (± 10) ($p < 0,0001$) und die mittlere color pixel density 9% (± 6) ($p = 0,007$). Die mittleren RI – Werte beider Gruppen unterschieden sich nicht sigifikant. Legt man für die color pixel density einen Trennwert von 20% zugrunde, so resultiert eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 92% zur Erkennung des M. Basedow. Auch bei Verwendung eines Trennwertes von 60ml/min Stromzeitvolumen ergeben sich eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 92%. Ein Trennwert von 60cm/s systolische Spitzengeschwindigkeit erlaubt die farbduplexsonographische Diagnose des M. Basedow mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 100%. Durch Kombination der Vaskularisationsparameter mittels Diskriminanzanalyse ergab sich eine Treffsicherheit von 88,6%.

Zur Deskription werden zusätzlich die Patienten mit M. Basedow in stabiler Remission aufgeführt. Die systolische Spitzengeschwindigkeit (SD) betrug 39cm/s (± 8), das Stromzeitvolumen (SD) 23ml/min (± 19) und die color pixel density (SD) 16% (± 15). Der mittlere RI betrug 0,61 ($\pm 0,1$). Während keine Fälle hypervaskularisierter Schild-

drüsen bei disseminierter Autonomie beobachtet wurden, zeigten sich Fälle nicht hypervaskularisierter Schilddrüsen bei frischem M. Basedow. Da die disseminierte Schilddrüsenautonomie eine wichtige und schwierige Differentialdiagnose zum M. Basedow darstellt, bedeutet die Einführung der Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation durch farbkodierte Duplexsonographie eine wertvolle Bereicherung der diagnostischen Verfahren bei diffuser Schilddrüsenerkrankung mit Hyperthyreose.

Bei Patienten mit frischem M. Basedow konnte keine Korrelation zwischen der Höhe der Vaskularisationsparameter und dem TSH – Wert bzw. dem fT3 – Wert gefunden werden.

Patienten, die nach Absetzen der thyreostatischen Therapie ein Rezidiv entwickelten unterschieden sich bezüglich der Vaskularisationsparameter zu Beginn und am Ende der Therapie nicht signifikant von Patienten, welche nach dem Auslaßversuch in stabiler Remission blieben.

Geeignete Parameter der Schilddrüsenvaskularisation stellen vor allem die color pixel density (CPD) und die systolische Spitzengeschwindigkeit in den Schilddrüsenarterien (SSG) dar. Die CPD ist leicht und schnell zu erheben, jedoch über verschiedene Gerätetypen nicht zu standardisieren, so daß keine allgemeingültigen Grenzwerte erarbeitet werden können. Die Ergebnisse der SSG sind prinzipiell auch von verschiedenen Geräten vergleichbar, die Messungen sind aber zeitaufwendiger und erfordern Übung. Die Erhebung des Stromzeitvolumens (SZV) erscheint zwar prinzipiell geeignet, aufgrund der Meßungenauigkeit aber weniger sinnvoll. Für den Widerstandsparameter Resistance – Index (RI) konnten keine diagnostisch relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen gefunden werden, so daß er nicht routinemäßig bestimmt werden muß.

