

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. BA (open) H.-W. Müller

Prospektive Studie zur Pharmakodynamik von rhTSH bei Patienten mit
Schilddrüsenkarzinom: Differentieller Einfluss von Alter, Geschlecht,
Körperoberfläche und Nierenfunktion auf TSH_{peak} und TSH-
Halbwertszeit

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Sümeyye Demir

2020

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

gez.:

Dekan: Dr. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Matthias Schott

Widmung

Für meine Familie.

I. Zusammenfassung (deutsch)

Schilddrüsenkarzinome stellen die häufigsten bösartigen Tumore des endokrinen Systems dar. Ihre Inzidenz ist im Laufe der Zeit stark angestiegen. Bislang sieht die Therapie des Schilddrüsenkarzinoms, ausgenommen bei dem papillären Mikrokarzinom, eine totale Thyreoidektomie vor, stadienabhängig gefolgt von einer Radiojodtherapie. Dazu vorbereitend erfolgt entweder eine Schilddrüsenhormonkarenz oder eine medikamentöse Behandlung mittels rekombinantem humanem Thyreoidea-stimulierendem Hormon (rhTSH), um noch verbliebene Schilddrüsenzellen zu stimulieren und effektiver zerstören zu können.

In der uns vorliegenden Studie wurden 267 Patientendaten eingeschlossen und es wurde untersucht, ob die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI), Body surface area (BSA), Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Surrogatparameter für die Nierenfunktion, Körperfett, Wassergehalt, Muskelgehalt und Knochenmasse Einfluss auf die abhängigen Variablen TSH_{peak} (höchster TSH-Wert im Serum am dritten Tag), TSH_{extrapol} (extrapolierter höchster TSH-Wert im Serum am dritten Tag), TSH-Halbwertszeit ($TSH_{1/2}$) und Area under the curve (AUC) ausüben. Dem Patienten wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in 24-stündigem Abstand jeweils eine Standarddosis von 0,9 mg Thyrotropin alfa appliziert. Ab dem dritten Tag wurden in 12-stündigen Abständen jeweils fünf Blutabnahmen durchgeführt und der TSH-Wert im Serum bestimmt. Zunächst wurden univariate Analysen durchgeführt. Die unabhängigen Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf die abhängigen Variablen ausüben, wurden herausgefiltert und in die weiteren Berechnungen der multiplen Regressionsanalyse eingeschlossen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die BSA den größten Einfluss auf den TSH_{peak} ausübt, gefolgt vom Alter, Kreatinin, Geschlecht und Wassergehalt. Der TSH_{extrapol} wird ebenfalls am stärksten von der BSA beeinflusst, gefolgt vom Alter, Kreatinin und Geschlecht. Auf die abhängige Variable $TSH_{1/2}$ übt das Alter den größten Einfluss aus, gefolgt vom BMI und Gewicht. Die AUC wird am stärksten von dem Alter des Patienten, nachfolgend vom Kreatinin, BSA und der Größe beeinflusst. Da die Berechnungen mit Kreatinin anstelle der GFR höhere R^2 -Werte aufweisen, sind die Auswertungen mit Kreatinin aussagekräftiger. Gleiches gilt für die multiple Regressionsanalyse mit AUC, die das größte Bestimmtheitsmaß im Vergleich zu den Berechnungen mit den anderen abhängigen Variablen aufweist. Zusammenfassend üben die Variablen Alter, Kreatinin, BSA und Größe des Patienten den größten Einfluss auf die TSH – Konzentration im Serum und dessen Verstoffwechslung aus. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass das Konzept des rhTSH Standard-Dosierschemas verlassen werden kann und als Grundlage einer zukünftigen Individualisierung der rhTSH-Dosierung zur Erreichung einer suffizienten TSH-Stimulation genutzt werden kann.

II. Zusammenfassung (englisch)

Thyroid cancer is the most common malignant tumor of the endocrine system. Its incidence has risen sharply over time. Until now, the therapy of thyroid cancer, with the exception of papillary microcarcinoma, consists of a total thyroidectomy, followed by radioiodine therapy (RAI) depending on the stage. Before initiating RAI, either thyroid hormone withdrawal or exogenous stimulation by recombinant human Thyroid-stimulating hormone (rhTSH) is carried out in order to increase radioiodine uptake and effectively destroy remaining thyroid cells as well as thyroid cancer cells.

Our study included 267 patients and examined whether the independent variables age, gender, weight, height, body mass index (BMI), body surface area (BSA), creatinine and glomerular filtration rate (GFR) as a surrogate parameter for the renal function, body fat, water content, muscle content and bone mass influence the dependent variables TSH_{peak} (highest TSH value in serum 48 hours after start of rhTSH stimulation), $TSH_{extrapol}$ (extrapolated highest TSH value at 48 hours after stimulation start), TSH half-life ($TSH_{1/2}$) and the integral of TSH over time estimated as area under the curve (AUC). A standard dose of 0.9 mg thyrotropin alfa was applied to the patient at a 24-hour interval for two consecutive days. From the third day on, five blood samples were taken at 12-hour intervals to determine serum TSH values. Initially, univariate analyses were carried out. The independent variables with a significant influence on the dependent variables were selected for further multivariate analyses (multiple regression analysis).

The results show that the BSA exerts the greatest influence on TSH_{peak} , followed by age, creatinine, sex and water content. $TSH_{extrapol}$ is also most strongly influenced by BSA, followed by age, creatinine and sex. Age has the greatest influence on the dependent variable $TSH_{1/2}$, followed by BMI and weight. AUC is most influenced by the patient's age, followed by creatinine, BSA and height. Because of the higher R^2 - values of the calculations with creatinine instead of GFR, the evaluations with creatinine are more accurate. The same applies to multiple regression analysis with AUC, which has the highest coefficient of determination compared to the calculations with the other dependent variables. In summary, the variables age, creatinine, BSA and height of the patient demonstrate the greatest influence on the TSH concentration in the serum and its metabolism. The available data indicate that the concept of the rhTSH standard dosing scheme might be left in favour to a factor-based individualization of the rhTSH dosage to achieve a sufficient TSH stimulation.

III. Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve in mU/48h
BMI	Body-Mass-Index in kg/m ²
BSA	Body surface area in m ²
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73 m ²
kg/m²	Kilogramm pro Quadratmeter
LT₄	Levothyroxin
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mU/l	Milli-Units pro Liter
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
rhTSH	Rekombinantes humanes TSH
T₃	Triiodthyronin
T₄	Thyroxin
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TSH_{1/2}	TSH-Halbwertszeit in h
TSH_{extrapol}	Extrapolierter höchster TSH-Wert im Serum am dritten Tag in mU/l
TSH_{peak}	Höchster TSH-Wert im Serum am dritten Tag in mU/l
U	Units

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Schilddrüsenkarzinome.....	1
1.1.1	Epidemiologie der Schilddrüsenkarzinome in Deutschland.....	1
1.1.2	Differenzierte Schilddrüsenkarzinome.....	1
1.2	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenhormonachse.....	2
1.3	Radiojodtherapie.....	4
1.3.1	Grundlagen und Ziel der Radiojodtherapie.....	4
1.3.2	Vorbehandlung mittels Schilddrüsenhormonkarenz oder rhTSH.....	5
1.4	Zielsetzung der Dissertation.....	6
2	Patienten, Materialien, Methoden.....	7
2.1	Patientenkollektiv.....	7
2.2	Materialien.....	8
2.2.1	Thyrogen.....	8
2.2.2	Körperanalysewaage.....	9
2.2.3	Laborparameter.....	9
2.3	Methoden.....	10
2.3.1	Patientendaten.....	10
2.3.2	Ablauf der Studie.....	11
2.3.3	Statistische Verfahren.....	12
3	Ergebnisse.....	16
3.1	Deskriptive Statistik.....	16
3.1.1	Patientencharakteristika.....	16
3.1.2	Klinisch-pathologische Daten.....	18
3.2	Univariate Statistik.....	19
3.2.1	Lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} als abhängige Variable.....	19
3.2.2	Lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ als abhängige Variable.....	32
3.2.3	Lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{1/2}$ als abhängige Variable.....	44
3.2.4	Lineare Regressionsanalyse mit AUC als abhängige Variable.....	56
3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Statistik.....	68
3.3	Multiple Regressionsanalyse.....	69

3.3.1 Multiple Regressionsanalyse mit TSH _{peak} als abhängige Variable	69
3.3.2 Multiple Regressionsanalyse mit TSH _{extrapol} als abhängige Variable.....	72
3.3.3 Multiple Regressionsanalyse mit TSH _{1/2} als abhängige Variable.....	74
3.3.4 Multiple Regressionsanalyse mit AUC als abhängige Variable.....	76
4 Diskussion.....	78
4.1 Ergebnisbezogene Beurteilung der abhängigen Variablen	78
4.1.1 Einfluss auf TSH _{peak}	78
4.1.2 Einfluss auf TSH _{extrapol}	80
4.1.3 Einfluss auf TSH _{1/2}	80
4.1.4 Einfluss auf AUC.....	81
4.2 Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion	83
4.3 Methodische Stärken und Schwächen der Studie.....	84
5 Literaturverzeichnis	86
6 Abbildungsverzeichnis	89
7 Tabellenverzeichnis	91
8 Anhang.....	92
9 Danksagung	93

1 Einleitung

1.1 Schilddrüsenkarzinome

1.1.1 Epidemiologie der Schilddrüsenkarzinome in Deutschland

Schilddrüsenkarzinome stellen die häufigsten bösartigen Tumore des endokrinen Systems dar. Ihre Inzidenz ist im Laufe der Zeit stark angestiegen. Im Jahre 2014 erkrankten 4280 Frauen und 1840 Männer an einem Schilddrüsenkarzinom. Der Anstieg der Neuerkrankungen kann auf die verbesserte Diagnostik und Untersuchungsmöglichkeiten des Karzinoms zurückzuführen sein. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Frauen bei 51 und bei Männern bei 55 Jahren. Es wurden im Jahr 2014 insgesamt 390 Sterbefälle bei den weiblichen und 342 bei den männlichen Patienten registriert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Frauen 94 und bei Männern 87 Prozent (1).

1.1.2 Differenzierte Schilddrüsenkarzinome

Die malignen Schilddrüsenkarzinome werden unterteilt in die differenzierten, medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinome. Zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gehören das follikuläre und papilläre Karzinom. Sie sind mit etwa 80% die am häufigsten vertretene maligne Schilddrüsenerkrankung (2). Die Ätiologie ist unbekannt, jedoch stellen ionisierende Strahlung und Bestrahlung der Halsregion im Kindesalter Risikofaktoren dar, an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken. Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome wachsen langsam und machen sich beispielsweise durch eine Struma nodosa mit einer Lymphknotenvergrößerung am Hals oder einer Rekurrensparese bemerkbar (3). Das papilläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert vorwiegend auf lymphogenem Wege, während das follikuläre Schilddrüsenkarzinom auf hämatogenem Wege metastasiert. Fernmetastasen kommen meist in der Lunge oder im Skelett vor (4). Die Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome sieht eine totale Thyreoidektomie mit einer anschließenden Radiojodtherapie vor, um verbliebenes Tumorstückgewebe vollständig zu eliminieren. Das

papilläre Mikrokarzinom, welches einen geringeren Durchmesser als 1 cm und keine Lymphknotenbeteiligung aufweist, wird ausschließlich mittels (Hemi-)Thyreoidektomie therapiert und benötigt im Gegensatz zu den anderen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen keine anschließende Radiojodtherapie (5).

1.2 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenhormonachse

Die Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) werden durch den Hypothalamus-Hypophysen-Regelkreis bestimmt. Das Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) ist ein Tripeptid, das im Hypothalamus gebildet wird und durch das hypophysäre Portalgefäßsystem in die Hypophyse gelangt (6). Dort reguliert es die Freisetzung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). TSH ist ein glandotropes Hormon, das aus zwei Untereinheiten, einer α - und einer β - Untereinheit, besteht und in den basophilen Zellen der Adenohypophyse gebildet wird (7). Es stimuliert die Produktion der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 und wird durch eine hohe Konzentration an Schilddrüsenhormonen gehemmt, indem T_3 an den T_3 - Rezeptor der thyreotropen Zellen der Adenohypophyse bindet und somit die Freisetzung von TSH reduziert, sog. negative Rückkopplung (s. Abb.1). Andererseits führt ein geringer Schilddrüsenhormonspiegel dazu, dass TSH vermehrt sezerniert wird (8). Die TSH-Konzentration im Serum ist abhängig von der Tageszeit. Die höchste Konzentration erreicht es an Mitternacht, die niedrigste Konzentration zur Mittags- und Nachmittagszeit. Die Bindung von TSH an die Schilddrüsenzelle erfolgt durch einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der aus sieben Helices zusammengesetzt und an ein stimulierendes G-Protein gekoppelt ist. TSH führt dazu, dass vermehrt Jod in die Zelle aufgenommen und Thyreoglobulin produziert wird. Zudem stimuliert es die Schilddrüsenhormonsynthese und das Wachstum der Schilddrüsenzellen (7).

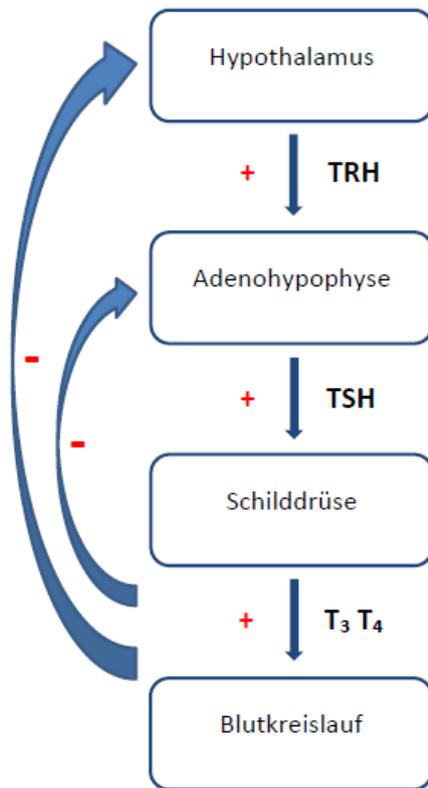


Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenhormonachse (eigene Darstellung)

1.3 Radiojodtherapie

1.3.1 Grundlagen und Ziel der Radiojodtherapie

Das Natriumiodid ^{131}I ist ein radioaktives Jodisotop, das im Rahmen der Radioiodtherapie eingesetzt wird. ^{131}I wird peroral eingenommen, im Magen-Darm-Trakt resorbiert und über den Blutweg zu den Thyreozyten transportiert. Dort wird ^{131}I wie das nicht radioaktive Jod über den Natrium-Iodid-Symporter (NIS) in die Schilddrüsenzellen aufgenommen und metabolisiert (9). Beim Zerfall des ^{131}I werden sowohl Gamma- als auch Beta-Strahlung freigesetzt. Die Beta-Strahlung hat eine Reichweite von 0,5 – 2 mm und sorgt für die Zerstörung des Jod-speichernden Schilddrüsengewebes, dessen Follikeldurchmesser 0,05 – 0,5 mm beträgt. Somit wird das umliegende Gewebe weitestgehend vor der Strahlenexposition geschützt (6). Die Halbwertszeit des ^{131}I beträgt acht Tage (10). Das Ziel der Radiojodtherapie ist es, das nach einer Thyreoidektomie verbliebene Schilddrüsenrestgewebe zu eliminieren und eine vollständige Entfernung des Tumors zu gewährleisten. Ein Ausnahmefall stellt das papilläre Mikrokarzinom dar, dessen Tumorgöße kleiner als 1 cm beträgt. In diesem Fall muss an die Thyreoidektomie nicht zwingend eine Radiojodtherapie angeschlossen werden (11). Bei lokal weit fortgeschrittenen und/oder fernmetastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist eine Radiojodtherapie immer indiziert, bei weniger weit fortgeschrittenen Stadien kann sie durchgeführt werden (12,15). Eine Radiojodbehandlung ist zudem indiziert bei Rezidiven, Metastasen des Lymphknotensystems und Fernmetastasen, wenn die Tumorzellen in der Lage sind das Jod zu speichern. Auch können inoperable Karzinome durch die Radiojodtherapie behandelt werden. Bei erhöhten Thyreoglobulin-Werten (größer als 10 ng/ml unter TSH-Stimulation) ohne pathologische Veränderungen in den bildgebenden Untersuchungsverfahren ist ebenfalls eine Radiojodgabe indiziert, falls bei dem Patienten keine übermäßige Einschränkung der Knochenmarkfunktion vorliegt (12). Der Erfolg der Radiojodtherapie ist abhängig von der Größe und dem Differenzierungsgrad des Tumors. Je kleiner und differenzierter der Tumor ist, desto erfolgreicher ist die Radiojodtherapie, da bei einem differenzierten Tumor die Fähigkeit der Tumorzellen zur Jodspeicherung noch vorhanden ist (13). Absolute Kontraindikationen für eine Radiojodtherapie stellen Gravidität und die Stillperiode dar, da eine Schädigung des Genoms nicht ausgeschlossen werden kann. Relative Kontraindikationen stellen eine hohe Knochenmarkexposition mit zu erwartender

Knochenmarksdepression bei geplanter Hochdosistherapie, Lungenfunktionsstörung, falls eine pulmonale Radiojodspeicherung abzusehen ist, starke Xerostomie und spinale oder zerebrale Metastasen dar (12).

1.3.2 Vorbehandlung mittels Schilddrüsenhormonkarenz oder rhTSH

Nach der operativen Entfernung der Schilddrüse schließt sich eine Radiojodtherapie an, um noch verbliebenes Schilddrüsenrestgewebe vollständig zu entfernen. Die Vorbereitung auf die Radiojodtherapie sieht entweder eine Schilddrüsenhormonkarenz oder eine medikamentöse Behandlung mittels rhTSH vor (14). Falls eine Schilddrüsenhormonkarenz erfolgen soll, sollte der Patient das Levothyroxin (LT₄) für 3 – 4 Wochen absetzen. Falls das LT₄ länger als 4 Wochen abgesetzt wird, kann in den ersten Wochen nach Absetzen zur Überbrückung eine Medikation mittels Liothyronin (LT₃) erfolgen. LT₃ sollte mindestens 2 Wochen vor der Radiojodtherapie abgesetzt werden. Vor der Radiojodtherapie ist ein basaler TSH-Spiegel > 30 mU/l anzustreben (15). Die Schilddrüsenhormonkarenz versetzt den Patienten über mehrere Wochen in einen Zustand der Hypothyreose. Dieser kann beispielsweise zu einer Antriebslosigkeit, Depression und Müdigkeit führen. Das allgemeine Wohlbefinden des Patienten kann durch die Hormonkarenz stark beeinflusst werden (16).

Eine Alternative zu der Schilddrüsenhormonkarenz stellt die Vorbehandlung mit rekombinantem humanem TSH (rhTSH) dar. Vor einer Radiojodbehandlung wird das rhTSH appliziert, um durch die exogene TSH-Stimulation eine höhere Jodaufnahme des Schilddrüsenrestgewebes zu erzielen. Dadurch wird der Patient keiner Hypothyreose ausgesetzt (17).

1.4 Zielsetzung der Dissertation

Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die eine exogene Stimulation mittels rhTSH erhalten, weisen unterschiedliche maximale TSH-Werte (TSH_{peak}) und TSH-Halbwertszeiten ($TSH_{1/2}$) auf. Ziel der Dissertation ist es, den Einfluss von 12 patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Kreatinin und weitere (s. Tab. 2) auf TSH_{peak} und $TSH_{1/2}$ zu untersuchen. Anschließend ist zu prüfen, ob die rhTSH - Dosierung auf Basis der vorliegenden Daten individuell an den Patienten angepasst werden kann.

2 Patienten, Materialien, Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Nach der Zustimmung der Ethikkommission (Referenznummer: 3801), die auf der Deklaration von Helsinki beruht, wurden 235 Patienten in dem Zeitraum 10/2011 bis 01/2017 mit ihrer Einverständniserklärung für die Studie rekrutiert. Da einige Patienten mehrfach an der Studie teilgenommen haben, wurden insgesamt 267 Datensätze gesammelt. Alle Patienten stammten aus der Klinik für Nuklearmedizin in Düsseldorf und wurden im Forschungszentrum Jülich aufgrund ihres differenzierten Schilddrüsenkarzinoms behandelt. Nach der Thyreoidektomie befanden sie sich entweder vor einer Ablation mittels Radiojodtherapie oder in der Nachsorge. Zudem wurden alle Patienten mit einer TSH-Suppressionstherapie mit Schilddrüsenhormonen behandelt, welches eine Voraussetzung darstellt, um an der Studie teilzunehmen. 169 Patienten sind weiblichen und 66 Patienten männlichen Geschlechts. Das Alter der Patienten lag zwischen 15-88 Jahren. Alle 235 Patienten erkrankten an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom, 185 an einem papillären, 44 an einem follikulären und sechs Patienten an einem oxyphilen oder anderen Schilddrüsenkarzinom. Zudem wurde bei jedem Patienten ein Staging des Primärtumors sowie einer Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen-Beteiligung durchgeführt und nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. Da drei Patienten aufgrund von Niereninsuffizienz sehr hohe Kreatinin- und TSH-Werte aufwiesen, wurden sie als „Ausreißer“ definiert. Ihre Kreatinin-Werte wichen mehr als drei Standardabweichungen von dem Mittelwert ab. Die statistischen Auswertungen erfolgten sowohl mit, als auch ohne Ausreißer. Weitere Patientencharakteristika werden in dem Kapitel 3.1 „Deskriptive Statistik“ beschrieben.

2.2 Materialien

2.2.1 Thyrogen

Thyrogen ist ein Arzneimittel der Firma Sanofi Genzyme GmbH (Cambridge, Massachusetts, USA) und enthält das Thyrotropin alfa, ein rekombinantes humanes schilddrüsenstimulierendes Hormon. Es wird in einer genetisch modifizierten Zelllinie der Ovarialzellen des chinesischen Hamsters synthetisiert. Andere Bestandteile des Thyrogens sind Mannitol, Natriumhydrogenphosphat (Monohydrat), Natriumdihydrogenphosphat (Heptahydrat) und Natriumchlorid. Thyrotropin alfa ist ein Glykoprotein, das aus zwei Untereinheiten besteht, einer alpha-Untereinheit aus 92 Aminosäureresten und zwei N-Glykolysierungsstellen und einer beta-Untereinheit aus 118 Aminosäuren und einer N-Glykolysierungsstelle. Es ist als weißes lyophilisiertes Pulver in Durchstechflaschen erhältlich. Jede Durchstechflasche enthält 1,1 mg des Wirkstoffes Thyrotropin alfa und wird vor der Verabreichung in 1,2 ml Wasser aufgelöst. Als Injektion wird 1 ml Lösung verwendet, welches einer Menge von 0,9 mg Thyrotropin alfa entspricht. Es weist analoge Eigenschaften wie das humane schilddrüsenstimulierende Hormon TSH auf und wird sowohl für die Diagnostik, als auch für die Therapie von Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt. Thyrogen wird Patienten verabreicht, die nach einer operativen Entfernung der Schilddrüse mit einer anschließenden Radiojodtherapie behandelt werden, um eine Ablation von restlichem Schilddrüsengewebe zu erreichen. Da Thyrogen die verbliebenen Thyreoidzellen stimuliert, können diese durch die Radiojodtherapie effizienter zerstört werden. Es wird zudem beim Serum-Thyreoglobulintest verwendet, um bei Patienten, die sich einer Thyreoidektomie unterzogen haben und mit einer Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie behandelt werden, restliches Schilddrüsengewebe bzw. ein Tumorrezidiv/eine Metastasierung zu detektieren. Dem Patienten werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in 24-stündigem Abstand jeweils eine Standarddosis von 0,9 mg Thyrotropin alfa appliziert. Die Injektion erfolgt intramuskulär in den Gesäßmuskel und darf nicht intravenös verabreicht werden. Das Thyrogen sollte im Kühlschrank zwischen 2°C – 8°C gelagert und vor Licht geschützt werden. Nach Rekonstitution kann es bei kühler Lagerung 24 Stunden aufbewahrt werden (18).

2.2.2 Körperanalysewaage

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten mithilfe einer Körperanalysewaage der Firma Kern & Sohn GmbH (Modell: KERN MFB 150K100, Balingen, Deutschland) gewogen. Diese Waage ermittelt das Gewicht, den Körperfettanteil, Wassergehalt, Muskelgehalt und Knochengewicht des Patienten. Die Messung erfolgt durch die Impedanzbestimmung, die durch elektrische Impulse den Widerstand der Körperbestandteile misst. Genaue Werte misst die Waage bei einem Alter von 10-80 Jahren und einer Körpergröße von 100-220 cm. Eine Messung ist bis zu einem Gewicht von 150 kg möglich. Das Wiegen erfolgt mit unbedeckten Füßen, um eine möglichst genaue Bestimmung der Körperbestandteile zu erhalten. Es sollte jeweils ein Fuß auf die 6 Metallplättchen der Waage gestellt werden. Vor dem Wiegevorgang ist die Eingabe von Geschlecht, Alter und Größe des Patienten in die Waage notwendig. Die Körperanalysewaage misst das Körpergewicht und das Knochengewicht in 0,1 kg-Schritten, den Körperfett-, Wasser- und Muskelanteil in 0,1 %-Schritten. Nach der Messung des Körpergewichts zeigt die Waage den Körperfettanteil (FAT), den Körperwasseranteil (TBW) und die Muskelmasse (MUS) in Prozent und die Knochenmasse (BONE) in Kilogramm an (19).

2.2.3 Laborparameter

Mittels einer Serumprobe des Patienten wurden verschiedene Laborparameter bestimmt. Besonders wichtig für die Studie sind die TSH- und Kreatinin-Werte der Patienten. Der TSH-Wert wurde mithilfe eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) der Firma Roche Diagnostics GmbH (Rotkreuz, Schweiz) ermittelt. Der Kreatinin-Wert wurde mithilfe des Modular System D-Moduls ebenfalls der Firma Roche Diagnostics GmbH bestimmt.

2.3 Methoden

2.3.1 Patientendaten

Es erfolgte eine Dokumentation der für die Studie relevanten Patientendaten:

- Alter zu Studienbeginn
- Größe (in cm)
- Gewicht (in kg)
- Körperfettanteil (in %)
- Wassergehalt (in %)
- Muskelgehalt (in %)
- Knochenmasse (in kg)
- BMI (in kg/m²)
- BSA (in m²)
- GFR (in ml/min/1,73 m²)
- Kreatinin (in mg/dl)
- TSH-Werte (in mU/l)

Die verwendeten Formeln für BMI (20), BSA (21) und GFR (22) sind in folgender Tabelle aufgelistet:

Tabelle 1: Formel für BMI, BSA und GFR

Body-Mass-Index (BMI) in $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$	$BMI = \frac{x}{y^2}$	x= Gewicht in kg y= Größe in m
Body Surface Area (BSA) in m ² nach der DuBois-Formel	$BSA = 0,20247 \cdot y^{0,725} \cdot x^{0,425}$	x= Gewicht in kg y= Größe in m

<p>Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in ml/min/1,73 m² nach der MDRD-Formel („Modification of Diet in Renal Disease“)</p>	$GFR = 175 \cdot a^{-1,154} \cdot b^{-0,203} \cdot c \cdot d$	<p>a= Kreatinin in mg/dl b= Alter in Jahren c= Geschlecht; Frauen: c= 0,742 Männer: c= 1 d= Rasse; kaukasische Herkunft: d=1</p>
---	---	---

2.3.2 Ablauf der Studie

Zunächst wurden die Patienten über den Studienablauf aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Bei der Patientenaufnahme wurde eine erste Serumprobe genommen und der Kreatinin- und TSH-Wert nach der in Kapitel 2.2.3 erläuterten Methodik im Labor bestimmt. Mithilfe der Körperanalysewaage wurden Gewicht, Körperfett, Wassergehalt, Muskelgehalt und Knochenmasse ermittelt und auf einem sog. „Wiegeblatt“ notiert. Zudem wurde die Körpergröße des Patienten ausgemessen. Von den insgesamt 267 Datensätzen wurden in 246 Fällen die vollständigen Werte der Körperanalysewaage notiert. Die restlichen 21 Messungen sind unvollständig.



Abbildung 2: Abfolge der Injektionen und Serumproben (eigene Darstellung)

Wie in Abb. 2 dargestellt wurden dem Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils um 8:00 Uhr eine Dosis 0,9 mg Thyrogen intramuskulär appliziert. Dies entspricht den Herstellerangaben des Thyrogens (18). Die Injektion erfolgte entweder im Forschungszentrum Jülich oder bei dem Hausarzt des Patienten. Die genauen Injektionszeiten wurden auf einem „Injektionsblatt“ notiert. Nach den Thyrogeninjektionen

wurden die Studienteilnehmer am darauffolgenden Morgen stationär aufgenommen. Ab dem dritten Tag erfolgten ab 8:00 Uhr in 12-stündigen Abständen jeweils fünf Blutabnahmen. Mithilfe der Serumproben wurden die TSH-Werte im Labor bestimmt. Am letzten Tag wurde zudem der Thyreoglobulin-Wert gemessen.

2.3.3 Statistische Verfahren

Die Patientendaten, die in Kapitel 2.3.1 aufgeführt sind, wurden aus den Akten des Forschungszentrums in Jülich entnommen und in anonymisierter Form in eine Excel Datei (Microsoft Excel 2016) importiert. In der deskriptiven Statistik wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen und Minimum und Maximum der Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, BSA und der Serumwerte Kreatinin, GFR und TSH berechnet. Zudem wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten der klinisch-pathologischen Daten, beispielsweise die verschiedenen Tumorarten, aufgelistet. Für die statistische Auswertung wurde das Programm Statistica 13 von StatSoft (Tulsa, Oklahoma, USA) genutzt.

Univariate Analysen

Univariate Analysen wurden mithilfe von linearen Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei wurden die Korrelationen zwischen den abhängigen und unabhängigen Variablen (s. Tab. 2) durch Streudiagramme dargestellt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient r und die Signifikanzen wurden bestimmt, wobei $p < 0,05$ als signifikant gilt. Es wurden die unabhängigen Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf die abhängigen Variablen ausüben, herausgefiltert und in die weiteren Berechnungen der multiplen Regression eingeschlossen.

Tabelle 2: Abhängige und unabhängige Variablen

Abhängige Variablen	Unabhängige Variablen
TSH _{peak}	Alter
TSH _{extrapol}	Geschlecht
TSH _{1/2}	Gewicht
AUC	Größe
	BMI
	BSA
	Kreatinin
	GFR
	Körperfett
	Wassergehalt
	Muskelgehalt
	Knochenmasse

Abhängige Variablen

TSH_{peak} stellt den tatsächlich gemessenen ersten TSH-Wert zum Zeitpunkt $x = 0$ h dar, d.h. den höchsten TSH-Wert, der im Serum gemessen wird.

TSH_{extrapol} ist ein aus den fünf erhobenen TSH-Werten und der daraus abgeleiteten Halbwertszeit rückextrapolierter Wert zum Zeitpunkt $x = 0$ h. Dieser wird berechnet, indem die Residuen der linearen Regressionsanalyse möglichst klein gehalten werden.

Die Formel für TSH_{extrapol} lautet

$$TSH_{\text{extrapol}} \left(\text{in } \frac{\text{mU}}{\text{l}} \right) = e^{\bar{y} - b \cdot \bar{x}},$$

$$b = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum(x - \bar{x})^2},$$

wobei die x -Werte die jeweiligen Zeitpunkte der Serumproben (in h) und die y -Werte die natürlichen Logarithmen (ln) der fünf TSH-Werte sind (s. Tab. 3).

AUC gibt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve an und beschreibt die pharmakokinetischen Eigenschaften von TSH im Blut. Die Formel lautet

$$AUC \left(\text{mU} \cdot \frac{\text{h}}{\text{l}} \right) = \int_0^{\infty} c_0 \cdot e^{-\frac{\ln(2)}{T}t} dt = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(- \frac{T c_0 \left(e^{-\frac{\ln(2)}{T}t} - 1 \right)}{\ln(2)} \right) = \frac{T \cdot c_0}{\ln(2)},$$

wobei T die Halbwertszeit (in h) und c_0 TSH_{extrapol} (in mU/l) darstellen (23).

Tabelle 3: Definition der x - und y -Werte der TSH_{extrapol} -Formel

$x_1 = 0$ h	$y_1 = \ln(\text{TSH}_1 \text{ Messung})$
$x_2 = 12$ h	$y_2 = \ln(\text{TSH}_2 \text{ Messung})$
$x_3 = 24$ h	$y_3 = \ln(\text{TSH}_3 \text{ Messung})$
$x_4 = 36$ h	$y_4 = \ln(\text{TSH}_4 \text{ Messung})$
$x_5 = 48$ h	$y_5 = \ln(\text{TSH}_5 \text{ Messung})$

$TSH_{1/2}$ stellt die Zeit dar, in der die Konzentration des TSH_{peak} auf die Hälfte gesunken ist. Die Formel lautet

$$TSH_{1/2}(\text{in } h) = \frac{48 \cdot \ln(2)}{\ln(TSH_{5. \text{ Messung}}) - \ln(TSH_{peak})}$$

Multivariate Analysen

Durch die multiple Regression, die zu den multivariaten Analyseverfahren gehört, wird eine abhängige Variable durch mehrere unabhängige Variablen beschrieben. Es wurden zunächst die Voraussetzungen für die multiple Regression geprüft. Eine Voraussetzung stellt die Unabhängigkeit der Residuen dar. Die Residuen wurden anhand von Histogrammen auf Normalverteilung geprüft. Zudem wurden sie auf Homoskedastizität getestet, d.h. ob ihre Varianz über den Bereich von x konstant ist (24).

Nach positiver Testung der Voraussetzungen wurde die multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Dies erfolgte durch eine schrittweise Vorwärtsselektion, die zuerst die unabhängige Variable in das Regressionsmodell aufnahm, die am stärksten mit der abhängigen Variable korrelierte. Nachfolgend wurde die unabhängige Variable mit der größten partiellen Korrelation hinzugefügt (25).

Es wurden Regressionsgleichungen gemäß

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon$$

aufgestellt, wobei y die abhängige Variable, $x_1 \dots x_k$ die unabhängigen Variablen, $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_k$ die Regressionskoeffizienten und ε die Störgröße darstellen (26). Durch das Einsetzen der unabhängigen Variablen in die Regressionsgleichung wird eine Vorhersage der abhängigen Variable ermöglicht (24). Mithilfe der multiplen Regression wurden die unabhängigen Variablen ermittelt, die einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable ausüben, und nach dem größten Einfluss geordnet. Zudem wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet, das den Anteil der Varianz der abhängigen Variablen angibt, der durch die unabhängigen Variablen beschrieben werden kann (27).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 4 sind die einzelnen Patientencharakteristika und in Tabelle 5 die klinisch-pathologischen Daten aufgelistet. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $55,9 \pm 15,1$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung) und die Altersspanne lag zwischen 15 – 88 Jahren. 169 (72 %) Patienten waren weiblichen und 66 Patienten (28 %) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten betrug $53,8 \pm 15,4$ Jahre (Altersspanne: 15 – 85 Jahre) und der männlichen Patienten $60,2 \pm 14,1$ Jahre (Altersspanne: 30 – 88 Jahre). Das Gewicht reichte von 40,7 – 128,1 kg (Mittelwert \pm Standardabweichung: $81,8 \pm 18$ kg) und die Größe von 1,49 – 1,97 m (Mittelwert \pm Standardabweichung: $1,7 \pm 0,09$ m). Die Körperoberfläche (BSA) betrug durchschnittlich $1,92 \pm 0,22$ m² und lag zwischen 1,47 m² und 2,46 m². Der Kreatinin-Wert aller Patienten lag zwischen 0,2 mg/dl und 7,2 mg/dl (Mittelwert \pm Standardabweichung: $0,89 \pm 0,49$ mg/dl) und die glomeruläre Filtrationsrate zwischen 6,06 ml/min/1,73 m² und 510,73 ml/min/1,73 m² (Mittelwert \pm Standardabweichung: $81,96 \pm 32,94$ ml/min/1,73 m²). Da drei Patienten aufgrund von Nierenerkrankungen und Hämodialyse zu hohe Kreatinin- und TSH-Werte aufwiesen, wurden sie als „Ausreißer“ definiert. Ihre Kreatinin-Werte betragen 7,2 mg/dl, 3,7 mg/dl und 2,4 mg/dl und wichen somit mehr als drei Standardabweichungen von dem Mittelwert aller Patienten ab. Nach Ausschluss der drei Ausreißer lag der Kreatinin-Wert zwischen 0,2 mg/dl und 2,1 mg/dl (Mittelwert \pm Standardabweichung: $0,84 \pm 0,22$ mg/dl) und die GFR zwischen 30,95 ml/min/1,73 m² und 510,73 ml/min/1,73 m² (Mittelwert \pm Standardabweichung: $82,73 \pm 32,32$ ml/min/1,73 m²). Der am dritten Tag gemessene TSH_{peak} betrug bei allen 267 Patienten durchschnittlich $136,28 \pm 78,9$ mU/l (ohne Ausreißer: $131,96 \pm 57,42$ mU/l) und lag zwischen 13,8 mU/l und 999,9 mU/l (ohne Ausreißer: 13,8 – 388,6 mU/l). Bei weiblichen Patienten betrug der durchschnittliche TSH_{peak} $142,36 \pm 85,26$ mU/l (ohne Ausreißer: $137,05 \pm 57,15$ mU/l) und lag zwischen 13,8 mU/l und 999,9 mU/l (ohne Ausreißer: 13,8 – 388,6 mU/l), wohingegen er bei männlichen Patienten durchschnittlich $121,53 \pm 58,67$ mU/l (ohne Ausreißer: $119,61 \pm 56,54$) betrug und sowohl mit, als auch ohne Ausreißer zwischen 50,28 mU/l und 349 mU/l lag.

