

**Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A  
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald**  
- Direktor : Univ.-Prof. Dr. med. Markus M. Lerch -

**Vergleich des Therapieerfolges zwischen Operation  
und Radioiodtherapie bei immunogener  
Hyperthyreose**

**Eine retrospektive Studie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

vorgelegt von: Anja Pekrul  
geboren am: 14.09.1969  
geboren in: Rostock

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. Kroemer

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Wallaschofski

Gutachter: Prof. Dr. med. T. Lohmann

Ort: Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald,

Raum: Konferenzraum P0.76 des Instituts für Klinische Chemie und  
Laboratoriumsmedizin

Tag der Disputation: 14.04.2010

## **INHALTSVERZEICHNIS**

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG	7
2 METHODEN UND PATIENTEN	10
2.1 Methoden	10
2.1.1 Labordiagnostik	11
2.1.2 Sonographie	11
2.1.3 Szintigraphie	12
2.1.4 Herthel-Test	12
2.2 Patientengut	12
2.2.1 Altersverteilung	13
2.2.2 Geschlechtsverteilung	14
3 ERGEBNISSE	15
3.1 Schilddrüsenfunktion im zeitlichen Verlauf	15
3.2 Kumulative Hypothyreoserate	19
3.2.1 Kumulative Hypothyreoserate nach Operation	19
3.2.2 Kumulative Hypothyreoserate nach RITH	20
3.2.3 Vergleich der kumulativen Hypothyreoseraten	22
3.3 Schilddrüsenfunktion nach OP in Abhängigkeit vom sonographisch ermittelten Restvolumens	24
3.4 Komplikationen	25
3.5 Endokrine Orbitopathie	26

4	DISKUSSION	29
4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten	29
4.2	Postoperative Schilddrüsenfunktion bei IMH	29
4.3	Postoperative kumulative Hypothyreoserate	32
4.4	Schilddrüsenfunktion und Schilddrüsenrestvolumen	33
4.5	Schilddrüsenfunktion und Operationsmethode	34
4.6	Komplikationen nach Operation	34
4.7	Schilddrüsenfunktion nach RITH bei IMH	35
4.8	Kumulative Hypothyreoserate nach RITH	36
4.9	Hyperthyreosen	36
4.10	Komplikationen unter RITH	36
4.11	Endokrine Orbitopathie	37
5	ZUSAMMENFASSUNG	38
6	LITERATURVERZEICHNIS	I
7	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	X
8	LEBENS LAUF	XI
9	DANKSAGUNG	XIII

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
FA	funktionelle Autonomie
FT3	freies Triiodthyronin
FT4	freies Thyroxin
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
IMH	immunogene Hyperthyreose
L-T4	L-Thyroxin
M. Basedow	Morbus Basedow
mm	Millimeter
mmol	millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
mU	milli Units
nmol	nanomol
OP	Operation
Pat.	Patient
RITH	Radioiodtherapie
S.	Seite
subkl.	subklinisch

TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreotropes Hormon
TT3	totales T3-Hormon
TT4	totales T4-Hormon
u.	und
u.a.	und andere
>	größer als
<	kleiner als

## **1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG**

Die Schilddrüse bildet die Hormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Das Spurenelement Iod und die Aminosäure Tyrosin sind dabei wichtige Bausteine. Diesen peripheren Schilddrüsenhormonen übergeordnet ist das TSH, sezerniert vom Hypophysenvorderlappen. Der Schilddrüsenhormonbedarf wird über Regulationsmechanismen gesteuert ([25] S. 18).

Da die Schilddrüsenhormone als Botenstoffe verschiedene Organe und Organsysteme beeinflussen, stellt die Hyperthyreose ein komplexes Krankheitsgeschehen dar. Sie basiert auf einer vermehrten Schilddrüsenhormonbereitstellung, die sich aus unterschiedlichen Gründen dem natürlichen Regelmechanismus entzieht. Nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten werden über 95 % der diagnostizierten Hyperthyreosen durch einen Morbus Basedow (M. Basedow) oder eine funktionelle Autonomie (FA) verursacht. Die Hyperthyreose vom Typ M. Basedow ist bedingt durch schilddrüsenfunktionsstimulierende Antikörper ([25] S. 135). Durch die zirkulierenden Antikörper ist der Krankheitsverlauf des Morbus Basedow chronisch und birgt ein hohes Rezidivrisiko. Die pathogenetische Ursache der funktionellen Autonomie hingegen sind funktionell autonome Thyreozyten, welche autonome Areale bilden und sich dem physiologischen Regulationsmechanismus entziehen. Hyperthyreosen bei funktioneller Autonomie sind somit nichtimmunogene Hyperthyreosen ([26] S.38).

Die Symptomatik ist bei beiden Hyperthyreoseformen gleich (vgl. [25] S. 135). Bei Versagen der medikamentösen Therapie stellen die Operation (OP) und Radioiodtherapie (RITH) die definitiven Behandlungsoptionen dar. Einfluß auf deren Wahl haben allgemeine Gegebenheiten wie Lebensalter, Allgemeinzustand, evtl. Begleiterkrankungen des Patienten

und spezielle Gegebenheiten wie Beschaffenheit und Größe der Schilddrüse, Vorliegen einer Ersterkrankung der Schilddrüse oder eines Rezidivs ([25] S. 169).

Thyreostatika können altersunabhängig angewandt werden. Jedoch ist das Rezidivrisiko als hoch einzuschätzen (ca. 50 %). Ebenfalls wird eine mögliche Struma oft nicht verkleinert. Eine hohe Patientenkooperativität muss vorausgesetzt werden ([25] S.170). Die Rezidivquoten nach definitiver Therapie sind geringer. So liegen diese nach Operation bei 1 % bis 10 % ([25] S.183) und nach Radioiodtherapie bei 5 % bis 10 % ([25] S. 189).

Indikationen für eine Operation sind u.a. mechanische Behinderungen durch große Struma, Persistenz oder Rezidiv nach thyreostatischer Therapie [9].

Eine Indikation für die RITH ist u.a. ein erhöhtes Operationsrisiko. Infolge einer Applikation von  $^{131}\text{J}$  erfolgen eine  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlung. Bei hoher Aktivität der autonomen Anteile und der damit verbundener Suppression des normalen Schilddrüsengewebes ist prinzipiell eine hochgradig selektive Anreicherung des Radiopharmakons in den autonomen Arealen möglich. Technisch gut durchführbar ist die RITH bei guter Radioiodaufnahme, einer effektiven  $^{131}\text{J}$ -Halbwertszeit größer als zwei Tage und fehlenden regressiven Veränderungen. Um die Eliminationsdosis im heißen Areal zu deponieren, müssen das autonome Volumen, die prozentuale maximale Aufnahme und die Verweildauer des Radioiods im autonomen Areal berücksichtigt werden [1]. Durch die lange Verweildauer im Schilddrüsengewebe sind sehr hohe Strahlendosen möglich bei niedriger Restkörperexposition und ohne Schäden benachbarter Gewebe [40].



## Aufgabenstellung

Wie verhalten sich die Schilddrüsenstoffwechsellage und die klinischen Parameter hinsichtlich der definitiven Therapieverfahren Radioiodtherapie und Operation bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose?

Hierzu wurden in der vorliegenden Studie retrospektiv über einen Beobachtungszeitraum von mehr als fünf Jahren die Alters- und Geschlechtsverteilungen in den jeweiligen Therapiegruppen, die Dynamik der Schilddrüsenfunktion über den Beobachtungszeitraum, die kumulative Hypothyreoserate, die Abhängigkeit der postinterventionellen Schilddrüsenfunktion vom sonographisch ermittelten Schilddrüsenrestvolumen sowie das Auftreten von typischen Komplikationen (Rekurrensparese, Hypoparathyreoidismus), Hyperthyreoserezidive/-persistenzen als auch der Verlauf der endokrinen Orbitopathie untersucht.

## **2 METHODEN UND PATIENTEN**

### **2.1 Methoden**

Zur posttherapeutischen Verlaufskontrolle wurden die Anamnese, die klinische Untersuchung, die Laborwerte (TSH, fT3, fT4), Sonographie und ggf. Szintigraphie herangezogen. Bis zur OP bzw. RITH wurden die Patienten teilweise thyreostatische behandelt, so dass das gesamte Patientengut in euthyreoter Stoffwechsellage o.g. Therapieformen zugeführt wurde.

Bei der beidseits subtotalen Resektion hinterläßt man einen standardisierten dorsal-paratrachealen Rest.

Patienten mit posttherapeutisch hypothyreoter Stoffwechsellage wurden eingeteilt in manifeste bzw. subklinische Hypothyreosen ([25], [26]). Die subklinische Hypothyreose ist definiert als Schilddrüsenfunktion, bei welcher das TSH oberhalb des Normbereiches (TSH größer 3,0 mU/l), fT3 wie auch fT4 im Normbereich liegen. Die manifeste Hypothyreose wurde definiert als Schilddrüsenfunktion mit oberhalb des Normbereiches liegenden TSH-Spiegeln bei erniedrigten Werten für fT3 und fT4.

Da bei Patienten die Substitution mit L-Thyroxin mitunter frühzeitig begonnen wurde, wurden diese Patienten in Abhängigkeit der benötigten Schilddrüsenhormonmenge ihrer funktionellen Gruppe zugeteilt. Dabei wurde bei einer L-Thyroxindosis bis 75 µg eine subklinische Hypothyreose und ab einer L-Thyroxindosis von 100 µg eine manifeste Hypothyreose angenommen [26].

