

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Müller

**Erstdiagnose Schilddrüsen-Karzinom:
Einfluss von Tumordiagnose & Hypothyreose auf das subjektive
Befinden der Patienten**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von:

Marlene Maria Fischer

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Hubertus Hautzel

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

I. Zusammenfassung (deutsch)

Ziel dieser Arbeit ist es, bei Patienten mit der Erstdiagnose differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC) den Einfluss der durch eine Hypothyreose ausgelösten Symptome von den Auswirkungen der Krebsdiagnose zu differenzieren. Hierfür wurden 248 Patienten mit der Erstdiagnose DTC über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Zu 6 verschiedenen Zeitpunkten (T1-T6) wurden die Lebensqualität mittels der Fragebögen General Healthquestionnaire (GHQ-12), EuroQol 5 Dimension-3 Level (EQ-5D-3L) und EuroQol visual analogue scale (EQ-VAS) sowie die Schilddrüsenparameter fT3, fT4 und TSH dokumentiert. Zum Zeitpunkt T1, T2, T4 und T5 befanden sich die Patienten in einer hypothyreoten Stoffwechsellage. Hierbei repräsentieren T1/T2 die Zeitpunkte vor/nach der ablativen Radioiodtherapie 4 Wochen nach Thyroidektomie und T4/T5 vor/nach der Radioiodkontrolle 5 Monate nach Thyroidektomie. T3/T6 bilden die ambulanten Nachsorgetermine 6 Wochen nach Radioiodablation bzw. Radioiodkontrolle in Euthyreose ab. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Tumordiagnose und die induzierte Hypothyreose die Lebensqualität der Patienten unterschiedlich beeinflussen, wobei der Einfluss der Tumordiagnose im zeitlichen Verlauf abnimmt. Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität in Bezug auf die Dimensionen des EQ-5D-3L stärker eingeschränkt als die deutsche Normalbevölkerung, wobei die wahrgenommene Lebensqualität der Patienten im Studienverlauf steigt. Die Lebensqualität ist insbesondere während der induzierten Hypothyreose reduziert. So treten während der Hypothyreose vermehrt depressive Probleme auf und der GHQ-12 Summenwert zeigt signifikant erhöhte Werte im pathologischen Bereich. Darüber hinaus treten vermehrt Probleme hinsichtlich alltäglicher Tätigkeiten (EQ5-D3) auf. Der EQ-VAS, als Maß für den subjektiven aktuellen Gesundheitszustand ist ebenfalls zu den hypothyreoten Zeitpunkten signifikant reduziert. In der Korrelationsanalyse und beim Vergleich der hypothyreoten Zeitpunkte untereinander zeigt sich jedoch, dass der EQ-VAS vornehmlich durch den zeitlichen Verlauf beeinflusst ist und weniger durch die Schilddrüsenstoffwechsellage. Zum Ende der Beobachtung (T6) liegt der EQ-VAS bei den DTC-Patienten sogar höher als in der Allgemeinbevölkerung. Das Auftreten von Angst/Niedergeschlagenheit ist ebenfalls maßgeblich durch den zeitlichen Verlauf bestimmt und korreliert negativ mit der abgelaufenen Zeit nach Erstdiagnose. Ein höheres Lebensalter korreliert mit einer geringeren Beeinträchtigung der Lebensqualität während einer induzierten Hypothyreose, wohingegen jüngere Patienten durch eine Hypothyreose subjektiv stärker beeinträchtigt sind.

II. Zusammenfassung (englisch)

This study aims to distinguish the influence of the initial diagnosis differentiated thyroid cancer (DTC) from the influence of hypothyroidism due to thyroid hormone withdrawal. 248 patients with recently diagnosed DTC were included and observed for a period of 6 months during treatment and follow. At 6 time points (T1-T6) the quality of life was measured by applying the questionnaires General Healthquestionnaire (GHQ-12), EuroQol 5 Dimension-3 Level (EQ-5D-3L) and EuroQol visual analogue scale (EQ-VAS). Simultaneously the parameters fT3, fT4 and TSH were documented. At the time points T1, T2, T4 and T5 the patients were undergoing a short-term hypothyroidism due to a hormone withdrawal. T1 and T2 represent before/after the initial radioiodine therapy (RIT) 4 weeks after thyroidectomy. T4 and T5 represent before/after radioiodine control (RIC) 5 months after the thyroidectomy. T3 and T6 take place at the out-patient follow-ups 6 weeks after the RIT/RIC in an euthyroid/hyperthyroid state. The results of the present study show, that the short-term hypothyroidism and the cancer diagnosis affect the patient's quality of life differently. Overall, the influence of the cancer diagnosis decreases over time. With respect to the EQ-5D-3L the patients are significantly more impaired in their quality of life in comparison to the general German population. However, the impairment reduces over time. Especially throughout the short-term hypothyroidism (T1, T2, T4, T5) a reduced quality of life was evident. The hypothyroid patients exhibited significant higher GHQ-12 sum scores and suffered more from depression/anxiety (EQ5-D5). Additionally, the hypothyroid patients reported more problems concerning usual activities (EQ5-D3) and the EQ-VAS, which is representing the actual overall subjective well-being, was significantly reduced. The multivariate analyses (canonical correlation analysis) further displays, that the EQ-VAS score is primarily affected by the time since diagnosis and less influenced by the thyroid state. Interestingly, as compared to the general German population the patient group's EQ-VAS score was higher at the end of the study (T6). Also the incidence of depression/anxiety (EQ5-D5) is mainly determined by the course of time and is negatively associated with time since diagnosis. Finally, the analyses demonstrate that elderly patients show less impairment during short-term hypothyroidism, suggesting that younger patient suffer more from the hypothyroidism-induced symptoms.

III. Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung (deutsch).....	iii
II. Zusammenfassung (englisch).....	iv
III. Inhaltsverzeichnis	v
IV. Abkürzungen	viii
V. Abbildungsverzeichnis	xi
VI. Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung.....	1
1.1 Schilddrüsen-Ca.....	1
1.1.1 Klassifizierung von Schilddrüsen-Ca.....	1
1.1.2 Ätiologie	6
1.1.3 Prognose.....	7
1.1.4 Symptome und klinische Befunde des differenzierten Schilddrüsen-Ca	7
1.2 Radioiodtherapie des DTC.....	9
1.2.1 Ziel der Radioiodtherapie.....	10
1.2.2 Indikation.....	10
1.2.3 ¹³¹ Iod	11
1.2.4 Vorbereitung	12
1.2.5 Durchführung	13
1.2.6 Nebenwirkungen	13
1.2.7 Ergebnisse	15
1.2.8 Erfolgskontrolle nach Restgewebselemination.....	15
1.2.9 Weitere Nachsorge	17
1.3 Tumorangst.....	19
1.3.1 Lebensqualität.....	20
1.4 Zielsetzung.....	20

2	Material und Methoden	22
2.1	Patientenkollektiv	22
2.2	Messungen.....	23
2.2.1	Laborparameter	23
2.2.2	Fragebögen.....	24
2.3	Statistische Methoden.....	26
3	Ergebnisse	28
3.1	Deskriptive Statistik.....	28
3.1.1	Schilddrüsenparameter TSH, fT3, und fT4.....	28
3.1.2	GHQ-12.....	31
3.1.3	EQ-5D-3L.....	32
3.1.4	EQ-VAS	39
3.2	Signifikanzprüfung.....	41
3.2.1	Schilddrüsenparameter	41
3.2.2	GHQ-12.....	42
3.2.3	EQ-5D-3L.....	43
3.2.4	EQ-VAS	44
3.3	Kanonische Korrelationsanalyse	44
3.3.1	Berechnung der kanonischen Korrelationen	45
3.3.2	Varianzaufklärung	48
3.4	Vergleich mit der deutschen Normalbevölkerung.....	49
3.4.1	EQ-5D	49
3.4.2	EQ-VAS	52
4	Diskussion	53
4.1	Alter und Geschlechterverteilung	54
4.2	Diskussion der Ergebnisse zur Lebensqualität der Patienten	54
4.2.1	Lebensqualitätsmessung mittels des GHQ-12.....	55

4.2.2	Lebensqualitätsmessung mittels des EQ-VAS und EQ-5D-3L.....	56
4.2.3	Einfluss des Alters auf die Lebensqualität während einer kurzfristigen Hypothyreose	59
4.2.4	Lebensqualität im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung.....	60
4.3	Limitationen.....	65
4.4	Fazit	66
4.5	Ausblick.....	68
5	Literaturverzeichnis	70
VII.	Anhang.....	80

IV. Abkürzungen

Abkürzung	Beschreibung
cm	Zentimeter
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
ED	Erstdiagnose
EQ-VAS	EuroQol visual analogue scale
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3 Levels
FNAB	Feinnadelbiopsie
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
fT3	Freies Trijodthyronin
fT4	Freies Thyroxin
GBq	Giga-Becquerel
GHQ-12	<i>General Health Questionnaire</i>
Gy	Gray
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
KR	Kanonische Korrelation
LT4	Levothyroxin
mCi	Millicurie
MEN2A	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A

Abkürzung	Beschreibung
MEN2B	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2B
MeV	Megaelektronenvolt
mg	Milligramm
MID	Minimally importance difference
mU/L	Milli-Units pro Liter
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
ng/dl	Nanogramm pro Deziliter
NHP	<i>Nottingham Health Profile</i>
NW	Nebenwirkung
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
POMS	<i>Profile of Mood States</i>
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
QoL	<i>Quality of life</i>
RIC	Radioiodkontrolle
RIT	Radioiodtherapie
rTSH	Rekombinates TSH
Schilddrüsen- Ca	Schilddrüsenkarzinom
Tc99mO ₄	Technetium pertechnetat

Abkürzung	Beschreibung
Tg	Thyreoglobulin
TgAb	Thyreoglobulin-Antikörper
TSH	Thyreotropin
UICC	International Union Against Cancer
US	Ultraschall
WHO	World Health Organisation
µg	Mikrogramm
µg/kg	Mikrogramm pro Kilogramm
¹³¹ I	131- Iod

V. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung des DTC. Dargestellt ist die Untergliederung des differenzierten Schilddrüsen-Ca (DTC) in das papilläre Schilddrüsen-Ca (PTC) und das follikuläre (FTC) und deren Unterformen.....	3
Abb. 2 Schilddrüsendiagnostik: freies Triiodthyronin (FT3), freies Thyroxin (FT4), Thyreotropin (TSH), Ultraschall (US), Feinnadelbiopsie (FNAB) (10)	9
Abb. 3 Beobachtungszeitraum mit den Messpunkten T1-T6, RIT(Radioiodtherapie), RIC (Radioiodkontrolle).....	22
Abb. 4 Altersverteilung der Studienpopulation.....	28
Abb. 5 Boxplot zur Darstellung der Ergebnisse des GHQ-12 zu den gemessenen Zeitpunkten T1-T6.....	31
Abb. 6 Darstellung der Ergebnisse der EuroQol-Dimension Beweglichkeit/Mobilität zu den Zeitpunkten T1-T6.....	33
Abb. 7 Darstellung der Ergebnisse der EuroQol-Dimension Selbstversorgung zu den Zeitpunkten T1-T6.....	34
Abb. 8 EuroQol- Dimension alltägliche Tätigkeiten zu den Zeitpunkten T1-T6.....	36
Abb. 9 Darstellung der Ergebnisse der EuroQol- Dimension Schmerzen/Beschwerden zu den Zeitpunkten T1-T6.....	37
Abb. 10 Darstellung der Ergebnisse der EuroQol- Dimension Angst/Niedergeschlagenheit zu den Zeitpunkten T1-T6.....	39
Abb. 11 Boxplot Darstellung der Ergebnisse der visuellen Analogskala (EQ-VAS) zu den gemessenen Zeitpunkten T1-T6.....	40
Abb. 12 Anteil der Patienten mit keinen Problemen in den Dimensionen des EQ-5D-3L zu den Zeitpunkten T1-T6	43
Abb. 13 Erste Kanonische Korrelation, EQ-5D3 = Alltägliche Tätigkeiten; EQ-VAS = visuelle Analogskala, GHQ-12 = General Healthquestionaire, KR = kanonische Korrelation.....	46
Abb. 14 Zweite Kanonische Korrelation, EQ-5D4 = Schmerzen/Beschwerden, EQ-VAS = visuelle Analogskala, KR = kanonische Korrelation	47

Abb. 15 Dritte kanonische Korrelation, EQ-5D5 = Angst/Niedergeschlagenheit, Tage nach ED = Tage nach Erstdiagnose, KR = Kanonische Korrelation.....	47
Abb. 16 EQ-5D Anteil der Befragten mit keinen Problemen in den Dimensionen 1-5	50
Abb. 17 GHQ-12 Fragebogen	80
Abb. 18 EQ-5D-3L Fragebogen.....	81
Abb. 19 EQ-VAS Fragebogen	82

VI. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (7. Version (2009) der TNM-Klassifikation der UICC für DTC (9))	5
Tabelle 2: Indikationen für postchirurgische ablative RIT (Risiko Stratifizierung) (10)	11
Tabelle 3: Stadieneinteilung der Hypothyreose mit dazugehörigen Laborparametern (38).....	14
Tabelle 4 Messpunkte T1-T6 im Beobachtungszeitraum.....	23
Tabelle 5 Laborparameter	24
Tabelle 6 Abnahmezeitpunkte der Schilddrüsenparameter fT3, fT4 und TSH im Beobachtungszeitraum.....	29
Tabelle 7 Deskriptive Statistik Schilddrüsenparameter TSH zu den Zeitpunkten T1-T6	30
Tabelle 8 Deskriptive Statistik Schilddrüsenparameter fT3 zu den Zeitpunkten T1-T6	30
Tabelle 9 Deskriptive Statistik Schilddrüsenparameter fT4 zu den Zeitpunkten T1-T6	31
Tabelle 10 EuroQol- Dimension Beweglichkeit/Mobilität zu den Zeitpunkten T1-T6 ..	33
Tabelle 11 EuroQol- Dimension Selbstversorgung zu den Zeitpunkten T1-T6.....	35
Tabelle 12 EuroQol- Dimension alltägliche Tätigkeiten zu den Zeitpunkten T1-T6 ...	36
Tabelle 13 EuroQol-Dimension Schmerzen/Beschwerden zu den Zeitpunkten T1-T6	38
Tabelle 14 EuroQol-Dimension Angst/Niedergeschlagenheit zu den Zeitpunkten T1-T6	39
Tabelle 15 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, TSH Werte zu den Zeitpunkten T1-T6	41
Tabelle 16 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, fT3 Werte zu den Zeitpunkten T1-T6	41

Tabelle 17 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, fT4-Werte zu den Zeitpunkten T1-T6	42
Tabelle 18 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, GHQ-12 zu den Zeitpunkten T1-T6	42
Tabelle 19 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, EQ-VAS zu den Zeitpunkten T1-T6	44
Tabelle 20 standardisierten kanonische Koeffizienten (x) für die Prädiktorvariablen.	45
Tabelle 21 Standardisierte Koeffizienten (y) für die Kriteriumsvariablen	46
Tabelle 22 Extrahierte Varianz und Redundanz der Kriteriumsvariablen	48
Tabelle 23 Extrahierte Varianz und Redundanz der Prädiktorvariablen	49
Tabelle 24 EQ-5D der deutschen Bevölkerung und der Studienpopulation (König et al. (61)).....	50
Tabelle 25 Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest: EQ-5D der deutschen Normalbevölkerung mit dem Patientenkollektiv zu den Zeitpunkten T1-T6.....	52
Tabelle 26 EQ-VAS Einstichprobenvergleich mit deutschen Normalbevölkerung mit dem Patientenkollektiv zu den Zeitpunkten T1-T6	52

1 Einleitung

Schilddrüsenkarzinome (Schilddrüsen-Ca) sind eine sehr seltene Erkrankung in Deutschland und zählen zu den malignen Schilddrüsenerkrankungen. Laut dem Robert-Koch-Institut erkranken jährlich ca. 4.240 Frauen und 1.950 Männer in Deutschland an Schilddrüsen-Ca (1). Dabei sind Frauen zwei bis viermal häufiger betroffen als Männer (2). Im Jahr 2012 wurden insgesamt 298 000 Schilddrüsenkrebsfälle weltweit neu diagnostiziert. Dabei entfielen 230 000 Schilddrüsenkrebsfälle weltweit auf die weibliche Bevölkerung und 68 000 auf die männliche Bevölkerung (3). Schilddrüsenkrebs steht damit an achter Stelle auf der Liste der häufigsten Krebsarten von Frauen und an achtzehnter Stelle bei den Männern. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren gestiegen, was sich am ehesten mit der verbesserten Diagnostik erklären lässt (4). Obwohl das Schilddrüsen-Ca insgesamt eine geringe Prävalenz hat, 2,5 % aller Krebserkrankungen, ist es die häufigste maligne Erkrankung des endokrinen Systems (2, 4). Erkrankungsgipfel ist bei Frauen mit 52 Jahren und bei Männern mit 56 Jahren (5).

1.1 Schilddrüsen-Ca

Die Schilddrüsen-Ca werden nach ihrer Histologie und Makroskopie unterschieden. Man unterteilt die Schilddrüsen-Ca in 3 Gruppen: das differenzierte Schilddrüsen-Ca, das medulläre Schilddrüsen-Ca und das anaplastische Schilddrüsen-Ca.

1.1.1 Klassifizierung von Schilddrüsen-Ca

Das differenzierte Schilddrüsen-Ca entsteht aus entarteten Follikelzellen und lässt sich weiterhin unterteilen in das papilläre Karzinom und das follikuläre Karzinom (Abb.1). Insgesamt macht das differenzierte Schilddrüsen-Ca 90 % der Schilddrüsen-Ca aus, wobei das papilläre Karzinom mit ca. 50 % die häufigste Schilddrüsenkrebsform darstellt. 20-30 % entfallen auf das follikuläre Schilddrüsenkarzinom. Ausnahmen stellen hierbei Iod-Mangelländer da. Dort kann das FTC bis zu 40 % der Schilddrüsenkrebsfälle ausmachen. (3)

Das PTC lässt sich wie in der Abb. 1. makroskopisch unterteilen. Histologisch zeigen sich spezifische morphologische Eigenschaften, wie blasse Tumorzellkerne (Milchglaskerne) und verkalkte Korpuskel (Psammomkörper). Hinzukommend sind charakte-

ristisch die typischen Kernveränderungen, wie Zytoplasmaeinschlüsse (Kerneinschlüsse) und Kernkerben. Die Größe des Tumors variiert von < 1 cm bis mehrere Zentimeter groß. Die Struktur des Tumorgewebes ist papillär und in bis zu 80 % der Fälle lassen sich auch follikuläre Anteile finden. Häufige finden sich zystische Anteile und in seltenen Fällen kann der Tumor fast vollständig zystisch sein. Multifokales Vorkommen ist häufig. Immunhistochemisch lässt sich Thyreoglobulin (Tg) nachweisen. Tg wird von den Schilddrüsenfollikelepithelzellen gebildet, in den Follikeln gespeichert und spielt eine Rolle bei der Synthese der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Hinsichtlich der Molekularpathologie zeigt sich, dass in 70-80 % der Fälle entweder das BRAF-Gen, das RET/PTC- mutiert ist oder NTRK1 translokalisiert ist mit dem Ergebnis, dass die MAPK-Signalkaskade aktiviert wird. Das PTC metastasiert größtenteils lymphogen in die regionären Lymphknoten. Eine hämatogene Streuung ist seltener und falls vorhanden erst in späten Stadien eine Metastasierung die Lunge. (6, 7)

Das papilläre Mikrokarzinom ist ein PTC mit dem Durchmesser < 10 mm, das zufällig gefunden wird. Es weist eine sehr gute Prognose auf. 30 % der Bevölkerung tragen ein papilläres Mikrokarzinom ohne klinische Bedeutung. (6)

Das FTC lässt sich weiter makroskopisch untergliedern in das minimal invasive FTC und das grobinvasive FTC. Das minimal invasive FTC ist meistens lokal und gekapselt, wohingegen das grobinvasiv diffus verteilt ist ohne Kapsel. Je nach Differenzierungsgrad des Tumors sind unterschiedlich große Zellen, gefüllt mit Kolloid, zu erkennen. Das Tumorgewebe kann follikuläre, trabekuläre und solide Gewebestrukturen beinhalten. Im Gegensatz zum PTC zeigen sich jedoch keine papillären Strukturen und keine typischen Kernveränderungen. Daraus ergibt sich die Definition der WHO, dass es sich um ein FTC handelt, wenn sich follikuläre Zelldifferenzierungen finden lassen ohne, dass typische Kernveränderungen des PTC vorliegen. Immunhistochemisch lässt sich wie beim PTC Thyreoglobulin nachweisen. Molekularpathologisch weisen 40 % der FTC eine Pax8-PPAR γ -Translokation t (2,3) (q13, p25) auf. Teile des FTC zeigen Amplifikationen des c-ras-Onkogens und Punktmutation in den Ha-ras, N-ras- und K-ras-Onkogenen aufweisen. Das FTC metastasiert typischerweise hämatogen in Lunge Skelett und Gehirn. (6, 7)

Das Hürthle-Zellkarzinom gilt laut der WHO (2) als eine Variante des FTC. Es besteht aus > 75 % Onkozyten ohne die zytologischen Kennzeichen eines PTC. Wie das

FTC kann es in eine minimal invasive Form und eine grob invasive Form zu untergliedern. Die Zellen sind 2-3-mal so groß wie eine normale Follikel epithelzelle, das Zytoplasma ist eosinophil und granulär und die Zelle hat einen großen Nukleus mit einem prominenten Nukleolus. Synonyme für das Hürthle-Zellkarzinom sind onkozytisches FTC und oxiphiles FTC. Das Hürthle Zellkarzinom macht circa 3 - 4 % der Schilddrüsenkarzinome aus (2). In 30 % der Fälle weist das Hürthle-Zellkarzinom Lymphknotenmetastasen auf, im Vergleich das FTC in weniger als 5 % der Fälle (2). Hürthle-Zellkarzinome sind assoziiert mit einer schlechteren Prognose, als das klassische FTC.

Ein schematischer Überblick über die Untergliederung des DTC in seine 2 Formen FTC und PTC und deren Subtypen gibt die Abb.1:

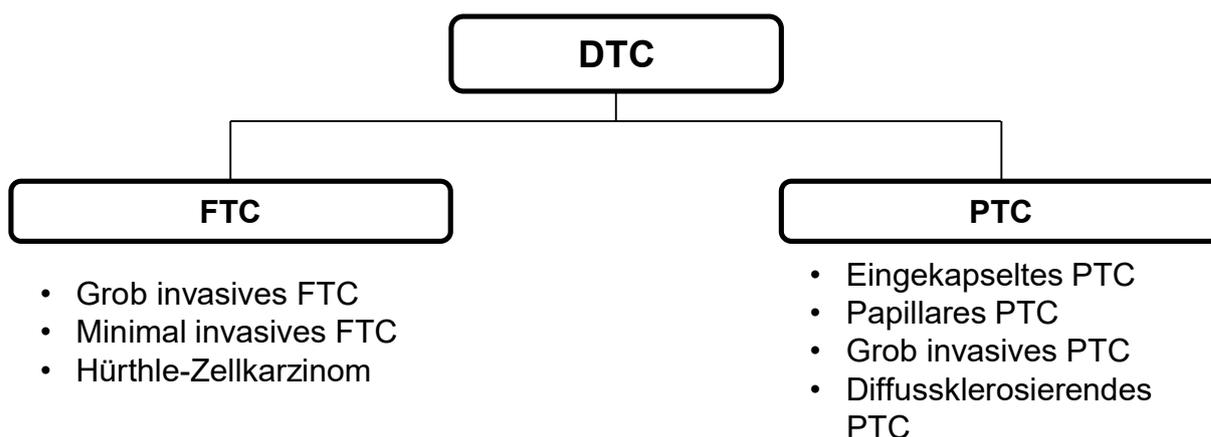


Abb. 1: Einteilung des DTC. Dargestellt ist die Untergliederung des differenzierten Schilddrüsen-Ca (DTC) in das papilläre Schilddrüsen-Ca (PTC) und das follikuläre (FTC) und deren Unterformen

Die restlichen 10 % der Schilddrüsenkarzinome werden von dem medullären Schilddrüsen-Ca (5 - 10 %) und dem anaplastischen Schilddrüsen-Ca (5-10 %) gebildet (8, 5). Das medulläre Schilddrüsen-Ca ist ein neuroendokriner Tumor und zeigt phänotypisch eine C-Zelldifferenzierung. C-Zellen, auch parafollikuläre Zellen genannt, sind neuroendokrine Zellen, die Calcitonin produzieren. Typischerweise produziert der Tumor Calcitonin, calcitonin gene peptide, sowie karzinomembryonale Antigene (CEA). Weniger häufig kann der Tumor auch Gastrin-releasing-Peptid (GRP), Serotonin,

ACTH oder Prostaglandin produzieren (6). Histologisch zeigen sich Amyloid Einlagerungen im Stroma. Molekularpathologisch liegt bei 60 % der sporadischen Tumoren eine Missense-Punktmutation, insbesondere des Kodon 918 des Exons 16 des RET-Protoonkogens zu grunde. Der familiäre Typ beruht ebenfalls auf Missense-Punktmutationen in insgesamt 7 Exons des RET-Protoonkogen. Sowohl die Missense-Punktmutationen des sporadischen Typs, als auch die Missense-Punktmutationen des familiären Typs führen zu einer Aktivierung des RET-Protoonkogen. In der Regel metastasiert das medulläre Karzinom früh lymphogen, später auch hämatogen in u.a. Lunge oder Gehirn. (6, 7)

Das anaplastische Schilddrüsen-Ca zählt zu den hochmalignen Tumoren. Wie das DTC entsteht das anaplastische Karzinom aus Follikelepithel, diese zeigen jedoch, im Gegensatz zum DTC, immunhistochemisch keine Tg Expression. Die Tumorzellen sind undifferenziert und können keinen der bereits erwähnten Karzinomarten zugeordnet werde. In einigen Fällen kann ein DTC in ein anaplastisches Karzinom übergehen. Das anaplastische Karzinom zeigt ein schnelles diffuses und infiltratives Wachstum und streut schnell und häufig in die Lunge, Skelett und Gehirn. In mindestens 40 % der Fälle finden sich bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose, wobei 50 % auf die Lunge entfallen (2). Auf molekularer Ebenen liegt häufig eine Missense-Mutation im p53 Gen, sowie Veränderung von Chromosomen vor. (6, 7)

Die TMN Klassifikation dient der weltweiten einheitlichen Beschreibung von Tumoren und deren Größe und Metastasierung. Anhand der Klassifikation lassen sie Tumore in Stadien einteilen und nach Risiko stratifizieren. Die Tabelle 1: legt dar, wie die TMN-Klassifikation das DTC klassifiziert.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (7. Version (2009) der TNM-Klassifikation der UICC für DTC (9))

TMN-Klassifikation

T – Primärtumor*

T1a	Tumor ≤ 1 cm, intrathyroidal
T1b	Tumor > 1 cm und ≤ 2 cm, intrathyroidal
T2	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm, intrathyroidal
T3	Tumor > 4 cm, intrathyroidal oder Tumor mit minimaler extrathyroidaler Ausbreitung
T4a	Extrathyroidale Tumorausbreitung mit Invasion folgender Strukturen: Subkutangewebe, Bindegewebe, Larynx, Trachea, Oesophagus oder N. laryngeus recurrens
T4b	Tumorinvasion von Fascia prevertebralis, Mediastinalgefäße oder Carotiden

N – Lymphknotenmetastasen

NX	Keine Lymphknoten zur Beurteilung vorliegend
NO	Keine Lymphknotenmetastasen
N1a	Regionale Lymphknotenmetastasen: pretracheal, paratracheal oder prelaryngeal/Delphia
N1b	Cervikale unilaterale, bilateral oder kontralateral Lymphknotenmetastasen, oder retropharyngeal, oder obere mediastinale

M – Fernmetastasen

MO	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

*: Multifokale Tumoren werden mit (m) bezeichnet und der größte Tumor bestimmt die T-Klassifikation

Alle Anaplastischen Schilddrüsenkarzinome gelten als T4 Tumor. Man unterscheidet dabei T4a mit nur intrathyroidaler Lokalisation, und T4b mit extrathyroidaler Ausbreitungen. Beide Stadien sind unabhängig von der Tumorgöße. (9)

Weiter lassen sich die Patienten nach ihrem Risiko in „low risk“ und „high risk“ Patienten kategorisieren. Laut der European Thyroid Association gelten TNM Stadien pT1-2 pN0 MO als „low risk“ Patientengruppe und TNM Stadien pT3-4, N1-3, M1-3 als „high risk“ Gruppe. Als „very low risk“ gelten Patienten mit einem Tumorstadium unifokal T1 N0M0 ohne Durchbrechung der Schilddrüsenkapsel. (10, 11)

1.1.2 Ätiologie

Als bewiesener Risikofaktor gilt die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen, besonders im Kindesalter. Dies gilt insbesondere für das PTC. Die Strahlenexposition verursachte bei ungefähr 5% der Patienten die Entwicklung des Schilddrüsenkrebses (3). Quelle der Strahlenexposition können sowohl eine medizinische Therapie, wie Tumorbestrahlung, als auch nukleare Unfälle wie zum Beispiel in Tschernobyl 1986 und Fukushima 2011 sein.

Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Ioddefizit und dem Auftreten von Schilddrüsen-Karzinomen. Besonders das FTC findet sich mit erhöhter Inzidenz in Iodmangelgebieten (4). Ein bewiesener Zusammenhang zwischen Iodaufnahme und Schilddrüsenkrebs liegt aber bisher nicht vor (12). So begünstigt jedoch ein Ioddefizit die Wahrscheinlichkeit an einer benignen Schilddrüsenerkrankung zu erkranken, die wiederum für eine maligne Schilddrüsenerkrankung prädisponiert.

In einigen Fällen sind die Schilddrüsen-Ca assoziiert zu anderen Neoplasien. So sind beim medullären Schilddrüsen-Ca bis zu 25 % der Fälle assoziiert mit MEN2A und MEN2B (2). MEN ist ein autosomal dominant vererbter Tumor, der mit einer Mutation im RET Protoonkogen einhergeht. Das medulläre Schilddrüsen-Ca kann aber auch als isolierte familiäre Form auftreten (FMTC). Differenzierte Schilddrüsen-CA sind assoziiert mit den Neoplasien Gardner Syndrom, Adenomatöse polyposis und Cowden disease (13). Bis zu 20 % der Patienten mit diesen Tumorsyndromen leiden auch an einem DTC (3).

Ein Teil der Schilddrüsen-Ca wird vererbt ohne eine Syndromassoziation zu einer Pathologie. Dies gilt vor allem für das PTC. Diese genetische Komponente konnte bis heute nicht vollständig geklärt werden. So ist aber das Risiko bei Nachkommen eines Patienten mit PTC bis zu viermal höher, als in der normalen Population. (2, 13, 14)

Wie bereits erwähnt, erhöhen benigne Schilddrüsenerkrankungen das Risiko für Schilddrüsen-Ca. Die Hashimoto Thyreoiditis ist zum Beispiel ein prädisponierender Faktor für das PTC (7, 15). Viele Schilddrüsen-Ca finden sich mit erhöhter Inzidenz in Struma Gebieten, wie zum Beispiel das anaplastische-Ca (2). Eine weitere Erkrankung, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Schilddrüsenkrebs einhergeht, ist die Akromegalie, eine Erkrankung bei der eine Überproduktion von Wachstumsfaktoren vorliegt (3). Auch der BMI korreliert, wenn auch nur im geringen Maße mit dem Risiko für Schilddrüsen-Ca (16).

1.1.3 Prognose

Die Prognose der malignen Schilddrüsenkarzinome ist in der Regel sehr gut, insbesondere in medizinisch gut versorgten Ländern wie Deutschland. So beträgt insgesamt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen 93 % und bei Männern 88 %. Ausnahme ist lediglich das anaplastische Karzinom mit 12 % relativer 5-Jahres Überlebensrate. Die Prognose ist unter anderem abhängig vom Alter, Tumorstadium sowie der Tumorart. (5)

Betrachtet man die Prognosen des DTC einzeln, gibt es in der Literatur Angaben, dass die 10-Jahres Überlebensrate vom PTC bei 90 %, bei jungen Patienten sogar bei 98 % liegt (2). Das FTC hingegen weist beim minimalinvasiven Subtyp eine 10-Jahres-Überlebensrate von > 95 % beim grobinvasiven Subtyp, welches seltener auftritt, von 40-80 % (6). Beim medullären Karzinom liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei ungefähr 70 %. (3).

1.1.4 Symptome und klinische Befunde des differenzierten Schilddrüsen-Ca

Patienten mit Schilddrüsen-Ca zeigen in der Regel keine eindeutigen Frühsymptome. In späteren Stadien kann es aufgrund des Tumorwachstums zu Schluckbeschwerden, vergrößerten Lymphknoten, Stridor, Nackenschmerzen und Heiserkeit durch Kompression des N. laryngeus recurrens kommen (15).

In der Schilddrüse stellen sich Schilddrüsen-Ca als unifokale oder multifokale Läsionen dar, sogenannte Schilddrüsenknoten. Schilddrüsenknoten sind nicht auf eine Krankheit zurückzuführen, sondern sind klinische Manifestationen von einem großen Spektrum an malignen und benignen Schilddrüsenerkrankungen. Ziel der Diagnostik ist vor allem die Unterscheidung zwischen einem malignen und benignen Knoten. Meistens werden Schilddrüsenknoten als palpierbare oder nicht-palpierbare schmerzlose Knoten, während einer Routineuntersuchung im Halsbereich gefunden. Schilddrüsenknoten finden sich mit einer hohen Prävalenz in Deutschland, wobei lediglich 5% aller Schilddrüsenknoten maligner Ursache sind (17). Die Wahrscheinlichkeit einen Schilddrüsenknoten während seines Lebens zu bekommen beträgt 10 % (3). Malignitätszeichen im Ultraschallbild sind: echoarme Läsion mit erhöhter Durchblutung (hypervasculär), unscharfe Begrenzung, unregelmäßige Form, Kalzifikationen regionale Lymphadenopathie, kein peripheres Halo (10, 18).

In der Regel ist das Labor von Patienten mit differenzierten Schilddrüsen-Ca unauffällig. Nur 15 % der Patienten mit FTC leiden an einer Hyperthyreose (7). Laborparameter, wie TSH und Tg spielen daher nur eine untergeordnete bis keine Rolle in der Diagnostik. TSH eignet sich vor allem als Verlaufsparemeter, insbesondere nach erfolgter Thyreoidektomie mit anschließender ablativen RIT. Zur Routinemessungen bei der Evaluierung von Schilddrüsenknoten, gehört hinzukommend die Bestimmung des Serum Calcitonin. Das Serum Calcitonin ist zwar nicht von Bedeutung für die Differentialdiagnose DTC, aber ein erhöhter Serum-Calcitonin spricht für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom und sollte deswegen immer mitbestimmt werden (19). Schilddrüsenantikörper sind sinnvoll für die Diagnostik von autoimmuner Thyreoiditis (insbesondere der Thyreoperoxidase-Antikörper), jedoch nicht für die Diagnostik von Schilddrüsen-Ca (10).

Die Szintigraphie mit Technetium Pertechnetat (Tc99m) eignet sich gut zur Evaluierung einer nodulären Läsion im Schilddrüsenengewebe. Indiziert ist eine Schilddrüsen Szintigraphie bei einem tastbaren und/oder sonographisch abgrenzbaren Knoten mit Durchmesser ≥ 1 cm und veränderten TSH-Werten (20). Mit Hilfe der Schilddrüsen-Szintigraphie lässt sich das Uptake der Läsion gegenüber dem normalen Schilddrüsenengewebe vergleichen. Ein „heißer Knoten“ ist eine Läsion, die mehr als das normale Schilddrüsen Tc99m anreichert. Ein „kalter Knoten“ ist eine Läsion, die weniger bis gar kein Tc99m anreichert. Ein „kalter Knoten“ spricht für eine maligne Dignität. Etwa 50 % der Patienten zeigen szintigraphisch einen „kalten Knoten“, wobei der Großteil der „kalten Knoten“ auf eine benigne Ursache entfallen, wie zum Beispiel Zysten, Adenome oder eine fokale Thyreoiditis. (2, 15)

Bei Verdacht auf Malignität eines Schilddrüsenknotens sollte eine Feinnadelbiopsie (FNAB) erfolgen mit anschließender zytologischer und immunhistochemischer Evaluation. In der Regel sollte jeder Knoten ≥ 1 cm punktiert werden, es sei denn es handelt sich um einen hyperthyreoten Knoten mit supprimierten Serum TSH (10). Die FNAB ist die wichtigste Diagnostikmethode zur Bestimmung der Malignität eines Schilddrüsenknotens. Die Sensitivität beträgt 65-98 %, Spezifität 72-100 % und der positive prädiktive Wert ist 50-96 % (2). Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen lauten: „verdächtig“, „nicht beurteilbar“ oder „kein Anhalt für Malignität“ (21). Bei nicht-beurteilbaren Proben wird die FNAB in der Regel wiederholt. Bei den „verdächtigen“ Proben handelt es sich oftmals um follikuläre Neoplasien. Zur Gruppe der folli-

kulären Neoplasien gehören follikuläre Adenome, follikuläre Karzinome sowie die follikuläre und die oxyphile Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms. Im Falle einer follikulären Neoplasie kann kein weiterer Test, nach Ausschluss einer hyperfunktionellen Ursache, eine benigne oder maligne Dignität unterscheiden. Deswegen gilt die follikuläre Neoplasie als Indikation zur Knotenresektion. (17)

Einen Überblick über den Ablauf und die Möglichkeiten der Diagnostik bei Schilddrüsenknoten verschafft die Abb.2.

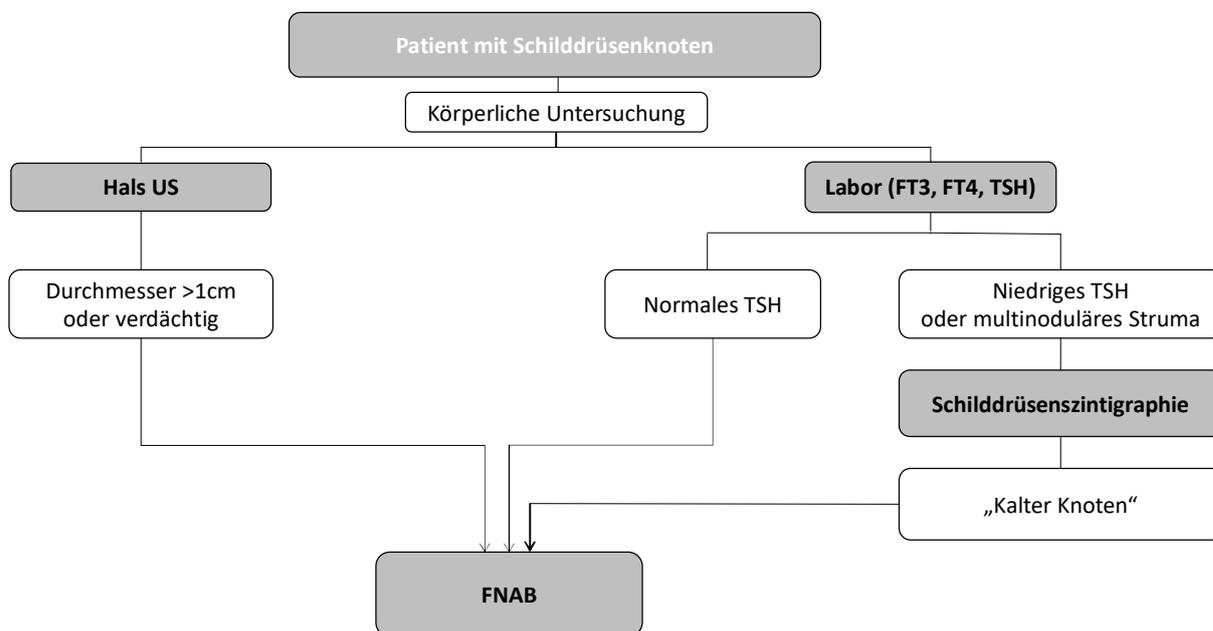


Abb. 2 Schilddrüsendiagnostik: freies Triiodthyronin (FT3), freies Thyroxin (FT4), Thyreotropin (TSH), Ultraschall (US), Feinnadelbiopsie (FNAB) (10)

1.2 Radioiodtherapie des DTC

Die Radioiodtherapie ist die Standardtherapie des DTC. Voraussetzung für die ablative RIT des DTC ist eine vorausgehende totale oder subtotale Thyreoidektomie mit dem Ziel möglichst vollständig das Schilddrüsennormalgewebe und Tumorgewebe zu entfernen. Auf DTC-Zellen ist der Natrium-Iodid-Sympporter, im Vergleich zu normalen Thyreozyten, vermindert exprimiert. Daraus resultiert ein deutlich höherer Uptake von Iod oder Radioiod vom gesunden Schilddrüsen- gegenüber dem Schilddrüsen-

karzinomgewebe. Erst eine totale oder subtotale Thyreoidektomie ermöglicht eine ausreichende Aufnahme des Radioiods während der RIT in dem verbliebenden Schilddrüsenkarzinomgewebe.

1.2.1 Ziel der Radioiodtherapie

Während der RIT kommt es zur selektiven Bestrahlung von Iod speichernden Schilddrüsen- und Schilddrüsen-Ca-Gewebe. Zum einen ist Ziel der ablativen RIT die vollständige Elimination von postoperativen Schilddrüsengewebe und Tumorgewebe, um das Rezidiv Risiko sowie das Risiko eines persistierenden Karzinoms, zu senken. Des Weiteren verbessert die ablativ RIT die Nachsorge des DTC, da Rezidive und Residuale leichter detektierbar sind. Metastasen und Schilddrüsenkarzinome haben gegenüber des normalen Schilddrüsengewebes einen deutlich geringeren Iod-Uptake, weswegen häufig erst nach einer erfolgreichen RIT zuvor unbekannte Metastasen nachweisbar und therapierbar sind. Hinzukommend nimmt die Spezifität des Serums Thyreoglobulin als Nachsorgemarker zu. Thyreoglobulin (Tg) ist ein Protein, das in der Schilddrüse gebildet wird. Beim gesunden Probanden liegt der Referenzbereich des Tg $< 50,0$ ng/mL (22). Nach erfolgreicher chirurgische Thyreoidektomie und RIT des Schilddrüsenrestgewebes sollte Tg nicht im Blut nachweisbar sein. Das trifft dann zu, wenn im Blut die Konzentration von Tg unter 0,2 bzw. 1,0 ng/mL liegt, je nach verwendetem Test (23). Die ablativ RIT verringert die Wahrscheinlichkeit, dass noch Restschilddrüsengewebe Thyreoglobulin als Störfaktor produziert.

1.2.2 Indikation

Standardtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die RIT nach erfolgter totaler oder subtotaler Thyreoidektomie. The 2006 European consensus guideline (10) empfiehlt eine RIT für „high risk“ Patienten und unter bestimmten Bedingungen auch für „low risk“ Patienten. Die Indikationen lassen in der Tabelle 2 nachvollziehen.

Tabelle 2: Indikationen für postchirurgische ablative RIT (Risiko Stratifizierung) (10)

Keine Indikation	Definitive Indikation	Wahrscheinliche Indikation
Komplette Thyreoidektomie	Fernmetastasen (M1-3)	Keine komplette Thyreoidektomie
Günstige Histologie	Inkomplette Tumorresektion	Keine Lymphknotenentfernung
Unifokale T ≤ 1 cm, N0, M0	Komplette Tumorresektion, aber hohes Rezidiv Risiko oder Mortalitätsrisiko (T3-T4, oder N1-3)	Alter < 18
Keine extrathyroidale Ausbreitung		T1 > 1 cm o. T2, N0, M0
		Ungünstige Histologie

**"high risk": pT3-4, N1-3, M1-3; "low risk": pT1-2, pN0, M0

Das papilläre Mikrokarzinom ist ein Sonderfall des DTC. Da in vielen Fällen das Mikrokarzinom nicht entfernt wird, ist auch eine Indikation zur ablativen RIT in der Regel nicht gegeben. Wird das papilläre Mikrokarzinom doch entfernt, kann vereinzelt eine ablative RIT die Nachsorge in Abhängigkeit von anderen prognostischen Faktoren verbessern. An sich eignet sich die RIT nur als Standardtherapie beim DTC. Sind jedoch differenzierte Tumorgewebe mit Tg- Expression in undifferenzierten Schilddrüsen-Ca vorhanden kann eine ablative RIT die Therapie ergänzen. (24)

1.2.3 ¹³¹Iod

¹³¹Iod (¹³¹I) ist ein Radionuklid, das beim Zerfall zu 90 % β- Strahlen und zu 10 % γ- Strahlen emittiert. Therapeutisch relevant sind die β- Strahlen, die das umliegende Gewebe durch Interaktion zerstören. Beim β- Zerfall wird in den Atomkernen ein Neutron in ein Proton umgewandelt und ein Elektron und ein Antineutrino ausgesendet. Antineutrinos haben keine therapeutische Relevanz, da sie nur selten mit menschlichem

Gewebe interagieren. Aufgrund der geringen mittleren Reichweite von β^- Strahlen im Gewebe (0,7 mm) werden nur die angrenzenden Gebiete bestrahlt und zerstört was zu dem Vorteil führt, dass die angrenzenden Nachbarorgane nur einer geringen Strahlen ausgesetzt sind. Die physikalische Halbwertszeit ist 8,1 Tage. Und die Durchschnittsenergie der β^- Strahlung beträgt 0,192 MeV (25). (26)

1.2.4 Vorbereitung

Zur Vorbereitung auf die RIT wird eine Hypothyreose beim Patienten induziert, da ein hoher TSH-Spiegel die Aufnahme des radioaktiven Iods während der Therapie steigert. Angestrebt wird dabei ein basaler TSH-Wert von > 30 mU/L. Diese TSH-Stimulation kann durch 2 unterschiedliche Methoden erreicht werden. Eine Möglichkeit ist die TSH-Stimulation durch Hormonkarenz. Dies geschieht entweder circa 4 Wochen nach Thyreoidektomie ohne Hormonsubstitution oder nach vier- bis fünfwöchiges Pausieren der Schilddrüsenhormonmedikation mit Levothyroxin. Innerhalb dieser Hormonkarenz kann bis zu 2 Wochen vor der RIT 2-3 x 20 μ g T3 verabreicht werden um die Nebenwirkungen der Hormonkarenz zu lindern (15). Alternativ zur Hormonkarenz gibt es die Möglichkeit der exogenen TSH-Stimulation mit rekombinanten humanen TSH (rhTSH). Die Vorbereitung mit rhTSH erfolgt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit einer intramuskulären Injektion von 0,9 mg rhTSH. Die RIT sollte 24h nach der zweiten Injektion erfolgen. Mit beiden Alternativen lässt sich ein basaler TSH-Spiegel > 30 mU/L für die ablativ RIT erreichen. Laut Studien sind beiden Therapien gleich effektiv hinsichtlich des Erfolges der RIT (27). Vorteil der rhTSH Gabe ist, dass die Hormonkarenz nur wenige Tage anhält. (23)

Zur Optimierung der Iodaufnahme während der RIT sollte 10-14 Tage vor der Therapie eine iodarme Diät erfolgen. Eine geringe Iodaufnahme kann die ^{131}I Aufnahme des Schilddrüsengewebes während der RIT erhöhen. Außerdem sollten Iod-haltige Medikamente und andere mögliche Iodquellen, wie zum Beispiel Kontrastmittelgabe vermieden werden, mit dem Ziel das Iodvorkommen im Körper so gering wie möglich zu halten (28, 29). 4 Stunden bis eine 1 Stunde nach Radioiodtherapie, sollte der Patient nüchtern bleiben, da eine reichliche Mahlzeit die Resorption des applizierten Radioiods vermindern oder verzögern kann (23).

1.2.5 Durchführung

In der Regel erfolgt die erste ablative Radioiodtherapie circa 4 Wochen nach totaler oder subtotaler Thyreoidektomie. In Deutschland darf die Radioiodtherapie nach der Strahlenschutzverordnung nur stationär durchgeführt werden und der Patient darf frühestens nach 48h entlassen werden (30).

Den Patienten wird systemisch ^{131}I in Form einer Kapsel appliziert, welches von den Schilddrüsenzellen und Schilddrüsenkarzinomzellen sowie radioiodaufnehmenden Metastasen selektiv aufgenommen wird. In den meisten Fällen werden während der ablativen Standardaktivitäten von 1-5 GBq ^{131}I benutzt (31). Bei der ersten ablativen Radiojodtherapie werden in der Regel Standardaktivitäten von etwa 2 bis 3,7 GBq (54-100 mCi) ^{131}I benutzt (26). Sowohl unter Vorbereitung mit rTSH, als auch unter Hormonkarenz, konnte in einer Studie von Pacini et al. (32) gezeigt werden, dass eine fixierte Standardaktivität ^{131}I von 3,7 GBq (100 mCi) im Großteil der Fälle für die ablativ RIT ausreicht (32). Ebenso konnte in einer weiteren Studie von Studie von Schlumberger et al. (33) und Mallick et al. (34) gezeigt werden, dass eine ablativ RIT mit niedrigen Dosen (1,1 GBq ^{131}I) gleich effiziente Ergebnisse erzielt, wie eine ablativ RIT mit 3,7 GBq ^{131}I . Die niedrig dosierte RIT (1,1 GBq ^{131}I) eignet sich dabei insbesondere als Strategie für „low risk“ Patienten. Bei einer angestrebten Herddosis von über 300 Gy kann die Aktivität auch individuell abgeschätzt werden (23). Höhere Aktivitäten werden bei Therapie von Metastasen in Hals- oder Mediastinallymphknoten (bis 7,4 GBq) oder zur Therapie von Fernmetastasen (< 7,4 GBq) verwendet (31, 25).

Der Patient sollte zum Zeitpunkt der Applikation seit mindestens vier Stunden nüchtern sein. Außerdem sollte er auch in der darauffolgenden Stunde keine Nahrung zu sich nehmen. Unmittelbar vor der Applikation wird dem Patienten Blut abgenommen zur Messung des Tg-Spiegels bei Hypothyreose unter Schilddrüsenhormonkarenz. Bei Patienten die rhTSH erhalten, sollte 3-5 Tage nach der zweiten Injektion die Blutentnahme erfolgen.

1.2.6 Nebenwirkungen

Bei der RIT können späte und frühe Nebenwirkungen (NW) auftreten. Frühe NW von Strahlentherapien betreffen typischerweise schnellproliferierendes gesundes Gewebe. Meisten treten die NW bereits während oder kurz nach der erfolgten RIT auf. Zeitlich definiert gelten jedoch NW innerhalb von 90 Tagen nach Behandlung als frühe NW.

NW die nach ≥ 90 Tagen eintreten zählen zu den späten NW, wobei späte NW unter anderem mit einer langen Latenzzeit auftreten können. (35, 36)

Als frühe NW tritt bei circa 10 – 20 % der Patienten lokale schmerzhaftige Schwellung des verbliebenden Schilddrüsengewebes und/oder des Tumorgewebes auf, abhängig von dem postoperativen Restgewebe. Sonstige frühe NW sind: Gastritis (ca. 30 %), Knochenmarksveränderungen Thrombozyto-/Neutropenie (Häufigkeit bis zu 70 %, abhängig von Therapieaktivität) und radiogene Sialadenitis (30 %). Zur Minderung der radiogenen Sialadenitis, kann man den Speichelfluss durch Zitronensaft, sauren Drops und anderen Substanzen anregen. Zu den späten NW zählen Xerostomie, Geschmackveränderung, (10 - 20%), Knochenmarkdepression mit Thrombozyto- und Neutropenie, Leukämie, Azoospermie und früheres Einsetzen der Menopause. Angaben zum Risiko für Zweittumoren variieren in der Literatur, falls ein Risiko besteht ist dieses nur gering erhöht (37). (23)

Zur Vorbereitung auf die ablative RIT, werden die Patienten durch vierwöchige Hormonkarenz in einen hypothyreoten Status gebracht. Einteilen und bestimmen lässt sich eine Hypothyreose mittels des TSH-Wertes. Der TSH Referenzbereich liegt meist bei 0,4-4,0 mU/L. Ab $> 4,0$ mU/L spricht man von einer Hypothyreose und bei $< 0,1$ mU/L von einer Hyperthyreose (20). Die Hypothyreose lässt sich wie in der Tabelle 3. untergliedern.

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Hypothyreose mit dazugehörigen Laborparametern (38)

Stadieneinteilung	Labor
Grad 1: subklinische oder latente Hypothyreose	erhöhten TSH und normalen fT3 und fT4.
Grad 2: milde Hypothyreose	Erhöhtes TSH, erniedrigten fT4 und normalen fT3
Grad 3: manifeste Hypothyreose	Erhöhtes TSH, erniedrigtes fT4 und erniedrigtes fT3

Während der Vorbereitung zur ablativen RIT befinden sich die Patienten in Zustand einer kurzfristigen manifesten Hypothyreose (Grad 3). Die Schilddrüsenunterfunktion hat langfristig große Auswirkung auf multiple Organe und den menschlichen Metabolismus. Es beeinflusst den Lipidstoffwechsel, neuropsychogene Erkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie erhöht es das Risiko für Atherosklerose. Wobei diese Veränderung unter Erreichen eines euthyreoten Zustands generell reversibel sind. Bezüglich der Auswirkungen der kurzfristigen Hypothyreose, gibt es im Vergleich, weniger Daten und Angaben in der Literatur. Doch wie die langfristige Schilddrüsenunterfunktion, beeinflusst die kurzfristige manifeste Schilddrüsenunterfunktion ebenso das kardiovaskuläre System und den Stoffwechsel. Häufig leiden Patienten an Bradykardie mit erhöhter Prävalenz für Hypertension und Leistungsschwäche. Außerdem klagt eine Vielzahl der Patienten über Müdigkeit, Inappetenz, Obstipation und Verstimmung (siehe Kapitel 1.4). (39, 21)

1.2.7 Ergebnisse

Die erfolgreiche ablativ RIT nach Thyreoidektomie führt bei Patienten mit „high risk“ sowohl zu einer Senkung der Tumorrezidivrate, als auch zu einer Senkung der Mortalität. Insbesondere gilt dies für Patienten in höheren in Tumorstadien (40–42). Bei nicht erfolgreicher ablativen RIT wird das Rezidivrisiko nicht gesenkt. Auch wenn nach erneuten RIT-Zyklen der Patient tumorfrei ist, bleibt das Rezidivrisiko erhöht (41). RIT bei „low risk“ Patienten führen nicht zu einer signifikanten Mortalitätsenkung. Einige Studien zeigen jedoch, dass die Rezidivrate auch bei „low-risk“ Patienten nach erfolgreicher RIT sinkt (42). In einer Studie von Massin et al. (43) hatte die ablativ RIT nach subtotaler Thyreoidektomie einen positiven Effekt für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lungenmetastasen. Für die „very low risk“ Patientengruppe hat die ablativ RIT keine Vorteile.

1.2.8 Erfolgskontrolle nach Restgewebselemination

Nach 3-6 Monaten nach der ablativen RIT wird zum einen eine Radioiodkontrolle (RIC) mittels einer ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt, um den Therapieerfolg zu sichern, beziehungsweise um verbleibendes Schilddrüsen- und radioiodspeichernde Metastasen nachzuweisen. Zum anderen wird der Serum-Tg-Spiegel nach endogener oder exogener Stimulation gemessen. Als erfolgreich gilt die RIT, wenn der

stimulierte Tg < 2 ng/mL ist, mit fehlendem oder minimalem Ioduptake im gegebenenfalls noch existierenden Restschilddrüsengewebes in der ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie. In Ausnahmefällen kann auf die Ganzkörperszintigraphie verzichtet werden und lediglich mit dem Tg-Spiegel der Erfolg bestätigt werden. (23)

Die Tg-Produktion wird durch TSH stimuliert. Zur Stimulation des Tg wird dem Patienten rhTSH verabreicht (exogene Stimulation) oder die LT4-Therapie wird für vier Wochen vor der RIC pausiert (endogene Stimulation). In einer Studie von Haugen et al. (44) wurde der Tg-Spiegel zur Detektion von verbliebenden Schilddrüsengewebe und zur Detektion von Schilddrüsenkrebs nach Hormonkarenz, rhTSH Gabe und unter LT4- Therapie verglichen. Bei 105 Patienten war der Serumspiegel von Tg positiv (≥ 2 ng/ml) nach Hormonkarenz. Von diesen 105 Patienten hatten nur 91 (87 %) einen positiven Tg-Spiegel nach rhTSH-Stimulation und nur 52 (50 %) einen positiven Tg-Spiegel unter LT4-Therapie. Wie die Ergebnisse der Studie zeigen, haben viele Patienten unter einer Hormonersatztherapie einen falsch negativen Tg-Wert, weswegen eine Stimulation durch Hormonkarenz oder rhTSH sinnvoll ist. Ähnliches gilt für die ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie, wo eine TSH-Suppression das ¹³¹I-Uptake vermindert und damit die Sensitivität der I¹³¹-Ganzkörperszintigraphie senkt. Aus diesem Grund sollte eine TSH-Stimulation auch vor jeder diagnostischen oder auch therapeutischen ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie erfolgen (10).

Zur Tg-Messung sollten zusätzlich noch die Thyreoglobulin-Antikörper (TgAb) bestimmt werden. TgAb finden sich insbesondere bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, sind aber auch in circa 20 % der DTC Patienten nachweisbar (45). TgAb ist ein Störfaktor und kann zu falsch hohen oder falsch niedrigen Tg Messergebnissen führen.

Um Störeinflüsse zu detektieren führt man einen Wiederfindungstest durch. Beim Wiederfindungstest wird der Probe nach der Messung eine definierte Menge Tg hinzugegeben. Entspricht die erneute Messung dem ersten Messwert plus der Tg-Zugabe, liegt eine 100% Wiederfindung vor. Referenzbereich 70-130% (46).

Als weiteres gehören noch die körperliche Untersuchung, Ultraschall des Halsbereiches sowie die Laborparameter TSH, fT3 und fT4 dazu. Der Ultraschall des Halses dient der Beurteilung von Halslymphknoten und Mediastinallymphknoten sowie des Schilddrüsenbetts. Der TSH-Spiegel kann bis zu 3 Monate nach RIT persistieren und sollte deswegen erst nach 3 Monaten beurteilt werden (47).

1.2.9 Weitere Nachsorge

Die Nachsorge besteht aus der körperlichen Untersuchung, Halsultraschall, TSH-Monitoring zur Beurteilung der Suppression, Tg-Messung und der Ganzkörperszintigraphie. Ziel ist zum einem frühestmöglich persistierendes oder rezidivierendes Tumorgewebe zu detektieren und zum anderen sicherzustellen, dass der Patient die kleinste noch effektive Dosis LT4 erhält.

Die Nachsorge beginnt bereits am Entlassungstag oder im Verlauf der stationären Aufnahme. Die Patienten erhalten eine ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie mit den Restaktivitäten der RIT. Da die Restaktivität immer noch deutlich höher ist, als die üblicherweise zur Diagnostik genutzten Aktivitäten, steigt die Sensitivität der Ganzkörperszintigraphie für das Auffinden von Metastasen. In vielen Fällen, kann man den Halsbereich nur eingeschränkt beurteilen, da insbesondere bei großen Schilddrüsenresten, Iod-speicherherde durch den thyreoidalen Uptake überlagert werden können. Die Ganzkörperszintigraphie mit ^{131}I sollte im Zeitraum von 3-7 Tagen nach Applikation der ^{131}I -Aktivität erfolgen. Darüber hinaus kann am Tag der ablativen RIT der Tg-Spiegel bereits gemessen werden, wobei ein niedriger oder nicht detektierbarer Serum-Tg-Wert generell für einen positiven „outcome“ der Therapie spricht. (47)

Als nächstes wird Erfolg nach 3-6 Monaten evaluiert (siehe Kapitel 1.2.7 „Erfolgskontrolle nach Restgewebselimination“) Bei „low risk“ und „high risk“ Patienten mit gesichertem Erfolg der RIT nach 3-6 Monaten und zusätzlich weder klinischer, noch sonographischer Verdacht auf Restgewebe, Rezidiv oder Metastase ist eine Routine ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie nicht mehr erforderlich (24).

Für „Low risk“ Patienten besteht das Nachsorgekonzept aus den klinischen Untersuchungen, Ultraschall des Halses und die Laborparameter Tg und TgAb. Es ist noch nicht klar wann und ob eine stimulierte Tg-Messung notwendig ist. Ein krankheitsfreier Zustand liegt vor, wenn der Tg-Spiegel unter LT4-Medikation $< 2 \text{ ng/mL}$ ist, keine TgAb, keine gestörte Tg-Wiederfindung und keine klinischen oder sonographischen Hinweise auf ein Rezidiv vorliegen (24).

Bei „high risk“ Patienten mit unauffälligen Befunden erfolgen, laut der Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft, Nachsorgeuntersuchungen mit Bestimmung des Tg-Spiegels unter Stimulation sowie Ultraschall des Halses nach 1,3 und 5 Jahren

nach Erfolgskontrolle der ablativen RIT (24). Hinzukommend beinhaltet das Nachsorgekonzept weitere bildgebende Verfahren, wie CT des Thorax, MRT von Hals und Mediastinum, Skelettszintigraphie und die FDG-PET. Kriterien für einen krankheitsfreien Zustand sind: Tg (unter LT4) < 2 ng/mL, keine TgAb, ungestörte Tg Wiederfindung, stimuliertes Tg < 2 ng/mL (24). Außerdem dürfen weder bildgebende Verfahren, noch die klinische Untersuchung, Hinweise für ein Rezidiv zeigen.

Bei Patienten mit nachweisbaren TgAb gilt ein Tg Wert < 2 ng/mL nicht als beweisend für eine komplette Remission. Aus diesem Grund erhalten diese Patienten eine Nachsorge mit ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphien. Verschwinden die TgAb im Verlauf der Nachsorge, in der Regel innerhalb von 2-3 Jahren, kann dies als Remission interpretiert werden und der Patient kann nach seiner initialen Risikostratifikation weitertherapiert werden (45, 24). Persistieren oder treten TgAb neu auf gilt dies als ein Hinweis für ein Rezidiv oder für ein persistierendes DTC (45).

Die medikamentöse Nachsorge beginnt 2-3 Tage nach der ablativen RIT mit einer TSH-suppressiven Schilddrüsenentherapie mit Levothyroxin (LT4). Durch eine negative Rückkopplung supprimiert LT4 das TSH, wodurch sich das Risiko von „growth stimulation factors“ auf mögliche Tumorzellen minimiert (47). Es gilt, je besser die Suppression des TSH, desto länger ist die rezidivfreie Zeit (48). Standarddosis ist 2 - 2,5 µg/kg Körpergewicht. Angestrebt wird ein TSH-Wert von < 0,1 mU/L (23). Die Patienten befinden somit in einer leichten hyperthyreoten Stoffwechsellage. Triiodthyronin wird nur verabreicht, wenn eine erneute ablativ RIT/RIT von Metastasen oder ¹³¹I- Ganzkörperszintigraphie unter Schilddrüsenhormonkarenz geplant ist. Kontrolluntersuchungen zu Einstellung und Evaluierung der Dosis sind anfangs in 4-6 Wochenabständen notwendig. Nach Erreichung der optimalen Dosis, sind jährliche Kontrolluntersuchungen ausreichend. Es liegen keine evidenzbasierten Daten vor zur Dauer der TSH-Suppression (21, 49). Für „Low risk“ Patienten ist der Nutzen einer TSH-Suppression nicht belegt. Bei unauffälligen Nachsorgebefunden reichen TSH-Werte im Normbereich unter der Therapie mit LT4 (49).

Nebenwirkungen der Substitutionstherapie sind nur bei einer Überdosierung zu erwarten, da die Substitutionstherapie ein Hormondefizit des Körpers ausgleicht. Bei Überdosierung kommt es zur Thyreotoxicosis factitia mit dem klinischen Bild einer Hyperthyreose (21).

Liegt ein Rezidivverdacht vor, sollte eine ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie unter Schilddrüsenhormonkarenz durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann auch die diagnostische ^{131}I -Aktivität erhöht werden bis hin zur therapeutischen Aktivität. Denn unter therapeutischen ^{131}I -Aktivitäten können bei 50 % der Patienten mit zuvor negativen Szintigraphie Befund und erhöhten Tg, Metastasen lokalisiert werden (24). Je nach Befund sollten noch weitere bildgebende Verfahren CT Thorax, MRT von Hals und Mediastinum, Skelettszintigraphie hinzugezogen werden.

1.3 Tumorangst

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache bei Männern und Frauen. Krebs beziehungsweise Tumore sind in Deutschland allbekannte Begriffe, die mit dem baldigen Tod assoziiert sind. Dabei spricht der Laie häufig lediglich von der Diagnose Krebs und untergliedert dabei nicht in die unterschiedlichen Krebsarten. Das führt dazu, dass Krebs häufig als eine Erkrankung angesehen wird und nicht als Übergriff für eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen. Die unterschiedlichen Dignitäten und Prognosen werden generell zunächst ausgeblendet.

Bei der Diagnose werden Patienten mit ihrer eigenen Sterblichkeit konfrontiert. Die Diagnose kann, je nach Patient, unterschiedliche Auswirkung haben: Furcht, Angst/Depression, Verleugnung, Entsetzen, Ärger, Verlust des Vertrauens in Gott, in sich selbst, in seinen Körper und in andere (50). Häufig empfinden die Patienten eine chronische Hilflosigkeit, dabei gilt die Angst nicht nur der Diagnose Krebs, sondern auch der erforderlichen Behandlung, einschließlich der Nebenwirkungen. Hinzukommend ist die Krebsdiagnose in der Regel kein einmaliges Ergebnis, sondern ein anhaltender Stressor (50). Die genannten Auswirkungen gehen folglich mit einer reduzierten Lebensqualität (Quality of life, QOL) einher. Am meisten beeinträchtigt sind die Patienten in der Zeit direkt nach der Diagnosestellung (51). Dabei unterscheidet sich je nach Tumorentität die Einschränkung der psychischen und physischen Gesundheit (52). Als Reaktion auf die Erstdiagnose und die daraus resultierenden Auswirkungen, entwickeln Patienten in aller Regel Anpassungsmechanismen (Copingmechanismen) und Bewältigungsstrategien, weswegen sich das Ausmaß der „Tumorangst“ und anderen psychischen Begleitsymptomen im zeitlichen Verlauf ändert.

1.3.1 Lebensqualität

Die Lebensqualität (QOL) ist ein multidimensionales Konstrukt, das sich aus physischen und psychischen Aspekten bildet. Dabei zählt nicht nur der körperliche und seelische Gesundheitszustand, sondern auch soziale, emotionale und verhaltensbezogene Komponenten. Die Lebensqualität repräsentiert hierbei die subjektive Beurteilung des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit. Da die wahrgenommene Lebensqualität subjektiv ist, eignen sich insbesondere Patientenfragebögen zur Messung. Zur Erhebung solcher QOL-Scores wurden einige Fragebögen wie zum Beispiel der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Distress Thermometer, Euro Quality of life 5 Dimensions 3 Levels (EQ-5D-3L), General Health Questionnaire (GHQ-12), Functional Assessment of cancer Therapy und Short-Form 36 und viele weitere entwickelt. (53–55)

Um die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Tumorangst, Symptome, Behandlung und Nebenwirkung zu messen, wurden in der vorliegenden Studie Scores mittels des General Health Questionnaire (GHQ-12) und dem EQ-5D-3L erhoben. Der GHQ-12 ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung und Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands. Er wird als Screening Test für psychologische Symptome, hauptsächlich Angst und Depression, intensiv genutzt. Dabei funktioniert dieser gut als Screeningtest bei Krebspatienten (56). Ebenso wie der GHQ-12 ist der EQ-5D-3L ein Selbsteinschätzungsfragebogen der zum einem die QOL mittels einer visuellen Analogskala von 0-100 (0-1) einschätzt sowie die 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, und Angst und Niedergeschlagenheit.

1.4 Zielsetzung

Wie bereits in Kapitel 1.2.6 aufgeführt, kann die Hormonkarenz zur Vorbereitung auf die ablative RIT bei DTC-Patienten Einfluss auf das Wohlbefinden des Patienten haben. Während der kurzfristigen manifesten Hypothyreose leiden viele Patienten an Leistungsminderung, Müdigkeit, Bradykardie und möglicherweise auch an einer geringen Gewichtszunahme. Weitere typische Symptome sind Obstipation und Inappetenz. Eine Hypothyreose wirkt sich auch auf die Psyche aus und kann zu Angst, Depression

oder Stimmungsstörungen führen. Die Nebenwirkungen sind nach Einnahme der Hormone nach erfolgter Radioiodtherapie reversibel. (21)

In einer Studie von Larisch et al. (57) wurden Patienten mit unterschiedlichen Schilddrüsenfunktionen betrachtet. Dabei zeigte sich, dass besonders die Hypothyreose ein Risikofaktor für die Entwicklung von psychologischen Symptomen, wie Depression ist. Schwer davon abzugrenzen sind die psychoonkologischen Faktoren, die durch die Diagnose und die Therapie des DTC ausgelöst werden. Darüber hinaus können weitere Störfaktoren, Komorbiditäten und Nebenwirkungen der Therapie die Lebensqualität des Patienten beeinflussen.

Da aus ethischen Gründen eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden, bei denen eine Hypothyreose induziert wird, nicht vertretbar ist, fällt die Unterscheidung von Hypothyreose ausgelösten Symptomen und durch eine Krebsdiagnose ausgelösten Symptomen schwer. Ziel dieser Arbeit ist es, in einer longitudinalen Studie den Einfluss der Hypothyreose ausgelösten Symptomen von den Auswirkungen der Diagnose von DTC zu differenzieren.

2 Material und Methoden

In einer longitudinalen prospektiven Studie wurden Patienten mit der Diagnose eines differenzierten Schilddrüsen-Ca für 6 Monate beobachtet und untersucht. Die Datenerfassung erfolgte mittels Fragebögen, sowie Schilddrüsenlaborparametern.

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 248 Patienten mit der Diagnose eines differenzierten Schilddrüsen-Ca in die Studie eingeschlossen. Davon waren 88 der Patienten männlich und 160 der Patienten weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre. In der Studie wurden Patienten mit ausreichenden Deutschkenntnissen miteinbezogen. Der Beobachtungszeitraum ist in Abb. 3 dargestellt. Bei jedem dieser Patienten wurde zunächst eine totale Thyreoidektomie durchgeführt mit darauffolgender ablativer RIT 4 Wochen später. 6 Wochen nach der erfolgten RIT haben sich die Patienten im Rahmen eines ambulanten Nachsorgetermins in latenter Hyperthyreose/Euthyreose vorgestellt. 4 Monate nach initialer ablativer RIT erfolgte eine zweite stationäre Behandlung zur Radioiodkontrolle (RIC) in Hypothyreose. Je nach klinischem Befund erfolgte entweder eine weitere RIT oder eine diagnostisch ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie. Als letztes wurde noch ein ambulanter Nachsorgetermin 6 Wochen nach der zweiten stationären RIC in latenter Hyperthyreose / Euthyreose dokumentiert. Sowohl vor der ersten stationären RIT, als auch der zweiten stationären Behandlung RIC wurden die Patienten durch eine vierwöchige Hormonkarenz in eine hypothyreote Stoffwechsellage gebracht.

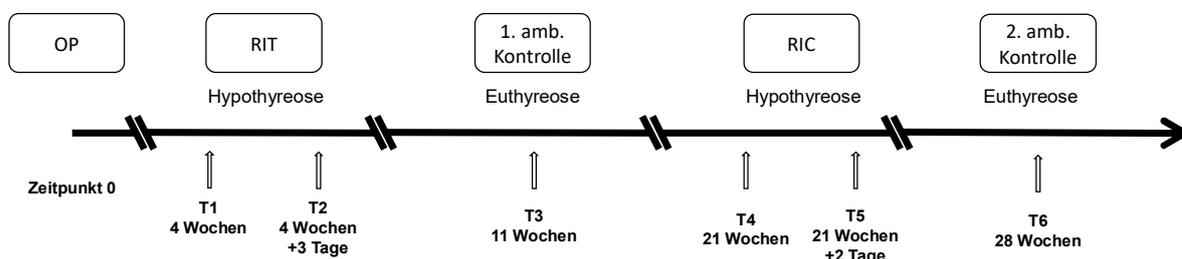


Abb. 3 Beobachtungszeitraum mit den Messpunkten T1-T6, RIT(Radioiodtherapie), RIC (Radioiodkontrolle)

2.2 Messungen

Zur Beurteilung des persönlich empfundenen Gesundheitszustands und Empfindungszustand wurden zu 6 Zeitpunkten T1 bis T6 Messungen durchgeführt. Dem Patienten wurden jeweils Fragebögen vorgelegt und zu den Zeitpunkten T1/T2, T3, T4/T5 und T6 die Schilddrüsenlaborwerte fT3, fT4 und TSH erhoben (siehe Tab. 4).

Tabelle 4 Messpunkte T1-T6 im Beobachtungszeitraum

T1	1. Stationäre Behandlung RIT: vor RIT
T2	1. Stationäre Behandlung RIT: nach erfolgter RIT
T3	1. Ambulanter Nachsorgetermin
T4	2. Stationäre Behandlung RIC: vor RIC
T5	2. Stationäre Behandlung RIC: nach erfolgter RIC
T6	2. Ambulante Nachsorgetermin

2.2.1 Laborparameter

Erfasst wurden die TSH-Werte, die fT3 und die fT4 Werte zu den Zeitpunkten der beiden stationären Aufnahmen (T1/2 und T4/5) und an jedem der ambulanten Kontrolltermine (T3 und T6). Die Normwerte für die Laborwerte sind in der Tabelle 5. nachzuziehen.

Tabelle 5 Laborparameter

Laborparameter	Normwerter
fT3	2,0 – 4,4 pg/ml
fT4	0,93 – 1,71 ng/dl
TSH basal	0,27 – 4,0 mU/L

2.2.2 Fragebögen

Zur Dokumentation der Selbstbefinden des Patienten und zur Beurteilung dessen Verlaufs beantworteten die Patienten zu allen 6 Zeitpunkten (T1-T6) jeweils 3 Fragebögen den General Healthquestionnaire (GHQ-12), den EuroQol 5 Dimensions-3 Level (EQ-5D-3L) und die visuelle Analogskala EuroQol visual analogue scale (EQ-VAS).

2.2.2.1 General Healthquestionnaire (GHQ-12)

Der GHQ-12 ist ein Screeninginstrument zur Beurteilung von Ängstlichkeit, Stress und Depressivität. Es gibt einen GHQ mit 12 und einen mit 28 Kategorien. In der vorliegenden Studie wurde der GHQ-Test mit insgesamt 12 Kategorien verwendet, denn in einer Studie der WHO zeigte sich die gleiche Validität für den kurzen GHQ-12 im Vergleich zum langen GHQ-28 (58). Hinzukommend ist die Validität des GHQ-12 weder vom Geschlecht, Alter oder Bildungsniveau abhängig. (58, 56).

Der GHQ-12 bezieht sich jeweils auf die letzten Wochen und beinhaltet die Fragen:

„1. Haben Sie in den letzten Wochen wegen Sorgen weniger geschlafen?“

„2. Haben Sie in den letzten Wochen das Gefühl gehabt dauernd unter Druck zu stehen?“

„3. Haben Sie sich in den letzten Wochen auf das konzentrieren können, was sie gemacht haben?“

„4. Haben Sie in den letzten Wochen das Gefühl gehabt, für etwas nützlich zu sein?“

„5. Haben Sie sich in den letzten Wochen imstande gefühlt, sich mit Ihren Problemen auseinander zu setzen?“

„6. Ist es Ihnen in den letzten Wochen schwer gefallen Entscheidungen zu treffen?“

„7. Haben Sie in den letzten Wochen den Eindruck gehabt, dass Sie mit ihren Schwierigkeiten nicht zu Rande gekommen sind?“

„8. Alles in allem, haben Sie sich in den letzten Wochen einigermaßen zufrieden gefühlt?“

„9. Konnten Sie in den letzten Wochen Ihre Alltagsverpflichtungen mit Freude nachgehen?“

„10. Haben Sie sich in den letzten Wochen unglücklich und deprimiert gefühlt?“

„11. Haben Sie in den letzten Wochen einen Mangel an Selbstvertrauen gespürt?“

„12. Haben Sie sich in den letzten Wochen wertlos gefühlt?“

Jede Frage hat die vier Antwortmöglichkeiten: „nein, gar nicht“; „nicht schlechter“; „schlechter als üblich“, „viel schlechter als üblich“. Ausgewertet wurde der GHQ-12 mit dem Likert scale von 0-3. 0 Punkte für die Antwortmöglichkeit „nein gar nicht“, 1 Punkt für die Antwort „nicht schlechter“, 2 Punkte für die Antwort schlechter als üblich und die maximale Punktzahl 3 für die Antwort „viel schlechter als üblich“. Daraus ergibt sich eine maximale erreichbarer Summenwert von 36 Punkten. Ab Werten von 12 und größer gilt der Patient als psychisch beeinträchtigt. Dabei gilt je höher der Summenwert, desto größer ist die psychische Beeinträchtigung. (57)

2.2.2.2 EQ-5D-3L

Neben des GHQ-12 wurden die Patienten hinzukommend mit Hilfe des EQ-5D-3L beurteilt. Ebenso wie der GHQ ist der EQ-5D-3 ein Selbsteinschätzung-Fragebogen. Er besteht aus 2 Teilen, den EQ-5D und der EQ visuellen Analogskala (VAS) und bezieht sich auf den aktuellen Zustand. Entwickelt wurde der EQ-5D-3L von der EuroQol Group und in Studien zeigte sich der EQ-5D-3L score als valide für Krebserkrankungen (59) und als valide für die deutsche Population. (60)

Der EQ-5D-Fragebogen beinhaltet die 5 Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, und Angst und Niedergeschlagenheit. Zu jeder Dimension gibt es drei Antwortmöglichkeiten die ordinal skaliert sind und mit Ziffern von 1-3 codiert werden: keine Probleme (1), mäßige

Probleme (2) und extreme Probleme (3). Bei der Auswertung entsteht dabei eine fünfstellige Nummer, die den subjektiven Gesundheitszustand widerspiegelt. 11111 wäre beispielhaft der höchstbewertete subjektive Gesundheitszustand mit keinen Problemen in den fünf Dimensionen. Durch die fünfstellige Codierung lassen sich 243 mögliche Gesundheitszustände definieren.