Tabelle 4: Patientencharakteristika und Laborwerte nach Einnahme von rhTSH an Tag 1 & 2

N=267		
Charakteristika	Mittelwert \pm Standardabweichung	Minimum – Maximum
Alter	55,9 \pm 15,1	15 – 88
Geschlecht N = 235		
Frauen: N = 169 (72%)	53,8 \pm 15,4	15 – 85
Männer: N = 66 (28%)	60,2 \pm 14,1	30 – 88
Gewicht (in kg)	81,8 \pm 18	40,7 – 128,1
Größe (in m)	1,7 \pm 0,09	1,49 – 1,97
BSA (in m ²)	1,92 \pm 0,22	1,47 – 2,46
Kreatinin (mg/dl)	0,89 \pm 0,49	0,2 – 7,2
Kreatinin (mg/dl) ohne 3 Ausreißer	0,84 \pm 0,22	0,2 – 2,1
GFR (ml/min/1,73 m ²)	81,96 \pm 32,94	6,06 – 510,73
GFR (ml/min/1,73 m ²) ohne 3 Ausreißer	82,73 \pm 32,32	30,95 – 510,73
TSH _{peak} (mU/l)	136,28 \pm 78,9	13,8 – 999,9
TSH _{peak} (mU/l) ohne 3 Ausreißer	131,96 \pm 57,42	13,8 – 388,6
TSH _{peak} (mU/l) bei Frauen	142,36 \pm 85,26	13,8 – 999,9
TSH _{peak} (mU/l) bei Frauen ohne 3 Ausreißer	137,05 \pm 57,15	13,8 – 388,6
TSH _{peak} (mU/l) bei Männern	121,53 \pm 58,67	50,28 - 349
TSH _{peak} (mU/l) bei Männern ohne 3 Ausreißer	119,61 \pm 56,54	50,28 – 349

3.1.2 Klinisch-pathologische Daten

Von den insgesamt 235 Patienten erkrankten 185 (79%) Patienten an einem papillären, 44 (19%) an einem follikulären und 6 (2%) Patienten an einem oxyphilen oder anderen Schilddrüsenkarzinom. Im T1-Stadium befanden sich 90 (38%), im T2-Stadium 57 (24%), im T3-Stadium 68 (29%), im T4-Stadium 14 (6%) und im Tx-Stadium sechs (3%) Patienten. 175 (74%) Patienten zeigten keinen Lymphknotenbefall (N0), wohingegen bei 60 (26%) Patienten eine Lymphknotenbeteiligung festgestellt werden konnte (N1). Während bei 28 (12%) Patienten Fernmetastasen (M1) diagnostiziert wurden, waren bei 207 (88%) Patienten keine Fernmetastasen erkennbar (M0). 216 (81%) Patienten befanden sich in der Remission, sechs (2%) Patienten in der Ablation und 45 (17%) zeigten eine Persistenz oder Rezidiv des Tumors. Bei dem aktuellen Krankheitszustand betrug n = 267, da einzelne Patienten mehrfach mit rhTSH vorbereitet wurden und für den aktuellen Krankheitsstatus jede einzelne Studienteilnahme betrachtet wurde.

Tabelle 5: Klinisch-pathologische Daten, TNM-Klassifikation

	N = 235
Histologie	
Papillär	185 (79%)
Follikulär	44 (19%)
Oxyphil (Hürthle) & andere	6 (2%)
T-Stadium	
T1	90 (38%)
T2	57 (24%)
T3	68 (29%)
T4	14 (6%)
Tx	6 (3%)
N-Stadium	
N0	175 (74%)
N1	60 (26%)
M-Stadium	
M0	207 (88%)
M1	28 (12%)
	N=267
Aktueller Krankheitszustand	
Remission	216 (81%)
Ablation	6 (2%)
Persistenz/Rezidiv	45 (17%)

3.2 Univariate Statistik

Die univariaten Analysen erfolgten mit $n = 264$ Patienten, d.h. die Ausreißer wurden aus den Berechnungen ausgeschlossen. Es wurden die Regressionsgleichungen, der Korrelationskoeffizient r nach Pearson und der p -Wert bestimmt. Falls der p -Wert kleiner als $0,05$ war, wurde das Ergebnis als signifikant betrachtet. Jede lineare Regressionsanalyse wurde mit der jeweiligen abhängigen Variable und den 12 unabhängigen Variablen (s. Tab. 2) berechnet.

3.2.1 Lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} als abhängige Variable

1) TSH_{peak} - Geschlecht

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Geschlecht. Die Regressionsgleichung lautet $y = 187,217 - 67,6085 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x das Geschlecht darstellen. Bei weiblichen Patienten beträgt der x -Wert $0,742$ und bei männlichen Patienten 1 , welches so bestimmt wurde, um die weiterführenden Berechnungen der glomerulären Filtrationsrate mittels MDRD-Formel zu vereinfachen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,1383$ und der p -Wert liegt bei $0,0246$. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikante Korrelation vor, wobei die weiblichen Patienten höhere TSH_{peak} -Werte aufweisen als die männlichen Patienten.

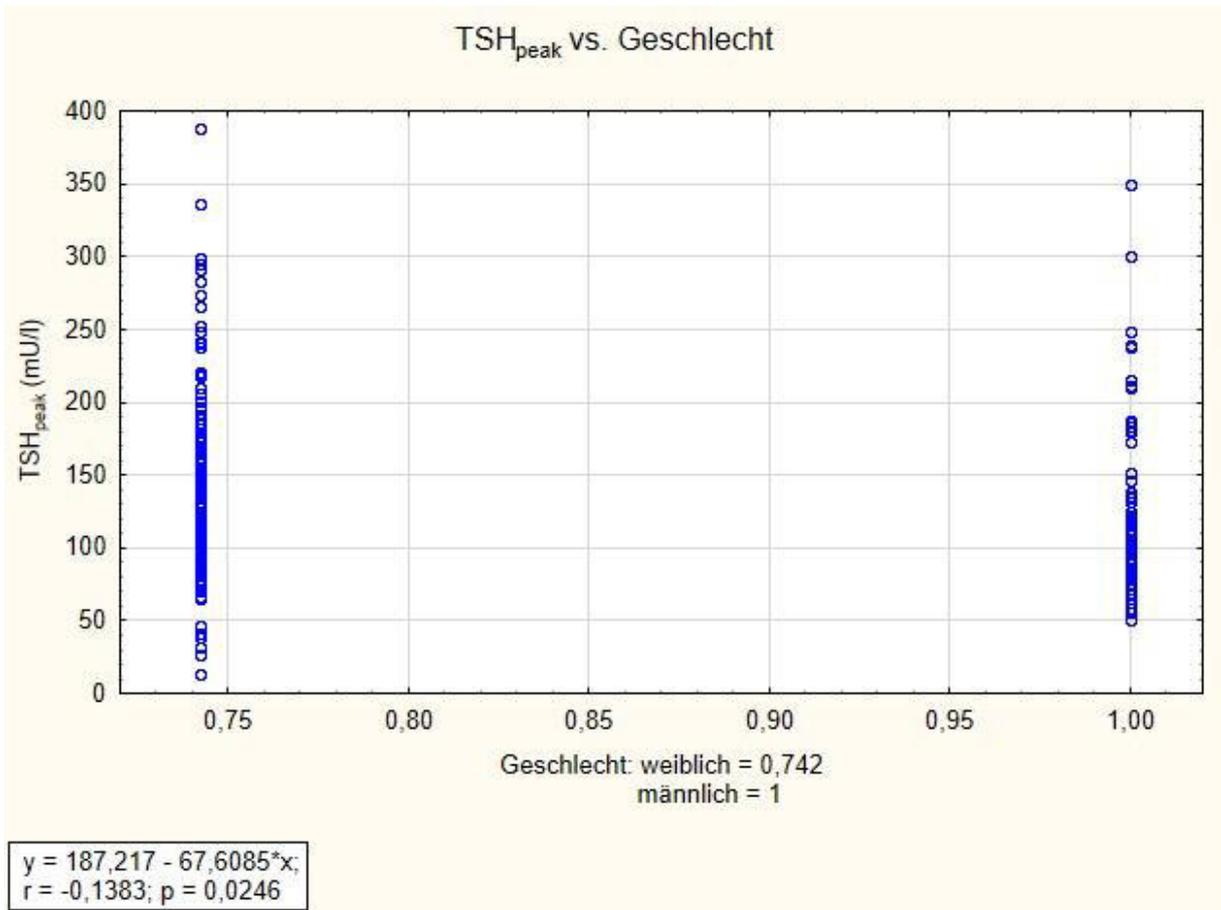


Abbildung 3: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Geschlecht

2) TSH_{peak} – Kreatinin

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Kreatinin. Die Regressionsgleichung lautet $y = 56,4088 + 89,4464 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x den Kreatinin-Wert in mg/dl darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,3387 und der p -Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

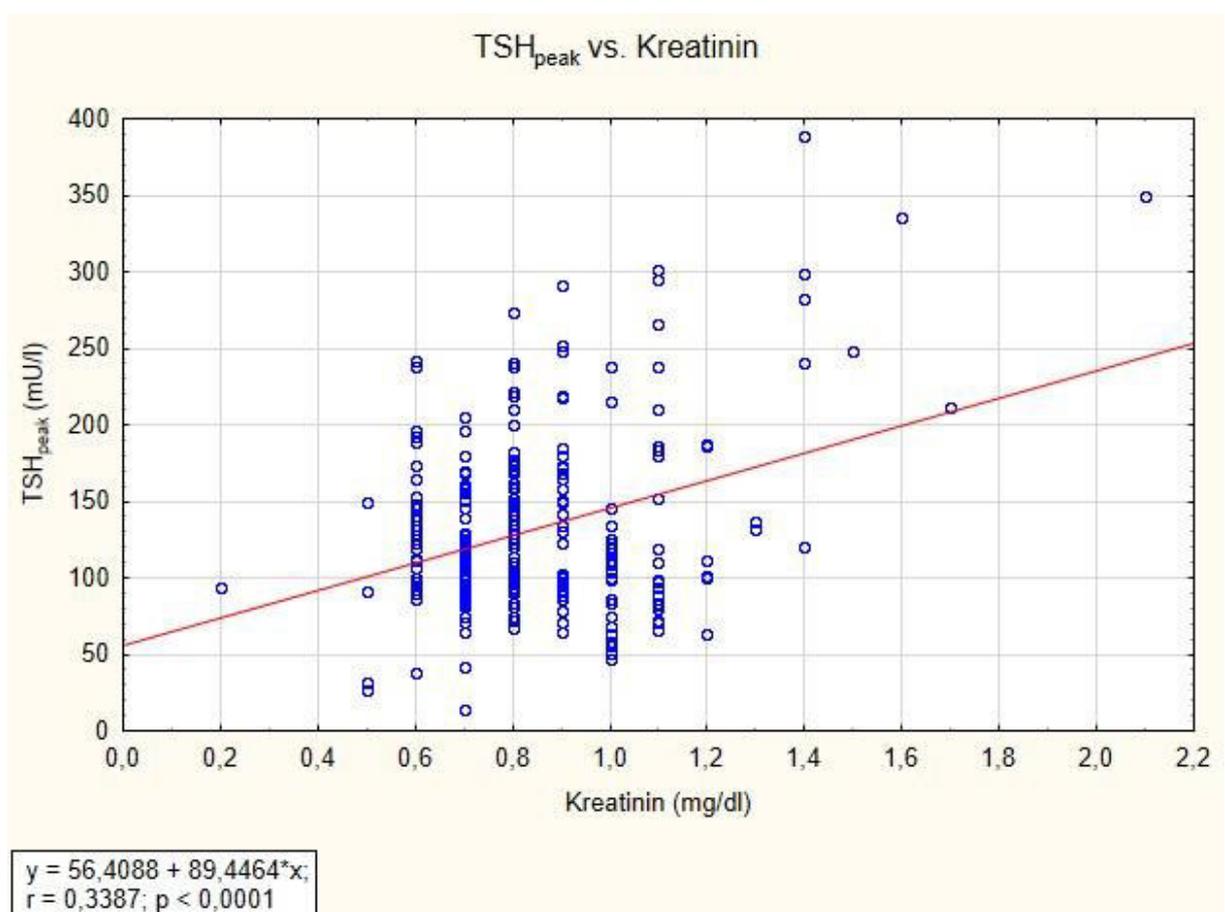


Abbildung 4: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Kreatinin

3) TSH_{peak} – Gewicht

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Gewicht. Die Regressionsgleichung lautet $y = 207,3133 - 0,9233 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x das Gewicht in Kilogramm darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,2870$ und der p -Wert liegt unter $0,0001$. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

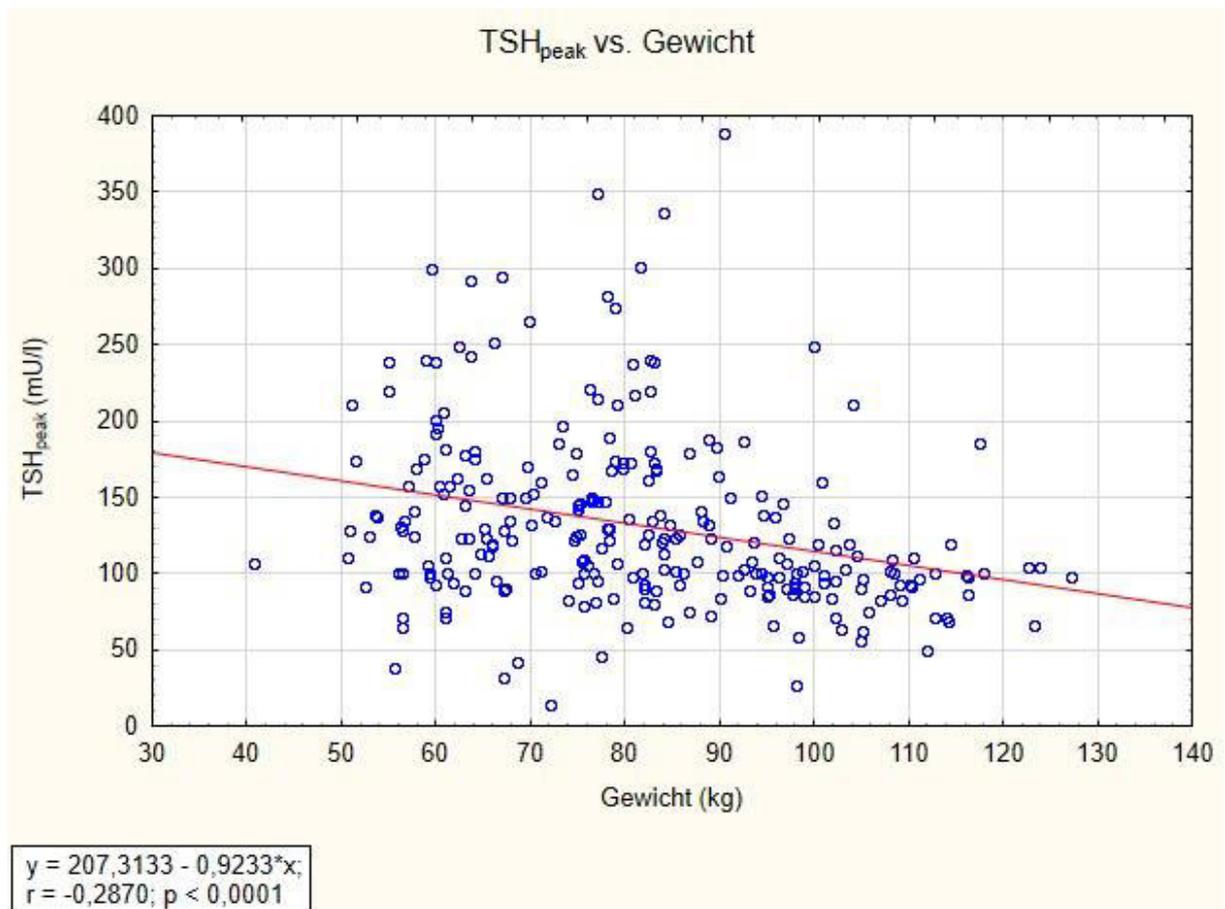


Abbildung 5: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Gewicht

4) TSH_{peak} – Größe

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Größe. Die Regressionsgleichung lautet $y = 439,252 - 181,2545 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x die Größe in Meter darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,2846$ und der p -Wert liegt unter $0,0001$. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

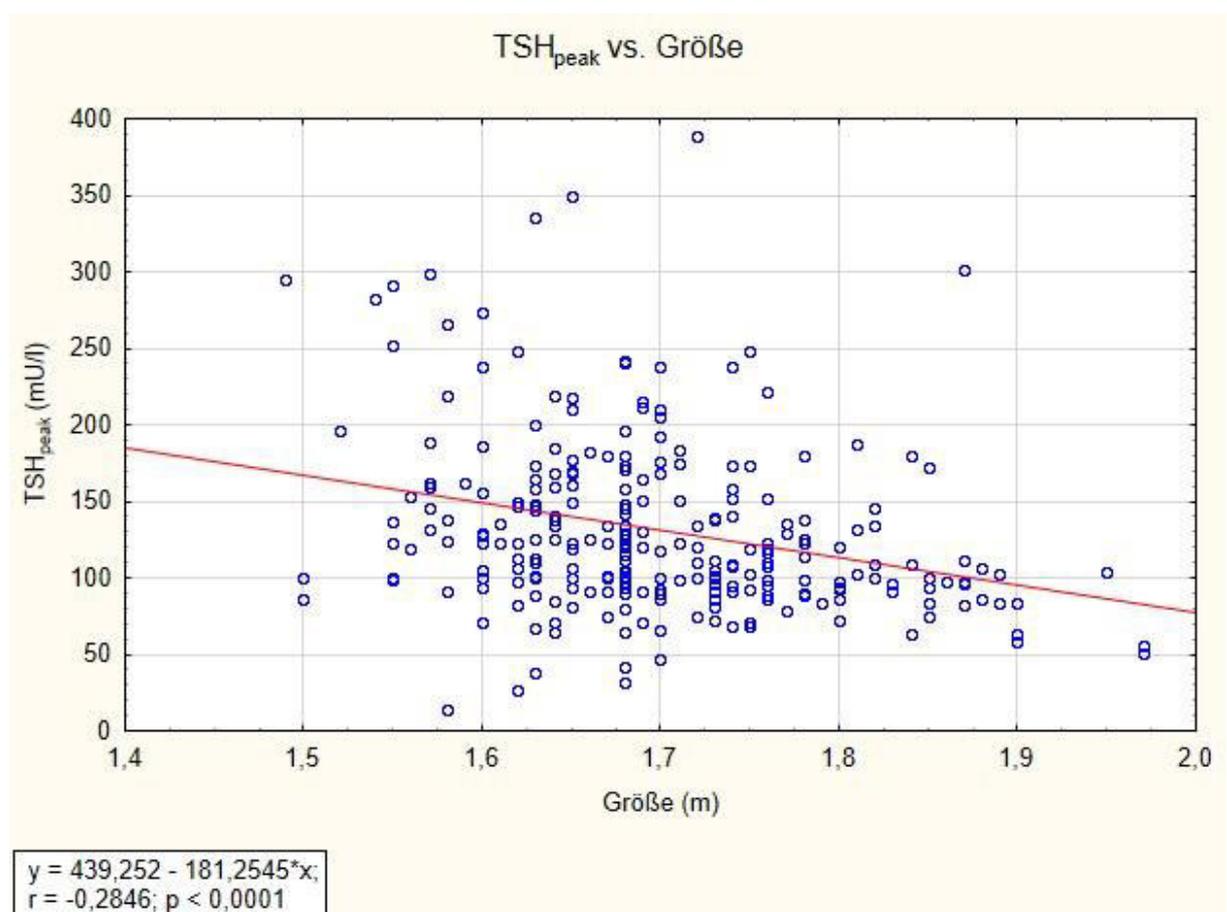


Abbildung 6: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Größe

5) TSH_{peak} – Body-Mass-Index (BMI)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Body-Mass-Index (BMI). Die Regressionsgleichung lautet $y = 175,6049 - 1,5368 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x den BMI in kg/m² darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,1594 und der p-Wert liegt bei 0,0095. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

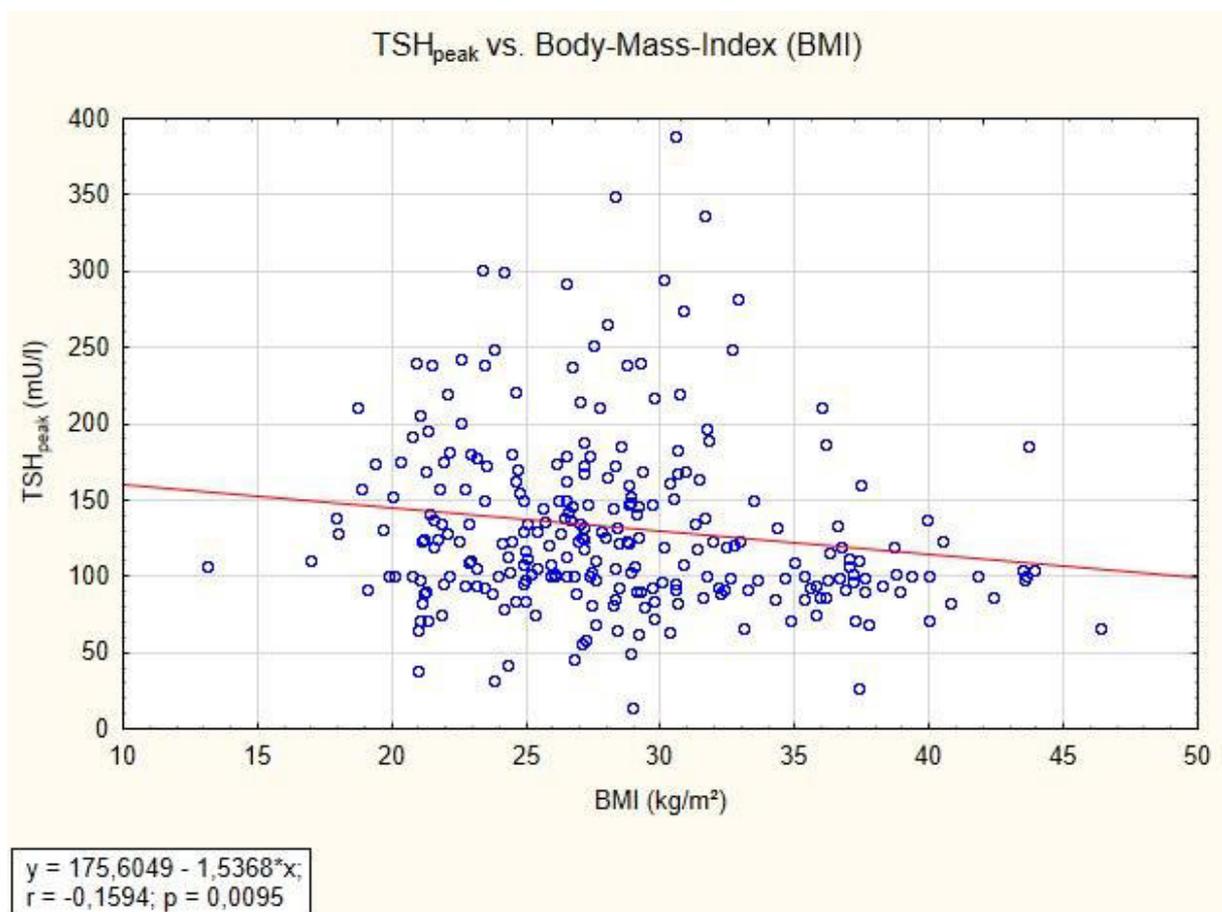


Abbildung 7: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Body-Mass-Index (BMI)

6) TSH_{peak} – Alter

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Alter. Die Regressionsgleichung lautet $y = 52,3973 + 1,4225 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x das Alter in Jahren darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,3759 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

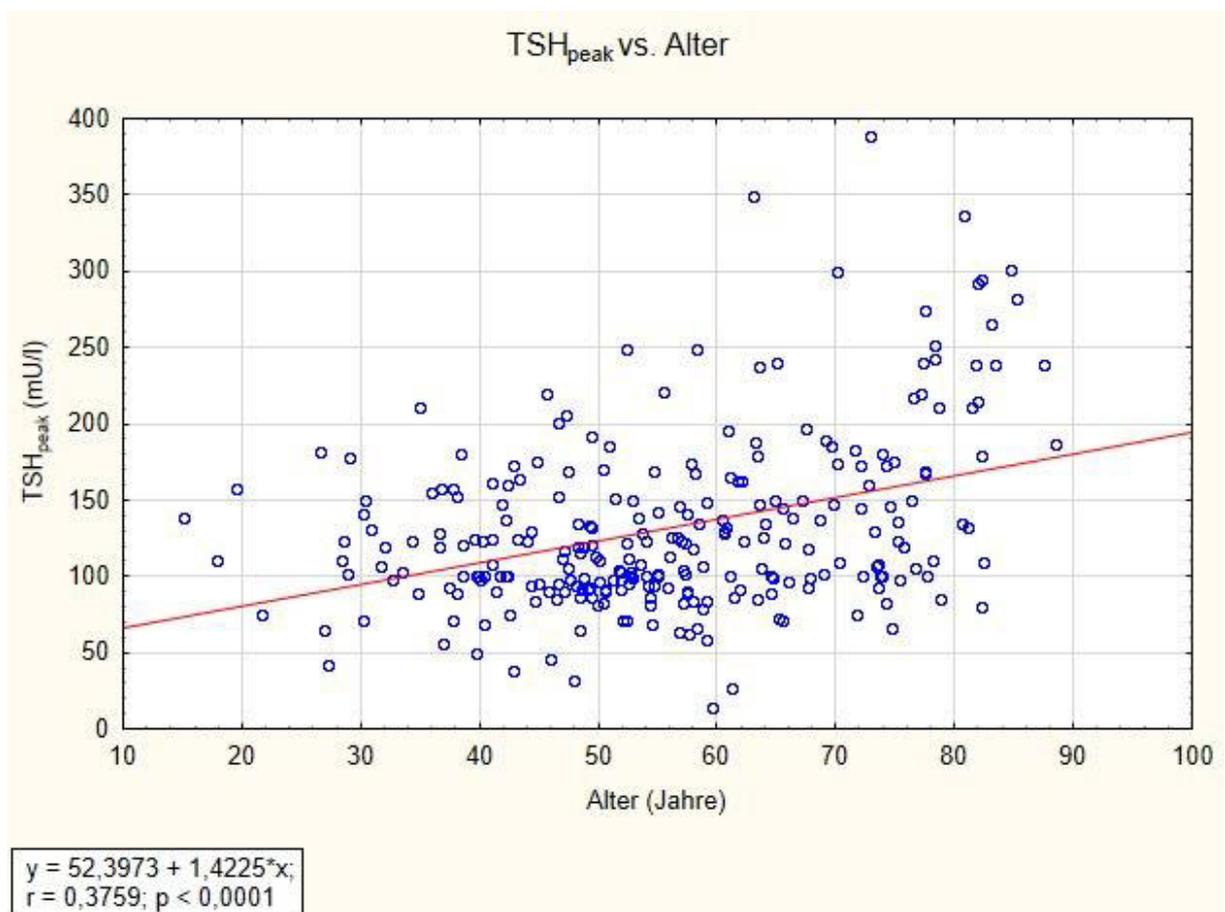


Abbildung 8: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Alter

7) TSH_{peak} – Körperfett

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Körperfett. Die Regressionsgleichung lautet $y = 148,2662 - 0,5225 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x das Körperfett in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,0971$ und der p -Wert liegt bei $0,1304$. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

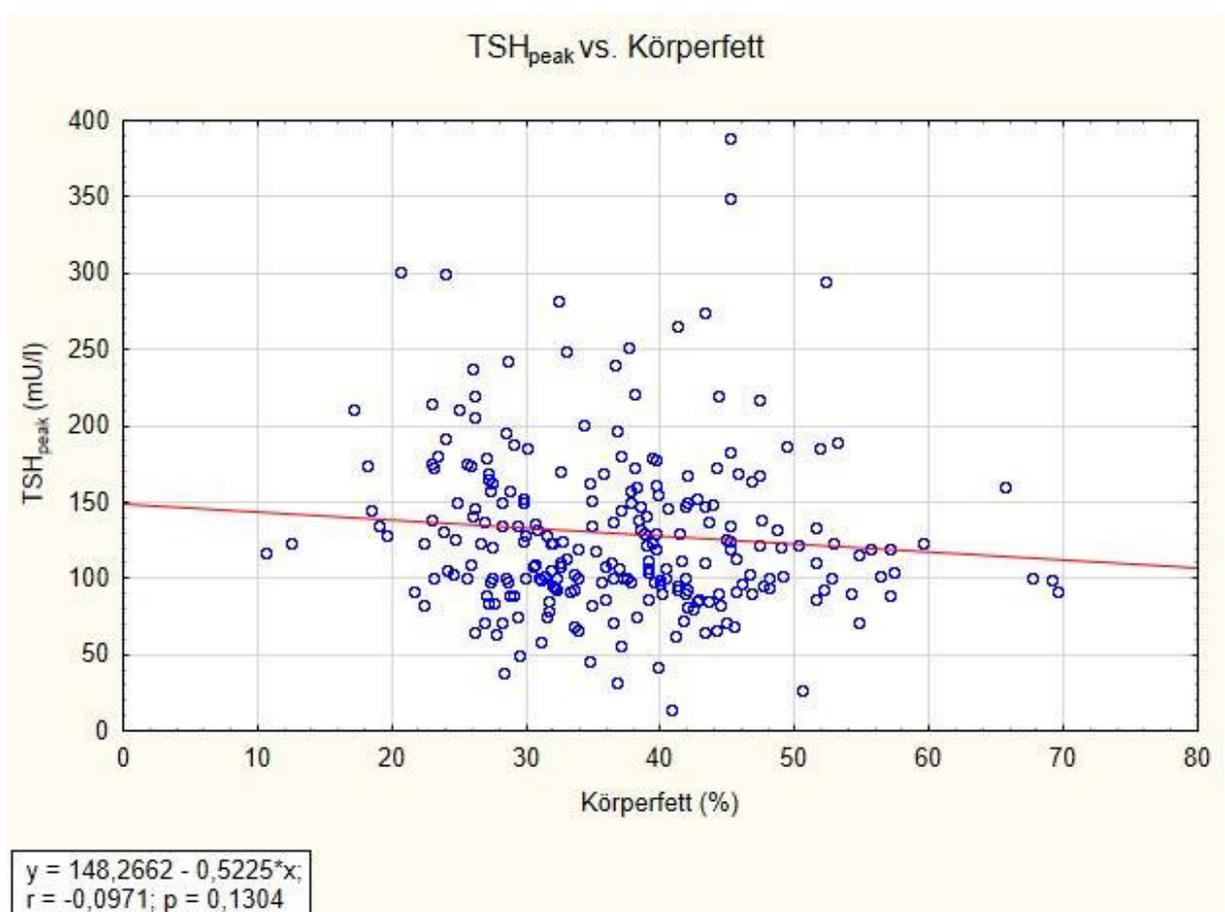


Abbildung 9: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Körperfett

8) TSH_{peak} – Körperwasser

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Körperwasser. Die Regressionsgleichung lautet $y = 94,5313 + 0,8383 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x das Körperwasser in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,1278 und der p -Wert liegt bei 0,0444. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

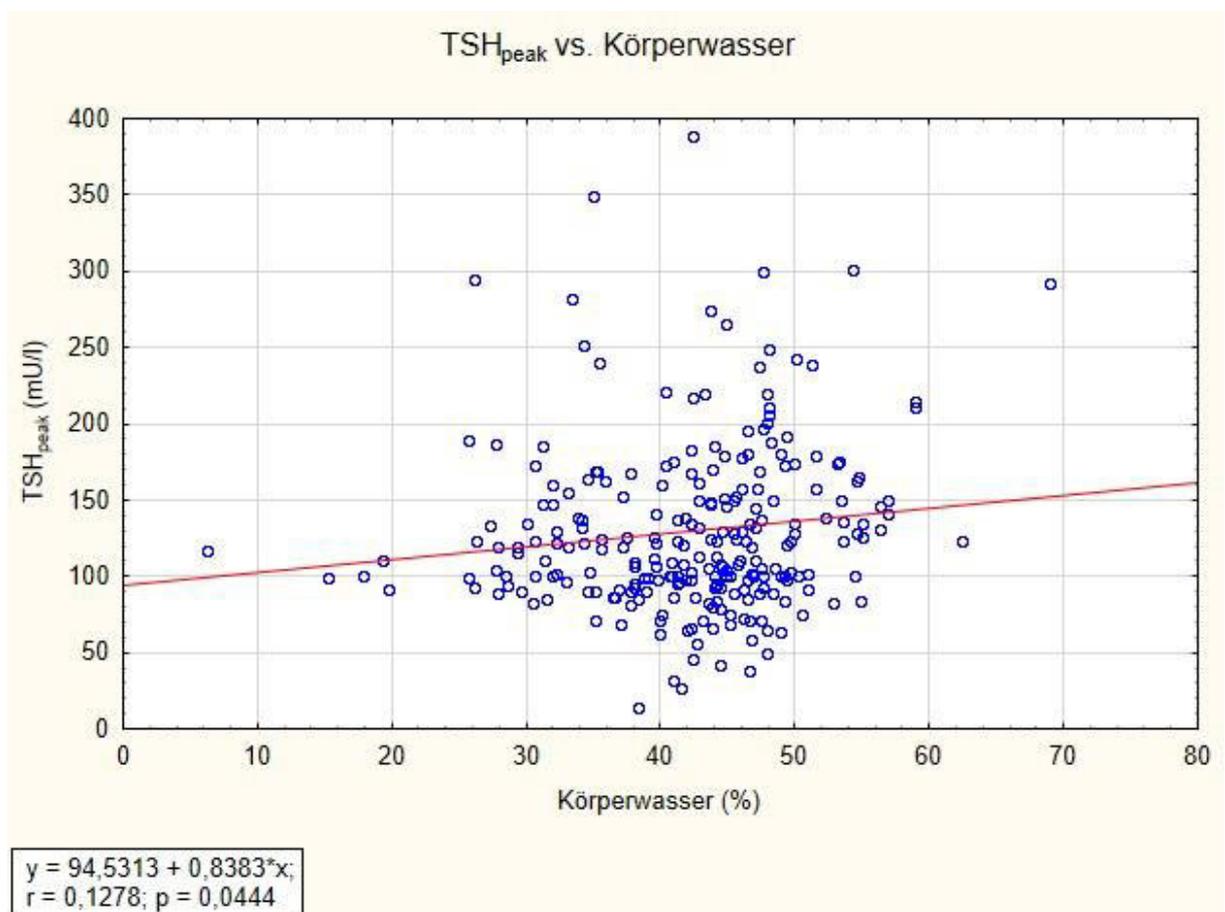


Abbildung 10: Univariete lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Körperwasser

9) TSH_{peak} – Muskelanteil

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Muskelanteil. Die Regressionsgleichung lautet $y = 154,3336 - 0,7257 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x den Muskelanteil in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,0810 und der p-Wert liegt bei 0,2020. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

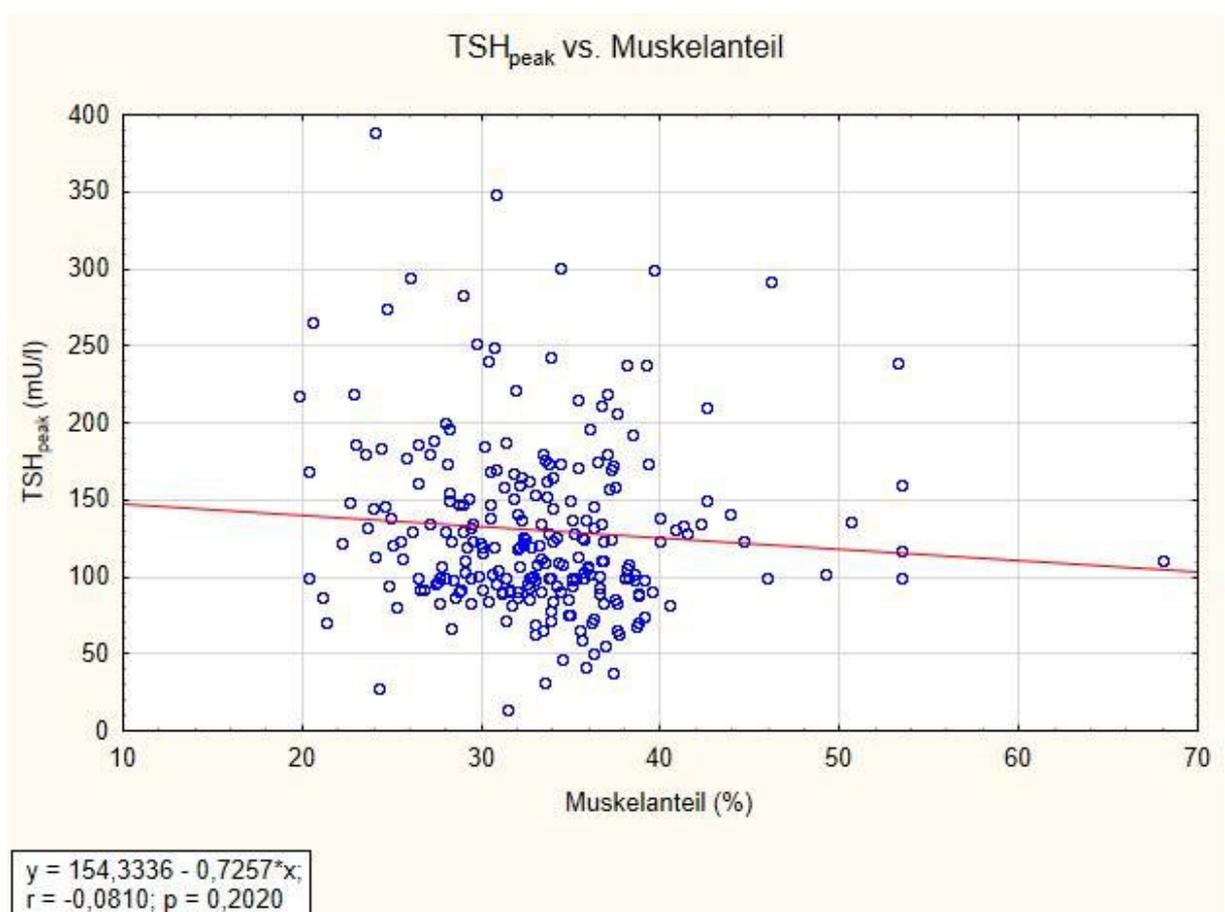


Abbildung 11: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Muskelanteil

10) TSH_{peak} – Knochenmasse

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable Knochenmasse. Die Regressionsgleichung lautet $y = 208,0106 - 26,3132 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x die Knochenmasse in Kilogramm darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,2761 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

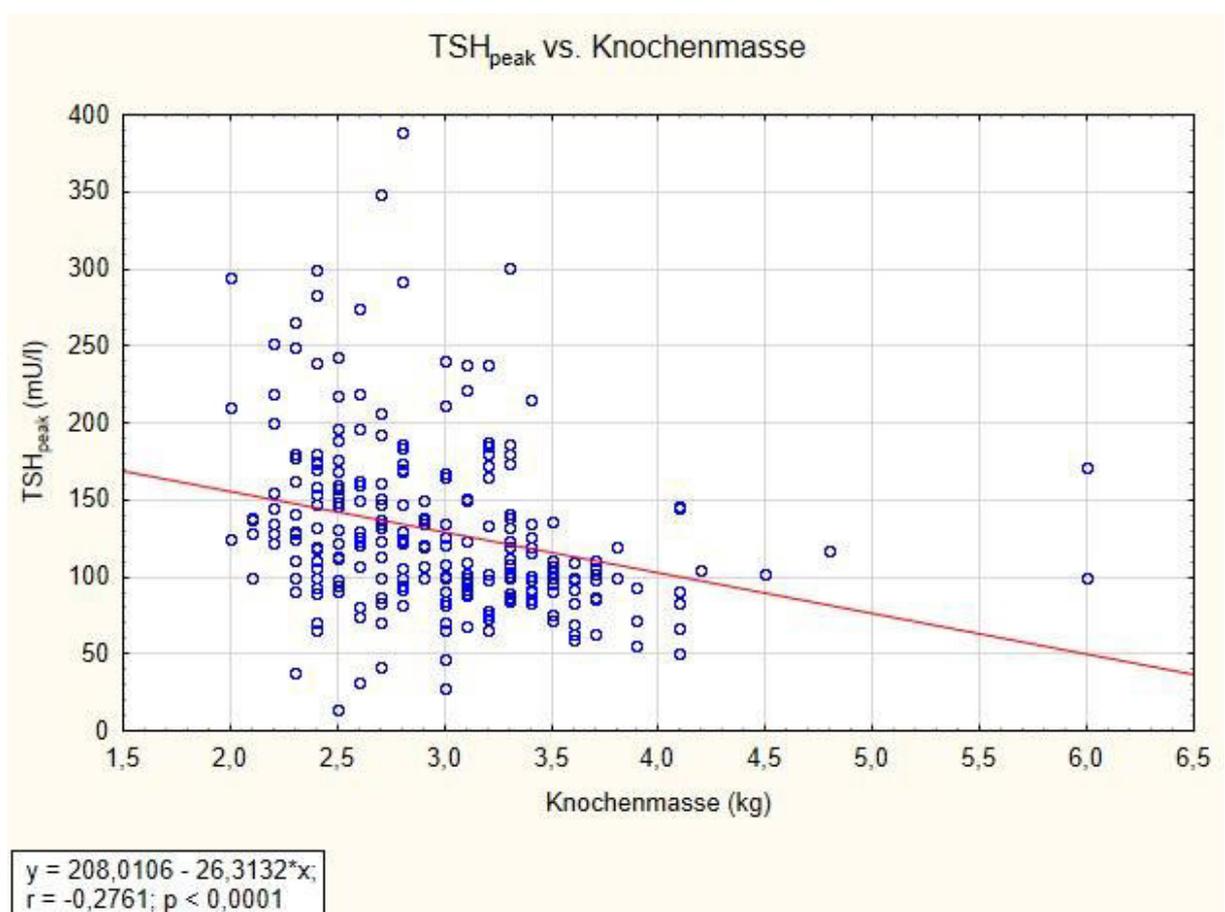


Abbildung 12: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Knochenmasse

11) TSH_{peak} – Body surface area (BSA)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable BSA. Die Regressionsgleichung lautet $y = 294,8522 - 84,9019 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x die BSA in Quadratmeter darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,3236$ und der p -Wert liegt unter $0,0001$. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

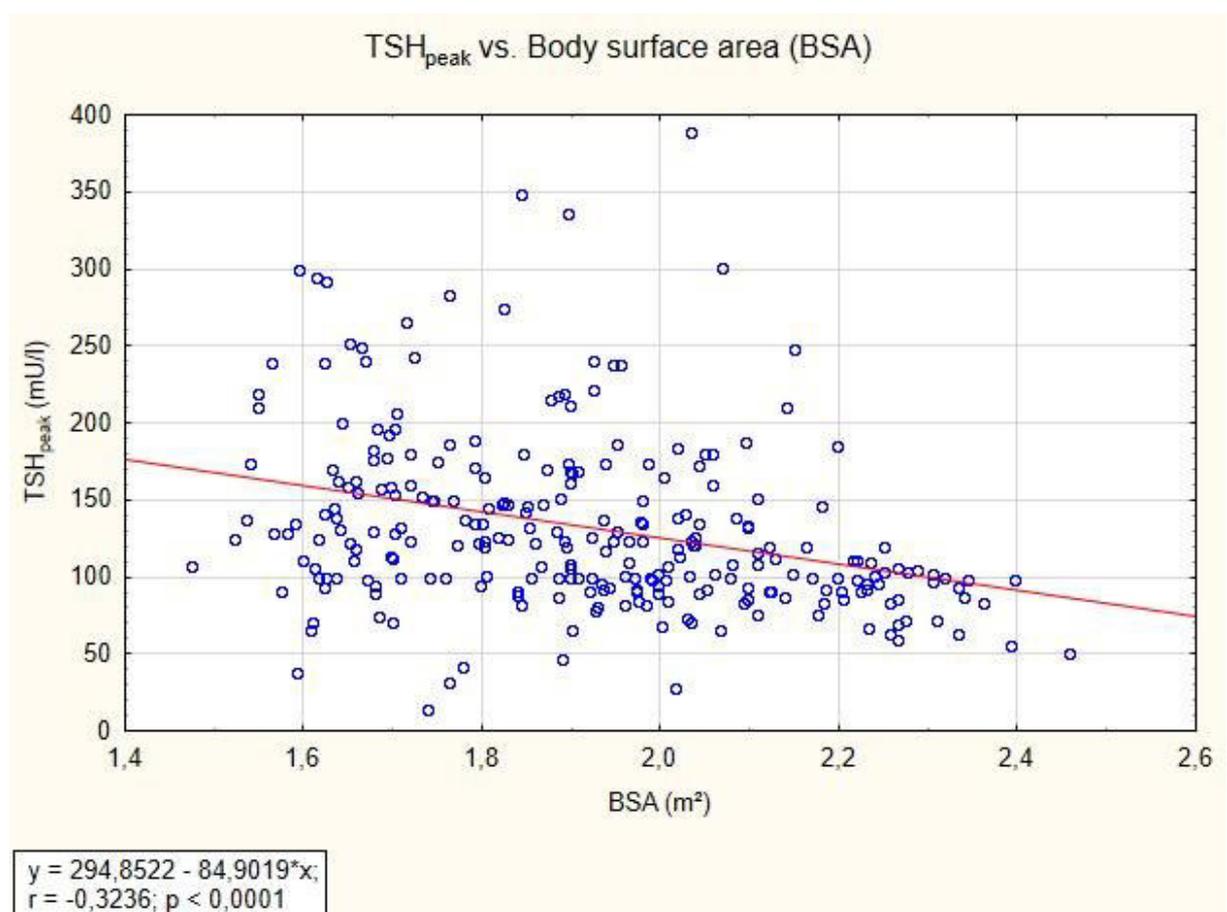


Abbildung 13: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Body surface area (BSA)

12) TSH_{peak} – Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{peak} und der unabhängigen Variable GFR. Die Regressionsgleichung lautet $y = 170,4803 - 0,4656 \cdot x$, wobei y TSH_{peak} in mU/l und x die GFR in ml/min/1,73 m² darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,262 und der p -Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

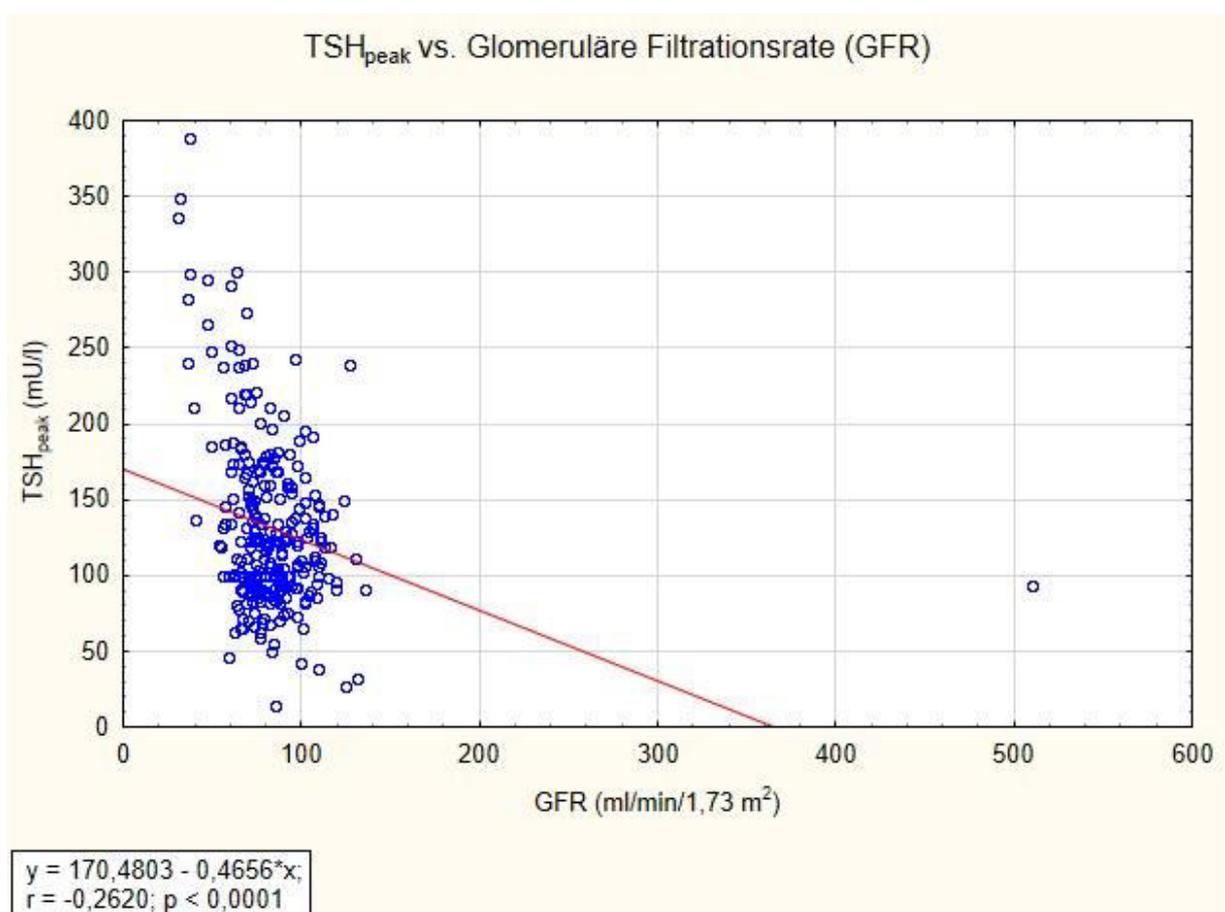


Abbildung 14: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

3.2.2 Lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} als abhängige Variable

1) TSH_{extrapol} – Geschlecht

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable Geschlecht. Die Regressionsgleichung lautet $y = 169,3162 - 55,482 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x das Geschlecht darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,1293$ und der p -Wert liegt bei $0,0357$. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikante Korrelation vor, wobei die weiblichen Patienten höhere TSH_{extrapol} -Werte aufweisen als die männlichen Patienten.

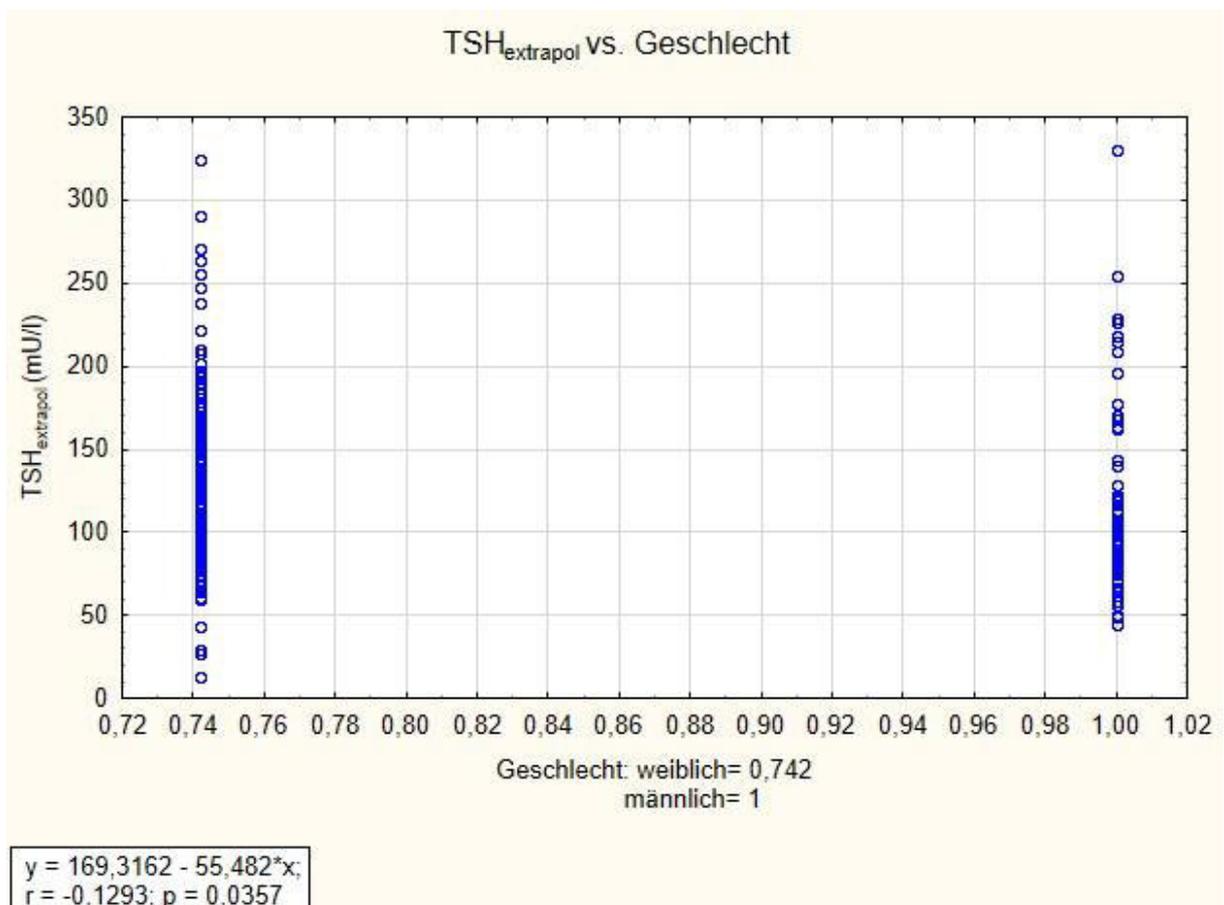


Abbildung 15: Univariete lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Geschlecht

2) TSH_{extrapol} – Kreatinin

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable Kreatinin. Die Regressionsgleichung lautet $y = 56,8941 + 79,4124 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x den Kreatinin-Wert in mg/dl darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,3426 und der p -Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

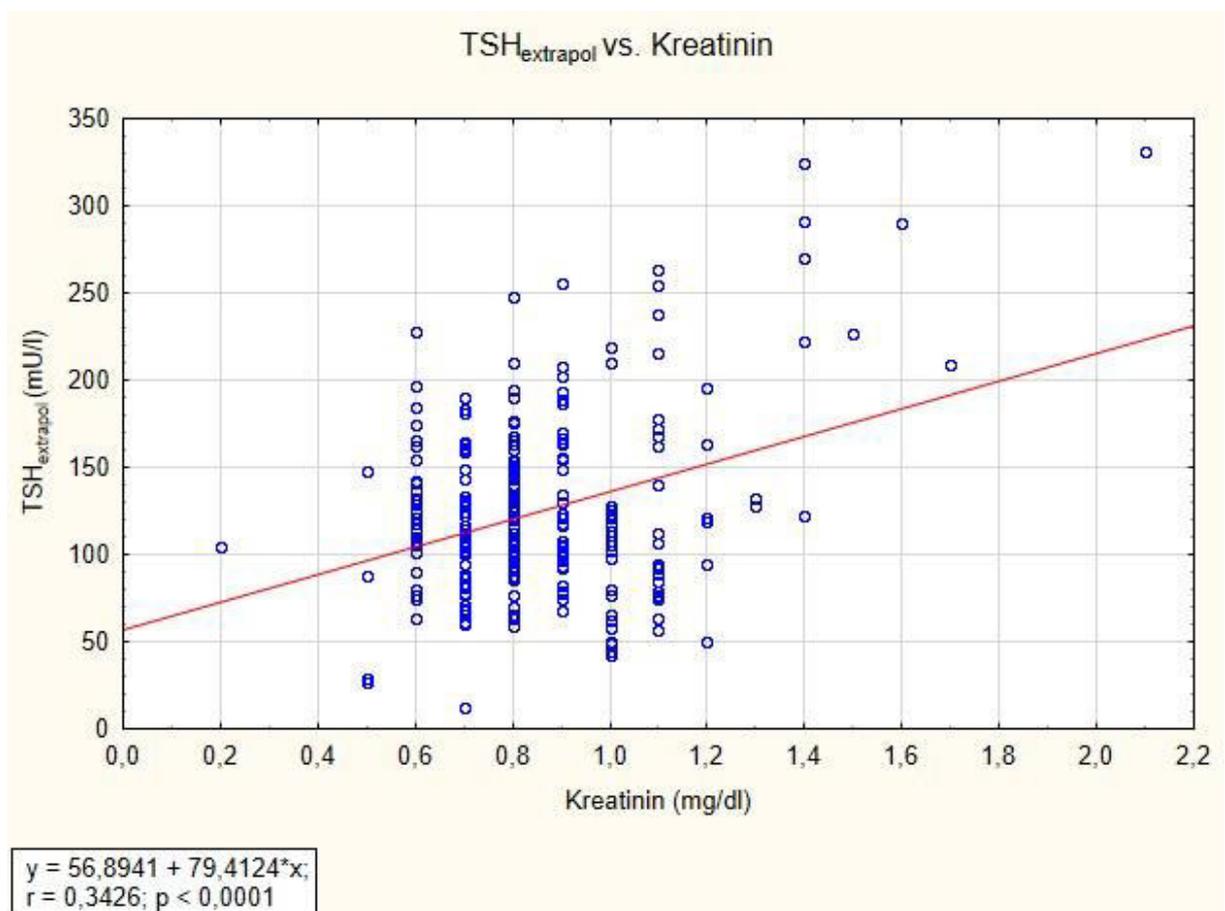


Abbildung 16: Univariete lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Kreatinin

3) TSH_{extrapol} – Gewicht

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable Gewicht. Die Regressionsgleichung lautet $y = 191,8227 - 0,8314 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x das Gewicht in Kilogramm darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,2944$ und der p -Wert liegt unter $0,0001$. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

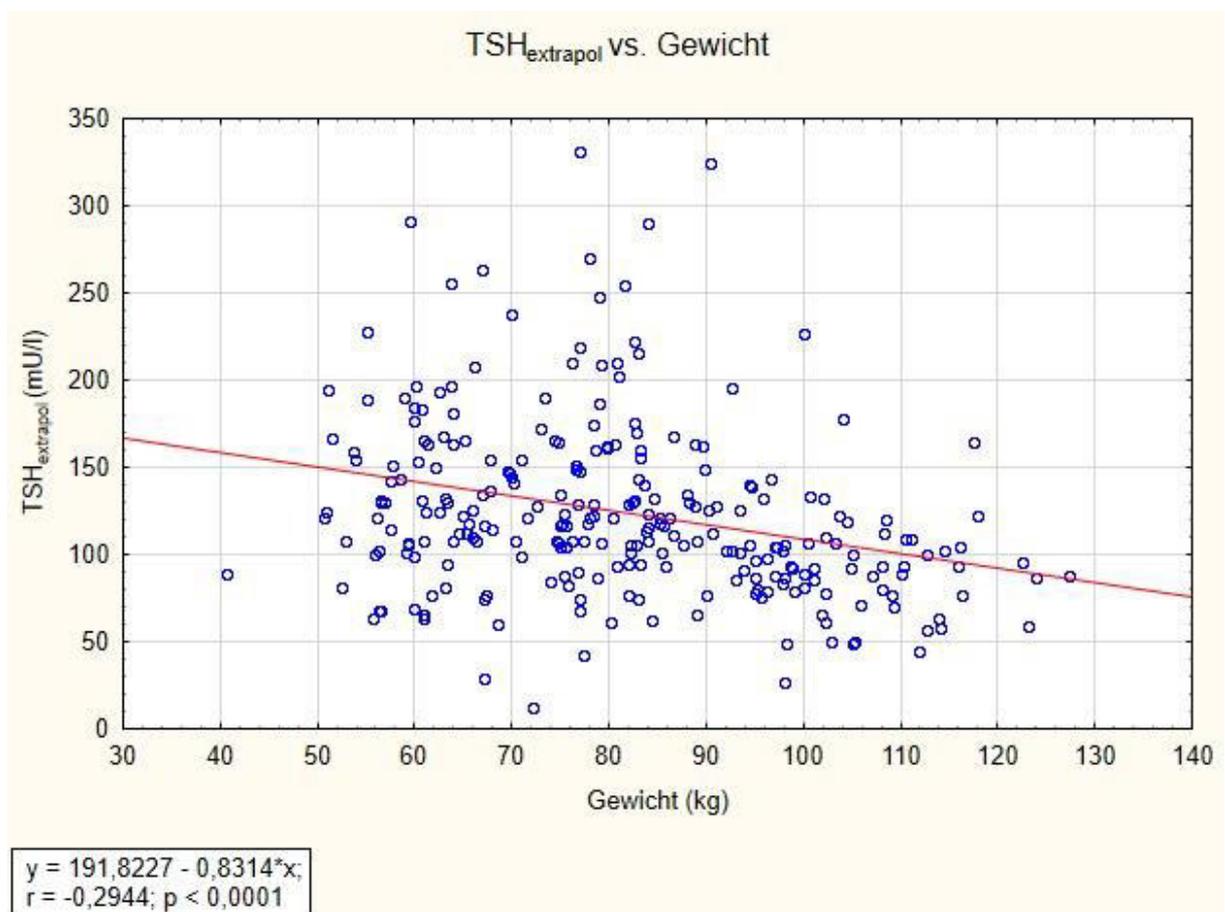


Abbildung 17: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Gewicht

4) TSH_{extrapol} – Größe

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable Größe. Die Regressionsgleichung lautet $y = 403,0157 - 164,5935 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x die Größe in Meter darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,2945$ und der p -Wert liegt unter $0,0001$. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

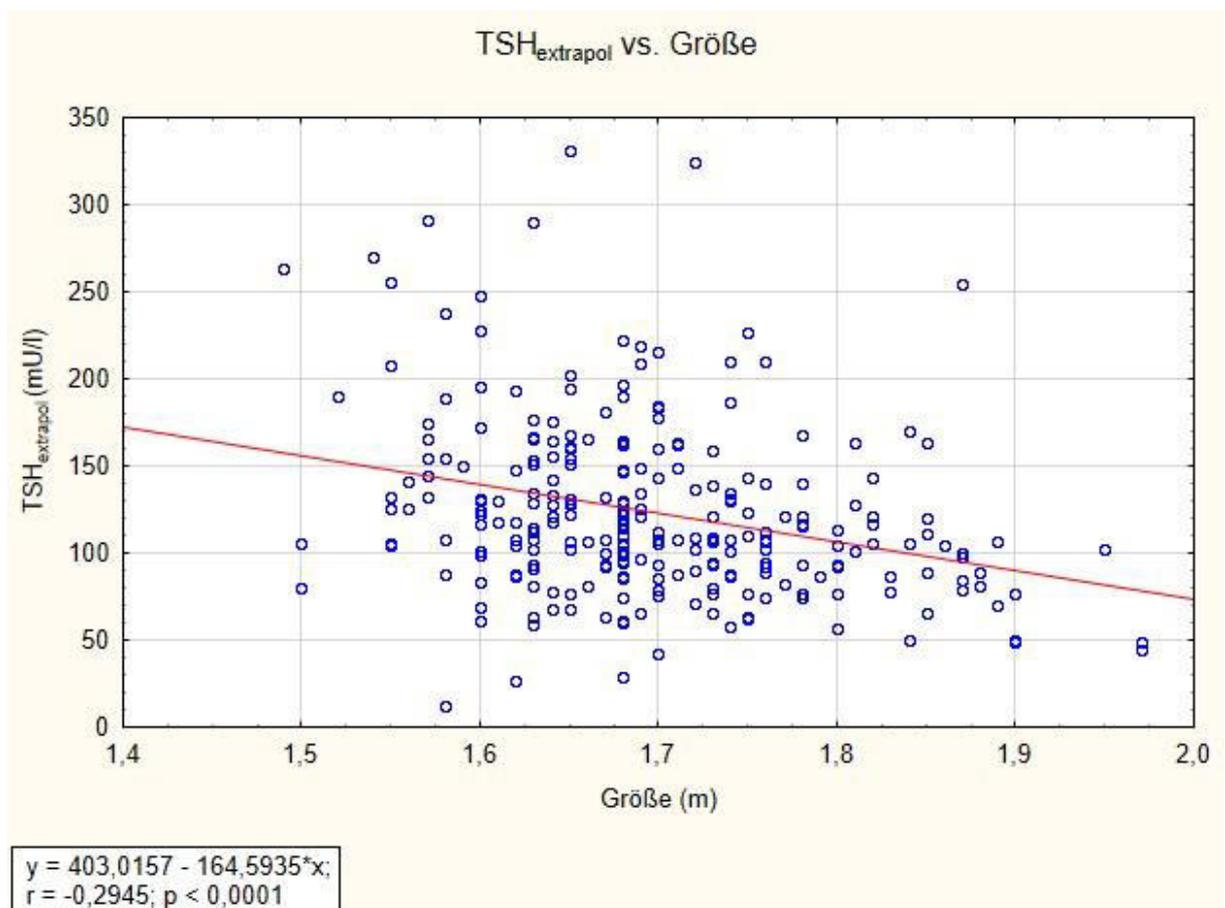


Abbildung 18: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Größe

5) TSH_{extrapol} – Body-Mass-Index (BMI)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable BMI. Die Regressionsgleichung lautet $y = 162,5524 - 1,3586 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x den BMI in kg/m² darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,1606 und der p-Wert liegt bei 0,0090. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

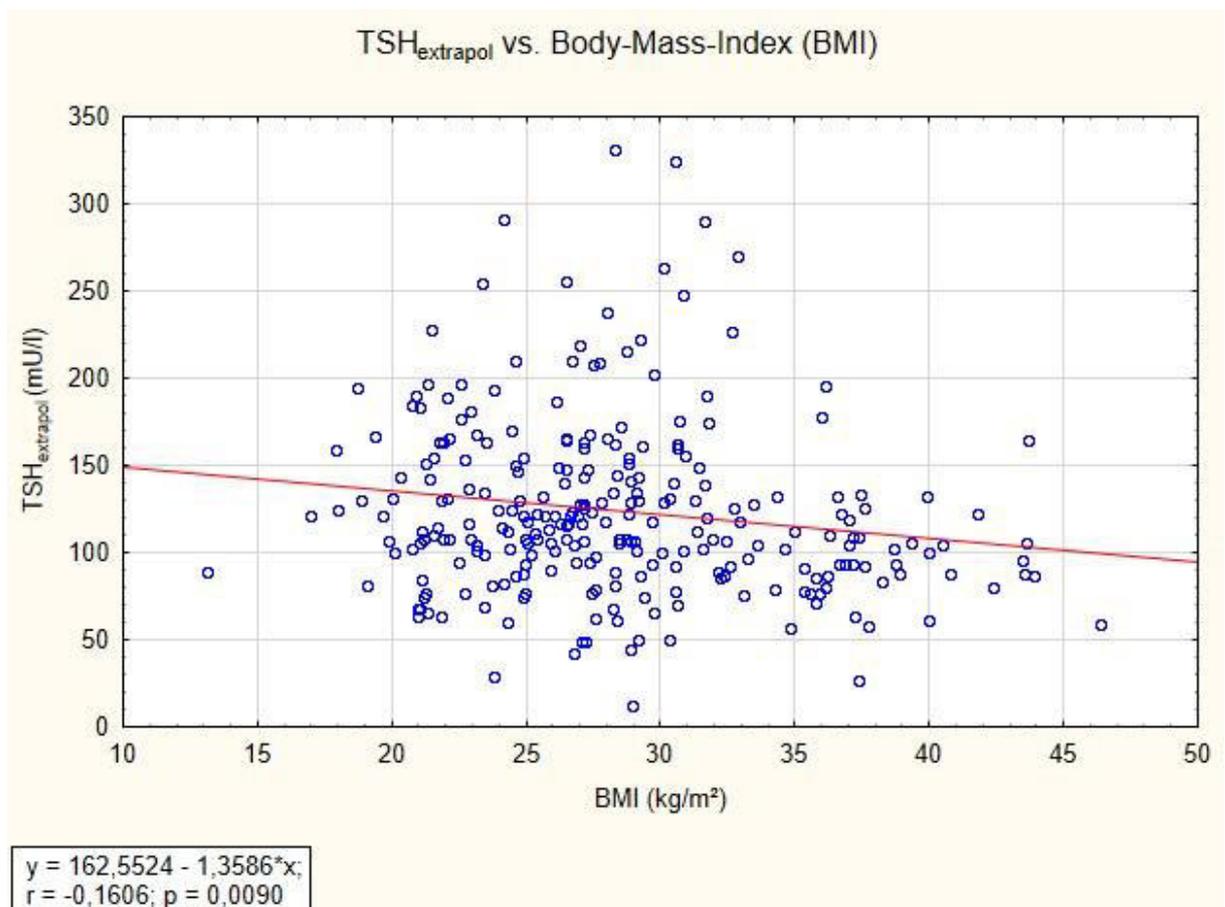


Abbildung 19: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Body-Mass-Index (BMI)

6) TSH_{extrapol} – Alter

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable Alter. Die Regressionsgleichung lautet $y = 55,9335 + 1,2164 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x das Alter in Jahren darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,3662 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

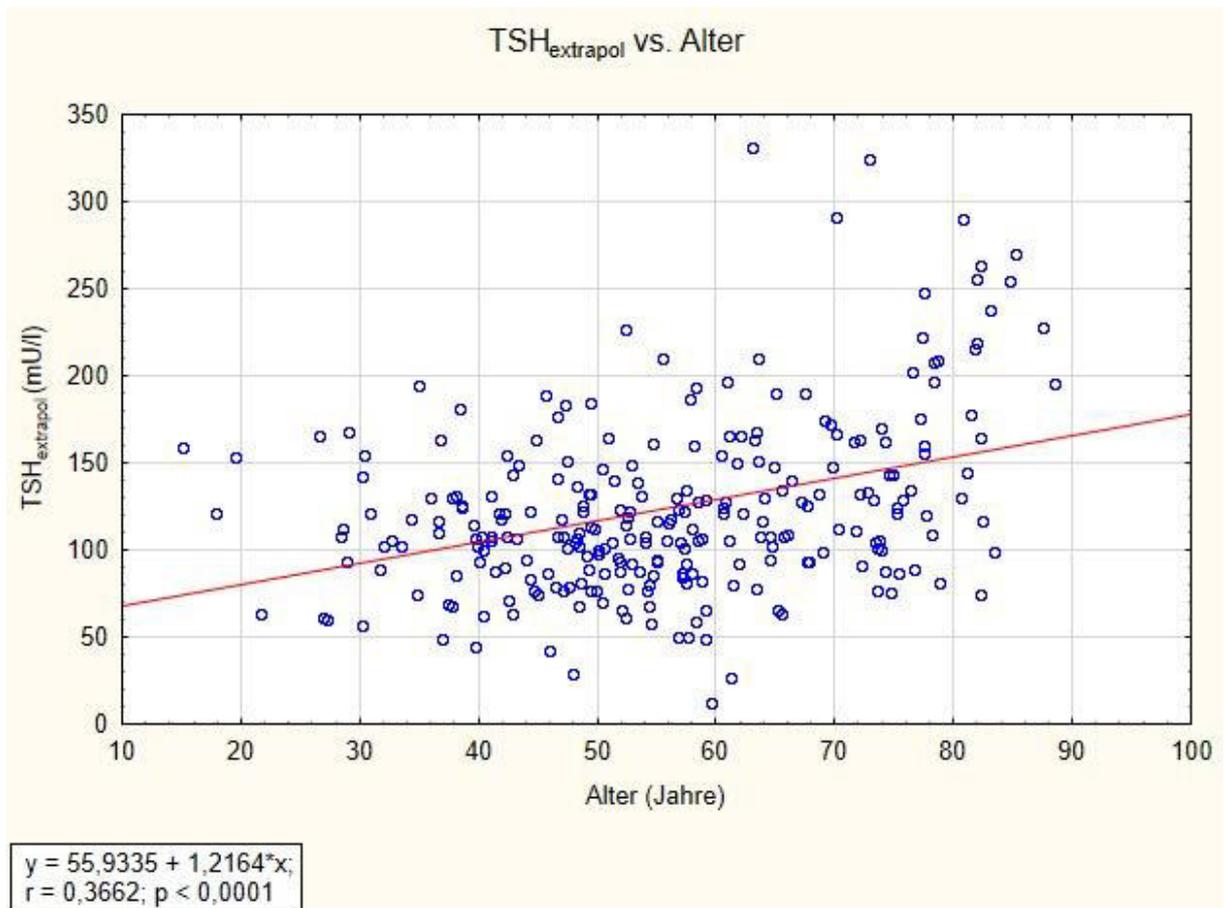


Abbildung 20: Univariete lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Alter