Patienten mit posttherapeutisch hyperthyreoter Stoffwechsellage wurden eingeteilt in manifeste bzw. subklinische Hyperthyreosen ([25], [26]). Bei

der manifesten Hyperthyreose liegen fT3 und fT4 oberhalb ihrer Normbereiche bei einem TSH-Wert kleiner 0,3 mU/l. Bei der subklinischen Hyperthyreose liegen fT3 als auch fT4 bei supprimiertem TSH im Normbereich. Als persistente Hyperthyreose ist eine Schilddrüsenüberfunktion definiert, die nach definitiver Therapie über mindestens sechs Monate persistiert. Die Rezidivhyperthyreose ist definiert als eine erneute Hyperthyreose nach mindestens sechsmonatiger Euthyreose nach Therapie.

### **2.1.1 Labordiagnostik**

Die Bestimmung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen erfolgte durch die „Testsysteme“ Byk/Sangtec bzw. Brahms (FT3-Bestimmung). Die Referenzbereiche (in RIA) für die Schilddrüsenhormone sind wie folgt festgelegt:

- TSH 0,3 - 3,0 mU/l
- FT4 10 – 25 pmol/l
- FT3 3,4 - 7,1 pmol/l

Es erfolgten keine Methoden- bzw. Assaywechsel.

### **2.1.2 Sonographie**

Die sonographischen Untersuchungen wurden mit einem Linearschallkopf mit einer Frequenz von 7,5 MHz zwölf Monate nach operativem Eingriff durchgeführt. Die Bestimmung der Schilddrüsenvolumina erfolgte nach der Methode von Brunn aus dem Produkt der maximalen Breite, Länge und Tiefe und des Faktors 0,5 (Original nach Brunn 0,479) [26]. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin wird die Interobservervarianz (untersuchungsabhängiger Fehler) zur Bestimmung des Schilddrüsenvolumens mit 10...30 % angegeben.

### **2.1.3 Szintigraphie**

Bei der Szintigraphie werden radioaktive Isotope eingesetzt, welche eine Gammastrahlung imitieren. Die Untersuchung erfolgt hauptsächlich mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat und ermöglicht Aussagen über Form, Größe, Lage und regionaler Nuklidaufnahme (Aktivität) des Schilddrüsenparenchyms. Der Tc-uptake spiegelt die thyreoidale Iodidclearance wieder und wird in Prozent angegeben. Eine szintigraphische Schilddrüsenuntersuchung mit Technetium erfolgte in der Nuklearmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

### **2.1.4 Herthel-Test**

Durch die Exophthalmometrie nach Herthel wird der sagittale Abstand des Hornhautscheitels von der seitlichen Orbitabegrenzung gemessen. Gemessene Werte oberhalb von 20 mm bzw. eine Seitendifferenz  $> 2$  mm sind pathologisch. Lidschluß und Lidspaltenweite werden ebenfalls überprüft ([30] S. 207).

## **2.2 Patientengut**

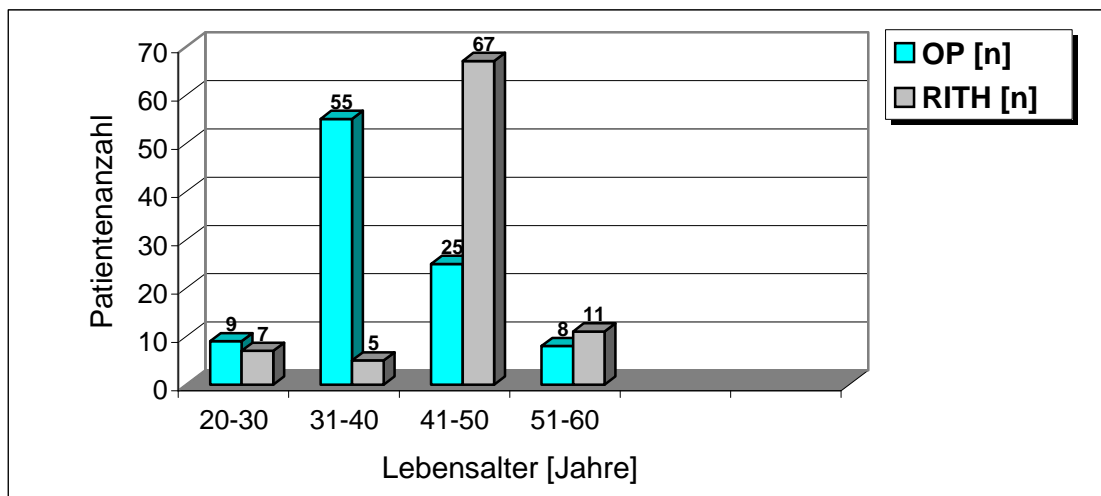
Es wurden 97 Patienten nach Operation und 90 Patienten nach Radioiodtherapie bei IMH in die Untersuchungen einbezogen. Der Auswertung lagen die Krankenunterlagen der Dispensairesprechstunde der endokrinologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald zugrunde. Das Erheben der Patientendaten erstreckte sich von Februar 1993 bis Dezember 1995. Dabei wurden Patienten ausgewählt, welche sich mindestens über fünf Jahre nach Op oder RITH in regelmäßiger ambulanter Kontrolle befanden. Die endokrinologische Betreuung erfolgte über den gesamten Zeitraum von dem gleichen Ärzteteam. Die Radioiodtherapien wurden in der Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. G. Kirsch), die Operationen überwiegend in der

Klinik für Chirurgie (Oberarzt Dr. Sill) und einige in der Klinik für HNO-Erkrankungen (Direktor: Prof. Dr. med. E. Werner) der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt.

### 2.2.1 Altersverteilung

Bei den 97 operierten Patienten mit IMH lag das Alter zwischen 25 bis 58 (Median: 42) Jahren. Die größte Patientanzahl (56,7 %) lag zwischen 31 und 40 Jahren. Bei den 90 radioiodtherapierten IMH lag das Lebensalter zwischen 24 bis 59 (Median: 49) Jahren. Die größte Patientenzahl (74,4 %) lag in der Altersgruppe von 41 bis 50 Lebensjahren (Diagramm 1).

Diagramm 1 Altersverteilung in Abhängigkeit der Therapieoption (n=187)



Die Verteilungen des Alters der beiden Gruppen OP und RITH sind signifikant ( $p = 3 \cdot 10^{-13}$ ) unterschiedlich.

### 2.2.2 Geschlechtsverteilung

Tabelle 1 Geschlechtsverteilung des Gesamtpatientenguts

	<b>weiblich</b>	<b>männlich</b>	$\Sigma$
<b>OP</b>	90	7	97
<b>RITH</b>	77	13	90
$\Sigma$	167	20	187

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich wurden im vorliegenden Patientengut mehr Frauen (89 %) als Männer (11 %) operiert oder radioiodtherapiert.

Die Verteilungen der Geschlechter zwischen beiden Gruppen OP und RITH unterscheiden sich jedoch nicht signifikant ( $p = 0,11$ ).

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Schilddrüsenfunktion im zeitlichen Verlauf

Von den 187 Patienten wurden die Schilddrüsenfunktionen 4 bis 6 Wochen (Tabelle 2), 12 Monate (Tabelle 3) und fünf Jahre (Tabelle 4) nach Operation oder RITH in den unten aufgeführten Tabellen aufgezeigt.

Tabelle 2 Schilddrüsenfunktion 4 bis 6 Wochen posttherapeutisch

Therapie	Summe [n]	posttherapeutische Stoffwechsellaage									
		hypothyreot				euthyreot		hyperthyreot			
		mani. [n]	[%]	subkl. [n]	[%]	[n]	[%]	mani. [n]	[%]	subkl. [n]	[%]
OP	<b>97</b>	<b>15</b>	15,5	<b>42</b>	43,3	<b>29</b>	29,9	<b>4</b>	4,1	<b>7</b>	7,2
RITH	<b>90</b>	<b>12</b>	13,3	<b>32</b>	35,6	<b>33</b>	36,7	<b>4</b>	4,4	<b>9</b>	10,0

4 bis 6 Wochen nach Therapie waren prinzipiell alle möglichen Schilddrüsenfunktionen vertreten, jedoch waren zu 89 % nach OP und zu 85,6 % nach RITH keine hyperthyreote Schilddrüsenfunktion mehr zu verzeichnen. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,53$ ).

Nach OP waren 29,9 % und nach RITH 36,7 % euthyreot. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,33$ )

Tabelle 3 Schilddrüsenfunktion 12 Monate posttherapeutisch

Therapie	Summe [n]	posttherapeutische Stoffwechsellaage									
		hypothyreot				euthyreot		hyperthyreot			
		mani. [n]	[%]	subkl. [n]	[%]	[n]	[%]	mani. [n]	[%]	subkl. [n]	[%]
OP	<b>97</b>	<b>20</b>	20,6	<b>40</b>	41,2	<b>33</b>	34,0	<b>4</b>	4,1	-	-
RITH	<b>90</b>	<b>18</b>	20,0	<b>51</b>	56,7	<b>21</b>	23,3	-	-	-	-

mani.=manifest, subkl.=subklinisch

Innerhalb von zwölf Monaten nach OP waren fünf Patienten mit initialer posttherapeutischer subklinischer Hypothyreosen manifest hypothyreot, drei Patienten mit Euthyreose waren subklinisch hypothyreot und sieben Patienten mit subklinischer Hyperthyreose waren euthyreot geworden.

Somit nahm im Laufe der ersten zwölf Monate nach OP die Zahl der manifesten Hypothyreosen sowie der Euthyreosen zu, die Zahl der subklinischen Hypothyreosen nahm ab. Subklinisch hyperthyreot war kein Patient mehr. Die vier Patienten mit manifester hyperthyreoter Schilddrüsenfunktion zeigten sich als ein Rezidiv und drei Persistenzen. Sie wurden einer erneuten Operation zugeführt.

Bei den radioiodtherapierten Patienten waren im Vergleich zur ersten posttherapeutischen Laborkontrolle keine hyperthyreoten Schilddrüsenfunktionen nach einem Jahr mehr nachweisbar.

Somit waren nach zwölf Monaten bei 95,8 % der Patienten nach OP und bei 100 % nach RITH keine hyperthyreote Schilddrüsenfunktion mehr zu verzeichnen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,051$ ).

Tabelle 4 Schilddrüsenfunktion fünf Jahre posttherapeutisch

Therapie	Summe [n]	posttherapeutische Stoffwechsellage									
		hypothyreot		euthyreot		hyperthyreot					
		mani.	subkl.			mani.	subkl.				
		[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
OP	<b>97</b>	<b>27</b>	27,8	<b>65</b>	67,0	<b>5</b>	5,2	-	-	-	-
RITH	<b>90</b>	<b>22</b>	24,4	<b>60</b>	66,7	<b>8</b>	8,9	-	-	-	-

mani.=manifest, subkl.=subklinisch



Fünf Jahre nach OP bei IMH waren 27 Patienten manifest hypothyreot, 65 Patienten subklinisch hypothyreot und 5 Patienten euthyreot. Die Patienten mit manifester Hyperthyreose (drei Persistenzen, ein Rezidiv) waren einer erneuten Operation 12 Monate nach Erst-OP zugeführt. Über den folgenden Beobachtungszeitraum wurden die Patienten manifest hypothyreot.

Die sieben Patienten mit subklinischer Hyperthyreose vier bis sechs Wochen nach OP waren euthyreot nach zwölf Monaten und nach fünf Jahren waren von diesen sieben Patienten fünf Patienten euthyreot und zwei Patienten subklinisch hypothyreot.

Drei Patienten mit Euthyreose 4 bis 6 Wochen nach OP bzw. 23 Patienten mit Euthyreose 12 Monate nach OP wurden subklinisch hypothyreot über den Gesamtbeobachtungszeitraum. Hingegen wurden drei Patienten mit euthyreoter Schilddrüsenfunktion 12 Monate nach OP über den weiteren Beobachtungszeitraum manifest hypothyreot. Fünf Patienten mit subklinischer Hypothyreose 4 bis 6 Wochen nach OP waren nach 12 Monaten manifest hypothyreot. Somit nahm insgesamt die Zahl der manifesten und subklinischen Hypothyreosen zu und die der Euthyreosen ab. Hyperthyreot war kein Patient mehr.

Alle neun Patienten mit subklinischer Hyperthyreose vier bis sechs Wochen nach RITH waren nach insgesamt zwölf Monaten euthyreot und nach fünf Jahren hypothyreot, davon vier Patienten manifest und fünf Patienten subklinisch.

25 Patienten von 33 Patienten mit Euthyreose vier bis sechs Wochen nach RITH waren nach zwölf Monaten und über den weiteren Gesamtbe-

obachtungszeitraum hypothyreot; sechs Patienten manifest und 19 Patienten subklinisch hypothyreot. Die restlichen acht Patienten blieben euthyreot über den Gesamtbeobachtungszeitraum.

Die zwölf Patienten mit manifester Hypothyreose bzw. die 32 Patienten mit subklinischer Hypothyreose vier bis sechs Wochen nach RITH blieben über den Gesamtbeobachtungszeitraum hypothyreot.

Somit ist insgesamt eine Dynamik der Schilddrüsenfunktion nach RITH zu verzeichnen. Die früh posttherapeutischen Hypothyreosen blieben hypothyreot. Die früh posttherapeutischen Hyperthyreosen wurden euthyreot und im weiteren Verlauf hypothyreot. Die früh posttherapeutischen Euthyreosen blieben über den Gesamtbeobachtungszeitraum euthyreot oder wurden hypothyreot.

Hinsichtlich des Erfolges ergeben sich bei beiden Therapieformen auch nach fünf Jahren keine signifikanten Unterschiede.

## 3.2 Kumulative Hypothyreoserate

### 3.2.1 Kumulative Hypothyreoserate nach Operation

Über einen Zeitraum von fünf Jahren nach OP kam es zu einem signifikanten Anstieg der subklinisch Hypothyreosen ( $p=0,034$ ), hingegen war bei den manifesten Hypothyreosen kein signifikanter Anstieg zu verzeichnen (Tabelle 5, Diagramm 2, Diagramm 3).

Tabelle 5 Kumulative Hypothyreoserate bei IMH postoperativ

Zeitraum nach OP [Monate]	Manifeste Hypothyreosen		Subklinische Hypothyreose	
	(n)	[%]	(n)	[%]
12	20	20	40	43,5
24		20	18	63,0
36		20	5	68,5
48		20	1	69,6
60	7	27	1	70,7
<b>Σ</b>	<b>92</b> (97 Op)	<b>27</b>	<b>65</b>	<b>70,7</b>

Diagramm 2 Kumulative manifeste Hypothyreoserate bei IMH postoperativ

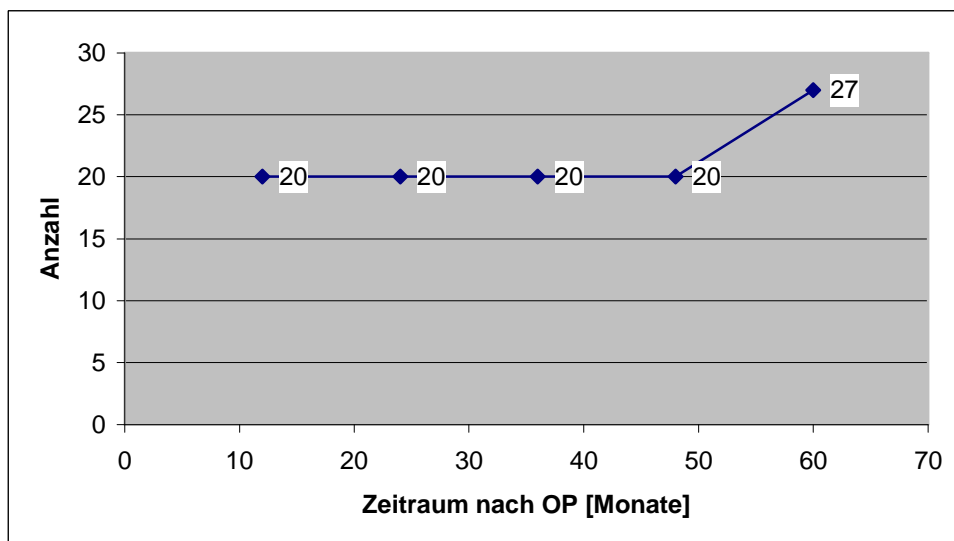
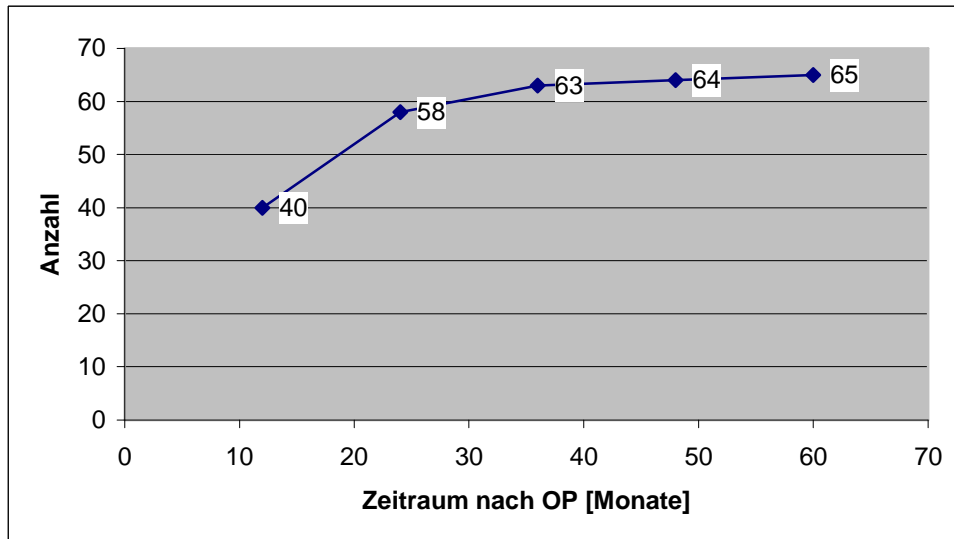


Diagramm 3 Kumulative subklinische Hypothyreoserate bei IMH postoperativ



### 3.2.2 Kumulative Hypothyreoserate nach RITH

In dem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren nach RITH nimmt die Anzahl der manifesten Hypothyreosen ( $p = 1,06 \cdot 10^{-5}$ ) und die Anzahl der subklinischen Hypothyreosen ( $p = 1,78 \cdot 10^{-4}$ ) signifikant zu (Tabelle 6, Diagramm 4, Diagramm 5).