2.2.2.3 EQ- VAS

Der EQ-VAS ist eine vertikale Skala von 0 bis 100 zur Messung des subjektiven empfundenen allgemeinen Gesundheitszustands. 0 ist gleichgesetzt mit dem schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand und 100 mit dem besten denkbaren Gesundheitszustand.

2.3 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung der Patientendaten wurden die erhobenen Patientendaten zunächst in einer EXCEL Tabelle zusammengetragen und in das Statistikprogramm Statistica, StatSoft (Version 10.0) übertragen.

Mittels des Shapiro-Wilk-Test wurden die Patientendaten auf Normalverteilung untersucht. Die Variablen Alter, fT3 zum Zeitpunkt T3 und T6 (erster und zweiter ambulanter Nachsorgetermin) sowie fT4 zum T6 (zweiter ambulanter Nachsorgetermin) zeigen eine Normalverteilung. Bei den weiteren erhobenen Variablen lagen keine Normalverteilungen vor.

Die deskriptive Statistik der nicht normalverteilten Daten wurden mit Hilfe von nicht parametrischen Tests errechnet. Dabei wurde eine Rangvarianzanalyse nach Friedman durchgeführt. Zur Beschreibung der nicht-normalverteilten Daten werden Median mit erstem und drittem Quartil angegeben.

Als Post-Hoc-Test erfolgte die Signifikanzprüfung mit dem Wilcoxon-Test (wilcoxon signed ranks test). Es wurden die Signifikanzen der einzelnen Variablen TSH, fT3, fT4, GHQ-12 Summenwert, EQ-VAS zu den verschiedenen Zeitpunkten T1-T6 errechnet. Da der EQ-5D eine ordinal skalierte Werte aufweist, erfolgte die Signifikanzprüfung des zeitlichen Verlaufs innerhalb des beobachteten Zeitraums mit dem Friedmann-ANOVA Test. Signifikant gelten Werte mit $p < 0,05$. Zur Analyse der Veränderung der

Lebensqualität der Studienpopulation während der RIT und der Nachsorgen/Kontrollen dienen vor allem die EQ-VAS-Werte, die EQ-5D Werte und der GHQ-12 Test.

Um die Beziehung zwischen den einzelnen Variablen untereinander zu ermitteln, wurde in einem weiteren Schritt eine kanonische Korrelationsanalyse durchgeführt. Die kanonische Korrelationsanalyse ist eine multivariate Analyse mit dem Ziel multivariate Zusammenhänge von 2 Variablengruppen zu ermitteln. Ziel hierbei ist vor allem, einen möglichen Zusammenhang zwischen der aktuellen Lebensqualität, gemessen mittels EQ-5D, EQ-VAS und GHQ-12 und den erhobenen Schilddrüsenparametern (fT3, fT4 und TSH), Alter und Tage nach Erstdiagnose (ED) zu erfassen.

Im letzten Schritt wurden die Ergebnisse des EQ-5D und des EQ-VAS innerhalb der Studienpopulation im Beobachtungszeitraum mit den Ergebnissen einer Studie, die den EQ-5D und EQ-VAS in der deutschen Normpopulation erhoben hat, verglichen. Die Signifikanzprüfung erfolgt für den EQ-VAS mittels des Wilcoxon-Tests und für den EQ-5D bei kategorialen Daten mittels Chi²- Tests auf Unabhängigkeit. Ein p-Wert < 0,05 im Chi²-Unabhängigkeitstest weist eine signifikante Unterschiedlichkeit nach.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden die Daten von 248 Patienten erhoben, wobei 160 Patienten weiblich und 88 Patienten männlich waren. Die Verteilung des Alters entspricht einer Normalverteilung. Das Durchschnittsalter beträgt 49 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,9 Jahren. Die Altersspanne reicht von 12 Jahren bis 82 Jahre (Abb.4).

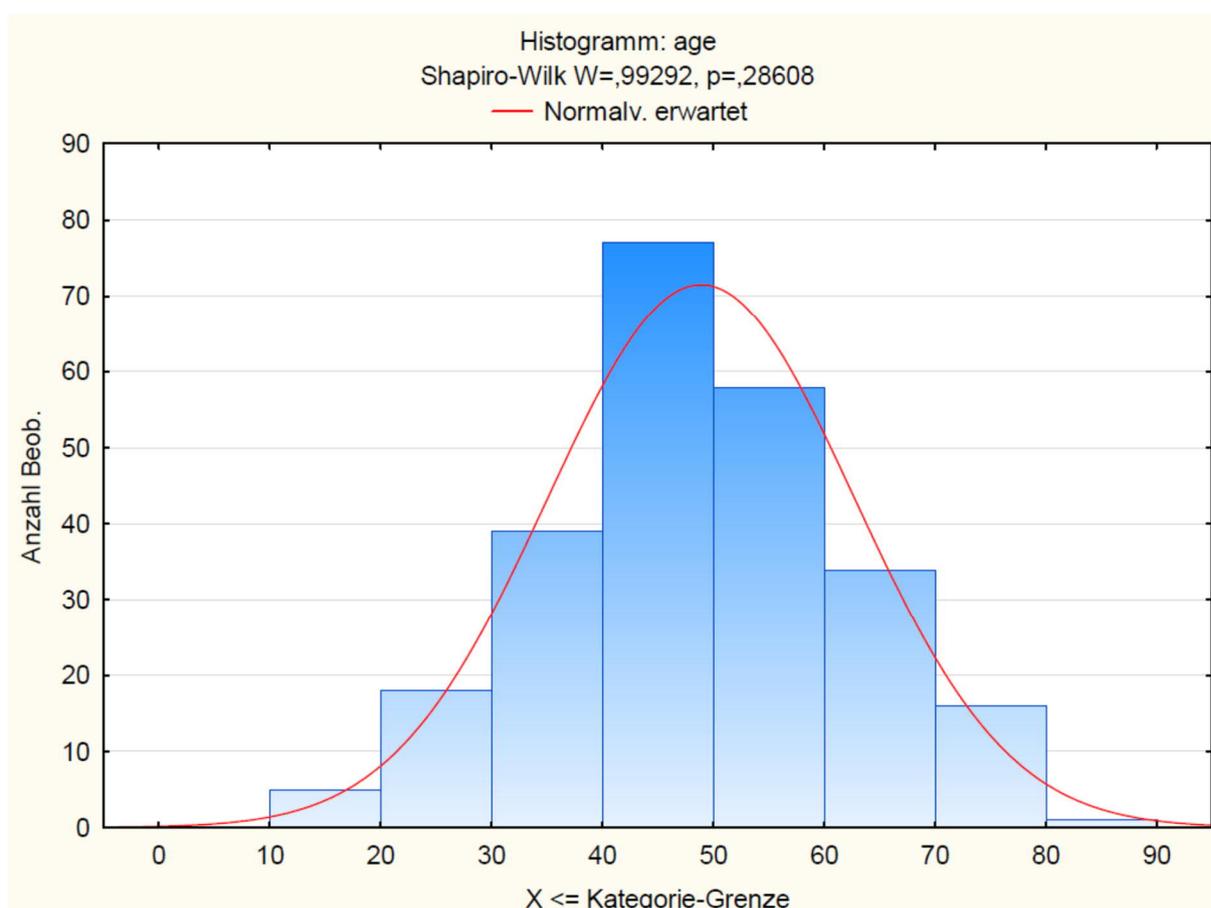


Abb. 4 Altersverteilung der Studienpopulation

3.1.1 Schilddrüsenparameter TSH, fT3, und fT4

Im Gegensatz zu den Fragebögen EQ-5D, EQ-VAS und GHQ-12, wurden die Schilddrüsenparameter fT3, fT4 und TSH nur zu 4 Zeitpunkten im Studienverlauf ermittelt (Tab. 6). Die erste Blutentnahme erfolgte während der ersten stationären Behandlung zur ablative RIT. Die zweite und vierte Blutentnahme entsprechen den ambulanten

Nachsorgeterminen T3 und T5. Die dritte Blutentnahme wurde während des zweiten stationären Aufenthaltes (RIC) abgenommen.

Tabelle 6 Abnahmezeitpunkte der Schilddrüsenparameter fT3, fT4 und TSH im Beobachtungszeitraum

1. Blutentnahme	T1/T2 erste stationäre Behandlung RIT
2. Blutentnahme	T3 erste ambulante Kontrolle
3. Blutentnahme	T4/T5 zweite stationäre Behandlung RIC
4. Blutentnahme	T6 zweite ambulante Kontrolle

Der Großteil der Schilddrüsenparameter sind nicht normalverteilt. Lediglich die Werte des fT3 zu den Zeitpunkten T3, T6 und die Werte des fT4 zum Zeitpunkt T6 sind normalverteilt. In den Tabellen 6-8 werden daher jeweils der Median und der Mittelwert angegeben.

Während der ersten stationären Behandlung weisen 99,5 % der Patienten einen erhöhten TSH Wert auf (Tab.7). Der Median des TSH liegt bei 72,68 mU/L. Davon befindet sich der Großteil der Patienten in einer manifesten Hypothyreose. 1,6 % der Patienten befindet sich lediglich in einer latenten Hypothyreose (TSH erhöht, fT4 normal, Tab. 8). Ein Patient weist noch eine euthyreote Stoffwechsellaage auf (T1/2 Minimum TSH = 2,69 mU/L).

Um einen Wachstumsreiz auf noch verbliebende Schilddrüsenzellen zu minimieren, sollte das TSH in der Nachsorge supprimiert sein. Zum Zeitpunkt des ersten ambulanten Kontrolltermins haben 86,8 % der Patienten einen erniedrigten TSH-Wert. 13,1 % der Patienten haben noch ein erhöhtes TSH, davon 3 Patienten mit verminderten fT4 und 5 Patienten mit verminderten fT3.

Der Median zum zweiten stationären Aufenthalt zur RIC, liegt bei 92,68 mU/L und damit oberhalb des Medians des ersten stationären Aufenthaltes (72,68 mU/L). Alle Patienten haben einen erhöhten TSH Wert, der minimalste TSH-Wert liegt bei 20 mU/L. Passend dazu sind die Schilddrüsenhormone (fT3, fT4) zum Großteil erniedrigt. Bei 2

% der Patienten liegt der fT4-Wert noch im Normbereich und bei 3 % oberhalb des Normbereich.

Beim zweiten ambulanten Kontrolltermin befinden sich ebenfalls der Großteil der Patienten in einer latenten Hyperthyreose. 87,0 % der Patienten haben einen erniedrigten TSH, 77,2% erhöhte fT4 Werte und 8,2 % der Patienten einen erhöhten fT3 Wert (Tab. 7). 5,0 % der Patienten haben noch einen erhöhten TSH, jedoch ohne erniedrigte Schilddrüsenhormone (fT3, fT4). 7,1 % der Patienten haben einen TSH-Wert im Normbereich.

Tabelle 7 Deskriptive Statistik Schilddrüsenparameter TSH zu den Zeitpunkten T1-T6

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
TSH-Werte [mU/L] Referenzbereich 0,27-4,0 mU/L					
T1/T2	76,86	72,68	38,27	*2,69	343,30
T3	2,13	0,25	7,37	< 0,01	89,68
T4/T5	103,02	92,68	47,17	20,91	409
T6	0,86	0,17	1,75	< 0,01	11,38

*zweiter minimalster Wert = 4,97 mU/L

Tabelle 8 Deskriptive Statistik Schilddrüsenparameter fT3 zu den Zeitpunkten T1-T6

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
fT3-Werte [pg/ml] Referenzbereich 2-4,4 pg/ml					
T1/T2	1,05	0,82	0,80	< 0,03	4,75
T3	3,54	3,43	0,81	< 0,03	3,97
T4/T5	0,70	0,54	0,63	0,00	3,97
T6	3,53	3,50	0,65	1,66	5,82

Tabelle 9 Deskriptive Statistik Schilddrüsenparameter fT4 zu den Zeitpunkten T1-T6

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
fT4-Werte [ng/dl] Referenzbereich 0,93-1,71 mg/dl					
T1/T2	0,26	0,20	0,21	0,02	1,36
T3	2,12	2,03	1,21	0,76	18,50
T4/T5	0,22	0,13	0,40	0,00	2,82
T6	1,96	1,94	0,35	1,01	3,30

3.1.2 GHQ-12

Der GHQ-12 Summenwert kann Werte von 0–36 annehmen. Anders als bei der visuellen Analogskala entsprechen beim GHQ-12 hohe Werte einem schlechten Zustand, der mit einer psychischen Beeinträchtigung einhergeht.



Abb. 5 Boxplot zur Darstellung der Ergebnisse des GHQ-12 zu den gemessenen Zeitpunkten T1-T6

Die Mediane liegen bei T1, T2, T4 bei 13, T3 und T6 bei 11 und zum Zeitpunkt T5 bei 12 Punkten (Abb. 5). Das 75 % Perzentil liegt bei T1, T2, T4, T5 bei 18 Punkten und bei T3, T6 bei 14 Punkten. Das 25 % liegt bei T1, T3, T4 und T5 bei 9 Punkten, bei T2 bei 10 Punkten und bei T3 und T6 bei 7 Punkten. Die 25 % also auch die 75 % weisen zum Zeitpunkt T3 und T6 die niedrigsten GHQ-12 Summenwerte auf.

3.1.3 EQ-5D-3L

Der EQ-5D Fragebogen besteht aus 5 Dimensionen mit jeweils drei ordinalen Antwortmöglichkeiten „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“. Da es nur drei ordinal skalierte Antwortmöglichkeiten gibt, ist eine deskriptive Darstellung durch Angaben zum Median und Quartilen nicht sinnvoll. Die Abbildungen 5-9 und die Tabellen 6-10 zeigen daher die relativen Häufigkeiten der Antwortmöglichkeiten zu den verschiedenen Zeitpunkten T1-T6.

Im Durchschnitt gaben 56 % der Patienten an, in mindestens einer Dimension Probleme zu haben (T1 = 67,4 %, T2 = 57 %, T3 = 57,5 %, T4 = 56,6 %, T5 = 51,1 %; T6 = 48,7 %). Am wenigsten beeinträchtigt ist das Patientenkollektiv hinsichtlich der Selbstversorgung. 96,2 % - 98,3 % geben zu den Zeitpunkten T1-T6, an keine Probleme bezüglich Selbstversorgung zu haben. Am meisten beeinträchtigt sind die Patienten durch Schmerzen/Beschwerden. Hier geben im Durchschnitt nur 59,0 % der Patienten an, keine Probleme zu haben. Bei einem Vergleich der EQ-5D Scores zum Zeitpunkt T1 und T6 zeigt sich bei den Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit ein erhöhter Anteil der Patienten, die angeben keine Probleme zu haben zum Zeitpunkt des zweiten ambulanten Kontrolltermins T6 im Vergleich zum ersten Zeitpunkt T1 vor erfolgter RIT. Die Anteile der Patienten, die angeben keine Probleme hinsichtlich der Selbstversorgung zu haben, ist zu den Zeitpunkten T1 und T6 annähernd gleich (T1 = 98,3 %; T6 = 97,3 %).

3.1.3.1 Dimension Beweglichkeit/Mobilität

Der Anteil mit keinen Problemen schwankt im Bereich von 83,8 % - 91,5 % (Tab. 10, Abb.6). Hierbei liegt das Maximum zum Zeitpunkt des ersten stationären Aufenthalts nach erfolgter RIT (T2) und das Minimum am zweiten stationären Aufenthalt vor der RIC (T4). Mäßige Probleme geben im Durchschnitt 12,8 % der Patienten an. Extreme

Probleme existieren bei keinem Patienten zu dem Zeitpunkten T1, T4, T5, T6 und bei < 1 % der Patienten zu den Zeitpunkten T2, T3.

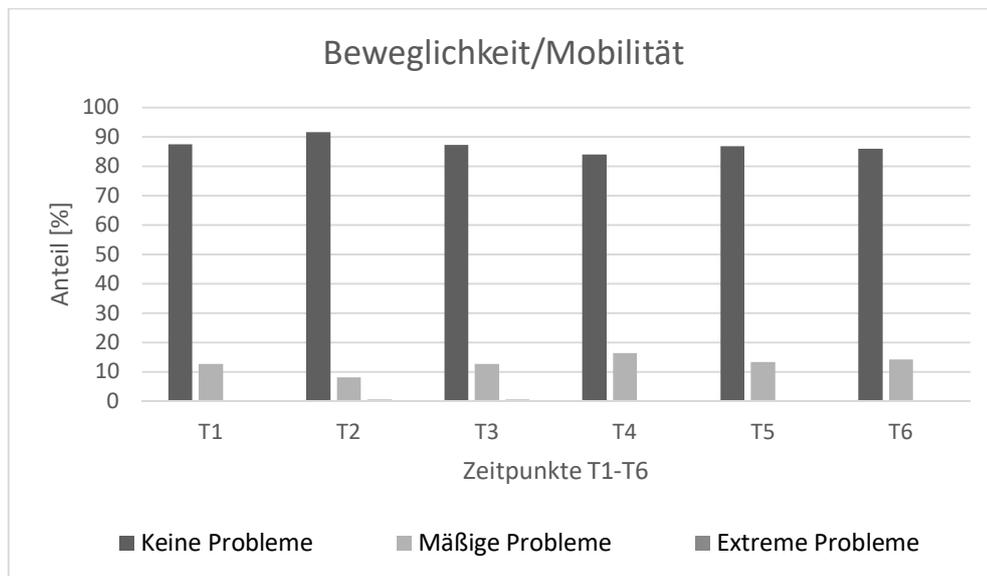


Abb. 6 Darstellung der Ergebnisse der EuroQol-Dimension Beweglichkeit/Mobilität zu den Zeitpunkten T1-T6

Tabelle 10 EuroQol- Dimension Beweglichkeit/Mobilität zu den Zeitpunkten T1-T6

Dimension Beweglichkeit/Mobilität							
		Keine Probleme		Mäßige Probleme		Extreme Probleme	
	Anzahl gesamt	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
T1	239	209	87,5	30	12,6	0	0
T2	199	182	91,5	16	8,0	1	0,5
T3	240	209	87,1	30	12,5	1	0,4
T4	235	197	83,8	38	16,2	0	0
T5	181	157	86,7	24	13,3	0	0
T6	185	159	86,0	26	14,1	0	0
Mittelwert			87,1		12,8		0,2

3.1.3.2 Dimension Selbstversorgung

Die Selbstversorgung innerhalb des Patientenkollektivs ist am wenigsten beeinträchtigt während des Beobachtungsverlaufs. Zu allen gemessenen Zeitpunkten geben über 95 % der Patienten an keine Probleme zu haben. In Betrachtung der Abb. 7 und Tab. 11 fällt hinzukommend auf, dass die Werte im zeitlichen Verlauf nur gering schwanken (Wertebereich keine Probleme 2,1 %). Die geringste Beeinträchtigung liegt zum Zeitpunkt T1, vor der RIT, und die größte Beeinträchtigung zum Zeitpunkt T5, nach erfolgter RIC, vor (Patienten mit keinen Problemen: T1 = 98,3 %; T5 = 96,2 %).

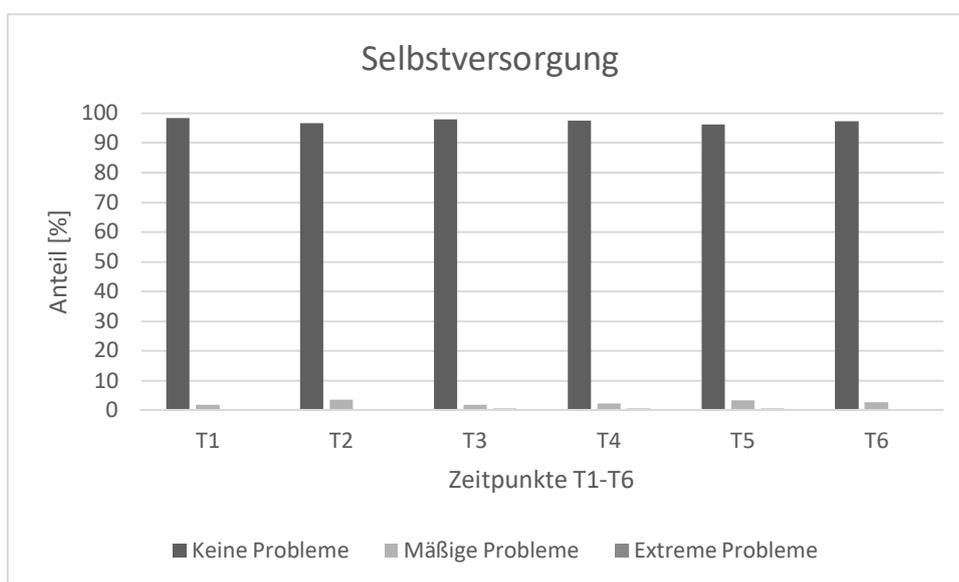


Abb. 7 Darstellung der Ergebnisse der EuroQoI-Dimension Selbstversorgung zu den Zeitpunkten T1-T6

Tabelle 11 EuroQoI- Dimension Selbstversorgung zu den Zeitpunkten T1-T6

Dimension Selbstversorgung							
		Keine Probleme		Mäßige Probleme		Extreme Probleme	
	Anzahl gesamt	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
T1	239	235	98,3	4	1,7	0	0
T2	200	193	96,5	7	3,5	0	0
T3	240	235	97,9	4	1,7	1	0,4
T4	235	229	97,5	5	2,1	1	0,4
T5	182	175	96,2	6	3,3	1	0,6
T6	185	180	97,3	5	2,7	0	0
Mittelwert			97,3		2,5		0,2

3.1.3.3 Dimension alltägliche Tätigkeiten

Im Durchschnitt geben 72,8 % (Tab. 12, Abb. 8) der Patienten an keine Probleme hinsichtlich der alltäglichen Tätigkeiten zu haben. Der Anteil der Patienten, die angeben, keine Probleme zu haben, hat zum Zeitpunkt T1 vor RIT sein Minimum und zum Zeitpunkt T6 zur zweiten ambulanten Kontrolle sein Maximum (Patienten mit keinen Problemen: T1 = 63,2 %; T6 = 78,9 %). Der Unterschied zwischen den Anteilen von Patienten mit keinen Problemen zwischen T1 und T6 ist hierbei im Vergleich zu der anderen Dimensionen am stärksten ausgeprägt (Differenz: 15,7 %).

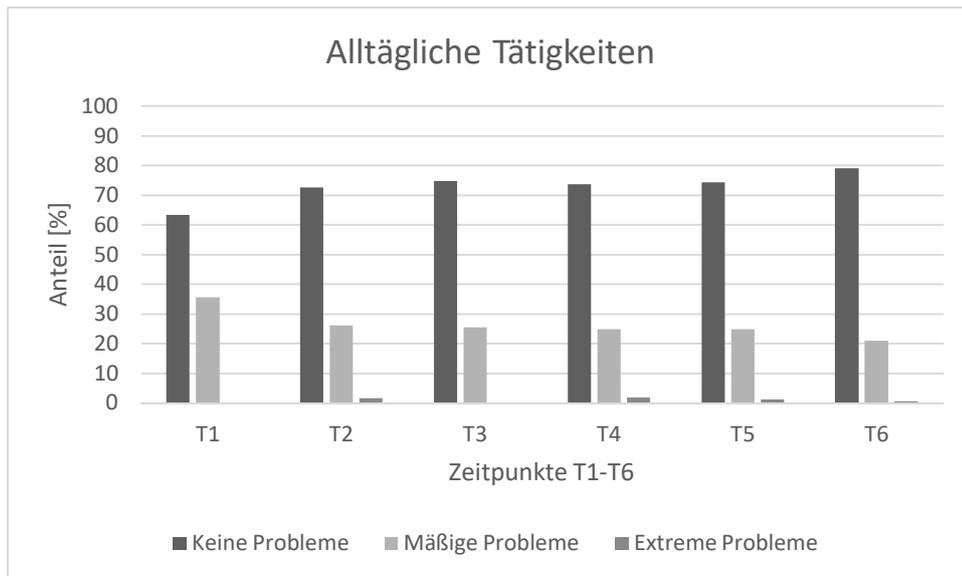


Abb. 8 EuroQol- Dimension alltägliche Tätigkeiten zu den Zeitpunkten T1-T6

Tabelle 12 EuroQol- Dimension alltägliche Tätigkeiten zu den Zeitpunkten T1-T6

Dimension 3 Alltägliche Tätigkeiten							
		Keine Probleme		Mäßige Probleme		Extreme Probleme	
	Anzahl gesamt	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
T1	239	151	63,2	85	35,6	3	0,0
T2	200	145	72,5	52	26,0	3	1,5
T3	240	179	74,6	61	25,4	0	0,0
T4	235	173	73,6	58	24,7	4	1,7
T5	182	135	74,2	45	24,7	2	1,1
T6	185	146	78,9	38	20,9	1	0,6
Mittelwert			72,8		26,2		0,8

3.1.3.4 Dimension Schmerzen/Beschwerden

Die größte Beeinträchtigung geben die Patienten hinsichtlich ihrer Schmerzen an. Im Durchschnitt gaben 39,5 % der Patienten an, mäßige Probleme mit Schmerzen/Beschwerden zu haben. Besonders stark beeinträchtigt ist die Lebensqualität durch Schmerzen/Beschwerden zum Zeitpunkt T1, vor der RIT. Nur 54,0 % der Patienten geben an, keine Probleme zu haben (Tab. 13, Abb.9). Während des Studienverlaufs nimmt die Beeinträchtigung zu nehmend ab, sodass zum Zeitpunkt des zweiten ambulanten Kontrolltermins T6 der Anteil der Patienten mit keinen Problemen um 7,1 % gestiegen ist (Patienten mit keinen Problemen: T6 = 61,1 %).