6 Literaturverzeichnis

1. Adam WE: Biologisch - physikalische Grundlagen der nuklearmedizinischen Diagnostik. In: Kriegel H *Grundlagen der Nuklearmedizin - Fundamentals of nuclear medicine*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, **1985**: 329-341
2. Ammon HPT: Pharmaka zur Behandlung von Funktionsstörungen der endokrinen Organe. In: Estler C-J *Pharmakologie und Toxikologie* 4. Auflage Stuttgart: Schattauer Verlag, **1995**: 449-458
3. Armstrong DI, Rogers TG, Brownlie BE, und Turner JG: Thyroid vascularity and trapping function: analysis of very early thyroidal technecium "uptake". *Int J Nucl Med Biol* **1976**; 3: 65-70
4. Ashkar FS und Smith EM: The dynamic thyroid study. A rapid evaluation of thyroid function and anatomy using ^{99m}Tc as pertechnetate. *JAMA* **1971**; 217: 441-446
5. Baldini MI, Castagnone D, Rivolta R, Meroni L, Pappalettera M, und Cantalamessa L: Thyroid vascularization by color Doppler ultrasonography in Graves' disease. Changes related to different phases and to the long-term outcome of the disease. *Thyroid* **1997**; 7: 823-828
6. Basedow Drv: Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschrift für die gesamte Heilkunde* **1840**; 13: 197-204
7. Becker D, Bair H-J, Becker W, Günter E, Lohner W, Lerch S, und Hahn EG: Thyroid autonomy with color-coded image-directed doppler sonography: internal hypervascularisation for the recognition of autonomous adenomas. *J Clin Ultrasound* **1997**; 25: 63-69
8. Bell DS, Bamber JC, und Eckersley J: Segmentation and analysis of colour Doppler images of tumour vasculature. *Ultrasound Med Biol* **1995**; 21: 635-647
9. Benker G, Olbricht T, Windeck R, Wagner R, Albers H, Lederbogen S, Hoff HG, und Reinwein D: The sonographical and functional sequelae of de Quervain's subacute thyroiditis: long-term follow up. *Acta Endocrinol (Copenh)* **1988**; 117: 435-441
10. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Manetti L, Tanda ML, Gasperi M, und Martino E: Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow Doppler sonography. *Eur J Endocrinol* **1999**; 140: 452-456
11. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Mazzeo S, Vitti P, Burelli A, Bartolozzi C, und Martino E: Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodaron-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* **1997**; 7: 541-545

12. Bogazzi F, Bartalena L, Vitti P, Rago T, Brogioni S, und Martino E: Color flow Doppler sonography in thyrotoxicosis factitia. *J Endocrinol Invest* **1996**; 19: 603-606
13. Brander A: Ultrasound appearances in de Quervain's subacute thyroiditis with long-term follow-up. *J Intern Med* **1992**; 232: 321-325
14. Brownlie BE, Turner JG, Ellwood MA, Rogers TG, und Armstrong DI: Thyroid vascularity - documentation of the iodine effect in thyrotoxicosis. *Acta Endocrinol (Copenh)* **1977**; 86: 317-322
15. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, und Scriba PC: Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels real-time Sonographie. *Dtsch Med Wochenschr* **1981**; 106: 1338-1340
16. Burch HB und Wartofsky L: Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* **1995**; 14: 747-793
17. Burns PN: The physical principles of Doppler and spectral analysis. *J Clin Ultrasound* **1987**; 15: 567-590
18. Burns PN und Jaffe CC: Quantitative flow measurements with Doppler ultrasound: techniques, accuracy, and limitations. *Radiol Clin North Am* **1985**; 23: 641-657
19. Capiello E, Boldorini R, Tosoni A, Piraneo S, Bernasconi R, und Raggi U: Ultrastructural evidence of thyroid damage in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* **1995**; 18: 862-868
20. Castagnone D, Rivolta R, Rescalli S, Baldini MI, Tozzi R, und Cantalamessa L: Color doppler sonography in Graves' disease: value in assessing activity of disease and predicting outcome. *Am J Roentgenol* **1996**; 166: 203-207
21. Clark KJ, Cronan JJ, und Scola FH: Color doppler sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid. *Journal Clin Ultrasound* **1995**; 23: 215-223
22. Cosgrove DO, Bamber JC, Davey JB, McKinna JA, und Sinnott HD: Color doppler signals from breast tumors. *Radiology* **1990**; 176: 175-180
23. Cosgrove DO, Kedar RP, Bamber JC, Al-Murrani B, Davey JB, Fisher C, McKinna JA, Svensson WE, Tohono E, Vagios E, und Alsanjari NA: Breast diseases: color doppler US in differential diagnosis. *Radiology* **1993**; 189: 99-104
24. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, Poertl S, Weglohner W, Hollidt JM, Quadbeck B, Dumont JE, Schumm-Draeger PM, Bergmann A, Mann K, Vassart G, und Usadel KH: Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**; 84: 90-97

25. Delorme S: Beurteilung der Tumolvaskularisation mit der Dopplersonographie. *Radiologe* **1998**; 38: 335-343
26. Delorme S, Peschke P, Zuna I, und van Kaick G: Sensitivity of color Doppler sonography: an experimental approach. *Ultrasound Med Biol* **1999**; 25: 541-547
27. Delorme S, Weisser G, Zuna I, Fein M, Lorenz A, und van Kaick G: Quantitative Characterization of color Doppler images: reproducibility, accuracy and limitations. *J Clin Ultrasound* **1995**; 23: 537-550
28. Dixon JM, Walsh J, Paterson D, und Chetty U: Colour doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. *Br J Surg* **1992**; 79: 259-260
29. Doppler C: Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abh königl böhm Ges Wiss* **1842**; 2: 465-482
30. Fein M, Delorme S, Weisser G, Zuna I, und van Kaick G: Quantification of color Doppler for the evaluation of tissue vascularization. *Ultrasound Med Biol* **1995**; 21: 1013-1019
31. Feldt - Rasmussen U: Antithyroid drug therapy: predictive parameters. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* **1999**; 93: 53-55
32. Feldt - Rasmussen U, Schleusener H, und Carayon P: Meta - analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* **1994**; 78: 98-102
33. Ferrara K und DeAngelis G: Color flow mapping. *Ultrasound Med Biol* **1997**; 23: 321-345
34. Fobbe F: Schilddrüse. Wolf KJ und Fobbe F *Farbkodierte Duplexsonographie*. Stuttgart: Thieme, **1993**: 220-228
35. Fobbe F, Finke R, Reichenstein E, Schleusener H, und Wolf K-J: Appearance of thyroid diseases using colour-coded duplex sonography. *Eur J Radiol* **1989**; 9: 29-31
36. Franklyn JA: The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* **1994**; 330: 1731-1738
37. Gill RW: Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and sources of error. *Ultrasound Med Biol* **1985**; 11: 625-641
38. Gosling G und King D: Arterial assessment by Doppler - shift ultrasound. *Proc roy Soc Med* **1974**; 67: 447-449
39. Guiot C, Roatta S, Piccoli E, Saccomandi F, und Todros T: Quantitative Doppler measures in coiled vessels: investigation on excised umbilical veins. *Ultrasound Med Biol* **1999**; 25: 1465-1473

40. Haberkorn U, Layer G, Rudat V, Zuna I, Lorenz A, und van Kaick G: Ultrasound image properties influenced by abdominal wall thickness and composition. *J Clin Ultrasound* **1993**; 21: 423-429
41. Haberkorn U, Rudat V, Leier G, Zuna I, Lorenz A, und van Kaick G: Der Einfluß von Bauchwandzusammensetzung und Bauchwanddicke auf das Ultraschall-B-Bild. *Fortschr Röntgenstr* **1991**; 155: 327-331
42. Hanley JA und McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* **1992**; 143: 29-36
43. Happ J, Cordes U, Jost-Köstering S, und Puhahn M: Quantitative Bestimmung der Echogenität diffus entzündlicher Schilddrüsenerkrankungen. *Bildgebung* **1993**; 60: 131-134
44. Herbener TE: Ultrasound in the assessment of the acute scrotum. *J Clin Ultrasound* **1996**; 24: 405-421
45. Heufelder AE: Pathogenese der endokrinen Orbitopathie. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* **1999**; 93: 35-39
46. Hirsch W, Bell DS, Crawford DC, Kale SG, McCready VR, und Bamber JC: Colour doppler image analysis for tissue vascularity and perfusion: a preliminary clinical evaluation. *Ultrasound Med Biol* **1995**; 21: 1107-1117
47. Hodgson KJ, Lazarus JH, Wheeler MH, Woodcock JP, Owen GM, McGregor A, und Hall R: Duplex scan-derived thyroid blood flow in euthyroid and hyperthyroid patients. *World J Surg* **1988**; 12: 470-475
48. Hollenbeck M: New diagnostic techniques in clinical nephrology. Colour coded duplex sonography for evaluation of renal transplants - tool or toy for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* **1994**; 9: 1822-1828
49. Huber S, Delorme S, Knopp MV, Junkermann H, Zuna I, Fournier Dv, und van Kaick G: Breast tumors: computer-assisted quantitative assessment with color Doppler US. *Radiology* **1994**; 192: 797-801
50. Hübsch P, Niederle B, Barton P, Pesau B, Knittel M, Schratte M, Hermann M, und Längle F: Farbkodierte Doppler-Sonographie der Schilddrüse: Ein Fortschritt in der Karzinomdiagnostik? *Fortschr Röntgenstr* **1992**; 156: 125-129
51. Jianchu L, Jinxi Z, Yao B, Yufang C, Sheng C, und Hongyu S: Characteristics of two - dimensional and color Doppler ultrasonography in Graves' disease. *Chin Med Sci J* **1994**; 9: 101-107
52. Kedar RP, Cosgrove DO, Bamber JC, und Bell DS: Automated quantification of color Doppler signals: a preliminary study in breast tumors. *Radiology* **1995**; 197: 39-43
53. Klews PM: Einführung in die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS). In: Wolf KJ und Fobbe F *Farbkodierte Duplexsonographie*. Stuttgart: Thieme, **1993**: 1-13