Tabelle 6 Kumulative Hypothyreoserate nach RITH

Zeitraum nach RITH [Monate]	Manifeste Hypothyreose (n)	Manifeste Hypothyreose [%]	Subklinische Hypothyreose (n)	Subklinische Hypothyreose [%]
1	12	12	32	39,0
2	1	13	1	40,2
3		13	3	43,9
4		13	1	45,1
6	1	14	9	56,1
8		14	1	57,3
9	2	16	1	58,5
10	1	17	1	59,8
12	1	18	2	62,2
15		18	1	63,4
18	1	19		63,4
24		19	1	64,6
36	1	20	2	67,1
48		20	1	68,3
60	2	22	4	73,2
<b>n</b> (90 RITH)	<b>82</b>	<b>22</b>	<b>60</b>	<b>73,2</b>

Diagramm 4 Kumulative manifeste Hypothyreoserate nach RITH

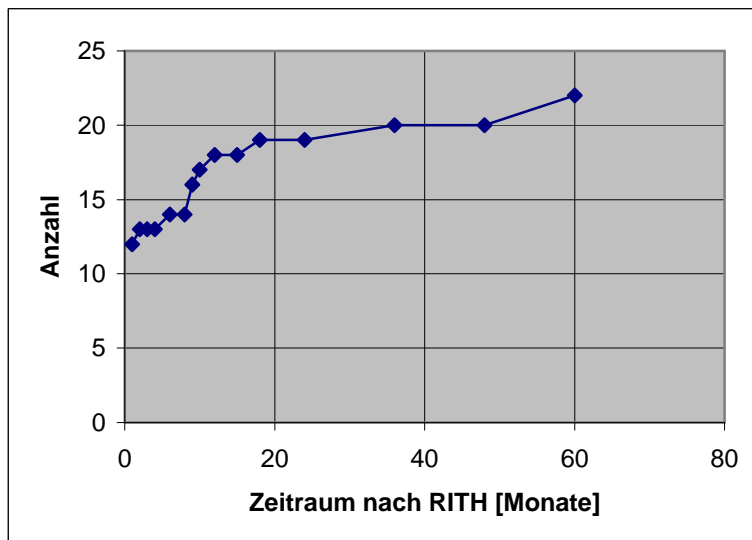
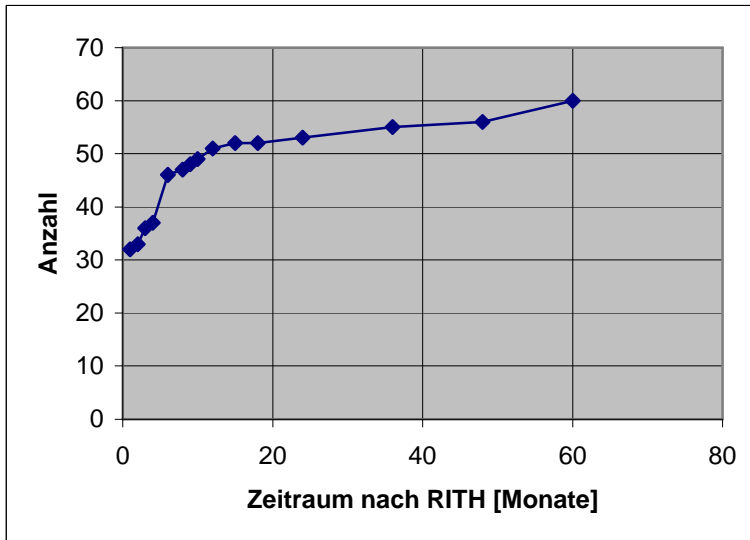
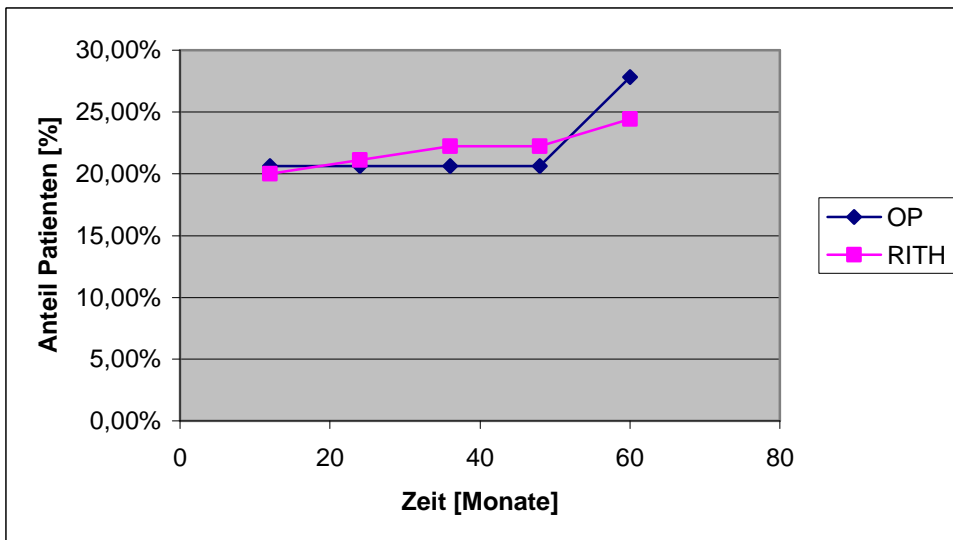


Diagramm 5 Kumulative subklinische Hypothyreoserate nach RITH



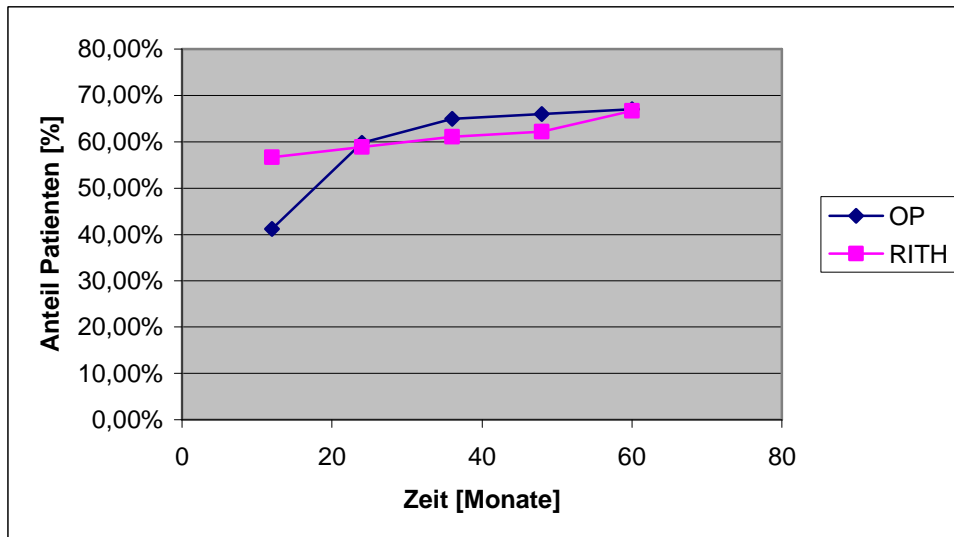
### 3.2.3 Vergleich der kumulativen Hypothyreoseraten

Diagramm 6 Vergleich der kumulativen manifesten Hypothyreoseraten



Nach fünf Jahren sind 27,8 % der operierten Patienten manifest hypothyreot und 24,4 % der radioiodtheraperten. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,6$ ).

Diagramm 7 Vergleich der kumulativen subklinischen Hypothyreoseraten



Nach fünf Jahren sind 67 % der operierten Patienten subklinisch hypothyreot und 66,7 % der radioiodtherapierten. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,96$ ).

### 3.3 Schilddrüsenfunktion nach OP in Abhängigkeit vom sonographisch ermittelten Restvolumens

Untersucht wurde die postoperative Schilddrüsenfunktion in Abhängigkeit vom Schilddrüsenrestvolumen bei 97 Patienten mit IMH und ausschließlich beidseits subtotaler Resektion (Tabelle 7).

Tabelle 7 Schilddrüsenvolumen und -funktion 12 Monate nach Operation

Schilddrüsen- volumen lt. Sonographie [ml]	Gesamt- zahl [n]	Schilddrüsenfunktion nach OP									
		hypothyreot mani.		subkl.		euthyreot		hyperthyreot mani.		subkl.	
		[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
2,5 - 4,0	<b>18</b>	<b>18</b>	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
4,1 - 5,0	<b>4</b>	<b>2</b>	50,0	<b>2</b>	50,0	-	-	-	-	-	-
5,1 - 7,0	<b>42</b>	-	-	<b>37</b>	88,1	<b>5</b>	11,9	-	-	-	-
7,1 - 9,0	<b>15</b>	-	-	<b>1</b>	6,7	<b>11</b>	73,3	<b>3</b>	20,0	-	-
9,1 - 12,0	<b>18</b>	-	-	-	-	<b>17</b>	94,4	<b>1</b>	5,6	-	-

mani.=manifest, subkl.=subklinisch

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich hatten von den 97 sonographierten Patienten bei einem Schilddrüsenrestvolumen kleiner/gleich 4,0 ml 100 % eine manifest hypothyreote Schilddrüsenfunktion. Bei einem Schilddrüsenrestvolumen zwischen 4,1 und 5,0 ml waren 50 % manifest bzw. subklinisch hypothyreot. Bei einem Rest größer 8,0 ml waren Hyperthyreosen zu verzeichnen (Tabelle 7).

Bei einem Schilddrüsenrestvolumen kleiner/ gleich 5 ml wird signifikant ( $p = 2,8 \cdot 10^{-5}$ ) eine hypothyreote Stoffwechsellage erreicht.



### 3.4 Komplikationen

Tabelle 8 Komplikationen unter OP (Erstoperation)

Operationsmethode	Gesamtzahl	Rekurrensparese		Hypokalzämie		Wundheilungsstörung	Σ
		permanent	temporär	permanent	temporär		
bds. subtotale Resektion	(97)	-	7	1	2	5	15

Nach beidseits subtotaler Resektion traten bei sieben Patienten eine temporäre Rekurrensparese, bei drei Patienten eine Hypokalzämie und bei fünf Patienten eine Wundheilungsstörung auf. Bezogen auf die zuletzt genannte Komplikation hatten vier Patienten als Vorerkrankung einen Diabetes mellitus. In keinem Fall wurde eine Nachblutung postoperativ beschrieben.

Die hypo- und hyperthyreote Stoffwechsellage wurden nicht als Komplikation angesehen.

Peri- oder posttherapeutische Stoffwechsellage im Sinne einer thyreotoxischen Krise waren innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht zu verzeichnen (Tabelle 8).

Über den Gesamtbeobachtungszeitraum von fünf Jahren traten unter RITH keine Komplikationen auf. Die hypo- bzw. hyperthyreote Stoffwechsellagen wurden nicht als Komplikation angesehen. Peri- oder posttherapeutische Stoffwechsellage im Sinne einer thyreotoxischen Krise waren innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht zu verzeichnen.