7) TSH_{extrapol} - Körperfett

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable Körperfett. Die Regressionsgleichung lautet $y = 140,1008 - 0,4891 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x das Körperfett in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,1017$ und der p -Wert liegt bei $0,1132$. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

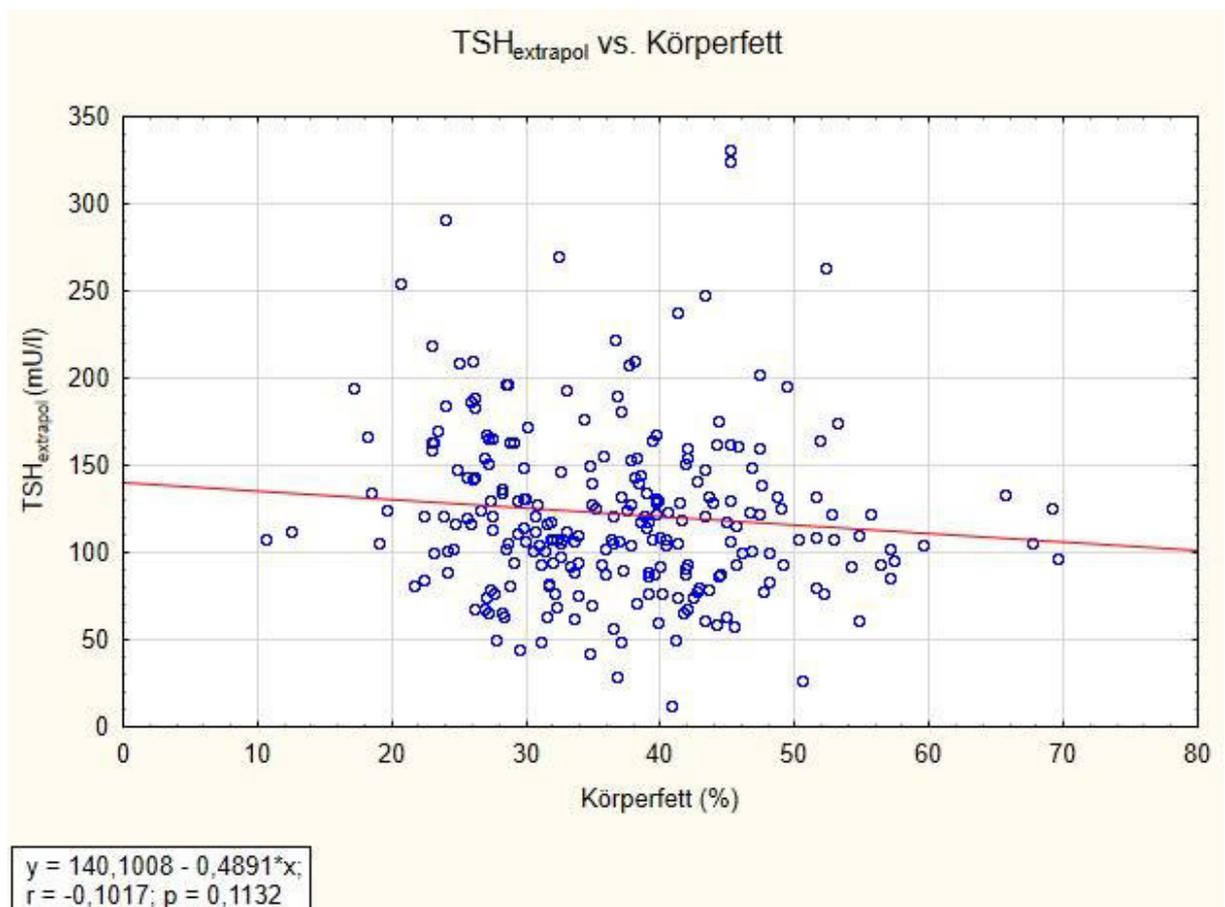


Abbildung 21: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Körperfett

8) TSH_{extrapol} – Körperwasser

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable Körperwasser. Die Regressionsgleichung lautet $y = 93,9078 + 0,6859 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x das Körperwasser in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,1174 und der p-Wert liegt bei 0,065. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

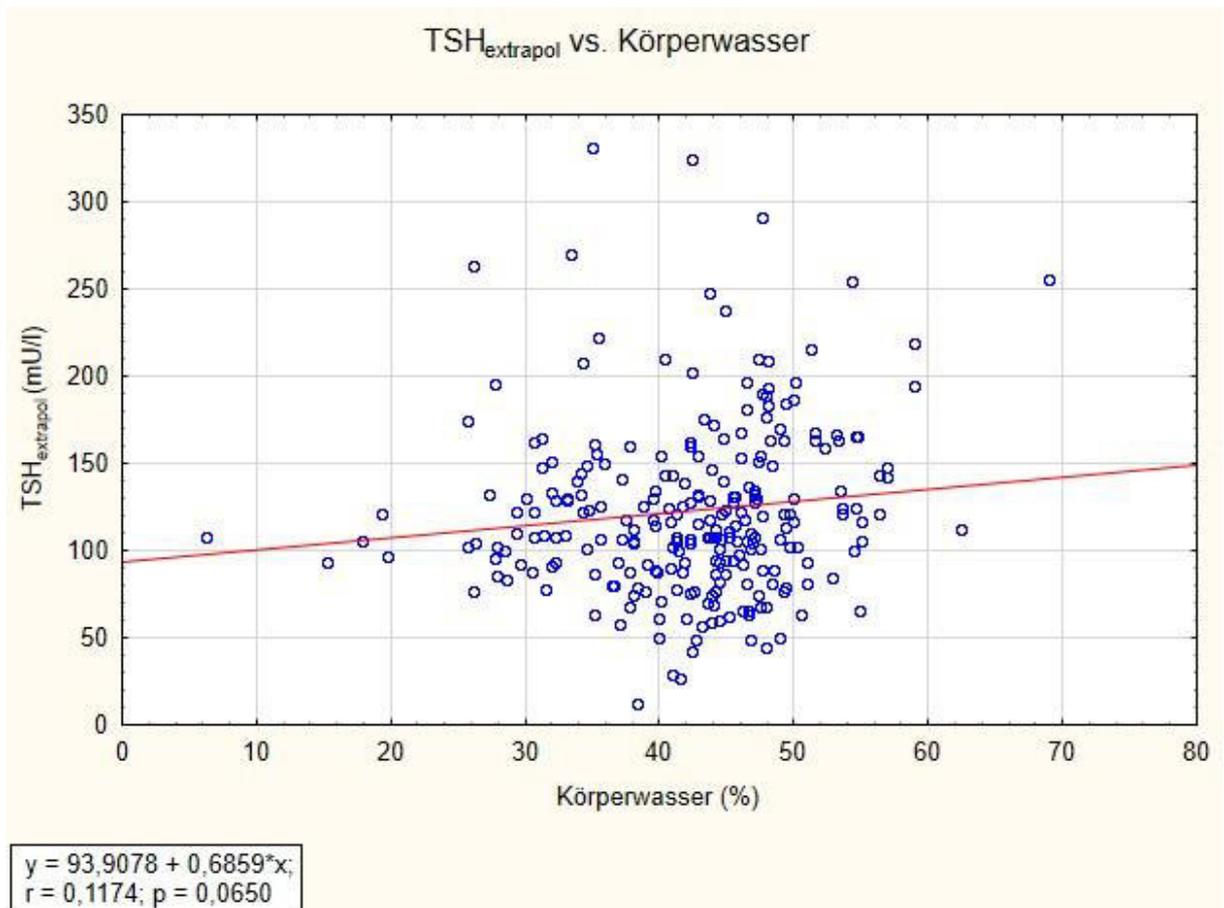


Abbildung 22: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Körperwasser

9) TSH_{extrapol} – Muskelanteil

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable Muskelanteil. Die Regressionsgleichung lautet $y = 140,3837 - 0,5164 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x den Muskelanteil in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,0646$ und der p -Wert liegt bei $0,309$. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

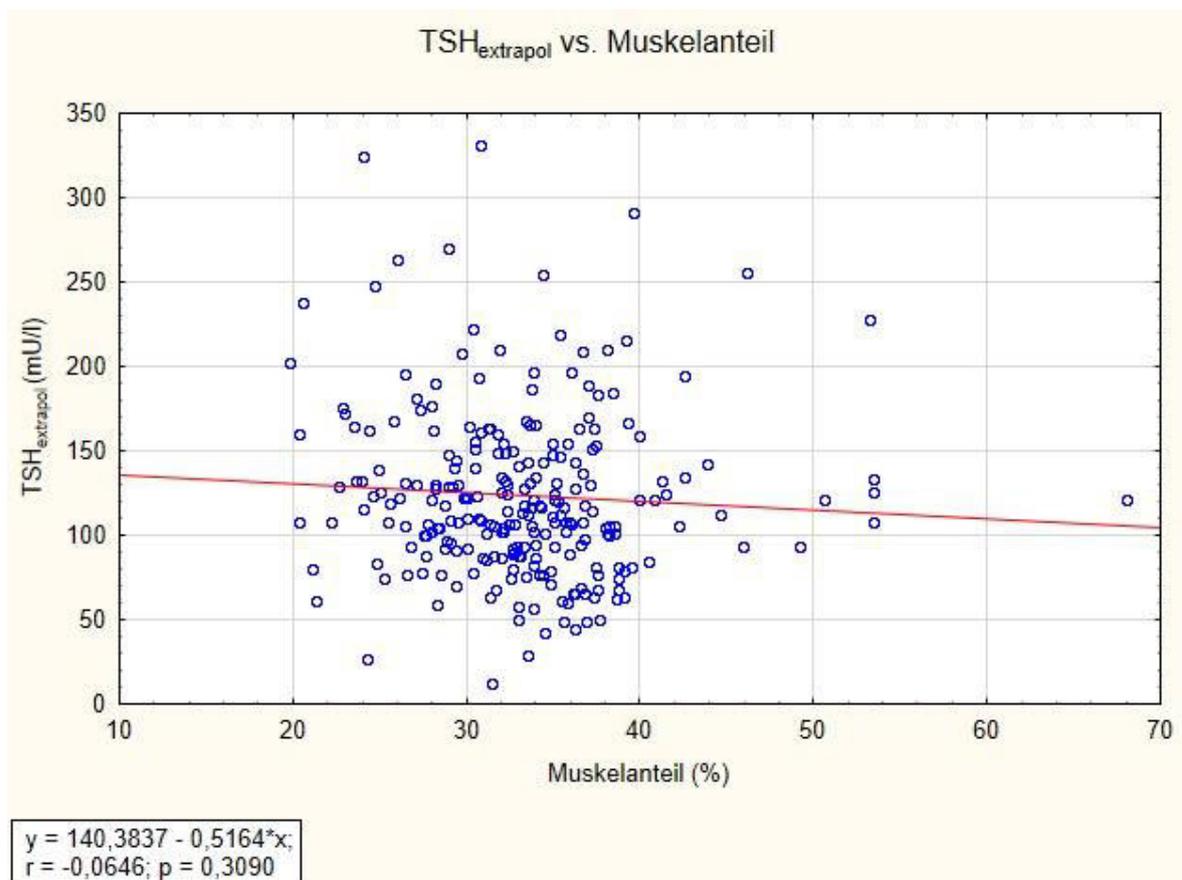


Abbildung 23: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Muskelanteil

10) TSH_{extrapol} – Knochenmasse

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable Knochenmasse. Die Regressionsgleichung lautet $y = 198,6977 - 25,532 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x die Knochenmasse in Kilogramm darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,3003 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

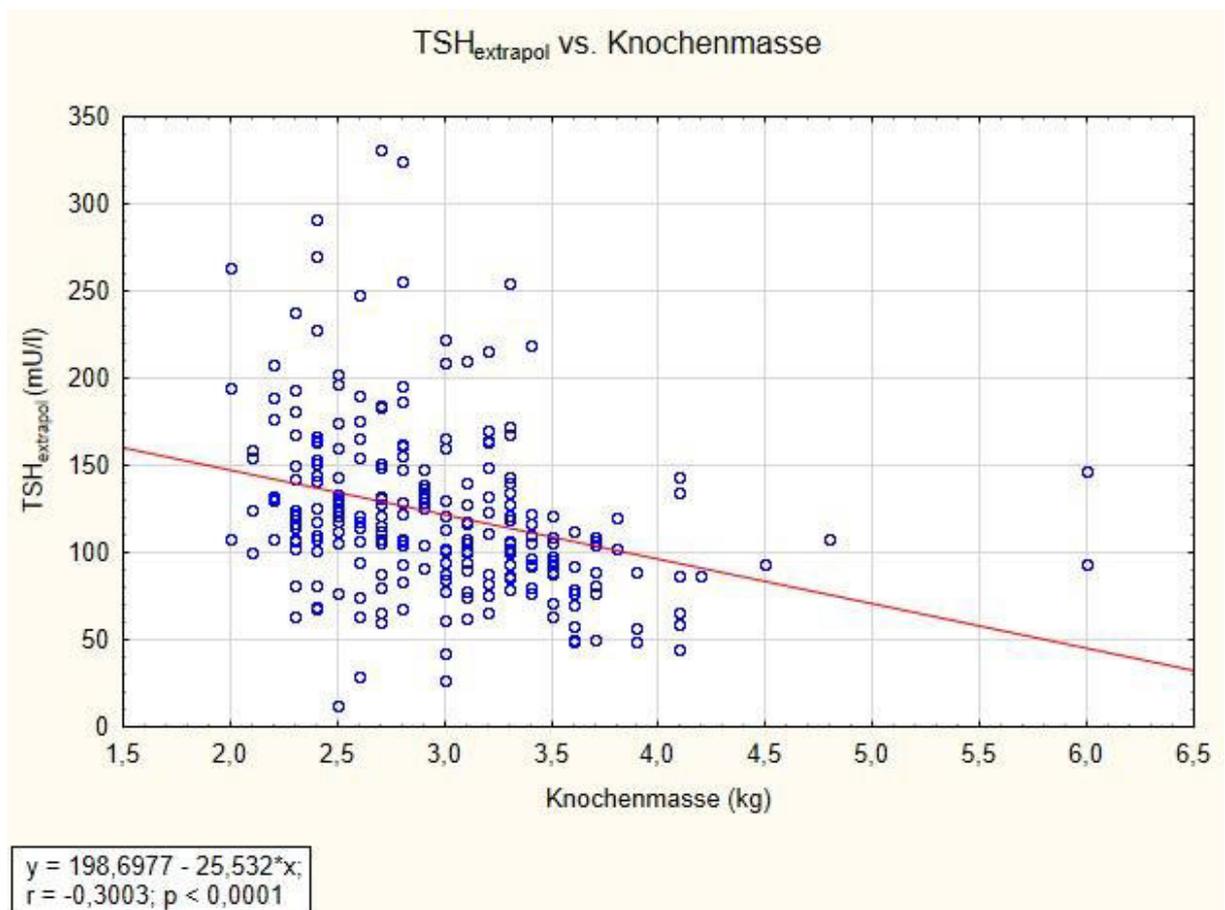


Abbildung 24: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Knochenmasse

11) TSH_{extrapol} – BSA

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable BSA. Die Regressionsgleichung lautet $y = 270,8622 - 76,5625 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x die BSA in Quadratmeter darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,3324$ und der p -Wert liegt unter $0,0001$. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

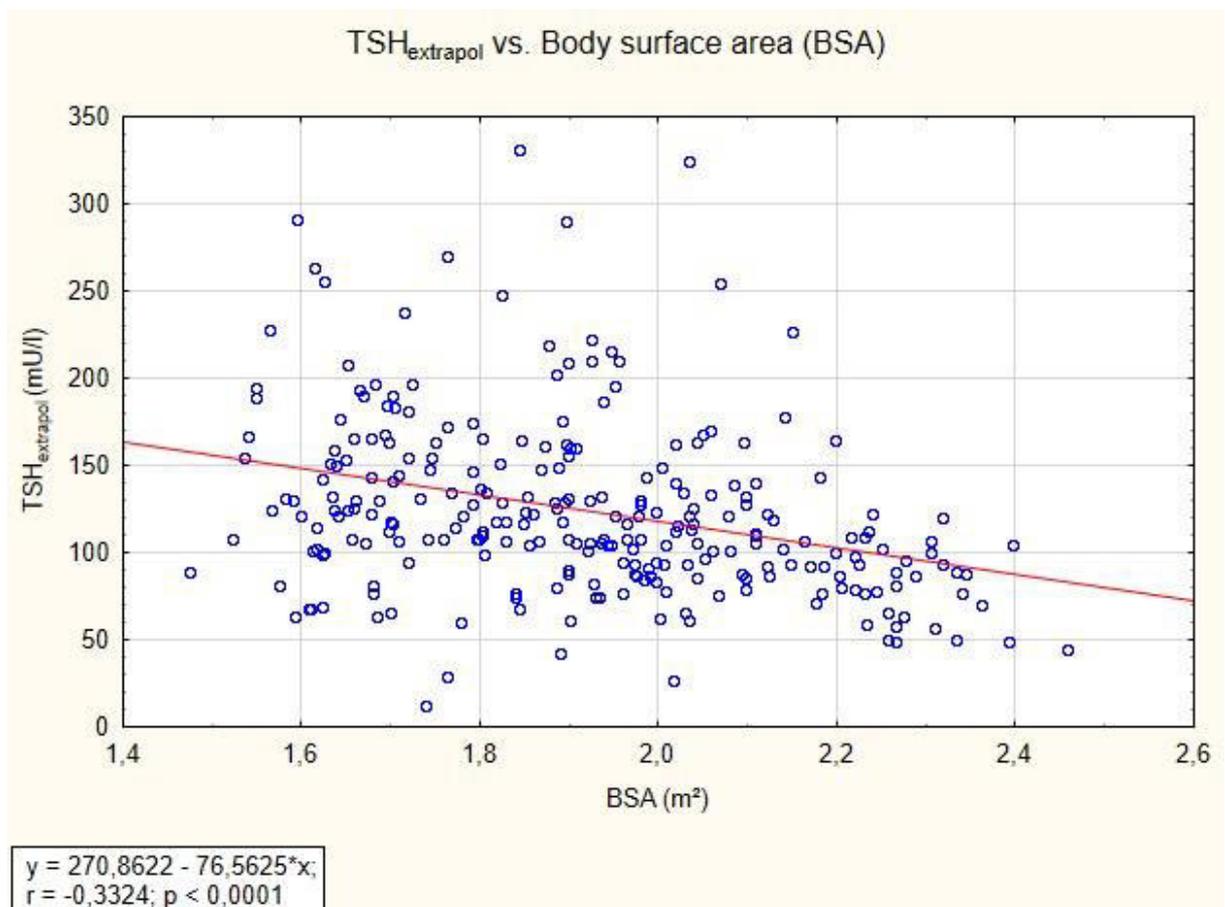


Abbildung 25: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und Body surface area (BSA)

12) TSH_{extrapol} – GFR

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{extrapol} und der unabhängigen Variable GFR. Die Regressionsgleichung lautet $y = 155,0789 - 0,376 \cdot x$, wobei y TSH_{extrapol} in mU/l und x die GFR in ml/min/1,73 m² darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,2411 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

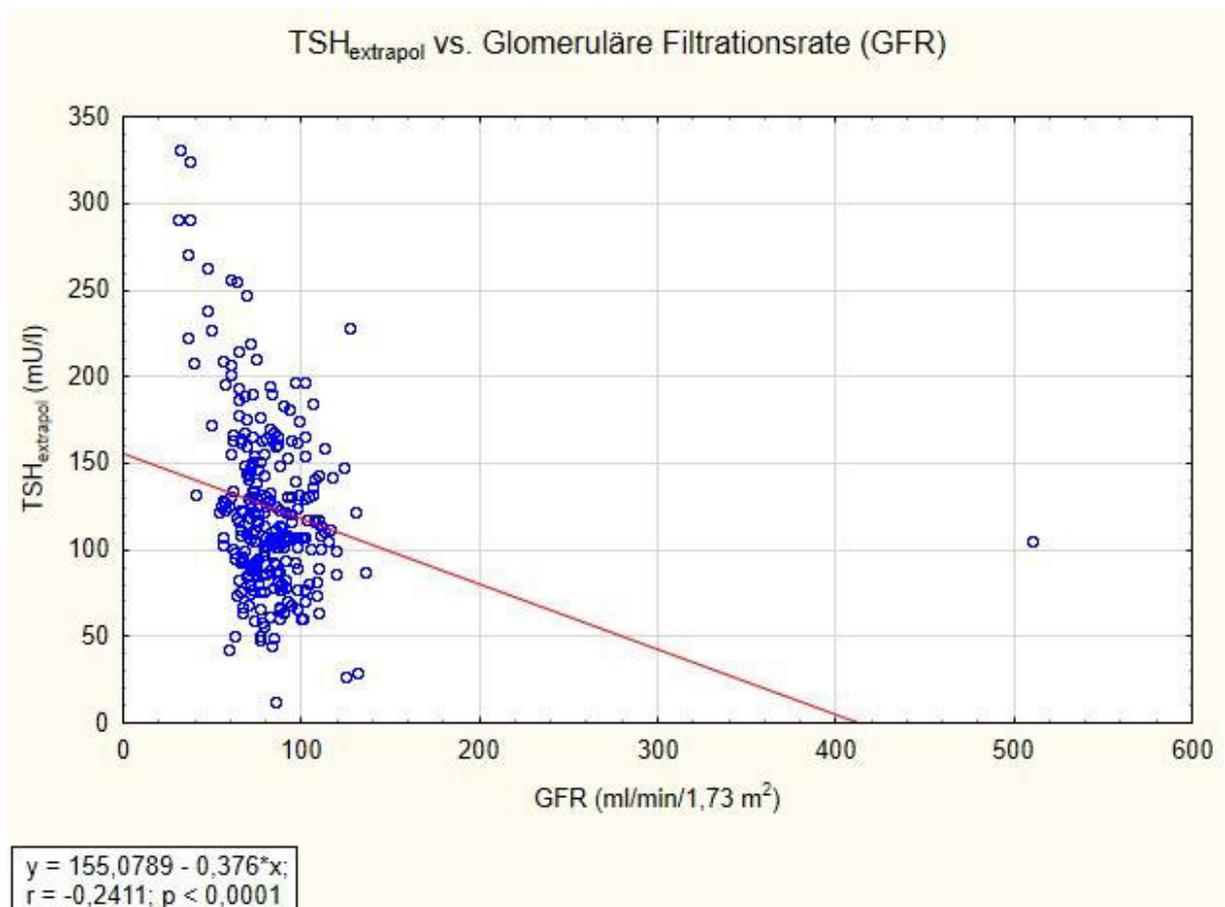


Abbildung 26: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{extrapol} und glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

3.2.3 Lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{1/2}$ als abhängige Variable

1) $TSH_{1/2}$ – Geschlecht

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable $TSH_{1/2}$ und der unabhängigen Variable Geschlecht. Die Regressionsgleichung lautet $y = 21,6671 - 2,3072 \cdot x$, wobei y $TSH_{1/2}$ in Stunden und x das Geschlecht darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,0491$ und der p -Wert liegt bei $0,4266$. Die weiblichen Patienten weisen höhere $TSH_{1/2}$ -Werte auf als die männlichen Patienten. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

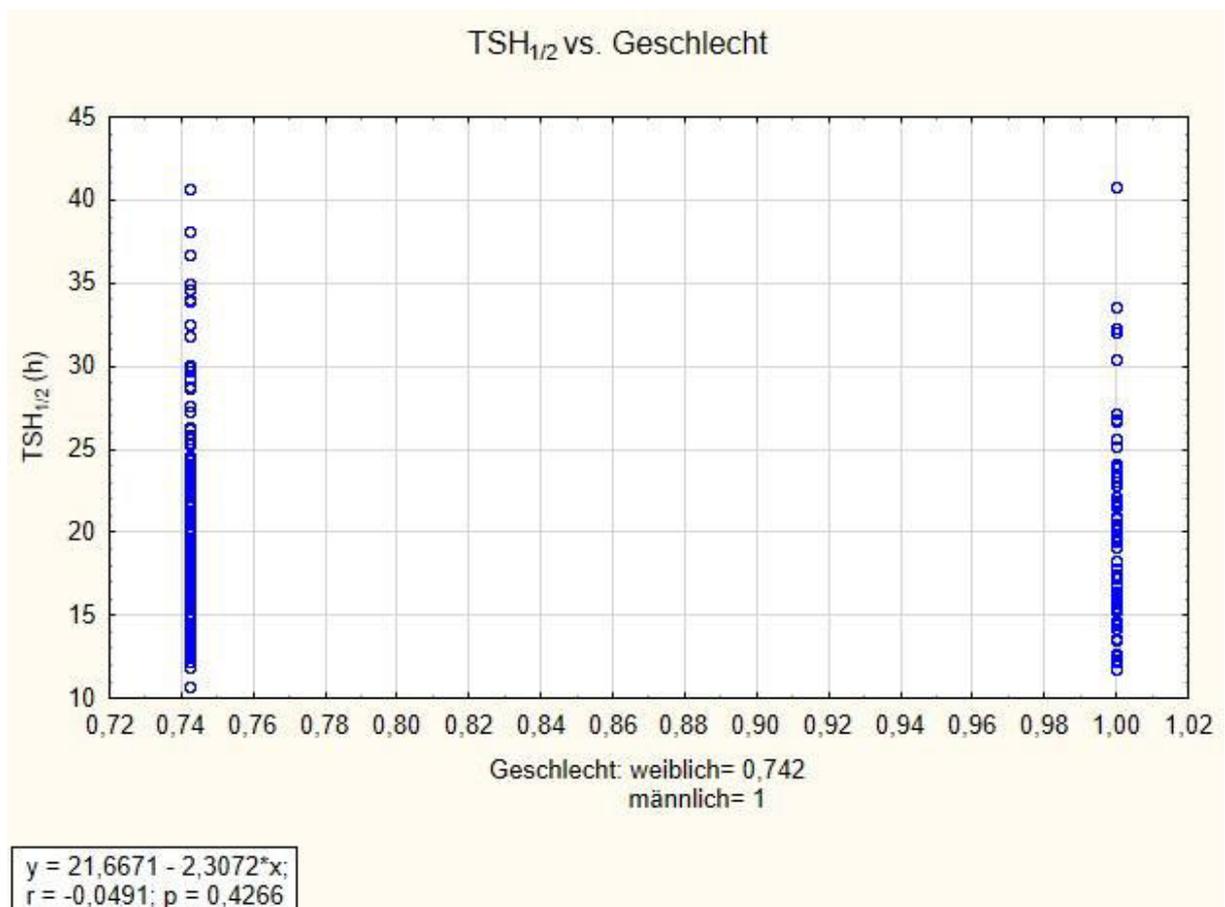


Abbildung 27: Univariante lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{1/2}$ und Geschlecht

2) TSH_{1/2} – Kreatinin

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable Kreatinin. Die Regressionsgleichung lautet $y = 16,7801 + 3,5534 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x den Kreatinin-Wert in mg/dl darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,1401 und der p-Wert liegt bei 0,0228. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

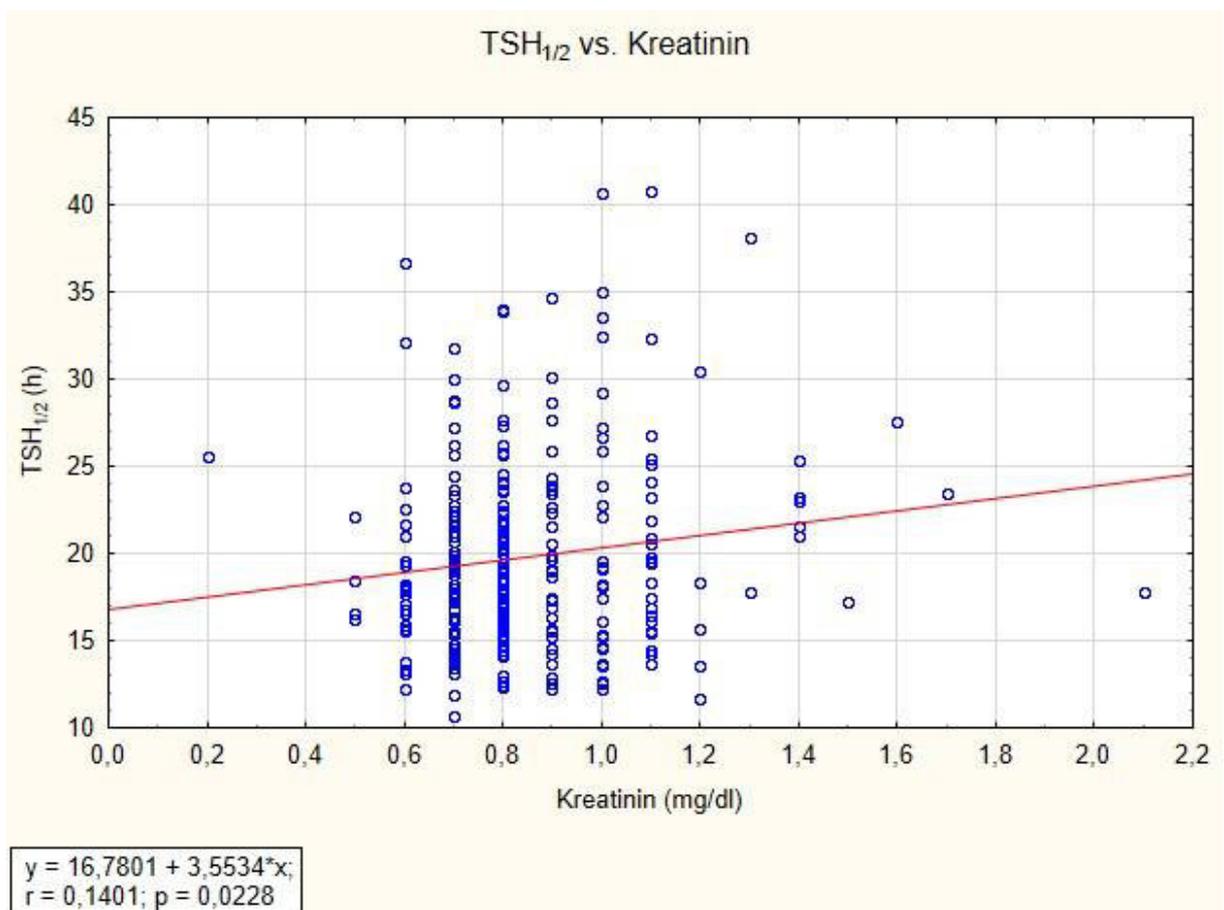


Abbildung 28: Univariete lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und Kreatinin

3) TSH_{1/2} – Gewicht

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable Gewicht. Die Regressionsgleichung lautet $y = 15,8019 + 0,0488 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x das Gewicht in Kilogramm darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,1578 und der p-Wert liegt bei 0,0102. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

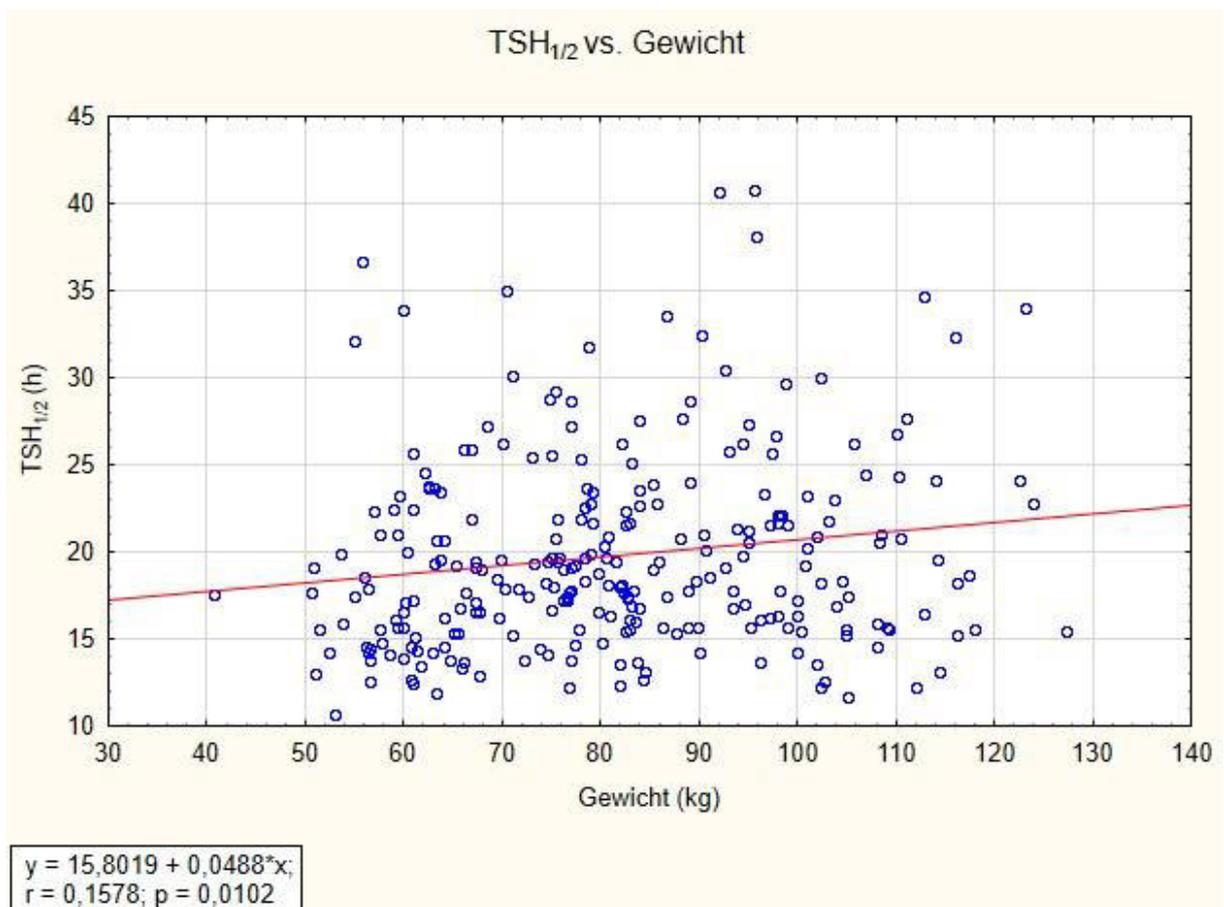


Abbildung 29: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und Gewicht

4) TSH_{1/2} – Größe

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable Größe. Die Regressionsgleichung lautet $y = 35,9307 - 9,5256 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x die Größe in Meter darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,1557 und der p-Wert liegt bei 0,0113. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