54. Klews PM: Physik und Technik der farbkodierten Duplexsonographie. In: Wolf K-J und Fobbe F *Farbkodierte Duplexsonographie*. Stuttgart: Thieme, **1993**: 248-295
55. Kollmann C, Turetschek K, und Mostbeck G: Amplitude - coded colour Doppler sonography: physical principles and technique. *Eur Radiol* **1998**; 8: 649-656
56. Kujat C, Dyck R, Brederhoff J, und Pfannenstiel P: Diagnostik und Therapie der subakuten Thyreoiditis de Quervain. *Dtsch Med Wochenschr* **1991**; 116: 1439-1443
57. Lagalla R, Caruso G, Romano M, Midiri M, Novara V, und Zappasodi F: Echo - color Doppler in thyroid disease. *Radiol Med (Torino)* **1993**; 85: 109-113
58. Landwehr P: Hämodialyseshunt. In: Wolf K-J und Fobbe F *Farbkodierte Duplexsonographie*. Stuttgart: Thieme Verlag, **1993**: 95-113
59. Landwehr P: Häodynamische Grundlagen. In: Wolf K-J und Fobbe F *Farbkodierte Duplexsonographie*. Stuttgart: Thieme, **1993**: 19-36
60. Larsen PR, Davies TF, und Hay ID: The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, und Larsen PR *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, **1998**: 389-515
61. Laurberg P, Buchholtz-Hansen PE, Iversen E, Jensen SE, und Weeke J: Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* **1986**; 111: 39-43
62. Lee SK, Lee T, Lee KR, Su YG, und Liu TJ: Evaluation of breast tumors with color doppler imaging: a comparison with image-directed doppler ultrasound. *J Clin Ultrasound* **1995**; 23: 367-373
63. Lee VW, Welji AN, Shapiro JH, und Angruaco E: Radionuclide angiography for assessment of hyperthyroidism. *Radiology* **1982**; 142: 237-238
64. Leech NJ und Dayan CM: Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol* **1998**; 49: 273-280
65. Leonhardt H: *Innere Organe* In: Rauber/Kopsch Anatomie des Menschen, Bd. II Stuttgart: Thieme Verlag, **1987**:
66. Lorenz K und Dralle H: Chirurgische Therapie des M. Basedow. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* **1999**; 93: 57-60
67. Lusted LB: General problems in medical decision making with comments on ROC analysis. *Semin Nucl Med* **1978**; 8: 299-306
68. Mann K, Gieseler R, und Hörmann R: Ätiopathogenese des M. Basedow. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* **1999**; 93: 29-34
69. Mann K, Saller B, und Hörmann R: Clinical Relevance of immunological markers in Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol* **1991**; 97: 224-230

70. Marocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, und Pinchera A: Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **1991**; 72: 209-213
71. Merritt CRB: Doppler color flow imaging. *J Clin Ultrasound* **1987**; 15: 591-597
72. Metz C: Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* **1978**; 8: 283-298
73. Mosser H, Hruby W, Braun U, Stellamor K, und Habsburg E: Zur Differentialdiagnose der echoarmen Schilddrüse. *Ultraschall Med* **1990**; 11: 193-195
74. Mödder U: Farbkodierte Duplexsonographie (Angiodynographie). *Fortschr Röntgenstr* **1992**; 157: 204-209
75. Nordmeyer JP, Shafah TA, und Heckmann C: Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* **1990**; 122: 391-395
76. Paschke R, Vogg M, Kristoferitsch R, Aktuna D, Wawschinek O, Eber O, und Usadel KH: Methimazole has no dose-related effect on the intensity of the intrathyroidal autoimmune process in relapsing Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* **1995**; 80: 2470-2474
77. Pfannenstiel P, Hotze LA, and Saller B: *Schilddrüsenkrankheiten* 3. Auflage Berlin: Berliner Medizinische Verlagsgesellschaft, **1997**:
78. Platzer W: *Bewegungsapparat* In: Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. Taschenatlas der Anatomie, Bd. I. Stuttgart: Thieme Verlag, **1986**:
79. Pourcelot L: Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. *INSERM* **1974**; 34: 213-240
80. Pozniak MA, Zagzebski JA, und Scanlan KA: Spectral and color Doppler artifacts. *Radiographics* **1992**; 12: 35-44
81. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin RD, Boswell WD, und Halls JM: Color-flow doppler sonography in Graves Disease: "thyroid inferno". *Am J Roentgenol* **1988**; 150: 781-784
82. Rasmussen NS und Hjorth SL: Determination of the thyroid volume by ultrasonic scanning. *J Clin Ultrasound* **1974**; 2: 143-147
83. Rossi P, Tracht DG, und Zuzicka FF: Thyroid angiography: techniques, anatomy and indications. *Br J Radiol* **1971**; 44: 911-926
84. Röher H-D, Goretzki PE, und Frilling A: Indikation und Grundzüge der chirurgischen Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. *Radiologe* **1989**; 29: 119-124

85. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, und Adler RS: Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency - based color Doppler US. *Radiology* **1994**; 190: 853-856
86. Sachs L: *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden* 7. Auflage Berlin: Springer Verlag, **1992**: 363-372
87. Saleh A: Schilddrüse. In: Hofer M *FKDS - Kursbuch*. Düsseldorf: Didamed Verlag, **1999** : 25-30
88. Saleh A, Santen R, Malms J, Feldkamp J, Fürst G, Scherbaum WA, und Mödler U: B-Mode-Sonographie und moderne dopplersonographische Methoden bei Krankheiten der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen. *Radiologe* **1998**; 38: 344-354
89. Saller B, Esser I, Horn K, Jockenhövel F, Klett M, Köbberling J, Moll C, Mühlen A, Raue F, Schober O, Schürmeyer Th, Schuppert F, und Mann K: Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten - Empfehlung zur Qualitätssicherung. *Internist* **1997**; 38: 177-185
90. Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhoop K, Hensen J, Finke R, Bogner U, Mayr WR, Schernthaner G, Schatz H, Pickardt CR, und Kotulla P: Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* **1989**; 120: 689-701
91. Schumm-Draeger PM: Hyperthyreose Typ M. Basedow - Medikamentöse Therapie. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* **1999**; 93: 41-45
92. Schuppert F, Brabant G, Dralle H, Grüters A, Hehrmann R, Hintze G, Hüfner M, Kahaly G, Mann K, Saller B, Schicha H, Schumm-Draeger PM, und von zur Mühlen A: Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten. *Internist* **1997**; 38: 272-280
93. Schwaighofer B, Kurtaran A, Hübsch P, Frühwald F, Barton P, und Trattinig S: Farbkodierte Doppler-Sonographie bei Schilddrüsenenerkrankungen: erste Erfahrungen. *Fortschr Röntgenstr* **1988**; 149: 310-313
94. Schweiger U, Hosten N, Cordes M, Lemke AJ, Rümpler W, Meng W, und Felix R: Die Duplexsonographie in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. *Fortschr Röntgenstr* **1996**; 164: 114-118
95. Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T, Sakkuma S, und Makino N: Thyroid Nodules: evaluation with color doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* **1993**; 12: 673-678
96. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, und Nikolai TF: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* **1995**; 273: 808-812