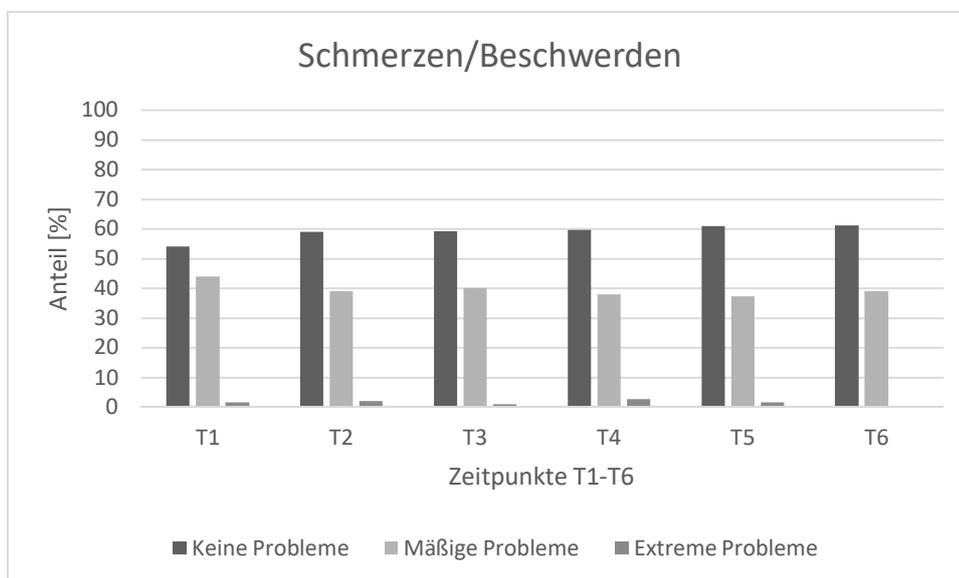


Abb. 9 Darstellung der Ergebnisse der EuroQol- Dimension Schmerzen/Beschwerden zu den Zeitpunkten T1-T6

Tabelle 13 EuroQol-Dimension Schmerzen/Beschwerden zu den Zeitpunkten T1-T6

Schmerzen / Beschwerden							
		Keine Probleme		Mäßige Probleme		Extreme Probleme	
	Anzahl gesamt	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
T1	239	130	54,4	105	43,9	4	1,7
T2	200	118	59,0	78	39,0	4	2,0
T3	240	142	59,2	96	40,0	2	0,8
T4	235	140	59,6	89	37,9	6	2,6
T5	182	111	61,0	68	37,4	3	1,7
T6	185	113	61,1	72	38,9	0	0
Mittelwert			59,0		39,5		1,5

3.1.3.5 Dimension Angst/Niedergeschlagenheit

Wie bei der Dimension Schmerzen/Beschwerden geben viele Patienten an, durch Angst/Niedergeschlagenheit in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt zu sein. So gibt im Durchschnitt jeder vierte Patient an, mäßige Probleme bezüglich Angst/Niedergeschlagenheit zu haben. Der kleinste Anteil der Patienten mit keinen Problemen liegt zu Beginn der Therapie zum Zeitpunkt T1 und der größte Anteil zum Ende der Therapie (Patienten mit keinen Problemen: T1: 65,7 %; T5:75,8 %; T6: 75,7 %, Abb. 10, Tab. 14).

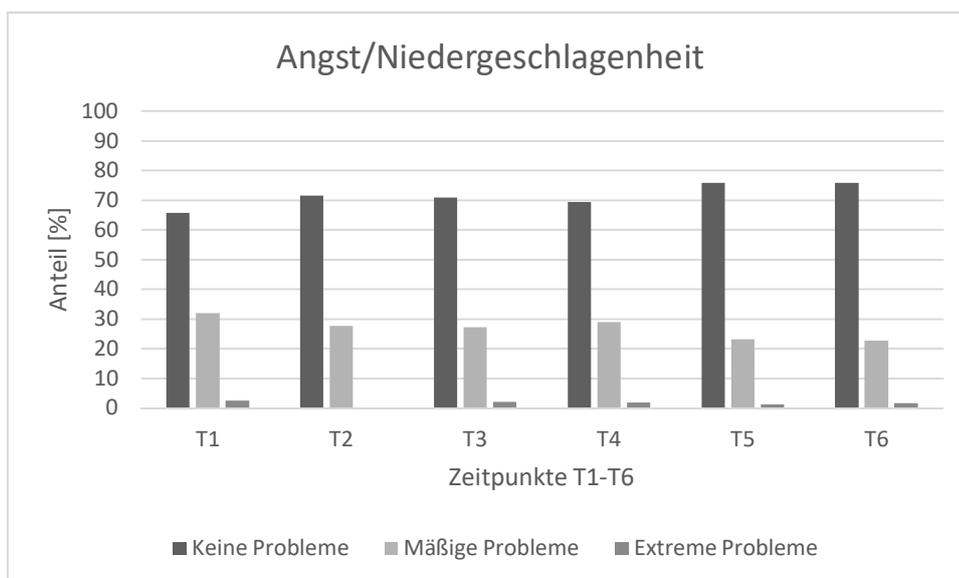


Abb. 10 Darstellung der Ergebnisse der EuroQoI- Dimension Angst/Niedergeschlagenheit zu den Zeitpunkten T1-T6

Tabelle 14 EuroQoI-Dimension Angst/Niedergeschlagenheit zu den Zeitpunkten T1-T6

Dimension Angst/Niedergeschlagenheit							
		Keine Probleme		Mäßige Probleme		Extreme Probleme	
	Anzahl gesamt	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
T1	239	157	65,7	76	31,8	6	2,5
T2	200	143	71,5	55	27,5	2	0,1
T3	240	170	70,8	65	27,1	5	2,1
T4	235	163	69,4	68	28,9	4	1,7
T5	182	138	75,8	42	23,1	2	1,1
T6	185	140	75,7	42	22,7	3	1,6
Mittelwert			71,5		26,9		1,5

3.1.4 EQ-VAS

In der visuellen Analogskala (EQ-VAS) werden Werte von 0 bis 100 erfasst, wobei 100 den besten denkbaren Gesundheitszustand repräsentiert. Der Median beim ersten ge-

messenen Zeitpunkt vor der RIT (T1), liegt bei 72 und stellt damit den niedrigsten subjektiv wahrgenommenen Zustand des Patientenkollektivs innerhalb des Beobachtungszeitraum dar. Beim zweiten Zeitpunkt nach erfolgter RIT (T2), beim ersten ambulanten Kontrolltermin (T3), sowie nach erfolgter RIC (T5) liegt der Median der EQVAS Werte bei 80. Der höchste wahrgenommene subjektive Gesundheitszustand im Patientenkollektiv wurde zum Zeitpunkt T6 im euthyreoten Zustand zum zweiten Kontrolltermin dokumentiert (Median: T6 = 85).

Die Streuung ist zu allen Zeitpunkten annähernd gleich groß. Die geringste Streuung findet sich zu den Zeitpunkten T3, T5 und T6 (Quartilabstand 20) und T2 (Quartilabstand 21). Die höchste Streuung liegt zum Zeitpunkt T1 (Quartilabstand 24) vor. Die Ergebnisse sind in Abb. 11 dargestellt.

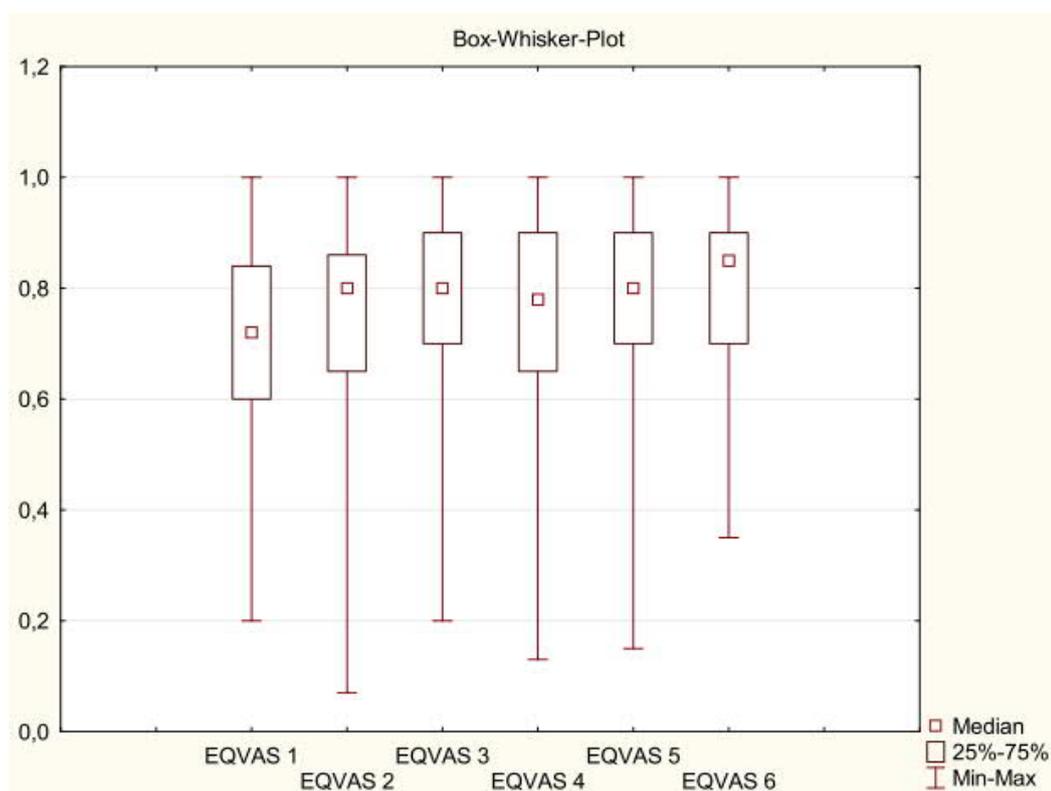


Abb. 11 Boxplot Darstellung der Ergebnisse der visuellen Analogskala (EQ-VAS) zu den gemessenen Zeitpunkten T1-T6

3.2 Signifikanzprüfung

3.2.1 Schilddrüsenparameter

Wie die Tabellen 13-16 zeigen, sind die Schilddrüsenparameter innerhalb des Patientenkollektivs während des Studienverlaufs hochsignifikant unterschiedlich ($p < 0,01$), Lediglich die fT3 und fT4 Werte der beiden ambulanten Kontrollterminen (T3, T6) unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 15 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, TSH Werte zu den Zeitpunkten T1-T6

	T1/2	T3	T4/T5	T6
T1/T2		0,000	0,000	0,000
T3	0,000		0,000	0,026
T4/5	0,000	0,000		0,000
T6	0,000	0,0263	0,000	

Tabelle 16 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, fT3 Werte zu den Zeitpunkten T1-T6

	T1/2	T3	T4/5	T6
T1/2		0,000	0,000	0,000
T3	0,000		0,000	0,341
T4/5	0,000	0,000		0,000
T6	0,000	0,341	0,000	

Tabelle 17 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, fT4-Werte zu den Zeitpunkten T1-T6

	T1/2	T3	T4/5	T6
T1/2		0,000	0,000	0,000
T3	0,000		0,000	0,347
T4/5	0,000	0,000		0,000
T6	0,000	0,347	0,000	

3.2.2 GHQ-12

Wie aus der Tabelle 13 ersichtlich wird, unterscheiden sich die GHQ-12 Summenwerte unter hypothyreoten Bedingungen von den GHQ-12 Summenwerten der ambulanten Kontrolltermine. Dementsprechend liegt sowohl der GHQ-12 Summenwert zum Zeitpunkt des ersten ambulanten Kontrolltermins (T1), als auch der Summenwert zum Zeitpunkt des zweiten ambulanten Kontrolltermins (T6 = 10,5) signifikant unterhalb der Mediane zu den Zeitpunkten in stationärer Behandlung (T1,2,4 = 13, T5 = 12). Zwischen den Messpunkten in der Hypothyreose gibt es keine signifikanten Unterschiede. Darüber hinaus unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant die Werte in Euthyreose (T1, T6).

Tabelle 18 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, GHQ-12 zu den Zeitpunkten T1-T6

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
T1		0,674	0,000	0,834	0,904	0,000
T2	0,674		0,000	0,975	0,639	0,000
T3	0,000	0,000		0,000	0,000	0,989
T4	0,824	0,975	0,000		0,791	0,000
T5	0,904	0,639	0,000	0,791		0,000
T6	0,000	0,000	0,989	0,000	0,000	

3.2.3 EQ-5D-3L

In Abb. 12 ist der Anteil an Patienten mit keinen Problemen über zu den Zeitpunkten T1-T6 im zeitlichen Verlauf dargestellt. Da der EQ-5D Fragebogen ordinal skaliert ist, eignet er sich vor allem für die Betrachtung des gesamten Verlaufs und weniger für den direkten Vergleich zweier Zeitpunkte. In der Signifikanzprüfung mittels eines Friedman ANOVA ergab sich eine signifikante Veränderung über die Zeitpunkte T1 bis T6 für die Dimension alltägliche Tätigkeiten und die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit (alltägliche Tätigkeiten $p = 0,000$; Angst/Niedergeschlagenheit $p = 0,043$). Bei den Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung und Schmerzen/Beschwerden lagen die p -Werte oberhalb des Cut-offs von $p < 0,05$ (Beweglichkeit/Mobilität $p = 0,090$; Selbstversorgung $p = 0,90$; Schmerzen/Beschwerden $p = 0,493$). Bei der Dimension alltägliche Tätigkeiten ist mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ die Veränderung des Verlaufs signifikant. Die Beeinträchtigung bezüglich alltägliche Tätigkeiten nimmt somit signifikant im Verlauf ab (Anteil der Patienten mit keinen Problemen alltägliche Tätigkeiten: T1 = 63,2 %; T6 = 78,9 %). Die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit zeigt ebenfalls einen signifikanten Verlauf und der Anteil der Patienten, die keine Problemen hinsichtlich Angst/Niedergeschlagenheit angeben, nimmt im Studienverlauf zu (Anteil der Patienten mit keinen Problemen Angst/Niedergeschlagenheit: T1 = 65,7 %; T6 = 75,7 %).

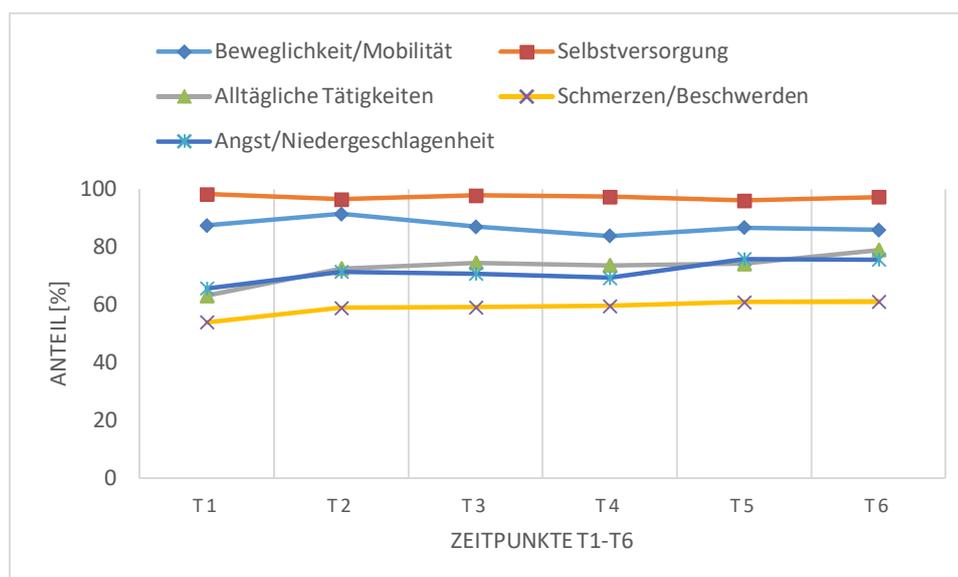


Abb. 12 Anteil der Patienten mit keinen Problemen in den Dimensionen des EQ-5D-3L zu den Zeitpunkten T1-T6

3.2.4 EQ-VAS

Die Mediane und die Quartile zeigen, dass der aktuelle Gesundheitszustand zu Ende der Therapie als besser wahrgenommen wird als zu Beginn. So liegt der Median zum Zeitpunkt T6 (85) signifikant oberhalb der Mediane zu den Zeitpunkten T1-T5. Passend dazu liegt der Median zum Zeitpunkt T1 (Median 73) statistisch signifikant unterhalb der Mediane zu den Zeitpunkten T2, T3, T5, T6. Während der Hypothyreose liegt der Wert von T1 signifikant unterhalb von T2 und T5, sowie T4 signifikant unterhalb von T5.

Tabelle 19 Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben, EQ-VAS zu den Zeitpunkten T1-T6

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
T1		0,000	0,000	0,064	0,000	0,000
T2	0,000		0,001	0,067	0,075	0,000
T3	0,000	0,001		0,000	0,331	0,006
T4	0,064	0,067	0,000		0,000	0,000
T5	0,005	0,071	0,331	0,000		0,000
T6	0,000	0,000	0,006	0,000	0,000	

3.3 Kanonische Korrelationsanalyse

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der aktuellen Lebensqualität, gemessen mittels des EQ-5D, EQ-VAS und GHQ-12, zu untersuchen wurden Korrelationsanalysen mit den verschiedenen Fragebögen zur Lebensqualität, sowie der Schilddrüsenparameter fT3, fT4 und TSH durchgeführt. Als weitere Variablen wurden hinzukommend noch „Tage nach Erstdiagnose“ (ED) und das Patientenalter in die Korrelationsanalyse integriert.

Bei der Kanonischen Korrelationsanalyse handelt es sich um eine multivariate Untersuchung, mittels derer sich multivariate Zusammenhänge von 2 Variablengruppen er-

rechnen lassen. Die Variablen werden aufgeteilt in Prädiktorvariablen und in Kriteriumsvariablen. In dieser Analyse wird die Gruppe der Prädiktorvariablen von den Schilddrüsenwerten (fT3, fT4, TSH), dem Alter und den Tagen nach ED gebildet. Die Kriteriumsvariablen bilden die Fragebögen zur Lebensqualität (GHQ-12, EQ-5D, EQ-VAS), wobei beim EQ-5D die Dimensionen einzeln betrachtet werden. Ziel der kanonischen Korrelationsanalyse ist es zu ermitteln, welche Prädiktorvariablen und Kriteriumsvariablen eine maximale Kovarianz haben.

3.3.1 Berechnung der kanonischen Korrelationen

Im ersten Schritt werden die Prädiktorvariablen und die Kriteriumsvariablen getrennt faktorisiert. Um die Beziehung der beiden Variablenkomplexe zu erfassen, werden aus den Faktoren der Prädiktorvariablen und den Kriteriumsvariablen Faktorenpaare gebildet, deren Korrelation (= Kanonische Korrelation) maximal ist. Dabei ergaben sich 3 Faktorenpaare mit Signifikanzniveau. Im Folgenden werden die Faktorenpaare verkürzt nur noch mit Faktoren beschrieben. Für Faktor1 ergab sich eine Korrelation von $KR = 0,299$ ($p < 0,01$). Faktor2 zeigte eine Korrelation von $KR = 0,198$ ($p < 0,01$) und Faktor3 zeigte eine Korrelation von $KR = 0,163$ ($p < 0,01$).

Im zweiten Schritt wurden die standardisierten kanonischen Koeffizienten für die Kriteriumsvariablen und die Prädiktorvariablen errechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 und Tabelle 21 dargestellt. Die Variablen mit dem höchsten Einfluss sind grau unterlegt.

Tabelle 20 standardisierten kanonische Koeffizienten (x) für die Prädiktorvariablen

	Alter	Tage nach ED	TSH	fT4	fT3
Faktor1	0,563	0,254	-0,717	0,811	0,575
Faktor2	0,756	-0,476	0,417	-0,459	-0,157
Faktor3	-0,214	-0,754	-0,221	0,284	-0,202

Tabelle 21 Standardisierte Koeffizienten (y) für die Kriteriumsvariablen

	GHQ-12	EQ-5D1	EQ-5D2	EQ-5D3	EQ-5D4	EQ-5D5	EQ-VAS
Faktor1	-0,733	0,172	0,035	-0,440	0,081	-0,118	0,401
Faktor2	0,151	0,343	-0,001	0,224	0,508	0,190	-0,825
Faktor3	-0,205	-0,400	-0,102	0,303	-0,219	0,401	-0,050

EQ-5D1: Mobilität/Beweglichkeit; EQ-5D2: Selbstversorgung, EQ-5D3: alltägliche Tätigkeiten, EQ-5D4: Schmerzen/Beschwerden, EQ-5D5: Angst/Niedergeschlagenheit

Die erste Kanonische Korrelation Faktor1 (Abb. 13) der beiden Variablengruppen bildet sich durch die Prädiktorvariablen der Schilddrüsenparameter TSH ($x = -0,717$), fT4 ($x = 0,811$) und fT3 ($x = 0,575$) und Alter ($x = 0,563$). Bei den Kriteriumsvariablen bilden der GHQ-12 ($y = -0,733$), EQ-5D3 ($y = -0,441$) und EQ-VAS ($y = 0,401$) die erste Kanonische Korrelation. Die kanonische Analyse zeigt somit mit einem Signifikanzniveau $p < 0,01$, dass die Schilddrüsenwerte (fT3, fT4 und TSH) und das Alter des Patienten mit dem GHQ-12, EQ-5D3 (alltägliche Tätigkeiten) und dem EQ-VAS korrelieren. Der TSH-Wert korreliert dabei positiv mit den GHQ-12, EQ-5D3 und negativ mit dem EQ-VAS. Das Alter, fT3 und fT4 korrelieren positiv mit dem EQ-VAS und negativ mit GHQ-12 und EQ5-D3. Eine hypothyreote Stoffwechsellage (hohes TSH und niedriges fT3/fT4) führt somit zu einer Erhöhung des GHQ-12, zu vermehrten Problemen hinsichtlich der alltäglichen Tätigkeiten, und zu einer Verschlechterung des subjektiv wahrgenommen allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-VAS). In Zusammenspiel mit einer hypothyreoten Stoffwechsellage führt hierbei ein hohes Alter zu niedrigeren GHQ-12 Summenwerten, zu weniger Problemen bei alltäglichen Tätigkeiten (EQ-5D3) und zu einer verbesserten Wahrnehmung des allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-VAS).

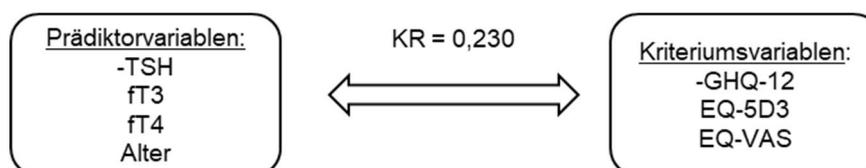


Abb. 13 Erste Kanonische Korrelation, EQ-5D3 = Alltägliche Tätigkeiten; EQ-VAS = visuelle Analogskala, GHQ-12 = General Healthquestionnaire, KR = kanonische Korrelation

Die zweite Kanonische Korrelation Faktor2 (Abb.14) wurde auf der Prädiktoreseite durch das Alter ($x = 0,756$) bestimmt und auf Seiten der Kriteriumsvariablen durch EQ5-D4 ($y = 0,508$) und EQ-VAS ($y = -0,825$). Das Alter korreliert mit dem EQ-5D4 („Schmerzen und körperliche Beschwerden“) und EQ-VAS ($p < 0,01$). Dabei ist der Korrelationsquotient zwischen Alter und EQ-5D4 positiv und zwischen Alter und EQ-VAS negativ. Der zweite Faktor zeigt somit, dass das ein hohes Alter, ohne des Zusammenspiels mit den Schilddrüsenparametern, zu mehr Problemen bezüglich Schmerzen/Beschwerden führt und zu einer Erniedrigung des wahrgenommen allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-VAS). Das heißt die einzeln betrachtete Auswirkung des Alters auf den EQ-VAS ist gegenläufig zu den Auswirkungen des Alters im Zusammenhang mit einer Hypothyreose (Faktor1).

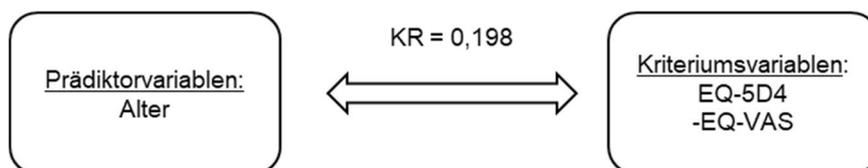


Abb. 14 Zweite Kanonische Korrelation, EQ-5D4 = Schmerzen/Beschwerden, EQ-VAS = visuelle Analogskala, KR = kanonische Korrelation

Die dritte Kanonische Korrelation Faktor3 (Abb.15) wird durch die Prädiktorvariable Tage nach ED ($x = -0,753$) und durch die Kriteriumsvariable EQ-5D5 („Angst und Niedergeschlagenheit“) erfasst. Mit zunehmenden Tagen nach ED nimmt die Angst und Niedergeschlagenheit ab.

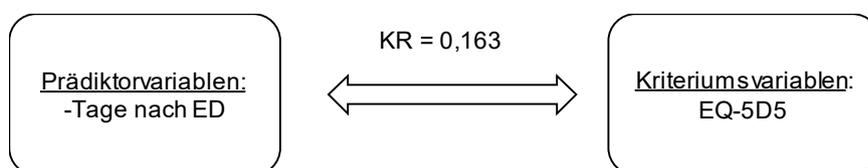


Abb. 15 Dritte kanonische Korrelation, EQ-5D5 = Angst/Niedergeschlagenheit, Tage nach ED = Tage nach Erstdiagnose, KR = Kanonische Korrelation

3.3.2 Varianzaufklärung

Die extrahierte Varianz zeigt, wie viel Prozent der Gesamtvarianz der Kriteriumsvariablen/Prädiktorvariablen durch den Faktor abgebildet werden. Die Redundanz ist ein Maß für die Vorhersagbarkeit der Varianz durch die Kriteriumsvariablen/Prädiktorvariablen und wird unter Berücksichtigung der jeweiligen kanonischen Korrelation errechnet.