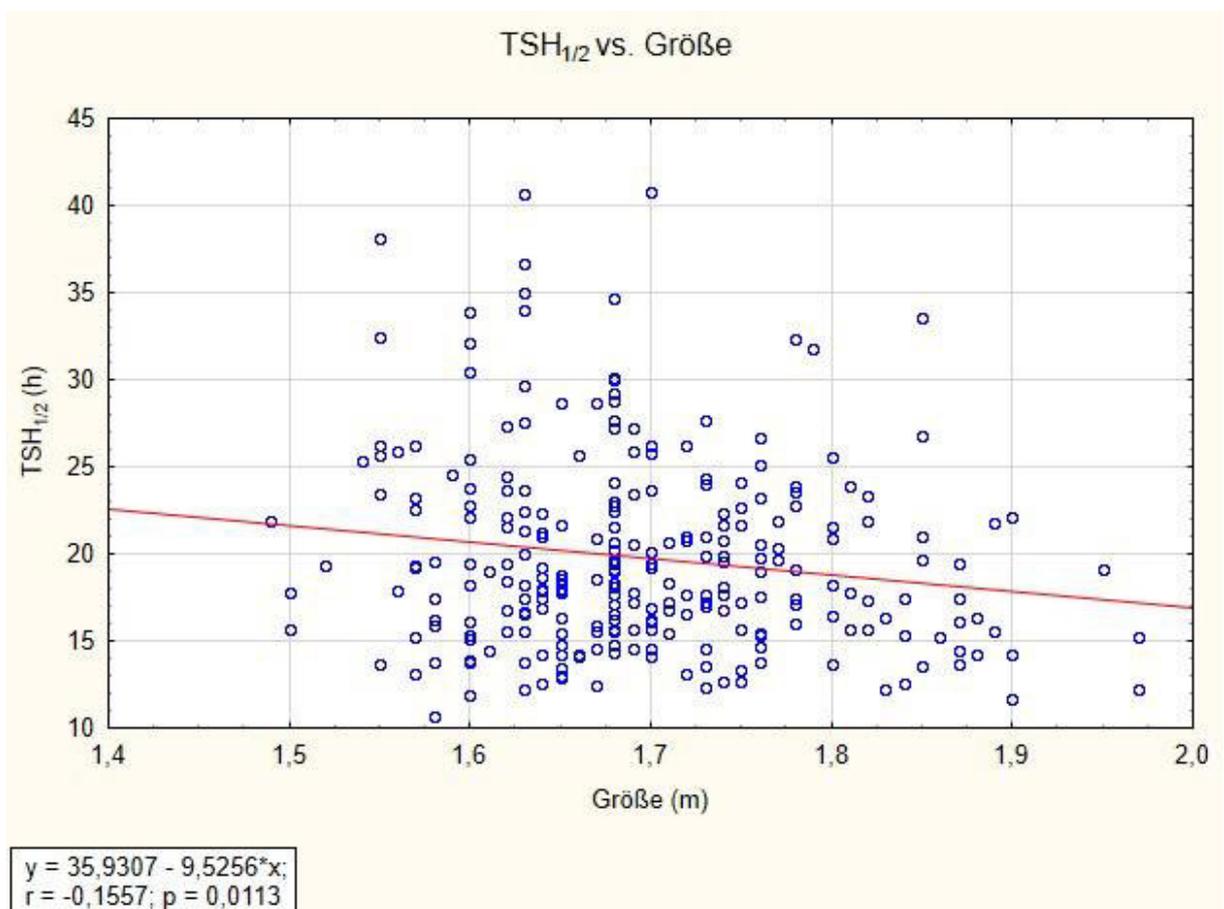


Abbildung 30: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und Größe

5) TSH_{1/2} – Body-Mass-Index (BMI)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable BMI. Die Regressionsgleichung lautet $y = 12,9708 + 0,2398 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x den BMI in kg/m² darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,2590 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

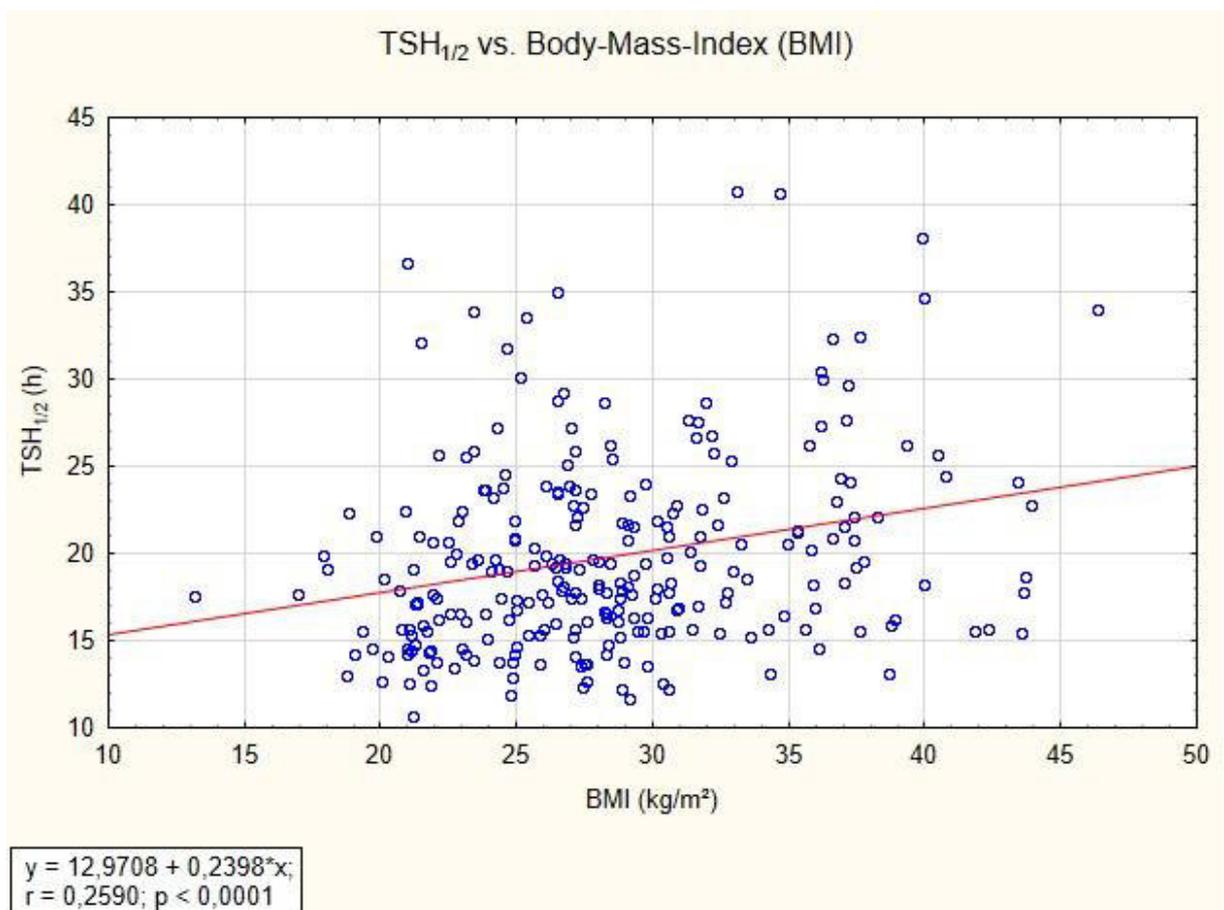


Abbildung 31: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und BMI

6) TSH_{1/2} – Alter

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable Alter. Die Regressionsgleichung lautet $y = 12,8497 + 0,1239 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x das Alter in Jahren darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,3409 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

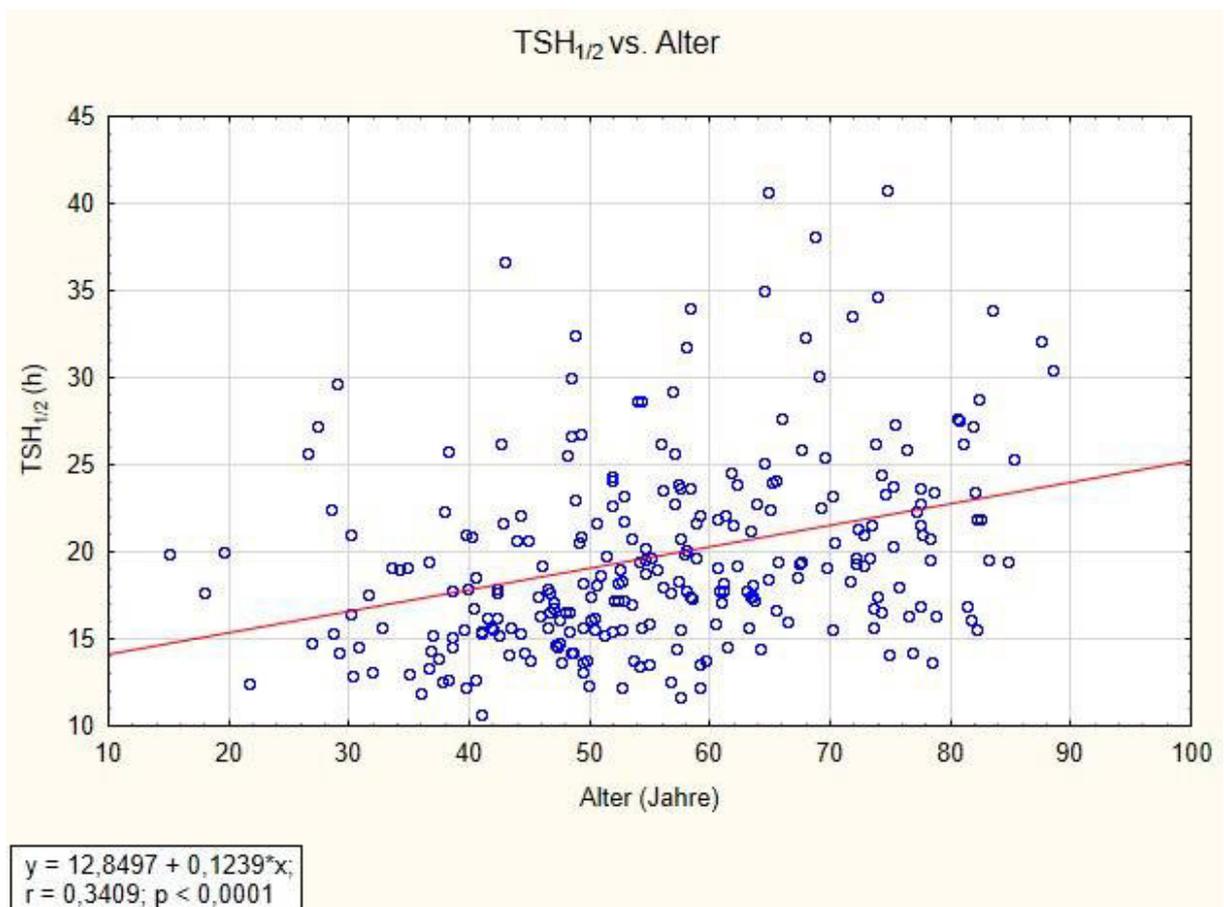


Abbildung 32: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und Alter

7) TSH_{1/2} – Körperfett

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable Körperfett. Die Regressionsgleichung lautet $y = 15,6937 + 0,1014 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x das Körperfett in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,1959 und der p-Wert liegt bei 0,0021. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

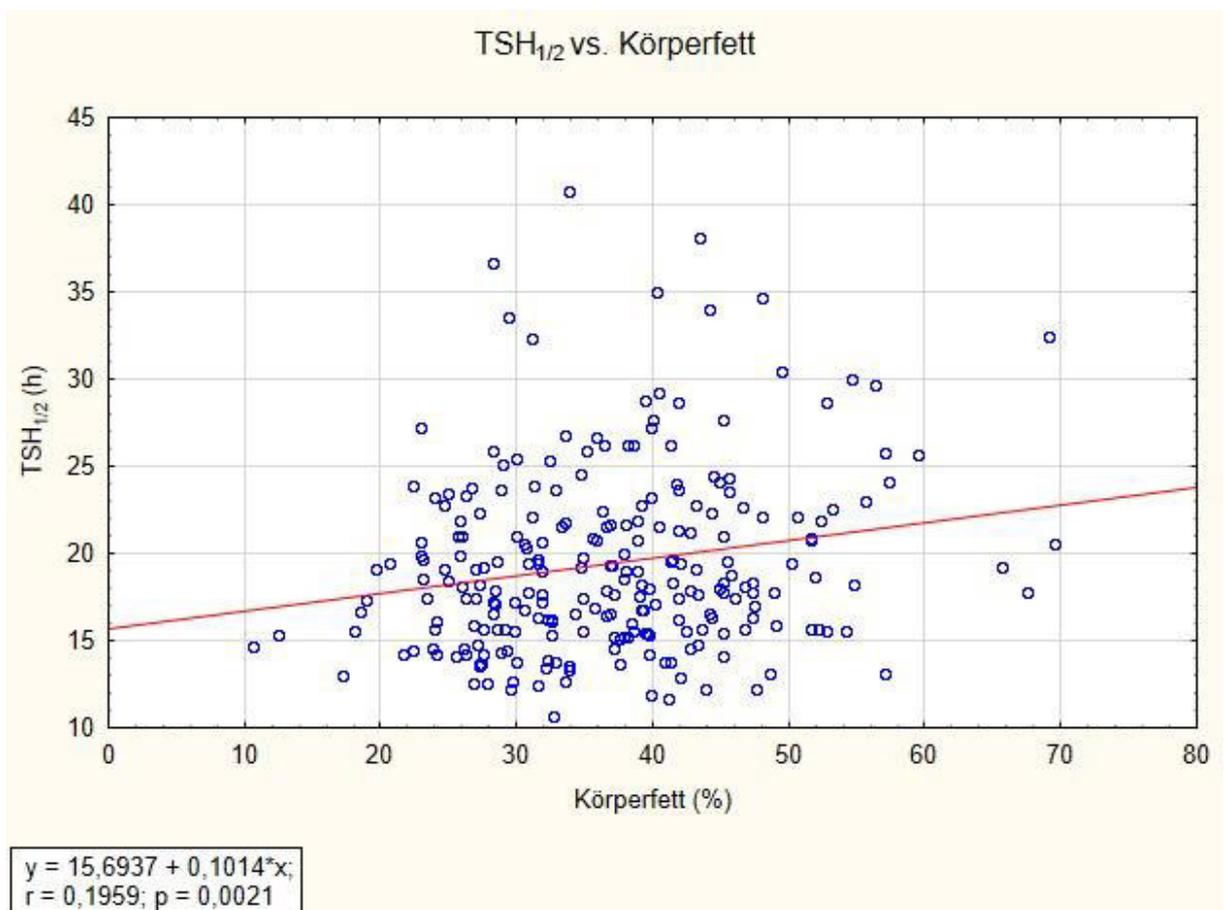


Abbildung 33: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und Körperfett

8) TSH_{1/2} – Körperwasser

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable Körperwasser. Die Regressionsgleichung lautet $y = 25,033 - 0,1297 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in h und x das Körperwasser in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,2020 und der p-Wert liegt bei 0,0014. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

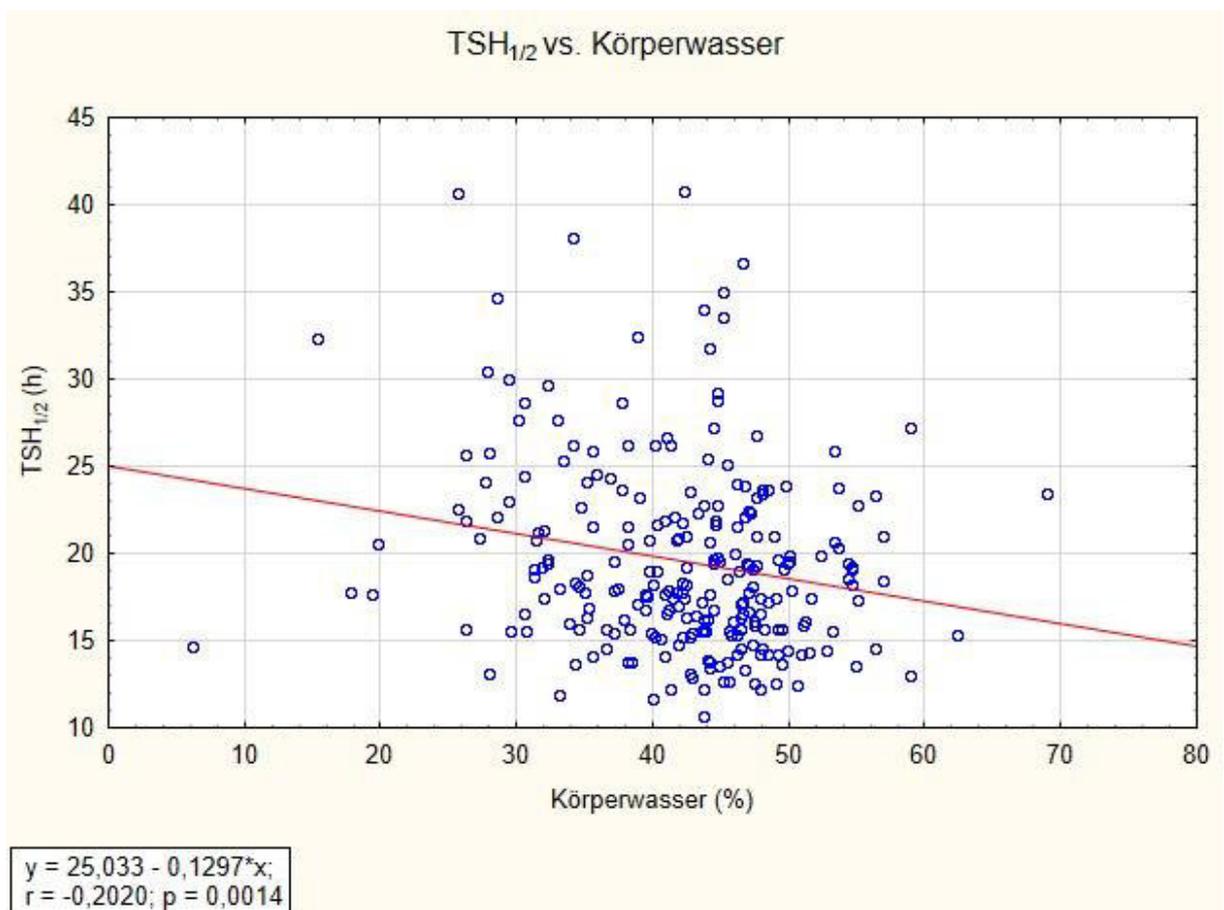


Abbildung 34: Univariete lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und Körperwasser

9) TSH_{1/2} – Muskelanteil

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable Muskelanteil. Die Regressionsgleichung lautet $y = 21,3821 - 0,0535 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x den Muskelanteil in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,0608 und der p-Wert liegt bei 0,3383. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

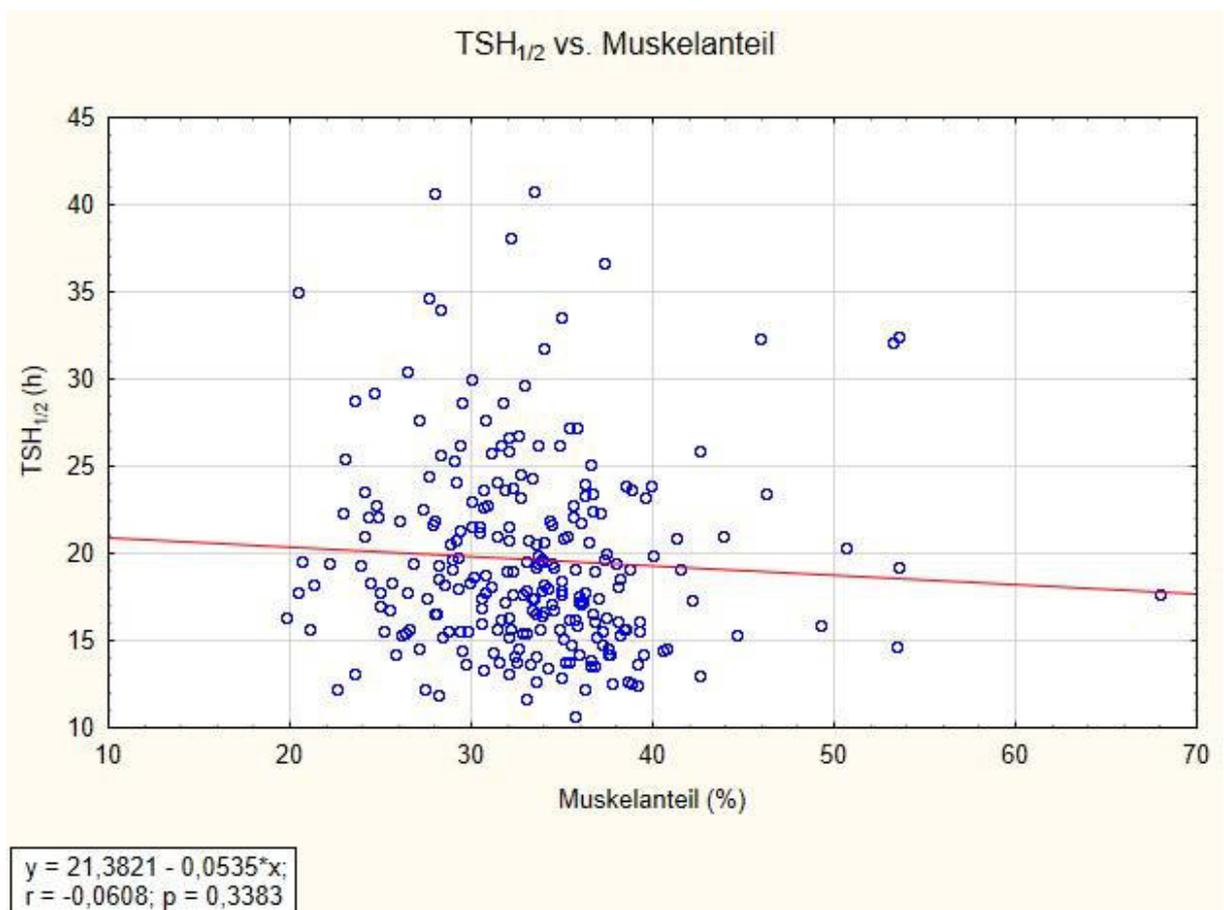


Abbildung 35: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und Muskelanteil

10) TSH_{1/2} – Knochenmasse

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable Knochenmasse. Die Regressionsgleichung lautet $y = 16,8725 + 0,925 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x die Knochenmasse in Kilogramm darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,0988 und der p-Wert liegt bei 0,1191. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

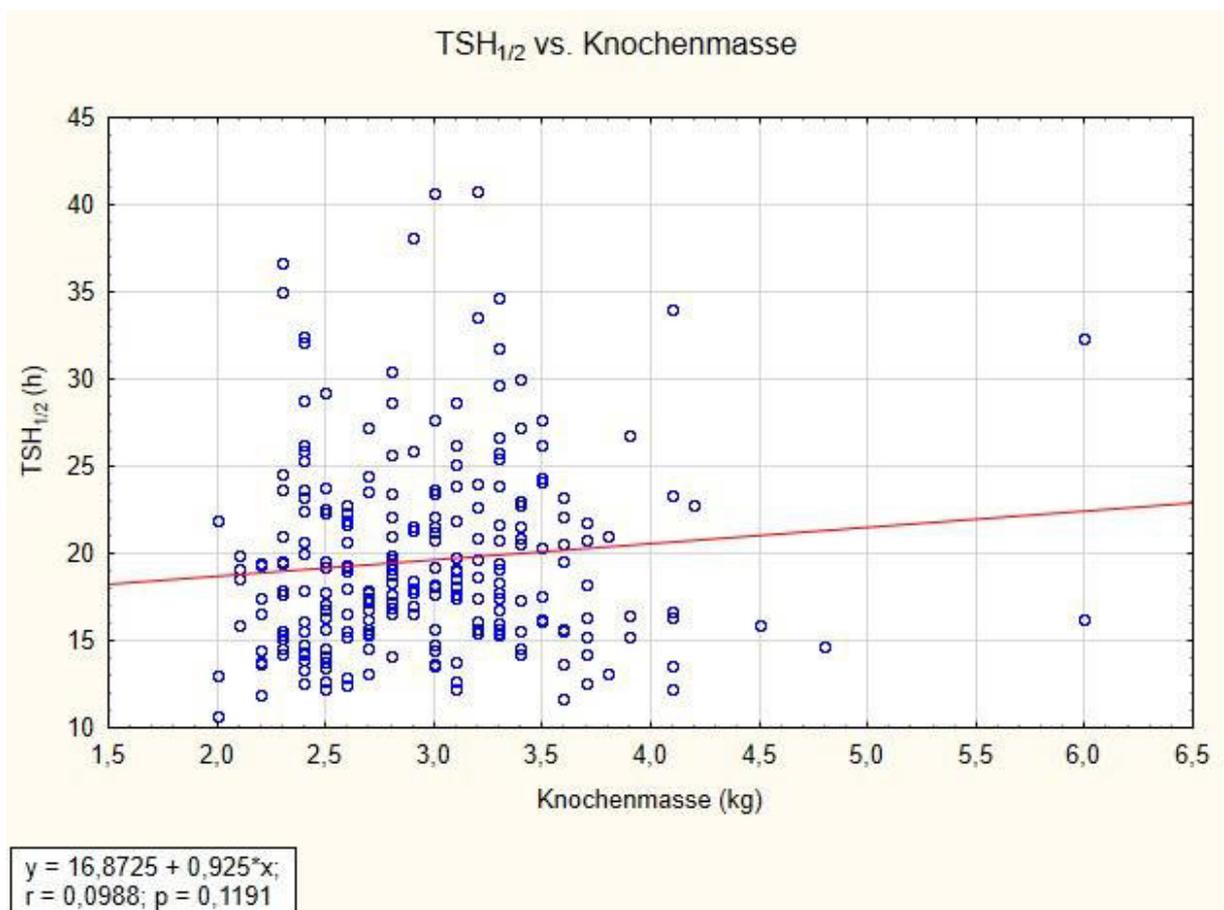


Abbildung 36: Univariante lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und Knochenmasse

11) TSH_{1/2} – Body surface area (BSA)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable BSA. Die Regressionsgleichung lautet $y = 16,1491 + 1,8934 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x die BSA in Quadratmeter darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,0751 und der p-Wert liegt bei 0,2239. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

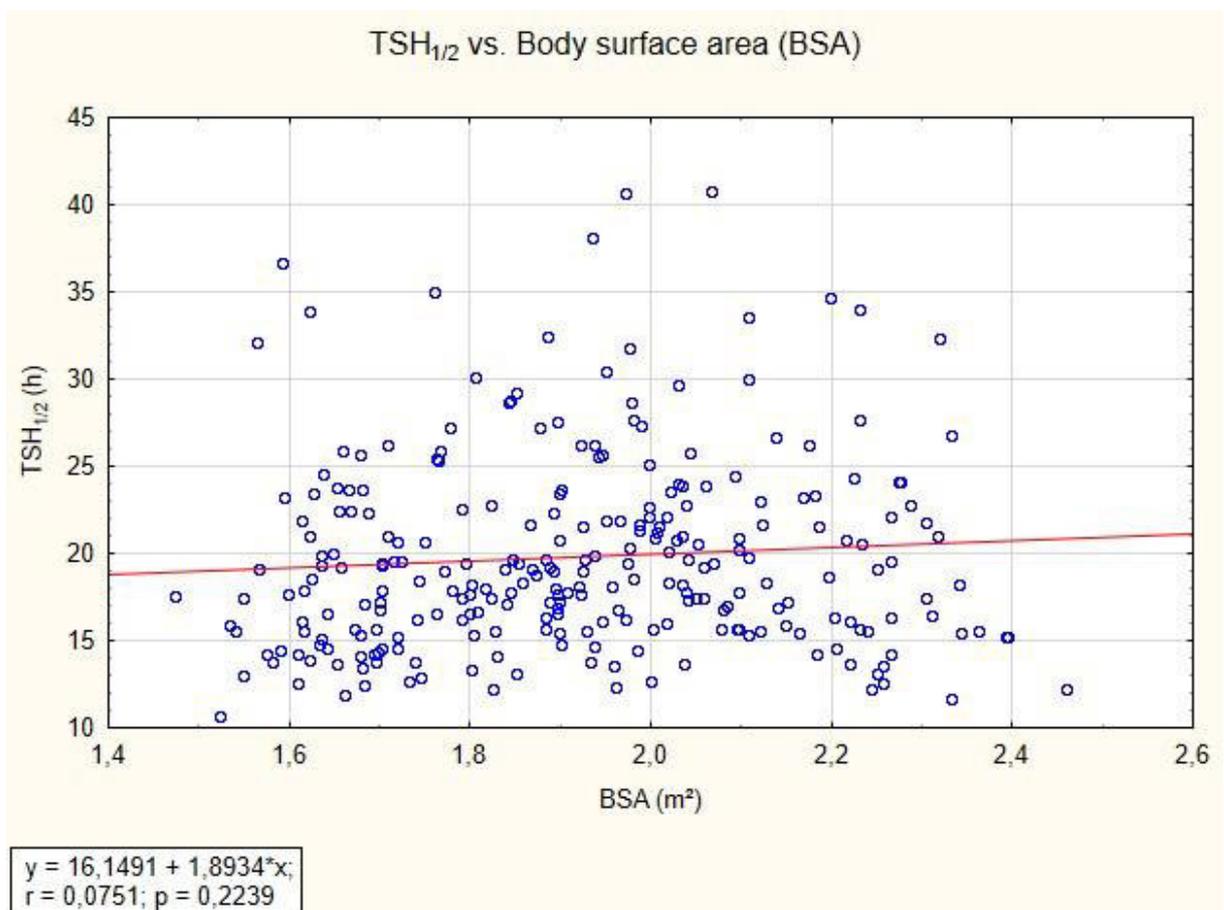


Abbildung 37: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und BSA

12) TSH_{1/2} – Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable TSH_{1/2} und der unabhängigen Variable GFR. Die Regressionsgleichung lautet $y = 21,2004 - 0,0172 \cdot x$, wobei y TSH_{1/2} in Stunden und x die GFR in ml/min/1,73 m² darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,1005 und der p-Wert liegt bei 0,1033. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

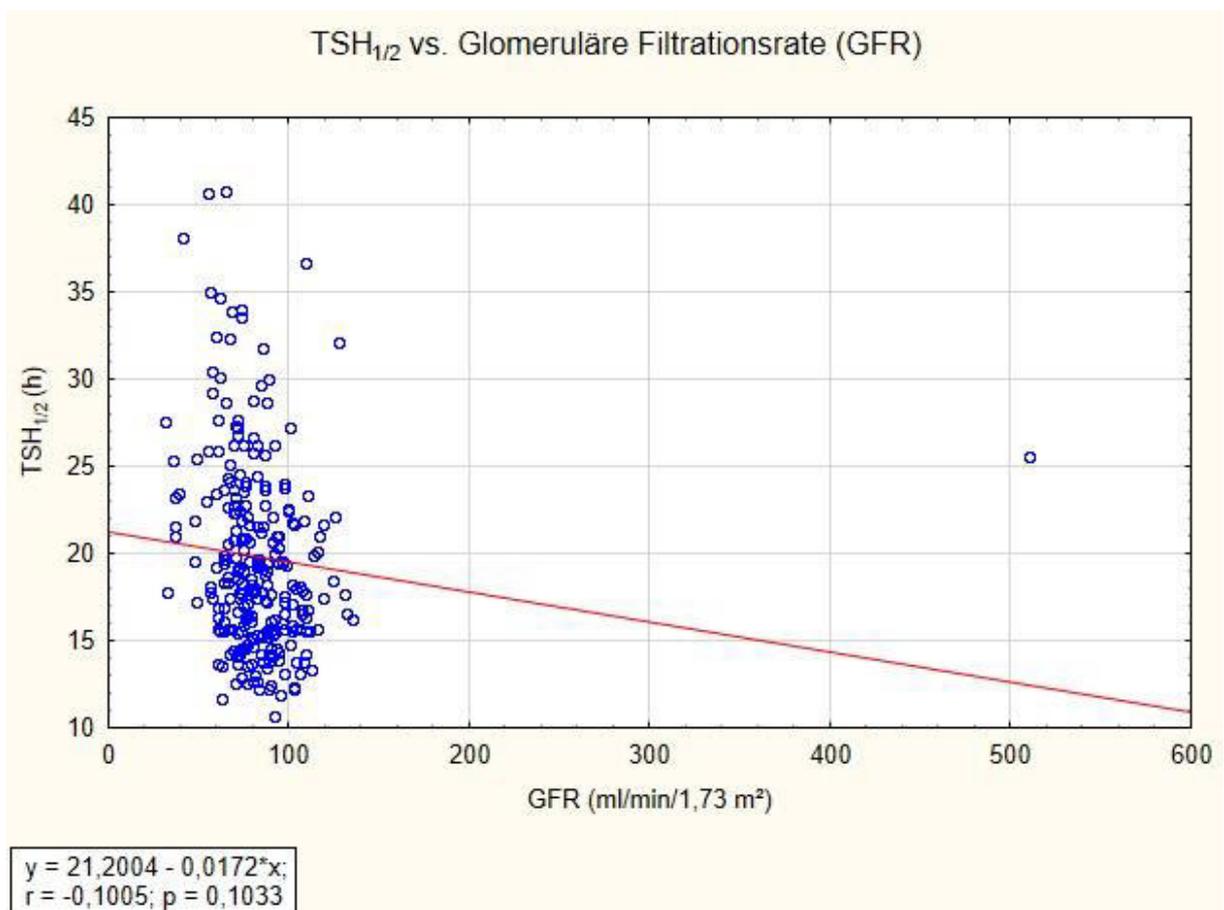


Abbildung 38: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{1/2} und GFR

3.2.4 Lineare Regressionsanalyse mit AUC als abhängige Variable

1) AUC – Geschlecht

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable Geschlecht. Die Regressionsgleichung lautet $y = 4888,2304 - 1625,6633 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x das Geschlecht darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,1059$ und der p -Wert liegt bei $0,0858$. Die weiblichen Patienten weisen höhere AUC-Werte auf als die männlichen Patienten. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

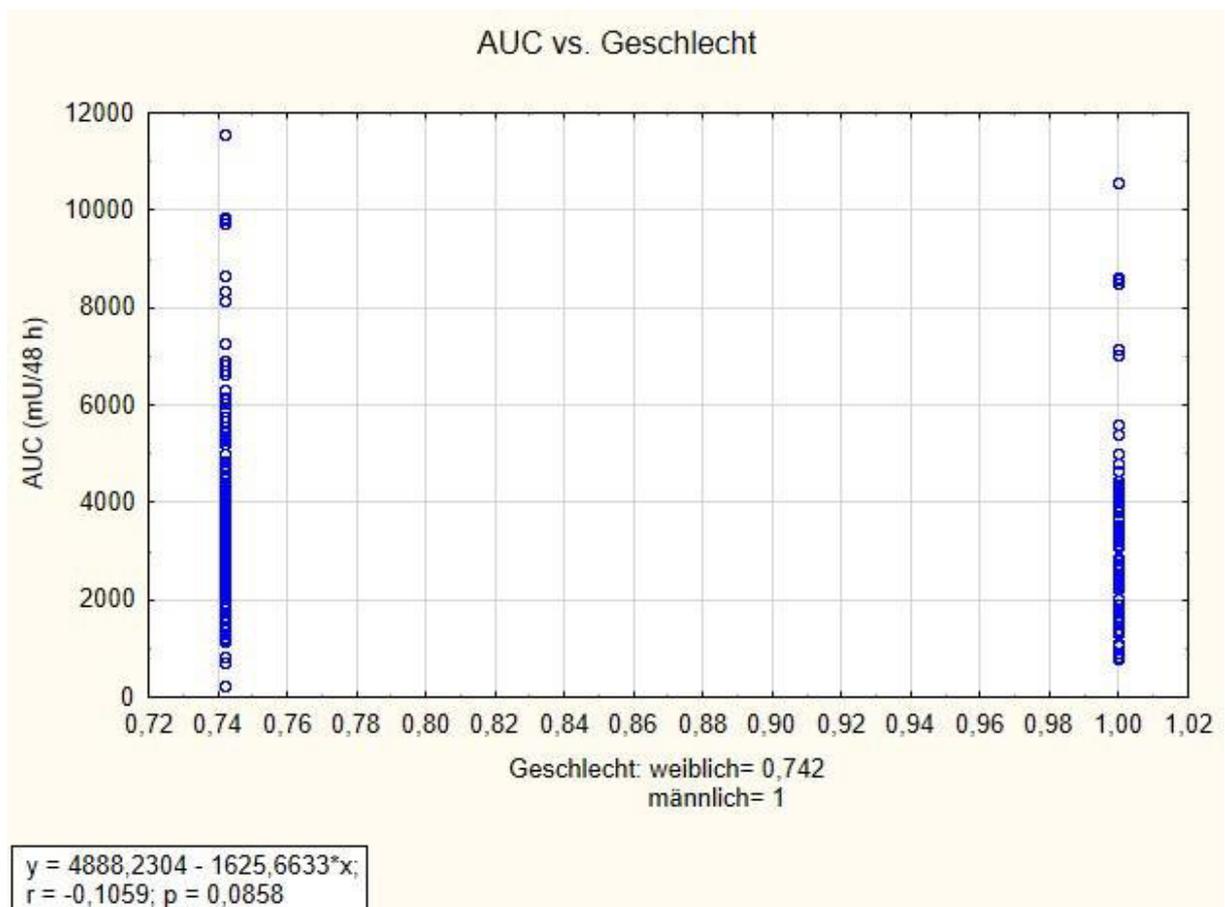


Abbildung 39: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Geschlecht

2) AUC – Kreatinin

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable Kreatinin. Die Regressionsgleichung lautet $y = 895,372 + 3154,1312 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x den Kreatinin-Wert in mg/dl darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,3804 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

