

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Gerhard Kirsch)  
der Medizinischen Fakultät der Ernst – Moritz – Arndt – Universität Greifswald

## **Kurzzeit – Schilddrüsenhormonveränderungen während der Radiojodtherapie**

Inaugural – Dissertation  
zur

Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der  
Medizinischen Fakultät  
der

Ernst – Moritz – Arndt – Universität  
Greifswald  
2010

vorgelegt von:  
Christian Wisotzki  
geboren am: 06.08.1980  
in: Brandenburg an der Havel

---

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kirsch

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Carl Schümichen

Ort, Raum: Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A  
Friedrich Loeffler- Straße 23 a, 17475 Greifswald

Tag der Disputation: 03.03.2011

---

meinen Eltern

---

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen	6
<b>1. Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1 Fragestellung	12
<b>2. Grundlagen</b>	<b>12</b>
2.1 Die Hyperthyreose	13
2.1.1 Morbus Basedow	15
2.1.2 Funktionelle Autonomie	16
2.2 Die Radiojodtherapie	18
<b>3. Methodik und Patienten</b>	<b>22</b>
3.1 Methodik	22
3.2 Patienten	23
3.2.1 Gruppenbildung / Gruppenzusammensetzung	23
3.2.2 Indikation zur Radiojodtherapie	24
3.3 Schilddrüsenparameter und Funktionslage	26
3.4 Statistik	26
<b>4. Resultate</b>	<b>28</b>
4.1 Geschlecht und Alter	28
4.2 Schilddrüsenerkrankung und Alter	28
4.3 Schilddrüsenvolumen und Dosis	29
4.4 Konzentrationsverläufe der Schilddrüsenparameter aller Patienten	29
4.4.1 Konzentrationsveränderung der Schilddrüsenparameter aller Patienten	31
4.5 Konzentrationsverläufe der Schilddrüsenparameter in Gruppe 1 bis 6	32
4.5.1 fT4 – Konzentrationsverlauf und Änderung in Gruppe 1 bis 6	32
4.5.2 T3 – Konzentrationsverlauf und Änderung in Gruppe 1 bis 6	36

---

4.5.3	TSH – Konzentrationsverlauf und Änderung in Gruppe 1 bis 6	39
4.5.4	Tg – Konzentrationsverlauf und Änderung in Gruppe 1 bis 6	42
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>44</b>
5.1	Literaturvergleich	44
5.2	Klinische Relevanz der Kurzzeit – Hormonveränderungen während der Radiojodtherapie	59
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>70</b>
<b>10.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>71</b>

---

## Abkürzungen:

3M	Abschlussuntersuchung <b>3 Monate</b> nach RJT
0d	Therapiebeginn (Baseline)
4d	<b>4. Tag</b> nach Radiojodapplikation
ATD	<b>Antithyroid Drug</b>
CI	<b>Konfidenzintervall</b>
Diff	<b>Differenz</b>
E	<b>Entlassung</b>
FA	<b>Funktionelle Autonomie</b>
fT3	<b>freies Trijodthyronin</b>
fT4	<b>freies Thyroxin</b>
HVL	<b>Hypophysenvorderlappen</b>
HWZ	<b>Halbwertszeit</b>
JU	<b>Jod Uptake</b>
IHT	<b>latente Hyperthyreose</b>
MFA	<b>multifokale Autonomie</b>
MB	<b>Morbus Basedow</b>
mHT	<b>manifeste Hyperthyreose</b>
MMI	<b>Mercaptoimidazol</b>
MW	<b>Mittelwert</b>
n	Anzahl
off -4W	Thyreostase – Pause 4 Wochen vor RJT
off -1W	Thyreostase – Pause 1 Wochen vor RJT
off -3d	Thyreostase – Pause 3 Tage vor RJT
off/on	Thyreostase – Pause 3 Tage vor RJT, 3 Tage nach Radiojodapplikation erneute Thyreostase
on	keine Thyreostase – Pause
on T4	RJT unter Thyroxin - Medikation
PTU	<b>Propylthiouracil</b>
RJT	<b>Radiojodtherapie</b>
SD	Standardabweichung

---

SF	<b>Standardfehler</b>
STA	<b>solitäres toxisches Adenom</b>
T3	<b>Trijodthyronin</b>
T4	<b>Thyroxin</b>
TcTU	<sup>99m</sup> <b>Tc</b> <b>Pertechnetat - Uptake</b>
Tg	<b>Thyreoglobulin</b>
Tg – AK	<b>Thyreoglobulin – Antikörper</b>
TSH	<b>Thyroidea stimulierendes Hormon</b>
TPO	<b>Thyreoidale Peroxidase</b>
TPO – AK	<b>Thyreoidale Peroxidase Antikörper</b>
TRAK	<b>TSH-Rezeptor Antikörper</b>
TRH	<b>Thyreotropin – Releasing Hormon</b>
UFA	<b>unifokale Autonomie</b>
VU	<b>Voruntersuchung (4 Wochen vor RJT)</b>

---

## 1. Einleitung

Die Radiojodtherapie wurde 1941 erstmalig eingeführt und gilt seitdem als Eckstein der Behandlung von autoimmun und autonom bedingten Hyperthyreosen [1, 2]. Über die Art der Durchführung der Radiojodtherapie wird sowohl national, als auch international seit Jahren diskutiert [3, 4]. Grund für diese Diskussionen sind die Nebenwirkungen der Therapie. Die Radiojodtherapie besitzt kurz- und langfristige Nebenwirkungen [5, 6]. Die kurzfristigen Nebenwirkungen beinhalten den akuten Anstieg der Schilddrüsenhormonkonzentration mit einer möglichen Exazerbation der Hyperthyreose [2, 7]. Als längerfristige Nebenwirkung der Radiojodtherapie gilt die Hypothyreose, welche eine lebenslange Einnahme von Schilddrüsenhormonen notwendig macht [5, 8, 9].

Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow werden primär mit Thyreostatika behandelt, um die Produktion der Schilddrüsenhormone zu unterbinden und somit eine möglichst euthyreote Stoffwechsellage zu erreichen. Sollte nach einem Jahr unter Thyreostase keine Remission des Morbus Basedow eingetreten sein, stellt dies eine Indikation zur definitiven Therapie (Operation oder Radiojodtherapie) dar [10, 11]. Die Hyperthyreose infolge einer Autonomie kann ebenfalls überbrückend mit Thyreostatika behandelt werden, bevor die autonomen Bezirke mit einer Radiojodtherapie therapiert werden [12-14].

Der Einfluss der thyreostatischen Vorbehandlung bei M. Basedow auf den Erfolg der Radiojodtherapie wurde zunächst kontrovers diskutiert [3, 15]. Heute steht fest, dass die gleichzeitige Behandlung mit Thyreostatika die Erfolgsquote der Radiojodtherapie mindert [6, 8, 16-19]. Frühere Veröffentlichungen, die keinen negativen Effekt bei simultaner Thyreostatikagabe beschreiben [20, 21], sind überholt. Zahlreiche Arbeiten zeigen, dass durch das Absetzen der Thyreostatika vor der Radiojodtherapie die benötigte Aktivitätsmenge vom Radiojod vermindert werden kann [3, 8, 19, 22].

Bei funktionellen Autonomien sollte der Zeitpunkt zum Absetzen der Thyreostatika so gewählt werden, dass die Patienten zu Beginn der Radiojodtherapie eine latent hyperthyreote Stoffwechsellage aufweisen. Bei



---

Patienten mit einem kleinen autonomen Volumen sollten die Thyreostatika bereits einige Wochen vor Therapiebeginn abgesetzt werden. Patienten mit kompensierter Autonomie werden zusätzlich mit Schilddrüsenhormonen behandelt, um eine latent hyperthyreote Stoffwechsellage zu erreichen. Den Leitlinien zur Radiojodtherapie entsprechend sollten Patienten mit großen autonomen Volumen oder Morbus Basedow die Thyreostatika erst 3 bis 4 Tage vor Applikation des Radionuklids absetzen [13, 14].

Thyreostatika wie Thiamazol, Carbimazol oder Propylthiouracil (PTU) hemmen die Produktion von Schilddrüsenhormonen [23]. Sie finden ebenfalls Anwendung, um die kurzfristigen Nebenwirkungen der Radiojodtherapie zu verhindern bzw. zu vermindern [5]. Das Absetzen der Thyreostatika vor der Radiojodtherapie führt zu einem signifikanten Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone [3, 8, 22, 24, 25] und damit zu einer Zunahme der klinischen Zeichen der Hyperthyreose.

Die Radiojodtherapie führt zur Zerstörung von Schilddrüsengewebe und damit zu einer weiteren Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Diese Faktoren zusammen können zu einer stark hyperthyreoten Stoffwechsellage führen. Für Patienten mit einer sehr großen Autonomie bzw. einem Morbus Basedow kann hieraus eine Exazerbation der Hyperthyreose entstehen [24, 26-29], was in einem erhöhten Mortalitätsrisiko, gerade bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen, resultieren kann.

In den vergangenen Jahren wurde dieses Thema von einigen Arbeitsgruppen aufgegriffen. Anhand dieser Ergebnisse wurde das Therapieschema der Radiojodtherapie kontinuierlich verändert und verbessert. In den veröffentlichten Studien wurde meist an kleinen Patientengruppen mit Morbus Basedow oder Funktionellen Autonomien der Verlauf der Schilddrüsenhormonveränderungen zu unterschiedlichen Absetzzeitpunkten der Thyreostatika untersucht. Die akuten Veränderungen der Schilddrüsenhormone während der Therapie werden sehr unterschiedlich beschrieben. In Tabelle 1 sind relevante Literaturangaben zur Veränderung der Schilddrüsenhormonkonzentration während der Radiojodtherapie chronologisch mit den angewandten Methoden, Untersuchungszahlen und wesentlichen Aussagen aufgelistet.

**Tabelle 1:** Literaturübersicht zu Konzentrationsveränderungen der Schilddrüsenhormone während der Radiojodtherapie

Autor	Kurzthema / Methode	n	Ergebnisse
Pirnat 2004 [8]	- Konzentrationsänderung der Schilddrüsenhormone nach <sup>131</sup> J bei Morbus Basedow Patienten 3 Gruppen: 1. ohne ATD, 2. ATD off -7d, 3. ATD off 0d - Bestimmung von: fT3, fT4	187	- Gr. 1: fT4 + fT3-Abfall nach Therapiebeginn (9 Pat. mit fT3-Anstieg) - Gr. 2: fT4 + fT3-Anstieg nach Absetzen der ATD, nach Therapiebeginn fT3-Abfall und fT4-Anstieg bis 2. Tag, dann ebenfalls Abfall - Gr. 3: fT4 + fT3-Anstieg bis 5. Tag nach Therapiebeginn, dann Abfall
Pirnat 2002 [22]	- Konzentrationsänderung der Schilddrüsenhormone nach <sup>131</sup> J bei Patienten mit STA ohne ATD - 2 Gruppen: 1. mHT n=8, 2. IHT n=22 - Bestimmung von: TSH, fT4, fT3, Tg, IL-6	30	- Gr. 1: nicht signifikanter fT4-Anstieg mit Max. am 3. Tag, signifikanter fT3-Abfall nach 5. Therapietag - Gr. 2: keine signifikante fT4-Änderung in den ersten 12 Therapietagen, signifikanter fT3-Anstieg am 2. Therapietag - sign. Tg-Anstieg bis 12 Tage nach Therapiebeginn - sign. IL-6-Anstieg zum 1. Therapietag, danach deutlicher Abfall
Bruch 2001 [30]	- Effekt von ATD auf akute Änderung der Schilddrüsenhormonkonzentration nach RJTH bei Morbus Basedow - 2 Gruppen: 1. ohne ATD, 2. ATD off - 6d - Bestimmung von: fT3, fT4, TSH	42	- Gr. 1: sign. fT4-Abfall nach RJT (-32,4%); sign. fT3-Abfall (-32,9%) - Gr. 2: sign. fT4-Anstieg nach ATD off (46,9%), nach RJT weiter Anstieg bis 3. Tag gefolgt von einem Abfall; sign. fT3-Anstieg nach ATD off (65,3%), nach RJT weiter Anstieg bis 1. Tag
Andrade 1999 [31]	- Effekt von ATD-Vorbehandlung auf Schilddrüsenhormonkonzentration nach RJT bei Morbus Basedow - 2 Gruppen: 1. ohne ATD, 2. ATD off -4d	51	- Gr. 1: T4-Anstieg (5%) und fT4-Anstieg (9%) zum 2. Tag, danach Konz.-Abfall bis Tag 5 (T4= -13% fT4= -15%); sign. T3-Abfall

	- Bestimmung von: T3, fT4, T4		(-18%) zum 5. Tag - Gr. 2: Anstieg von allen Hormonen (T4= 38%, fT4= 39%, T3= 70%) nach ATD off, weiterer Anstieg nach Therapiebeginn (T4= 23%, fT4= 9%, T3= 70%)
Bruch 1994 [7]	- Absetzen von ATD vor RJT bei Morbus Basedow - 2 Gruppen: 1. ohne ATD, 2. ATD off -6d - Bestimmung von: T3, fT4, T4	21	- Gr. 1: - sign. Abfall aller Hormone nach RJT (fT4: -42,5%, T3: 55,8%, T4: -30,5%) - Gr. 2: - sign. Anstieg aller Hormone nach ATD off (fT4: +46,7%, T3: +65,9%, T4: +33,3%), nach RJT Abfall der Hormone um den 2.-3.Tag
Kreisig 1989 [27]	- Frühveränderung der Schilddrüsenhormone nach Radiojodtherapie der Hyperthyreose - 1. Gruppe: ATD zwischen 2. und 7. Tag nach RJT (n=20) - 2. Gruppe: n=396 ohne ATD nach RJT, davon n=189 mit ATD vor RJT und n=207 ohne ATD vor RJT	416	- T3-Abfall in Gr. 1 bei 18 von 20 Pat., bei zwei Pat. Anstieg von T3 - leichter T4- Abfall in Gr. 1 - in der 2. Gr. weitgehend konstante T4-Konzentrationen posttherapeutisch, T3-Abfall um 32% nach RJT - Pat. mit hohen Ausgangswerten (8%) zeigten starken Abfall von T3 - Pat. mit hohen T4-Ausgangswerten zeigten Abfall von 11-22% - T4-Anstieg um 7% bei normalen Ausgangswerten vor RJT

---

## 1.1 Fragestellung

Die erwünschte Funktionsreduktion tritt bei der Radiojodtherapie von Hyperthyreosen häufig mit einer zeitlichen Verzögerung von acht bis zwölf Wochen auf, meist nach einer Verstärkung oder, in seltenen Fällen, auch mit einer Exazerbation der Hyperthyreose, während oder kurzzeitig nach der Radiojodtherapie. Die Leitlinien empfehlen daher eine temporäre erneute Thyreostase nach der Radiojodtherapie bis zum Wirkungseintritt [13]. Die Notwendigkeit, die Höhe und die Dauer dieser thyreostatischen Medikation müssen individuell abgeschätzt und angepasst werden. Hierfür können die Kurzzeitveränderungen der Schilddrüsenhormone während der Radiojodtherapie Hinweise geben. In unserer Einrichtung wurden hierfür anfangs nur bei Risikopatienten am Entlassungstag erneut die Schilddrüsenhormone bestimmt. Später wurden, aufgrund der schwierigen Vergleichbarkeit bei unterschiedlich langer stationärer Verweildauer der Patienten, systematisch bei allen Patienten 4 bis 5 Tage nach der Radiojodapplikation die Schilddrüsenhormone kontrolliert.

In der vorliegenden Arbeit sollen diese systematisch erhobenen Daten von insgesamt 2796 Patienten mit folgender Fragestellung ausgewertet werden:

- Welche Kurzzeit – Schilddrüsenhormonveränderungen treten während der Radiojodtherapie auf?
- Welche Ausgangsparameter beeinflussen diese Veränderungen?  
(Prätherapeutische Medikationspause, SD – Hormon – Ausgangswerte, verabreichte Dosis, Schilddrüsenvolumen)
- Lassen sich mögliche durch die Radiojodtherapie bedingte Hormonsteigerungen durch frühe erneute Thyreostase nach der Radiojodtherapie vermeiden?
- Gibt es eine Erklärung für die zum Teil divergenten Literaturangaben?

---

## 2. Grundlagen

Die Hyperthyreose ist nach der Jodmangelstruma die häufigste Schilddrüsenerkrankung mit einer Prävalenz von 0,5 – 3%. Frauen sind 5 bis 8-mal häufiger betroffen als Männer. Zur Therapie der Hyperthyreose stehen heutzutage verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Zum Einen die medikamentöse Therapie mit Thyreostatika, zum Anderen eine definitive Therapie mit Radiojod oder durch Operation [2, 12]. Die Thyreoidektomie/Strumaresektion kommt bei Verdacht auf Malignität, großen Strumen und bei mechanischen Kompressionserscheinungen der benachbarten Gefäße, Nerven sowie der Trachea zur Anwendung. Die Wahl der Therapieart ist abhängig vom Schweregrad und der Form der Hyperthyreose [2].

Die Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow wird in Europa in Gegensatz zu den USA primär thyreostatisch therapiert. Die Dauer der medikamentösen Therapie beträgt 6 – 12 Monate. Bei Rezidiven oder bei Therapieresistenz ist die Behandlung mit einer Radiojodtherapie oder die Thyreoidektomie möglich [7, 10, 11]. Bei stoffwechselrelevanten Autonomien, uni- oder multifokal, ist eine definitive Therapie indiziert. Allein mit einer thyreostatischen Therapie ist in diesen Fällen dauerhaft keine Heilung zu erzielen. Die Radiojodtherapie stellt bei erhöhtem Operationsrisiko oder zur Volumenreduktion eine sehr gute Alternative dar [2, 12].

Der Jodmangel ist ein weltweites Problem. Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben ergeben, dass die Jodversorgung in 54 Ländern der Erde unzureichend, in 14 Länder davon sogar mangelhaft ist. Deutschland gehörte bis zum Jahre 2000 ebenfalls zu den Ländern, in denen ein endemischer Jodmangel bestand. Einer großen epidemiologischen Studie zufolge, in der die Schilddrüse von 90.000 berufstätigen Mitbürgern sonographisch untersucht worden ist, weisen 40% der untersuchten Personen als Folge des vorangegangenen Jodmangels eine Schilddrüsenvergrößerung auf [12, 32].

---

1832 wurde erstmals durch J. B. Boussingault (1802 – 1887), ein französischer Chemiker, die Benutzung von Jodsalz zur Strumaprophylaxe empfohlen [33]. Trotz Verbesserung der Jodversorgung und der damit verbundenen Strumaprophylaxe sind die Folgen des Jodmangels noch nicht vollständig beseitigt. Symptome einer Schilddrüsenvergrößerung werden teils gar nicht oder erst sehr spät von den behandelnden Ärzten oder Patienten wahrgenommen bzw. erkannt. Dies kann einerseits die Lebensqualität des Patienten einschränken und andererseits zu erschwerter Diagnostik und Therapie führen. Damit verbunden sind enorme Kosten für das Gesundheitswesen und die Volkswirtschaft. Die Arbeitsausfalltage durch Schilddrüsenerkrankungen entsprechen denen des Diabetes mellitus. Die Diagnostik und Therapie des Jodmangels und seiner Folgen verursachen in Deutschland jährliche Kosten von über einer Milliarde Euro. Etwa 60.000 Bundesbürger müssen sich pro Jahr einer Radiojodtherapie unterziehen.

## **2.1. Die Hyperthyreose**

Die als Hyperthyreose bezeichneten Krankheitserscheinungen sind Ausdruck einer den Bedarf überschreitenden Schilddrüsenhormonproduktion und Schilddrüsenhormonwirkung [34]. Die Ursache hierfür sind verschiedene Krankheitsprozesse der Schilddrüse. Somit kann die Hyperthyreose nur als ein Symptom und nicht als Krankheitsentität beschrieben werden. Die Hyperthyreose kann nach ihren Schweregraden oder nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Man unterscheidet drei Schweregrade:

1. Subklinische (latente) Hyperthyreose (IHT)
2. Manifeste Hyperthyreose (mHT)
3. Thyreotoxische Krise

Nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten werden über 95% aller Überfunktionen der Schilddrüse von einem Morbus Basedow oder einer Funktionellen Autonomie verursacht. Neoplasien (z.B. Adenome oder Karzinome), exogene Hormonzufuhr oder Jodexzess, z.B. nach

---

Kontrastmitteluntersuchungen oder jodhaltiger Medikation (Amiodaron), können ebenfalls zu einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage führen.

### **2.1.1 Morbus Basedow**

Beim Morbus Basedow handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Diese Erkrankung ist erstmalig 1840 nach ihrem deutschen Erstbeschreiber Carl Adolph von Basedow benannt worden. Im englischsprachigen Raum wurde der Morbus Basedow bereits 1835 durch Dr. R. J. Graves beschrieben, daher wird diese Erkrankung im englischen Sprachraum auch als Graves` disease bezeichnet. Der Manifestationsgipfel des Morbus Basedow liegt zwischen dem 3. bis 4. Lebensjahrzehnt. Wie für alle Autoimmunerkrankungen kann auch für den Morbus Basedow eine genetische Prädisposition nachgewiesen werden. Im Zentrum der Pathogenese stehen jedoch schilddrüsenstimulierende Autoantikörper (TRAK), die von intrathyreoidalen B – Lymphozyten gebildet werden. Diese Antikörper werden vom TSH – Rezeptor gebunden. Als Folge wird in den Thyreozyten die Adenylatcyclase und damit die Peroxidase aktiviert, was zu einer Überproduktion von Schilddrüsenhormonen führt [10, 11, 35].

Die Produktion der Schilddrüsenhormone in den Thyreozyten wird durch eine negative Rückkopplung und Ausschüttung von TRH aus dem Hypothalamus und TSH aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) gesteuert. Die Diagnose des Morbus Basedow gelingt in den meisten Fällen schon durch den Nachweis des entsprechenden Antikörpers (TRAK) im Serum des Patienten. Erhöhte fT3 und/oder fT4 – Werte, bei erniedrigtem TSH – Spiegel, sind Beleg für die hyperthyreote Stoffwechsellaage. Des Weiteren kann der Titer für Thyreoglobulin – Antikörper (Tg – AK) und Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (TPO – AK) im Serum des Patienten erhöht sein. Zur weiteren Sicherung der Diagnose dienen bildgebende Verfahren, wie z.B. die Sonographie und die Schilddrüsenszintigraphie. Im Ultraschallbild stellt sich das Parenchym der Schilddrüse typisch echoarm bzw. echoinhomogen und sehr gut perfundiert dar. Die Schilddrüsenszintigraphie zeigt eine vermehrte <sup>99m</sup>Tc Pertechnetat-aufnahme (TcTU >3%). Die klinischen Symptome des Morbus Basedow sind

---

äußerst variabel. Sie reichen von Sinustachykardien über Palpitationen bis hin zu Extrasystolen. Zudem berichten Patienten häufig über eine Gewichtsabnahme, Nervosität und innere Unruhe. Durch die erhöhte Nervenleitgeschwindigkeit entwickelt sich ein feinschlägiger Tremor an den Händen. Typisch ist auch eine Symptomtrias, die sogenannte Merseburg – Trias, welche sich aus den folgenden klinischen Symptomen zusammensetzt: Struma, Tachykardie und Exophthalmus. In etwa 50% kommt es zur Mitbeteiligung der Augen (endokrine Orbitopathie) [10, 11, 35]. Gelegentlich, in etwa 1% der Fälle, kann ein prätibiales Myxödem oder eine Akropachie auftreten. Die Therapie der Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow erfolgt in erster Linie mit Thyreostatika (Thiamazol, Carbimazol, PTU), welche die Schilddrüsenhormonsynthese durch eine reversible Hemmung der thyreoidalen Peroxidase blockieren. Die Dosierung der Medikation erfolgt nach dem Niedrigdosiskonzept. Nach dem Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellage sollte eine kontinuierliche Erhaltungstherapie über ein Jahr mit angepasster niedriger Dosierung der Thyreostatika erfolgen. Bei einer thyreostatischen Kurzzeittherapie ( $\leq 6$  Monate) liegt die Rezidivrate bei bis zu 80%, langfristig bei 66%. Die definitive Therapie des Morbus Basedow besteht in der Radiojodtherapie [7] oder in einer subtotalen Thyreoidektomie [11].

### **2.1.2 Funktionelle Autonomie**

Die Funktionelle Autonomie der Schilddrüse kann in Jodmangelstrumen mit euthyreoter Stoffwechsellage vorkommen. Die Thyreozyten unterliegen bei dieser Schilddrüsenerkrankung nicht mehr dem physiologischen Regulationsmechanismus. Die Hormonproduktion erfolgt unabhängig von der TSH – Konzentration und nicht mehr bedarfsgerecht, was zu einem Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 führt. Betroffen sind meist ältere Patienten  $> 60$  Jahren, da die Entwicklung einer Autonomie ein langfristiger Prozess ist. Morphologisch kann man drei Varianten der funktionellen Autonomie unterscheiden, unifokale Autonomien (30%), multifokale Autonomien (60%) und disseminierte Autonomien (10%). Die Ursachen für die Entstehung der Autonomie des Schilddrüsenparenchyms sind noch nicht ausreichend



---

geklärt. Sie reichen von der klonalen Proliferation autonomer Schilddrüsenfollikel bis hin zu Punktmutation am TSH – Rezeptor. 50 – 70% der autonomen Adenome sollen auf eine Mutation zurückzuführen sein [36]. Ab einem Adenomdurchmesser von 2,5 – 3 cm ist das Hyperthyreoserisiko deutlich erhöht. Auch Jodexzesse, z.B. nach Kontrastmitteluntersuchung können die Manifestation einer Hyperthyreose bewirken. Die TSH – Konzentration im Serum sinkt mit zunehmender Aktivität des Adenoms ab, was eine Ruhigstellung des perinodulären Schilddrüsengewebes zur Folge hat. Szintigrafisch stellt sich das autonome Parenchym als vermehrt speichernd dar. Das perinoduläre Gewebe stellt sich entweder als normal speichernd (kompensierte Autonomie), oder als vermindert oder kaum speichernd (dekompensierte Autonomie) dar. Sonographisch imponiert das fokale oder multifokale autonome Gewebe als noduläres echoarmes, glatt abgrenzbares Schilddrüsengewebe, in 30% sogar echonormal bis echoreich. Mit Hilfe der Dopplersonographie kann eine vermehrte Randvaskularisierung nachgewiesen werden.

Unter klinischen Gesichtspunkten müssen drei Erscheinungsformen unterschieden werden: Autonomie mit Euthyreose (ca. 50% der Fälle), Autonomie mit der laborchemischen Konstellation einer subklinischen Hyperthyreose (ca. 25%), sowie die Autonomie mit Hyperthyreose (ca. 25%). Etwa 50 – 70% aller Hyperthyreosen in Deutschland werden von einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse verursacht. Die klinische Symptomatik ist sehr variabel. Sie wird durch die Struma sowie die Funktionslage bestimmt. Symptome sind: Globusgefühl im Hals, Tachykardie, absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Leistungsminderung und depressive Verstimmung. Bei der manifesten Hyperthyreose unterscheidet sich das klinische Bild nur unwesentlich von dem des Morbus Basedow. Ein entscheidender Unterschied besteht darin, dass die Funktionelle Autonomie nicht mit einer endokrinen Orbitopathie oder Dermatopathie (prätibiales Myxödem) assoziiert ist.

Zur Diagnostik wird der TSH – Spiegel im Serum bestimmt. Ist dieser supprimiert ( $<0,1$  mU/l), wird durch Konzentrationsbestimmung von fT4 und fT3 entschieden, ob es sich hierbei um eine manifeste oder eine latente

---

(subklinische) Hyperthyreose handelt. Ausschlaggebend für den Nachweis bzw. Ausschluss einer Autonomie ist die Schilddrüsenszintigraphie. Ist der TSH – Wert supprimiert, belegen Technetium – Uptake – Werte  $> 2\%$  eine Autonomie, in Abhängigkeit von der regionalen Jodversorgung und von der vorhandenen Messtechnik. Besteht der Verdacht auf ein autonomes Adenom der Schilddrüse mit normalem TSH – Wert, kann die Szintigraphie mittels Suppression des gesunden Gewebes unter Thyroxin – Medikation über 10 Tage das Adenom demaskieren. Nur der Nachweis einer Autonomie der Schilddrüse stellt noch keine Therapieindikation dar. Solange der TSH – Wert und die Schilddrüsenhormonkonzentration im normalen Bereich liegen und noch keine Beschwerdesymptomatik vorhanden ist, besteht außer Vermeidung jeglicher Jodzufuhr und regelmäßiger Kontrolle kein Handlungsbedarf.

Für die Therapie der manifesten Hyperthyreose stehen folgende therapeutischen Mittel zur Verfügung: Thyreostatika, Radiojodtherapie, Operation. Die Behandlung mit Thyreostatika ist nur bei manifesten Hyperthyreosen indiziert. Sie sollten lediglich bis zur Durchführung einer definitiven Therapie verabreicht werden. Eine Langzeittherapie bzw. Dauertherapie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn eine definitive Behandlung (Operation, Radiojodtherapie) nicht möglich ist. Je nach Indikation kommen beide Therapieverfahren in Betracht.

## **2.2 Die Radiojodtherapie**

Joseph Hamilton, Physiker und Mediziner an der Physikalischen Fakultät der Universität von Kalifornien, gilt als Erfinder der Radiojodtherapie. Ab 1942 betrieb Hamilton zusammen mit dem Medizinphysiker John Lawrence ein Strahlungslabor an der Universität in Berkeley. In Zusammenarbeit mit dem Radiologen Robert Stone behandelten Hamilton und Lawrence gesunde Versuchspersonen und Krebspatienten mit künstlichen Nukliden. Die von Hamilton erdachte Anwendung von radioaktivem Jod, Phosphor sowie Strontium ist bis heute gebräuchlich. Die Radiojodtherapie mit radioaktivem  $^{131}\text{J}$  kommt bei Patienten mit manifester Hyperthyreose bei Autonomie und Morbus Basedow, latenter Hyperthyreose bei Autonomie, Struma mit

---

gegebenenfalls ohne Funktioneller Autonomie oder bei Rezidivstruma mit und ohne Funktioneller Autonomie zur Anwendung [4, 13]. Um die normale Funktion der Schilddrüse gewährleisten zu können, benötigt sie das natürlich vorkommende Jod, das mit der Nahrung aufgenommen wird und sich vor allem in der Schilddrüse anreichert. Dieses natürliche Prinzip wird für die Radiojodtherapie ausgenutzt, bei der radioaktives  $^{131}\text{J}$  als Kapsel oral eingenommen oder wie in unserer Studie als intravenöse Injektion dem Patienten verabreicht wird. Die angestrebte Herddosis liegt bei multifokalen oder disseminierten Autonomien bei 150 Gy, bei unifokalen Autonomien bei 300 bis 400 Gy [4]. Die Reichweite der für die Behandlung benutzten radioaktiven Betastrahlung beträgt einen halben Millimeter, und ermöglicht damit eine gezielte Behandlung der erkrankten Anteile in der Schilddrüse. Durch eine medikamentöse Vorbehandlung mit Schilddrüsenhormonen (L – Thyroxin, Trijodthyronin) werden gesunde Schilddrüsenzellen inaktiviert und können somit von der radioaktiven Strahlung nur zu einem geringen Teil beschädigt oder zerstört werden, weil sie in Folge der Inaktivierung kein Jod mehr aufnehmen. Da das autonome Schilddrüsengewebe vom physiologischen Stoffwechsel der Schilddrüse entkoppelt ist, nimmt es das radioaktive Jod auf und wird durch gezielte innere Bestrahlung zerstört und vernarbt. Der dabei entstehende Verkleinerungseffekt der Schilddrüse kann bis zu 50% betragen. Die Sicherheit der Radiojodtherapie ist nach über 50 Jahren erfolgreicher Anwendung in zahlreichen Studien sorgfältig überprüft und belegt worden. Die Erfolgsaussichten auf die Beseitigung der Hyperthyreose sind hervorragend. Ist die Radiojodtherapie bei der ersten Behandlung nicht erfolgreich, kann die Therapie wiederholt werden. Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin empfiehlt in ihren Leitlinien zur Radiojodtherapie die Behandlung mit  $^{131}\text{J}$  bei einem Schilddrüsenvolumen von  $\leq 60\text{ml}$  bei Morbus Basedow bzw. einem Volumen von  $\leq 100\text{ml}$  bei Autonomie und Struma der Schilddrüse. Lehnt ein Patient eine Operation der Schilddrüse ab oder kann die Hyperthyreose medikamentös nicht beseitigt werden, wird ebenfalls eine Radiojodtherapie empfohlen [13]. Bei einem erhöhten Operationsrisiko (Voroperationen, Recurrensparese) und bei Rezidiven der Hyperthyreose ist die Durchführung einer Radiojodtherapie indiziert. Als kontraindiziert gilt die Radiojodtherapie bei

---

Malignomverdacht, bei großen liquiden Degenerationen, bei Schwangerschaft sowie bei stillenden Müttern [13]. Ziel der Radiojodtherapie ist die Wiederherstellung der euthyreoten Stoffwechsellage durch Beseitigung der Autonomie.

Als Nebenwirkung der Radiojodtherapie kann es zu einer hypothyreoten Stoffwechsellage kommen, die beim ablativen Konzept (nur M. Basedow) beabsichtigt ist. Seltene Nebenwirkung ist eine Strahlenthyreoiditis, eine chronische Entzündung der Speicheldrüsen oder eine Erstmanifestation bzw. Progredienz der endokrinen Orbitopathie.

### **Schilddrüsenhormone**

Monoiodtyrosin und Diiodtyrosin sind zwei Moleküle, welche die Vorstufe für die Schilddrüsenhormone bilden. Durch Kopplung der beiden Moleküle entstehen Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Das Schlüsselenzym für die Synthese der Hormone ist die thyreoidale Peroxidase (TPO). Dieses Enzym ist für die Verbindung von Mono- mit Diiodtyrosin und für die Bindung von Jod an die Aminosäure Tyrosin verantwortlich [37]. Von der Schilddrüse werden täglich bis zu 100 µg T4 und 6 µg T3 in die Blutbahn abgegeben. T3 und T4 sind im Blut zu fast 100% an Trägerproteine gebunden, nur 0,02% des Gesamt - T4 und 0,25% des Gesamt - T3 liegen in der Blutbahn in ungebundener Form vor. Sie bilden das fT3 und das fT4. In der gebundenen Form sind die Hormone inaktiv. Der Syntheseort der Trägerproteine ist die Leber. 70% der Hormone werden vom thyroxinbindenden Globulin (TBG), 20% vom thyroxinbindenden Präalbumin (TBPA) und 10% von anderen Albuminen (TBA) gebunden. Die Halbwertszeit von T3 beträgt ca. 1 Tag, die Wirkungsdauer beträgt bis zu 8 Tage. T4 hingegen flutet langsamer an. Seine Halbwertszeit beträgt bis zu 8 Tage und die Wirkung kann bis zu 4 Wochen anhalten. Stoffwechselwirksam sind aber nur die freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4. In Nieren, Leber, Muskel und Gehirn wird mittels Dejodasen ein Iodatom vom T4 abgespalten und somit in T3 oder rT3 konvertiert. Bisher sind drei Dejodasen bekannt. Der Unterschied zwischen den drei Typen liegt in der Lokalisation, in der Affinität zu den Schilddrüsenhormonen und in der Beeinflussbarkeit (z.B. durch Hypothyreose oder Propylthiouracil). Der Typ I findet sich bevorzugt in den

---

Nieren, in der Leber, in der Schilddrüse und in der Hypophyse. Durch eine Hypothyreose wird die Aktivität der Typ I Dejodase verstärkt. Der Typ II hat eine sehr hohe Affinität zum T<sub>4</sub> und befindet sich im Gehirn, der Hypophyse und dem braunem Fettgewebe. PTU hat keine hemmende Wirkung auf diese Dejodase, deren Aktivität durch eine Hypothyreose gesteigert wird, was bei einem Mangel an Schilddrüsenhormonen die kontinuierliche Versorgung des Gehirns mit T<sub>3</sub> sichert. Der Typ III ist im ZNS und in der Plazenta lokalisiert.

Die Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone werden überwiegend durch T<sub>3</sub> vermittelt. Meist handelt es sich dabei um aktivierende Wirkungen z.B. wie die Förderung der Thermogenese, Beschleunigung der Kohlenhydratresorption, Steigerung der Glykoneogenese und Mobilisation von Leberglykogen, Beschleunigung der Cholesterinsynthese und des Abbaus von Cholesterin, Beeinflussung des Wasserhaushaltes und des Knochenstoffwechsels. Für das Wachstum und die Reifung des Skeletts und des Gehirns sind Schilddrüsenhormone unentbehrlich.

Die Regulation der Schilddrüsenhormonsynthese unterliegt einem komplexen Regelmechanismus. Die Konzentration der Schilddrüsenhormone T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> wird vom Hypophysenvorderlappen (HVL) wahrgenommen. Bei einem Konzentrationsabfall der Hormone im Serum wird das Thyroidea stimulierende Hormon (TSH) aus dem HVL ausgeschüttet. Dies bewirkt eine Synthesesteigerung von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> in der Schilddrüse. Bei zu hoher Konzentration von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> im Serum wird die Sekretion von TSH aus dem HVL gebremst und damit die Aktivität der Schilddrüse gemindert. Die Ausschüttung von TSH wird ebenfalls auf hypothalamischer Ebene (TRH) geregelt.

Die Schilddrüse besitzt eine TSH – unabhängige (autonome) Basisfunktion von ca. 10%, was sie befähigt, in gewissen Grenzen auf das Jodangebot direkt zu reagieren. Bei Jodmangel wird mehr T<sub>3</sub> gebildet. Kleinere Mengen Jod stimulieren die Schilddrüse, unphysiologisch große Mengen von Jod hingegen hemmen die Aktivität der Thyreozyten (Wolff – Chaikoff – Effekt) und hemmen die Jodination und die Proteolyse (Plummer – Effekt). Dies ist ein

---

Schutzmechanismus der Schilddrüse gegen überhöhtes Jodangebot (Jodexzess).

### **3. Methodik und Patienten**

#### **3.1 Methodik**

Für diese retrospektive intraindividuelle Fallkontrollstudie (Datenbankstudie) wurden aus einer Datenbank mit insgesamt 5592 Schilddrüsenpatienten, 2796 Datensätze von Patienten und Patientinnen ausgewählt, die in den Jahren von 1995 bis 2005 in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Greifswald eine Radiojodtherapie erhielten und bei denen 2 systematisch erfolgte Schilddrüsenhormonbestimmungen (Baseline und 4 – 5 Tage nach Radiojodapplikation) vorlagen. Die ausgewerteten Daten umfassen Schilddrüsenparameter von Patienten mit einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow oder einer Funktionellen Autonomie sowie Daten von Patienten mit euthyreoten Strumen. Die Schilddrüsenhormonkonzentration wurde vor der Radiojodapplikation (Baseline, 0d) und 4 – 5 Tage nach Therapiebeginn systematisch bestimmt. Die Einteilung in sechs Gruppen erfolgte nach dem thyreostatikafreien Intervall vor der Radiojodtherapie sowie zusätzlich verabreichter Schilddrüsenmedikation (siehe Tabelle 3).

Die Thyreostatika wurden (mindestens) vier Wochen vor Therapiebeginn (off -4W), eine Woche (off -1W), oder drei Tage vor der Radiojodapplikation (off -3d) abgesetzt. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten erfolgte eine erneute Behandlung mit Thyreostatika nach Detektion der maximalen Jodaufnahme, welche sich zwischen dem ersten und dritten Tag der Therapie verzeichnen ließ (off/on). Einige Patienten erhielten über den gesamten Therapiezeitraum Thyreostatika (on). Um einen besseren Vergleich unter den einzelnen Gruppen zu erzielen, wurden zusätzlich Untergruppen gebildet, die der Art der Schilddrüsenerkrankung entsprachen. Die Schilddrüsenwerte TSH [mU/l], fT4 [pmol/l], T3 [nmol/l] und Tg [ng/ml] wurden vier Wochen vor Therapiebeginn (VU), am Tag der Therapie (0d), am vierten Tag der Therapie (4d) sowie drei Monate (3M) nach Therapie gemessen und ausgewertet.

Zusätzlich wurden bei den Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie die Antikörper TRAK und TPO – AK mitbestimmt. Sie werden in dieser Arbeit nur erwähnt, sind statistisch aber nicht mit ausgewertet worden.

Das Schilddrüsenvolumen und das Autonomievolumen wurden vor der Radiojodtherapie mittels Schilddrüsenszintigraphie und Sonographie ermittelt. Der Radiojoduptake wurde mittels kontinuierlicher Messung der Schilddrüsenloge im Vergleich zur applizierten Aktivität ermittelt. Die zu verabreichende Aktivität für die Radiojodtherapie wurde mit Hilfe der Marinelli-Formel bestimmt und berechnet. Die Tabelle 2 zeigt die Anzahl der Hormonbestimmungen in den einzelnen Gruppen.

**Tabelle 2:** Anzahl n der Hormonbestimmungen in den Gruppen 1 bis 6 an den Tagen 0 und 4

Tag	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gruppe 4		Gruppe 5		Gruppe 6		Gesamt	
	0d	4d	0d	4d	0d	4d	0d	4d	0d	4d	0d	4d	0d	4d
<b>fT4</b>	1070	1070	824	824	234	234	128	128	45	45	495	495	<b>2796</b>	<b>2796</b>
<b>T3</b>	1070	1070	824	824	234	234	128	128	45	45	495	495	<b>2796</b>	<b>2796</b>
<b>TSH</b>	1070	1070	824	824	234	234	128	128	45	45	495	495	<b>2796</b>	<b>2796</b>
<b>TG</b>	27	27	18	18	1	1	4	4	2	2	6	6	<b>58</b>	<b>58</b>

## 3.2. Patienten

### 3.2.1 Gruppenbildung und Gruppenzusammensetzung

Die Einteilung der Patienten in sechs Gruppen erfolgte zum einen nach dem Absetzzeitpunkt der Thyreostatika (Methizol), zum anderen nach der Art der Schilddrüsenerkrankung (Morbus Basedow, Funktionelle Autonomie, Euthyreote Struma).

In die 1. Gruppe (off -4 Wochen mit n = 1070) wurden Patienten mit Strumen (n = 48), euthyreoter (n = 676) bis latent hyperthyreoter (n = 297) Stoffwechsellage sowie gering aktiven Autoimmunthyreopathien vom Typ Morbus Basedow (n = 49) eingeschlossen. Aufgrund der nur sehr kleinen autonomen Bezirke und der unbedenklichen Stoffwechsellage konnten die Thyreostatika vier Wochen vor Therapiebeginn ohne Gefahr der Exazerbation der Hyperthyreose abgesetzt werden.

In die 2. Gruppe (off -1 Woche mit n = 824) wurden Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage (n = 691) sowie Patienten mit grenzwertig

---

euthyreoter Stoffwechsellage (n = 133) eingeschlossen. Im Vergleich zu Gruppe 1 wurden in der zweiten Gruppe die Thyreostatika eine Woche vor Therapiebeginn ohne die Gefahr von Komplikationen abgesetzt. Die Patienten der 3. Gruppe (on mit n = 234), hauptsächlich Patienten mit einer hyperthyreoten funktionellen Autonomie (n = 66) oder einem Morbus Basedow (n = 155), bekamen Thyreostatika über den gesamten Zeitraum der Radiojodtherapie.

In die 4. Gruppe (off -3 Tage mit n = 128) und 5. Gruppe (off -3 Tage und on +3 Tage mit n = 45) wurden Patienten mit sehr großen Funktionellen Autonomien, sowie Autoimmunthyreopathien vom Typ Morbus Basedow eingeschlossen. In diesen beiden Gruppen wurden die Thyreostatika drei Tage vor Therapiebeginn abgesetzt. Aufgrund erhöhter Baselinewerte zum Therapiebeginn wurde die thyreostatische Therapie bereits am 3. Tag der Therapie fortgeführt. Diese Patienten wurden damit in die 5. Patientengruppe eingeschlossen (off/on).

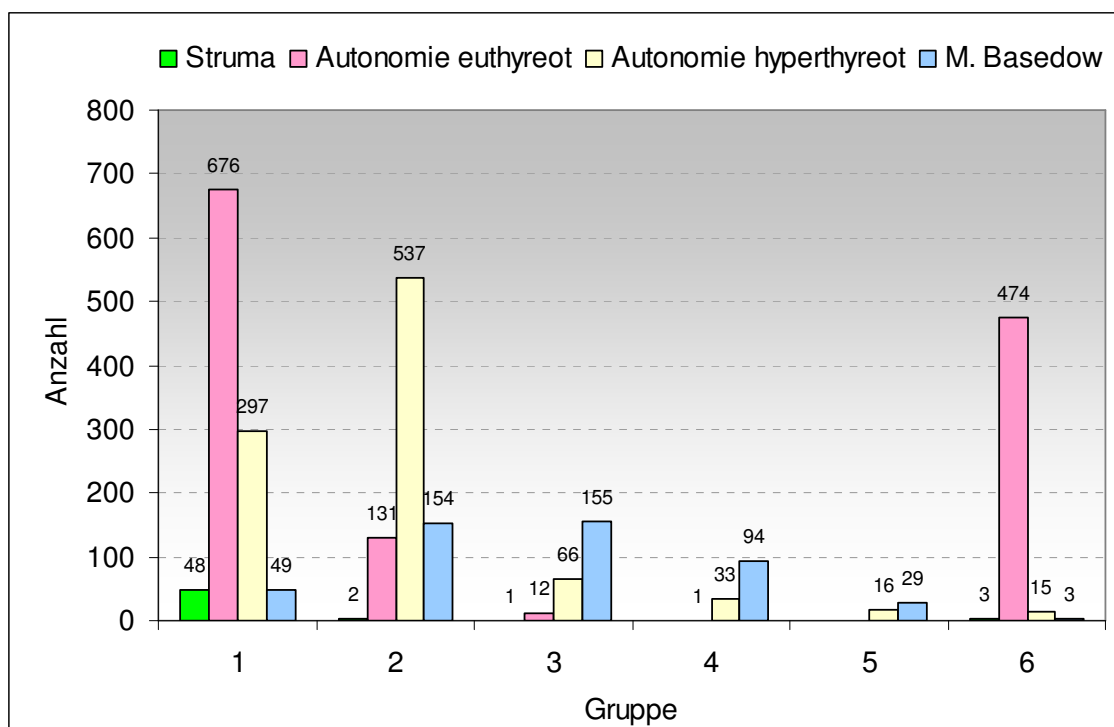
In die 6. Gruppe (T4 on mit n = 495) wurden alle Patienten eingeschlossen, die unter Suppressionsbedingungen, d.h. unter der exogenen Zufuhr von Schilddrüsenhormonen (L - Thyroxin), eine Radiojodtherapie erhielten. Hierbei handelt es sich um Patienten mit Funktionellen Autonomien (n = 474), jeweils drei Patienten mit einem Morbus Basedow oder einer Struma sowie Patienten mit einer hyperthyreoten Funktionellen Autonomie (n = 15).

Um die Konzentrationsänderung der Schilddrüsenhormone zwischen den Patienten mit gleicher Schilddrüsengrunderkrankung besser vergleichen zu können, wurden die Patienten der 4. und 5. Gruppe zusätzlich in weitere Untergruppen mit gleicher Schilddrüsenerkrankung unterteilt. In Tabelle 3 sind die wichtigsten Patientendaten nochmals dargestellt. In Abbildung 1 ist die Zusammensetzung der sechs Hauptgruppen dargestellt.



**Tabelle 3:** Patientendaten (MW  $\pm$  SD)

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Gesamt
<b>Thyreostatika</b>	off -4w	off -1w	on	off -3d	off / on	on T4	
<b>Basedow (n)</b>	49	154	154	94	29	3	483
<b>Autonomie (n)</b>	1021	670	80	34	16	492	2313
<b>n (gesamt)</b>	1070	824	234	128	45	495	2796
<b>Alter (a)</b>	64,6 $\pm$ 11,8	63,8 $\pm$ 12,9	58,7 $\pm$ 15,1	54,7 $\pm$ 15,5	60,3 $\pm$ 15,1	58,3 $\pm$ 11,9	61,9 $\pm$ 13,1
<b>SD-Vol (ml)</b>	54,4 $\pm$ 38,7	57,8 $\pm$ 39,1	56,2 $\pm$ 39,3	40,2 $\pm$ 25,3	66,6 $\pm$ 48,6	34,2 $\pm$ 17,5	53,5 $\pm$ 35,0
<b>J131-Upt. %</b>	44,8 $\pm$ 13,3	56,5 $\pm$ 12,9	53,8 $\pm$ 15,6	66,7 $\pm$ 15,5	65,8 $\pm$ 11,9	27,6 $\pm$ 13,3	45,2 $\pm$ 18,1
<b>Akt. v. J131 (MBq)</b>	801,7 $\pm$ 367,8	855,1 $\pm$ 352,9	961,6 $\pm$ 484,1	761,4 $\pm$ 348,6	1125,2 $\pm$ 442,6	640,9 $\pm$ 287,0	796,6 $\pm$ 381,5
<b>absorb. Dosis v. J131(Gy)</b>	264,7 $\pm$ 105,6	274,6 $\pm$ 99,9	214,3 $\pm$ 75,5	246,2 $\pm$ 74,7	250,1 $\pm$ 76,5	256,4 $\pm$ 100,0	259,4 $\pm$ 100,5



**Abbildung 1:** Anzahl der Art der Schilddrüsenerkrankungen in den Gruppen 1 bis 6

### 3.2.2 Indikationen zur Radiojodtherapie

Indikationen zur Radiojodtherapie waren (latent) hyperthyreote uni – bzw. multifokale oder disseminierte Autonomen der Schilddrüse, eine immunogene Rezidivhyperthyreose Morbus Basedow oder blande (Rezidiv-) Strumen. Ausschlusskriterien für die Radiojodtherapie waren Strahlenangst, suspekter kalter Knoten (Malignomverdacht), Strumen die das Volumen von 60 ml deutlich überschritten sowie eine zu diesem Zeitpunkt bestehende Vorbehandlung mit

---

jodhaltigem Kontrastmittel oder eine bestehende Amiodaron – Medikation (z.B. Cordarex) sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

### 3.3 Schilddrüsenparameter und Funktionslage

Für diese Arbeit wurden folgende Schilddrüsenfunktionsparameter bestimmt: TSH, fT4, T3 und Tg. Zur Bestimmung der Konzentration des jeweiligen Parameters wurden Test – Kits der Firma Brahms (B·R·A·H·M·S Aktiengesellschaft, Neuendorfstrasse 25, D-16761 Henningsdorf) verwendet. Die Bestimmung der Konzentration von T3 und fT4 erfolgt auf der Basis eines kompetitiven Radioimmunoassay (RIA, SPART). Die Messung des TSH – Spiegel im Patientenserum erfolgte nach dem Prinzip des Immunoradiometrischem Assay (IRMA). Die Stoffwechsellage wurde als hyperthyreot bezeichnet, sobald der TSH – Spiegel erniedrigt, und die periphere Serumkonzentration von T3 und fT4 erhöht waren. In Tabelle 4 sind die Normbereiche der Schilddrüsenhormone dargestellt.

**Tabelle 4:** Normbereiche der Schilddrüsenparameter; Umrechnung: T3 nmol/l = ng/ml x 1,54; fT4 pmol/l x 0,777 = pg/ml

Parameter	Normbereich	Einheit
Triiodthyronin (T3)	1,23 – 3,08	nmol/l
Freies Tetrajodthyronin (fT4)	10 – 25	pmol/l
Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH)	0,3 – 4	mU/l
Thyreoglobulin (Tg)	70	ng/ml

### 3.4. Statistik

Die statistische Auswertung der Studiendaten wurden durch die Programme Microsoft Excel 2003 und WinStat für Excel (Version 2001.1) realisiert. Um die Gültigkeit der verwendeten statistischen Tests sicherzustellen, wurden alle Schilddrüsenparameter (fT4, T3, Tg, und TSH) vorerst auf ihre Normalverteilung überprüft. Die Schilddrüsenparameter fT4 und T3 stellten sich normal verteilt dar. Bei den TSH – Werten ließ sich hingegen keine Normalverteilung feststellen. Die statistische Auswertung aller Schilddrüsenparameter erfolgte mit Hilfe von nonparametrischen Tests. Zur

---

Anwendung kamen der Wilcoxon – Test zur Untersuchung der Konzentrationsveränderungen der Schilddüsenhormone in den einzelnen Gruppen. Für den Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen kam der U –Test zur Anwendung. Die Darstellung der einzelnen Konzentrationswerte erfolgt als Medianwert mit dem entsprechenden Konfidenzintervall von 5% bis 95%. Zum besseren Vergleich der Parameter mit anderen Arbeiten wurden die Konzentrationen zusätzlich in Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Parameter wie Patientenalter und Geschlecht, Schilddrüsenvolumen, applizierte Dosis und Schilddrüsen Grunderkrankung wurden in Mittelwerten mit der entsprechenden Standardabweichung dargestellt. Um die Testergebnisse vergleichen zu können, wurden Signifikanzwerte ( $p$ ) berechnet. Ein  $p$  – Wert  $\leq 0,05$  wurde als signifikant bezeichnet. Die schriftliche Ausarbeitung erfolgte mit Microsoft Word 2003.

---

## 4. Resultate

### 4.1. Geschlecht und Alter

Das Alter der Patienten dieser Studie lag zwischen 17 und 91 Jahren. Das durchschnittliche Alter der 648 Männer und der 2148 Frauen liegt bei  $62 \pm 13$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Im Mittel sind die männlichen Therapieteilnehmer um 0,28 Jahre jünger als die weiblichen Patienten. Siehe Tabelle 5.

**Tabelle 5:** Geschlecht und Alter der Patienten

Geschlecht			Alter
	n	%	MW $\pm$ SD
Weiblich	2148	76,8	$62 \pm 14$
Männlich	648	23,2	$62 \pm 12$
Gesamt	2796	100	$62 \pm 13$

### 4.2 Schilddrüsenerkrankung und Alter

Der ausgewertete Datensatz enthält 483 (17,3% von 2796) Patienten mit einem Morbus Basedow sowie 2313 (82,7% von 2796) Patienten mit einer Funktionellen Autonomie oder einer Struma. Die Patienten mit einer Funktionellen Autonomie sind im Mittel  $63 \pm 13$  Jahre alt. Patienten mit der Diagnose Morbus Basedow hingegen sind im Durchschnitt  $57 \pm 14$  Jahre alt. Die Basedow – Patienten sind im Mittel etwa 7 Jahre jünger als die Patienten mit einer Funktionellen Autonomie. Dies zeigen auch epidemiologische Beobachtungen, nach denen die Funktionellen Autonomien erst ab einem Alter von  $> 50$  Jahren und der Morbus Basedow zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auftritt.

**Tabelle 6:** Diagnose und Alter der Patienten

Diagnose			Alter
	n	%	MW $\pm$ SD
Funkt. Autonomie	2313	82,7	$63 \pm 13$
Morbus Basedow	483	17,3	$57 \pm 14$
Gesamt	2796	100	$62 \pm 13$

---

### 4.3 Schilddrüsenvolumen und Dosis

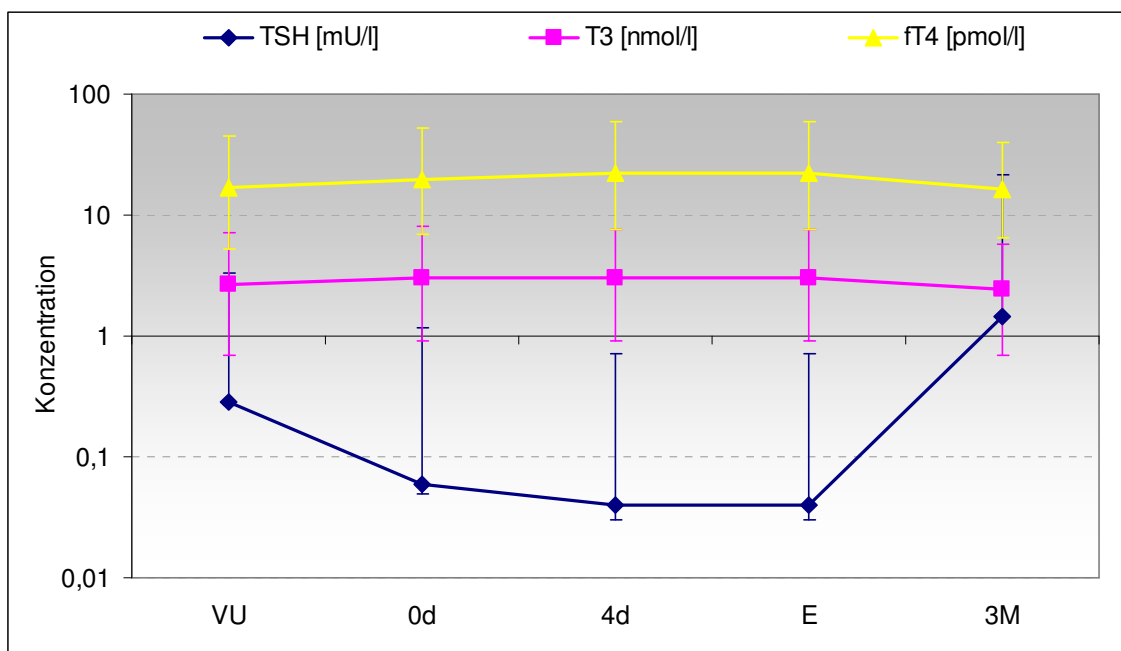
Das Schilddrüsenvolumen des gesamten Studienkollektives liegt zwischen 7 ml und 293 ml. Durchschnittlich beträgt das Volumen in allen sechs Studiengruppen  $53,5 \text{ ml} \pm 35,0 \text{ ml}$ . In Tabelle 6 sind die Durchschnittsvolumina in den einzelnen Gruppen dargestellt. Männliche Patienten haben eine im Mittel um 6 ml größere Schilddrüse als die weiblichen Patienten. Das Durchschnittsvolumen bei den Männern liegt bei  $58,1 \text{ ml} \pm 31,6 \text{ ml}$ , bei den Frauen liegt es bei  $52,2 \text{ ml} \pm 35,9 \text{ ml}$ . Die bei allen Patienten gemessene absorbierte Dosis liegt im Mittel bei  $267 \text{ Gy} \pm 101 \text{ Gy}$ . Bei den weiblichen Patienten konnten wir im Durchschnitt eine Absorption von  $271 \text{ Gy} \pm 103 \text{ Gy}$  messen. Die männlichen Patienten hingegen haben im Mittel nur  $255 \text{ Gy} \pm 94 \text{ Gy}$  der individuell berechneten Aktivität absorbiert. Die durchschnittlich verabreichte Aktivität betrug  $862 \text{ MBq} \pm 359 \text{ MBq}$  bei allen Patienten zusammen. Geschlechtsspezifisch bekamen die männlichen Patienten im Mittel eine Aktivitätsmenge von  $978 \text{ MBq} \pm 374 \text{ MBq}$  appliziert. Bei den weiblichen Patienten betrug die verabreichte Aktivität im Durchschnitt  $827 \text{ MBq} \pm 348 \text{ MBq}$ .

**Tabelle 7:** Schilddrüsenvolumen, Dosis und Aktivität bezogen auf das Geschlecht der Patienten (MW  $\pm$  SD)

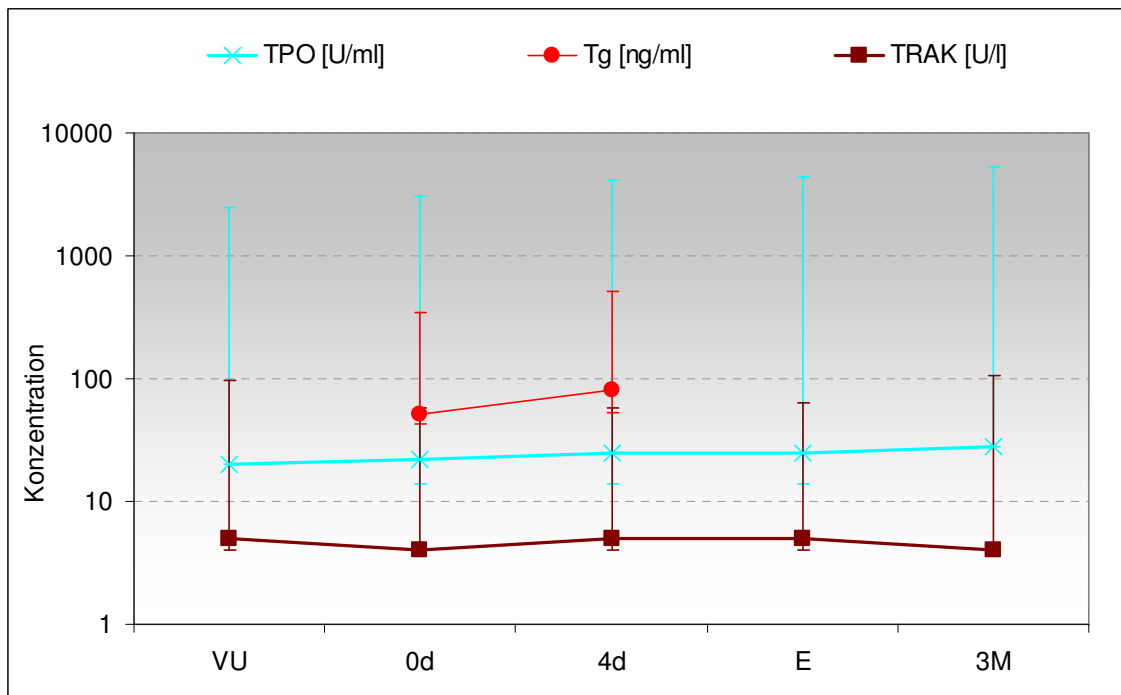
Geschlecht	Volumen [ml]	Dosis [Gy]	Aktivität [MBq]
Männlich	$58,1 \pm 31,6$	$255 \pm 94$	$978 \pm 374$
Weiblich	$52,2 \pm 35,9$	$271 \pm 103$	$827 \pm 348$
Gesamt	$53,5 \pm 35,0$	$267 \pm 101$	$862 \pm 359$

### 4.4 Konzentrationsverläufe der Schilddrüsenparameter aller Patienten

In Abbildung 2 und 3 ist der Konzentrationsverlauf der einzelnen Schilddrüsenparameter über den gesamten Zeitraum der Therapie graphisch in Medianwerten (CI 5% - 95%) dargestellt. Beginnend mit der Voruntersuchung (VU) 4 Wochen vor Therapiebeginn, Messungen am Tag 0 (0d) und Tag 4 (4d) sowie zum Zeitpunkt der stationären Entlassung (E) und der Kontrolluntersuchung 3 Monate nach der Therapie (3M). Zusätzlich sind die Antikörper TRAK und TPO – AK ebenfalls mit dargestellt.



**Abbildung 2:** Konzentrationsverlauf der Schilddrüsenparameter vor (VU), während (0d + 4d + E) und 3 Monate (3M) nach der Therapie in Medianwerten (CI 5% - 95%)



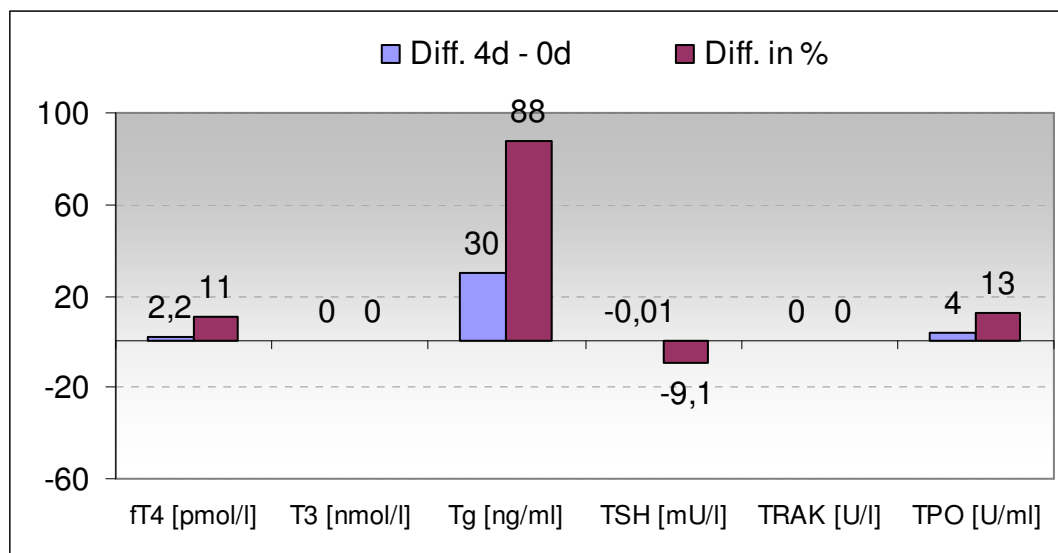
**Abbildung 3:** Konzentrationsverlauf der Schilddrüsenparameter vor (VU), während (0d + 4d + E) und 3 Monate (3M) nach der Therapie in Medianwerten (CI 5% - 95%)

**Tabelle 8:** Langzeitverlauf der Schilddrüsenparameter in Median (CI 5% - 95%); (\*p<0,01 verglichen zur Baseline 0d)

Parameter	VU	0d	4d	E	3M
fT4 [pmol/l]	<b>17,1*</b> (12-28)	19,8 (13-32)	<b>22*</b> (15-37)	<b>22*</b> (15-37)	<b>16,2*</b> (10-23)
T3 [nmol/l]	<b>2,7*</b> (2-4)	3 (2-5)	3 (2-5)	<b>3*</b> (2-5)	<b>2,4*</b> (2-3)
TSH [mU/l]	<b>0,28*</b> (0,01-3)	0,06 (0,01-1)	<b>0,04*</b> (0,01-1)	<b>0,04*</b> (0,01-1)	<b>1,45*</b> (0,01-20)
Tg [ng/ml]	---	51,4 (9 - 293)	81,3 (29-428)	---	---
TRAK [U/l]	<b>5*</b> (1-92)	4 (0-54)	<b>5*</b> (1-52)	<b>5*</b> (1-59)	4 (0-101)
TPO [U/ml]	20 (7-3039)	22 (9-3163)	<b>25*</b> (12-4354)	<b>25*</b> (12-4577)	<b>28*</b> (11-6976)

#### 4.4.1 Konzentrationsveränderung der Schilddrüsenparameter aller Patienten

In Abbildung 4 sind die absoluten und prozentualen Konzentrationsveränderungen der Schilddrüsenparameter von allen Patienten vom Tag der Radiojodgabe (0d) bis zum 4. Tag der Therapie in Medianen dargestellt. Die TSH – Konzentration fiel nach der Radiojodgabe signifikant im Median um 0,01 mU/l (-9,1%) ( $p < 0,01$  verglichen mit der Baseline) zum 4. Tag des stationären Aufenthaltes ab. Die T3 – Konzentration zeigte bei allen Patienten im Median keine Veränderungen. Die fT4 – Konzentration stieg signifikant um 2,2 pmol/l (+11%) zum 4. Tag an ( $p < 0,01$  verglichen zur Baseline). Die Konzentration vom Thyreoglobulin stieg bei allen Patienten zum 4. Tag im Median um 30 ng/ml (+88%) signifikant an [38]. Die Antikörper, die hier zusätzlich erwähnt werden, änderten ihre Konzentration zum 4. Tag nur geringfügig. Die TPO – Konzentration stieg signifikant im Median um 4 U/ml (+13%) in den ersten Tagen der Radiojodtherapie an. Bei der TRAK – Konzentration hingegen konnte bei allen Patienten keine Konzentrationsveränderung festgestellt werden (siehe Tabelle 9).



**Abbildung 4:** Konzentrationsdifferenz der Schilddrüsenparameter vom Tag 0 zum Tag 4 der Therapie in Prozent und absolut bei allen Patienten

**Tabelle 9:** Konzentration der Schilddrüsenparameter aller Patienten an Tag 0 und Tag 4 als Median (CI 5% - 95%); \*p<0,01 im Vergleich zur Baseline an Tag 0

Parameter	0d	4d	Diff. 4d - 0d	Diff. in %
fT4 [pmol/l]	19,8 (13-32)	<b>22*</b> (15-37)	2,2 (-5-10)	11 (-18-53)
T3 [nmol/l]	3 (2-5)	3 (2-5)	0 (-1-1)	0 (-29-32)
TSH [mU/l]	0,06 (0,01-1,1)	<b>0,04*</b> (0,01-0,7)	-0,01 (-0,6-0,09)	-9,1 (-94-500)
Tg [ng/ml]	51 (9-293)	<b>81*</b> (29-428)	30 (-6-259)	88 (-4-426)
TRAK [U/l]	4 (0-54)	<b>5*</b> (1-52)	0 (-11-5)	0 (-70-300)
TPO [U/ml]	22 (9-3163)	<b>25*</b> (12-4354)	4 (-79-553)	13 (-50-150)

## 4.5 Konzentrationsverläufe der Schilddrüsenparameter in Gr. 1 bis 6

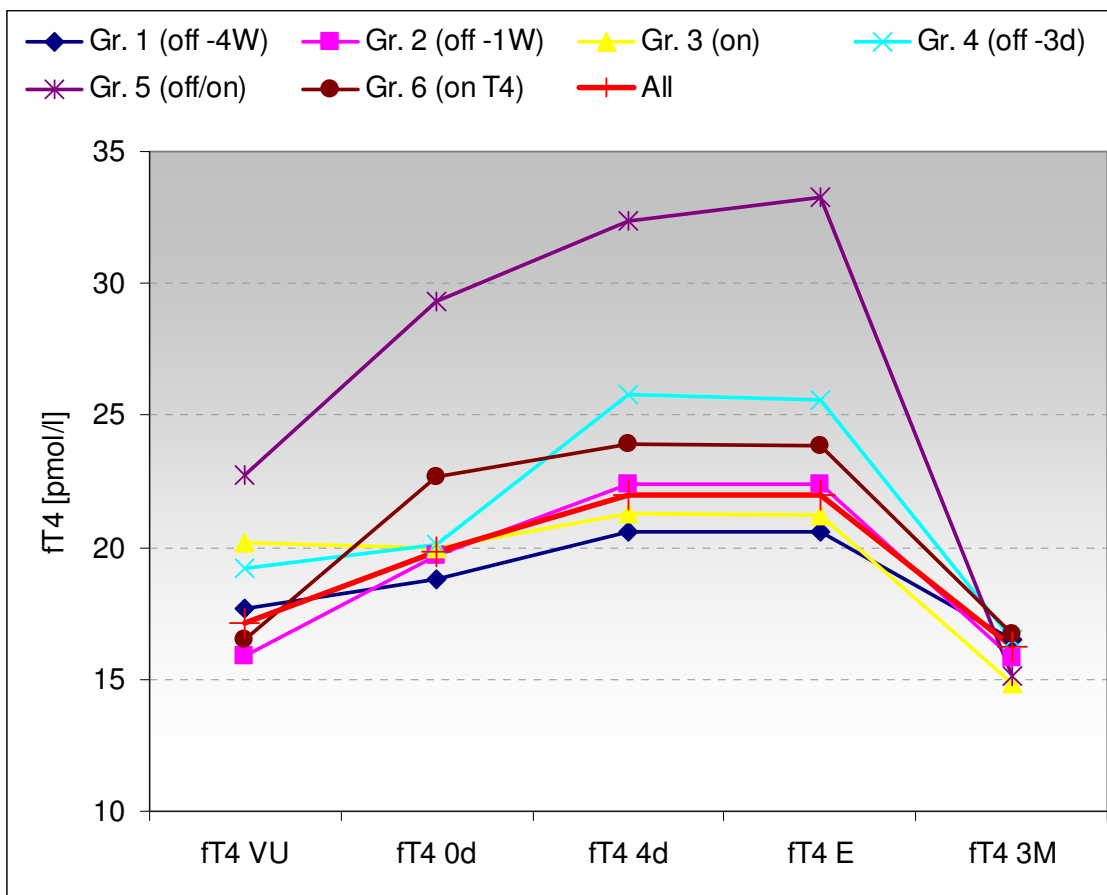
In Kapitel 4.4 wurden die Konzentrationsverläufe und die damit verbundenen Konzentrationsveränderungen aller Patienten dargestellt. Im folgenden Abschnitt soll nun detailliert auf die Verläufe und die Veränderungen der einzelnen Schilddrüsenparameter in den Gruppen 1 bis 6 eingegangen werden.

### 4.5.1 fT4 – Konzentrationsverlauf und Änderung in Gruppe 1 bis 6

Abbildung 5 zeigt den Verlauf der fT4 – Konzentration in den Gruppen 1 bis 6 vom Tag der Voruntersuchung (4 Wochen vor Therapiebeginn) bis zur Kontrolluntersuchung 3 Monate nach der Radiojodtherapie. Nach der Radiojodgabe konnte in jeder der 6 Gruppen ein unterschiedlich starker und



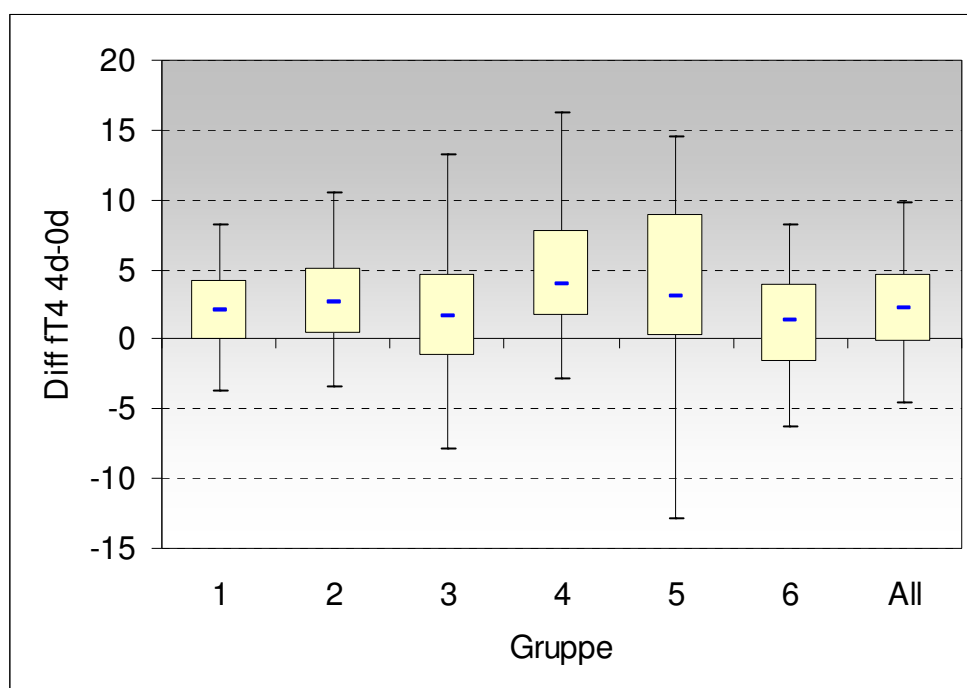
signifikanter Anstieg der fT4 – Konzentration zum 4. Tag der Therapie festgestellt werden. Der stärkste Anstieg des fT4 – Spiegel konnte bei den Patienten der 4. und 5. Gruppe verzeichnet werden. In der Abbildung 6 sind die Konzentrationsdifferenzen vom Tag 0 zum 4. Tag nach der Radiojodgabe in den einzelnen Gruppen dargestellt. Den stärksten Anstieg der fT4 – Konzentration zeigten die Patienten der Gruppen 4 und 5. In der Gruppe 4 stieg der fT4 – Spiegel signifikant von im Median 20,1 pmol/l auf 25,8 pmol/l an Tag 4 (+20%;  $p < 0,01$  im Vergleich zu Baseline). Bei den Patienten der Gruppe 5 konnte ein signifikanter Anstieg der fT4 – Konzentration von im Median 29,3 pmol/l auf 32,4 pmol/l (+11%) festgestellt werden ( $p < 0,01$  im Vergleich zur Baseline an Tag 0).



**Abbildung 5:** Konzentrationsverlauf von fT4 in den Gruppen 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) von der Voruntersuchung (VU) bis 3 Monate (3M) nach der Therapie als Median (CI 5% - 95%)

**Tabelle 10:** fT4 – Konzentrationsverlauf [pmol/l] der Patienten in den Gruppe 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) als Median (CI 5% - 95%); \*p<0,01 verglichen mit der Baseline (0d)

Gruppe	fT4 VU	fT4 0d	fT4 4d	fT4 E	fT4 3M
1.	<b>17,7*</b> (13-26)	18,8 (13-27)	<b>20,6*</b> (14-31)	<b>20,6*</b> (14-31)	<b>16,5*</b> (12-24)
2.	<b>15,9*</b> (11-26)	19,7 (12-34)	<b>22,4*</b> (15-40)	<b>22,4*</b> (15-40)	<b>15,8*</b> (9-23)
3.	20,2 (12-43)	20 (9-37)	<b>21,3*</b> (10-42)	<b>21,2*</b> (10-42)	<b>14,9*</b> (7-33)
4.	19,2 (10-35)	20,1 (12-34)	<b>25,8*</b> (14-43)	<b>25,6*</b> (14-43)	<b>16,5*</b> (7-28)
5.	22,8 (14-74)	29,3 (17-50)	<b>32,4*</b> (17-55)	<b>33,3*</b> (17-55)	<b>15,1*</b> (4-40)
6.	<b>16,5*</b> (12-22)	22,7 (16-32)	<b>23,9*</b> (17-33)	<b>23,9*</b> (17-33)	<b>16,7*</b> (12-22)
All	<b>17,1*</b> (12-28)	19,8 (13-32)	<b>22*</b> (15-37)	<b>22*</b> (15-37)	<b>16,2*</b> (10-23)

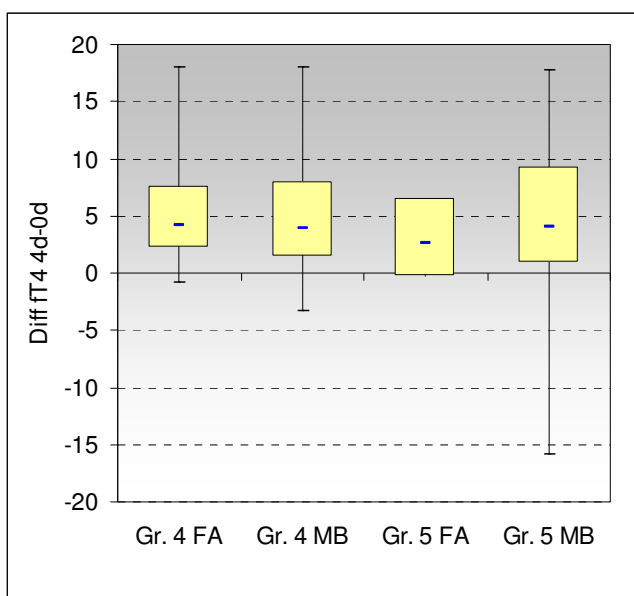


**Abbildung 6:** fT4 – Konzentrationsdifferenzen in den Gruppen 1 bis 6 und bei allen Patienten zusammen vom Tag 0 zum Tag 4 als Median (CI 5% - 95%)

**Tabelle 11:** fT4 – Konzentrationswerte der Patienten in Gruppe 1 bis 6 sowie aller Patienten zusammen (All) an Tag 0 und Tag 4 und Differenz 4d – 0d (absolut und %) in [pmol/l] als Median (CI 5% - 95%); \*p<0,01 verglichen mit Baseline (0d)

Gruppe	fT4 0d	fT4 4d	Diff. 4d - 0d	Diff. in %
1.	18,8 (13-27)	<b>20,6*</b> (14-31)	2 (-4-8)	11 (-16-48)
2.	19,7 (12-34)	<b>22,4*</b> (15-40)	2,7 (-3-11)	14 (-13-55)
3.	20 (9-37)	<b>21,3*</b> (10-42)	1,7 (-8-13)	9 (-31-67)
4.	20,1 (12-34)	<b>25,8*</b> (14-43)	3,9 (-3-16)	20 (-14-87)
5.	29,3 (17-50)	<b>32,4*</b> (17-55)	3,1 (-13-14)	11 (-24-42)
6.	22,7 (16-32)	<b>23,9*</b> (17-33)	1,4 (-6-8)	6 (-25-42)
All	19,8 (13-32)	<b>22*</b> (15-37)	2,2 (-5-10)	10,9 (-18-53)

In Abbildung 7 ist die fT4 – Konzentrationsdifferenz der ersten vier Therapietage der Gruppe 4 (Thyreostatika off -3d) und 5 (Thyreostatika off -3d/ on 3d) dargestellt. Es sollte verglichen werden, wie sich die erneute Gabe von Thyreostatika drei Tage nach Therapiebeginn auf die fT4 – Konzentration bei Patienten mit einer Funktionellen Autonomie bzw. einem Morbus Basedow auswirkt. Wir konnten feststellen, dass die fT4 – Konzentration bei Morbus Basedow – Patienten aus beiden Gruppen und den Patienten mit einer Funktionellen Autonomie der Gruppe 4 signifikant in den ersten vier Therapietagen anstieg. Prozentual war der Anstieg in der Gruppe 5 jedoch geringer als bei den Patienten aus der 4. Gruppe mit der gleichen Grunderkrankung.



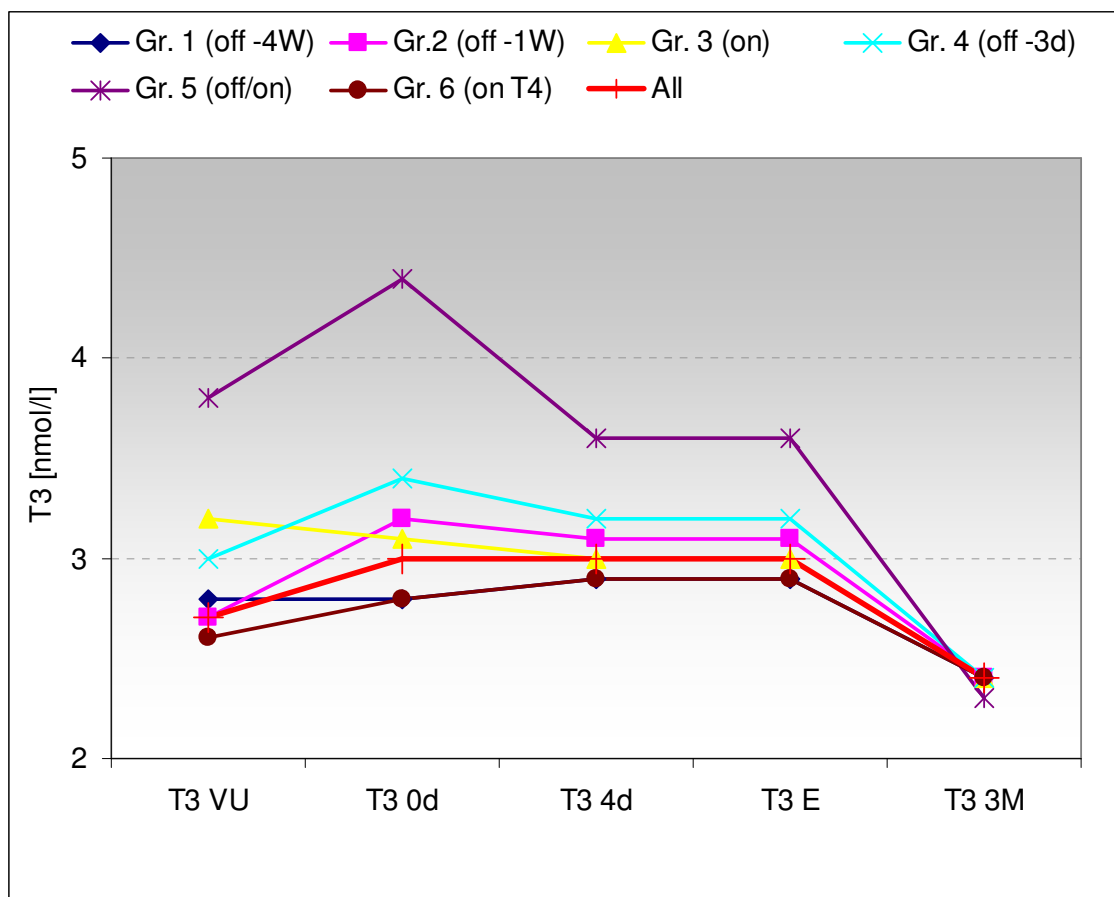
**Abbildung 7:** fT4 – Konzentrationsdifferenzen in [pmol/l] von Tag 0 zu Tag 4 bei Patienten aus der 4. und 5. Gruppe mit Funkt. Autonomie (FA) oder Morbus Basedow (MB) als Median (CI 5% - 95%)

**Tabelle 12:** fT4 – Konzentrationswerte der Patienten in Gruppe 4 und 5 an Tag 0 und Tag 4 und Differenz [pmol/l] (absolut und %) 4d – 0d als Median (CI 5% - 95%); \*p<0,01 verglichen mit Baseline; FA = Funktionelle Autonomie; MB = Morbus Basedow

Gruppe	n	fT4 0d	fT4 4d	Diff. 4d - 0d	Diff. in %
4. FA	33	21,2 (10-33)	<b>26,6*</b> (14-48)	4,2 (-1-18)	21 (-3-106)
4. MB	94	20 (12-35)	<b>25,1*</b> (14-44)	3,9 (-3-18)	19 (-20-78)
5. FA	16	22,8 (---)	28,2 (---)	2,6 (---)	10 (---)
5. MB	28	30,9 (17-76)	<b>37,2*</b> (22-65)	4,1 (-16-18)	12 (-24-76)

#### 4.5.2 T3 – Konzentrationsverlauf und Änderung in Gruppe 1 bis 6

Die Abbildung 8 zeigt den graphischen Verlauf der T3 – Konzentrationen als Median in den 6 Patientengruppen über den Zeitraum der Radiojodtherapie, beginnend am Tag der Voruntersuchung bis drei Monate nach der Therapie. Nach der Radiojodgabe konnte in den Gruppen 2, 3, 4 und 5 ein signifikanter Abfall der T3 – Konzentration zum 4. Tag der Therapie festgestellt werden. Der stärkste Abfall konnte bei den Patienten der 5. Gruppe verzeichnet werden. Die Patienten der Gruppe 1 und 6 zeigten im Gegensatz zu den anderen Gruppen einen geringen Anstieg des T3 – Spiegels vom Tag 0 zum Tag 4. Von diesen beiden Gruppen stellte sich nur der Anstieg der Gruppe 1 als signifikant heraus ( $p < 0,01$  im Vergleich zur Baseline). Siehe Abbildung 8 und Tabelle 13.

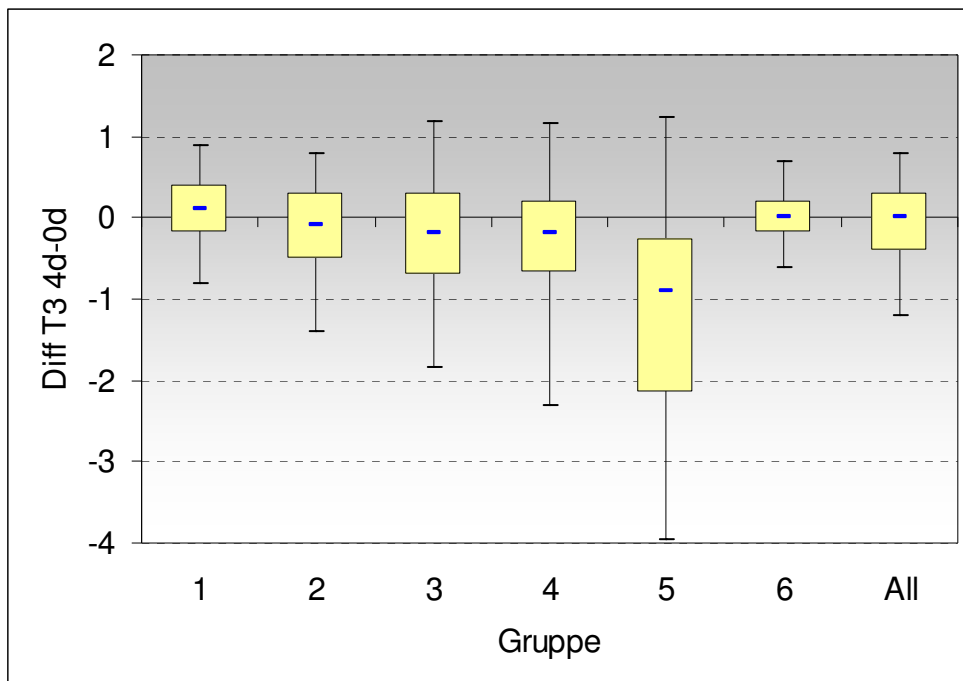


**Abbildung 8:** Konzentrationsverlauf von T3 in den Gruppen 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) von der Voruntersuchung (VU) bis 3 Monate (3M) nach der Therapie als Median

**Tabelle 13:** T3 – Konzentrationsverlauf [nmol/l] der Patienten in den Gruppe 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) als Median (CI 5% - 95%); \*p<0,01 verglichen mit Baseline (0d)

Gruppe	T3 VU	T3 0d	T3 4d	T3 E	T3 3M
1.	<b>2,8*</b> (2-4)	2,8 (2-4)	<b>2,9*</b> (2-4)	<b>2,9*</b> (2-4)	<b>2,4*</b> (2-3)
2.	<b>2,7*</b> (2-4)	3,2 (2-6)	<b>3,1*</b> (2-5)	<b>3,1*</b> (2-5)	<b>2,4*</b> (2-3)
3.	<b>3,2*</b> (2-6)	3,1 (2-6)	<b>3*</b> (2-6)	<b>3*</b> (2-6)	<b>2,4*</b> (2-4)
4.	<b>3*</b> (2-5)	3,4 (2-6)	<b>3,2*</b> (2-6)	<b>3,2*</b> (2-6)	<b>2,4*</b> (2-4)
5.	<b>3,8*</b> (2-9)	4,4 (2-10)	<b>3,6*</b> (2-7)	<b>3,6*</b> (2-7)	<b>2,3*</b> (1-5)
6.	<b>2,6*</b> (2-3)	2,8 (2-4)	2,9 (2-4)	2,9 (2-4)	<b>2,4*</b> (2-3)
All	<b>2,7*</b> (2-4)	3 (2-5)	<b>3*</b> (2-5)	<b>3*</b> (2-5)	<b>2,4*</b> (2-3)

In Abbildung 9 und Tabelle 14 sind die T3 – Konzentrationsveränderungen vom Tag der Radiojodgabe zum 4. Tag der Therapie als Median dargestellt. Die Patienten der Gruppe 2, 3, 4 und 5 zeigten, wie bereits erwähnt, einen signifikanten Abfall der T3 - Konzentration im Serum. Der stärkste Abfall konnte in der 5. Gruppe verzeichnet werden. Hier fiel die Konzentration des T3 signifikant von im Median 4,4 nmol/l auf 3,6 nmol/l ab (-21%). Die Patienten der 1. Gruppe zeigten einen signifikanten Anstieg des T3 – Spiegels von im Median 0,1 nmol/l (+3,2%).

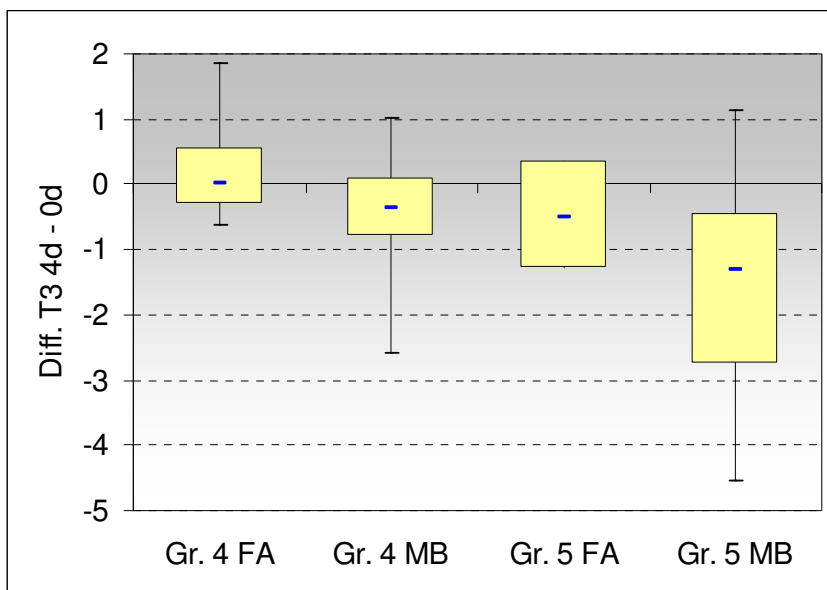


**Abbildung 9:** T3 – Konzentrationsdifferenzen in den Gruppen 1 bis 6 und bei allen Patienten zusammen (All) vom Tag 0 zum Tag 4 in [nmol/l] als Median (CI 5% - 95%)

**Tabelle 14:** T3 – Konzentrationswerte der Patienten in Gruppe 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) an Tag 0 und Tag 4 und Differenz 4d – 0d (absolut und %) in [nmol/l] als Median (CI 5%-95%); \*p<0,01 verglichen mit Baseline (0d)

Gruppe	T3 0d	T3 4d	Diff 4d-0d	Diff in %
1.	2,8 (2-4)	<b>2,9*</b> (2-4)	0,1 (-1-1)	3,2 (-23-35)
2.	3,2 (2-6)	<b>3,1*</b> (2-5)	-0,1 (-1-1)	-3,2 (-31-27)
3.	3,1 (2-6)	<b>3*</b> (2-6)	-0,2 (-2-1)	-5 (-37-42)
4.	3,4 (2-7)	<b>3,2*</b> (2-6)	-0,2 (-2-1)	-5 (-42-35)
5.	4,4 (2-10)	<b>3,6*</b> (2-7)	-0,9 (-4-1)	-21 (-56-34)
6.	2,8 (2-4)	2,9 (2-4)	0 (-1-1)	0 (-21-27)
All	3 (2-5)	3 (2-5)	0 (-1-1)	0 (-29-32)

Abbildung 10 zeigt die T3 – Konzentration am Tag 0 und 4 der Radiojodtherapie bei Patienten aus den Gruppen 4 und 5, jeweils mit einer Funktionellen Autonomie oder Morbus Basedow als Ursache der Hyperthyreose. Bei den Basedow – Patienten aus beiden Gruppen konnte ein signifikanter Abfall der T3 – Konzentration vom Tag 0 zu Tag 4 festgestellt werden. Im Vergleich fiel bei den Basedow – Patienten der Gruppe 5 der T3 – Spiegel signifikant stärker ab als bei den Basedow – Patienten der Gruppe 4.



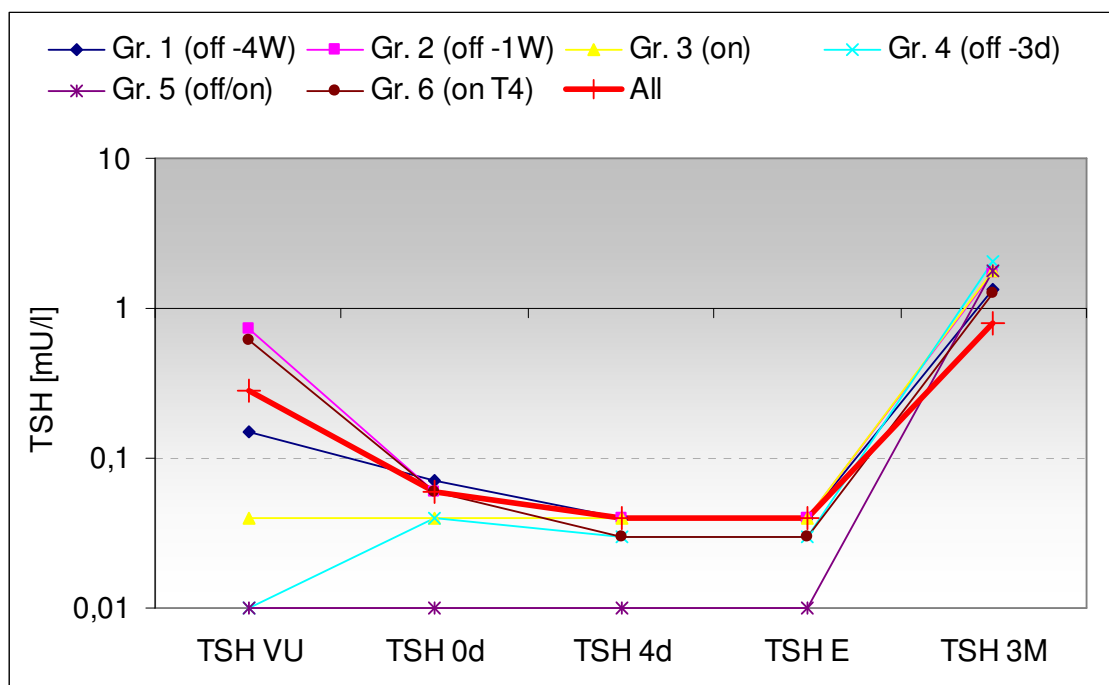
**Abbildung 10:** T3 – Konzentrationsdifferenz [nmol/l] von Tag 0 zu Tag 4 bei Patienten aus der 4. und 5. Gruppe mit Funktioneller Autonomie (FA) oder Morbus Basedow (MB) als Median (CI 5% - 95%)

**Tabelle 15:** T3 – Konzentrationswerte der Patienten in Gruppe 4 und 5 an Tag 0 und Tag 4 und Differenz [nmol/l] 4d – 0d (absolut und %) als Median (CI 5% - 95%); \*p<0,01 verglichen mit Baseline.

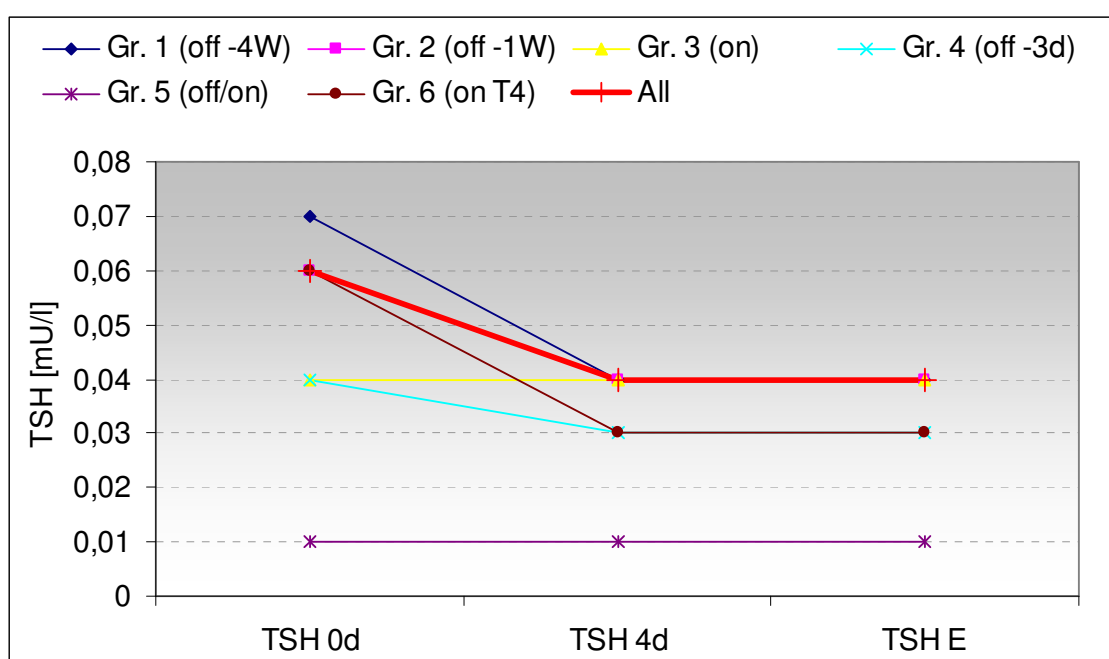
Gruppe	n	T3 0d	T3 4d	Diff. 4d - 0d	Diff. in %
4. FA	33	3,7 (2-7)	3,8 (2-8)	0 (-1-2)	0 (-17-41)
4. MB	94	3,3 (2-7)	<b>3,1*</b> (2-6)	-0,4 (-3-1)	-11 (-43-35)
5. FA	16	3,7 (---)	3,4 (---)	-0,5 (---)	-15 (---)
5. MB	29	5,1 (3-10)	<b>3,8*</b> (3-8)	-1,3 (-5-1)	-27 (-61-32)

#### 4.5.3 TSH - Konzentrationsverlauf und Änderung in Gruppe 1 bis 6

Die Abbildung 11 und 12 zeigt in zwei Diagrammen den Verlauf der TSH – Konzentrationen in den Gruppen 1 bis 6 als Median, zum Einen von der Voruntersuchung bis zur Kontrolluntersuchung 3 Monate nach der Therapie und zum Anderen nur über den Zeitraum der Radiojodtherapie. Im Median zeigten alle Patienten zum Therapiebeginn eine hyperthyreote Stoffwechsellage. In den Gruppen 1, 2, 4 und 6 fiel die TSH – Konzentration während der Therapie signifikant ab. Die Patienten der 3. und 5. Gruppe zeigten über den gesamten Therapiezeitraum einen im Median weitgehend unveränderten TSH – Spiegel.



**Abbildung 11:** Konzentrationsverlauf von TSH in den Gruppen 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) von der Voruntersuchung (VU) bis 3 Monate (3M) nach der Therapie als Median



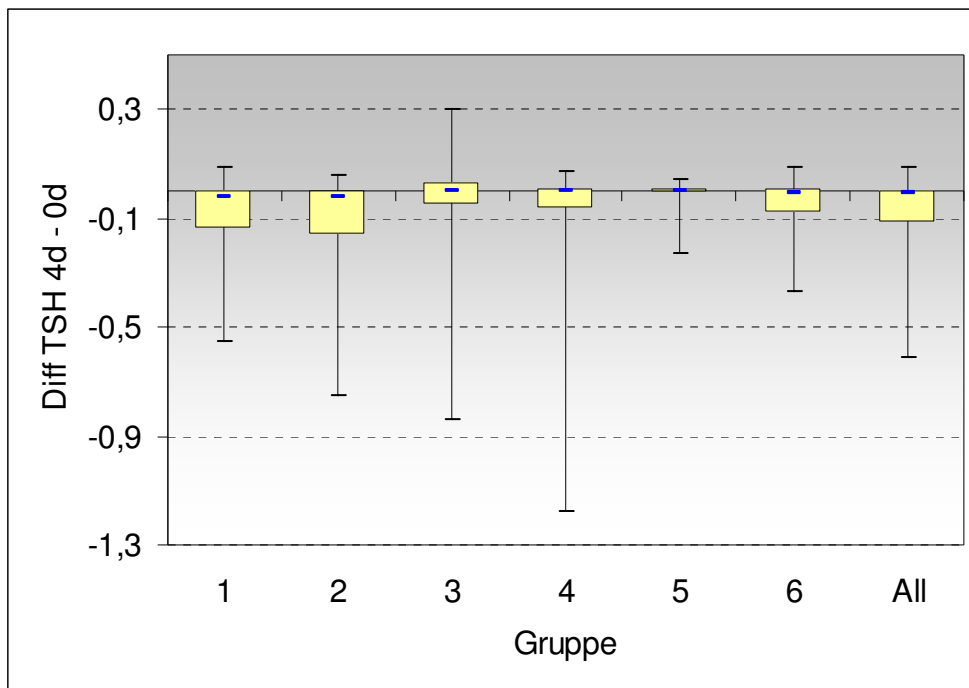
**Abbildung 12:** Konzentrationsverlauf von TSH in den Gruppen 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) vom Therapiebeginn (0d) bis zur Entlassung als Median

**Tabelle 16:** TSH – Konzentrationsverlauf [mU/l] der Patienten in den Gruppe 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) als Median (CI 5% - 95%); \*p<0,01 verglichen mit Baseline (0d)

Gruppe	TSH VU	TSH 0d	TSH 4d	TSH E	TSH 3M
1.	<b>0,15*</b> (0,01-1,8)	0,07 (0,01-1,0)	<b>0,04*</b> (0,01-0,6)	<b>0,04*</b> (0,01-0,6)	<b>1,32*</b> (0,01-5,5)
2.	<b>0,72*</b> (0,01-5)	0,06 (0,01-1,3)	<b>0,04*</b> (0,01-0,7)	<b>0,04*</b> (0,01-0,7)	<b>1,72*</b> (0,05-31)
3.	0,04 (0,01-1,6)	0,04 (0,01-1,8)	0,04 (0,01-1,1)	0,04 (0,01-1,1)	<b>1,8*</b> (0,01-52)
4.	0,01 (0,01-2,3)	0,04 (0,01-1,7)	<b>0,03*</b> (0,01-0,8)	<b>0,03*</b> (0,01-0,8)	<b>2,04*</b> (0,01-53)
5.	0,01 (0,01-0,4)	0,01 (0,01-0,2)	0,01 (0,01-0,1)	0,01 (0,01-0,1)	<b>1,76*</b> (0,01-76)
6.	<b>0,62*</b> (0,05-2,6)	0,06 (0,01-0,5)	<b>0,03*</b> (0,01-0,4)	<b>0,03*</b> (0,01-0,4)	<b>1,26*</b> (0,05-4,5)
All	<b>0,28*</b> (0,01-3)	0,06 (0,01-1)	<b>0,04*</b> (0,01-1)	<b>0,04*</b> (0,01-1)	<b>1,45*</b> (0,01-20)

Die Konzentrationsveränderungen des TSH – Spiegels vom Tag 0 zum Tag 4 stellten sich wie folgt dar (Abbildung 13 und Tabelle 17). Die Patienten der Gruppe 1, 2, 4 und 6 zeigten im Median einen signifikanten Abfall der TSH – Konzentration vom Tag 0 zum Tag 4. In der Gruppe 1 fiel der TSH – Spiegel im Median um 0,02 mU/l (-15%) (p<0,01). In Gruppe 2 und 4 konnte ebenfalls ein signifikanter (p<0,01) Abfall der TSH – Konzentration von 0,02 mU/l (-20%) zum 4. Therapietag festgestellt werden. Gruppe 3 und 5 zeigten im Vergleich mit den anderen Gruppen keine signifikante Konzentrationsveränderung des TSH – Spiegels.



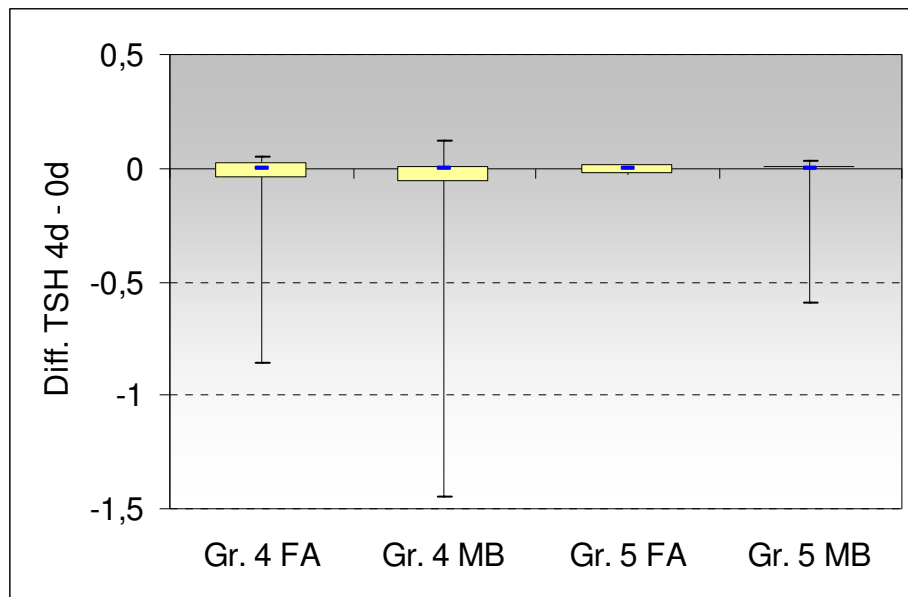


**Abbildung 13:** TSH – Konzentrationsdifferenzen [mU/l] in den Gruppen 1 bis 6 und bei allen Patienten zusammen (All) vom Tag 0 zum Tag 4 als Median (CI 5% - 95%)

**Tabelle 17:** TSH – Konzentrationswerte der Patienten in Gruppe 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) an Tag 0 und Tag 4 und Differenz 4d – 0d (absolut und %) in [mU/l] als Median (CI 5%-95%); \*p<0,01 verglichen mit Baseline (0d)

Gruppe	TSH 0d	TSH 4d	Diff 4d - 0d	Diff in %
1.	0,07 (0,01-1,0)	<b>0,04*</b> (0,01-0,6)	-0,02 (-0,6-0,1)	-15 (-94-500)
2.	0,06 (0,01-1,3)	<b>0,04*</b> (0,01-0,7)	-0,02 (-0,7-0,1)	-20 (-94-500)
3.	0,04 (0,01-1,8)	0,04 (0,01-1,1)	0 (-0,8-0,3)	0 (-90-600)
4.	0,04 (0,01-1,7)	<b>0,03*</b> (0,01-0,8)	-0,01 (-1,2-0,1)	-20 (-96-500)
5.	0,01 (0,01-0,2)	0,01 (0,01-0,1)	0 (-0,2-0,04)	0 (-91-470)
6.	0,06 (0,01-0,5)	<b>0,03*</b> (0,01-0,4)	-0,01 (-0,4-0,01)	-6 (-94-600)
All	0,06 (0,01-1,1)	<b>0,04*</b> (0,01-0,7)	-0,01 (-0,6-0,09)	-9,1(94-500)

In Abbildung 14 und Tabelle 18 ist die TSH – Konzentration am Tag 0 und 4 der Radiojodtherapie bei Patienten aus den Gruppen 4 und 5 abgebildet. Die Patienten mit einem Morbus Basedow der Gruppe 4 (Gr. 4 MB) zeigten einen signifikanten Abfall des TSH – Spiegels vom Tag 0 zu Tag 4 der Radiojodtherapie. Bei den Patienten mit einer Funktionellen Autonomie (Gr. 4 FA) aus dieser Gruppe konnte ein Anstieg der TSH – Konzentration im selben Zeitraum festgestellt werden. Die Patienten der 5. Gruppe zeigten keine signifikante Änderung der TSH – Konzentration.



**Abbildung 14:** TSH – Konzentrationsdifferenz [mU/l] von Tag 0 zu Tag 4 bei Patienten aus der 4. und 5. Gruppe mit Funktioneller Autonomie (FA) oder Morbus Basedow (MB) als Median (CI 5% - 95%)

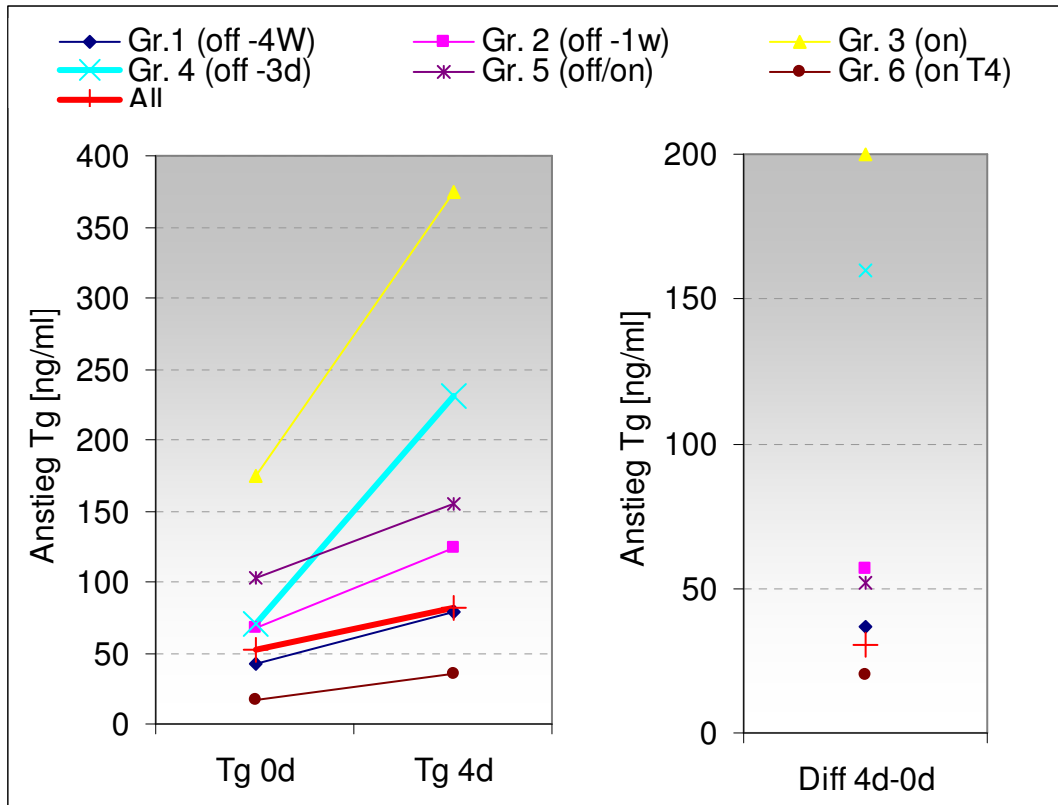
**Tabelle 18:** TSH – Konzentrationswerte der Patienten in Gruppe 4 und 5 an Tag 0 und Tag 4 und Differenz [mU/l] 4d – 0d als Median (CI 5% - 95%); \*p<0,01 verglichen mit Baseline

Gruppe	n	TSH 0d	TSH 4d	Diff. 4d - 0d
4. FA	33	0,01 (0,01-1)	0,03 (0,01-0,3)	0,02 (-0,9-0,1)
4. MB	94	0,04 (0,01-2)	<b>0,03*</b> (0,01-1)	-0,01 (-1,4-0,1)
5. FA	16	0,01 (---)	0,01 (---)	0 (---)
5. MB	29	0,01 (0,01-1)	0,01 (0,01-0,1)	0 (-0,6-0,04)

#### 4.5.4 Tg – Konzentrationsverlauf und Änderung in Gruppe 1 bis 6

Die Bestimmung der Thyreoglobulin – Konzentration wurde zum Therapiebeginn und am 4. Tag nach Radiojodgabe durchgeführt. In Abbildung 15 sind die Ergebnisse dieser Messungen graphisch als Median der einzelnen Gruppen dargestellt. Bei allen ausgewerteten Patientendaten konnte ein starker Anstieg der Tg – Konzentration vom Therapiebeginn zum 4. Therapietag festgestellt werden. Da die Bestimmung des Tg – Spiegels nur bei insgesamt 58 Patienten vorgenommen wurde, gestaltete sich die statistische Auswertung schwierig. Ein signifikanter Anstieg des Thyreoglobulins konnte daher nur in den Gruppen 1 und 2 errechnet werden. Den stärksten signifikanten Anstieg der Tg – Konzentration zeigten die Patienten der Gruppe 1. Hier stieg der Tg – Spiegel im Median vom 0. zum 4. Tag um 35 ng/ml (+87%) (p<0,01

verglichen mit der Baseline an Tag 0). In Gruppe 4 wurde ein Anstieg des Tg – Spiegels von 173% festgestellt, der aufgrund der geringen Anzahl an Tg – Werten in dieser Gruppe nicht als signifikant gewertet werden konnte (siehe Abbildung 15 und Tabelle 19).



**Abbildung 15:** Konzentrationsverlauf und Veränderung von Tg in den Gruppen 1 bis 6 und von allen Patienten zusammen (All) vom Tag 0 zu Tag 4

**Tabelle 19:** Tg – Konzentrationswerte der Patienten in Gruppe 1 bis 6 und allen Patienten zusammen (All) an Tag 0, Tag 4 und Differenz 4d – 0d (absolut und %) in [ng/ml] als Median (CI 5% - 95%); \*p<0,01 verglichen mit Baseline (0d)

Gruppe	Tg 0d	Tg 4d	Diff 4d-0d	Diff in %
1.	41 (10-413)	<b>78*</b> (37-459)	35 (-20-229)	87 (-8-555)
2.	67 (---)	<b>124*</b> (---)	29 (---)	49 (---)
3.	175 (---)	375 (---)	200 (---)	114 (---)
4.	71 (---)	231 (---)	112 (---)	173 (---)
5.	103 (---)	155 (---)	52 (---)	52 (---)
6.	16 (---)	36 (---)	22 (---)	135 (---)
All	51 (9-293)	<b>81*</b> (29-428)	30 (-6-259)	88 (-4-426)

---

## 5. Diskussion

### 5.1 Literaturvergleiche

Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentration treten vor, während und nach der Radiojodtherapie auf. Im Vorfeld der Radiojodtherapie werden Patienten mit einer Hyperthyreose mit thyreostatischen Medikamenten behandelt. In Vorbereitung auf die anstehende Radiojodtherapie muss der Absetzzeitpunkt der Thyreostase geplant werden. Dieser kann bei Patienten mit einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn liegen, bei Patienten mit einer Funktionellen Autonomie sogar bis zu sechs Wochen vor der Therapie. Der genaue Absetzzeitpunkt ist zum Einen abhängig von den Symptomen der Hyperthyreose, und zum Anderen von der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum der Patienten. Nach der Radiojodtherapie werden die Patienten 3 Monate lang regelmäßig kontrolliert, um den Erfolg der Therapie zu dokumentieren. Akute Konzentrationsveränderungen der Schilddrüsenhormone während der Therapie sind bekannt und zudem selten. In der Literatur werden diese Konzentrationsveränderungen sehr unterschiedlich beschrieben. So beschreiben Kreisig [27], Bruch [30] [7], Andrade [31] [3] und Pirnat [8, 22] einen Abfall der Konzentration der Schilddrüsenhormone. Shafer [39], Creutzig oder Tamagna [40] hingegen berichten über einen Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone in den ersten Tagen nach der Radiojodapplikation.

Die Gefahr der Exazerbation der Hyperthyreose, gerade bei kardiologisch vorbelasteten Patienten mit hohen Schilddrüsenhormonkonzentrationen zu Therapiebeginn, ist allgegenwärtig. Erfahrungen und die Literatur zeigen, dass diese Ereignisse sehr selten auftreten. Niemand weiß genau, wann diese auftreten könnten. 2004 zeigte Pirnat mit seiner Arbeit, dass Patienten mit einem Morbus Basedow, hohen Ausgangswerten ( $39,6 \pm 19,0$  pmol/L) und ohne thyreostatische Vorbehandlung eher einen Abfall der Schilddrüsenhormone verzeichneten. Im Vergleich beschrieb Pirnat, dass Patienten mit thyreostatischer Vorbehandlung einen Anstieg der Schilddrüsenhormone nach Therapiebeginn zeigten. Bruch und Andrade beschrieben bereits einige Jahre zuvor gleichwertige Ergebnisse.

---

Die Konzentrationsveränderungen der Schilddrüsenhormone während der Radiojodtherapie lassen sich auf drei Faktoren zurückführen.

Der erste wichtige Faktor ist die Ausgangskonzentration der peripheren Schilddrüsenhormone. Patienten ohne thyreostatische Vorbehandlung zeigen bei hohen Ausgangswerten [8] einen Abfall der Hormonkonzentration nach Therapiebeginn. Bei Patienten mit niedrigen fT4 – und T3 – Konzentrationen unter Thyreostase zum Therapiebeginn findet man hingegen einen geringen Anstieg der Schilddrüsenhormone. Grund hierfür ist eine hochaktive Hyperthyreose mit einer gleichzeitig hohen Ausschüttung an Hormonen, d.h. es finden sich kaum Hormonspeicher in der Schilddrüse, die durch die zellzerstörende Wirkung der Radiojodtherapie schlagartig geleert werden.

Der zweite Faktor für den Anstieg der Schilddrüsenhormone nach Therapiebeginn ist der Absetzzeitpunkt der thyreostatischen Medikation vor der Radiojodtherapie. Nach dem Absetzen der Prämedikation zeigten alle Gruppen einen Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone. Bei hyperthyreoten Patienten scheint der Anstieg höher zu sein, je kürzer der Zeitraum ohne Thyreostase ist. Patienten mit einer sehr großen Autonomie, die zudem noch mit hohen Thyreostatikadosen behandelt wurden, sollten die medikamentöse Therapie nur sehr kurz vor Therapiebeginn absetzen, da es sonst sehr schnell zu einer Exazerbation der Hyperthyreose kommen kann. Durch die Radiojodapplikation kommt es durch den Nekroseeffekt zusätzlich zu einer Erhöhung der Schilddrüsenhormone. Somit können beide Faktoren zusammen zu einer Exazerbation der Hyperthyreose führen.

Der dritte Faktor für den Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone nach Radiojodapplikation ist, wie schon erwähnt, die zellzerstörende Wirkung des Radiojods. Sollten bei einer Hyperthyreose Hormonreservoirs in der Schilddrüse vorhanden sein, so werden diese entleert, und die darin gespeicherten Hormone werden freigesetzt und führen damit zu einem Anstieg der Hormonkonzentration in den ersten Tagen nach Therapiebeginn. Die unterschiedlichen Veränderungen bei den einzelnen Patienten lassen sich somit wie folgt erklären: Patienten mit hochaktiven Hyperthyreosen und hohen Baselinewerten haben keine gespeicherten Hormone, somit fällt die Konzentration der Schilddrüsenhormone nach Radiojodapplikation ab.

---

Patienten, bei denen die Thyreostase drei Tage vor Therapiebeginn pausiert wird und die zusätzlich leicht erhöhte Ausgangswerte der peripheren Schilddrüsenhormone haben, zeigen durch den Reboundeffekt der Thyreostase und durch Zerstörung der Hormonreservoirs einen leichten Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone. Patienten mit gering aktivem Morbus Basedow oder nur sehr kleinen Funktionellen Autonomien, zeigen nach Absetzen der Thyreostase vier Wochen vor der Radiojodtherapie keine signifikante Schilddrüsenhormonveränderung zum Beginn der Radiojodtherapie, da hier der Rebound durch die Thyreostase bereits überwunden wurde. So wird bei diesen Patienten nur eine geringe Menge von Schilddrüsenhormonen aus den kleinen Hormonreservoirs freigesetzt.

Die Literatur zum Thema der Konzentrationsveränderung der Schilddrüsenhormone während der Radiojodtherapie zeigen sehr verschiedene Ergebnisse.

Pirnat et al. [8] beschrieben 2004 mit seiner Arbeit über frühe Konzentrationsveränderung der Schilddrüsenhormone nach Radiojodapplikation bei insgesamt 187 Morbus Basedow Patienten, eingeteilt in drei Gruppen, dass signifikante Konzentrationsveränderungen der Schilddrüsenhormone nach der Radiojodgabe bestehen. In der Gruppe ohne Thyreostatika (n = 71) fiel die fT4 – Konzentration signifikant ( $p < 0,01$ ) vom Zeitpunkt der Radiojodapplikation bis zum 12. Tag nach Therapiebeginn ab. Die fT3 – Konzentration in dieser Patientengruppe fiel signifikant ( $p < 0,01$ ) bis zum 30. Tag nach Therapiebeginn weiterhin ab. Die Patienten der zweiten Gruppe, bei denen die Thyreostatika eine Woche vor Therapiebeginn abgesetzt wurden (n = 57), zeigten einen signifikanten ( $p < 0,0005$ ) Anstieg der fT4 – Konzentration bis zum zweiten Tag nach der Radiojodgabe. Im weiteren Therapieverlauf fiel die fT4 – Konzentration ab. Die fT3 – Konzentration in dieser Gruppe zeigte ebenfalls einen signifikanten Anstieg nach dem Absetzen der Thyreostase bis zum Therapiebeginn, gefolgt von einem stetig signifikanten Abfall nach der Radiojodapplikation. Die dritte Gruppe (n = 59), die mit Thyreostatika bis zum Therapiebeginn behandelt wurde, zeigten einen ähnlich signifikanten Konzentrationsanstieg des fT4 wie die Patienten der zweiten

---

Gruppe. Im Gegensatz zu dieser Gruppe stieg die fT3 – Konzentration signifikant bis zum fünften Tag ( $p < 0,001$ ) an und zeigte im weiteren Verlauf einen geringen Konzentrationsabfall.

Im Vergleich zu Pirnat et al. fanden wir bei den Morbus Basedow Patienten der Gruppe 2 (MMI off -1 Woche) ( $n = 154$ ) ebenfalls einen signifikanten Anstieg der fT4 – Konzentration zum vierten Tag nach Therapiebeginn ( $p < 0,01$ ) [38]. Der Anstieg des fT4 bei diesen Patienten fiel im Vergleich mit Pirnat geringer aus, da unsere Patienten höhere Ausgangswerte ( $21,7 \pm 10,1$  vs.  $16,6 \pm 7,4$  pmol/l) aufwiesen.

Die Basedow Patienten unserer ersten Gruppe (MMI off -4 Wochen) ( $n = 49$ ) zeigten im Gegensatz zur ersten Gruppe von Pirnat einen signifikanten Anstieg der fT4 – Konzentration in den ersten vier Tagen der Therapie, was sich mit den sehr unterschiedlichen fT4 – Konzentrationen zum Therapiebeginn erklären lässt. So hatten unsere Patienten zum Therapiebeginn eine fT4 – Konzentration von durchschnittlich  $20,5 \pm 5,9$  pmol/L. Bei Pirnats Patienten lag der durchschnittliche fT4 – Spiegel zum Therapiebeginn mit  $39,6 \pm 19,0$  pmol/l deutlich höher. Insgesamt 6 von 49 Patienten zeigten in unserer Auswertung eine fT4 – Konzentration von durchschnittlich  $32,5 \pm 3,0$  pmol/l. Drei von diesen sechs Patienten mit sehr hohem Ausgangswert zeigten wie Pirnats Patienten einen Abfall der fT4 – Konzentration zum 4. Tag der Radiojodtherapie. Die fT4 – Konzentration der anderen 3 Patienten aus dieser Untergruppe zeigte keine signifikante Änderung.

Die T3 – Konzentration unserer Morbus Basedow Patienten wies in beiden Gruppen einen mit Pirnat vergleichbaren signifikanten Abfall ( $p < 0,01$ ) auf. In Tabelle 20 sind die Konzentrationswerte der Schilddrüsenhormone nochmals dargestellt.

**Tabelle 20:** Konzentrationswerte von fT3, T3 und FT4 von Pirnat et al. 2004 und eigene Werte (MW ± SD)

Author	Hormon	Gr.	MMI	Tag 0	Tag 2	Tag 4	Tag 5	p zu Tag 0
Pirnat et 2004	fT4 [pmol/l]	1	ohne	39,6 ± 19,0			34,2 ± 16,9	< 0,001
		2	off - 1W	16,6 ± 7,4	26,6 ± 22,9			< 0,0005
		3	bis 0d	20,3 ± 13,2	22,8 ± 15,2		26,6 ± 19,8	< 0,0001
	fT3 [pmol/l]	1	ohne	13,3 ± 6,6	11,3 ± 4,8			< 0,001
		2	off - 1W	signifikanter Abfall zum 2. Tag				
		3	bis 0d	8,4 ± 5,8			9,1 ± 6,5	< 0,001
Eigene Werte	fT4 [pmol/l]	1	off - 4W	20,5 ± 5,9		22,5 ± 6,9		< 0,01
		2	off - 1W	21,7 ± 10,1		24,0 ± 9,6		< 0,01
	T3 [nmol/l]	1	off - 4W	3,1 ± 0,9		2,8 ± 0,6		< 0,01
		2	off - 1W	3,5 ± 1,4		3,1 ± 1,7		< 0,01

In der Arbeit von 2002 beschrieben Pirnat et al. [22] an 30 Patienten mit manifester bzw. latenter Hyperthyreose, dass sich die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone fT3, fT4 und Tg teils signifikant, teils nicht signifikant nach Applikation von <sup>131</sup>J ändern. Patienten mit einer manifester Hyperthyreose (n = 22) zeigten einen signifikanten Abfall der fT3 – Konzentration zum fünften Tag der Radiojodtherapie von im Median 1,2 pmol/l (p = 0,013). Die Konzentration von fT4 stieg hingegen bis zum dritten Tag der Therapie geringfügig um 0,2 pmol/l an. Dieser Anstieg war im Vergleich zur fT4 – Konzentration am Tag 0 nicht signifikant. Bei den Patienten mit einer latenten Hyperthyreose (n = 8) fand Pirnat ebenfalls einen geringen, nicht signifikanten Anstieg der fT4 – Konzentration mit einem maximalen medianen Anstieg um 1,2 pmol/l zum zweiten Therapietag. Dieser Anstieg war, wie bei den Patienten mit manifester Hyperthyreose, nicht signifikant im Vergleich zur fT4 – Konzentration an Tag 0. Dieselbe Patientengruppe zeigte einen signifikanten Anstieg der fT3 – Konzentration um 0,85 pmol/l (p = 0,027) zum zweiten Therapietag. Bei allen 30 Patienten wurde ein signifikanter Anstieg der Tg – Konzentration nach der Radiojodapplikation festgestellt.

Betrachtet man die Patienten mit manifester bzw. latenter Hyperthyreose aus der ersten Gruppe (MMI off -4 Wochen) unserer Arbeit, so fällt im Vergleich mit Pirnat folgendes auf: Bei den Patienten mit einer latenten Hyperthyreose (n = 195), fanden wir einen signifikanten Anstieg der fT4 – Konzentration zum vierten Tag nach Radiojodapplikation (p < 0,01). Die T3 – Konzentration dieser 195 Patienten zeigte im gleichen Zeitraum keine signifikante Konzentrationsveränderung. Patienten mit manifester Hyperthyreose (n = 74) zeigten ebenfalls



einen signifikanten Anstieg der fT4 – Konzentration ( $p < 0,01$ ), sowie einen nicht signifikanten Anstieg der T3 – Konzentration innerhalb der ersten vier Therapietage.

Wir konnten ebenfalls bei allen Patienten einen signifikanten Anstieg des Tg – Spiegels nach Therapiebeginn feststellen. In Tabelle 21 sind die Konzentrationswerte der Schilddrüsenhormone dargestellt.

Beide Arbeiten weisen im Vergleich von Patienten mit manifester und latenter Hyperthyreose den gleichen Konzentrationsverlauf von fT4 und T3 auf. Zudem konnten wir ebenfalls einen signifikanten Anstieg des Thyreoglobulins feststellen. Daraus schließen wir, dass bei Patienten mit einer gering aktiven Hyperthyreose kein bzw. nur einen sehr geringer Anstieg der peripheren Hormone zu verzeichnen ist, da die nekroseinduzierte Hormonfreisetzung aus der Schilddrüse nur gering ausgeprägt ist. Patienten mit einer latenten bzw. nur grenzwertig manifesten Hyperthyreose bedürfen somit keiner thyreostatischen Behandlung nach Radiojodtherapie, da die Gefahr der Exazerbation gering ist.

**Tabelle 21:** Konzentrationswerte von fT3, T3, FT4 und Tg von Pirnat et. al 2002 und eigene Werte als Median (CI 5% - 95%)

Author	Hormon	Gruppe	MMI	Diff. 2d - 0d	Diff. 4d - 0d	Diff. 5d - 0d	p
Pirnat et al.	fT4	mHT	ohne	0,7*		-1,8	0,144*
2002	[pmol/l]	IHT	ohne	1,2*		-0,15	0,161*
	fT3	mHT	ohne	0		-1,2*	0,013*
	[pmol/l]	IHT	ohne	0,85*		0,4	0,027*
	Tg	mHT + IHT		signifikanter Anstieg in bei allen Patienten			
Eigene	fT4	1 mHT	off - 4W		1,8 (-6-14)		< 0,01
Werte	[pmol/l]	1 IHT	off - 4W		2,3 (-4-9)		< 0,01
	T3	1 mHT	off - 4W		0,1 (-1-1)		0,195
	[nmol/l]	1 IHT	off - 4W		0 (-1-1)		0,364
	Tg	mHT + IHT	off - 4W		34 (---)		< 0,01

---

Andrade et al. beschrieben bereits 1999 in einer Arbeit [31], dass Patienten mit Morbus Basedow unter Thyreostatikatherapie einen signifikant anderen Konzentrationsverlauf der Schilddrüsenhormone aufweisen als Basedow - Patienten, die ohne Thyreostatika eine Radiojodtherapie erhielten. Hierzu teilte Andrade seine Patienten in zwei Gruppen. Gruppe 1 (n = 28) erhielt nur eine Radiojodtherapie. Die Patienten der zweiten Gruppe (n = 23) wurden mit Methizol vorbehandelt, welches vier Tage vor der <sup>131</sup>J – Applikation abgesetzt wurde. Die Patienten ohne thyreostatische Vorbehandlung zeigten einen Anstieg der T4 und fT4 – Konzentration um 5 % (T4) bzw. 9% (fT4) zum zweiten Therapietag. Dieser Anstieg war im Vergleich mit den Werten zum Tag 0 nicht signifikant. Nachfolgend fielen T4 und fT4 zum fünften Therapietag ab (T4 = 13% bzw. fT4 = 15%). Der Abfall der fT4 – Konzentration war signifikant zum Tag 0 (p < 0,01). Die T3 – Konzentration dieser Patientengruppe wies einen signifikanten, fortlaufenden Abfall nach Therapiebeginn (p < 0,01) auf. Bei den Patienten mit thyreostatischer Vorbehandlung hingegen beschrieb Andrade einen kontinuierlichen Anstieg der Schilddrüsenhormone, beginnend nach dem Absetzen der Thyreostatika. T4 erreichte seine maximale Konzentration am siebten Tag (+23%, p < 0,01), fT4 am 14. Tag (+ 36%, p < 0,01). Die T3 – Konzentration der vorbehandelten Patienten zeigte einen signifikanten Anstieg von 9% zum zweiten Tag der Therapie, auf den wiederum ein kontinuierlicher Abfall bis zum 30. Tag nach der Radiojodtherapie folgte.

Die Patienten aus unserer Arbeit mit den gleichen Therapievoraussetzungen wiesen ähnliche Konzentrationsveränderungen wie die Patienten von Andrade auf. Nicht thyreostatisch vorbehandelte Morbus Basedow - Patienten aus unserer Gruppe 1 (MMI off -4 Wochen) (n = 49) zeigten ebenfalls einen Abfall der T3 – Konzentration von 7%. Andrade beschrieb bei den seinen Patienten einen stärkeren Abfall der T3 - Konzentration von 18% in den ersten fünf Tagen der Therapie. Dieser deutlich stärkere Abfall lässt sich am ehesten mit den hohen T3 – Ausgangswerten der Patienten erklären. Zum Therapiebeginn zeigten sie eine Konzentration von 533,9 ng/dl = 8,2 nmol/l. Somit hatten Andrades Patienten eine im Durchschnitt fast dreifach höhere T3 – Konzentration zu Therapiebeginn. Die fT4 – Konzentration unserer Patienten stieg signifikant um +12% in den ersten vier Tagen der Therapie.

---

Andrade beschrieb in seiner Arbeit einen Abfall des fT4 in den ersten fünf Tagen der Therapie, was durch die hohe fT4 – Konzentration bei Andrades Patienten zu erklären ist. Der fT4 – Spiegel lag bei den Patienten zum Therapiebeginn im Durchschnitt bei 4,5 ng/dl. Umgerechnet entspricht dies einer Konzentration von 57,9 pmol/l bei in etwa gleichem Schilddrüsenvolumen im Vergleich mit unseren Patienten ( $38,1 \pm 18,2$  ml vs.  $37,1 \pm 25,1$  ml). Patienten mit vergleichbaren fT4 – Konzentrationen > 30 pmol/l aus unserer Gruppe 1 (n = 6) zeigten einen annähernd gleichen Konzentrationsverlauf wie die Patienten von Andrade.

Die thyreostatisch vorbehandelten Patienten mit Morbus Basedow aus unserer Arbeit (Gruppe 4, MMI off -3d, n = 94), zeigten im Vergleich mit Andrade dieselben Konzentrationsveränderungen der Schilddrüsenhormone fT4 und T3. Beide Hormone stiegen in ihrer Konzentration nach Absetzen der Thyreostatika 3 bis 4 Tage vor der Radiojodtherapie an. Nach der Radiojodapplikation stieg die fT4 - Konzentration um weitere 19% an. Diese Konzentrationsveränderung beschrieb Andrade in seiner Arbeit ebenfalls. Die T3 – Konzentration hingegen fiel um 11% zum vierten Therapietag ab. Beide Patientengruppen hatten zum Therapiebeginn die gleiche Stoffwechsellage, was den ähnlichen Konzentrationsverlauf erklärt. Andrades Patienten hatten nach dem Absetzen der Thyrostatika zum Therapiebeginn eine Konzentration von fT4 = 24,4 pmol/l sowie eine T3 – Konzentration von 3,8 nmol/l. Die Schilddrüsenvolumina in den beiden verglichenen Gruppen waren ebenfalls fast identisch ( $32,4 \pm 15,0$  ml vs.  $40,5 \pm 18,1$  ml). In Tabelle 22 sind die Konzentrationswerte der Schilddrüsenhormone nochmals dargestellt.

**Tabelle 22:** Konzentrationswerte von T4, T3, FT4 von Andrade et al. 1999 und eigene Werte als Median (CI 5% - 95%)

Author	Hormon	Gruppe	MMI	Tag 0	Tag 2	Tag 4	Tag 5	*p zu Tag 0
Andrade	fT4	1	ohne	4,5	5		3,8*	< 0,01
et al.	[ng/dl]	2	off - 4d	1,9	2,5		2,7*	< 0,01
1999	T4	1	ohne	25,4	26		22,5*	< 0,05
	[µg/dl]	2	off - 4d	12,3	14		15,5*	< 0,01
	T3	1	ohne	533,9	500		435,6*	< 0,01
	[ng/dl]	2	off - 4d	251,2	273,5*		240	< 0,01
Eigene	fT4	1	off - 4W	18,8 (13-32)		21,9* (14-34)		< 0,01
Werte	[pmol/l]	4	off - 3d	20 (12-35)		25,1* (14-44)		< 0,01
	T3	1	off - 4W	3 (2-5)		2,6* (2-4)		< 0,01
	[nmol/l]	4	off - 3d	3,3 (2-7)		3,1* (2-6)		< 0,01

Bruch et al. berichteten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2001 [30] über signifikante Änderungen der Schilddrüsenhormonkonzentration kurz nach der Applikation des Radiojods. Sie untersuchten den Effekt von Thyreostatika auf die akute Änderung der Hormonkonzentration bei 42 Morbus Basedow - Patienten. Diese wurden in zwei Gruppen zu je 21 Patienten eingeteilt. Die Patienten der Gruppe 1 erhielten nur die Radiojodtherapie. Die Patienten der Gruppe 2 hingegen erhielten bis sechs Tage vor Therapiebeginn eine thyreostatische Therapie. In der zweiten Patientengruppe (MMI off -6d) stieg die fT4 – Konzentration nach dem Absetzen der Thyreostatika signifikant im Mittel um 46,9% zum Therapiebeginn an ( $p < 0,0005$ ) und erreichte ihr Maximum am 3. Therapietag. Der Anstieg nach der Radiojodapplikation zeigte jedoch keine Signifikanz im Vergleich zum fT4 – Spiegel zum Therapiebeginn. Ab dem dritten Tag konnte ein Abfall auf normale fT4 – Werte verzeichnet werden. Die Patienten ohne Thyreostatika verzeichneten zum dritten Therapietag einen signifikanten Abfall der fT4 – Konzentration ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zum Tag 0. Bis zum 14. Tag nach der Therapie fiel in dieser Gruppe der fT4 – Spiegel um 52,3% ( $p < 0,01$ ). Die fT3 – Konzentration wies im Vergleich zum fT4 bei den thyreostatisch vorbehandelten Patienten einen stärkeren Anstieg nach dem Absetzen der Thyreostatika bis zum ersten Tag nach Radiojodapplikation auf. Nach Erreichen des Maximums (1. Tag), fiel der fT3 – Spiegel in dieser Gruppe ab. In Gruppe 1, ohne Thyreostase, fiel die fT3 – Konzentration signifikant zum dritten Therapietag ab ( $p < 0,0005$ ).

Der Vergleich mit den Ergebnissen von Bruch et al. zeigt, ähnlich wie der Vergleich mit Andrade, einen Anstieg der fT4 – Konzentration in der Gruppe

von Patienten, die nicht thyreostatisch vorbehandelt wurden (MMI off -4 Wochen, n = 154). Bruch beschrieb einen Abfall der fT4 – Konzentration bei deutlich erhöhter fT4 – Baseline zum Therapiebeginn. Unsere Patienten hingegen besaßen im Durchschnitt einen um das vierfache geringeren Ausgangswert zum Therapiebeginn. Somit kommt es bei unseren Patienten durch die gesteigerte Hormonfreisetzung nach Radiojodapplikation zu einem signifikanten Anstieg der fT4 – Konzentration. Je höher die Konzentration der Schilddrüsenhormone zu Beginn der Therapie ist, umso geringer ist der Anstieg der Schilddrüsenhormonkonzentration nach der Radiojodapplikation. Bei deutlich hyperthyreoter Stoffwechsellage kommt es nach der Radiojodapplikation eher zu einem Abfall der Schilddrüsenhormone und nur sehr selten zu einem weiteren Anstieg, was bei einem unserer Patienten aus der ersten Gruppe der Fall war. Die Konzentration von fT3 und T3 fiel sowohl in der Arbeit von Bruch als auch in unserer Arbeit signifikant ab (siehe Tabelle 23).

**Tabelle 23:** Konzentrationswerte von fT3, T3 und FT4 von Bruch et al. 2001 und eigene Werte (MW ± SD)

Author	Hormon	Gruppe	MMI	Tag 0	Tag 3	Tag 4	*p zu Tag 0
Bruch et al.	fT4	1	ohne	76,8 ± 46,6	63*	67	< 0,01
2001	[pmol/l]	2	off - 6d	21,6 ± 12,1	25	23	
	fT3	1	ohne	15,5 ± 7,7	10,8*	10,2	< 0,0005
	[pmol/l]	2	off - 6d	8,1 ± 6,3	6,9	6,4	
Eigene	fT4	1	off - 4W	20,5 ± 5,9		22,5 ± 6,9	< 0,01
Werte	[pmol/l]	2	off - 1W	21,7 ± 10,1		24,0 ± 9,6	< 0,01
	T3	1	off - 4W	3,1 ± 0,9		2,8 ± 0,6	< 0,01
	[nmol/l]	2	off - 1W	3,5 ± 1,4		3,1 ± 1,7	< 0,01

---

Kreisig et al. beschrieben 1989 an einem Kollektiv von 416 Patienten Schilddrüsenhormonveränderungen direkt nach der Radiojodgabe [27]. Er teilte seine Patienten in zwei Gruppen ein. Die erste Gruppe bestand aus 20 Patienten, die nach der Radiojodapplikation eine thyreostatische Medikation erhielten. Zwei von diesen 20 Patienten zeigten trotz Thyreostase einen Anstieg der T3 – Konzentration. Bei den restlichen 18 Patienten konnte Kreisig einen Abfall der T3 – Konzentration beschreiben. Die T4 – Konzentration fiel bei allen 20 Patienten nach der Radiojodapplikation ab. Die zweite Gruppe (n = 396) unterteilte Kreisig, abhängig von der T3 – und T4 – Konzentration zu Beginn der Radiojodtherapie, in drei Untergruppen. In die erste Untergruppe (n = 189) wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund ihrer hyperthyreoten Stoffwechsellage vor der Radiojodtherapie mit Thyreostatika behandelt worden waren. Die thyreostatische Medikation wurde bei den Patienten fünf bis zehn Tage vor Beginn der Therapie abgesetzt. Bei den Patienten dieser Gruppe fand Kreisig einen im Mittel konstanten T4 – Konzentrationsverlauf nach der Radiojodapplikation. Die zweite Untergruppe (n = 207) beinhaltete Patienten mit euthyreoter bzw. gering hyperthyreoter Stoffwechsellage. Sie benötigten weder vor noch nach der Radiojodapplikation Thyreostatika. Kreisig beschrieb bei dieser Patientengruppe einen signifikanten und umso stärkeren Anstieg der T4 – Konzentration (um 7%), je geringer die T4 – Baseline zu Beginn der Therapie war.

Um den posttherapeutischen Konzentrationsverlauf der Schilddrüsenhormone zwischen den immunogenen und nichtimmunogenen Thyreopathien darzustellen, bildet Kreisig die dritte Untergruppe. Er zeigte bei den Patienten ohne zusätzlich thyreostatische Nachbehandlung einen signifikanten Abfall der T3 – Konzentration zum 5. Tag nach der Radiojodapplikation um 16% sowie einen weiteren Abfall zum 12. posttherapeutischen Tag um 36% im Vergleich zum Therapiebeginn. In insgesamt 18 Fällen (5%) kam es zu einem Anstieg der T3 – Werte, wobei keine thyreotoxische Krise beobachtet werden konnte. Alle Patienten in dieser Gruppe wiesen einen im Verlauf konstanten T4 – Spiegel auf. Kreisig fand in allen drei Untergruppen einen umso stärkeren T3 – Abfall, je höher die Ausgangswerte zu Beginn der Therapie waren. Patienten mit nicht erhöhten Ausgangswerten vor der Radiojodtherapie zeigten hingegen einen

---

leichten, aber trotzdem signifikanten Anstieg des T3 – Wertes. Bei den Patienten mit Morbus Basedow beschrieben Kreisig et al. einen T3 – Abfall um 33%. Die Patienten mit nicht immunogenen Thyreopathien zeigten hingegen einen Abfall von 23%. Der T4 – Spiegel blieb bei beiden Grunderkrankungen im Durchschnitt unverändert.

Im Vergleich mit Kreisigs Arbeit fanden wir in der Gruppe, in der die Thyreostatika drei Tage vor Therapie abgesetzt wurden (Gruppe 4), ebenfalls einen signifikanten Abfall der T3 – Konzentration. