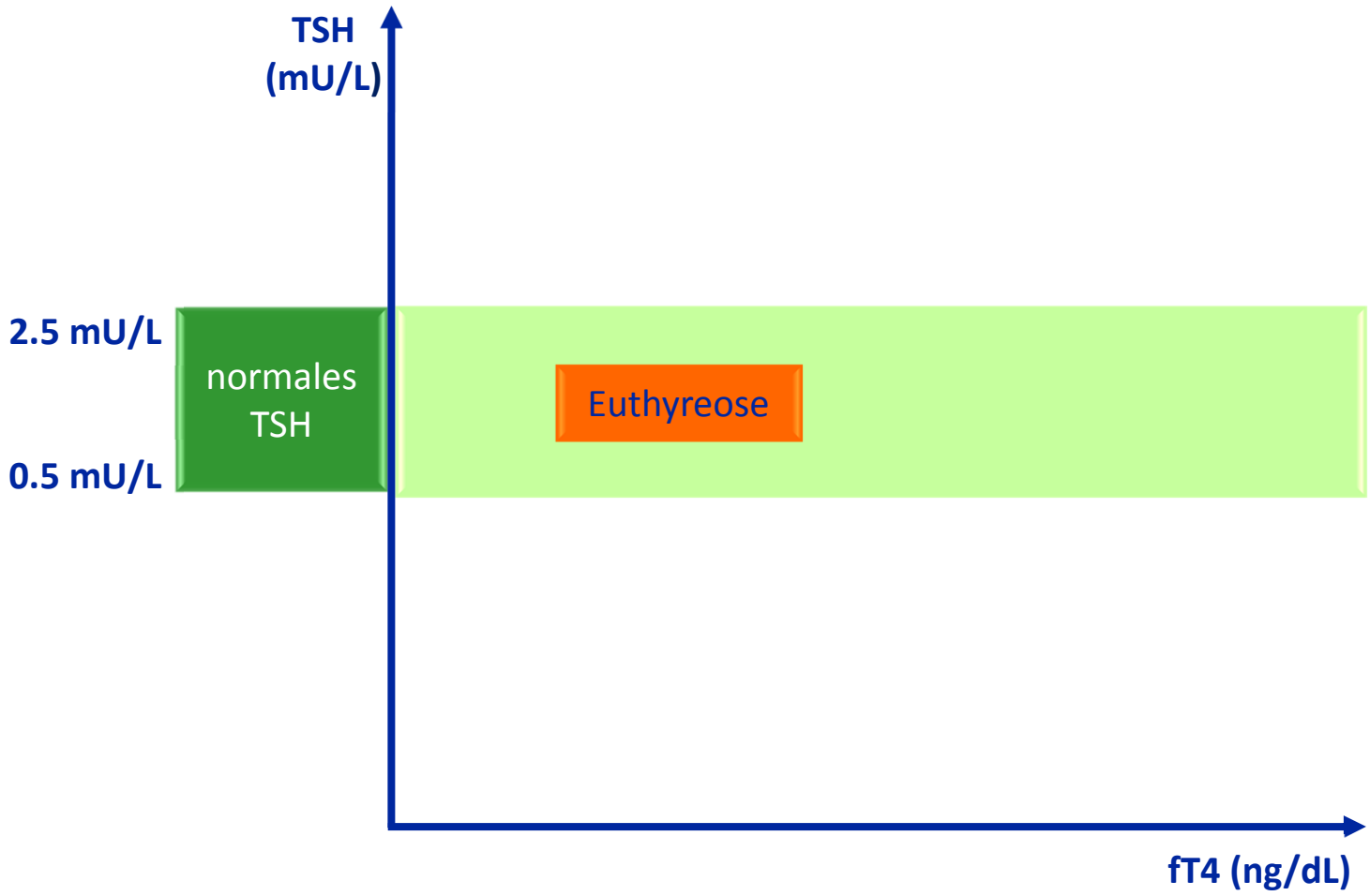
Ein Crashkurs durch die Schilddrüsenerkrankungen

Alois Gessl
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Klinik für Innere Medizin III
Med. Univ. Wien
alois.gessl@meduniwien.ac.at