97. Sponza M, Fabris B, Bertolotto M, Ricci C, und Armini L: Role of Doppler color ultrasonography and flowmetric analysis in the diagnosis and follow-up of Graves' disease. *Radiol Med (Torino)* **1997**; 93: 405-409
98. Sponza M, Fabris B, Bertolotto M, Ricci C, und Armini L: Spectral color Doppler in the diagnosis and follow-up of Graves' disease. *Radiol Med (Torino)* **1997**; 93: 405-409
99. Stern WD, Laniado M, Vogl W, Weisser G, Tolksdorf A, Kaiser W, Köveker G, und Claussen CD: Farbkodierte Duplexsonographie und kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie szintigraphisch kalter Schilddrüsenknoten. *Fortschr Röntgenstr* **1994**; 160: 3-10
100. Straub H and Ludwig M: *Der Doppler-Kurs* 2. Auflage München: Zuckerschwerdt Verlag, **1992**:
101. Tegler L, Gillquist J, Anderberg B, Lundstrom B, und Johansson H: Thyroid blood flow rate in man. Electromagnetic flowmetry during operation in euthyroid normal gland, nontoxic goiter, and hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* **1981**; 4: 335-341
102. Thomas C, Bautz W, Müller-Schauenburg W, und Feine U: Angiodynographie bei umschriebenen Schilddrüsenveränderungen. *Fortschr Röntgenstr* **1989**; 150: 72-75
103. Trigaux J-P: Angiography in thyroid and parathyroid pathology. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* **1987**; 41: 669-676
104. Vitti P, Lampis M, Piga M, Loviselli A, Brogioni S, Rago T, Pinchera A, und Martino E: Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis. *J Clin Ultrasound* **1994**; 22: 375-379
105. Vitti P, Rago T, Mancusi F, Pallini S, Tonachera M, Santini F, Chiovato L, Marrocci C, und Pinchera A: Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* **1992**; 126: 128-131
106. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, DeLiperi A, Bartolozzi C, Pinchera A, und Martino E: Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* **1995**; 18: 857-861
107. Vosberg H, Szabo Z, und Larraß R: Untersuchung der Pertechneatkinetik in der Schilddrüse mittels Dekonvolutionsanalyse. In: Höfer R *Radioaktive Isotope in der Klinik und Forschung*. Stuttgart: Schattauer Verlag, **1991**: 333-337
108. Wall J: Extrathyroidal Manifestations of Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* **1995**; 80: 3427-3429
109. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, und Izumi M: Differences and similarities in the diagnosis and treatment of

- Graves' disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid* **1991**; 1: 129-135
110. Weissel M, Hübsch P, Kurtaran A, Kainz H, und Frühwald F: In-vivo evidence for iodine-induced decrease of thyroid blood flow by color-coded Doppler sonography in normal human thyroid glands. *Acta Med Austriaca* **1990**; 17: 64-65
 111. Wickbom I, Zachrisson F, und Heimann P: Thyroid angiography. *Acta Radiol (Copenh)* **1967**; 6: 497-512
 112. Wienands M und Kaiser WA: Farbkodierte Sonographie - Quantifizierung der Perfusion in einem Perfusionsmodell. *Akt Radiol* **1996**; 6: 257-260
 113. Woodcock JP, Owen GM, Shedden EJ, Hodgson KJ, MacGregor A, und Srivastava A: Duplex scanning of the thyroid. *Ultrasound Med Biol* **1985**; 11: 659-663
 114. Yeh H-C, Futterweit W, und Gilbert P: Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyreoiditis. *J Ultrasound Med* **1996**; 15: 813-819
 115. Zachrisson BF: Thyroid angiography. *Acta Radiol (Copenh)* **1976**; 1-112
 116. Zeydabadinejad M, Moltzahn S, and Krenzel HG: *Schilddrüsenultrasonographie* Stuttgart: Thieme Verlag, **1997**:
 117. Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR, Di Cerbo A, Chiodini I, Torlontano M, und Liuzzi A: Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence? *Clin Endocrinol* **1996**; 45: 201-206