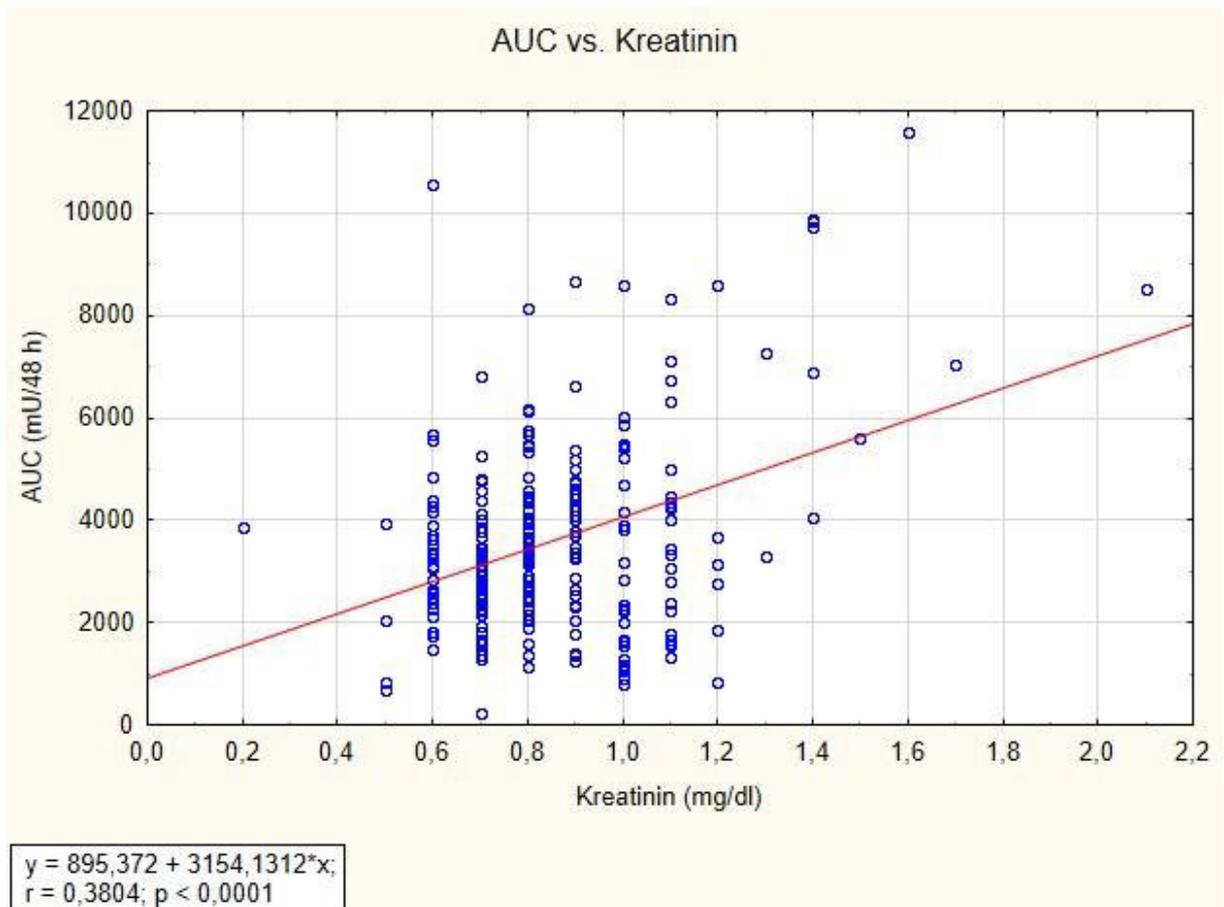


Abbildung 40: Univariante lineare Regressionsanalyse mit AUC und Kreatinin

3) AUC – Gewicht

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable Gewicht. Die Regressionsgleichung lautet $y = 4858,9067 - 15,9202 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x das Gewicht in Kilogramm darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,1576 und der p-Wert liegt bei 0,0103. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

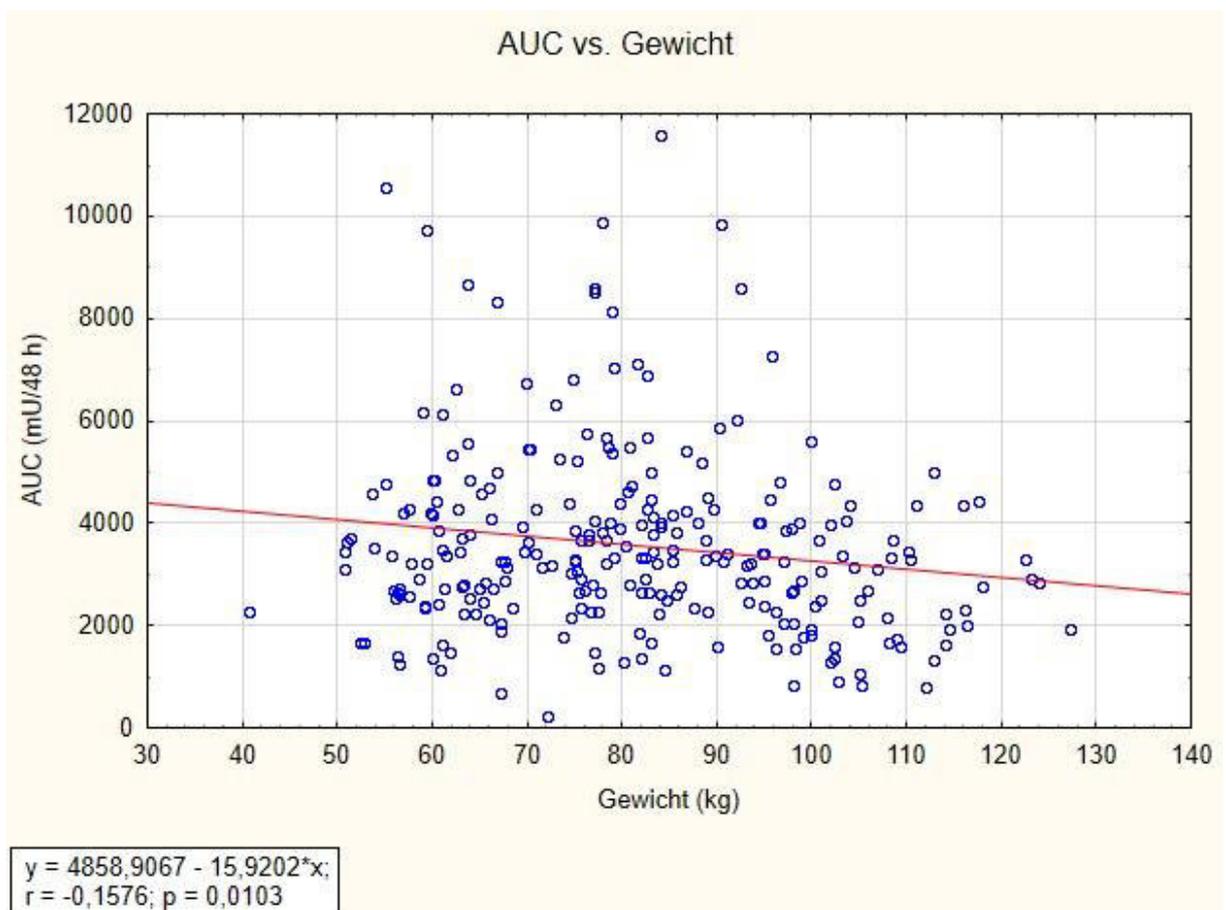


Abbildung 41: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Gewicht

4) AUC – Größe

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable Größe. Die Regressionsgleichung lautet $y = 14106,7697 - 6221,234 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x die Größe in Meter darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,3111$ und der p -Wert liegt unter $0,0001$. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

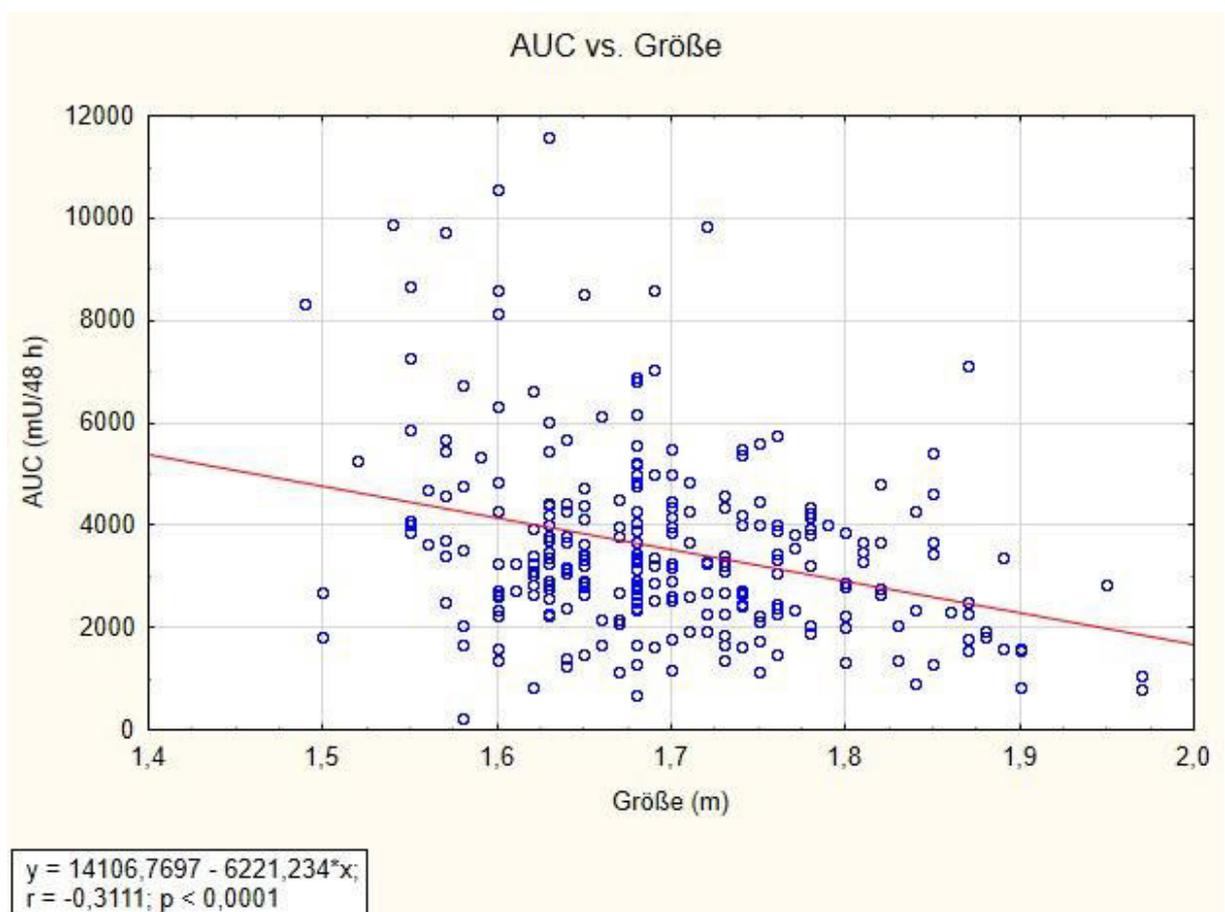


Abbildung 42: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Größe

5) AUC – Body-Mass-Index (BMI)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable BMI. Die Regressionsgleichung lautet $y = 3574,5108 - 0,5231 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x den BMI in kg/m^2 darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,0017 und der p-Wert liegt bei 0,9777. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

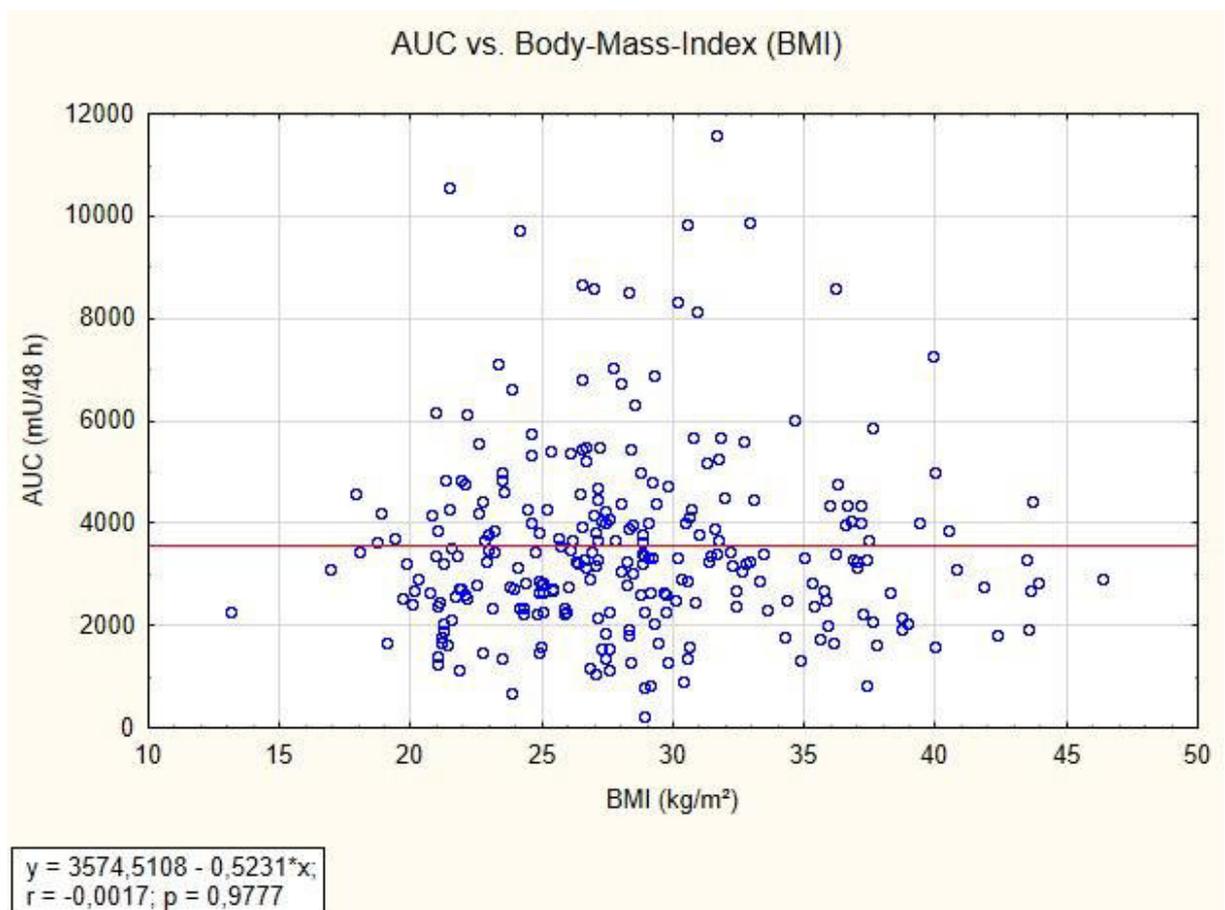


Abbildung 43: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und BMI

6) AUC – Alter

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable Alter. Die Regressionsgleichung lautet $y = 258,7793 + 59,0146 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x das Alter in Jahren darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,4966 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant positive Korrelation vor.

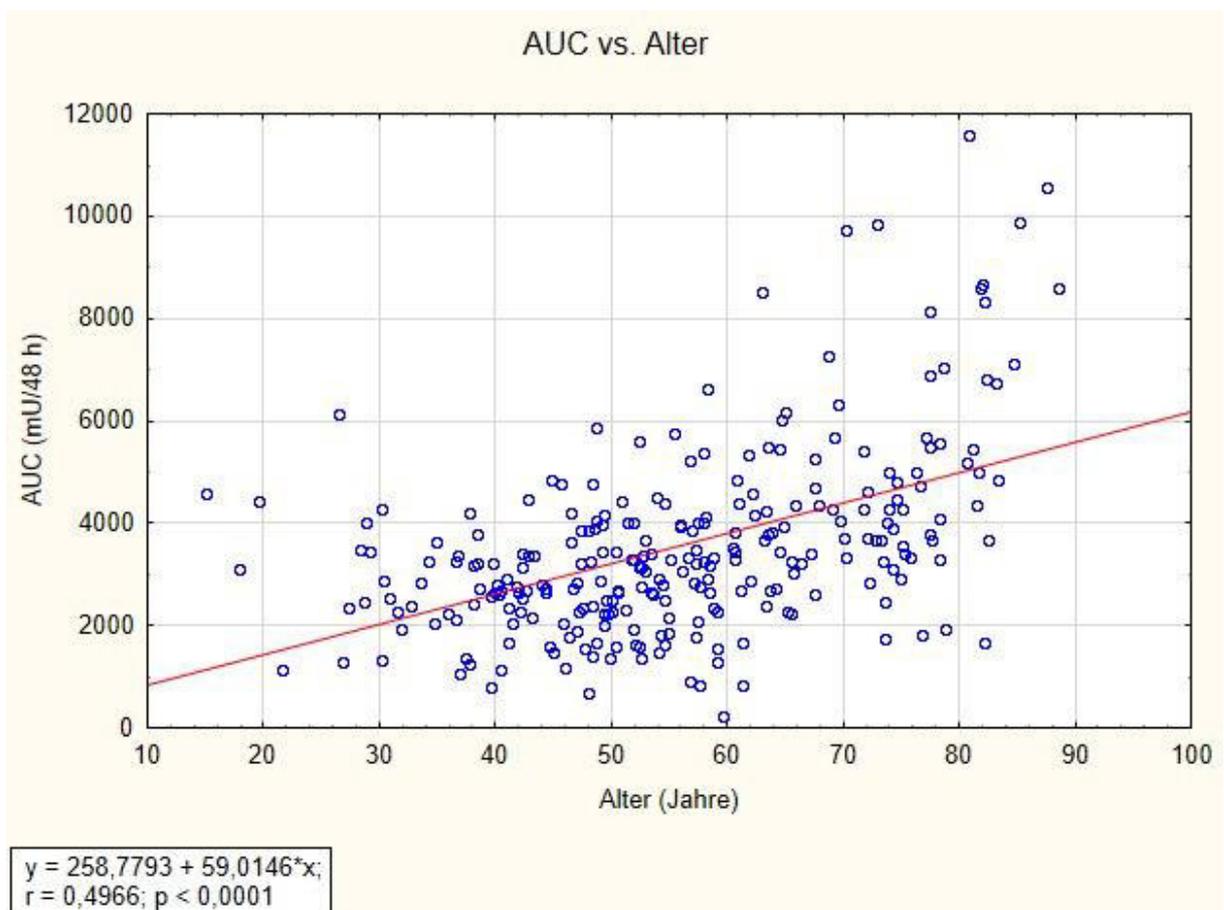


Abbildung 44: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Alter

7) AUC – Körperfett

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable Körperfett. Die Regressionsgleichung lautet $y = 3341,7299 + 2,6064 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x das Körperfett in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,0158 und der p -Wert liegt bei 0,8063. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

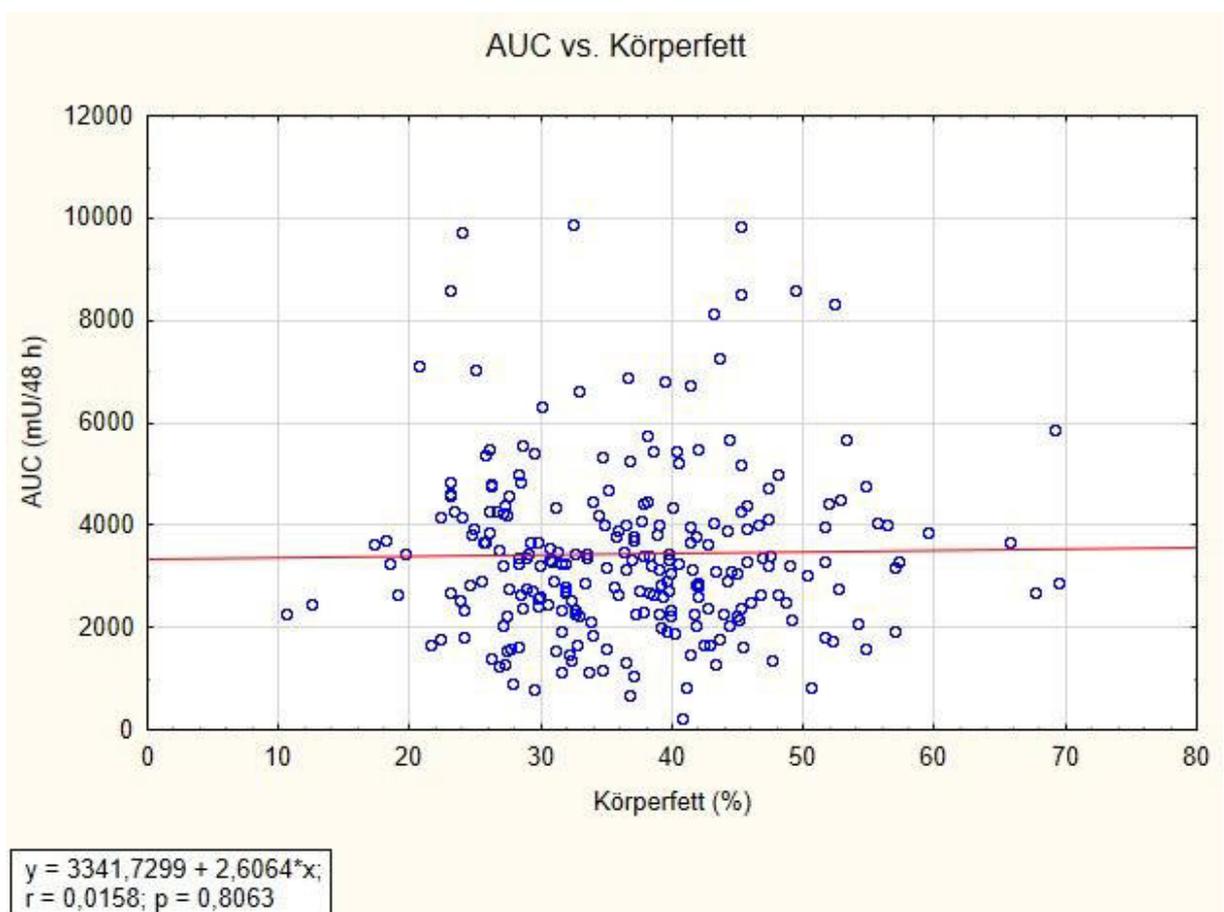


Abbildung 45: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Körperfett

8) AUC – Körperwasser

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable Körperwasser. Die Regressionsgleichung lautet $y = 3509,0338 - 0,7268 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x das Körperwasser in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,0036 und der p-Wert liegt bei 0,9548. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

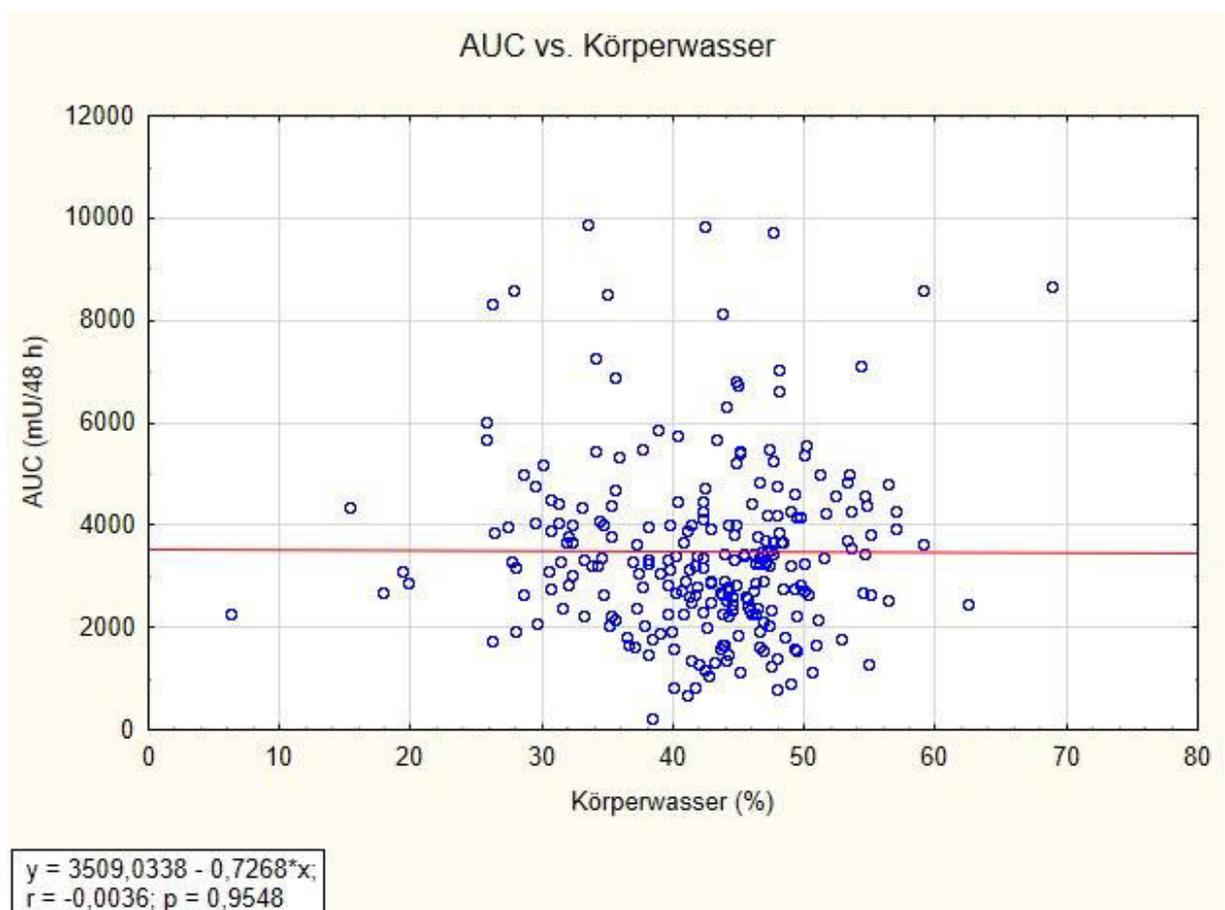


Abbildung 46: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Körperwasser

9) AUC – Muskelanteil

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable Muskelanteil. Die Regressionsgleichung lautet $y = 4100,4427 - 17,9296 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x den Muskelanteil in Prozent darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,0636 und der p-Wert liegt bei 0,3169. Zwischen den beiden Variablen liegt keine signifikante Korrelation vor.

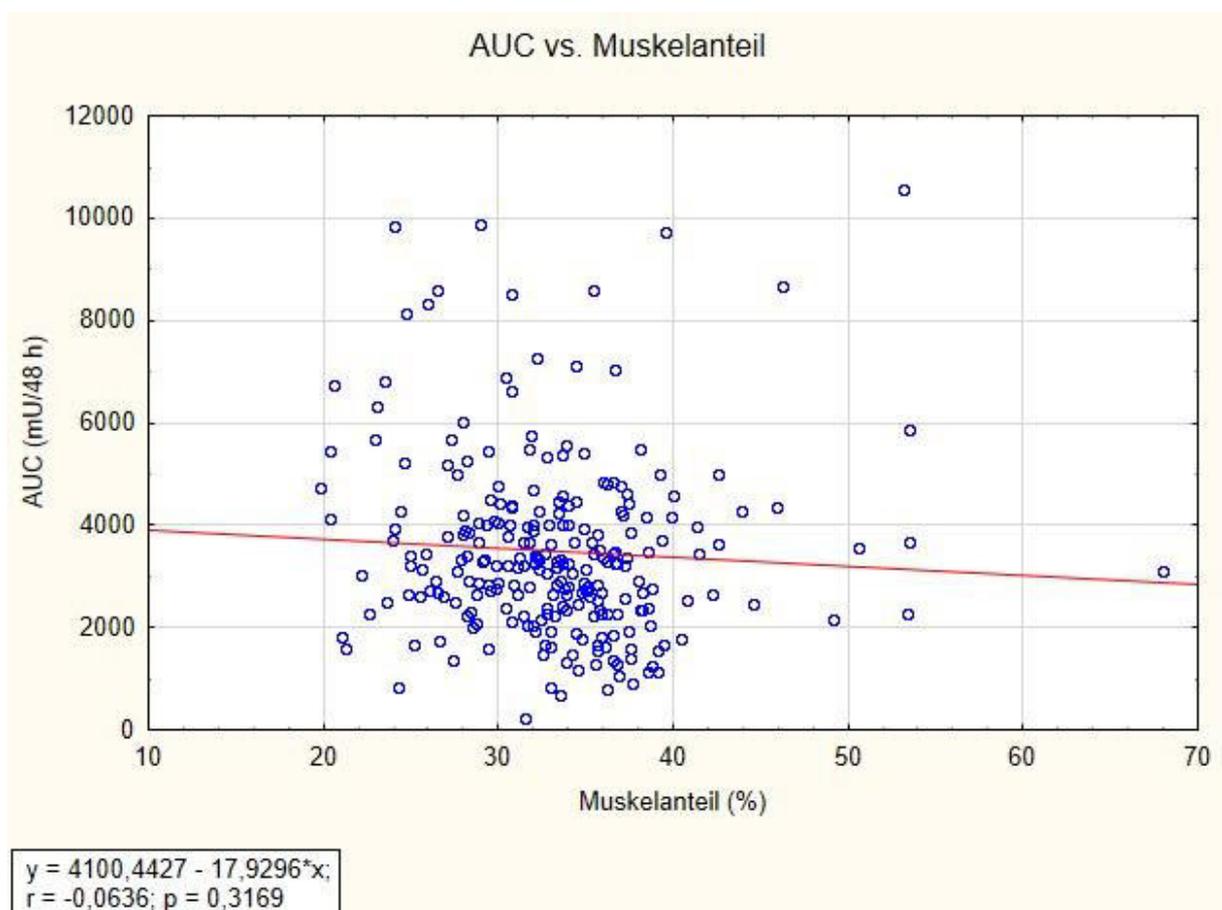


Abbildung 47: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Muskelanteil

10) AUC – Knochenmasse

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable Knochenmasse. Die Regressionsgleichung lautet $y = 5208,3302 - 576,2307 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x die Knochenmasse in Kilogramm darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,1921 und der p-Wert liegt bei 0,0023. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

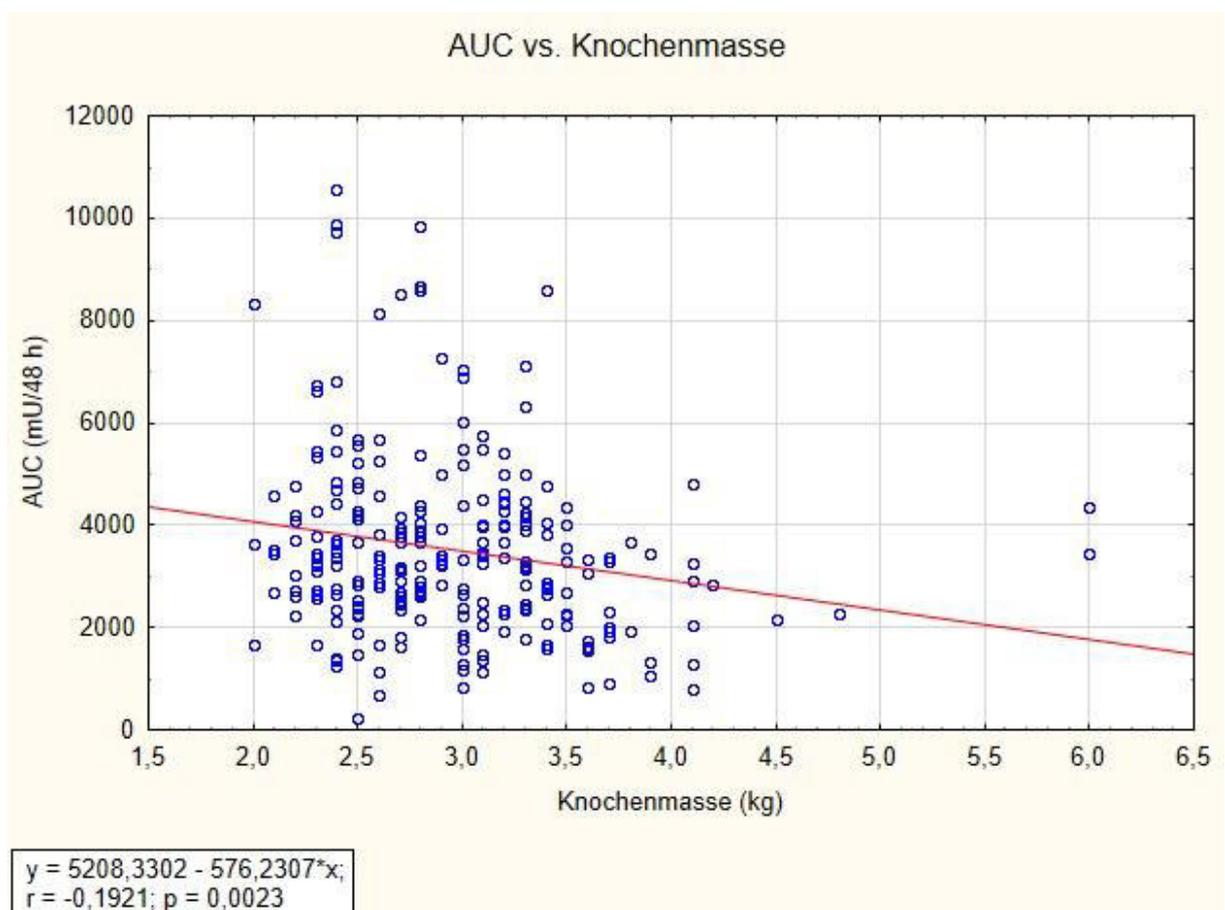


Abbildung 48: Univariante lineare Regressionsanalyse mit AUC und Knochenmasse

11) AUC – Body surface area (BSA)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable BSA. Die Regressionsgleichung lautet $y = 7145,2885 - 1868,9304 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x die BSA in Quadratmeter darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,2268 und der p-Wert liegt bei 0,0002. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

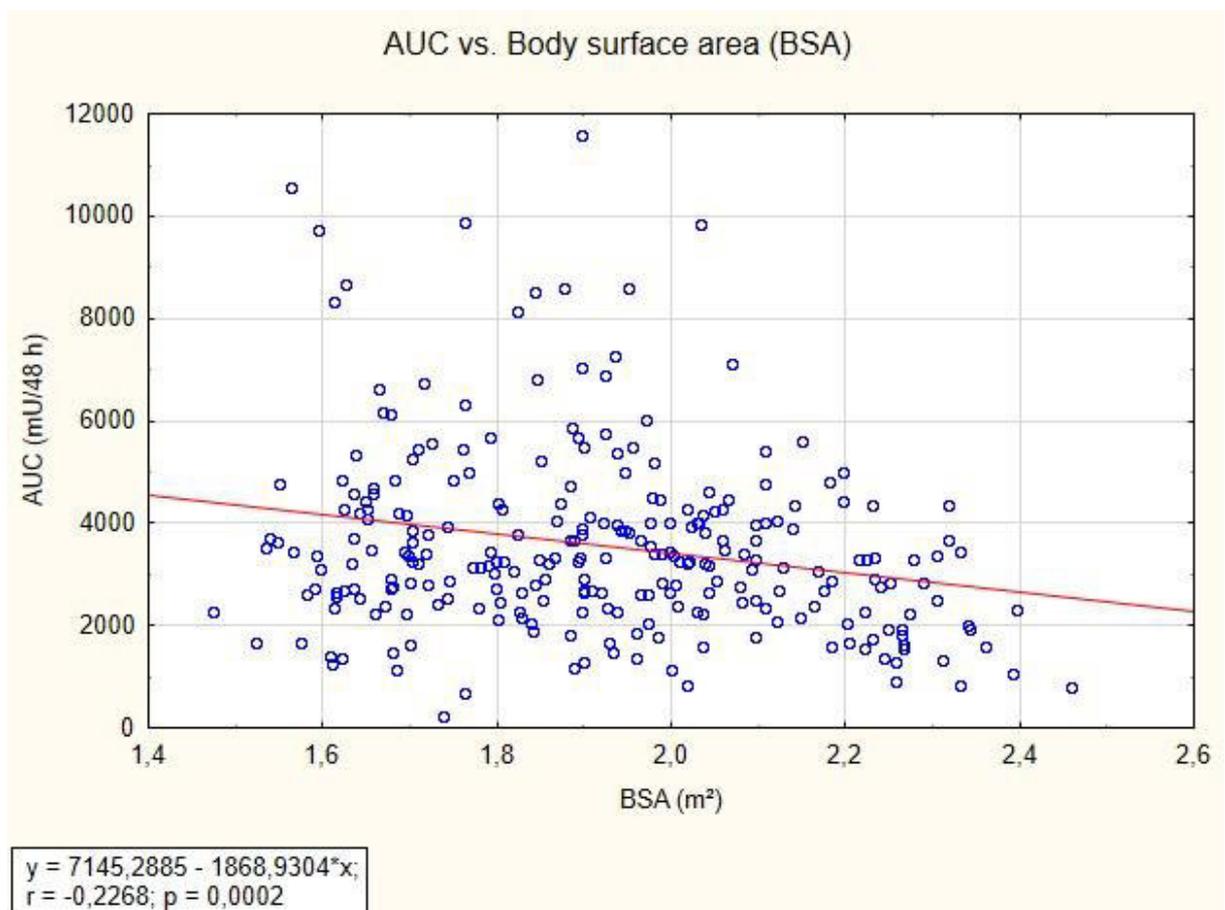


Abbildung 49: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und BSA

12) AUC – Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation zwischen der abhängigen Variable AUC und der unabhängigen Variable GFR. Die Regressionsgleichung lautet $y = 4743,7775 - 14,313 \cdot x$, wobei y AUC in mU/48 h und x die GFR in ml/min/1,73 m² darstellen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,2566 und der p-Wert liegt unter 0,0001. Zwischen den beiden Variablen liegt eine signifikant negative Korrelation vor.