TS H

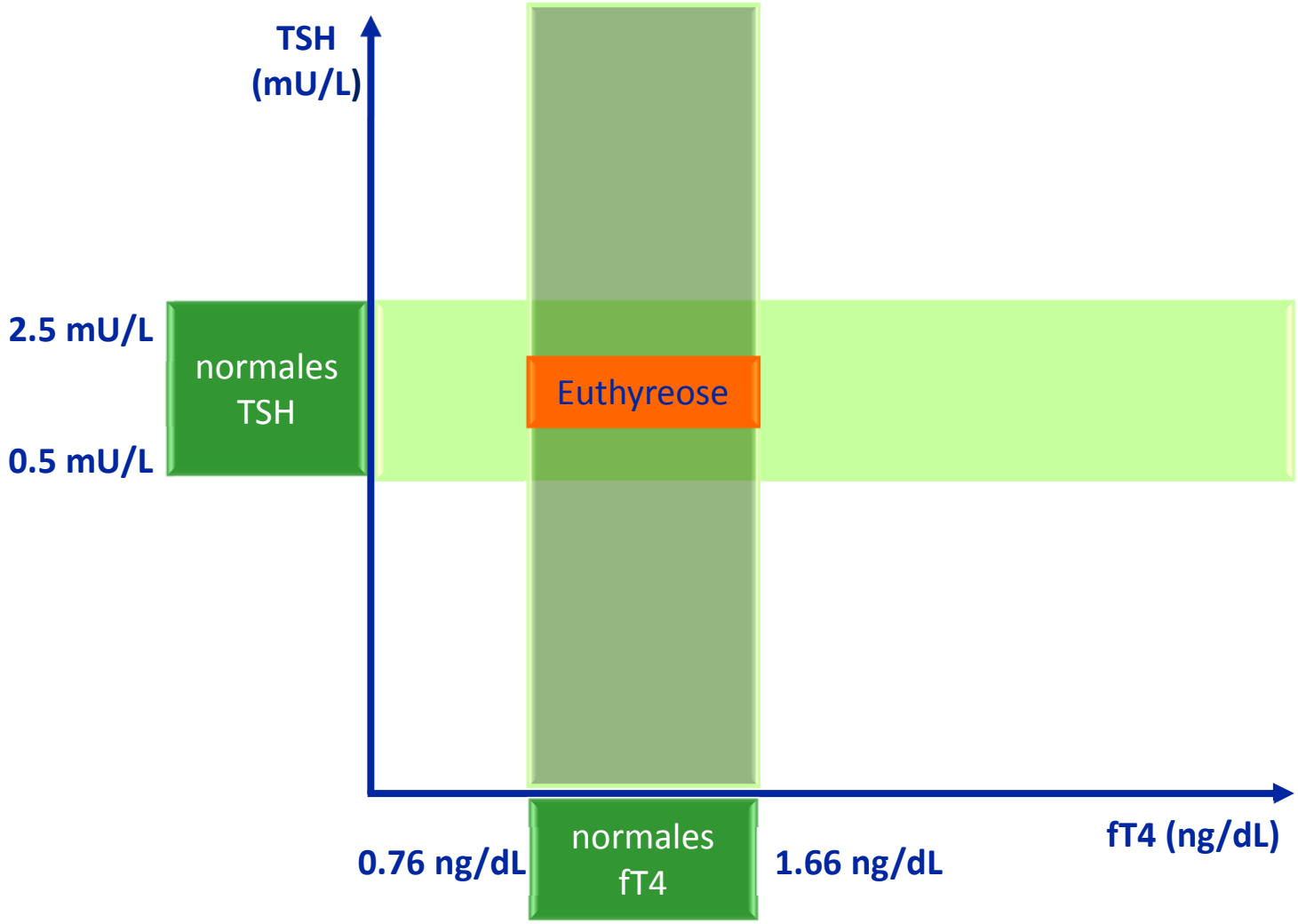
Definition Funktion



nach Köhrle J & Brabant G Internist 2010

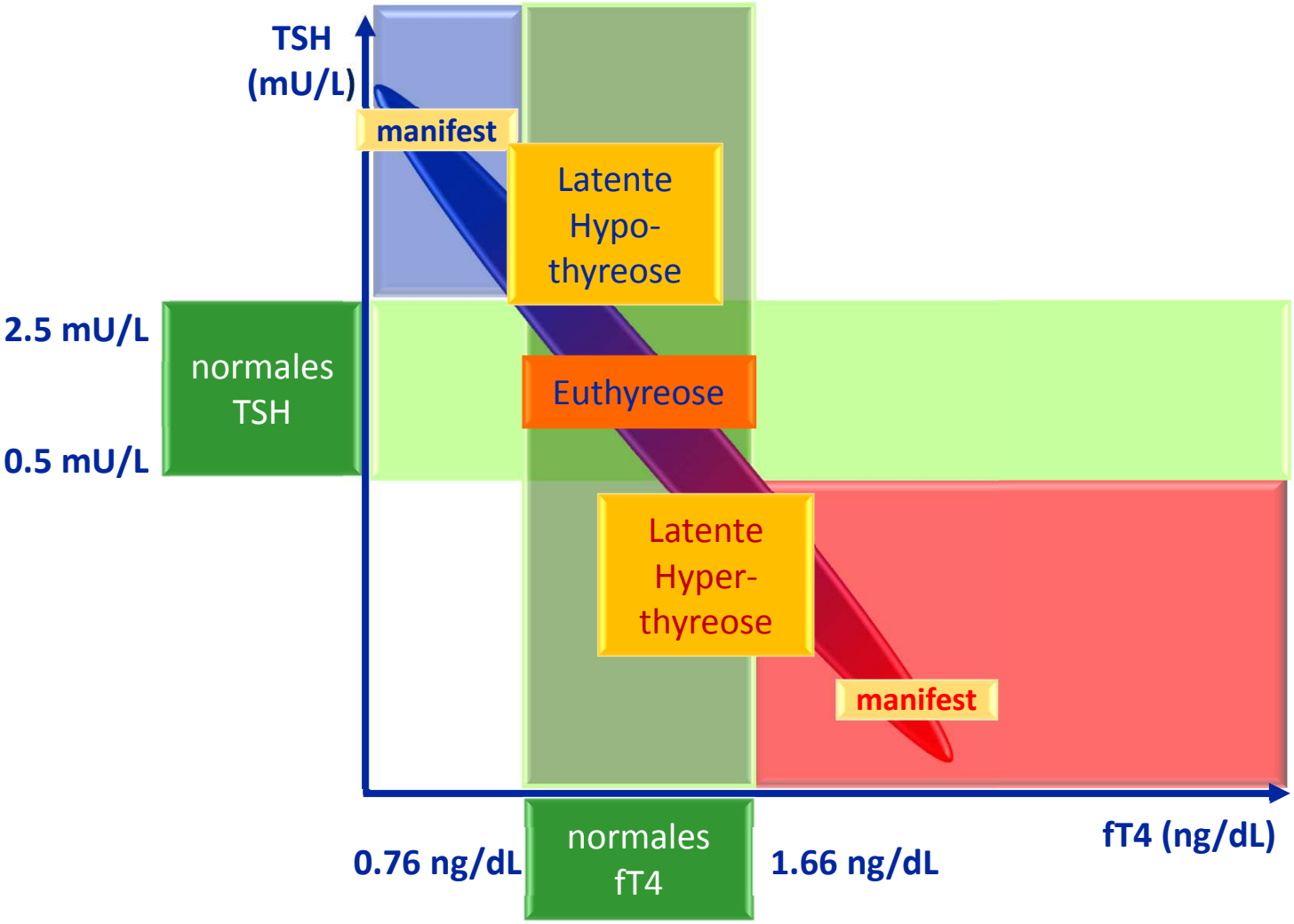
© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Definition Funktion



nach Köhrle J & Brabant G Internist 2010

Definition Funktion



nach Köhrle J & Brabant G Internist 2010

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

53jährige Frau mit hohen Lipiden

FK

Seit 30 Jahren Hypercholesterinämie bekannt

Bereits über lange Zeit; zeitweise Verschlechterung der Werte (647 mg/dl TG; 315 mg/dl, 189, P4L)

Brust OP

- 2002
- Brustkrebs + Chemotherapie

Partus:

Diskusprolaps

Diabetes seit:	Orale AD (seit):	Präp.:
Erstmanifest:		
Ersteinstellung:	Insulin seit:	
Hypo:	Coma:	

Aktueller Zuweisungsgrund:

Diagnose

- ☐ DM-Typ I
- ☐ PGT
- ☐ DM-Typ II
- ☐ GDM
- ☐ MODY
- ☐ Pankr. DM

Andere:

SCHULUNGSSTATUS	ZIEL
☐ Allgemein	☐
☐ Diät/Kcal	☐
☐ Konventionell	☐
☐ Intensiviert	☐
☐ FIT	☐

Gewicht:	RR:
Größe:	Puls:

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

53jährige Frau mit hohen Lipiden

Hormonanalytik

TSH	**1.64**		µU/ml
		0.44 - 3.77	µU/ml
	Graubereiche bis	0.1 bzw. 4.0	µU/ml

DVR:0000191 KAV-ADV/AGF - PBMS 02-12-2009 07:07:15,41 Seite 2//

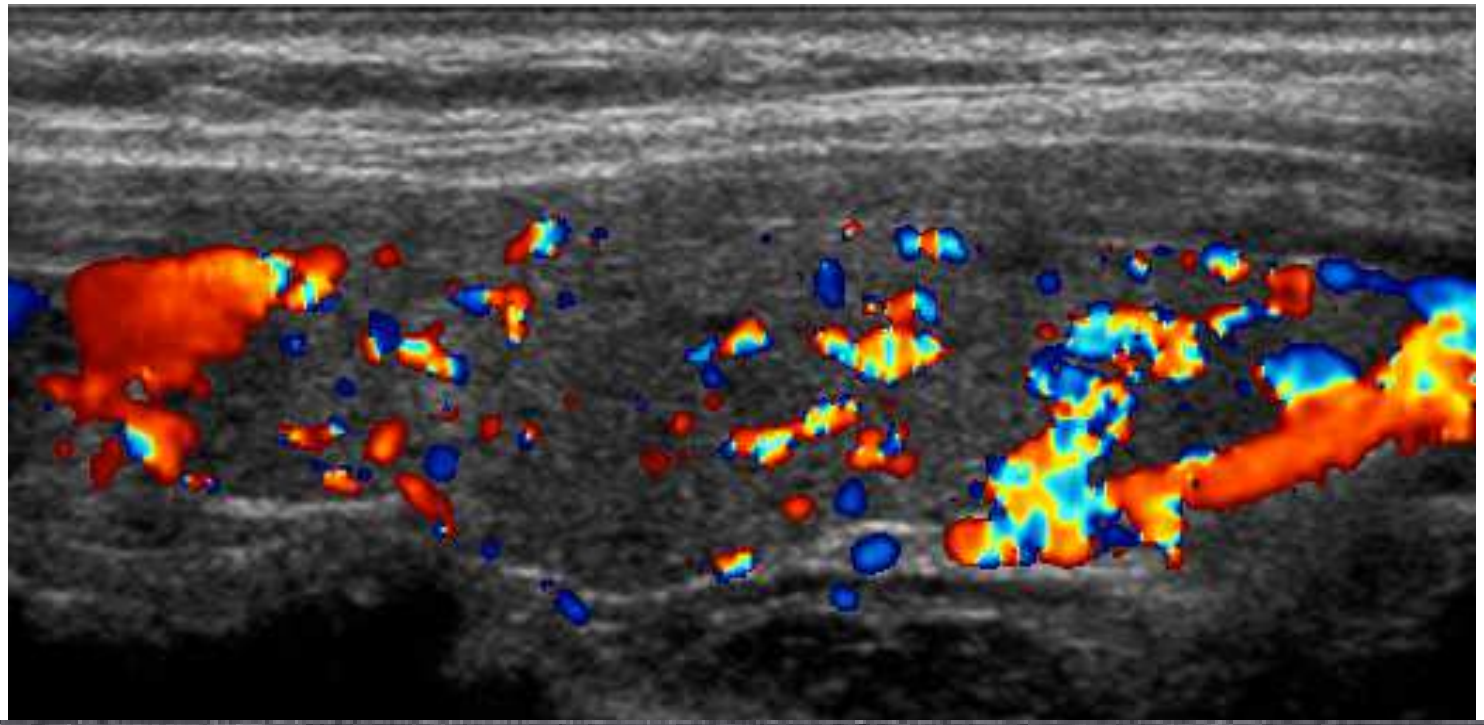
Datum	01. DEZ. 2009	9.12.09	22. DEZ. 2009	22.12.09	14. JAN. 2010
Uhrzeit	K. GE. 172				
KG	73,2		73,7		
RR	166/97	141/110	100/89		
BG-selbst	75			81	
BG-Labor					
~~h pp~~	84				
HbA1c (%)	6,1		Zuhause 112	STPU 6.0	
HARN	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
Menge					
Glukose (%)					
Glukose (g)					
Aceton					
Alb					
Alb (µg/ml)					
(µg/ml)					
Kr-Cl. (ml/min)			(Ausw.)		
Chol / Hs	311 / 5,3		248	245 / 5,1	517
HDL / K+	41			43 / 4,20	
LDL / Na+	189			139 / 138	
TG / Cl-	613		657	569 / 104	1036
BUN / Ca++				12,8 / 2,57	
Kr / PO4				0,81 / 1,02	
Andere Labor-Befunde				LB CK ↓	Amyl. 79 Lipase 34
Sonstige Befunde		→ Fam. Erkrankung mit Crestor 10 mg 0-0-1			Bezafibrate kein Effekt
Aktuelles Befinden		Bronchitis ex		↑ OGTT empfohlen	Simvastatin CK ↑
Hypo N/Wo (0–3)					Ezetrol
Zusatz-Therapie		Kontrolle in 2 Woche			Muskelschmerz
Bemerkungen		↑ US Cordis – noch OK		Pioglitazon ↑	Fluvastatin Kopf- und Bauchschmerz
Diät (BE/kcal)		Zuckerreiche Kost		Fluvastatin	
Diabetes Therapie		Glucophage → Glucobay Glucophage → Metformin		1-0-0 + Glibenclamid	
Basal: Depot / Alt / Depot		Ezetimibe kein Effekt	CKT	→ Glibenclamid Glucobay	Crestor
Prand: 1 BE / 100 kcal					
Korr.: 1 BE + / 1 IE –					
Kontrolle				Gluco	