Hinsichtlich der Kriteriumsvariablen (Tab. 22) deckt Faktor1 13,47 % der Gesamtvarianz, wobei 1,2 % redundant sind. Das heißt 1,2 % der Kriteriumsvarianz lassen sich durch den (Prädiktor-)Faktor1 vorhersagen. Faktor2 deckt 16,65 % der Gesamtvarianz ab, wobei 0,66 % redundant sind. Faktor 3 deckt 7,36 % der Gesamtvarianz und die Redundanz beträgt 0,20 %. Insgesamt wurde somit 37,48 % der Gesamtvarianz durch die kanonische Korrelation erklärt. Redundant sind dabei 2,06 %.

Auf der Prädiktoreenseite (Tab. 23) macht der Faktor1 37,67 % der Gesamtvarianz, wobei 3,37 % redundant sind. Das heißt 3,37 % der Prädiktorvarianz lassen sich durch den (Kriteriums-)Faktor1 vorhersagen. Faktor2 deckt 24,15 % der Gesamtvarianz mit einem redundanten Anteil von 0,95 %. Faktor3 deckt 15,68 % der Gesamtvarianz, wobei 0,42 redundant sind. In der Summe ergibt dies 77,5 % der Gesamtvarianz mit einer Gesamtredundanz von 4,74 %.

Tabelle 22 Extrahierte Varianz und Redundanz der Kriteriumsvariablen

	Varianz extrahiert	Redundanz
Faktor1	13,47 %	1,2 %
Faktor2	16,65 %	0,66 %
Faktor3	7,36 %	0,20 %

Tabelle 23 Extrahierte Varianz und Redundanz der Prädiktorvariablen

	Varianz extrahiert	Redundanz
Faktor1	37,67 %	3,37 %
Faktor2	24,15 %	0,95 %
Faktor3	15,68%	0,42 %

3.4 Vergleich mit der deutschen Normalbevölkerung

Im Rahmen einer Studie König et al. (61) wurde der Gesundheitszustand der deutschen Bevölkerung mittels des EQ-5D und EQ-VAS gemessen. Insgesamt wurden 3552 deutsche Bürger befragt, wovon 53,3 % weiblich waren. Durchschnittsalter 48,1 Jahre (Standardabweichung 16,4 Jahre).

3.4.1 EQ-5D

Die Ergebnisse des EQ-5D sind in Tabelle 24 und in der Abb. 16 dargestellt. Die meisten Probleme der deutschen Normalbevölkerung betreffen die Dimension Schmerzen/Beschwerden. 26,1 % der Befragten geben an „mäßige Probleme“ zu haben und 1,5 % geben darüber hinaus an „extreme Probleme“ mit Schmerzen/Beschwerden zu haben. Am zweithäufigsten treten Probleme hinsichtlich der Beweglichkeit/Mobilität auf. Hier geben 16,6 % an „mäßige oder extreme Probleme“ zu haben. Am geringsten beeinträchtigt ist die deutsche Bevölkerung in der Selbstversorgung. Lediglich 2,8 % der Befragten geben an mäßige oder extreme Probleme zu haben.

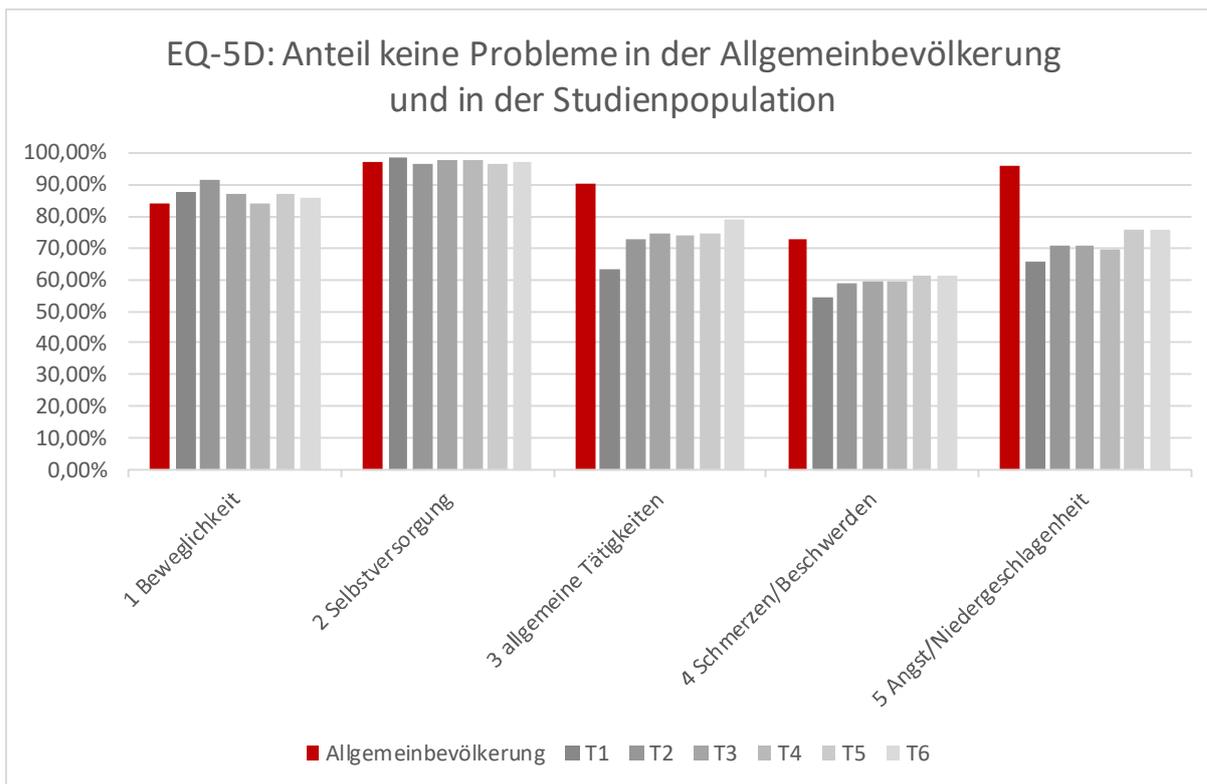


Abb. 16 EQ-5D Anteil der Befragten mit keinen Problemen in den Dimensionen 1-5

Tabelle 24 EQ-5D der deutschen Bevölkerung und der Studienpopulation (König et al. (61))

	Keine Probleme	Mäßige Probleme	Extreme Probleme	Studienpopulation keine Probleme
Deutsche Allgemeinbevölkerung Anzahl gesamt: 3552				N = 248
	Anteil (%)	Anteil (%)	Anteil (%)	Anteil (%)
Beweglichkeit/Mobilität	84,07	15,71	0,23	83,8 – 91,5*
Selbstversorgung	97,18	2,45	0,37	96,2 – 98,3*
alltägliche Tätigkeiten	90,15	9,32	0,53	63,2 – 78,9*
Schmerzen/Beschwerden	72,38	26,13	1,49	54,4 – 61,1*
Angst/Niedergeschlagenheit	95,72	3,94	0,38	65,7 – 75,8*

*Bereiche der Anteile mit keinen Problemen zu den Zeitpunkten T1-T6 in der Studienpopulation

3.4.1.1 Signifikanzprüfung des EQ-5D im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung

Die EQ-5D Scores des Patientenkollektivs unterscheiden sich hinsichtlich der Beweglichkeit/Mobilität lediglich zum Zeitpunkt T2 signifikant von den EQ-5D Score der deutschen Normalbevölkerung. Zum Zeitpunkt nach der ablativen RIT (T2) geben 91,5 % der Patienten an keine Probleme hinsichtlich Beweglichkeit/Mobilität zu haben. In der deutschen Normalbevölkerung gaben 84,1 % an keine Probleme hinsichtlich Mobilität zu haben. Zu den weiteren Zeitpunkten T1, T3, T5, T6 lag der Anteil der Patienten mit keinen Problemen zwischen 83,8 % und 87,4 %. Die Dimension Selbstversorgung zeigt im Studienverlauf keinen signifikanten Unterschied zur deutschen Normalbevölkerung vor. In der deutschen Normalbevölkerung geben 97,2 % der Befragten an, keine Probleme zu haben. Im Patienten variieren die Werte im Studienverlauf von 96,2 % bis 98,3 %. Zu allen gemessenen Zeitpunkten T1-T6 lassen sich signifikante Unterschiede bezüglich der Probleme mit alltäglichen Tätigkeiten im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung berechnen. In der deutschen Normalbevölkerung geben 90,2 % der Befragten an, keine Probleme mit alltäglichen Tätigkeiten zu haben. In der Studienpopulation ist zu Beginn (T1) die Beeinträchtigung hinsichtlich alltäglicher Tätigkeiten am größten (Anteil mit keinen Problemen 63,2 %) und zum Studienende am geringsten (Anteil mit keinen Problemen 78,9 %). In der Befragung der deutschen Normalbevölkerung geben 72,4 % der Teilnehmer an keine Probleme mit Schmerzen/Beschwerden zu haben. Im Patientenkollektiv liegt hierbei der Anteil mit keinen Problemen hinsichtlich Schmerzen/Beschwerden zu allen Zeitpunkten (T1 - T6) signifikant unterhalb der deutschen Normalbevölkerung (Anteil mit keinen Problemen 54,5 % - 61,1 %). Der größte Anteil mit keinen Problemen wurden zu Zeitpunkt T6 (61,1 %) beobachtet und liegt 11,3 % unterhalb des Anteils der deutschen Normalbevölkerung. Die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit liegt zu allen erhobenen Zeitpunkten signifikant unterhalb der Angaben in der deutschen Normalbevölkerung. In der deutschen Normalbevölkerung geben 95,7 % der Befragten an keine Probleme hinsichtlich Angst/Niedergeschlagenheit zu haben. Innerhalb der Studienpopulation variieren der Anteil von Patienten ohne Probleme mit Angst/Niedergeschlagenheit von 65,7 % bis 75,8 %. Die größte Differenz zur deutschen Normalbevölkerung liegt zum Zeitpunkt T1 (65,7 %) vor der ablativen RIT und die geringste Differenz zu den Zeitpunkten T5 (75,8 %) und T6 (75,7 %) vor.

Tabelle 25 Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest: EQ-5D der deutschen Normalbevölkerung mit dem Patientenkollektiv zu den Zeitpunkten T1-T6

		EQ-5D zu den Zeitpunkten					
	Deutsche Allgemeinbevölkerung	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Beweglichkeit/Mobilität		0,30	0,009	0,33	0,75	0,53	0,66
Selbstversorgung		0,47	0,44	0,73	0,93	0,70	0,70
Alltägliche Tätigkeiten		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Schmerzen/Beschwerden		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Angst/Niedergeschlagenheit		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

3.4.2 EQ-VAS

In der deutschen Normalpopulation wurde ein Median 80 erhoben. Die errechnete Standardabweichung beträgt 18 und der Mittelwert 77,4. Die Spannweite geht von 0-100.

3.4.2.1 Signifikanzprüfung des EQ-VAS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung

Der EQ-VAS des Patientenkollektivs liegt zum Zeitpunkt T1 (Median: 72) signifikant unterhalb dem der deutschen Normalbevölkerung (Median: 80). Weiterhin grenzwertig signifikant unterschiedlich ist der EQ-VAS zum Zeitpunkt T3 (Median 80 Mittelwert: 74) im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (Median 80 Mittelwert: 77), wobei die erhobenen Werte nur eine geringe Differenz aufweisen. Zum Zeitpunkt T6 liegen die EQ-VAS Werte des Patientenkollektivs (Median: 85, Mittelwert 80) signifikant oberhalb dem der deutschen Normalbevölkerung (Median: 80; Mittelwert 77).

Tabelle 26 EQ-VAS Einstichprobenvergleich mit deutschen Normalbevölkerung mit dem Patientenkollektiv zu den Zeitpunkten T1-T6

	EQ-VAS zu den Zeitpunkten					
	T1	T2	T3	T4	T5	T6
EQ-VAS Deutschland	0,000	0,448	0,040	0,163	0,108	0,000

4 Diskussion

Die Lebensqualität hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung in der Medizin gewonnen. Mehr und mehr wird die Lebensqualität als zusätzlicher Parameter betrachtet, um eine Therapie hinsichtlich ihres Nutzens zu beurteilen. Dabei fungiert die Lebensqualität als Ergänzung zum klinischen Outcome. Ziel unserer Studie ist die Differenzierung der Lebensqualitätseinschränkung durch die induzierte Hypothyreose zur Vorbereitung auf eine ablative RIT beziehungsweise RIC von der Lebensqualitáteinschränkung durch die Krebsdiagnose. Hierfür wurden insgesamt 248 Patienten in die Studie eingeschlossen, die in ihrem Therapie- und Nachsorgeverlauf zu 6 vorgegebenen Zeitpunkten (T1-T6) Fragebögen zur Lebensqualitätsmessung (GHQ-12, EQ5D-3L und den EQ-VAS) ausfüllten. Während des stationären Aufenthaltes zur ersten ablativen RIT, vor RIT (T1) und nach RIT (T2), und während des zweiten stationären Aufenthaltes zur RIC, vor RIC (T4) und nach RIC (T5), sind die Patienten in einer induzierten Hypothyreose. Zum Zeitpunkt der ersten und zweiten ambulanten Kontrolle (T3, T6) befinden sich die Patienten durch die LT4 Ersatztherapie in Euthyreose beziehungsweise in einer leichten Hyperthyreose.

Eine Krebserkrankung wie das DTC gilt als chronische Erkrankung und Patienten zeigen im Vergleich zu Patienten ohne chronische Erkrankung eine verminderte Lebensqualität (62). In vielen Studien konnte bis jetzt gezeigt werden, dass die DTC Patienten insbesondere während der induzierten Hypothyreose zur Vorbereitung auf die RIT/RIC in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind (63, 64). Hierfür wurden in vorherigen Studien bereits die Lebensqualität von Patienten mit induzierter Hypothyreose und Patienten unter Gabe von rTSH untersucht (65). Diese Studie erweitert die Fragestellung und versucht dabei dem Einfluss der Diagnose Schilddrüsen-Ca von dem Einfluss der Hypothyreose auf die Lebensqualität des Patienten zu differenzieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass DTC Patienten mehr in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind, als die deutsche Normalbevölkerung. Insgesamt zeigen die Patienten zum Ende des Studienverlaufs eine als besser wahrgenommene Lebensqualität als zu Beginn des Studienverlaufs kurz nach Diagnosestellung, Operation und unmittelbar vor der Radioiodablation. Zum Einem bestätigt diese Arbeit den Einfluss der induzierten Hypothyreose auf die Lebensqualität, so dass mehr depressive Probleme und somit pathologisch erhöhte GHQ-Summenwerte zum Zeitpunkt der induzierten

Hypothyreose auftreten und vermehrt Patienten über Probleme mit alltäglichen Tätigkeiten klagen. Zum anderen beleuchtet diese Arbeit die Auswirkungen der Tumordiagnose auf die Lebensqualität der Patienten. So wird der EQ-VAS, als Maß für den subjektiven aktuellen Gesundheitszustand von der Krebsdiagnose dominiert und nicht von der induzierten Hypothyreose. Die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit wird ebenfalls vornehmlich durch die Tage nach Erstdiagnose beeinflusst, somit mehr von der Tumordiagnose als von der Hypothyreose. Dabei nimmt der Einfluss der Tumordiagnose auf das Empfinden der Patienten im Nachsorgeverlauf ab. Die Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Schmerzen/Beschwerden und Selbstversorgung zeigen sich unabhängig von der Schilddrüsenstoffwechsellage und dem zeitlichen Verlauf.

4.1 Alter und Geschlechterverteilung

Derzeit liegt die Erkrankungsrate bei 8,9 für Frauen und bei 4,1 für Männer pro 100.000 Einwohner in Deutschland (1). Der Altersgipfel liegt für Frauen bei 52 Jahren und für Männern bei 56 Jahren (5). Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs liegt für Frauen bei 49 Jahren und für Männer bei 48 Jahre. Es überwiegt der weibliche Anteil im Patientenkollektiv mit 160 Frauen zu 88 Männern. Dies entspricht den Literaturangaben zur Prävalenz, wobei der weibliche Anteil in der Regel als zwei- bis viermal so groß wie der männliche Anteil angegeben wird (2).

4.2 Diskussion der Ergebnisse zur Lebensqualität der Patienten

Studien belegen, dass eine hypothyreote Stoffwechsellage mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen (57, 66). Eine Schilddrüsenunterfunktion wirkt sich langfristig auf multiple Organe und den menschlichen Metabolismus aus. Es beeinflusst den Lipidstoffwechsel, neuropsychogene Erkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen und erhöht das Risiko für Atherosklerose (21). Psychisch tritt vermehrt Angst und Niedergeschlagenheit auf (57, 67). Generell sind die Symptome bei einer euthyreoten Stoffwechsellage reversibel. Von der chronischen beziehungsweise langfristigen Hypothyreose ist die kurzfristige Hypothyreose abzugrenzen, in deren Zustand die Patienten der Studienpopulation während der vierwöchigen Hormonkarenz gelangen. Eine Assoziation zwischen einer langfristigen Hypothyreose und einer klinischen Depression ist in der Literatur ausreichend belegt und tritt bei ca. 50 % der manifesten

Hypothyreosen auf (21). Die Auswirkungen einer langfristigen Hypothyreose lassen sich nicht ohne weiteres auf eine kurzfristige übertragen. So zeigen Studien, dass der Zusammenhang zwischen einer kurzfristigen Hypothyreose und klinischer Depression weniger eindeutig ist (67). Dennoch wirkt sich auch die kurzfristige Hypothyreose vielseitig auf den Metabolismus aus und führt dabei unter anderem zu einer Bradykardie und Leistungsschwäche (39). In einigen Studien konnte bisher gezeigt werden, dass die Lebensqualität insgesamt während einer vierwöchigen Hormonkarenz zur Vorbereitung auf eine RIC/RIT beeinträchtigt ist (63–65, 67). Patienten klagen vor allem über vermehrte Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Wasseransammlungen (64). Insgesamt wurden die Auswirkungen einer kurzfristigen Hypothyreose in der Literatur weniger zahlreich untersucht.

Wie die Therapie und die daraus resultierenden Nebenwirkungen wirkt sich auch die Erstdiagnose einer Krebserkrankung auf die Lebensqualität aus (51, 52, 68, 69). Dieser Einfluss der Tumordiagnose auf die Lebensqualität wurde bis jetzt wenig untersucht, da Vergleichsdaten oder Daten der Patienten vor Diagnosestellung nur selten erfasst werden. Der Einfluss der Erstdiagnose ist, vor allem zu Beginn groß und nimmt im zeitlichen Verlauf ab (51, 52, 68). Eine Studie von Crevenna et al. (70) zeigt, dass Patienten während der DTC Nachsorge in ihrer Lebensqualität innerhalb des ersten Jahres nach Krebsdiagnose signifikant mehr eingeschränkt sind. Darüber hinaus ergab sich in der Studie eine positive Korrelation zwischen der Zeit nach Erstdiagnosestellung und der Lebensqualität. In einer amerikanischen Studie von Reeve et al. (52) wurden mittels des SF-36 Gesundheitsfragebogen Patientendaten vor und nach Tumordiagnose erhoben und neun Krebsarten (Blasen-Ca-, Endometrium-Ca, Melanom, Mamma-Ca, Prostata-Ca, Blasen-Ca, Kolorektales-Ca, Nieren-Ca, Non-Hodgkin-Lymphom, Nicht-kleinzelliges-Bronchial-Ca) weiter analysiert. Die Tumordiagnose führte ebenfalls zu einer reduzierten Lebensqualität und je nach Tumorentität unterschied sich die Beeinträchtigung der körperlichen oder psychischen Gesundheit.

4.2.1 Lebensqualitätsmessung mittels des GHQ-12

Der GHQ-12 ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen zur Erkennung von psychischen Problemen, dabei vor allem Depressivität. Der Fragebogen bezieht sich jeweils auf die letzten Wochen und eignet sich gut, um kurzfristige Änderungen während der Euthyreose und der Hypothyreose zu detektieren. In einer Studie von Larisch et al. (57) wurden 254 Patienten in verschiedenen Schilddrüsenstoffwechsellagen untersucht.

Eine Untersuchungsgruppe umfasst DTC Patienten während ihrer Nachsorge in Hypothyreose, 42 manifest hypothyreot und 10 subklinisch. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass 80 % der hypothyreoten Patienten einen erhöhten GHQ-12 (≥ 12) Summenwert haben. Das Studienergebnis deutet darauf hin, dass eine kurzfristige Hypothyreose, im Vergleich zu anderen Stoffwechsellagen, das Risiko für psychische Probleme, insbesondere depressive Verstimmungen, erhöht. Ein unterschiedliches Risiko für eine depressive Episode konnte zwischen einer Euthyreose und einer Hyperthyreose nicht festgestellt werden. In dieser Arbeit wird ebenfalls gezeigt, dass sich intra-individuell signifikant mehr depressive Probleme im hypothyreoten Status im Vergleich zum nicht-hypothyreoten Status finden lassen. So sind die GHQ-12 Summenwerte der ambulanten Kontrolltermine (T3, T6) signifikant niedriger im Vergleich zu den stationären Aufenthalten in Hypothyreose (T1, T2, T4, T5). Hierbei liegen die GHQ-12 Mediane zu den hypothyreoten Zeitpunkten jeweils im pathologischen Bereich (≥ 12 Punkte: T1-2 = 13; T4 = 13; T5 = 12) und die ambulanten Werte jeweils im Normalbereich (< 12 Punkte: T3 = 11; T6 = 11). Bestätigt wird diese Annahme durch die Ergebnisse der durchgeführten kanonischen Korrelationsanalyse. Diese zeigt ebenfalls, dass eine hypothyreote Stoffwechsellage zu erhöhten GHQ-12 Summenwerten führt. Zwischen den Messpunkten in Hypothyreose (T1, T2, T4, T5), sowie zwischen den Messpunkten in der Euthyreose (T3, T6) errechneten sich keine signifikanten Unterschiede. Das heißt, der GHQ-12 erfasst sensitiv die Besserung der Symptome nach medikamentöser Restitution der induzierten Hypothyreose. Innerhalb der Beobachtungszeit kommt der GHQ-12 unabhängig von den Tagen nach ED zu annähernd gleichen Werten bezüglich der Hypothyreose und in Euthyreose. Der GHQ-12 wird somit vornehmlich durch die Hypothyreose und nicht durch die Tumordiagnose beeinflusst.

4.2.2 Lebensqualitätsmessung mittels des EQ-VAS und EQ-5D-3L

Der EQ-VAS spiegelt mit Hilfe einer visuellen Analogskala von 0-100 den subjektiv wahrgenommen allgemeinen Gesundheitszustand wider. Um zu erkennen, ob sich der Gesundheitszustand wahrnehmbar verbessert hat, ist es wichtig, dass der Fragebogen auch Veränderungen sensitiv erfasst. In der Literatur hat sich hierfür der Begriff „Minimally importance difference“ (MID, geringster klinisch relevanter Unterschied) etabliert. Der MID beschreibt die kleinste Veränderung im jeweiligen Score, der vom Patienten als nützlich wahrgenommen wird oder zur einer Veränderung in der Therapie führen würde (71). Für den EQ-VAS wurden dafür in einer Studie von Pickard et al. (72)

537 Krebspatienten untersucht, die an 11 unterschiedlichen Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium 3, Stadium 4) erkrankt waren. Die Studie ermittelte für den EQ-VAS einen MID von 7 für eine Skala von 0 bis 100. Durchschnittlich lag der EQ-VAS in der genannten Studie bei 68 und der Median bei 70. Bezogen auf die hier vorgestellte Studienpopulation bedeutet es zunächst, dass die Patienten insgesamt ihren Gesundheitszustand besser einschätzen als in der Vergleichsstudie mit Krebspatienten (Median Pickard et al.: 70; Median dieser Studie: 72-85). Ein möglicher Grund hierfür liefert die Tatsache, dass DTC Patienten der vorliegenden Studie im Vergleich zu den meisten Krebspatienten eine gute Prognose (Relative-5-Jahres-Überleben 94,1 %) aufweisen, sowie keine Chemotherapie oder externe Bestrahlung bekommen (1). Innerhalb der Studienpopulation liegen die EQ-VAS Werte während der Hypothyreose signifikant unterhalb der Werte in Euthyreose. Der Minimalwert liegt zu Beginn der Beobachtung bei T1 (Median: 72) und der maximale Wert zum Ende der Beobachtung bei T6 (Median: 85). Der EQ-VAS zum Zeitpunkt der zweiten ambulanten Kontrollen (T6) liegt signifikant oberhalb der Mediane zu den Zeitpunkten T1-T5. Ein signifikanter MID liegt aber nur im Vergleich der Zeitpunkte T1 (Median: 72) und T4 (Median: 78) gegenüber T6 (Median: 85) vor, sowie T1 (Median: 72) gegenüber T2 (Median: 80), T3 (Median: 80), T5 (Median: 80). Die erste Befragung vor der RIT liegt daher klinisch relevant unterhalb der Werte T2, T3, T5, T6. Der Zeitpunkt T4, vor der RIC, liegt nur klinisch relevant unterhalb der zweiten ambulanten Kontrolle (T6). Würde der EQ-VAS vornehmlich durch die Schilddrüsenstoffwechsellage dominiert, wäre zu erwarten gewesen, dass der EQ-VAS vor der RIC (T4) und nach erfolgter RIC (T5) niedriger ist, als zum Zeitpunkt des ersten stationären Aufenthaltes (T1, T2). Denn die Hypothyreose ist während des zweiten stationären Aufenthaltes stärker ausgeprägt (TSH-Werte: T1/2: 72,68 mU/L; T4/5: 92,68 mU/L). Anders als beim GHQ-12 treten beim EQ-VAS sowohl signifikante Unterschiede zwischen den Werten in Euthyreose als auch zwischen den Werten in Hypothyreose auf. Schlussfolgernd ist die Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitszustands von der Krebsdiagnose dominiert, wobei der Einfluss im Therapie- und Nachsorgeverlauf über die Zeit abnimmt.