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

Name:	Andreas Semir Saleh
Wohnort:	Uedesheimerstr. 60, 40221 Düsseldorf
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Geburtsdatum:	26. Juni 1969
Geburtsort:	Frankfurt am Main
Familienstand:	verheiratet mit Simone Spennes-Saleh, geb. Spennes
Vater:	Abdul Hussein Saleh, Arzt für Innere Medizin
Mutter:	Thurid Sylvera Saleh, geb. Happel, Hausfrau

Schulbildung

1975 – 1979	<i>Grundschule</i> Städt. Ev. Grundschule Werdohl
1979 – 1989	<i>Gymnasium</i> Städt. Albert-Schweizer-Gymnasium Plettenberg
Mai 1989	<i>Abitur</i>

Hochschulbildung

1989 – 1991	<i>Vorklinisches Studium</i> HHU Düsseldorf
1991 – 1995	<i>I. und II. klinischer Studienabschnitt</i> HHU Düsseldorf
1995 – 1996	<i>III. klinischer Studienabschnitt</i> Universitätskliniken Düsseldorf Wahlfach: Radiologie
<i>Staatliche Prüfungen</i>	
September 1991	Ärztliche Vorprüfung
September 1992	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1995	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juni 1996	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

August 1996 – Februar 1998	<i>Arzt im Praktikum</i> Institut für Diagnostische Radiologie Universitätskliniken Düsseldorf
Seit Februar 1998	<i>Wissenschaftlicher Mitarbeiter</i> Institut für Diagnostische Radiologie Universitätskliniken Düsseldorf

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Mödder für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats.

Herrn PD Dr. Feldkamp danke ich für die Beratung in klinisch – endokrinologischen Fragen und die Übernahme des Koreferats.

Für die Beratung in speziellen statistischen Fragen bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Godehardt.

Bei der Entwicklung der Methode zur computergestützten Auswertung der Farbdopp-
lerbilder wurde ich von Herrn Hubert Brentano beraten, wofür ich ihm sehr danke.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Fürst, dem ich einen wesentlichen Anteil
meiner Sonographieausbildung verdanke.

**Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation bei M. Basedow
durch farbkodierte Duplexsonographie:
Möglichkeiten zur Diagnose, Verlaufskontrolle und prognostischen Einschätzung**
Andreas Semir Saleh

Die vorliegende Untersuchung wurde an konsekutiven Patienten der Schilddrüsensprechstunde der Abteilung für Endokrinologie der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf durchgeführt, welche an M. Basedow (MB) oder einer disseminierten Schilddrüsenautonomie (DA) erkrankt waren. Als Parameter der Schilddrüsenvaskularisation wurde duplexsonographisch die systolische Spitzengeschwindigkeit (SSG) und das Stromzeitvolumen (SZV) in den Schilddrüsenarterien gemessen. Farbdopplerbilder der Schilddrüse wurden hinsichtlich ihres prozentualen Farbanteils computergestützt ausgewertet, der Farbanteil als color pixel density (CPD) bestimmt.

Zur Frage der Wertigkeit der Farbduplexsonographie zur Abgrenzung des MB zur DA, zur Klärung der statistischen Assoziation zwischen Schilddrüsenvaskularisation und Schilddrüsenfunktionslage und zur Frage der Wertigkeit der Vaskularisationsparameter bei Beginn der Therapie als prognostischer Faktor wurden Patienten mit neu diagnostiziertem (Diagnosestellung vor ≤ 2 Monate) MB herangezogen. Es handelt sich um 24 Patienten (19 Frauen, 5 Männer) mit einem Durchschnittsalter (SD) von 42,7 ($\pm 10,9$) Jahren. Zum Zeitpunkt der farbduplexsonographischen Untersuchung waren 14 Patienten (58%) hyperthyreot, 9 Patienten (38%) euthyreot und 1 Patient hypothyreot. Fünf Patienten waren nicht anbehandelt, bei 19 Patienten war bereits eine Therapie eingeleitet.