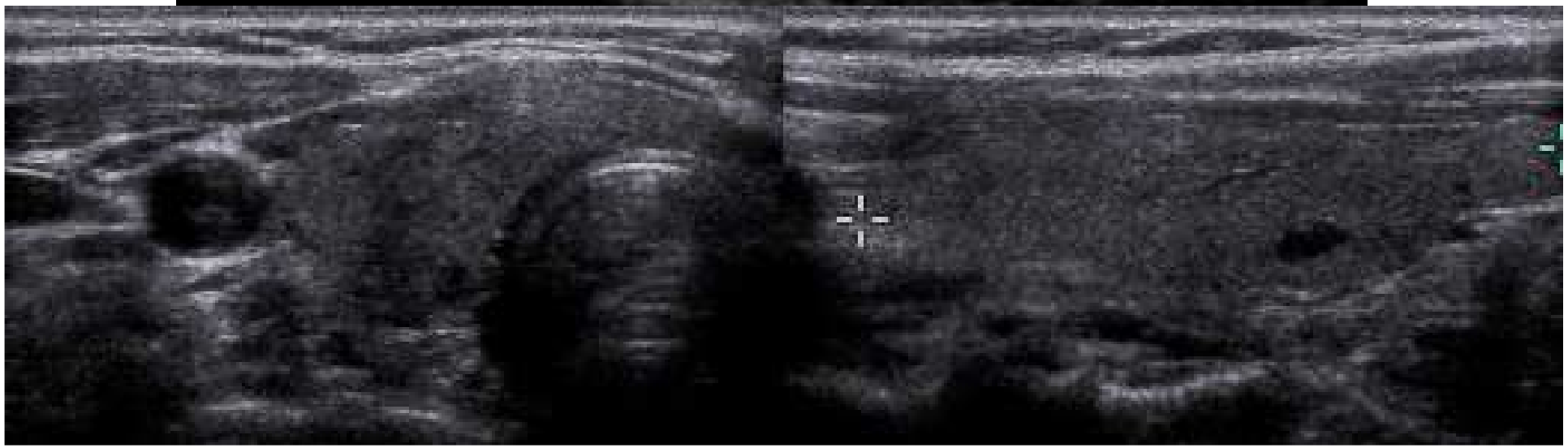
Datum	15. JUNI 2010	10. AUG. 2010	12. OKT. 2010	11.1.11
Uhrzeit				
KG	75,0	73,8	74,7	
RR	140/94	130/80	142/86	
BG-selbst		87		
BG-Labor			140	
~~h pp~~				
HbA1c (%)	6,1	6.6	6,0	FT4 9,5
HARN				TSH 5, FT3 2,48
Menge				
Glukose (%)				CK ↓
Glukose (g)				TG 240
Aceton				
Alb				
Alb (µg/ml)	211 / 33 / 125,00	434 / 54 / 246,80	386 / 56 / 254,80	319 / 49 / 211
(µg/ml)	622 / 0,80	655 / 0,85	376 / 0,83	Carcinis: ne Kolk
Kr-Cl. (ml/min)				
Chol / Hs			4,00 / 6,3	
HDL / K+	4,10 / 86	4,2 / 5,7		Fundi ↓
LDL / Na+		LB + CK ↓		
TG / Cl-				
BUN / Ca++				
Kr / PO4				
Andere Labor-Befunde		Tredaptive 0-0-1	Deutliche Myalgie ohne CK ↓	intermittierend Muskelschmerz
Sonstige Befunde		↓		Tredaptive 0-0-2
Aktuelles Befinden		Tredaptive 0-0-2	Cedrocyl nicht mögl. Chem. Tbl. nicht schluckbar	Ezetrol 0-0-1
Hypo N/Wo (0–3)		GP 500 0-0-1		GP 500 0-0-1
Zusatz-Therapie	Crestor ↓ Muskelschmerzen ↓ Crestor ex d. Pat. hat bezüglich Muskelschmerzen Angst ↓ Tredaptive 0-0-1		Versuch < Ezetrol 10 mg	↓ TR nicht
Bemerkungen				↓ Ein TSH ↑, T3 + T4 ↓ → Sumpf! → Pod SD-Fonk.
Diät (BE/kcal)			Ascites trotzdem ↓ nicht beschwerd.	
Diabetes Therapie				
Basal: Depot / Alt / Depot				
Prand: 1 BE / 100 kcal				
Korr.: 1 BE + / 1 IE –				
Kontrolle	6 Wo	2 Wo	3 Wo	

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

53jährige Frau mit hohen Lipiden





© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

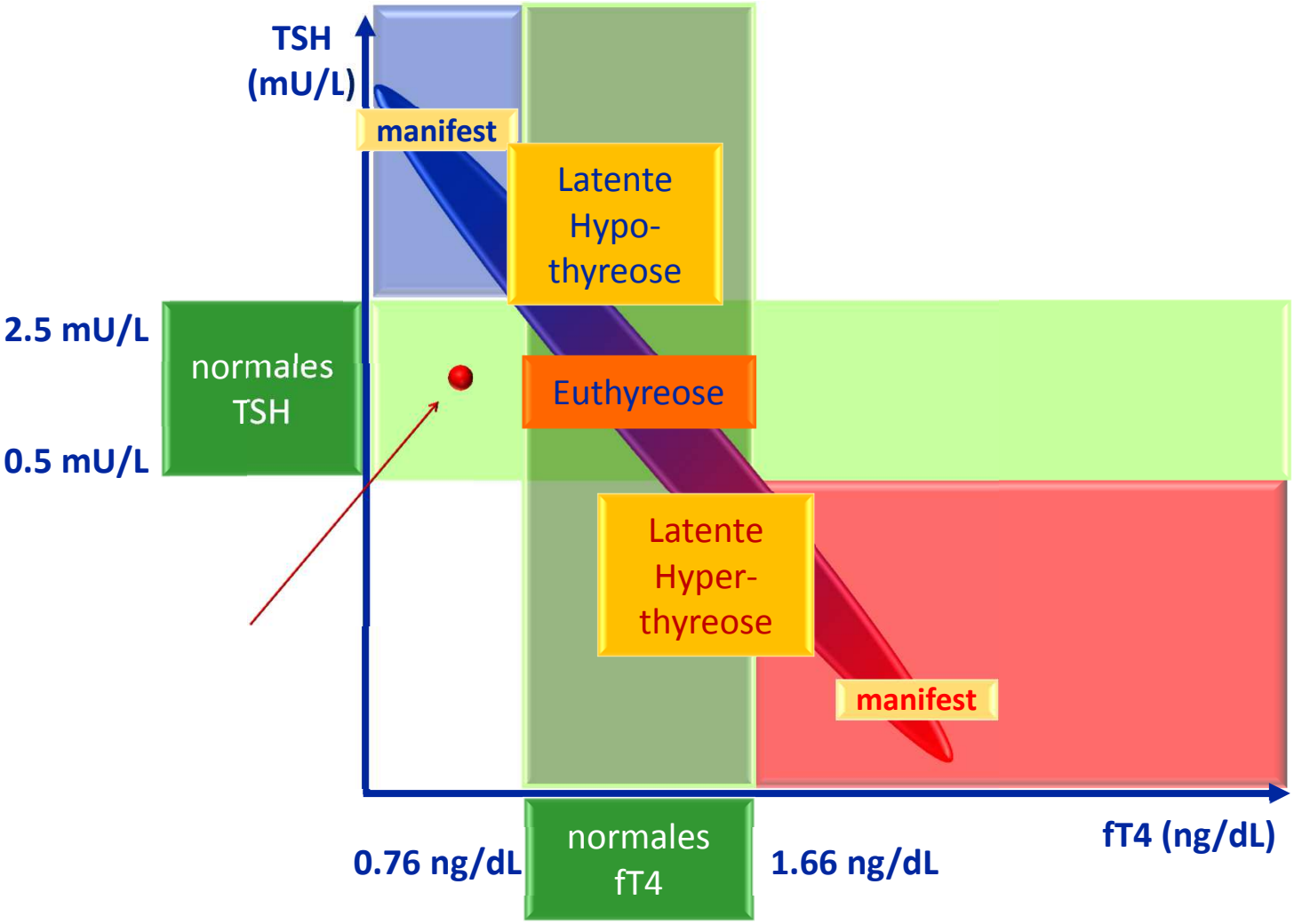
53jährige Frau mit hohen Lipiden

Abnahmedatum		01. . :
Hormonanalytik	~~~~~~~~~~	~~~~~~~~~~
TSH		! 1.64
Freies T4		
T4		
T3		
Auto-Antikörper	~~~~~~~~~~	~~~~~~~~~~
Thyreoglobulin - Ant		
Thyreoperoxidase - A		
Hormonanalytik	~~~~~~~~~~	~~~~~~~~~~
TBG		
Thyreoglobulin		
Hormonanalytik	~~~~~~~~~~	~~~~~~~~~~
Calcitonin		

DVR:0000191 KAV-ADV/AGF - PBMS 02-12-2009 07:07:15,41 Seite 2//

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Definition Funktion



nach Köhrle J & Brabant G Internist 2010

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

53jährige Frau mit hohen Lipiden

		Normalwerte	Einheit
Abnahmedatum	04.02.11 :		
Hormonanalytik			
Prolaktin nach PEG	38.5	-	ng/ml
Prolaktin-Ausbeute	! 67	-	%
Somatomedin-C (IGF-I	82	81-225	ng/ml
Freies Cortisol	! 2.0	-	ng/ml
CBG	+ 61.9	31.0-53.3	µg/ml
Hormonanalytik			
Cortisol im Serum	! 6.6	-	µg/dl
nicht akt. Methoden			
Luteotropes Hormon	! 2.0	-	mU/ml
FSH	! 2.9	-	mU/ml
Prolaktin	+ 57.2	4.8-23.3	ng/ml
Östradiol	! < 10	-	pg/ml
Progesteron	! 0.15	-	ng/ml

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Zentrale Hypothyreose

MRT DES SCHÄDELS MIT BESNDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER HYPOPHYSE

Zuweisungsdiagnose: Gewichtszunahme, Globusgefühl, fragliches Adenom?