Da der EQ-VAS den allgemeinen aktuellen Gesundheitszustand erfasst, finden sowohl psychische und physische Änderungen Einfluss. Um Veränderungen innerhalb der visuellen Analogskala besser analysieren zu können, eignet es sich daher die 5 Dimensionen des EQ-5D hinzuzuziehen. Laut des EQ-5D sind die Patienten am meisten durch Schmerzen/Beschwerden beeinträchtigt. Dabei nimmt die Beeinträchtigung

durch Schmerzen kontinuierlich im zeitlichen Verlauf ab, ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Messpunkten aufzuweisen (Anteil der Patienten mit keinen Problemen T1 = 54,0 %; T6 = 61,1 %). Schmerzen gehören nicht zu den typischen Symptomen einer Hypothyreose. Auch in unserer Studie lässt sich kein Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenparametern und dem Auftreten von Schmerzen etablieren. Jedoch kann die kanonische Korrelationsanalyse einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schmerzen und zunehmendem Alter aufzeigen. Das Ergebnis deckt sich damit mit den Ergebnissen für die deutsche Normalbevölkerung (61).

Nach Schmerzen sind die Dimensionen alltägliche Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit diejenigen, in denen die Patienten die meisten Probleme angeben (Anteil der Patienten mit keinen Problemen im Durchschnitt T1-T6: Alltägliche Tätigkeiten = 72,8 %; Angst/Niedergeschlagenheit = 71,5 %). In einer italienischen Studie von Bianchi et al. (66) wurden Patienten mit unterschiedlichen Schilddrüsenerkrankungen hinsichtlich ihrer Lebensqualität untersucht. Dabei konnte mit Hilfe des „Nottingham Health Profile“ Fragebogens (NHP) gezeigt werden, dass die Prävalenz von Problemen mit alltäglichen Tätigkeiten in der hypothyreoten Untersuchungsgruppe erhöht ist. Auch in dieser Arbeit wird ein Zusammenhang von einer kurzfristigen hypothyreoten Stoffwechsellage und vermehrten Problemen mit alltäglichen Tätigkeiten (EQ-5D3) errechnet. Im Durchschnitt geben 72,8 % der Patienten an, keine Probleme mit alltäglichen Tätigkeiten zu haben. Während einer Hypothyreose leiden viele Patienten unter Leistungsschwäche, was die alltäglichen Tätigkeiten beeinträchtigen kann (21). Zu beachten ist, dass in dieser Studie zu den Zeitpunkten der hypothyreoten Messpunkte (T1, T2, T4, T5) die Patienten stationär aufgenommen sind. Während ein stationärer Aufenthalt werden die Patienten aus ihrem Alltag entrissen und können gegebenenfalls ihren alltäglichen Tätigkeiten nur bedingt und/oder erschwert nachgehen. Der stationäre Aufenthalt könnte ein zusätzlich Einflussfaktor sein.

Mittels seiner fünften Dimension misst der EQ-5D die Probleme bezüglich Angst/Niedergeschlagenheit. In der Studienpopulation nimmt das Auftreten von Angst/Niedergeschlagenheit über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant ab und erreicht sein Minimum zum Ende der Therapie (Anteil mit keinen Problemen T5 = 75,8 %; T6 = 75,7 %). Die meisten Probleme mit Angst/Niedergeschlagenheit treten zum Zeitpunkt T1 auf (Anteil der Patienten mit keinen Problemen: T1 = 65,7 %). Die geringste Prävalenz von Angst/Niedergeschlagenheit liegt unter anderem zum Zeitpunkt einer hypothyreoten Stoffwechsellage am Entlassungstag nach erfolgter RIC (T5). Die

höchste Prävalenz liegt ebenfalls in einer hypothyreoten Stoffwechsellaage, am Aufnahmezeitpunkt zur RIT (T1). Dabei ist die Hypothyreose bei T4/5 (TSH = 103,02 mU/L) stärker ausgeprägt als zum Zeitpunkt T1/2 (TSH = 78,86 mU/L). Die kanonische Korrelation errechnet hierbei einen negativen Zusammenhang zwischen der Dimension Angst/Niedergeschlagenheit und Tagen nach ED. Einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonparametern und dem Auftreten von Angst/Niedergeschlagenheit ergab sich nicht. Die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit ist somit vor allem durch die Tumordiagnose, dessen Verarbeitung und Therapieerfahrung und weniger durch die Hypothyreose beeinflusst. In einer Studie von Tagay et al. (73) wurden Schilddrüsenkrebspatienten in Hormonkarenz und unter rTSH-Gabe miteinander verglichen. Die verwendeten Fragebögen (HADS, POMS) zeigten in der Studie ein erhöhtes Auftreten von Ängstlichkeit in beiden Untersuchungsgruppen, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein, da in dieser Arbeit ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Stoffwechsellaage und dem Auftreten von Ängstlichkeit im EQ-5D festgestellt werden konnte.

Bezüglich der Selbstversorgung sind die Patienten nur wenig beeinträchtigt. Zu jedem gemessenen Zeitpunkt liegt der Anteil der Patienten mit Problemen hinsichtlich der Selbstversorgung unter 5 %, ohne signifikante Unterschiede im Verlauf aufzuweisen. Für die Dimension Beweglichkeit/Mobilität zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Studienverlauf. Im Durchschnitt geben 87,1 % der Patienten an keine Probleme mit Beweglichkeit/Mobilität zu haben. Es ist davon auszugehen, dass Beweglichkeit/Mobilität, sowie Selbstversorgung unabhängig von Krebsdiagnose und Schilddrüsenstoffwechsellaage ist.

4.2.3 Einfluss des Alters auf die Lebensqualität während einer kurzfristigen Hypothyreose

Mit zunehmendem Alter konnte in der Studie König et al. (61) eine Zunahme der Beeinträchtigung in den Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten und Schmerzen/Beschwerden und ein erniedrigter EQ-VAS in der deutschen Allgemeinbevölkerung ermittelt werden. Lediglich Angst/Niedergeschlagenheit zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Altersgruppen. Die ermittelten Ergebnisse lassen sich teilweise auf die erhobenen Studienergebnisse

übertragen. So zeigt die kanonische Korrelationsanalyse, dass auch in der Studienpopulation die Beeinträchtigung mit Zunahme des Alters bezüglich Schmerzen/Beschwerden zunimmt und der EQ-VAS signifikant abnimmt.

Jedoch errechnet die durchgeführte Kanonische Korrelationsanalyse ebenfalls, dass ein hohes Alter die Auswirkungen der Hypothyreose abmildert. Damit ist gemeint, dass ein hohes Alter während einer Hypothyreose negativ mit dem GHQ-12 Score und EQ-5D3 Score korreliert. Als Resultat führt eine hypothyreote Stoffwechsellage (hohes TSH, niedriges fT3 und fT4), insbesondere bei jüngeren Patienten zu einer Erhöhung des GHQ-12, einer Erniedrigung des EQ-VAS, eine vermehrte Beeinträchtigung der alltäglichen Tätigkeiten (EQ-5D3) und damit insgesamt zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Dieses Phänomen wurde bereits in einer Studie von Heinzl et al. (74) beschrieben. Die Studie umfasst 67 DTC Patienten, die mit Hilfe des GHQ-12 Fragebogens während ihrer Krebsnachsorge untersucht wurden. Dabei wurden 3 Zeitpunkte festgelegt: Zeitpunkt 1: Ambulant 4 Jahre und 6 Monate nach erfolgter Thyreoidektomie und unter kontinuierlicher Levothyroxin-Gabe (euthyreot), Zeitpunkt 2: Stationärer Ganzkörper-Scan mit ¹³¹Iod 5 Jahre nach erfolgter Thyreoidektomie, Zeitpunkt 3: Ambulant 5 Jahre und 6 Monate nach erfolgter Thyreoidektomie und kontinuierliche Levothyroxin-Gabe (euthyreot). Zum Zeitpunkt 2 (Ganzkörper-Scan) wurden 18 Patienten mit rhTSH vorbereitet und 49 Patienten mit einer vierwöchigen Hormonkarenz (hypothyreot). Die Subgruppenanalyse in der Studie zeigt, dass zum Zeitpunkt 2 in der hypothyreoten Gruppe die jungen Patienten (< 57 Jahre) signifikant höhere GHQ-12 Summenwerte erzielten als die älteren Patienten (≥ 57 Jahre). Dieser statistisch signifikante Unterschied zeigt sich nicht zum Zeitpunkt 1 und 3.

Diese Studie bestätigt daher die Annahme, dass eine hypothyreote Stoffwechsellage sich weniger auf die Lebensqualität älterer Patienten auswirkt. Ein anderer Lebensstil im Alter als auch ein veränderter Stoffwechsel können mögliche kausale Hintergründe sein.

4.2.4 Lebensqualität im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung

In der Studie König et al. (61) wurden der EQ-VAS und der EQ-5D der deutschen Allgemeinbevölkerung bestimmt. In der Studie geben 33 % der Befragten an, Probleme in mindestens einer der Dimensionen zu haben - innerhalb des Patientenkollektiv

durchschnittlich 56 % (T1: 67,4 %, T2: 57 %, T3: 57,5 %, T4: 56,6 %, T5: 51,1 %; T6: 48,7 %). Wie in der Studie König et al. (61) besteht in der Studienpopulation die größte Beeinträchtigung durch Schmerzen/Beschwerden. In der Befragung der deutschen Allgemeinbevölkerung geben 72,4 % der Teilnehmer an, keine Probleme mit Schmerzen/Beschwerden zu haben. Der Anteil der Patienten in der Studienpopulation, die keine Schmerzen/Beschwerden aufweisen, liegt zu allen Zeitpunkten (T1-T6) signifikant unterhalb der deutschen Normalbevölkerung (Anteil mit keinen Problemen 54,5-61,1 %). Die weiterführenden Analysen zeigen, dass kein Zusammenhang zwischen Schmerzen/Beschwerden und Schilddrüsenstoffwechsellage oder Tagen nach der ED besteht. Jedoch korreliert ein hohes Lebensalter mit mehr Beeinträchtigungen durch Schmerzen/Beschwerden. Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch die Studie von König et al. (61). Die Altersverteilung der vorliegenden Studie deckt sich weitestgehend mit der Altersstruktur der König et al. Studie, so dass das Lebensalter der Patienten dieser Studie die im Vergleich zu König et al. Noch stärkere Beeinträchtigung in Bezug auf Schmerzen/Beschwerden nicht ausreichend erklärt. (König et al. Mittelwert: 48 Jahre; Standardabweichung 16,4 Jahre, Studienpopulation Mittelwert 49 Jahre; Standardabweichung 13,9 Jahre). Mögliche Ursachen für die signifikant stärkere Beeinträchtigung können postoperative Schmerzen und Nebenwirkungen der Therapien sein und benötigt fortführende Untersuchungen. An zweiter Stelle treten nach Schmerzen/Beschwerden Probleme hinsichtlich Beweglichkeit/Mobilität in der deutschen Normalbevölkerung auf. 16 % der deutschen Allgemeinbevölkerung geben an mindestens mäßige Probleme hinsichtlich Beweglichkeit/Mobilität zu haben. In der Studie treten bei 9-16 % der Patienten mindestens mäßige Probleme auf. Wie bereits in 4.2.2 dargelegt, ist die Dimension Beweglichkeit/Mobilität unabhängig von der Schilddrüsenstoffwechsellage und Tumordiagnose. Erstaunlicherweise liegt der Anteil der Patienten mit keinen Problemen zum Zeitpunkt nach erfolgter RIT signifikant oberhalb der deutschen Normalbevölkerung (T2 Anteil keine Probleme 91,5 %). Eine denkbare Begründung für die subjektive gute Mobilität der Patientin wäre die Tatsache, dass die Patienten zum Zeitpunkt T2 kurz vor der Entlassung nach erfolgter ablativer RIT stehen. Während des stationären Aufenthalts dürfen die Patienten aus Strahlenschutzgründen ihre Zimmer nicht verlassen. Sie sind daher nicht durch körpereigene Faktoren in ihrer Mobilität eingeschränkt, sondern durch strukturelle Gegebenheiten. Die bevorstehende Entlassung und die damit einhergehende Möglichkeit sich frei bewegen zu dürfen, könnte zu einer subjektiv besser wahrgenommenen Mobilität führen

als zum Zeitpunkt der Aufnahme. Nach erfolgter RIC vor der Entlassung (T5) liegt der Anteil ohne Probleme mit Mobilität/Beweglichkeit ebenfalls oberhalb der deutschen Allgemeinbevölkerung, jedoch ohne Erreichen eines Signifikanzniveaus (Anteil mit keinen Problemen: T5: 86,7 %, Allgemeinbevölkerung: 84,1 %). Zu den weiteren Zeitpunkten T1, T3, T4, T6 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung. Im Gegensatz zur deutschen Allgemeinbevölkerung ist die Studienpopulation neben den Schmerzen/Beschwerden vor allem hinsichtlich ihrer allgemeinen Tätigkeit und Angst/Niedergeschlagenheit beeinträchtigt. In der deutschen Allgemeinbevölkerung geben 90,2 % der Befragten an keine Probleme mit alltäglichen Tätigkeiten zu haben. Innerhalb der Studienpopulation geben 63,2 - 78,9 % der Patienten an, keine Probleme zu haben. Wie bereits in 4.2.2 erläutert, ist die Dimension alltägliche Tätigkeiten auch durch die Schilddrüsenstoffwechsellage beeinflusst. Zu allen Zeitpunkten (T1-T6) treten signifikant mehr Probleme hinsichtlich der alltäglichen Tätigkeiten auf. Der größte Unterschied liegt zu Beginn des Beobachtungszeitraum in Hypothyreose (T1: Anteil mit keinen Problemen 63,2 %) und der geringste Unterschied am Ende des Beobachtungszeitraum zur zweiten ambulanten Kontrolle in Euthyreose/latente Hyperthyreose (T6: Anteil mit keinen Problemen 78,9 %). In der kanonischen Korrelationsanalyse zeigt sich, dass eine hypothyreote Stoffwechsellage mit vermehrten Problemen hinsichtlich alltäglicher Tätigkeiten verbunden ist. Da die Patienten ebenfalls zu den Zeitpunkten der ambulanten Kontrollen (T3, T6) in Euthyreose/latenter Hyperthyreose signifikant mehr Probleme angeben, ist davon auszugehen, dass neben den Auswirkungen der Hypothyreose weitere Faktoren wie stationäre Aufenthalte, Kontrolltermine, Medikamenteneinnahmen die alltäglichen Tätigkeiten beeinträchtigen. In der deutschen Allgemeinbevölkerung antworteten lediglich 4 % der Befragten mit mindestens mäßigen Problemen hinsichtlich Angst/Niedergeschlagenheit. In der Studienpopulation variiert der Anteil von Patienten mit mindestens mäßigen Problemen mit Angst/Niedergeschlagenheit von 24 - 34 % und unterscheidet sich zu allen Zeitpunkten (T1-T6) signifikant von der deutschen Normalbevölkerung. Die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit ist maßgeblich durch die Tumordiagnose beeinflusst. So ist die größte Differenz zur deutschen Normalbevölkerung zum Zeitpunkt T1 (65,7 %) vor der ablativen RIT und die geringste Differenz zu den Zeitpunkten T5 (75,8 %) nach erfolgter RIC und T6 (75,7 %) zum zweiten ambulanten Kontrolltermin zu finden. Neben der Dimension Beweglichkeit/Mobilität zeigte sich auch die Dimension Selbstversorgung in unseren Analysen unabhängig von der

Schilddrüsenstoffwechsellage und der Tumordiagnose. Passend dazu zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung. Weder das Patientenkollektiv noch die deutsche Allgemeinbevölkerung ist wenig in ihrer Selbstversorgung eingeschränkt (Anteil der Patienten mit keinen Problemen in der Studienpopulation 96,2-98,3 %; deutsche Allgemeinbevölkerung: 97,2 %)

In der Studie König et al. (61) beträgt der durchschnittliche EQ-VAS Wert 77 (Median 80). Dabei zeigt sich in der Studie, dass ein hohes Alter mit niedrigen EQ-VAS Werten einhergeht und stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt wird, führt eine hypothyreote Stoffwechsellage zu niedrigeren EQ-VAS Werten. Dennoch wird der EQ-VAS Wert in größerem Ausmaß durch die Tumordiagnose beeinflusst. So liegt der der EQ-VAS sowohl zum Studienbeginn vor RIT (T1) signifikant unterhalb der deutschen Allgemeinbevölkerung, sowie zum Zeitpunkt der ersten ambulanten Kontrolle (T3) signifikant unterhalb der deutschen Allgemeinbevölkerung, wobei die Differenz abnimmt (T1: Median: 72, Mittelwert: 72; T3: Median: 80 Mittelwert: 74). Interessanterweise liegt der EQ-VAS Wert zum Beobachtungsende (T6) signifikant oberhalb der deutschen Allgemeinbevölkerung (T6: Median: 85, Mittelwert: 80). Dabei erreicht der Median im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung sowohl bei T1, als auch bei T6 eine klinische Relevanz, da die Differenz größer als der MID ist. Der hohe EQ-VAS Wert am Studienende könnte möglicherweise durch eine verstärkte gesundheitliche Anbindung sowie durch eine veränderte Wertschätzung und Evaluierung der Patienten in Bezug auf ihre persönlichen Lebenssituation nach einer kurativen Krebsbehandlung erklärt werden. Die Patienten werden im Rahmen ihrer DTC Therapie und Nachsorge regelmäßig durch medizinisches Personal betreut und versorgt. Der beständige Kontakt zum Gesundheitssystem könnte, neben der Therapie der malignen Erkrankung, zu einer allgemeinen besseren Gesundheit führen. Ein neuer Optimismus, sowie Euphorie nach überstandener Krebstherapie könnten den EQ-VAS ebenfalls positiv beeinflussen. In vertiefenden Studien müsste der kausale Hintergrund weiter erforscht werden.

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass das Patientenkollektiv insgesamt stärker in der Lebensqualität beeinträchtigt ist als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Vor allem Probleme mit Angst/Niedergeschlagenheit, Schmerzen und alltäglichen Tätigkeiten treten in der Studienpopulation signifikant häufiger auf. Diese Ergebnisse decken sich teilweise mit einer Studie von Wang et al. (62) in der 914 Patienten mit chronischen

Erkrankungen (Krebs n = 38) untersucht und in Verhältnis zur deutschen Allgemeinbevölkerung gesetzt worden sind. In der Studie wird bei Krebspatienten in allen Dimensionen, bis auf Selbstversorgung, ein höherer Anteil mit Problemen gefunden, als in der deutschen Allgemeinbevölkerung. In der vorliegenden Studie zeigen sich ebenfalls signifikant stärkere Beeinträchtigungen in den Dimensionen alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit zu allen erhobenen Messzeitpunkten. Diese Studie zeigt, dass 27 % der Patienten mindestens mäßige Probleme mit alltäglichen Tätigkeiten haben und 39 % der Patienten in der Dimension Schmerzen/Beschwerden. Dabei liegen die Werte allerdings unterhalb der Studienergebnisse von Wang et al. (62). Hier antworteten in der Dimension alltägliche Tätigkeiten 54,3 % und in der Dimension Schmerzen/Beschwerden 74,3 % mit mindestens mäßigen Problemen. Simultan dazu liegt auch der durchschnittliche EQ-VAS Wert in der Studie von Wang et al. unterhalb des erhobenen Durchschnitts dieser Studie (0,69 vs. 0,72-0,85). Ein Grund für die stärkeren Beeinträchtigungen und den subjektiv schlechter wahrgenommenen Gesundheitszustand könnte die Tatsache geben, dass die dort untersuchten Patienten vornehmlich unter anderen, nicht-malignen Erkrankungen chronisch litten und die wenigen Krebspatienten nicht weiter in verschiedene Krebsarten unterteilt wurden. Patienten mit Schilddrüsenkrebs lassen sich in der Regel gut therapieren und haben eine gute Prognose im Vergleich zu vielen anderen Krebsarten.

Der Anteil an Frauen in der Studienpopulation beträgt 64,5 %, wohingegen in der Studie von König et al. (61) lediglich 53,3 % der Teilnehmer weiblich sind. In einer Gesundheitsbefragung des Robert Koch-Instituts von 2003 (55) zeigen die Ergebnisse, dass Männer in Deutschland ihre Lebensqualität höher einschätzen als Frauen. Auch in der Studie von König et al. (61) geben Frauen in allen 5 Dimensionen mehr Probleme an, wobei lediglich hinsichtlich der Schmerzen/Beschwerden ein signifikanter Unterschied besteht. Der höhere weibliche Anteil an Patienten in der Studienpopulation könnte das Ergebnis beeinflussen.

4.3 Limitationen

Neben den Beeinträchtigungen, die von der Hypothyreose induziert werden, beeinflussen noch viele weitere unspezifische Faktoren und Konditionen die Lebensqualität - zum Beispiel Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen oder Krankheitsbewältigung. Aus ethischen Gründen lässt sich keine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden bilden, bei denen eine Hypothyreose induziert wird. Auf Grund dieser Tatsache ist wegen des Fehlens einer unabhängigen Kontrollgruppe ohne Schilddrüsenkrebs die Unterscheidung der durch Hypothyreose ausgelösten Symptomen von denen durch eine Krebsdiagnose ausgelösten Symptomen letztendlich schwer.

In dieser Arbeit wurden indirekte Parameter, wie zum Beispiel Tage nach der Erstdiagnose genutzt, um zu unterscheiden, ob ein Einfluss durch die Hypothyreose oder durch die Tumordiagnose und deren Verarbeitung gegeben war. Um die Auswirkung der Krebsdiagnose unmittelbar untersuchen zu können, fehlen die Daten der Lebensqualität vor der Diagnosestellung. Hinzukommend befinden sich die Patienten zu den gemessenen Zeitpunkten, zum Einem in einer induzierten Hypothyreose und zum anderen in einer latenten Hyperthyreose, um den TSH Stimulus zu supprimieren. Einige Studien deuten darauf hin, dass die Lebensqualität auch während der latenten Hyperthyreose beeinträchtigt ist (63). Diese mögliche Beeinträchtigung während einer latenten Hyperthyreose kann die Ergebnisse verfälschen.

Aus organisatorischen Gründen, wurden nicht zu jedem der sechs Zeitpunkte (T1-T6) die Fragebögen von allen Patienten beantwortet. Darüber hinaus handelt es sich bei der Lebensqualität um ein multidimensionales Konstrukt, das subjektiv wahrgenommen wird (Kapitel 1.3.1). Aus diesen Gründen eignen sich insbesondere Fragebögen, die von Patienten eigenständig ausgefüllt werden. Es bleibt aber fraglich, ob sich subjektive Angaben eignen, um objektiv die Lebensqualität der Patienten untereinander zu beurteilen. Antworttendenzen in verschiedenen Subgruppen könnten das Ergebnis verzerren.

4.4 Fazit

Die vorliegende Studie bestätigt die Annahme, dass DTC Patienten eine eingeschränkte Lebensqualität haben und mehr beeinträchtigt sind als die deutsche Allgemeinbevölkerung (61). Dabei ist die Lebensqualität insbesondere während der induzierten Hypothyreose reduziert und entspricht den Angaben der Literatur (63–65, 74). Insgesamt ist die Einschränkung im Vergleich zu anderen Krebspatienten weniger stark ausgeprägt. Darüber hinaus nimmt die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraum ab (72).

Zum Beobachtungsbeginn (T1) wird der allgemeine Gesundheitszustand (EQ-VAS) am niedrigsten bewertet. Dabei ist der EQ-VAS signifikant und klinisch relevant niedriger im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung. Im Beobachtungszeitraum steigt der subjektive allgemeine Gesundheitszustand, sodass der Gesundheitszustand zum Beobachtungsende (T6) am besten wahrgenommen wird. Erstaunlicherweise schätzen hierbei die Patienten dieser Studie ihren Gesundheitszustand signifikant und klinisch relevant besser ein als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Fortführende Untersuchung zur Ermittlung des kausalen Zusammenhangs sind notwendig.

Vergleichbar zur deutschen Allgemeinbevölkerung sind die Patienten am meisten beeinträchtigt durch Schmerzen/Beschwerden. Jedoch ist in der Studienpopulation die Beeinträchtigung im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung im gesamten Studienverlauf signifikant größer. Ferner treten im Patientenkollektiv signifikant mehr Probleme hinsichtlich der alltäglichen Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit auf. Die Selbstversorgung und Beweglichkeit/Mobilität spielen in der Studienpopulation im Bezug auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität nur eine untergeordnete Rolle.

Im Hinblick auf den Einfluss der Hypothyreose kommt diese Arbeit zu dem Ergebnis, dass während der Hypothyreose vermehrt depressive und psychische Symptome auftreten und die Patienten ebenfalls vermehrt über Probleme mit alltäglichen Tätigkeiten klagen. Der EQ-VAS Wert ist reduziert und der GHQ-12 zeigt als Median einen pathologisch erhöhten Wert an. Am sensitivsten werden die Auswirkungen der Hypothyreose durch den GHQ-12 gemessen, da dieser maßgeblich durch die Schilddrüsenhormone beeinflusst wird und deswegen ebenfalls die Besserung während der LT4-Therapie erfasst. Interessanterweise führt ein hohes Lebensalter trotz hypothyre-

oter Stoffwechsellage zu einer geringeren Beeinträchtigung der Lebensqualität. Jüngere Patienten werden demnach durch eine induzierte Hypothyreose stärker beeinträchtigt als ältere Patienten. Dieses Phänomen wurde bereits in einer Studie von Heinzel et al. (74) beschrieben. Der kausale Hintergrund benötigt fortführende Untersuchungen.