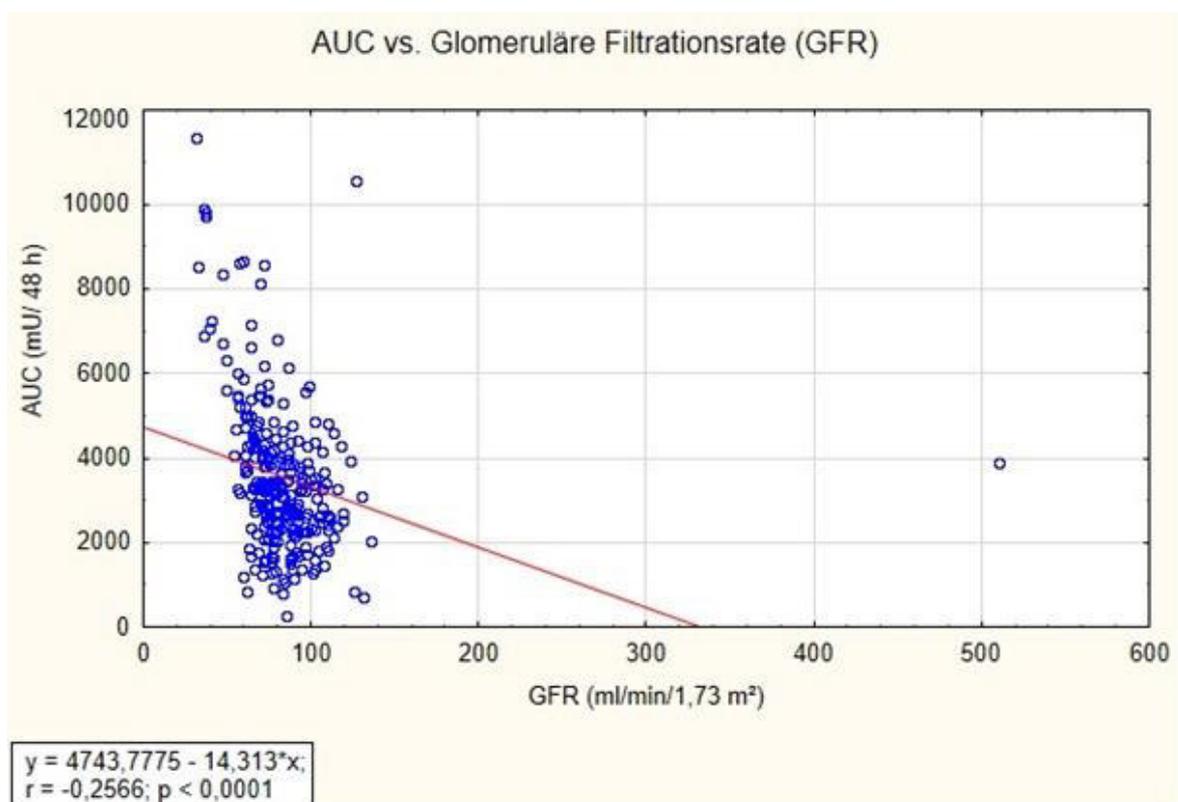


Abbildung 50: Univariante lineare Regressionsanalyse mit AUC und GFR

3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Statistik

In Tabelle 6 sind die unabhängigen Variablen aufgelistet, die einen signifikanten Einfluss auf die abhängigen Variablen ausüben. Einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable TSH_{peak} üben die unabhängigen Variablen Geschlecht, Kreatinin, Gewicht, Größe, BMI, Alter, Körperwasser, Knochenmasse, BSA und GFR aus. Dagegen besteht kein Zusammenhang zwischen TSH_{peak} und Körperfett und Muskelanteil. Die Variable $TSH_{extrapol}$ ist signifikant abhängig von Geschlecht, Kreatinin, Gewicht, Größe, BMI, Alter, Knochenmasse, BSA und GFR, jedoch nicht abhängig von Körperfett, Körperwasser und Muskelanteil. Die unabhängigen Variablen Kreatinin, Gewicht, Größe, BMI, Alter, Körperfett und Körperwasser üben einen signifikanten Einfluss auf $TSH_{1/2}$ aus, dagegen üben die Variablen Geschlecht, Muskelanteil, Knochenmasse, BSA und GFR keinen Einfluss auf $TSH_{1/2}$ aus. Die abhängige Variable AUC ist signifikant abhängig von den Variablen Kreatinin, Gewicht, Größe, Alter, Knochenmasse, BSA und GFR, jedoch unabhängig von den Variablen Geschlecht, BMI, Körperfett, Körperwasser und Muskelanteil.

Tabelle 6: Zusammenfassung der univariaten Statistik:

Signifikanzen zwischen unabhängigen Variablen und der jeweiligen abhängigen Variable

TSH_{peak}	$TSH_{extrapol}$	$TSH_{1/2}$	AUC
Geschlecht Kreatinin Gewicht Größe BMI Alter Körperwasser Knochenmasse BSA GFR	Geschlecht Kreatinin Gewicht Größe BMI Alter Knochenmasse BSA GFR	Kreatinin Gewicht Größe BMI Alter Körperfett Körperwasser	Kreatinin Gewicht Größe Alter Knochenmasse BSA GFR

3.3 Multiple Regressionsanalyse

Die multiple Regressionsanalyse wurde mit den Daten von 264 Patienten, d.h. ohne die Ausreißer, berechnet. Es wurden die unabhängigen Variablen, die in der univariaten Statistik einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable ausüben, in die Berechnungen eingeschlossen (s. Tab. 6).

3.3.1 Multiple Regressionsanalyse mit TSH_{peak} als abhängige Variable

Multiple Regressionsanalyse mit Kreatinin

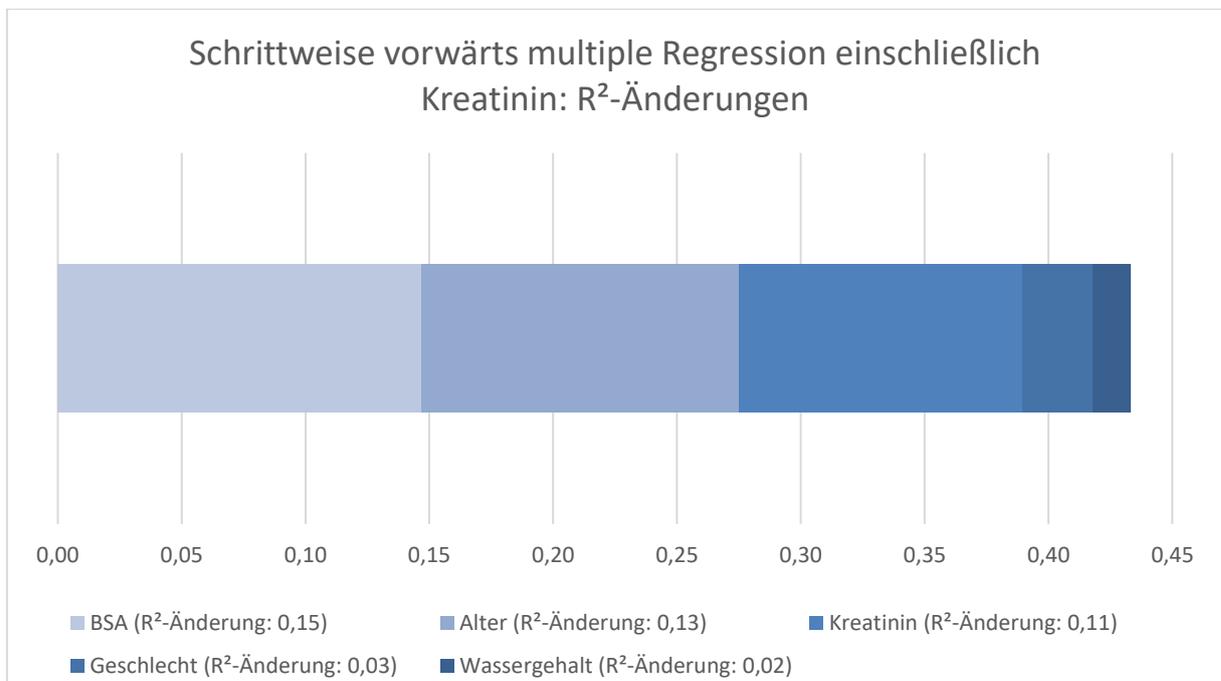


Abbildung 51: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R^2 -Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH_{peak} als abhängige Variable und Kreatinin als Surrogatparameter für die Nierenfunktion

Auf die abhängige Variable TSH_{peak} üben die unabhängigen Variablen BSA ($p < 0,0001$), Alter ($p < 0,0001$), Kreatinin ($p < 0,0001$), Geschlecht ($p = 0,0007$) und Wassergehalt ($p = 0,0110$) einen signifikanten Einfluss aus. Dagegen üben die Variablen Gewicht ($p = 0,3831$), Größe ($p = 0,5928$), BMI ($p = 0,4426$) und Knochenmasse ($p = 0,6193$) keinen signifikanten Einfluss auf TSH_{peak} aus. Der stärkste Zusammenhang herrscht zwischen TSH_{peak} und BSA

(R²-Änderung: 0,15), darauf folgen die Variablen Alter (R²-Änderung: 0,13), Kreatinin (R²-Änderung: 0,11), Geschlecht (R²-Änderung: 0,03) und Wassergehalt (R²-Änderung: 0,02). Die Summe der R²-Änderungen beträgt 0,44.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$TSH_{peak} = \beta_1 x [BSA] + \beta_2 x [Alter] + \beta_3 x [Kreatinin] + \beta_4 x [Geschlecht] + \beta_5 x [Wassergehalt] + \text{Störgröße } \varepsilon$$

mit den Regressionskoeffizienten $\beta_1 = - 0,294$; $\beta_2 = 0,362$; $\beta_3 = 0,469$; $\beta_4 = - 0,311$; $\beta_5 = 0,139$ und der Störgröße $\varepsilon = 174,934$.

Multiple Regressionsanalyse mit GFR

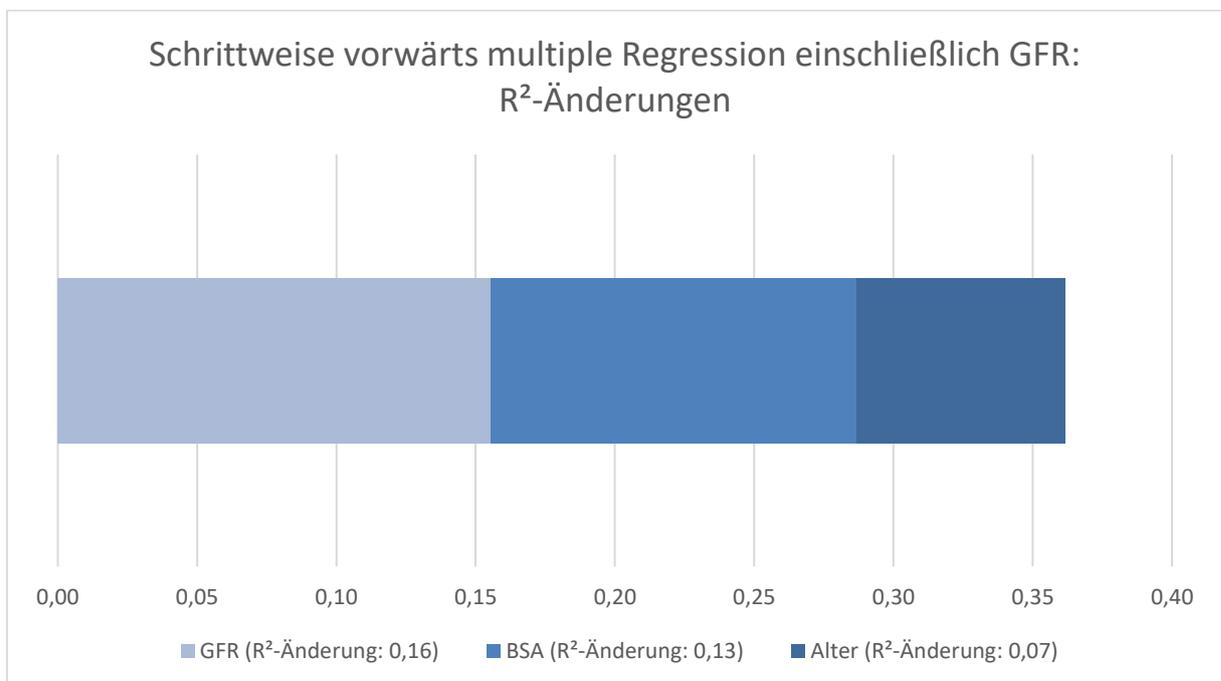


Abbildung 52: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R²-Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH_{peak} als abhängige Variable und GFR als Surrogatparameter für die Nierenfunktion

Wird die multiple Regression mit GFR als Indikator für die Nierenfunktion gerechnet, üben die unabhängigen Variablen GFR ($p < 0,0001$), BSA ($p < 0,0001$) und Alter ($p < 0,0001$) einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable TSH_{peak} aus. Dagegen üben die Variablen Körperwasser ($p = 0,0694$), Geschlecht ($p = 0,4734$), Gewicht ($p = 0,9388$), Größe ($p = 0,8227$), Knochenmasse ($p = 0,4763$) und BMI ($p = 0,9684$) keinen signifikanten Einfluss auf TSH_{peak} aus. Der stärkste Zusammenhang herrscht zwischen TSH_{peak} und GFR

(R²-Änderung: 0,16), darauf folgen die Variablen BSA (R²-Änderung: 0,13) und Alter (R²-Änderung: 0,07). Die Summe der R²-Änderungen beträgt 0,36.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$TSH_{peak} = \beta_1 x [GFR] + \beta_2 x [BSA] + \beta_3 x [Alter] + \text{Störgröße } \varepsilon$$

mit den Regressionskoeffizienten $\beta_1 = - 0,326$; $\beta_2 = - 0,378$; $\beta_3 = 0,3$ und der Störgröße $\varepsilon = 305,218$.

3.3.2 Multiple Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ als abhängige Variable

Multiple Regressionsanalyse mit Kreatinin

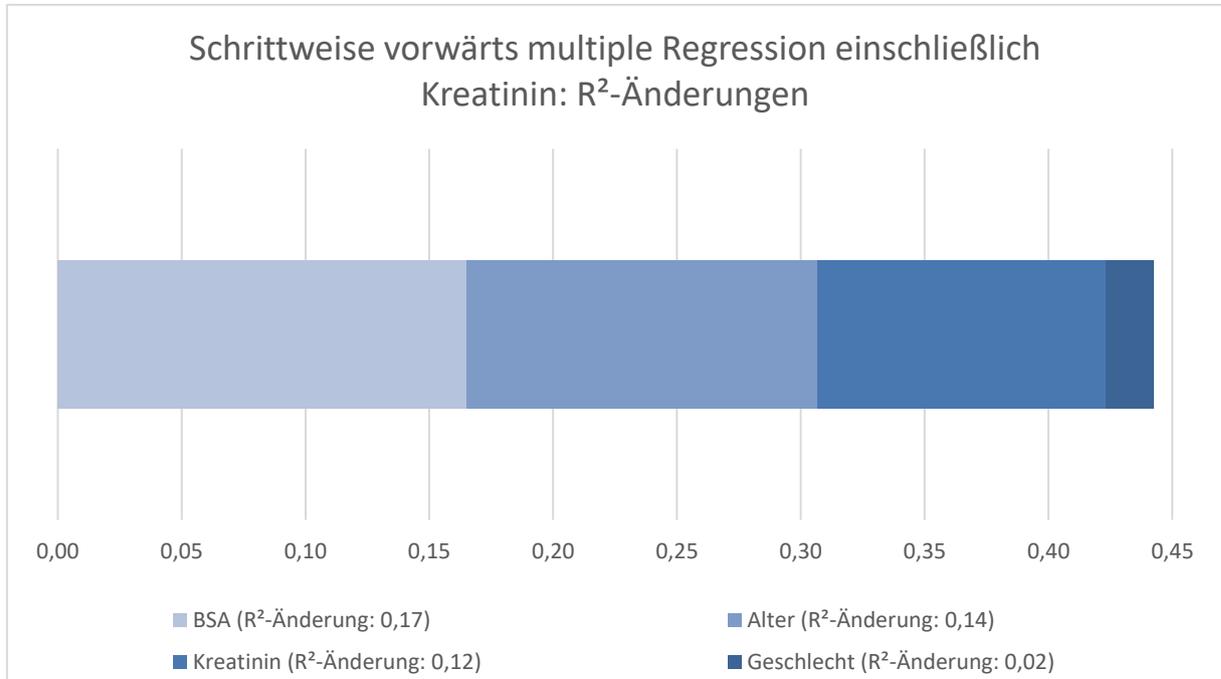


Abbildung 53: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R^2 -Änderungen der unabhängigen Variablen mit $TSH_{extrapol}$ als abhängige Variable und Kreatinin als Surrogatparameter für die Nierenfunktion

Auf die abhängige Variable $TSH_{extrapol}$ üben die unabhängigen Variablen BSA ($p < 0,0001$), Alter ($p < 0,0001$), Kreatinin ($p < 0,0001$) und Geschlecht ($p = 0,0039$) einen signifikanten Einfluss aus. Dagegen üben die Variablen Gewicht ($p = 0,229$), Größe ($p = 0,3193$), Knochenmasse ($p = 0,3207$) und BMI ($p = 0,8764$) keinen signifikanten Einfluss auf $TSH_{extrapol}$ aus. Der größte Zusammenhang herrscht zwischen $TSH_{extrapol}$ und BSA (R^2 -Änderung: 0,17), darauf folgen die Variablen Alter (R^2 -Änderung: 0,14), Kreatinin (R^2 -Änderung: 0,12) und Geschlecht (R^2 -Änderung: 0,02). Die Summe der R^2 -Änderungen beträgt 0,45.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$TSH_{extrapol} = \beta_1 \times [BSA] + \beta_2 \times [Alter] + \beta_3 \times [Kreatinin] + \beta_4 \times [Geschlecht] + \text{Störgröße } \varepsilon$$

mit den Regressionskoeffizienten $\beta_1 = -0,196$; $\beta_2 = 0,392$; $\beta_3 = 0,442$; $\beta_4 = -0,241$ und der Störgröße $\varepsilon = 178,635$.

Multiple Regressionsanalyse mit GFR

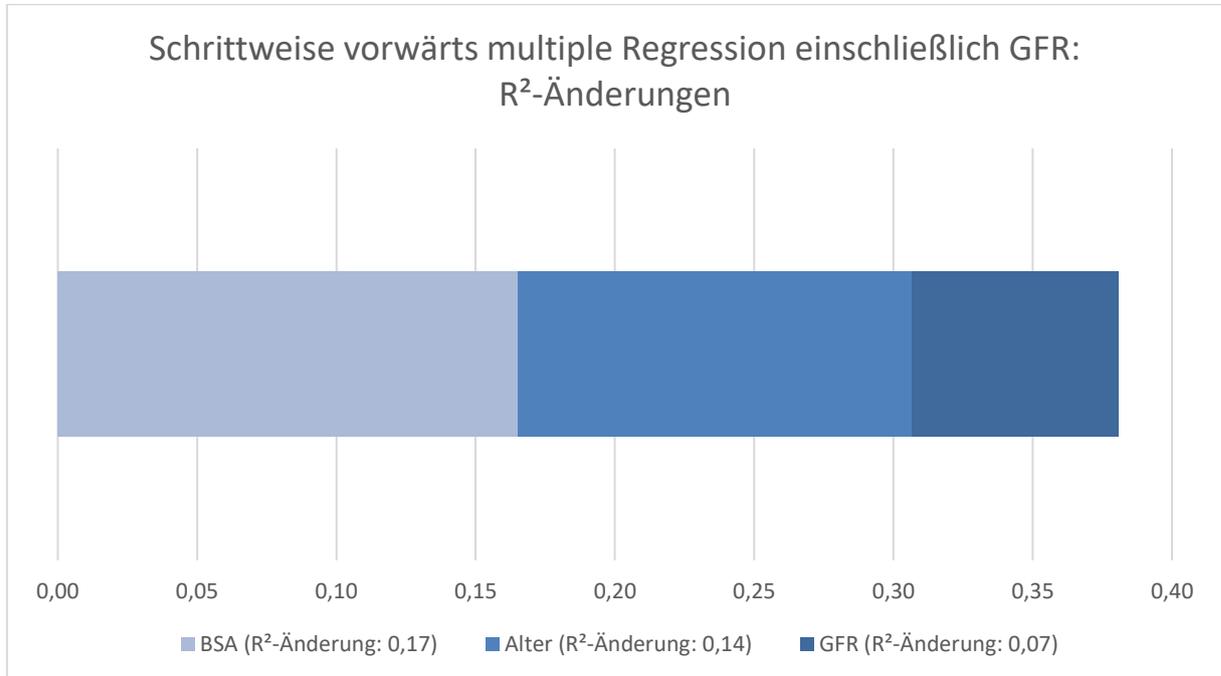


Abbildung 54: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R²-Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH_{extrapol} als abhängige Variable und GFR als Surrogatparameter für die Nierenfunktion

Wird die multiple Regression mit GFR gerechnet, üben die unabhängigen Variablen BSA ($p < 0,0001$), Alter ($p < 0,0001$) und GFR ($p < 0,0001$) einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable TSH_{extrapol} aus. Dagegen üben die Variablen Geschlecht ($p = 0,5309$), Gewicht ($p = 0,3825$), Größe ($p = 0,5418$), Knochenmasse ($p = 0,326$) und BMI ($p = 0,424$) keinen signifikanten Einfluss auf TSH_{extrapol} aus. Der stärkste Zusammenhang herrscht zwischen TSH_{extrapol} und BSA (R²-Änderung: 0,17), darauf folgen die Variablen Alter (R²-Änderung: 0,14) und GFR (R²-Änderung: 0,07). Die Summe der R²-Änderungen beträgt 0,38.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$TSH_{extrapol} = \beta_1 \times [BSA] + \beta_2 \times [Alter] + \beta_3 \times [GFR] + \text{Störgröße } \varepsilon$$

mit den Regressionskoeffizienten $\beta_1 = -0,43$; $\beta_2 = 0,333$; $\beta_3 = -0,291$ und der Störgröße $\varepsilon = 311,842$.

3.3.3 Multiple Regressionsanalyse mit $TSH_{1/2}$ als abhängige Variable

Multiple Regressionsanalyse mit Kreatinin

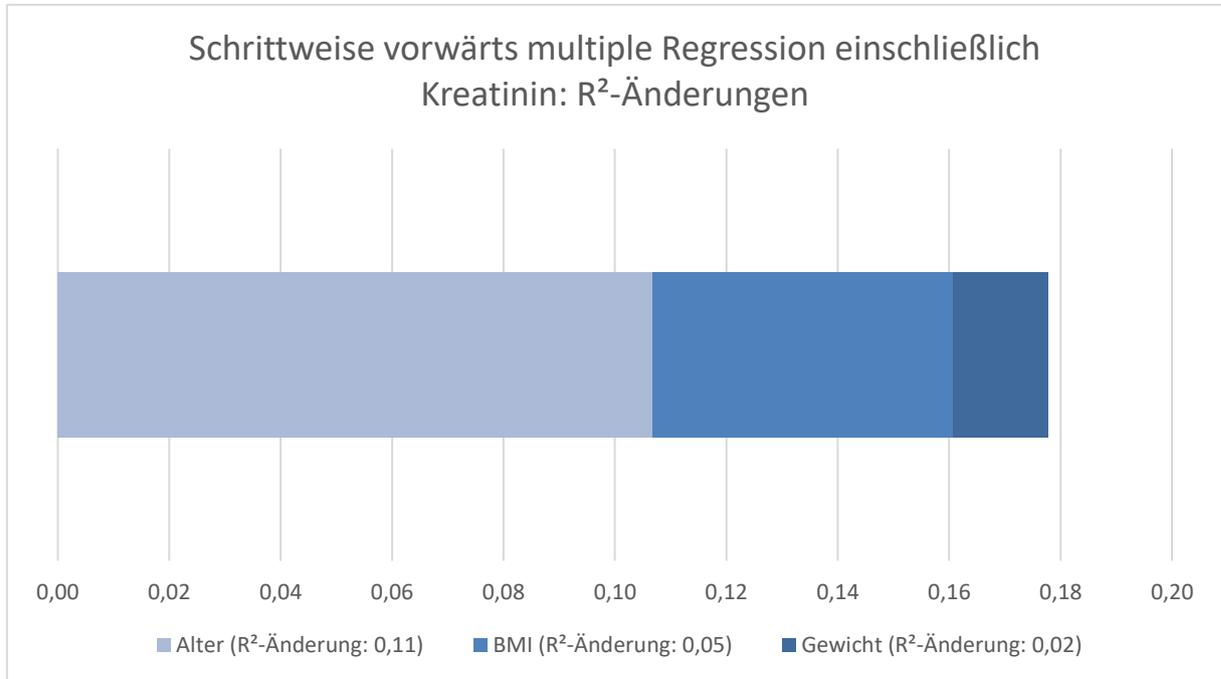


Abbildung 55: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R^2 -Änderungen der unabhängigen Variablen mit $TSH_{1/2}$ als abhängige Variable und Kreatinin als Surrogatparameter für die Nierenfunktion

Auf die abhängige Variable $TSH_{1/2}$ üben die Variablen Alter ($p < 0,0001$), BMI ($p = 0,0001$) und Gewicht ($p = 0,026$) einen signifikanten Einfluss aus. Dagegen üben die Variablen Kreatinin ($p = 0,0999$), Größe ($p = 0,1873$), Körperfett ($p = 0,8406$) und Wassergehalt ($p = 0,7065$) keinen signifikanten Einfluss auf $TSH_{1/2}$ aus. Der größte Zusammenhang herrscht zwischen den Variablen $TSH_{1/2}$ und Alter (R^2 -Änderung: 0,11), darauf folgen die Variablen BMI (R^2 -Änderung: 0,05) und Gewicht (R^2 -Änderung: 0,02). Die Summe der R^2 -Änderungen beträgt 0,18.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$TSH_{1/2} = \beta_1 \times [\text{Alter}] + \beta_2 \times [\text{BMI}] + \beta_3 \times [\text{Gewicht}] + \text{Störgröße } \varepsilon$$

mit den Regressionskoeffizienten $\beta_1 = 0,228$; $\beta_2 = 1,341$; $\beta_3 = - 1,204$ und der Störgröße $\varepsilon = -38,978$.

Multiple Regressionsanalyse mit GFR

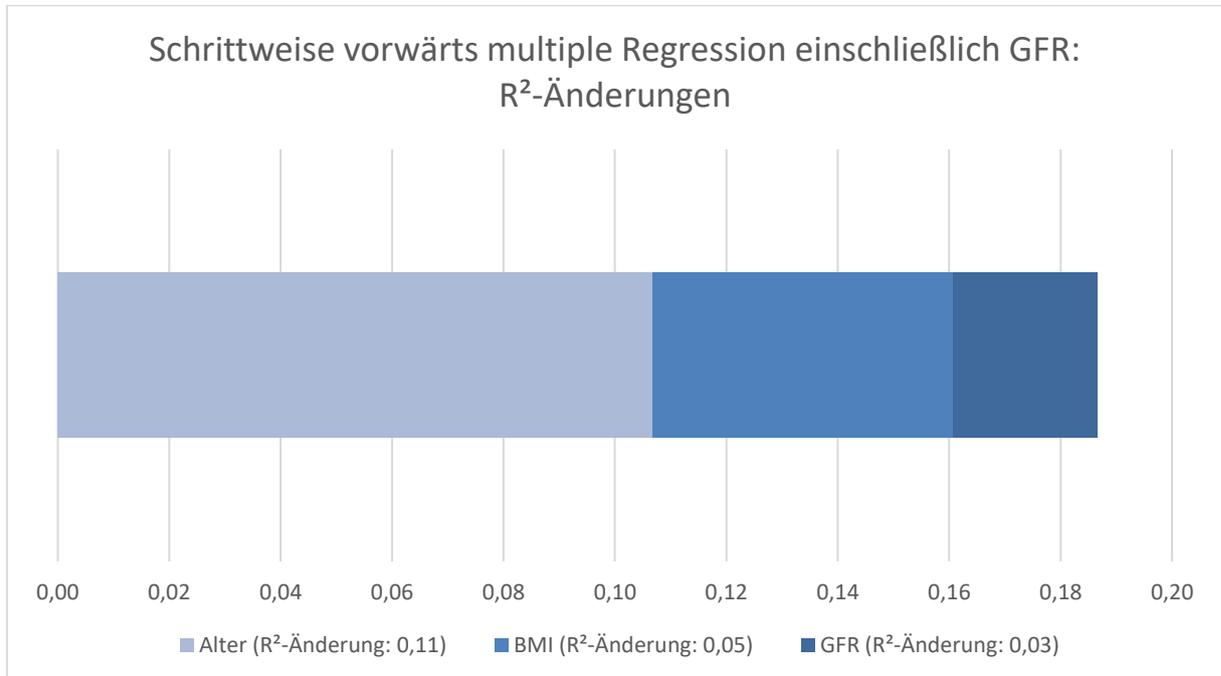


Abbildung 56: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R²-Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH_{1/2} als abhängige Variable und GFR als Surrogatparameter für die Nierenfunktion

Wird die multiple Regression mit GFR gerechnet, üben die unabhängigen Variablen Alter ($p < 0,0001$), BMI ($p = 0,0001$) und GFR ($p = 0,0063$) einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable TSH_{1/2} aus. Dagegen üben die Variablen Gewicht ($p = 0,0956$), Größe ($p = 0,1559$), Körperfett ($p = 0,975$) und Körperwasser ($p = 0,7902$) keinen signifikanten Einfluss auf TSH_{1/2} aus. Der stärkste Zusammenhang herrscht zwischen TSH_{1/2} und Alter (R²-Änderung: 0,11), darauf folgen die Variablen BMI (R²-Änderung: 0,05) und GFR (R²-Änderung: 0,03). Die Summe der R²-Änderungen beträgt 0,19.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$TSH_{1/2} = \beta_1 \times [Alter] + \beta_2 \times [BMI] + \beta_3 \times [GFR] + \text{Störgröße } \varepsilon$$

mit den Regressionskoeffizienten $\beta_1 = 0,198$; $\beta_2 = 1,328$; $\beta_3 = - 0,175$ und der Störgröße $\varepsilon = - 34,594$.

3.3.4 Multiple Regressionsanalyse mit AUC als abhängige Variable

Multiple Regressionsanalyse mit Kreatinin

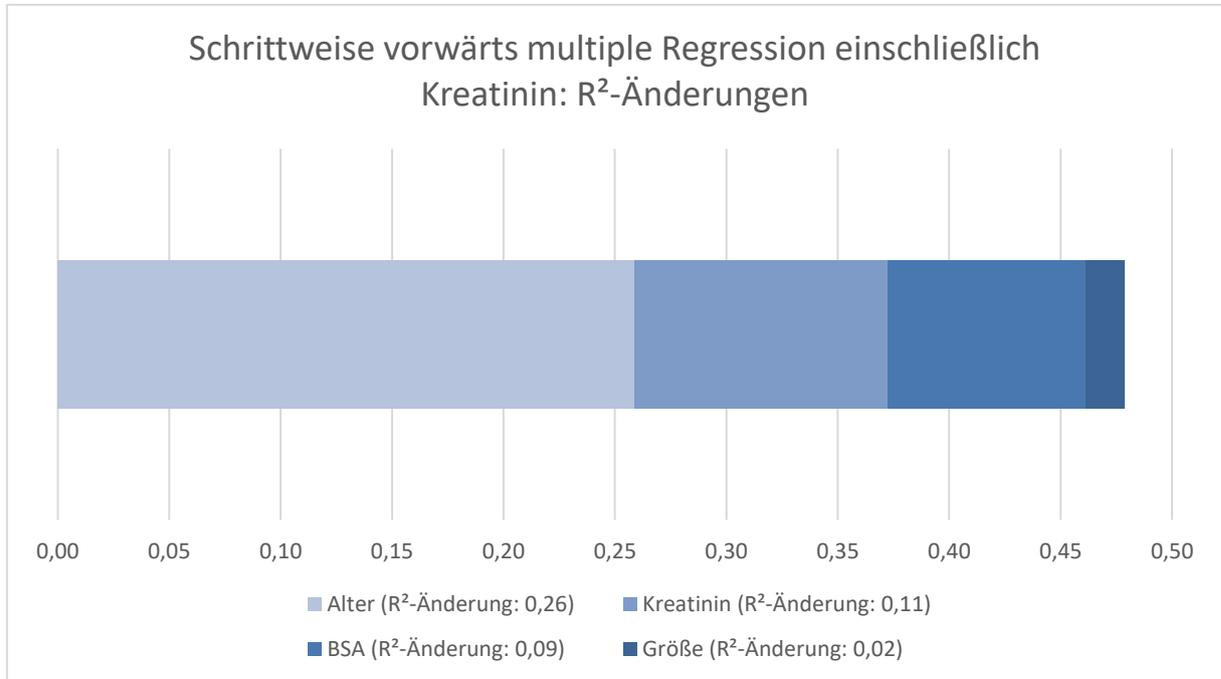


Abbildung 57: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R²-Änderungen der unabhängigen Variablen mit AUC als abhängige Variable und Kreatinin als Surrogatparameter für die Nierenfunktion

Auf die abhängige Variable AUC üben die unabhängigen Variablen Alter ($p < 0,0001$), Kreatinin ($p < 0,0001$), BSA ($p < 0,0001$) und Größe ($p = 0,0047$) einen signifikanten Einfluss aus. Dagegen üben die Variablen Gewicht ($p = 0,9617$) und die Knochenmasse ($p = 0,7136$) keinen signifikanten Einfluss auf AUC aus. Der größte Zusammenhang herrscht zwischen AUC und Alter (R²-Änderung: 0,26), darauf folgen die Variablen Kreatinin (R²-Änderung: 0,11), BSA (R²-Änderung: 0,09) und Größe (R²-Änderung: 0,02). Die Summe der R²-Änderungen beträgt 0,48.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$AUC = \beta_1 \times [Alter] + \beta_2 \times [Kreatinin] + \beta_3 \times [BSA] + \beta_4 \times [Größe] + \text{Störgröße } \varepsilon$$

mit den Regressionskoeffizienten $\beta_1 = 0,446$; $\beta_2 = 0,377$; $\beta_3 = -0,279$; $\beta_4 = -0,182$ und der Störgröße $\varepsilon = 8074,23$.

Multiple Regressionsanalyse mit GFR

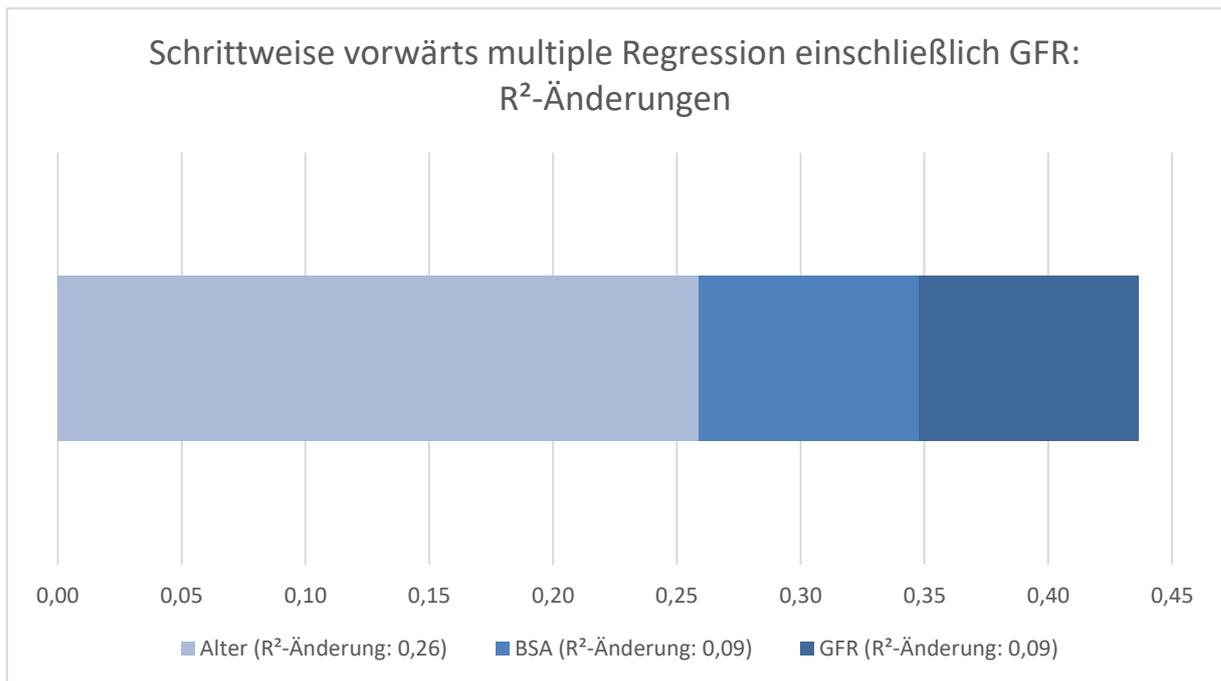


Abbildung 58: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R²-Änderungen der unabhängigen Variablen mit AUC als abhängige Variable und GFR als Surrogatparameter für die Nierenfunktion

Wird die multiple Regression mit GFR gerechnet, üben die unabhängigen Variablen Alter ($p < 0,0001$), BSA ($p < 0,0001$) und GFR ($p < 0,0001$) einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable AUC aus. Dagegen üben die Variablen Größe ($p = 0,1841$), Gewicht ($p = 0,6103$) und Knochenmasse ($p = 0,6831$) keinen signifikanten Einfluss auf AUC aus. Der stärkste Zusammenhang herrscht zwischen AUC und Alter (R²-Änderung: 0,26), darauf folgen die Variablen BSA (R²-Änderung: 0,09) und GFR (R²-Änderung: 0,09). Die Summe der R²-Änderungen beträgt 0,44.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$AUC = \beta_1 \times [Alter] + \beta_2 \times [GFR] + \beta_3 \times [BSA] + \text{Störgröße } \varepsilon$$

mit den Regressionskoeffizienten $\beta_1 = 0,427$; $\beta_2 = - 0,313$; $\beta_3 = - 0,262$ und der Störgröße $\varepsilon = 10006,69$.

4 Diskussion

Die steigende Anzahl der an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankter Patienten (1) stellt die Medizin vor die Herausforderung, die Diagnostik und Therapiemöglichkeiten dieser Erkrankung stets zu verbessern und jedem Patienten einen individuellen Therapieansatz anzubieten. Bislang sieht die Therapie des Schilddrüsenkarzinoms, ausgenommen bei dem papillären Mikrokarzinom, eine totale Thyreoidektomie mit anschließender Radiojodtherapie vor (5). Vor der Radiojodtherapie erfolgt entweder eine Schilddrüsenhormonkarenz oder eine medikamentöse Behandlung mittels rhTSH, um noch verbliebene Schilddrüsenzellen TSH-vermittelt zu stimulieren und effektiver zerstören zu können (15).

In der vorliegenden Studie wurde den Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in 24-stündigem Abstand jeweils eine Standarddosis von 0,9 mg Thyrotropin alfa appliziert. Ab dem dritten Tag wurden in 12-stündigen Abständen jeweils fünf Blutabnahmen durchgeführt und der TSH-Wert im Serum bestimmt (s. Abb. 2). Vor der Radiojodtherapie ist ein TSH-Spiegel > 30 mU/l anzustreben (15), der jedoch von Patient zu Patient starken Schwankungen ausgesetzt ist. Es wurde in dieser Studie untersucht, welche Patientenfaktoren den TSH-Wert im Serum und den Metabolismus am stärksten beeinflussen und ob eine individuelle Dosierung des rhTSH möglich ist.

4.1 Ergebnisbezogene Beurteilung der abhängigen Variablen

4.1.1 Einfluss auf TSH_{peak}

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse (s. Kapitel 3.3.1) zeigen, dass zwischen TSH_{peak} und BSA der größte Zusammenhang herrscht und anschließend die Variablen Alter, Kreatinin, Geschlecht und Wassergehalt folgen. Wird statt des Kreatinins mit GFR gerechnet, übt die GFR den größten Einfluss auf TSH_{peak} aus, darauf folgen BSA und Alter.

Auch einige andere Studien haben untersucht, ob verschiedene Patientenfaktoren den TSH_{peak} beeinflussen. In Hinblick auf die Variable BSA stimmen unsere Ergebnisse mit

denen von Vitale et al. (28), Son et al. (29) und Hautzel et al. (23) überein, dass in der multiplen Regressionsanalyse die BSA den TSH_{peak} signifikant beeinflusst. Dass TSH_{peak} auch vom Alter des Patienten abhängig ist, zeigen sowohl unsere Studie als auch Over et al. (30), Montesano et al. (31), Hautzel et al. (23), Son et al. (29) und Holthausen et al. (32). Die Nierenfunktion als ein möglicher Einflussfaktor des TSH_{peak} wurde von Over et al. (30), Montesano et al. (31), Son et al. (29) und Hautzel et al. (23) getestet. Während Hautzel et al. (23) und Son et al. (29) zu dem Ergebnis kamen, dass der Kreatinin-Wert in der multivariaten Analyse signifikant mit TSH_{peak} korreliert, zeigte Over et al. (30) ausschließlich in der univariaten Analyse eine Korrelation zwischen TSH_{peak} und GFR. Montesano et al. (31) dagegen konnte weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse eine Korrelation zwischen TSH_{peak} und der Nierenfunktion feststellen, jedoch wurden aufgrund fehlender Patientendaten nur 98 von 311 Datensätzen ausgewertet und zudem die TSH-Konzentration am fünften Tag gemessen. Im Gegensatz zu unserer Studie mit einem durchschnittlichen Kreatinin-Wert von $0,89 \pm 0,49$ mg/dl und der Studie von Hautzel et al. (23) mit $0,83 \pm 0,21$ mg/dl betrug dieser bei Over et al. (30) $0,7 \pm 0,14$ mg/dl, welches aussagt, dass der Großteil der Patienten bei Over et al. (30) keine Einschränkung der Nierenfunktion hatte und die Studie somit den Einfluss der Nierenfunktion nicht suffizient darstellt. Dass das Geschlecht mit dem TSH_{peak} in der multivariaten Analyse signifikant korreliert, zeigen sowohl unsere Studie, als auch Hautzel et al. (23), Montesano et al. (31) und Castagna et al. (33), wobei letzteres nur eine Korrelation in der univariaten Analyse feststellte. Sowohl Castagna et al. (33), als auch Holthausen et al. (32) kamen in der multivariaten Analyse zu dem Ergebnis, dass die Magermasse (Lean Body Mass = fettfreie Körpermasse) signifikant mit dem TSH_{peak} korreliert. Auch in unserer Studie beeinflusste der Wassergehalt signifikant den TSH_{peak} , welches vergleichbar mit der Magermasse ist. Da die Studien von Vitale et al. (28), Castagna et al. (33), Over et al. (30) und Holthausen et al. (32) ein relativ kleines Patientenkollektiv von ca. 100 Patientendaten umfassen, ist die statistische Aussagekraft dieser Studien nicht so hoch wie die Studie von Hautzel et al. (23) mit $n = 286$, Son et al. (29) mit $n = 276$ oder unserer Studie mit $n = 267$, die mehr als das Doppelte an Patientendaten ausgewertet haben. Auch umfasst die Studie von Montesano et al. (31) ein hohes Patientenkollektiv von $n = 311$. Da jedoch Montesano et al. (31) den TSH-Wert am fünften Tag bestimmt hat und dieser Wert nicht den TSH_{peak} darstellt (34), sind die Ergebnisse streng genommen nicht mit den anderen Studien vergleichbar.

4.1.2 Einfluss auf TSH_{extrapol}

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse zeigen, dass BSA den TSH_{extrapol} am stärksten beeinflusst, danach folgen die Variablen Alter, Kreatinin und Geschlecht. Wird die multiple Regressionsanalyse statt des Kreatinins mit GFR berechnet, übt ebenfalls die BSA den größten Einfluss auf TSH_{extrapol} aus, gefolgt von Alter und GFR.

Diese Ergebnisse ähneln sehr stark den Ergebnissen der multiplen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable TSH_{peak} , da auch die Werte von TSH_{peak} und TSH_{extrapol} sehr ähnlich sind, jedoch die Werte von TSH_{extrapol} aus den fünf erhobenen TSH-Werten und der daraus abgeleiteten TSH-Halbwertzeit extrapoliert sind. Dies bedeutet, dass hierbei nicht die real gemessenen TSH-Werte verwendet wurden, sondern errechnete Werte, die die Residuen in der Grafik möglichst klein halten. Das Ergebnis unterscheidet sich von den Berechnungen mit TSH_{peak} insofern, dass der Wassergehalt nicht mehr signifikant mit TSH_{extrapol} korreliert und bei den Berechnungen mit GFR die Reihenfolge der Variablen, die den größten Einfluss auf TSH_{extrapol} ausüben, unterschiedlich ist. Es sind keine anderen Studien bekannt, die den TSH_{extrapol} untersucht haben, somit ist unsere Studie die erste Studie, die diese Variable auch eingeschlossen hat.

4.1.3 Einfluss auf $TSH_{1/2}$

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse zeigen, dass das Alter den größten Einfluss auf $TSH_{1/2}$ ausübt, gefolgt vom BMI und Gewicht. Bei den Berechnungen mit GFR herrscht ebenfalls der größte Zusammenhang zwischen $TSH_{1/2}$ und Alter, gefolgt vom BMI und GFR.

Es ist deutlich, dass der Abbau der TSH-Konzentration im Serum stark vom Alter des Patienten abhängt. Denn je älter der Patient ist, desto langsamer findet der Abbau statt. Dieser Zusammenhang wurde auch von den Ergebnissen der Studie von Over et al. (30) bestätigt. Over et al. (30) untersuchte, ob die TSH-Konzentration im Serum am dritten (24 h nach der zweiten rhTSH-Injektion) und fünften Tag (72 h nach der zweiten rhTSH-Injektion) abhängig vom Alter, Geschlecht, Menopausenstatus, Gewicht, BMI, basaler TSH-Wert, Kreatinin und GFR ist und kam zu dem Ergebnis, dass nur das Alter die TSH-Konzentration im Serum am dritten und fünften Tag beeinflusst. Dieser positive Zusammenhang trifft auch

auf den BMI zu, denn je höher der BMI ist, desto höher ist auch die TSH-Halbwertszeit. Saracyn et al. (35) stellte fest, dass die rhTSH-Injektionen einen signifikanten Einfluss auf die GFR als Surrogatparameter für die Nierenfunktion ausüben. Die GFR wurde vor und 96 h nach der zweiten rhTSH-Injektion bestimmt und zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Die Kreatinin-Werte wurden ebenfalls vor und nach den rhTSH-Injektionen gemessen, jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt. Diese Studie ist nicht mit unserer Studie vergleichbar, denn sie untersucht den Einfluss der rhTSH-Injektionen auf die Nierenfunktion, wohingegen unsere Studie den Einfluss der Nierenfunktion auf die TSH-Konzentration im Serum untersucht. Durch die MDRD-Formel für die Berechnung der GFR kommen bei nierengesunden Patienten Ungenauigkeiten zustande, sodass sich der Kreatinin-Wert besser als Surrogatparameter für die Nierenfunktion eignet. Zudem fasst die Studie von Saracyn et al. (35) nur ein kleines Patientenkollektiv von 24 Patientendaten ein, was nicht repräsentativ zu sein scheint.

Im Vergleich zu den statistischen Auswertungen mit anderen abhängigen Variablen, beispielsweise TSH_{peak} mit der Summe der R^2 -Änderungen von 0,44, weist die $TSH_{1/2}$ eine relativ kleine Summe der R^2 -Änderungen von 0,18 auf. Dies ist um mehr als die Hälfte kleiner als von TSH_{peak} . Somit wird nur ein kleiner Teil der Varianz von $TSH_{1/2}$ durch die hier erfassten unabhängigen Variablen beschrieben, was darauf hinweisen kann, dass noch weitere, bisher nicht bestimmte Variablen existieren, die einen Einfluss auf die TSH-Halbwertszeit ausüben. Die Betrachtung des TSH_{peak} liefert im Vergleich zur TSH-Halbwertszeit exaktere Ergebnisse, welche der untersuchten Patientenfaktoren die TSH-Konzentration am meisten beeinflussen.

4.1.4 Einfluss auf AUC

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse zeigen, dass der größte Zusammenhang zwischen AUC und dem Alter des Patienten herrscht, darauf folgen Kreatinin, BSA und Größe. Wenn man die Auswertung stattdessen mit GFR durchführt, hat ebenfalls das Alter den größten Einfluss, gefolgt von BSA und GFR.

Ein Grund, warum unsere Studie auch den AUC-Wert betrachtet, sind die „American Thyroid Association Management Guidelines“ (36). Sie besagen, dass für die Beurteilung der optimalen Stimulation der Schilddrüsenzellen nicht nur der TSH_{peak} , sondern vielmehr

die AUC entscheidend ist, da es den Abbau der TSH-Konzentration über die Zeit darstellt. Hautzel et al. (23) hat ebenfalls festgestellt, dass die AUC von bestimmten Patientenfaktoren wie BSA, Nierenfunktion, Geschlecht, Alter und Größe des Patienten abhängt, was zum großen Teil mit unserer Studie übereinstimmt. Jedoch wurden in der Studie von Hautzel et al. (23) die AUC-Werte von nur sechs Patienten bestimmt, um die Hypothese aufzustellen, dass der AUC-Wert von bestimmten Patientenfaktoren abhängig ist. Unsere Studie baut auf die Studie von Hautzel et al. (23) auf und hat die AUC-Werte aller 267 Patienten statistisch ausgewertet. Auch unsere Ergebnisse zeigen, dass die Variablen Alter, Kreatinin, BSA und Größe die AUC signifikant beeinflussen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der anderen abhängigen Variablen TSH_{peak} , TSH_{extrapol} und $TSH_{1/2}$ weist die Variable AUC das größte Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,48$ auf, was zeigt, dass ein großer Anteil der Varianz der AUC durch die unabhängigen Variablen erklärt wird. Aus diesem Ergebnis lässt sich schlussfolgern, dass die Berechnungen mittels AUC zeigen, dass die Variablen Alter, Kreatinin, BSA und Größe die TSH-Konzentrationen im Serum insgesamt und über den Messzeitraum von 48 Stunden am meisten beeinflussen.

4.2 Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion

Erstmalig befasste sich die Studie von Vitale et al. (28) mit der Frage, ob die Nierenfunktion des Patienten einen Einfluss auf den TSH_{peak} ausübt, stellte jedoch ausschließlich in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation fest. Mögliche Gründe hierfür sind in Kapitel 4.1.1 aufgelistet. Hautzel et al. (23) kamen zu dem Ergebnis, dass man bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, beispielsweise aufgrund einer Niereninsuffizienz, viel höhere TSH-Konzentrationen im Serum nachweisen konnte als bei nierengesunden Patienten. In deren Patientenkollektiv befanden sich zwei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und hohen Kreatinin-Werten von 4,1 und 7,4 mg/dl. Diese wichen drei Standardabweichungen von dem Mittelwert aller Patienten ab und wurden somit nicht in den statistischen Auswertungen der multiplen Regressionsanalyse berücksichtigt. Auch an unserer Studie nahmen drei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion teil. Ihre Kreatinin-Werte betragen 2,4, 3,7 und 7,2 mg/dl und wichen somit auch mehr als drei Standardabweichungen von dem Mittelwert $0,89 \pm 0,49$ mg/dl ab. Bei diesen Patienten wurden im Serum sehr hohe TSH_{peak} – Konzentrationen von 999,9 mU/l, 269,2 mU/l und 278,4 mU/l gemessen. Die univariaten Analysen haben wir sowohl mit allen 267 Patienten, als auch ohne die drei Ausreißer, d.h. mit 264 Patienten (s. Tab. 7) gerechnet. Für die weiteren Berechnungen der multiplen Regressionsanalyse schlossen wir, wie Hautzel et al. (23) auch, die Ausreißer aus, damit sie die statistischen Auswertungen nicht zu stark beeinflussen. In der multiplen Regressionsanalyse kamen sowohl die Studie von Hautzel et al. (23), als auch unsere Studie zu dem Ergebnis, dass die Kreatinin- und GFR-Werte signifikant mit dem TSH_{peak} korrelieren. Zusätzlich stellte unsere Studie fest, dass die Nierenfunktion auch mit $TSH_{1/2}$ und AUC signifikant korreliert. Somit beeinflusst die Nierenfunktion nicht nur den TSH_{peak} , sondern auch den Abbau der TSH-Konzentration im Serum. Gemeinsam hat unsere Studie mit der Studie von Hautzel et al. (23), dass bei Berechnungen mit der unabhängigen Variable Kreatinin die R^2 -Änderungen in der multiplen Regressionsanalyse höher ausfallen als mit GFR. Dies kann möglicherweise daran liegen, dass man durch die MDRD-Formel nur einen geschätzten Wert für die GFR erhält und dies bei nierengesunden Patienten ungenaue Ergebnisse liefert. Die Nierenfunktion, dargestellt durch den Kreatinin-Wert des Patienten, übt einen großen Einfluss auf die TSH-Konzentration im Serum aus. Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist es möglich mit einer kleineren Dosis rhTSH eine suffiziente TSH-Konzentration zu erreichen.

4.3 Methodische Stärken und Schwächen der Studie

Wie auch andere Studien hat auch unsere Studie einige Stärken und Schwächen, die im Folgenden näher erläutert werden. Die größte Schwäche ist die Messungenauigkeit während der Applikation des Thyrogens. Jede Durchstechflasche enthält 0,9 mg/ml Thyrotropin alfa, das in 1,2 ml Wasser aufgelöst wird (18). Von dem Gesamtinhalt wird mittels einer Spritze 1 ml entnommen und dem Patienten injiziert. Hierbei entstehen Ungenauigkeiten, denn es ist schwierig sicherzustellen, dass genau 1 ml mit der Spritze aufgenommen und injiziert wird. Zudem kann es nach der Injektion vorkommen, dass eine kleine Menge Injektionslösung aus dem Injektionseinstich wieder heraustritt und somit nicht im Gewebe verbleibt, was auch zu Ungenauigkeiten bei den Auswertungen führen kann. Die Injektion des Thyrogens muss intramuskulär erfolgen (18). Dies stellt besonders bei fettleibigen Patienten eine Herausforderung dar, denn es ist schwierig sicherzustellen, dass das Thyrogen auch wirklich intramuskulär und nicht beispielsweise ins Fettgewebe injiziert wird. Ein anderer Schwachpunkt stellt die Ungenauigkeit bei der zeitlichen Abfolge der Injektionen des Thyrogens und der Blutabnahmen dar. Die Blutabnahmen sollten alle 12 h und die zwei Injektionen des Thyrogens an zwei aufeinanderfolgenden Tagen nach 24 h erfolgen (s. Kap. 2.3.2 Ablauf der Studie), was aus verschiedenen Gründen in der klinischen Routine nicht immer exakt eingehalten werden konnte. Zu den Stärken gehört, dass unsere Studie ein relativ großes Patientenkollektiv aufweist und insgesamt 267 Patientendaten umfasst. Die einzigen Studien, die ebenfalls ein großes Patientenkollektiv ausgewertet haben, sind die Studien von Montesano et al. (31), Son et al. (29) und Hautzel et al. (23). Die Studie von Montesano et al. (31) umfasst 311 Patientendaten, jedoch wurde hierbei die TSH-Konzentration am fünften Tag bestimmt, was nicht den TSH_{peak} widerspiegelt (34). Die Studie von Hautzel et al. (23) hat 286 und Son et al. (29) 276 Patientendaten ausgewertet, jedoch wurden hierbei nur die abhängige Variable TSH_{peak} und nicht, so wie in unserer Studie, auch die Variablen $TSH_{1/2}$ und AUC ausgewertet. Somit stellt unsere Studie die einzige Studie dar, die sowohl ein großes Patientenkollektiv, als auch im Vergleich zu den anderen Studien viele abhängige und unabhängige Variablen (s. Tab. 2) in die Auswertungen eingeschlossen hat.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass die TSH-Konzentration im Serum am meisten vom Alter, Kreatinin, BSA und Größe des Patienten abhängig ist. Patienten mit einem höheren Alter, hohem Kreatinin-Wert und kleiner BSA weisen höhere TSH-Konzentration

im Serum auf und benötigen eine kleinere Dosis rhTSH, um eine suffiziente TSH-Konzentration im Serum zu erreichen. In nachfolgenden Studien sollte die rhTSH-Dosierung in Anbetracht dieser Variablen individualisiert werden, wobei die AUC mit dem höchsten Bestimmtheitsmaß der am besten geeignete abhängige Parameter ist. So wäre es in Zukunft möglich, die Dosis des Thyrogens für einige Patientengruppen anzupassen und somit eine effektivere Behandlung zu ermöglichen.

5 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) R, Herausgeber. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin 2017;(11.).
2. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT. Duale Reihe Innere Medizin. 3., überarbeitete. Stuttgart: Thieme; 2012. 1520 S.
3. Hörmann R. Schilddrüsenkrankheiten: Leitfaden für Praxis und Klinik. 4., Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2005.
4. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, u. a. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. J Clin Endocrinol Metab. November 1999;84(11):4043–9.
5. Wartofsky L, Nostrand DV. Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management. 3rd ed. 2016. Springer; 2016. 1049 S.
6. Grünwald F, Derwahl K-M. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen: ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Berlin: Lehmanns Media; 2014. 36 S. (Medizin).
7. Hotze LA, Schumm-Draeger P-M, Pfannenstiel P. Schilddrüsenkrankheiten - Diagnose und Therapie ; 132 Tabellen. 5., erw. u. vollst. überarb. Aufl. Berlin: BMV Berliner Medizinische Verlagsanstalt; 2003. 31–33 S.
8. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 8., unveränderte Auflage. Stuttgart New York: Thieme Georg Verlag; 2018. 1024 S.
9. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. Januar 2005;46 Suppl 1:28S-37S.
10. Padma S, Sundaram PS. Radioiodine as an adjuvant therapy and its role in follow-up of differentiated thyroid cancer. J Cancer Res Ther. September 2016;12(3):1109–13.
11. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Dezember 2008;22(6):989–1007.
12. M. Dietlein, W. Eschner, F. Grünwald, M. Lassmann, F.A. Verburg, M. Luster. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4). Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. [Internet]. [zitiert 3. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/leitlinien.php?navId=53>
13. Woodrum DT, Gauger PG. Role of 131I in the treatment of well differentiated thyroid cancer. J Surg Oncol. 1. März 2005;89(3):114–21.

14. Handkiewicz-Junak D, Gawlik T, Rozkosz J, Puch Z, Michalik B, Gubala E, u. a. Recombinant human thyrotropin preparation for adjuvant radioiodine treatment in children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* Dezember 2015;173(6):873–81.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, u. a. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Januar 2016;26(1):1–133.
16. Carter Y, Sippel RS, Chen H. Hypothyroidism after a cancer diagnosis: etiology, diagnosis, complications, and management. *The Oncologist.* Januar 2014;19(1):34–43.
17. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, u. a. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* März 2006;91(3):926–32.
18. Product information 2016 Thyrogen, Thyrotropin alfa for Injection. Genzyme Corporation, Cambridge, MA. [Internet]. [zitiert 4. Februar 2018]. Verfügbar unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/Thyrogen/Downloads?id=51391851-de11-47d5-87ef-93e0d425858b>
19. Product information 08/2008 Kern MFB 150K100 Version 1.0. Kern&Sohn GmbH [Internet]. [zitiert 7. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.kern-sohn.com/manuals/files/German/MFB-BA-d-0810.pdf>
20. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *Int J Epidemiol.* Juni 2014;43(3):655–65.
21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* Oktober 1989;5(5):303–11; discussion 312-313.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16. März 1999;130(6):461–70.
23. Hautzel H, Pisar E, Lindner D, Schott M, Grandt R, Müller H-W. Impact of renal function and demographic/anthropomorphic variables on peak thyrotropin after recombinant human thyrotropin stimulation: a stepwise forward multiple-regression analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Juni 2013;23(6):662–70.
24. Held PDL, Rufibach DK, Seifert PDB. *Medizinische Statistik: Konzepte, Methoden, Anwendungen.* 1. Aufl. München: Pearson Studium; 2013. 448 S.
25. Sen A, Srivastava M. *Regression Analysis: Theory, Methods, and Applications.* 1st ed. 1990. 3rd corr. printing 1997. New York: Springer; 1997. 348 S.

26. Fahrmeir L, Kneib T, Lang S. Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen. 1. Aufl. Berlin: Springer; 2007. 502 S.
27. Urban D, Mayerl J. Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung. 4. Aufl. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2011. 368 S.
28. Vitale G, Lupoli GA, Ciccarelli A, Lucariello A, Fittipaldi MR, Fonderico F, u. a. Influence of body surface area on serum peak thyrotropin (TSH) levels after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab.* März 2003;88(3):1319–22.
29. Son SH, Lee S-W, Jung J-H, Kim C-Y, Kim D-H, Jeong SY, u. a. Analysis of Clinical Factors for the Determination of Optimal Serum Level of Thyrotropin After Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone Administration. *Nucl Med Mol Imaging.* Dezember 2015;49(4):268–75.
30. Over R, Nsouli-Maktabi H, Burman KD, Jonklaas J. Age modifies the response to recombinant human thyrotropin. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Dezember 2010;20(12):1377–84.
31. Montesano T, Durante C, Attard M, Crocetti U, Meringolo D, Bruno R, u. a. Age influences TSH serum levels after withdrawal of l-thyroxine or rhTSH stimulation in patients affected by differentiated thyroid cancer. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* September 2007;61(8):468–71.
32. Holthausen FF, von Müller F, Happel C, Kranert WT, Grünwald F. Age and body composition influence TSH concentrations after administration of rhTSH. *Nucl Nucl Med.* 2015;54(1):20–5.
33. Castagna MG, Pinchera A, Marsili A, Giannetti M, Molinaro E, Fierabracci P, u. a. Influence of human body composition on serum peak thyrotropin (TSH) after recombinant human TSH administration in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* Juli 2005;90(7):4047–50.
34. Sager S, Hatipoglu E, Gunes B, Asa S, Uslu L, Sönmezoğlu K. Comparison of day 3 and day 5 thyroglobulin results after thyrogen injection in differentiated thyroid cancer patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* Juni 2018;9(6):177–83.
35. Saracyn M, Lubas A, Bober B, Kowalski Ł, Kapusta W, Niemczyk S, u. a. Recombinant Human Thyrotropin Worsens Renal Cortical Perfusion and Renal Function in Patients After Total Thyroidectomy Due to Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 11. März 2020;
36. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, u. a. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* November 2009;19(11):1167–214.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenhormonachse	3
Abbildung 2: Abfolge der Injektionen und Serumproben	11
Abbildung 3: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Geschlecht	20
Abbildung 4: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Kreatinin	21
Abbildung 5: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Gewicht	22
Abbildung 6: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Größe	23
Abbildung 7: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Body-Mass- Index (BMI)	24
Abbildung 8: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Alter	25
Abbildung 9: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Körperfett.....	26
Abbildung 10: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Körperwasser	27
Abbildung 11: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Muskelanteil.	28
Abbildung 12: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Knochenmasse	29
Abbildung 13: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Body surface area (BSA).....	30
Abbildung 14: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH_{peak} und Glomeruläre Filtrationsrate (GFR).....	31
Abbildung 15: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Geschlecht	32
Abbildung 16: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Kreatinin ...	33
Abbildung 17: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Gewicht.....	34
Abbildung 18: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Größe	35
Abbildung 19: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Body-Mass- Index (BMI)	36
Abbildung 20: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Alter	37
Abbildung 21: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Körperfett .	38
Abbildung 22: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Körperwasser	39
Abbildung 23: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Muskelanteil	40
Abbildung 24: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Knochenmasse.....	41
Abbildung 25: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und Body surface area (BSA).....	42
Abbildung 26: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{extrapol}$ und glomeruläre Filtrationsrate (GFR).....	43
Abbildung 27: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{1/2}$ und Geschlecht	44
Abbildung 28: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{1/2}$ und Kreatinin	45
Abbildung 29: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{1/2}$ und Gewicht	46
Abbildung 30: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{1/2}$ und Größe	47
Abbildung 31: Univariate lineare Regressionsanalyse mit $TSH_{1/2}$ und BMI.....	48

Abbildung 32: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH _{1/2} und Alter	49
Abbildung 33: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH _{1/2} und Körperfett	50
Abbildung 34: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH _{1/2} und Körperwasser	51
Abbildung 35: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH _{1/2} und Muskelanteil ..	52
Abbildung 36: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH _{1/2} und Knochenmasse	53
Abbildung 37: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH _{1/2} und BSA	54
Abbildung 38: Univariate lineare Regressionsanalyse mit TSH _{1/2} und GFR.....	55
Abbildung 39: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Geschlecht	56
Abbildung 40: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Kreatinin	57
Abbildung 41: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Gewicht	58
Abbildung 42: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Größe	59
Abbildung 43: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und BMI.....	60
Abbildung 44: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Alter.....	61
Abbildung 45: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Körperfett	62
Abbildung 46: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Körperwasser ...	63
Abbildung 47: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Muskelanteil	64
Abbildung 48: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und Knochenmasse	65
Abbildung 49: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und BSA.....	66
Abbildung 50: Univariate lineare Regressionsanalyse mit AUC und GFR	67
Abbildung 51: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R ² -Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH _{peak} als abhängige Variable und Kreatinin als Surrogatparameter für die Nierenfunktion.....	69
Abbildung 52: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R ² -Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH _{peak} als abhängige Variable und GFR als Surrogatparameter für die Nierenfunktion.....	70
Abbildung 53: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R ² -Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH _{extrapol} als abhängige Variable und Kreatinin als Surrogatparameter für die Nierenfunktion.....	72
Abbildung 54: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R ² -Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH _{extrapol} als abhängige Variable und GFR als Surrogatparameter für die Nierenfunktion.....	73
Abbildung 55: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R ² -Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH _{1/2} als abhängige Variable und Kreatinin als Surrogatparameter für die Nierenfunktion.....	74
Abbildung 56: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R ² -Änderungen der unabhängigen Variablen mit TSH _{1/2} als abhängige Variable und GFR als Surrogatparameter für die Nierenfunktion.....	75
Abbildung 57: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R ² -Änderungen der unabhängigen Variablen mit AUC als abhängige Variable und Kreatinin als Surrogatparameter für die Nierenfunktion.....	76
Abbildung 58: Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse: R ² -Änderungen der unabhängigen Variablen mit AUC als abhängige Variable und GFR als Surrogatparameter für die Nierenfunktion.....	77

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Formel für BMI, BSA und GFR.....	10
Tabelle 2: Abhängige und unabhängige Variablen	13
Tabelle 3: Definition der x- und y-Werte der TSH_{extrapol} – Formel	14
Tabelle 4: Patientencharakteristika und Laborwerte nach Einnahme von rhTSH an Tag 1 & 2.....	17
Tabelle 5: Klinisch-pathologische Daten, TNM-Klassifikation	18
Tabelle 6: Zusammenfassung der univariaten Statistik.....	68
Tabelle 7: Vergleich Korrelationskoeffizient r und p-Werte	92

8 Anhang

Tabelle 7: Vergleich Korrelationskoeffizient r und p -Werte von Patientenkollektiv mit und ohne Ausreißer

Unabhängige Variable	TSH _{peak}		TSH _{extrapol}		TSH _{1/2}		AUC	
	r- und p-Wert bei 267 Patienten	r- und p-Wert bei 264 Patienten (Ausreißer ausgeschlossen)	r- und p-Wert bei 267 Patienten	r- und p-Wert bei 264 Patienten (Ausreißer ausgeschlossen)	r- und p-Wert bei 267 Patienten	r- und p-Wert bei 264 Patienten (Ausreißer ausgeschlossen)	r- und p-Wert bei 267 Patienten	r- und p-Wert bei 264 Patienten (Ausreißer ausgeschlossen)
Geschlecht	r = -0,1203; p = 0,0495	r = -0,1383; p = 0,0246	r = -0,1093; p = 0,0747	r = -0,1293; p = 0,0357	r = -0,0443; p = 0,4710	r = -0,0491; p = 0,4266	r = -0,0832; p = 0,1752	r = -0,1059; p = 0,0858
Kreatinin	r = 0,7053; p < 0,0001	r = 0,3387; p < 0,0001	r = 0,7558; p < 0,0001	r = 0,3426; p < 0,0001	r = 0,2309; p = 0,0001	r = 0,1401; p = 0,0228	r = 0,8243; p < 0,0001	r = 0,3804; p < 0,0001
Gewicht	r = -0,2248; p = 0,0002	r = -0,2870; p < 0,0001	r = -0,2115; p = 0,0005	r = -0,2944; p < 0,0001	r = 0,1720; p = 0,0048	r = 0,1578; p = 0,0102	r = -0,1025; p = 0,0947	r = -0,1576; p = 0,0103
Größe	r = -0,2102; p = 0,0005	r = -0,2846; p < 0,0001	r = -0,1972; p = 0,0012	r = -0,2945; p < 0,0001	r = -0,1492; p = 0,0147	r = -0,1557; p = 0,0113	r = -0,1758; p = 0,0040	r = -0,3111; p < 0,0001
BMI	r = -0,1343; p = 0,0282	r = -0,1594; p = 0,0095	r = -0,1250; p = 0,0413	r = -0,1606; p = 0,0090	r = 0,2689; p = 0,00001	r = 0,2590; p < 0,0001	r = -0,0177; p = 0,7735	r = -0,0017; p = 0,9777
Alter	r = 0,2552; p < 0,0001	r = 0,3759; p < 0,0001	r = 0,2159; p = 0,0004	r = 0,3662; p < 0,0001	r = 0,3337; p < 0,0001	r = 0,3409; p < 0,0001	r = 0,2483; p = 0,00004	r = 0,4966; p < 0,0001
Körperfett	r = -0,0764; p = 0,2325	r = -0,0971; p = 0,1304	r = -0,0746; p = 0,2435	r = -0,1017; p = 0,1132	r = 0,2072; p = 0,0011	r = 0,1959; p = 0,0021	r = 0,0508; p = 0,4276	r = 0,0158; p = 0,8063
Körperwasser	r = 0,0944; p = 0,1360	r = 0,1278; p = 0,0444	r = 0,0764; p = 0,2277	r = 0,1174; p = 0,0650	r = -0,2100; p = 0,0008	r = -0,2020; p = 0,0014	r = -0,0032; p = 0,9595	r = -0,0036; p = 0,9548
Muskelanteil	r = -0,0401; p = 0,5256	r = -0,0810; p = 0,2020	r = -0,0227; p = 0,7195	r = -0,0646; p = 0,3090	r = -0,0620; p = 0,3261	r = -0,0608; p = 0,3383	r = -0,0161; p = 0,7989	r = -0,0636; p = 0,3169
Knochenmasse	r = -0,2015; p = 0,0013	r = -0,2761; p < 0,0001	r = -0,1987; p = 0,0015	r = -0,3003; p < 0,0001	r = 0,1061; p = 0,0923	r = 0,0988; p = 0,1191	r = -0,1076; p = 0,0876	r = -0,1921; p = 0,0023
BSA	r = -0,2510; p < 0,0001	r = -0,3236; p < 0,0001	r = -0,2359; p = 0,0001	r = -0,3324; p < 0,0001	r = 0,0884; p = 0,1496	r = 0,0751; p = 0,2239	r = -0,1410; p = 0,0212	r = -0,2268; p = 0,0002
GFR	r = -0,3063; p < 0,0001	r = -0,2620; p < 0,0001	r = -0,2844; p < 0,0001	r = -0,2411; p < 0,0001	r = -0,1454; p = 0,0174	r = -0,1005; p = 0,1033	r = -0,2893; p < 0,0001	r = -0,2566; p < 0,0001

9 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. Hubertus Hautzel für die Betreuung meiner Dissertation, die Unterstützung hierbei und die stets motivierenden Worte.

Zudem möchte ich mich bei allen involvierten Krankenschwestern des Forschungszentrums Jülich für die Bereitstellung der Patientendaten und ihrer Hilfe bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Geschwistern und Freunden, die mich stets motiviert und unterstützt haben.