Technik: 1,5 Tesla Gerät, Head-Array-Spule, T2-TSE-Sequenz axial, FLAIR-Sequenz axial, T1-SE-Sequenz sagittal

Auffallend findet sich im Bereich der Hypophyse rechtsseitig bzw. des Clivus eine große 5 cm im axialen Durchmesser, 3 cm in der craniocaudalen Ausdehnung und 3,5 cm im sagittalen Durchmesser haltende, homogen KM - aufnehmende relativ glatt begrenzte Raumforderung, welche großteils der rechtsseitigen Hypophyse einnimmt und die Mittellinien nach links überschreitet mit konsekutiver Umscheidung der A. carotis interna im Siphonbereich sowie komplette Infiltration des Sinus cavernosus.
Die Raumforderung zeigt Ausläufer bis zum Opticuskanal rechtsseitig mit weitgehender Aufbrauchung der suprasellären Cisterne und Anhebung des Chiasma opticums. Eine Infiltration ist jedoch nicht eindeutig nachweisbar.
Zusätzlich finden sich KM - aufnehmende Ausläufer in Richtung des Sinus sphenoidalis.
Diese Veränderungen sind kompatibel mit dem Vorliegen eines Makroadenoms.
Differenzialdiagnostisch könnte sich um ein Meningeom handeln.
Der Hirnstamm ist deutlich komprimiert und nach links und dorsal verlagert.
Der Gyrus temporalis ist ebenfalls nach lateral verlagert.

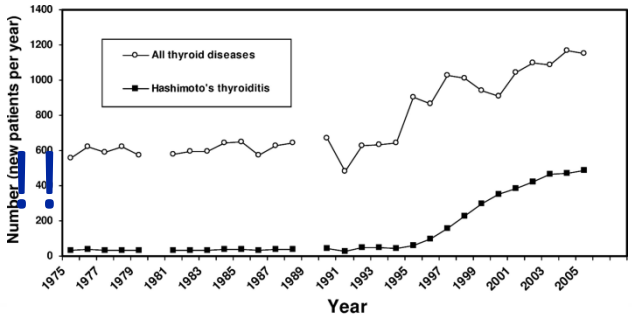
Autoimmunthyreoiditis

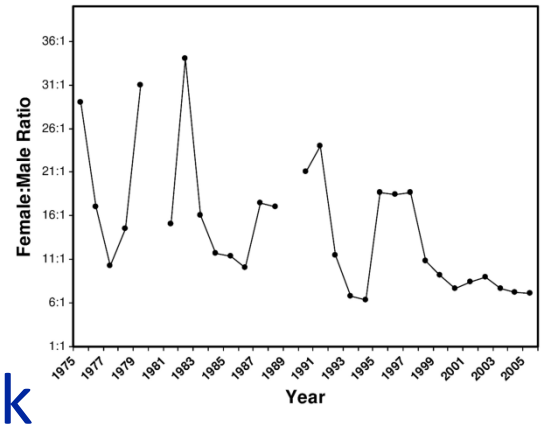
Neuere Entwicklungen

Früher bei 80-95% aller PatientenTPO-Ak nachweisbar

„Heute“: nur mehr bei 60%!!!

- SD-Ak niedrig-titrig
- SD normalgroß
- Jünger, mehr Männer
- Nur latente Hypothyreose
- Rolle des US bei negativen Ak





Therapie der (latenten) Hypothyreose

Behandeln oder nicht behandeln? („Consensus“ 2004)

- TSH > 10: behandeln
- TSH 3.77 - 10: individuelle Entscheidung zwischen Arzt und Patient
- Gründe zu behandeln
  - Struma
  - Therapieversuch für möglicherweise Hypothyreosesymptome
  - Patientenwunsch
  - Kindheit/Adoleszenz?????????
  - 2 TSH >8 mIU/L/Kontinuierlicher TSH Anstieg
  - Bipolar Störung, Depression
  - Infertilität
  - Autoantikörper
  - Ovulationsstörungen
  - .....
  - .....
  - .....
  - **Kinderwunsch oder Schwangerschaft!!!**
  - .....
  - .....

Fatourechi et al. 2002; Surks et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291:228 2004

Klinische Zuweisung: Struma nodosa

Tastbefund: unauffällig

Schilddrüsenszintigramm: Beide SD-Lappen sind nicht vergrößert und speichern inhomogen. Umschriebene Areale mit erhöhter bzw. fehlender Speicherung kommen nicht zur Darstellung.

Ultraschall der Schilddrüse: Beide SD-Lappen sind nicht vergrößert (Abmessungen rechts: ca. 3,8 x 1,8 x 2,0 cm, Volumen ca. 6,5 cm^3, links: ca. 3,9 x 1,8 x 2,1 cm, Volumen ca. 6,9 cm^3), sie sind gut abgrenzbar und von normaler Echogenität. In beiden Lappen findet sich je ein ca. 5 bzw. 10 mm großer, gut abgrenzbarer, echoarmer Knoten.

SD-Uptake: 0,43 %

fT4	1,7 ng/dl	(Normbereich: 0,8 - 2,0 ng/dl)
TSH	3,12 µU/ml	(Normbereich: 0,3 - 3,0 µU/ml)
SD-Antikörper (anti-TPO):	26,8 U/ml	(negativ)

BEURTEILUNG:

Subklinische Hypothyreose

Therapieempfehlung:

Regelmäßige SD-Hormontherapie mit 1 Tbl. Euthyrox 75 tgl. (½ Stunde vor dem Frühstück) und weitere regelmäßige, halbjährliche SD-Kontrollen.

Zuw. Dg.: Hypothyreose

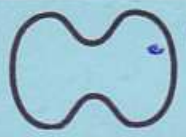
ANAMNESE: keine

TSH am 31/07/06 → 3,53.

Größe: 1.74.	Muskelschw.:	Haare/Nägel: o	Herzklopfen:	Diagnose:
Gewicht: 66,	Exophthalmus: o	Haut: o	Puls: 76/min	
Strumektomie: o	Tremor: o	Ödeme: o	RR: 120 / 80 mm Hg	
Schluckbeschw.: o	Schlaf: o	Kälteempf.: o	Menses / Grav. regelmässig	
Atembeschw.: o	Nerv.: wenig	Wärmeempf.: o	Partus (/)	
Heiserkeit:	Schwitzen: o	Stuhl: o	KM: o	Cyto:
HU.: o	Med (Östr.): pille			

Palp: palp L

Sekundärtumor ce normgroß

Sonographie: 1  R 37 x 15 x 12, L 37 x 18 x 12

Histo:

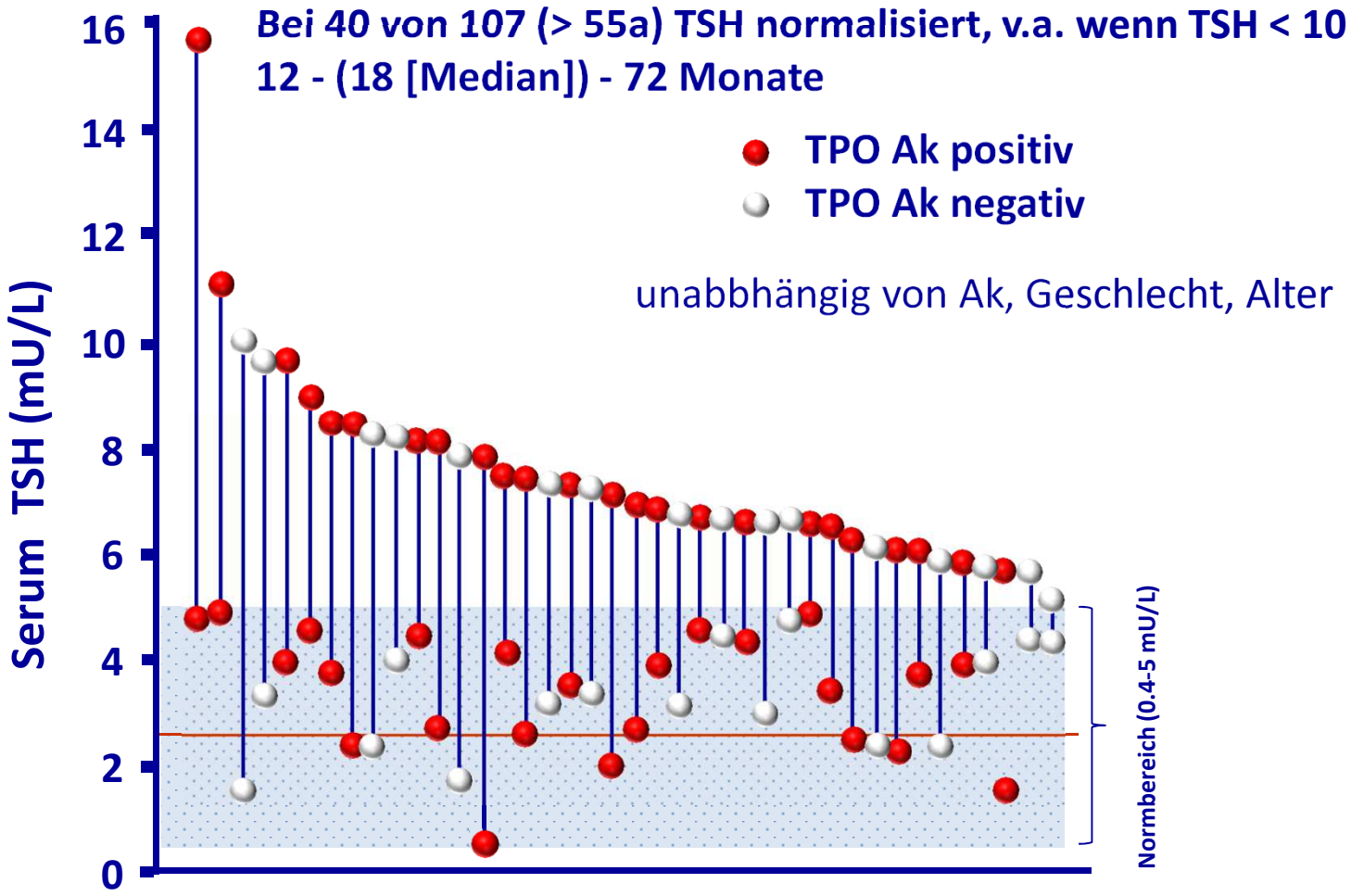
Scan (^{99m}Tc, ^{131}J, ^{123}J):	TT_4 (µg/dl):	TT_3 (ng/ml):	TBG (µg/ml):
	TSH (µE/ml) VW: 1.19	2d:	hCT (pg/ml): <2
Rö:	SD-AK (I.E./ml):	TG:	MS:

Leuko CRP 0.32 9.08. BSG 4/6

Virologie

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Spontane Normalisierung der TSH Konzentration bei Patienten mit latenter Hypothyreose häufig



Díez JJ et al. J Clin Endo Metab 2005

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Latente Hypothyreose

Differenzialdiagnosen

- Latente Hypothyreose
  - Autoimmunthyreoiditis
  - Lithiumtherapie
  - Z.n. RJ, OP, Halsbestrahlung
  - Jod
- Non thyroid illness
- Pulsatile TSH-sekretion/abendliche Blutabnahme
- Metoclopramid
- **Analytische Probleme (Ak Interferenz)**
- **☛ leicht erhöhte TSH-Werte kontrollieren (normalisieren sich in 10-50%!)**

Bei Symptomen

Bei Symptomen **Therapieversuch** (> 3 Monate) gerechtfertigt (Plazeboeffekt, Regression to the mean)

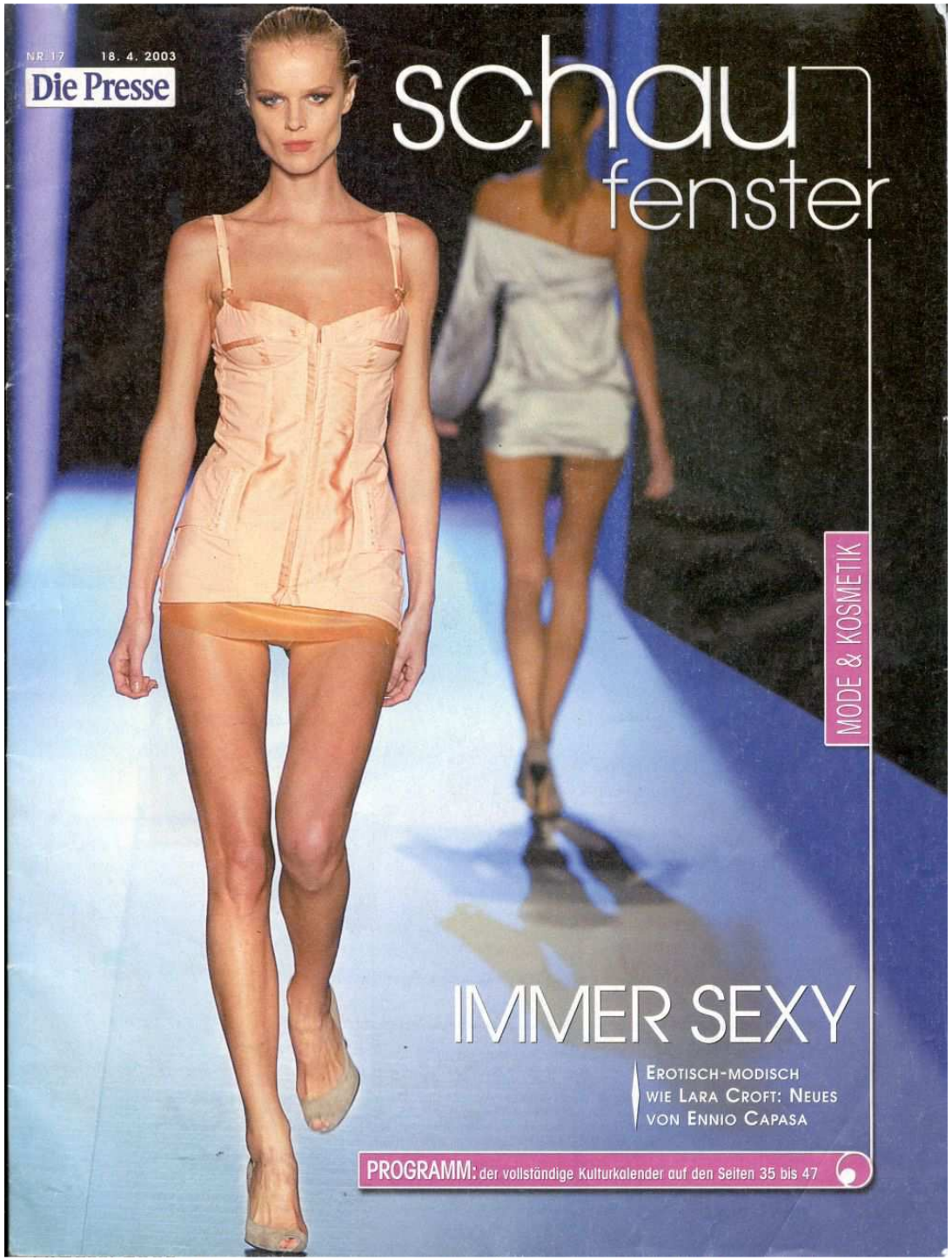
Referenzbereich ≠ Idealbereich

- Hoch-normales fT4 + niedriges TSH:
  - Häufiger Vorhofflimmern, niedrigere Knochendichte
  - Niedrigerer BMI, Cholesterin, RR[1]
- Niedrig-normales fT4 + höheres TSH:
  - Nichtalkoholische Fettleber↑[2]

1 Walsh JP Clin Endo 2011; 2 Xu C et al. Clin Endo 20111

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Latente Hypo: Einfluß auf das Gewicht?



Immer sexy

BMI 15

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

TSH und BMI/Gewicht:

Kein Effekt einer Thyroxintherapie

Randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie über 6 Monate

40 Frauen mit TSH < 10 mU/L, 83% beklagten Gewichtszunahme, 80% Müdigkeit

Keine relevante Besserung

Kong WM et al. Am J Med 2002: Kaptein EM et al. JCEM 2009

TOPMODEL-STAR BRUCE

So fit mit fast 50!

Kaum zu glauben! Bruce Darnell aus der Show „Germany's Next Topmodel" wird bald schon 53. In BILD erklärt er sein Hüftzwicken – Seite 4

Foto: THOMAS HANSEN/ddp

Freitag 111/20
18. Mai 2007 0,50 €

Bild

UNABHÄNGIG · ÜBERPARTEILICH

HAMBURG

www.bild.de

GOLD BINGO 12. Spiel 142 147 162 282 283 296 346 Goldene Chance 94817789

Late Night Shopping in der City
Samstag, 19.05.07, bis zu 24 Uhr

Er fühlte sich falsch behandelt

Patient sticht Ärztin nieder

Sollte eine Ärztin (53) sterben, weil ein Patient sich falsch behandelt fühlte? In Schwerin stach ein Rentner (73) seine Hausärztin in der Sprechstunde nieder, verletzte sie schwer. Der Mann wurde festgenommen, sein Opfer liegt noch immer im Koma – Seite 12.

Anzeige Anzeige

Formel 1 gegen Fußpilz

1x behandeln – fertig!

Das neue bahnbrechende Lamisil ONCE – jetzt in Ihrer Apotheke.

• Nur einmal auftragen und der Fußpilz wird besiegt.

• Mit einzigartigem Langzeiteffekt

Lamisil sagt Deutschlands schlimmstem Fußpilz jetzt mit einem Wort: www.i-love-my-feet.de

LAMISIL ONCE Die einzigartige Einmalbehandlung.

NOVARTIS

5 Mio!

Mohamed Zidan

HSV pokert um Zidan

Jetzt wird's ernst! Der HSV pokert ganz heiß um Mainz-Zauberer Mohamed Zidan (25). Der Ägypter soll Vertrag bis 2011 kriegen, 5 Mio. Euro Ablöse kosten. S. 21

Foto: SCHNEIDER

Beatrice.

NACHRICHTEN Leserbriefe Seite 12

Leiden 85-plus-Study

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Hypothyreose **sehr häufig** (5-15% bei Frauen > 65 a)

Prospektiv 558 Pat um den **85. Geburtstag** erstuntersucht

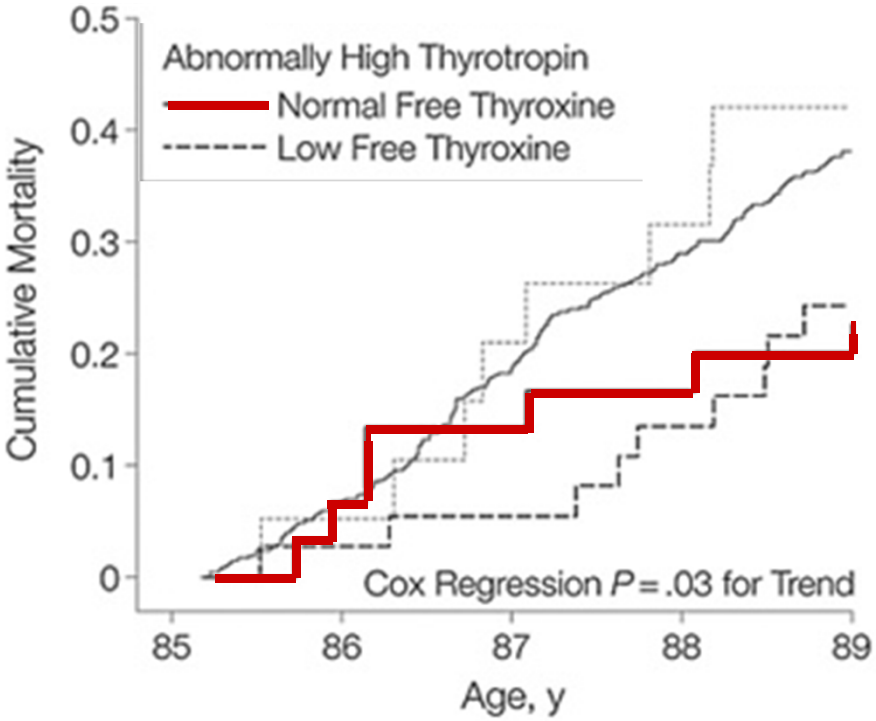
Neuerliche Laborkontrolle nach 3 Jahren

Jährlich (bis 89) kognitive Leistungsfähigkeit, Alltagsfähigkeiten, Depressivität, Überleben erfasst

Gussekloo J et al. JAMA 2004

Leiden 85-plus-Study

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

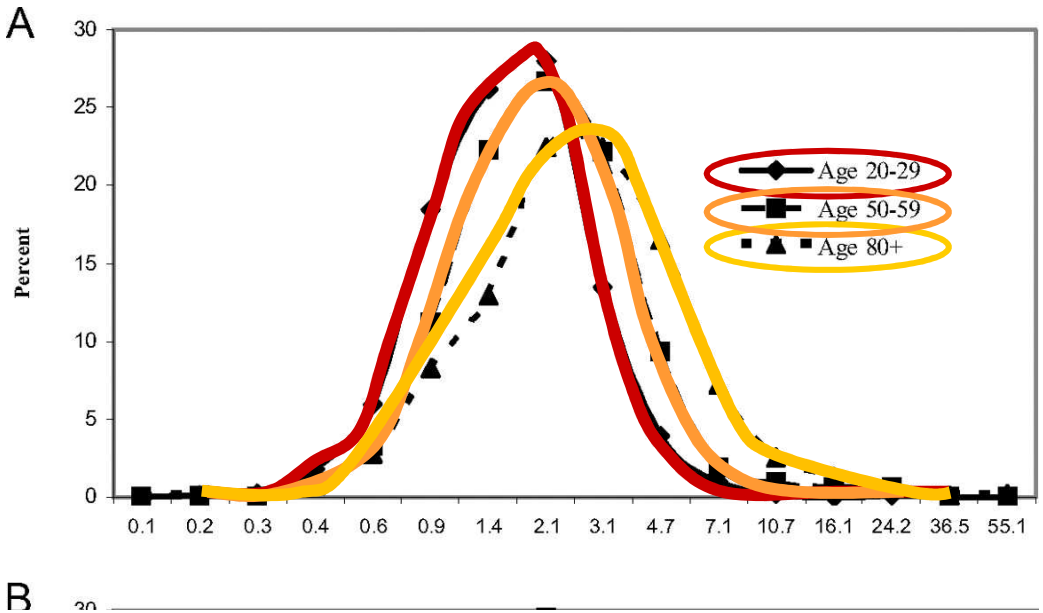


– **trotz höherem Cholesterin geringere Mortalität**

Gussekloo J et al. JAMA 2004

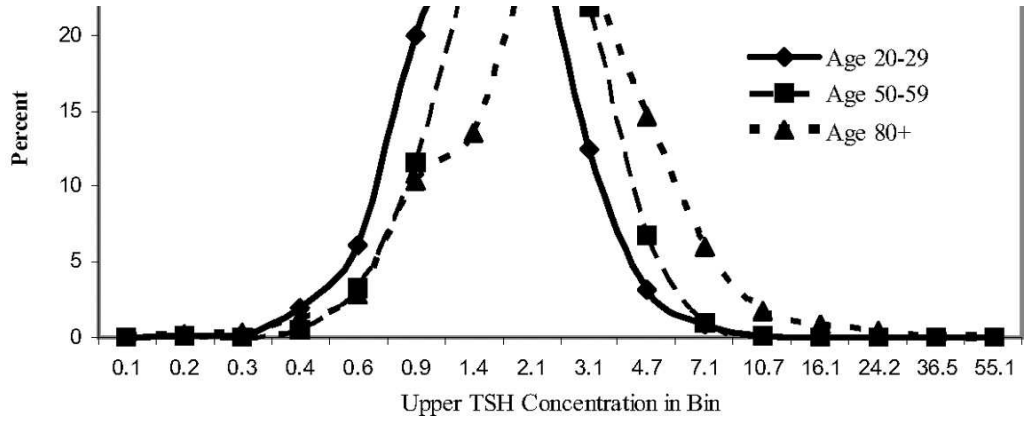
© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

TSH-Verteilung in der Kohorte



Erkrankungs-freie Population (n=16.533)

☞ Normbereich wird mit zunehmendem Alter höher!



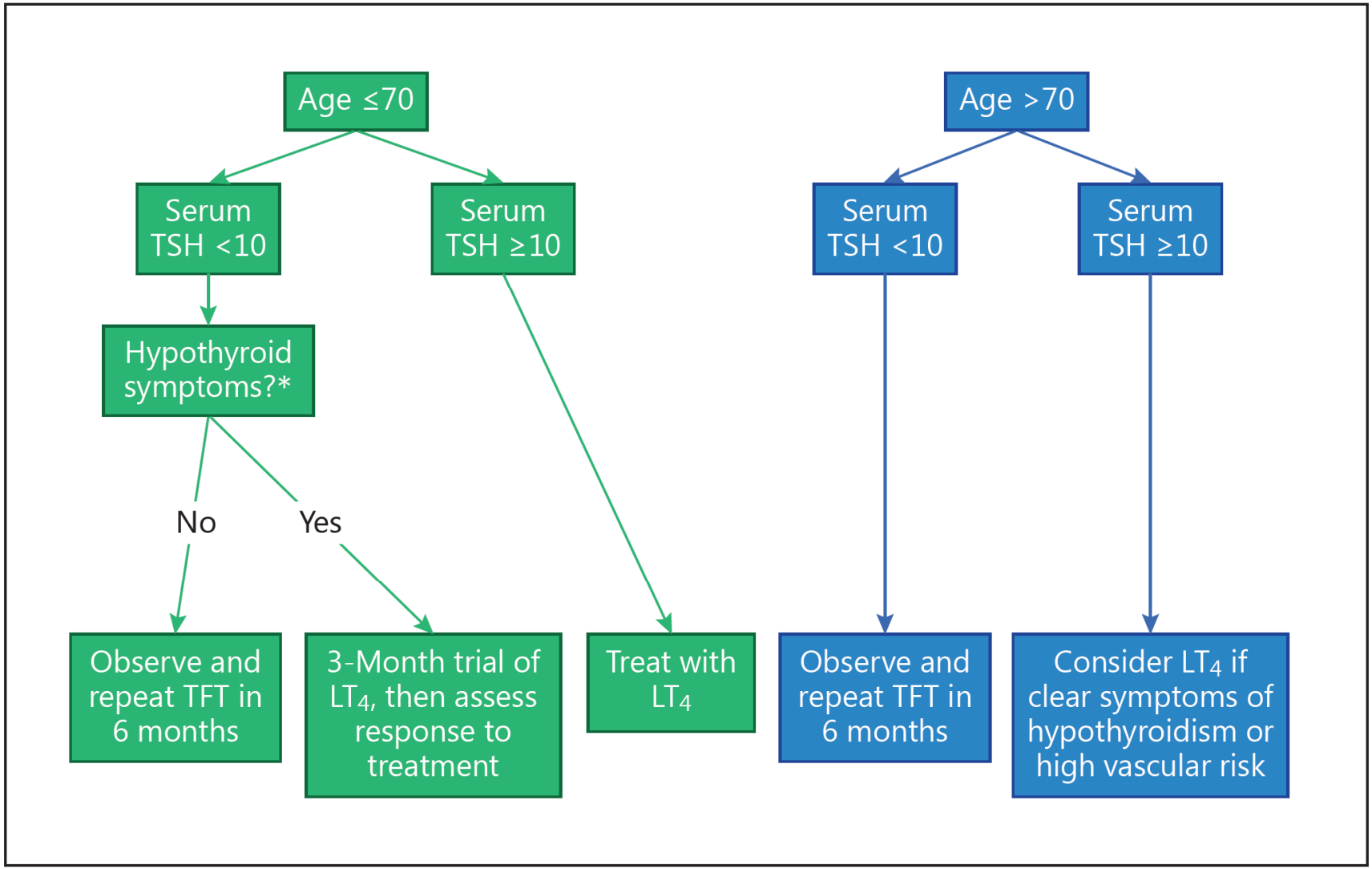
zusätzlich Ak negativ, keine Hormone (n=13.344)

Surks MI et al. J Clin Endo M etab 2007

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Behandeln oder nicht behandeln? („ETA Consensus“ 2013)

Definition: persistent subclinical hypothyroidism = elevated serum TSH and normal FT 4 on two occasions separated by at least 3 months



Pearce S et al. Eur Thyroid J 2013

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Atherosklerose bei latenter Hypothyreose
Populationsstudien: wann therapieren?