Tabelle 9 Vergleich der Komplikationsrate

Therapieform	keine Komplikationen [n]	Komplikationen [n]	$\Sigma$
OP	82	15	97
RITH	90	0	90
$\Sigma$	172	15	187

Bei den operierten Patienten traten mit einer Rate von 15,4 % signifikant ( $p = 10^{-4}$ ) mehr Komplikationen auf, als bei den radioiodtherapierten, deren Komplikationsrate bei 0 % lag (vgl. Tabelle 9).

### 3.5 Endokrine Orbitopathie

Bei 90 Patienten, die einer Schilddrüsenoperation zugeführt worden sind, wurde präoperativ eine endokrine Orbitopathie dokumentiert. Von 88 dieser Patienten konnte postoperativ der ophthalmologische Verlauf ausgewertet werden (Tabelle 10).

Ebenfalls konnte von 79 der 90 radioiodtherapierten Patienten der ophthalmologische Verlauf ausgewertet werden (Tabelle 11).

Tabelle 10 ophthalmologische Verlauf bei endokriner Orbitopathie nach Schilddrüsenoperation

präth. Grad	n	Postoperatives Schilddrüsen-restvolumen [ml]			posttherap. Status
		bis 5,0	5,1-9,9	10,0-12,0	
I	26	18	8	-	besser
	6	-	6	-	unverändert
II	29	13	14	2	besser
	25	5	20	-	unverändert
III	-	-	-	-	besser
	1	1	-	-	unverändert
IV	1	-	1	-	besser

Von den 88 nachuntersuchten Patienten zeigten insgesamt 56 Patienten (63 %) eine Regredienz der endokrinen Orbitopathie und 32 Patienten (36 %) einen unveränderten Befund. Besserungen ergaben sich hauptsächlich bei vorbestehendem Schweregrad I. Unter Berücksichtigung des Restvolumens ist nachzuweisen: 31 Patienten (84 %) mit regredienter Augensymptomatik und sechs Patienten (16 %) mit unverändertem Befund bei einem Restvolumen von kleiner/ gleich 5,0 ml bzw. 23 Patienten (47 %) mit regredienter Augensymptomatik und 26 Patienten (53 %) mit unverändertem Befund bei einem Restvolumen bis kleiner 10,0 ml.

Tabelle 11 ophthalmologischer Verlauf bei endokriner Orbitopathie nach RITH

präth. Grad	Anzahl	posttherap. Status
I	30	besser
	8	unverändert
II	6	besser
	16	unverändert
III	12	besser
	4	unverändert
IV	3	besser

Von den nachuntersuchten Patienten waren bei 51 Patienten (64 %) eine Verbesserung der Augenbefunde und bei 28 Patienten (35 %) ein Status idem nachzuweisen.

Zwischen beide Therapieformen ergeben sich keine signifikanten ( $p = 0,9$ ) Unterschiede hinsichtlich der Regredienz der endokrinen Orbitopathie.

## **4 DISKUSSION**

### **4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten**

Bei vorliegendem Patientengut lag das Lebensalter der operierten Patienten zwischen 25 und 58 Lebensjahre bzw. der radioiodtherapierten Patienten zwischen 24 und 59 Lebensjahre.

In Abhängigkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sollte das Lebensalter keine Kontraindikation für die jeweilige Therapie darstellen. Durch die Kommission für Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie wurde bereits 1987 die Altersgrenze bei Radioiodtherapie relativiert [31]. Reiners sieht ebenfalls ein Alter unter 40Lj. nicht als kontraindiziert für eine Radioiodtherapie an [34]. Schicha sieht für eine Operation bei hohem Lebensalter bzw. für eine Radioiodtherapie bei einem niedrigen Lebensalter keine Kontraindikationen [39]. In der Literatur findet man mitunter Altersangaben zwischen 11 bis 79 Jahre bezüglich einer Schilddrüsenoperation bei IMH [16]. Auch Emrich spricht sich für ein Ende der Altersbegrenzung aus [13].

### **4.2 Postoperative Schilddrüsenfunktion bei IMH**

Bei operativer Therapie immunogener Hyperthyreosen zeigte sich im zeitlichen Verlauf eine Dynamik der Schilddrüsenfunktion.

Die Patienten mit postoperativ manifester Hyperthyreose (drei Persistenzen, ein Rezidiv) wurden einer erneuten Operation zwölf Monate nach Erst-OP zugeführt. Über den folgenden Beobachtungszeitraum wurden die Patienten manifest hypothyreot (vgl. 17). Das Schilddrüsenrestvolumen nach Erst-OP betrug 7,1 bis 12,0 ml (vgl. 24). Unter Berücksichtigung der manifest hyperthyreoten Schilddrüsenfunktion und des Restvolumens ist eine abwartende Haltung nicht indiziert. Da pathogenetisch die Ursa-

che der immunogenen Hyperthyreose durch OP nicht beseitigt werden kann, erfordert eine persistente oder rezidivierende Hyperthyreose eine erneute invasive Therapie. Pickard sieht in der Immunthyreopathie eine chronische Krankheit mit langfristig persistierendem Hyperthyreoserisiko [31]. Ebenfalls meint Sauerbruch, dass durch Operation der Morbus Basedow nur gebessert werden kann (vgl. [38]).

Die sieben Patienten mit subklinischer Hyperthyreose vier bis sechs Wochen nach OP waren euthyreot nach insgesamt zwölf Monaten und nach fünf Jahren waren von diesen sieben Patienten fünf Patienten euthyreot und zwei Patienten subklinisch hypothyreot (vgl. 15). Unter Berücksichtigung der Pathogenese der IMH besteht potentiell ein manifestes Hyperthyreoserezidiv/-persistenzrisiko. So dass unter Kenntnis des Restvolumens engmaschige Verlaufskontrollen indiziert sind. Da in dem vorliegenden Patientengut eine mögliche Entwicklung zur manifesten Hyperthyreose nicht beobachtet wurde, ist eine sofortige und erneute invasive Therapie nicht indiziert und ein Zuwarten unter Labor- und Sonographiekontrolle durchaus möglich.

Drei Patienten mit Euthyreose vier bis sechs Wochen nach OP wurden nach insgesamt zwölf Monaten subklinisch hypothyreot. Drei Patienten mit euthyreoter Schilddrüsenfunktion zwölf Monate nach OP wurden über den weiteren Beobachtungszeitraum manifest hypothyreot. 23 Patienten mit Euthyreose zwölf Monate nach OP wurden über den weiteren Beobachtungszeitraum subklinisch hypothyreot. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich vorzugsweise eine hypothyreote Schilddrüsenfunktion. Hyperthyreosen bei postoperativer euthyreoter Schilddrüsenfunktion (vier bis sechs Wochen, zwölf Monate, fünf Jahre) waren nicht nachweisbar (vgl. 15). Bei relativ kleinem Restvolumen bzw. infolge entzündlicher postoperativer

Gewebereaktionen läßt sich diese Schilddrüsenfunktionsdynamik vermuten. Sodaß weitere Verlaufskontrollen indiziert sind, jedoch kein erneutes aggressives Vorgehen.

Fünf Patienten mit subklinischer Hypothyreose vier bis sechs Wochen nach OP waren nach zwölf Monaten manifest hypothyreot. Die anderen Patienten mit subklinischen oder manifesten Hypothyreosen verblieben in ihrer jeweiligen postoperativen Schilddrüsenfunktion über den weiteren Beobachtungszeitraum (vgl. 15). Eine hypothyreote Schilddrüsenfunktion und damit sichere Beseitigung des potentiellen Hyperthyreoserisikos war innerhalb von fünf Beobachtungsjahren bei 92 Patienten (94,8 %) von insgesamt 97 operierten Patienten zu verzeichnen. Das postoperative Restvolumen (kleiner/ gleich 5 ml) spielt dabei eine entscheidene Rolle. Eine dauerhafte Beseitigung des Hyperthyreoserisikos und eine gleichzeitige euthyreote Funktionslage sind kaum (fünf Patienten von 97=5,1 %) zu vereinen ([10], [50]). Bei einer guten Steuerbarkeit der Schilddrüsenhormonsubstitution ist eine Schilddrüsenunterfunktion eher zu akzeptieren. Eine erkannte Hypothyreose läßt sich einfach, kostengünstig und nebenswirkungsfei behandeln. Bei Littmann [23] und Wahl [51] wird bei immunogener Hyperthyreose bewußt eine Hypothyreose durch Operation angestrebt. Das operative Ziel bei der Behandlung der immunogenen Hyperthyreose besteht nach Goretzki [17] aus pathophysiologischen Gründen in einer Verhütung einer rezidivierenden oder permanenten Hyperthyreose. Leisner [22] spricht sich bei immunogener Hyperthyreose aufgrund der hohen Rezidivquote nach thyreostatischer Therapie für die Inkaufnahme einer Hypothyreose aus. Ebenso sieht Schicha (vgl. [39]) das Hauptziel einer invasiven Behandlung der Hyperthyreose in der permanenten Beseitigung der Hyperthyreose, ein Verfehlen des Nebenziels, nämlich das Erreichen der Euthyreose, wird nicht mehr als unbedingt zu

vermeidende Komplikation angesehen. Auch Gernsberger sieht zwecks Rezivfreiheit die (fast) totale Thyreoidektomie als eine Operation der Wahl. Als Endpunkt sei die Hypothyreose und nicht die Euthyreose anzustreben [16]. Nach Vosberg [48] sollte bei behandelter Immunhyperthyreose Kontrollen nach eins, zwei, drei, sechs und zwölf Monaten und danach jährlich erfolgen. Für eine lebenslange Nachsorge – auch bei euthyreoter Stoffwechsellage - spricht sich ebenfalls Debrand-Passard (vgl. [7]) aus, um Späthythyreosen nicht zu übersehen.