Der Einfluss der Tumordiagnose wird in der Studie unter anderem durch Tage nach der Erstdiagnose indirekt beurteilt. Dabei wird gezeigt, dass neben dem Einfluss der Hypothyreose eine zunehmende Anzahl von Tagen nach der Erstdiagnose zu einer verringerten Prävalenz von Angst/Niedergeschlagenheit (EQ-5D5) führt. Der EQ-5D beschreibt den aktuellen Zustand, wohingegen der GHQ-12 sich jeweils auf die letzten Wochen bezieht. Konkret bedeutet das, dass die Patienten während der induzierten Hypothyreose vermehrt an depressiven Symptomen leiden, die vor allem durch die Hypothyreose hervorgerufen werden. Die Angst/Niedergeschlagenheit, gemessen mittels des EQ-5D, wiederum verbessert sich mit dem Zeitabstand zur Erstdiagnose der malignen Erkrankung. Neben dem Auftreten von Angst/Niedergeschlagenheit wird ebenfalls der subjektive allgemeine Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-VAS, maßgeblich von der Tumordiagnose dominiert. So ergeben sich signifikante Unterschiede in der Selbsteinschätzung innerhalb der Messwerte sowohl in Euthyreose als auch in Hypothyreose. Dieser Einfluss der Tumordiagnose auf den EQ-VAS und auf die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit (EQ-5D4) nimmt während der Therapie und Nachsorge ab.

Die Beeinträchtigung von Schmerzen ist weitestgehend unabhängig von den Schilddrüsenhormonwerten und der Tumordiagnose. Wie in der Studie von König et al. (61) steigt die Prävalenz von Schmerzen/Beschwerden mit zunehmenden Alter. Dennoch sind Patienten dieser Studie insgesamt signifikant mehr eingeschränkt als die deutsche Normalbevölkerung, möglicherweise durch postoperative Schmerzen und NW der RIT und RIC bedingt.

Schlussfolgernd sind sowohl die Tumordiagnose des DTC als auch die Hypothyreose zur Vorbereitung auf die RIT und RIC Faktoren, die maßgeblich Einfluss auf die Lebensqualität und auf die Ergebnisse der Fragebögen nehmen. Generell ist die Prävalenz von Problemen mit alltäglichen Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit und Schmerzen/Beschwerden zum Ende der Therapie geringer. So zeigen auch der

EQ-VAS und der GHQ-12 zum Ende des Beobachtungszeitraum verbesserte Werte. Die Lebensqualität bessert sich somit im Beobachtungszeitraum.

4.5 Ausblick

Durch den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt stehen immer mehr Therapieoptionen für die Patienten zur Verfügung. Als Konsequenz wird es immer komplexer, die richtige Therapieoption für den jeweiligen Patienten zu bestimmen. Für die Entscheidungsfindung spielt inzwischen nicht mehr nur die klinische Wirksamkeit eine Rolle, sondern zunehmend auch der Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Therapiekosten. Für DTC Patienten gibt es vorbereitend zu einer Radioiodtherapie / -kontrolle zwei Vorgehensweisen zur erforderlichen TSH-Stimulation: Zum einen die konventionelle Therapie/Nachsorge mit vierwöchiger Hormonkarenz zur endogenen TSH-Stimulation als Vorbereitung auf eine RIT/RIC und zum anderen die Therapie/Nachsorge mit synthetischem rTSH als exogene TSH-Stimulation. Die Therapie mit rTSH gilt als nebenwirkungsärmer (39). Diese Studie soll als Entscheidungshilfe gelten, ob und wann eine endogene TSH-Stimulation vertretbar ist und für welche Patientengruppe(n) sie geeignet ist.

Diese Arbeit bestätigt den Einfluss des Alter auf die Lebensqualität der Patienten während einer Hypothyreose, der bereits in einer Studie von Heinzl et al. (74) erfasst wurde. Ältere Patienten werden durch die Hypothyreose weniger in ihrer Lebensqualität beeinflusst als jüngere Patienten. Bei der Therapieentscheidung zwischen der Gabe von rTSH und Hormonkarenz sollte jeder Patient individuell betrachtet werden. Dabei sollte sowohl auf Depressionen in der Krankengeschichte als auch auf weitere psychologische Vorerkrankungen wie Angststörungen und Psychosen geachtet werden. Darüber hinaus sollte auch das Alter des Patienten in die Entscheidungsfindung mit eingeschlossen. Somit können die Ergebnisse dieser Studie als Entscheidungshilfe dienen.

Fortführende Untersuchungen, um den Einfluss des Alters während einer induzierten Hypothyreose zu erfassen, sind notwendig. Hierfür würden sich zum Beispiel im Rahmen einer größeren prospektiven Studie der Vergleich zweier Untersuchungsgruppen - rTSH zur Vorbereitung und Hormonkarenz zur Vorbereitung - bei Patienten > 57 Jahren eignen. Um die Folgen einer Tumordiagnose noch eingehender zu untersuchen,

müssten Vergleichsdaten für Patienten ohne Krebs erhoben werden und/oder für die gleichen Patienten vor der Diagnosestellung. Diese könnten dann in einer prospektiven longitudinalen Studie hinzugezogen werden.

5 Literaturverzeichnis

1. ROBERT KOCH-INSTITUT. *Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut).
2. CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER. *Pathology and genetics. Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC press, 2004. World Health Organization classification of tumours.
3. STEWART, B.W. *World cancer report*. Lyon: IARC press, 2014. ISBN 978-92-832-0429-9.
4. BRAUNSTEIN, G.D. *Thyroid cancer*. New York: Springer, 2012. Endocrine updates. 30. ISBN 978-1-4614-0874-1.
5. KAATSCH, P., C. SPIX, S. HENTSCHEL, A. KATALINIC, S. LUTTMANN und C. STEGMAIER. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Aufl., neue Ausg. Berlin: Robert Koch-Institut, 2013. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland. ISBN 978-3-89606-221-5.
6. BÖCKER, W. und P.U. HEITZ. *Pathologie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. ISBN 978-3-437-42385-7.
7. BIANCHI, L. und U.-N. RIEDE. *Allgemeine und spezielle Pathologie. 168 Tabellen*. 5., komplett überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2004. ISBN 3136833058.
8. KONSTANTAKOS, A. *Anaplastic Thyroid Carcinoma* [online] [Zugriff am: 2015 Dezember]. Verfügbar unter: <http://emedicine.medscape.com/article/283165-overview#a4>
9. SOBIN, L.H., M.K. GOSPODAROWICZ und C. WITTEKIND. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2009. ISBN 9781444332414.
10. PACINI F., SCHLUMBERGER M., HENNING D., ELISEI R., SMIT JWA., WIERSINGA W. und THE EUROPEAN THYROID CANCER TASKFORCE. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*, Juni, 2006(154), 787-803.
11. PACINI F., SCHLUMBERGER M., HARMER C., BERG GC., COHEN O., DUNTAS L., JAMAR F., JARZAB., LIMBERT E., LIND P. und CRISTOPH R. Post-surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid

- cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol*, November, 2005(153), 651-659.
12. KNOBEL M und MEDEIROS-NETO G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, (2007;51:701–12.).
 13. MUSHOLT J., MUSHOLT P., PETRICH T., OETTING G., KNAPP W. und KLEMPNAUER J. Familial Papillary Thyroid Carcinoma: Genetics, Criteria for Diagnosis, Clinical Features, and Surgical Treatment. *World Journal of Surgery*, (24, 1409 – 1417, 2000).
 14. KONDO T, EZZAT S und ASA SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer.*, (2006;6:292–306.).
 15. BIERSACK, H.J. und F. GRÜNWARD. *Thyroid cancer*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2005. ISBN 978-3-540-22309-2.
 16. PETERSON E., DE P. und NUTTALL R. BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PLoS One*, 2012(7 (1)).
 17. PASCHKE R., HOLZAPFEL HP., FÜHRER D. und RUSCHENBURG I. Diagnostik des Schilddrüsenknotens. *Deutsches Ärzteblatt*, 2001(98(38)).
 18. MORRIS LF, RAGAVENDRA N und YEH MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules., *World journal of surgery*(2008;32:1253–63).
 19. RIEU M., LAME MC., RICHARD A., LISSAK B., SAMBORT B., VUONG-NGOC P., BERROD JL. und FOMBEUR JP. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*, Mai, 1995(42(5)), 453-460.
 20. DIETLEIN, M., J. DRESSLER, GRÜNWARD F., LEISNER B., MOSER E., REINERS C, RENDL J., SCHICHA H., SCHNEIDER P. und SCHOBER O. *Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik* [online]. Januar 2003 [Zugriff am: Februar 2016]. Verfügbar unter: http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild_diagn.php?navId=53

21. ALLOLIO, B. und H.M. SCHULTE. *Praktische Endokrinologie*. 2., [komplett überarb. und aktualisierte] Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2010. ISBN 978-3-437-24680-7.
22. TILLER, F.-W. und B. STEIN. *Labordiagnostische Praxis. Laborparameter, Funktionstests, Präanalytik, Mikrobiologie*. 3.überarb. und erw. Aufl. Landsberg: eco-med Medizin, 2012. ISBN 9783609164601.
23. DIETLEIN, M., J. DRESSLER, W. ESCHNER, F. GRÜNWARD, M. LASSMANN, B. LEISNER, M. LUSTER, E. MOSER, C. REINERS, H. SCHICHA und O. SCHOBBER. *Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom*. Version3, 11. Juli 2007.
24. DIETLEIN M, DRESSLER J, ESCHNER W, GRÜNWARD F, LASSMANN M, LEISNER B, LUSTER M, REINERS C, SCHICHA H und SCHOBBER O. *Verfahrensanweisung für die Iod-131 Ganzkörper-Szintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3)* [online]. *Verfahrensanweisung Iod-131 Szintigraphie* [Zugriff am: Januar 2016].
25. MEIER AD., BRILL DR., BECKER DV., CLARKE SEM., SILBERSTEIN EB., ROYAL HD. und BALON HR. Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with 131-Iodine. *Journal of Nuclear Medicine*, Juni, 2002(43 (6)), 856-861.
26. SCHICHA, H. und O. SCHOBBER. *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung ; Unter Mitarbeit von Markus Dietlein, Wolfgang Eschner, Carsten Kobe, Klaus Kopka, Bernd Neumaier, Burkhard Riemann, Matthias Schmidt, Lars Stegger, Matthias Weckesser*. 7. Aufl. s.l.: Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, 2013. Medizin. ISBN 9783794528899.
27. PACINI F, MOLINARO E und CASTAGNA MG. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (131)I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2002(Sept. 87 (9)).
28. PLUIJMEN MJ, EUSTATIA-RUTTEN C und GOSLINGS BM. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.*, (2003;58:).
29. MAXON HR, THOMAS SR und BOEHRINGER A. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med.*, (1983;8:123–6.).

30. Bundesministerium für Naturschutz, Umwelt und Reaktorsicherheit, *Strahlenschutz in der Medizin*. Verfügbar unter: http://www.bmub.bund.de/fileadmin/bmu-import/files/pdfs/allgemein/application/pdf/rl_strlschv_strlschmed_bf.pdf
31. LUSTER M., CLARKE SE., DIETLEIN M., LASSMANN M., LIND P., OYEN WJG., TENNVALL J. und BOMBARDIERI E. Guideline for radioiodine therapie of differentiated thyroid cancer. *Euro Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Oktober, 2008(35(10)), 1941-1959.
32. PACINI F., LADENSON PW., SCHLUMBERG M., DRIEDGER A., LUSTER M., KLOOS RT., SHERMAN S., HAUGEN B., CORONE C., MOLINARO E., ELISEI R., CECCARELLI C., PINCHERA A., WAHL RL., LEBOULLEX S., RICARD M., YOO J., BUSAIDY NL., DELPASSAND E., HANSCHIED H., FELBINGER R., LASSMANN M. und REINERS C. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized Controlled Study. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, Juli, 2013(91).
33. SCHLUMBERGER M, CATARGI B, BORGET I, DEANDREIS D, ZERDOUD S, B. BRIDJI, BARDET S, LEENHARDT L, BASTIE D, SCHVARTZ C, VERA P, MOREL O, BENISVY D, BOURNAUD C, BONICHON F, C. DEJAX, TOUBERT ME, LEBOULLEUX S, RICARD M und BENHAMOU E. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer [online]. *The New England journal of medicine*, 2012, 366(18), 1663-1673. ISSN 0028-4793. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJMoa1108586
34. MALLICK U, HARMER C, YAP B, WADSLEY J, CLARKE S, MOSS L, NICOLE A, CLARK PM, FARNELL K, MCCREADY R, SMELLIE J, FRANKLYN JA, JOHN R, C.M. NUTTING, NEWBOLD K, LEMON C, GERRARD G, ABDEL-HAMID A, HARDMAN J, MACIAS E, ROQUES T, WHITAKER S, VIJAYAN R, ALVAREZ P, BEARE S, FORSYTH S, KADALAYIL L und HACKSHAW A. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer [online]. *The New England journal of medicine*, 2012, 366(18), 1674-1685. ISSN 0028-4793. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJMoa1109589
35. BIRTH, M., T.H. ITTEL und P.L. PEREIRA. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. Berlin: Springer, 2010. Onkologie Aktuell. ISBN 9783642049347.

36. KRUKEMEYER, M.G. *Strahlenmedizin. Ein Leitfadens für den Praktiker*. [Online-Ausg.]. Berlin: De Gruyter, 2004. Leitfäden für den Praktiker. ISBN 3110180901.
37. RUBINO C., DE VATHAIRE F., DOTTORINI ME., HALL P., SCHVARTZ C., COUETTE JE., DONDON MG., ABBAS MT., LANGLOIS C. und SCHLUMBERGER M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *British Journal of Cancer*, November, 2003(89(9)), 1638-1644.
38. GRÜNWARD, F. und K.-M. DERWAHL. *Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankheiten. Ein Leitfadens für Klinik und Praxis*. 2. Aufl. ISBN 9783865417657.
39. DUNTAS LH. und BIONDI B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *Eur J Endocrinol*, Januar, 2007(156(1)), 13-19.
40. AM SAWKA, K. THEPHAMONGKHOL, K. BROUWERS, L. THABANE, G. BROWMAN und H.C. GERSTEIN. Clinical review 170: A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004 August, (89 (8): 3668-76).
41. VERBERG FA, DE KEIZER D, LIPS CJ, ZELISSEN PM, DE KIERK JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*, 2005, (152(1):33–7).
42. SACKS WL, FUNG CH, CHANG JT und WAXMAN A. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid*, 20(11):1235–45, 2010.
43. MASSIN JP., SAVOIE JC., GARNIER H., GUIRAUDON G., LEGER FA. und BACOURT F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer*, 1984(53:982-992).
44. HAUGEN BR., PACINI F., C. REINERS, SCHLUMBERGER M, LADENSON PW., SHERMAN SI., COOPER DS., GRAHAM KE., BRAVERMAN LW., SKARULIS MC., DAVIES TF., DEGROOT LJ., MAZZAFERRI EL., DANIELS GH., ROSS DS., LUSTER M., SAMUELS MH., BECKER DV., MAXON HR., CAVALIERI RR., SPENCER CA., MCELLIN K., WEINTRAUB BD. und RIDGWAY EC. A Comparison of Recombinant Human Thyrotropin and Thyroid Hormone Withdrawal for the

- Detection of Thyroid Remnant or Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, Nov, 1999(84(11):3877-85).
45. SPENCER CA., TAKEUCHI M., KAZAROSYAN M., WANG CC., GUTTNER RB., SINGER PA., FATEMI S., LOPRESTI JS. und NICOLOFF JT. Serum Thyroglobulin Autoantibodies: Prevalence, Influence on Serum Thyroglobulin Measurement, and Prognostic Significance in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 1998(83).
46. HÖRMANN, R. *Schilddrüsenerkrankungen. Leitfaden für Praxis und Klinik*. 4., aktualisierte und erw. Aufl. Berlin [u.a.]: ABW, Wiss.-Verl., 2005. ISBN 3936072272.
47. SCHLUMBERGER M, BERG G, COHEN O, DUNTAS LEONIDAS, JAMAR F, JARZAB B, LIMBER E, LIND P, PACINI F, C. REINERS, SÁNCHEZ FRANCO F, TOFT A und WIERSINGA WM. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *European Journal of Endocrinology*, 2004(150 105-112).
48. PUJOL P, DAURES JP, NSAKALA N, BALDET L, BRINGER J und JAFFIOL C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, (Dec;81(12):4318-23).
49. ANLAUF, M. und H. LEHNERT. *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 4., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2015. ISBN 9783131295545.
50. TSCHUSCHKE, V. *Psychoonkologie. Psychologische Aspekte der Entstehung und Bewältigung von Krebs*. 3., vollst. überarb. und erweiterte Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2011. ISBN 9783794527502.
51. JONES, SALENE M W, A.Z. LACROIX, W. LI, O. ZASLAVSKY, S. WASSERTHEIL-SMOLLER, J. WEITLAUF, G.A. BRENES, R. NASSIR, J.K. OCKENE, G. CAIRE-JUVERA und S.C. DANHAUER. Depression and quality of life before and after breast cancer diagnosis in older women from the Women's Health Initiative [online]. *Journal of cancer survivorship : research and practice*, 2015, 9(4), 620-629. ISSN 1932-2259. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11764-015-0438-y
52. REEVE, B.B., A.L. POTOSKY, A.W. SMITH, P.K. HAN, R.D. HAYS, W.W. DAVIS, N.K. ARORA, S.C. HAFFER und S.B. CLAUSER. Impact of cancer on health-re-

- lated quality of life of older Americans [online]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009, 101(12), 860-868. ISSN 0027-8874. Verfügbar unter: doi:10.1093/jnci/djp123
53. JACOBSEN, P.B., K. DAVIS und D. CELLA. Assessing quality of life in research and clinical practice. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 2002, 16(9 Suppl 10), 133-139.
54. ADOLPH H., BLETTNER G., FOLLMANN M., ENGLERT G., HECKL U., ISELE B., KRUSE J., KÜRSCHNER D., MANNHEIM E., OLBRICH M., ROTHE-KIRCHBERGER I., SCHULTE H., STOCKHAUSEN D. und WEIS J. *Psychoonkologie. Psychosoziale Unterstützung für Krebspatienten und Angehörige*, Februar 2016.
55. ELLERT U. und KURTH B.M. *Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*, 2013. 56:643–649.
56. IBBOTSON T., MAQUIRE P., SELBY P., PRIESTMAN T. und WALLACE L. Screening for anxiety and depression in cancer patients: the effects of disease and treatment. *European Journal of Cancer*, 1994(30A(1)), 37-40.
57. LARISCH R., KLEY K., NIKOLAUS S., SITTE W., FRANZ M., HAUTZEL H., TRESS W. und MÜLLER HW. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm Metab Res*, September, 2004(36(9)), 650-653.
58. GOLDBERG DP., GARER R., SARTORIUS N., USTUNG TB., PICCINELLI M., GUREJE O. und RUTTER C. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med*, Januar, 1997(27(1)), 191-197.
59. PICKARD, S., C. WILKE, H.-W. LIN und A. LLOYD. Health Utilities Using the EQ-5D in Studies of Cancer. *Pharmacoeconomics*, 2007, (25 (5)), 365-384.
60. BERNERT S., FERNANDES A., HARO JM., KÖNIG HH., ALONSO J., VILAGUT G., SEVILLA-DEDIEU C., DE GRAAF R., MATSCHINGER H., HEIDER D. und ANGERMEYER MC. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three European countries. *Value Health*, Juli-August, 2009(12(5)), 750-758.

61. KONIG, H.H., S. BERNERT und M.C. ANGERMEYER. Health Status of the German population: results of a representative survey using the EuroQol questionnaire [online]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 2005, 67(3), 173-182. ISSN 0941-3790. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-2005-857991
62. WANG, H.-M., M. BEYER, J. GENSICHEN und F.M. GERLACH. Health-related quality of life among general practice patients with differing chronic diseases in Germany: cross sectional survey [online]. *BMC public health*, 2008, 8, 246. ISSN 1471-2458. Verfügbar unter: doi:10.1186/1471-2458-8-246
63. BOTELLA-CARRETERO, J.I., J.M. GALAN, C. CABALLERO, J. SANCHO und H.F. ESCOBAR-MORREALE. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-related cancer*, 2003, 10(4), 601-610.
64. DOW, K.H., B.R. FERRELL und C. ANELLO. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy [online]. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 1997, 7(4), 613-619. ISSN 1050-7256. Verfügbar unter: doi:10.1089/thy.1997.7.613
65. SCHROEDER, P.R., B.R. HAUGEN, F. PACINI, C. REINERS, M. SCHLUMBERGER, S.I. SHERMAN, D.S. COOPER, K.G. SCHUFF, L.E. BRAVERMAN, M.C. SKARULIS, T.F. DAVIES, E.L. MAZZAFERRI, G.H. DANIELS, D.S. ROSS, M. LUSTER, M.H. SAMUELS, B.D. WEINTRAUB, E.C. RIDGWAY und P.W. LADENSON. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2006, 91(3), 878-884. ISSN 0021-972X. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2005-2064
66. BIANCHI, G.P., V. ZACCHERONI, E. SOLAROLI, F. VESCINI, R. CERUTTI, M. ZOLI und G. MARCHESINI. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders [online]. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2004, 13(1), 45-54. ISSN 0962-9343. Verfügbar unter: doi:10.1023/B:QURE.0000015315.35184.66
67. TAGAY, S., S. HERPERTZ, M. LANGKAFEL, Y. ERIM, A. BOCKISCH, W. SENF und R. GORGES. Health-related Quality of Life, depression and anxiety in thyroid

- cancer patients [online]. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2006, 15(4), 695-703. ISSN 0962-9343. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11136-005-3689-7
68. BAKER, F., M. DENNISTON, S.C. HAFFER und P. LIBERATOS. Change in health-related quality of life of newly diagnosed cancer patients, cancer survivors, and controls [online]. *Cancer*, 2009, 115(13), 3024-3033. Verfügbar unter: doi:10.1002/cncr.24330
69. COLDITZ, G.A. The nurses' health study: a cohort of US women followed since 1976. *Journal of the American Medical Women's Association (1972)*, 1995, 50(2), 40-44.
70. CREVENNA, R., G. ZETTINIG, M. KEILANI, M. POSCH, M. SCHMIDINGER, C. PIRICH, M. NUHR, M. WOLZT, M. QUITTAN, V. FIALKA-MOSER und R. DUDCZAK. Quality of life in patients with non-metastatic differentiated thyroid cancer under thyroxine supplementation therapy [online]. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 2003, 11(9), 597-603. ISSN 0941-4355. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00520-003-0474-4
71. REVICKI, D.A., D. CELLA, R.D. HAYS, J.A. SLOAN, W.R. LENDERKING und N.K. AARONSON. Responsiveness and minimal important differences for patient reported outcomes [online]. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2006, 4, 70. ISSN 1477-7525. Verfügbar unter: doi:10.1186/1477-7525-4-70
72. PICKARD, A.S., M.P. NEARY und D. CELLA. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer [online]. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2007, 5, 70. ISSN 1477-7525. Verfügbar unter: doi:10.1186/1477-7525-5-70
73. TAGAY, S., S. HERPERTZ, M. LANGKAFEL, Y. ERIM, L. FREUDENBERG, N. SCHOPPER, A. BOCKISCH, W. SENF und R. GORGES. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment [online]. *European Journal of Endocrinology*, 2005, 153(6), 755-763. Verfügbar unter: doi:10.1530/eje.1.02047

-
74. HEINZEL A., KLEY K., MÜLLER HW. und HAUTZEL H. A Comparison of rh-TSH and Thyroid Hormone Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Preliminary Evidence for an Influence of Age on the Subjective Well-being in Hypothyroidism. *Horm Metab Res*, 2012(44(01)), 54-59.

VII. Anhang

Dieser Bogen soll erfragen, ob Sie in den vergangenen vier Wochen (gerechnet von heute) irgendwelche Krankheitsbeschwerden hatten bzw. wie es ganz allgemein um Ihre Gesundheit in den letzten vier Wochen bestellt war. Bitte beantworten Sie alle Fragen und machen bei der zutreffenden Antwort ein Kreuz. Es ist wichtig, dass Sie alle Fragen beantworten.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

1. Haben Sie in den letzten Wochen wegen Sorgen weniger geschlafen?

- nein, gar nicht nicht schlechter schlechter als üblich viel schlechter als üblich

2. Haben Sie in den letzten Wochen das Gefühl gehabt dauernd unter Druck zu stehen?

- nein, gar nicht nicht mehr als üblich mehr als üblich viel mehr als üblich

3. Haben Sie sich in den letzten Wochen auf das konzentrieren können, was sie gemacht haben?

- besser als üblich so wie üblich schlechter als üblich viel schlechter als üblich

4. Haben Sie in den letzten Wochen das Gefühl gehabt, für etwas nützlich zu sein?

- mehr als üblich so wie üblich weniger als üblich viel weniger als üblich

5. Haben Sie sich in den letzten Wochen imstande gefühlt, sich mit Ihren Problemen auseinander zu setzen?

- besser als üblich so wie üblich weniger als üblich viel weniger als üblich

6. Ist es Ihnen in der letzten Woche schwer gefallen Entscheidungen zu treffen?

- nein, gar nicht so wie üblich schwerer als üblich viel schwerer als üblich

7. Haben Sie in den letzten Wochen den Eindruck gehabt, dass Sie mit Ihren Schwierigkeiten nicht zu Rande gekommen sind?

- nein, gar nicht nicht schlechter als üblich schlechter als üblich viel schlechter als üblich

8. Alles in allem, haben Sie sich in den letzten Wochen einigermaßen zufrieden gefühlt?

- mehr als üblich so wie üblich weniger als üblich viel weniger als üblich

9. Konnten Sie in den letzten Wochen Ihre Alltagsverpflichtungen mit Freude nachgehen?

- mehr als üblicher so wie üblich weniger als üblich viel weniger als üblich

10. Haben Sie sich in den letzten Wochen unglücklich und deprimiert gefühlt?

- nein, gar nicht nicht mehr als üblich mehr als üblich viel mehr als üblich

11. Haben sie in den letzten Wochen einen Mangel an Selbstvertrauen gespürt?

- nein, gar nicht nicht mehr als üblich mehr als üblich viel mehr als üblich

12. Haben Sie sich in den letzten Wochen wertlos gefühlt?

- nein, gar nicht nicht mehr als üblich mehr als üblich viel mehr als üblich

Abb. 17 GHQ-12 Fragebogen

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/Körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Abb. 18 EQ-5D-3L Fragebogen

4. Ambulante Kontrolle

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Ihr heutiger
Gesundheitszustand**



Abb. 19 EQ-VAS Fragebogen