Risiko bei [TSH] < 10 gering

Generelle Therapie bei [TSH] ≥10 gerechtfertigt

Keine prospektive Plazebokontrollierte Evidenz dafür

Pragmatisches Vorgehen: bei [TSH] > 7.0

(sofern reproduzierbar)

oder wenn **TSH ansteigt**

(CAVE: least significant change = 40 %)[1]

Bei Jüngeren eher früher

1 Ismail AA Brit J Gen Pract 2007; Karmisholt J et al. Eur J Endocrinol 2011

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Latente Hyperthyreose

TSH < 0.1 (< 0.4)
fT4, T3 normal

Was tun?

Mortalität bei latenter Hyperthyreose

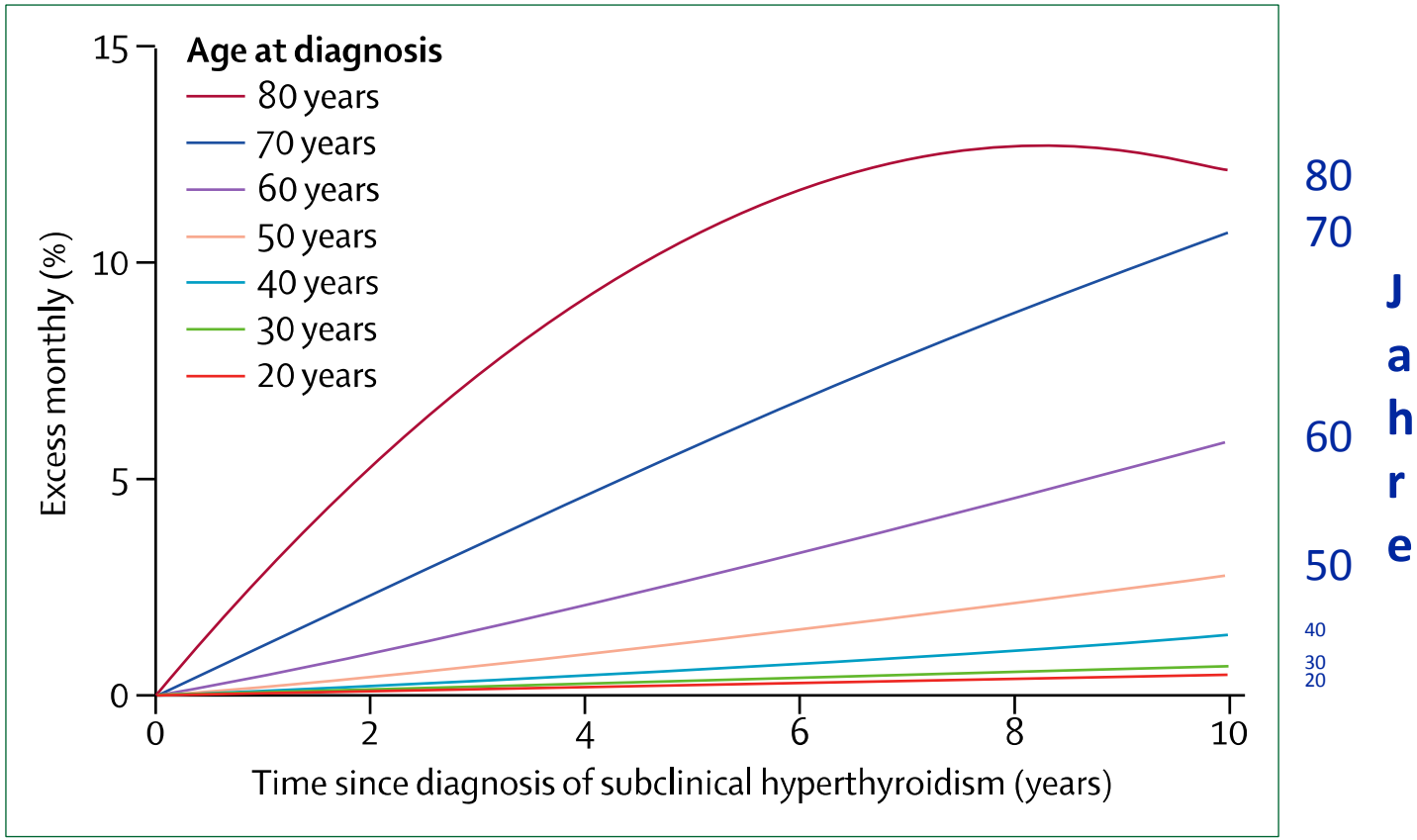


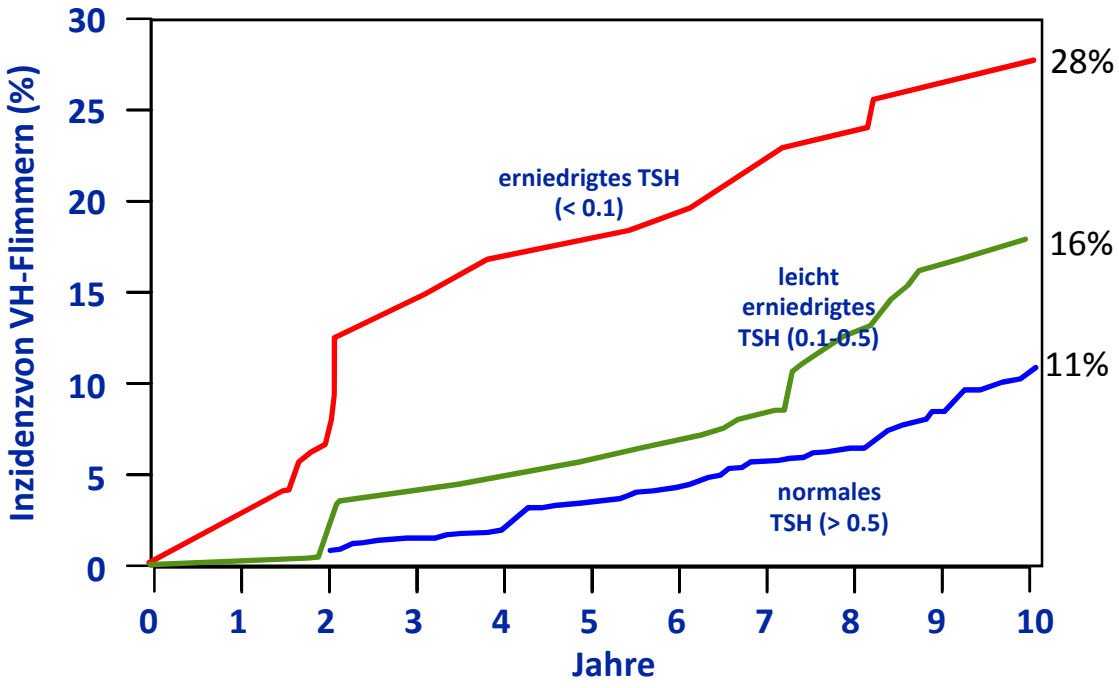
Figure 3: **Excess all-cause mortality in men with subclinical hyperthyroidism according to a meta-analysis of aggregated data from cohort studies and life-tables**

Cooper & Biondi Lancet 2012

Vorhofflimmern bei Hyperthyreose

Jährliche Inzidenz von VH-Flimmern

- Euthyreot 1% pro Jahr
- leicht hyperthyreot 1.6% pro Jahr



Kumulative Inzidenz von VH-Flimmern bei > 60-jährigen Individuen der Framingham Studie nach TSH-Konzentrationen zum Ausgangszeitpunkt

Sawin et al. New Engl J Med 331:1249 1994

Nebenwirkungen der Thionamidtherapie

☞ **Bei Fieber ± Halsweh <u>sofort</u> Therapiepause und Blutbildkontrolle (Neutrophilenzahl)!**

- <u>Prognose:</u>
  - Agranulozytose selten tödlich
  - meist Erholung in 2-3 Wochen

- **Leberschädigung daher KEIN PTU bei Kindern!**
- **Exanthem ± Juckreiz:** symptomatische Therapie
  gastrointestinale NW: Aufteilen
- **leichte** Nebenwirkungen: u.U. Wechsel auf PTU (allerdings in 50% Kreuzsensibilisierung)

„Wenn's nicht juckt, machen Sie sich einfach keine Sorgen!"