Zur Prüfung der Parameter der Schilddrüsenvaskularisation bei Absetzen der Therapie als prognostischem Faktor wurden die Untersuchungen von Patienten zum Zeitpunkt des Auslaßversuchs herangezogen. Es handelt sich um 9 Patienten (5 Frauen, 3 Männer) mit einem Durchschnittsalter (SD) von 49 Jahren ($\pm 16,5$). Vier Patienten wurden zuvor mit Thiamazol behandelt, 3 Patienten mit Carbimazol und 1 Patient erhielt eine Kombination aus Carbimazol und Thyroxin.

Die Prüfung der statistischen Assoziation zwischen Schilddrüsenvaskularisation und Thyreostatikabedarf erfolgte an Patienten die unter Therapie euthyreot waren. Es handelt sich um 30 Patienten (21 Frauen, 9 Männer) mit einem Durchschnittsalter (SD) von 41 Jahren ($\pm 11,2$). Die Patienten wurden mit Carbimazol (15), Thiamazol (8), Propylthiouracil (5), einer Kombination von Carbimazol und Thyroxin (1) und einer Kombination aus Thiamazol und Thyroxin (1) behandelt.

13 Patienten (9 Frauen, 4 Männer) erfüllten die Diagnosekriterien für eine DA. Das Durchschnittsalter (SD) betrug 42,6 ($\pm 14,9$) Jahre. Zum Zeitpunkt der farbduplexsonographischen Untersuchung waren drei Patienten (23%) hyper-, 10 Patienten (77%) euthyreot. 6 Patienten waren bislang nicht anbehandelt, bei 7 Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits eine Therapie eingeleitet.

Bei Patienten mit floridem MB betrug die SSG (SD) 110 cm/s (± 49), das SZV 123 ml/min (± 67) und die CPD 33% (± 12). Bei Patienten mit DA betrug die SSG (SD) 43 cm/s (± 9) ($p < 0,0001$), das SZV 23 ml/min (± 10) ($p < 0,0001$) und die CPD 9% (± 6) ($p = 0,007$). Legt man für die CPD einen Trennwert von 20% zugrunde, so resultiert eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 92%. Auch bei einem Trennwert von 60ml/min SZV ergibt sich eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 92%. Ein Trennwert von 60cm/s SSG erlaubt die farbduplexsonographische Diagnose des MB mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 100%. Durch Kombination der Vaskularisationsparameter mittels Diskriminanzanalyse ergab sich eine Treffsicherheit von 88,6%.

Während keine Fälle hypervaskularisierter Schilddrüsen bei DA beobachtet wurden, zeigten sich Fälle nicht hypervaskularisierter Schilddrüsen bei frischem MB. Da die DA eine wichtige und schwierige Differentialdiagnose zum MB darstellt, stellt die Quantifizierung der Schilddrüsenvaskularisation durch farbkodierte Duplexsonographie eine wertvolle Bereicherung der diagnostischen Verfahren bei diffuser Schilddrüsenerkrankung mit Hyperthyreose dar. Bei Patienten mit frischem MB konnte keine Korrelation zwischen der Höhe der Vaskularisationsparameter und dem TSH bzw. dem fT_3 gefunden werden. Patienten, die nach Absetzen der thyreostatischen Therapie ein Rezidiv entwickelten unterschieden sich bezüglich der Vaskularisationsparameter zu Beginn und am Ende der Therapie nicht signifikant von Patienten, welche nach dem Auslaßversuch in stabiler Remission blieben.

Geeignete Parameter der Schilddrüsenvaskularisation stellen vor allem die CPD und die SSG dar. Die CPD ist leicht und schnell zu erheben, jedoch über verschiedene Gerätetypen nicht zu standardisieren, so daß keine allgemeingültigen Grenzwerte erarbeitet werden können. Die Ergebnisse der SSG sind prinzipiell auch von verschiedenen Geräten vergleichbar, die Messungen sind aber zeitaufwendiger und erfordern Übung. Die Erhebung des SZV erscheint zwar prinzipiell geeignet, aufgrund der Meßungenauigkeit aber weniger sinnvoll.