Nach Literaturangaben [9] wird die Hyperthyreose durch ablatives Konzept in über 90 % und bei funktionsoptimiertem Konzept in ca. 80 % beseitigt. In der Literatur findet man Angaben hinsichtlich der Hyperthyreosebeseitigung von 90 % [13]. Gernsberger teilt mit, daß die Schilddrüsenfunktion im Langzeitverlauf nach OP variieren kann und so eine adäquate Substitutionstherapie erschweren kann [16].

#### **4.3 Postoperative kumulative Hypothyreoserate**

Über den Beobachtungszeitraum nahm die Hypothyreoserate zu. Regelmäßige Laborkontrollen zwecks Schilddrüsen substitutionstherapie sind erforderlich. Bei der subklinischen Hypothyreose sollte wegen der allgemein zu erwartenden Progredienz zur manifesten Hypothyreose bis zum Erreichen normaler TSH-Spiegel eine Schilddrüsenhormon substitutionstherapie erfolgen. Wenzel (vgl. [53]) spricht sich ebenfalls bei subklinischer Hypothyreose für eine Substitutionsmedikation in einer Anfangsdosis mit 50µg L-Thyroxin/d aus, die Einstellung muß individuell erfolgen. Ggf. ist eine Dosiskorrektur im weiteren Verlauf unter Laborkontrolle notwendig.



Bei Goretzki [17] wird die postoperative Hypothyreose als so erheblich angenommen, daß bereits am fünften postoperativen Tag routinemäßig mit einer L-Thyroxingabe von 75 µg/d begonnen wird. Eine Dosiskorrektur zwischen 75 – 150 µg/d erfolgt nach zwei bis vier Wochen durch den nachbehandelnden Endokrinologen. Der posttherapeutische Verlauf und die Größe des Schilddrüsenrestes entscheiden über die Notwendigkeit einer Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie.

Nach Literaturangaben [9] beträgt die Hypothyreoserate bei IMH durch ablatives Konzept über 90 % und bei funktionsoptimiertem Konzept ca. 50 %. Eine Zunahme der Hypothyreoserate beschreibt Emrich, bei welchem >70 % manifest hypothyreot werden. Eine lebenslange Nachbetreuung ist um so wichtiger, da bei einer unzureichend substituierte Hypothyreose besonders im höheren Lebensalter diese als Altersfolge fehlgedeutet werden kann (vgl. [13]). Die Hypothyreose durch OP oder RITH ist somit Therapieziel bei IMH.

#### **4.4 Schilddrüsenfunktion und Schilddrüsenrestvolumen**

Eine sichere Beseitigung der Hyperthyreose bei vorliegendem Patientengut und IMH ist bei einem Schilddrüsenrestvolumen bis 5,0 ml gegeben. Ab einem Restvolumen ab 7,1 ml besteht mitunter weiterhin eine hyperthyreote Schilddrüsenfunktion (vgl. 24).

Nach Goretzki muß bei der IMH aufgrund pathophysiologischer Gegebenheiten relativ radikal reseziert werden, d.h. es ist ein Schilddrüsenrest kleiner 4,0 ml anzustreben, um ein Hyperthyreoserezidiv sicher verhindern zu können [17]. Hypothyreosen stellen keine Komplikation dar, sondern sind medikamentös durch L-Thyroxin gut zu beeinflussen. Nach Gemesenjäger findet sich bei einem Schilddrüsenrestvolumen <3 g ein rezidivfreies

Überleben nach zehn Jahren von 100 %. Bei größer verbliebenem Rest nehmen die Hyperthyreoserezidive zu [16].

#### **4.5 Schilddrüsenfunktion und Operationsmethode**

Am vorliegenden Patientengut erfolgte bei IMH ausschließlich die beidseits subtotale Resektion. Nach Goretzki und Mitarbeitern [17] wird bei der immunogenen Hyperthyreose prinzipiell die subtotale Schilddrüsenresektion mit einem kleinen Rest von unter 4 ml angestrebt. Mit größer werdendem Schilddrüsenrest nimmt die Rate an Hyperthyreosen zu, die der Hypothyreosen ab. In Arbeiten anderer Autoren ([32], [20], [24], [36]) wird bei Hyperthyreose bei M. Basedow eine totale Resektion einseitig und eine subtotale Resektion auf der Gegenseite der beidseitigen subtotalen Resektion vorgezogen. Die Operationstechnik anderer Autoren sieht eine Hemithyreoidektomie kombiniert mit einer kontralateral subtotalen Resektion vor, bei welcher also nur unilateral ein Schilddrüsenrest verbleibt ([18], [46], [14]).

#### **4.6 Komplikationen nach Operation**

Nach OP traten an Komplikationen am häufigsten die passagere Rekurrensparese auf, gefolgt von Wundheilungsstörungen, passagerer und permanenter Hypocalcämien. In vier von sieben Fällen lag bei der Wundheilungsstörung als Vorerkrankung ein Diabetes mellitus vor.

In Arbeiten verschiedener Autoren werden gleichfalls o.g. Komplikationen beschrieben [17], [23], [25], [49]. In einer Arbeit von Wagner [49] wird eine Erhöhung der permanenten Rekurrensparese-Rate und Hypoparathyreoidismus-Rate nach Rezidiveingriffen an der Schilddrüse beschrieben. Wagner spricht sich dabei für eine radikale Resektion beim Ersteingriff

aus, um die Rezidivbildung zu verringern und die erhöhte Morbidität bei Rezidiveingriffen zu senken.

#### **4.7 Schilddrüsenfunktion nach RITH bei IMH**

Bei IMH ist insgesamt eine Dynamik der Schilddrüsenfunktion nach RITH zu verzeichnen. Die früh posttherapeutischen Hypothyreosen blieben hypothyreot. Die früh posttherapeutischen Hyperthyreosen wurden euthyreot und im weiteren Verlauf hypothyreot. Die früh posttherapeutischen Euthyreosen blieben über den Gesamtbeobachtungszeitraum euthyreot oder wurden hypothyreot (vgl. 15). Insgesamt stellt die RITH eine effektive Therapieoption bei IMH dar. 82 Patienten (91,1 %) von insgesamt 90 radioiodtherapierten Patienten wurden hypothyreot und damit die hyperthyreote Schilddrüsenfunktion sicher beseitigt. Angesichts der Entwicklung der Schilddrüsenfunktion ist eine sofortige erneute RITH bei früh posttherapeutischen Hyperthyreosen nicht notwendig. Eine regelmäßige Kontrolluntersuchung erscheint dagegen sinnvoll.

Bei Becker [3] wurden Späthypothyreosen nach Radioiodtherapie bei immunogener Hyperthyreose kaum beobachtet.

Sabri beschreibt ebenfalls einen stabilen Langzeitverlauf. Erwähnt jedoch kritisch, daß drei Monate nach RITH kein sicheres Festlegen des Therapieerfolges möglich ist [37].

Eine kausale Behandlung der immunogenen Hyperthyreose gibt es nicht und da die IMH ausgesprochen rezidivfreudig ist, sollte die definitive Behandlung eine Beseitigung der Überfunktion anstreben und nicht notwendigerweise die Euthyreose zum Ziel haben, zumal die Behandlung der posttherapeutischen Hypothyreose durch Substitution mit Schilddrü-

senhormon problemlos ist (vgl. [28]). Mit zunehmender Herddosis (60-80 Gy, 100-120 Gy, 150 Gy) nehmen die Erfolgs- und die Hypothyreoserate zu [28].

#### **4.8 Kumulative Hypothyreoserate nach RITH**

Über den Beobachtungszeitraum nahm die Hypothyreoserate zu. Joseph [19] beschreibt in seiner Arbeit, daß das Hypothyreoserisiko bei funktioneller Autonomie im Gegensatz zur immunogenen Hyperthyreose nach Radioiodtherapie sehr gering ist.

Regelmäßige Laborkontrollen zwecks Schilddrüsen substitutionstherapie und evtl. Dosiskorrektur sind erforderlich.

#### **4.9 Hyperthyreosen**

In der Literatur sind Hyperthyreosepersistenzen erwähnt, welche durch zusätzliche RITH erfolgreich behandelt wurden [6]. Hyperthyreoserezidive treten mitunter einen Monat bis acht Jahre postoperativ auf. Genssenjäger beschreibt Hyperthyreoserezidive bei Schilddrüsenresten ab 3 g [16]. Langhammer spricht sich für die Notwendigkeit wöchentlicher Laborkontrollen aus, um mögliche Rezidive rechtzeitig zu erkennen ([21]).

#### **4.10 Komplikationen unter RITH**

Um Komplikationen durch RITH aufzudecken, war die Nachbeobachtungszeit zu gering (vgl. 25). In der Literatur findet man hierzu ein Nebenwirkungsrisiko 4. Ordnung für Mamma- und Schilddrüsenkarzinome sowie für Leucämie und ein Nebenwirkungsrisiko 5. Ordnung für genetische Veränderungen ([4], [34]).

#### **4.11 Endokrine Orbitopathie**

Schneider beschreibt eine Besserung der endokrinen Orbitopathie nach RITH [43]. Bartalena und Mitarbeiter [2] berichten über eine Verschlechterung der Augensymptome nach RITH. Goretzki [17] beschreibt nach OP eine Besserung der endokrinen Orbitopathie bei 2/3 des Patientenguts und eine Verschlechterung bei einem nur kleinen Prozentsatz. Wahl und Mitarbeiter bestätigen mit ihrer Arbeit eine Besserung der Augensymptome bei 2/3 und eine Stabilität bei annähernd 1/3 der operativ behandelten Patienten [50]. Dralle hält eine Korrelation zwischen dem Belassen größerer Schilddrüsenreste nach OP und der Verschlechterung der endokrinen Orbitopathie für wahrscheinlich [10]. Sridama und Mitarbeiter beschreiben eine gleichgradige Verbesserung der Augensymptome bei 12-14 % der Patienten nach medikamentöser, operativer und nuklearmedizinischer Behandlung [44]. Ebenfalls fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines Neuauftretens bzw. einer Progredienz der Augensymptome nach medikamentöser, operativer und nuklearmedizinischer Behandlung. „Die Progredienz der Augensymptome wurde bei der Mehrzahl der Patienten während einer euthyreoten Phase beobachtet, so daß auch diese Beobachtung gegen den Einfluß der Schilddrüsenüberfunktion selbst auf die Augensymptome spricht...“. Zwischen beide Therapieformen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Regredienz der endokrinen Orbitopathie.

## **5 ZUSAMMENFASSUNG**

Hinsichtlich des Therapieerfolges ergeben sich bei Operation und Radioiodtherapie auch nach fünf Jahren keine signifikanten Unterschiede. Bei der Immunthyreopathie sollte aufgrund pathophysiologischer Gegebenheiten relativ radikal reseziert werden, d.h. es ist ein Schilddrüsenrest kleiner 5,0 ml anzustreben, um ein Hyperthyreoserezidiv sicher verhindern zu können. Bei einem Schilddrüsenrestvolumen kleiner/ gleich 5 ml wird signifikant eine hypothyreote Stoffwechsellage erreicht. Hinsichtlich der kumulativen Hypothyreoserate bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Operation und Radioiodtherapie. Die Hypothyreose nach Operation oder Radioiodtherapie ist im Fall der immunogenen Hyperthyreose weder ein Mißerfolg noch eine Komplikation, sondern aus pathophysiologischen Gründen ein Ausdruck der sicheren Beseitigung einer hyperthyreoten Stoffwechsellage. Durch die Substitutionstherapie mittels L-Thyroxin ist eine posttherapeutische Hypothyreose gut auszugleichen. Bei den operierten Patienten traten signifikant mehr Komplikationen auf als bei den radioiodtherapierten Patienten.

Die Operation und Radioiodtherapie beseitigen zuverlässig und langfristig die hyperthyreote Stoffwechsellage. Es gilt für den einzelnen Patienten das jeweilige Therapieverfahren in Abhängigkeit der Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen auszuwählen. Ein dauerhaftes Staging und ggf. Therapieanpassung nach erfolgter Behandlung sind zwingend erforderlich, um eine evtl. hypothyreote Schilddrüsenfunktion oder mögliche hyperthyreote Rezidive/ Persistenzen rechtzeitig erkennen zu können.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Als, C. u.a.: Zur Wahl der Therapie bei der unifokalen funktionellen Autonomie der Schilddrüse mit Hyperthyreose. Schweiz. Med. Wochenschrift 127 (1997):891-898.
- [2] Bartalena, L., C. Marcocci, F. Bogazzi, M. Panicucci, A. Lepri, A. Pinchera: Use of corticosteroids to prevent progression of graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. N. Engl. Journ. Med. 321 (1989): 1349-1352. In: Pickardt, C. R.: Beeinflussung der endokrinen Orbitopathie durch Radiojodtherapie?. Akt. Endokr. Stoffw. 13 Sonderheft (1992): 80-81.
- [3] Becker, W.: Therapie der Schilddrüsenautonomie. Klin. Wochenschr. 68 (1990): 640-646.
- [4] Becker, W., W. Börner, Chr. Reiners, H.D. Roedler: Die Radiojodtherapie der Immunhyperthyreose in Abhängigkeit vom Lebensalter. Dtsch. med. Wschr. 113 (1988): 954. In: Leisner, B.: Radiojodtherapie hyperthyreoter Zustände. Dtsch. med. Wschr. 116 (1991): 423-425.
- [5] Clerici, Th., R. Oettli, J. Lange: Chirurgische und nuklearmedizinische Behandlung der Hyperthyreose. Schweiz Med. Wochenschr. 125 (1995): 1546-1551.
- [6] Crivellaro, C., R. Oberhofer, K. Leimgruber, H. Amor: Morbus Basedow: Klinik und Behandlungsergebnisse. Acta Medica Austriaca 2 (2001): 47-51.

- [7] Debrand-Passard, A., G. Barzen, W. Richter, K.-W. Wenzel, R. Felix: Therapieergebnisse der Radiojodtherapie hyperthyreoter Schilddrüsenerkrankungen. *Medizinische Klinik* 89 (1994): 319-323.
- [8] Dietlein, M., H. Schicha: Wann ist die Radioiodtherapie sinnvoll?. *MMW-Fortschr. Med.* 17 (2003): 47-49 (Jahrgang 145).
- [9] Dietlein, M., J. Dressler, K. Joseph, B. Leisner, E. Moser, Chr. Reiners, H. Schicha, P. Schneider, O. Schober: Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenrekrankungen. *Nuklearmedizin* 38 (1999):219-220.
- [10] Dralle, H.: Chirurgische Aspekte der Hyperthyreosebehandlung. *Akt. Endokr. Stoffw.* 10 (1989) 133-135.
- [11] Dunkelmann, S., D. Endlichter, A. Prillwitz, F. Rudolph, P. Groth, C. Schümichen: Ergebnisse der TcTUs-optimierten Radiojodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie. *Nuklearmedizin* 38 (1999): 131-139.
- [12] Dunkelmann, S., V. Neumann, U. Staub, P. Groth, H. Künstner, C. Schümichen: Ergebnisse einer risikoadaptierten und funktionsorientierten Radioiodtherapie bei Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 6 (2005): 238-242.
- [13] Emrich, D.: Muß die hohe Hypothyreoserate nach Radiojodtherapie einer immunogenen Hyperthyreose in Kauf genommen werden?. *Nuklearmedizin* 36 (1997) :5.
- [14] Finze, G.F.: Use of TBlab determination to predict the remission or relapse after long-term ATD-therapy. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an



- international survey. Acta Endocrin. 185 (1987) (Suppl.): 32. In: Dralle, H. 1: Chirurgische Aspekte der Hyperthyreosebehandlung. Akt. Endokr. Stoffw. 10 (1989) 133-135.
- [15] Gemenjäger, E.: Autonomie - chirurgische Verfahrenswahl und funktionelle Resultate bei multinodöser Struma. Chirurgische Endokrinologie. Thieme Verlag Stuttgart-New York 1983: 47-56. In: Dralle, H. 1: Chirurgische Aspekte der Hyperthyreosebehandlung. Akt. Endokr. Stoffw. 10 (1989) 133-135.
- [16] Gemenjäger, E., Ph. Valko, I. Schweizer: Morbus Basedow. Praxis 81 (2002):206-215.
- [17] Goretzki, P.E., A. Frilling, M. Grussendorf, A.F. Horster, H.D. Röher: Operative Therapie der immunogenen und nicht-immunogenen Hyperthyreose - eigene Ergebnisse bei Standardverfahren. Akt. Endokr. Stoffw. 13 (1992) Sonderheft: 43-46.
- [18] Hedley, A.D., W. Michie, T. Duncan, G. Hems, J. Crooks: the effect of remnant size on the outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis. Br. J. Surg. 59 (1972): 559. In: Dralle, H.: Chirurgische Aspekte der Hyperthyreosebehandlung. Akt. Endokr. Stoffw. 10 (1989) 133-135.
- [19] Joseph, K.: Thyreoidale Autonomie; Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Therapiewoche 36 (1986):1711-1723.
- [20] Kasuga, Y., A. Sugeno, S. Kobayashi, G. Kaneko, H. Masuda, M. Fujimori: Clinical evaluation of the response to surgical treatment of Graves' disease. Surg. Gynecol. Obstet. (1990) 170: 327-330. In: Wagner, H.E., Ch.A. Seiler: Indikationen und Resultate der Rezidi-

veingriffe an der Schilddrüse. Schweiz med. Wochenschr.1994 124  
Nr. 27/28: 1222-1226.

- [21] Langhammer, R., Chr. Laubenbacher, Chr. Hirsch, Chr. Klingele, J. L. Spyra, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger: Die Radiojodtherapie der funktionellen Schilddrüsenautonomie. Medizinische Klinik. 94 (1999):415-424 (Nr. 8).
- [22] Leisner,B.: Radiojodtherapie hyperthyreoter Zustände. Dtsch. med. Wochenschr. 116 (1991): 423-425.
- [23] Littmann, K., U. Krause, Th. Olbricht, G. Benker, F.W. Eigler: Subtotale Schilddrüsenresektion bei immunogener Hyperthyreose: Ergebnisse eines 9-Jahreszeitraumes. Langenbecks Arch. Chir. Suppl. II (Kongreßbericht 1990): 957-959.
- [24] Menegaux, F., T. Ruprecht, J.G. Chigot: The surgical treatment of Graves'disease. Surg. Gynecol. Obstet (1993) 176: 277-282. In: Wagner, H.E., Ch.A. Seiler: Indikationen und Resultate der Rezidiveingriffe an der Schilddrüse. Schweiz med. Wochenschr.1994 124 Nr. 27/28: 1222-1226.
- [25] Meng, W.: Schilddrüsenerkrankungen. Gustav Fischer Verlag Jena (1992).
- [26] Meng, W.: Die Krankheiten der Schilddrüse. Urban und Fischer (1999).
- [27] Meng, W.: Therapie der Hyperthyreosen. Z. gesamte inn. Med. 43 (1988) Heft 6: 144-148.

- [28] Moser, E.: Radiojodtherapie bei Morbus Basedow – Gibt es einen therapeutischen Standard?. Zentralblatt für Chirurgie 122 (1997): 227-230.
- [29] Oexle, C., M. Reinhardt, E. Moser: Erste Ergebnisse der Radioiodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie der Schilddrüse unter Verwendung eines TcTU<sub>s</sub>-adaptierten Dosiskonzepts. Nuklearmedizin 37 (1998): 192-196.
- [30] Pfannenstiel, P., L.-A. Hotze, B. Saller: Schilddrüsenerkrankungen Diagnose und Therapie. Hrsg. von Henning Berlin. 3. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage – Berlin. Berliner Medizinische Verlaganstalt GmbH (1997).
- [31] Pickardt, C.R.: Therapiestrategien bei immunogener Hyperthyreose und endokriner Ophthalmopathie. Internist 29 (1988): 555-558.
- [32] Pickardt, C.R., P.C. Scriba: Was erwartet der Internist vom Chirurgen bei der Operation gutartiger Schilddrüsenerkrankungen?. Chirurg (1991) 62: 157-161. In: Wagner, H.E., Ch.A. Seiler: Indikationen und Resultate der Rezidiveingriffe an der Schilddrüse. Schweiz med. Wochenschr. 1994 124 Nr. 27/28: 1222-1226. sowie In: Wahl 1, R.A., K.Greuling, R. Dyck, P. Pfannenstiel: Operative Therapie der immunogenen Hyperthyreose. Akt. Endokr. Stoffw. 13 (1992) Sonderheft: 47-52.
- [33] Reiners, Chr.: Die Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie. Indikationen, Ergebnisse, Risiken. Acta. med. austr. 17 (1990): 66. In: Leisner, B.: Radiojodtherapie hyperthyreoter Zustände. Dtsch. mes. Wochenschr. 116 (1991): 423-425 sowie In: Schicha 1, H.: Radiojodtherapie-neuester Stand: Nichtimmunogene Hyperthyreose. Akt. Endokr. stoffw. 13 (1992) Sonderheft: 71-79.

- [34] Reiners, Chr.: Radiojodtherapie der immunogenen Hyperthyreose: neuester Stand. Akt. Endokr. Stoffw. 13 (1992) Sonderheft: 62-68.
- [35] Reinholz, Ulrike: Einfluss exogener Iodzufuhr auf die Pharmakokinetik radioaktiven Iods bei der Radioiodtherapie der Immunhyperthyreose (Morbus Basedow). Dissertation, Universität Köln, 2005.
- [36] Röher, H.D., F.A. Horster, A. Frilling, P.E. Goretzki: Morphologie und funktionsgerechte Chirurgie verschiedener Hyperthyreoseformen. Chirurg (1991) 62:176-181. In: Wagner, H.E., Ch.A. Seiler: Indikationen und Resultate der Rezidiveingriffe an der Schilddrüse. Schweiz med. Wochenschr. 1994 124 Nr. 27/28: 1222-1226.
- [37] Sabri, O., G. Schulz, M. Zimny, M. Schreckenberger, D. Zimny, G. Wagenknecht, H.J. Kaiser, B.M. Dohmen, R. Bares, U. Büll: Bestimmung von Einflußgrößen für den Therapieerfolg der Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow. Nuklearmedizin 37 (1998) 83-89.
- [38] Sauerbruch, F.: Der Morbus Basedow. Langenbecks Archiv Klin. Chir. 167 (1931) :333-357. In: Wahl, A.: Operative Therapie der nicht-immunogenen Hyperthyreose. Krankenhausarzt 61 (1988):392-396.
- [39] Schicha, H.: Therapeutische Strategien-nuklearmedizinische Aspekte. Internist 29 (1988):577-579.
- [40] Schicha, H.: Radioiodtherapie. MMW-Fortschr. Med. 42 (2003):71-72 (145.Jg.).

- [41] Schicha, H.: Behandlung mit Radiojod bei immunogener Hyperthyreose. In Pickardt, C.R., P. Pfannenstiel, B. Weinheimer (Hrsg.): Schilddrüse 1987. Thieme, Stuttgart New York (1989): 76. In: Leisner, B.: Radiojodtherapie hyperthyreoter Zustände. Dtsch. med. Wochenschr. 116 (1991): 423-425. sowie In: Pickardt, C.R.: Therapiestrategien bei immunogener Hyperthyreose und endokriner Ophthalmopathie. Internist 29 (1988): 555-558.
- [42] Schicha, H., M. Dietlein: Morbus Basedow und Autonomie – Radioiodtherapie. Nuklearmedizin 2 (2002): 63-70.
- [43] Schneider, C.: Radiojodbehandlung von Schilddrüsenerkrankungen (1979). In: Emrich, D. (ed). Nuklearmedizin, Funktionsdiagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart. In: Schicha 2, H.: Therapeutische Strategien-nuklearmedizinische Aspekte. Internist 29 (1988):577-579.
- [44] Sridama, V., L. J. De Groot: Treatment of graves' disease and the course of ophthalmopathy. Am. J. Med. 87 (1989): 70-73. In: Pickardt, C. R.: Beeinflussung der endokrinen Orbitopathie durch Radiojodtherapie?. Akt. Endokr. Stoffw. 13 Sonderheft (1992): 80-81. sowie In: Wahl 1, R.A., K.Greuling, R. Dyck, P. Pfannenstiel: Operative Therapie der immunogenen Hyperthyreose. Akt. Endokr. Stoffw. 13 (1992) Sonderheft:47-52.
- [45] Studer, H., H.J. Peter, H. Gerber: Natural heterogeneity of thyroid cells: The basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. Endocrin. Rev. 10 (1989):125-135. In: Wagner, H.E., Ch.A. Seiler: Indikationen und Resultate der Rezidiveingriffe an der Schilddrüse. Schweiz med. Wochenschr. 1994 124 Nr. 27/28: 1222-1226.

- [46] Thjodleifsson, B., A.D. Hedley, D. Donald, M.I. Chester, M. Kjeld, J. Swansons Beck, J. Crooks, W. Michie, R. Hall: Outcome of subtotal thyroidectomy for Iceland und Northeast Scotland. Clin. Endocrinol. 7 (1977): 367. In: Dralle, H. 1: Chirurgische Aspekte der Hyperthyreosebehandlung. Akt. Endokr. Stoffw. 10 (1989): 133-135.
- [47] Vogt, H., H. Wengenmair, J. Kopp, R. Dorn, I. Otto, J. Sciuk: Radioiodtherapie bei kombinierter Schilddrüsenautonomie: Ergebnisse nach Korrektur für disseminierte Anteile. Nuklearmedizin 3 (2006): 101-104.
- [48] Vosberg, H., H. Wagner: Schilddrüsenkrankheiten - Diagnostik und Therapie. Thieme Verlag Stuttgart-New York (1991): 68-94.
- [49] Wagner, H.E., Ch.A. Seiler: Indikationen und Resultate der Rezidiveingriffe an der Schilddrüse. Schweiz med. Wochenschr. 1994 124 Nr. 27/28: 1222-1226.
- [50] Wahl, R.A., K. Greuling, R. Dyck, P. Pfannenstiel: Operative Therapie der immunogenen Hyperthyreose. Akt. Endokr. Stoffw. 13 (1992) Sonderheft: 47-52.
- [51] Wahl, A.: Operative Therapie der nicht-immunogenen Hyperthyreose. Krankenhausarzt 61 (1988): 392-396.
- [52] Weigand, A., B. Hinzpeter, H. Schicha: Verschlechterungen einer endokrinen Orbitopathie nach Radioiodtherapie bei M. Basedow?. Nuklearmedizin 37 (1998): 234-238.
- [53] Wenzel, K.-W.: Therapie der Hypothyreose. Internist 29 (1988): 559-563.

- [54] Wille, T.; B. Müller, D. Noth, U. Bürgi, P. Diem: Langzeitverlauf nach thyreostatischer Therapie bei Basedow-Hyperthyreose. Praxis, 95 (2006) 29-30, S 1121 - 1127.

## **7 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, daß ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe oder daß eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

30.08.2009

Datum

Unterschrift



## 8 LEBENSLAUF

**Name:** Pekrul, geb. Reich

**Vorname:** Anja

**geb. am:** 14.09.1969

**geb. in:** Rostock

**Staatsangehörigkeit:** deutsch

**Familienstand:** verheiratet

**Schulbildung:** 1976 - 1986 in Schwerin; Abschluß 10.Klasse an der Polytechnischen Oberschule,  
Prädikat: sehr gut

1986 - 1988 in Schwerin; Abitur am J.-W.-v.-Goethe-Gymnasium,  
Prädikat: sehr gut

**Berufsausbildung:** 1988 - 1990 med.-techn.-Laborkraft in Schwerin, Fernstudium mit Ausbildungsabschluß zur Krankenschwester,  
Prädikat: ausgezeichnet

**Hochschulstudium:** 1990 - 1996 Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald,  
Prädikat: sehr gut

**Berufliche Tätigkeit:** 01.10.1996 bis 31.03.1998 Ärztin im Praktikum am Klinikum Schwerin

01.06.1998 bis 30.11.1998 Ärztin in Weiterbildung in der Klinik für Innere Medizin am Klinikum Schwerin

12/98 bis 05/99 Hospitationsvertrag mit dem Klinikum Schwerin in der Klinik für Innere Medizin I / Intensivstation C2

15.04.1999 bis 30.04.2001 Assistenzärztin in der internistischen Gemeinschaftspraxis Drs. Hoffmann

01.05.2001 bis 31.12.2003 Klinik Leezen als Stationsärztin/ AiW

01.01.2004 bis 31.12.2005 Helios-Kliniken Schwerin/ Innere Abteilung als AiW;  
Zusatzbezeichnung Sportmedizin (01/2005),  
FÄ für Innere Medizin seit 14.09.2005

seit 01.06.2006 Helios-Klinik Leezen als Fachärztin für Innere Medizin

## **9 DANKSAGUNG**

Zu großem Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof. Dr. med. W. Meng (+) für das Überlassen des Dissertationsthemas und die umfassende Beratung und Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Promotionsarbeit.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinem Ehemann Sören Pekrul und meinen Kindern Cedric, Tjark und Neeltje aussprechen.

Mein besonderer und ausdrücklicher Dank gilt Herrn Dr. med. H. Wallaschofski für seine fachliche Beratung, konstruktive Kritik bei Abfassung der Arbeit und permanenten Ermutigung.