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Thiamazol

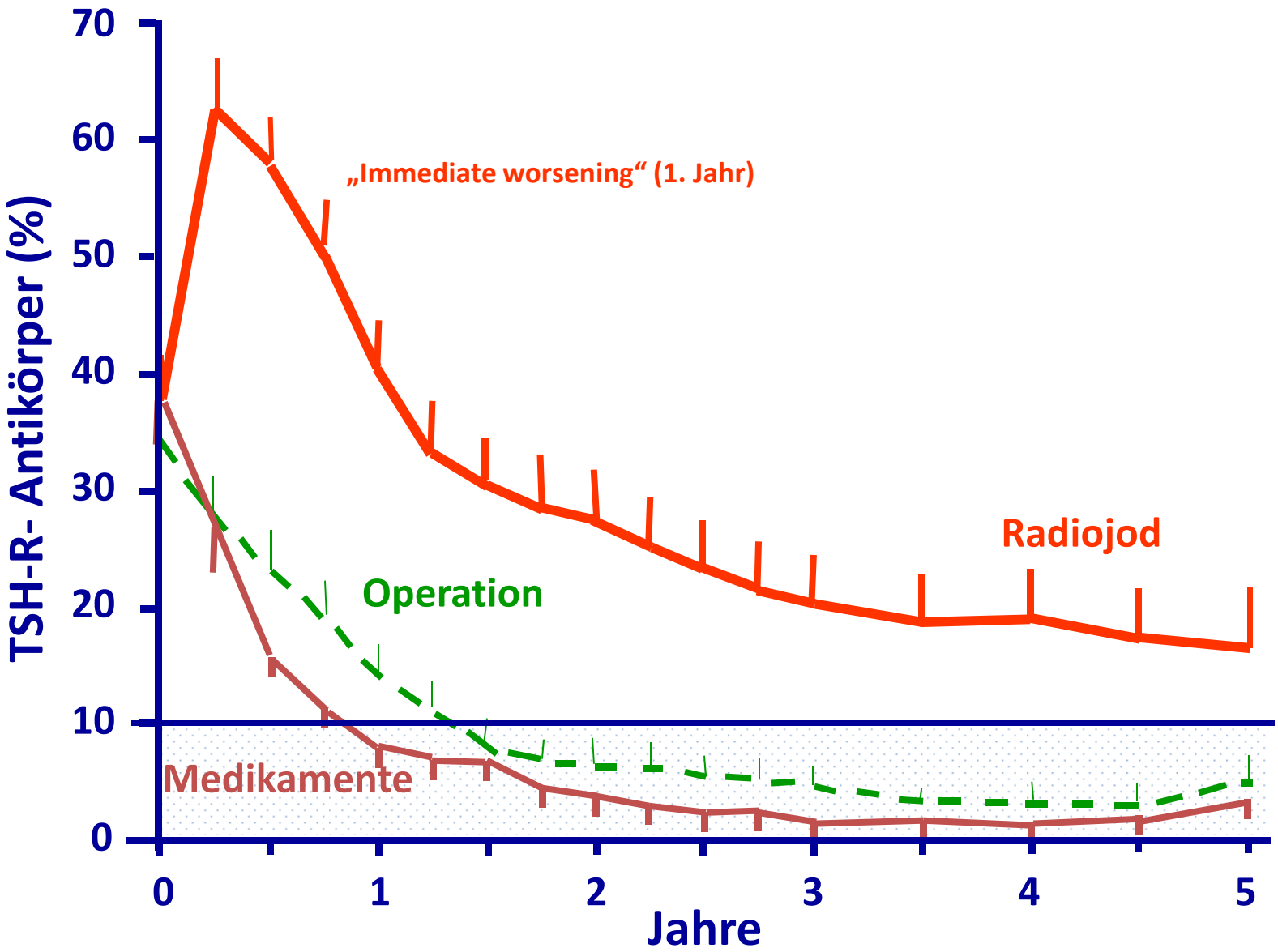
Agranulozytose

- Inzidenz **0.1-0.15%** aller Therapien
- 84% innerhalb der ersten 90 Tage
- : = 1:6.3 vs. 1:3.7 in Kontrollgruppe ohne A.
- Alter 43 Jahre
- 64% **normale** Granulozyten innerhalb 2 Wochen vor A.
- 30 von 754 starben meist durch **Unkenntnis des Risikos und der Symptome**
- **Dosisabhängig: laut Japanischen Guidelines Start mit 15 mg/Tag**

Nakamura H et al. J Clin Endo Metab 2013

© Alois Gessl 31.5.2014 Wien

Verlauf der TSH-R Ak nach OP oder RJ



Laurberg P et al. Eur J Endocrinol 2008

Zunahme der SD-Karzinome

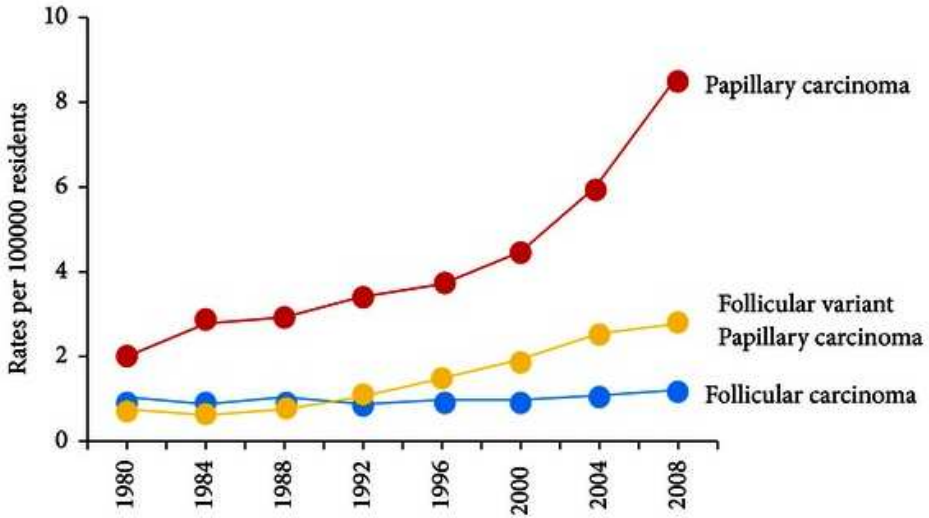


Figure 1. Trends in Incidence of Thyroid Cancer (1973–2002) and Papillary Tumors by Size (1988–2002) in the United States. Poorly differentiated indicates anaplastic and medullary cancers.

☞ **die Zunahme der SD-Karzinome ist vorwiegend auf Papilläre Mikrokarzinome zurückzuführen**

Davies L and Welch HG JAMA 2006

Zunahme der PTC durch Adipositas

- Zunahme der Adipositas[1]
  - gepoolte Daten aus 3 Case control studies (D, Italien, USA)
  - 2000 mit, 2000 ohne PTC
  - Im Vergleich zu Normalgewichtigen: PTC Risiko steigt
  - bei BMI > 25-29.9 OR 1.73
  - bei BMI > 30 OR 4,19 für PTC

1 Xu L et al. Thyroid 2014 in press

Weitere Gründe für die Zunahme der PTC

- Tatsächliche Zunahme, ältere Bevölkerung
- Überdiagnose (zuviele Endokrinologen!)[1]

THYROID
Volume 24, Number 3, 2014
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2013.0257

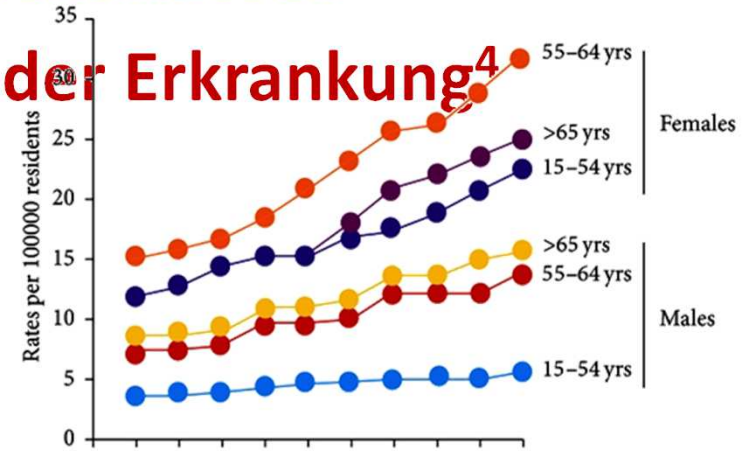
The Epidemic of Thyroid Cancer in the United States: The Role of Endocrinologists and Ultrasounds

Robert Udelsman[1] and Yawei Zhang[2]

1 Udelsman R et al. Thyroid 2014; 2 Sosa A et al. Surgery 2013; 3 Grotzki S et al. Surgery 2008; 4 Davies L et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 5 Morris LGT et al.

Weitere Gründe für die Zunahme der PTC

- Tatsächliche Zunahme, ältere Bevölkerung
- Überdiagnose (zuviele Endokrinologen!)[1]
- Zunahme der US-gezielten FNP[2]
- Peniblere histologische Aufarbeitung (µ-Karzinome!)[3]
- Überwiegend **Frauen** (4 x ↑) (obwohl Männer in Autopsien mehr µ-Karzinome[4])!
- **Steigt nur bei höheren Einkommensklassen[5]**
- ☞ **Epidemie der Diagnose, nicht der Erkrankung[4]**



1 Udelsman R et al. Thyroid 2014; 2 Sosa A et al. Surgery 2013; 3 Grotzki S et al. Surgery 2008; 4 Davies L et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 5 Morris LGT et al.

„Will Rogers Phänomen“[1]

= Verzerrung durch die Entstehung eines „Patienten“ aus einem gesunden Menschen (Stadienwanderung)

- Wenn Screening Tests „Erkrankungen“ entdecken, bevor Symptome entstanden sind
- Überlebensrate der Gesunden und der Patienten↑
- TNM Stadium der Patienten mit Karzinomen ↓
- Überlebensrate der gesamten Population ⊥

1 Feinstein AR. NEJM 1985; 312: 1604-1608

Danke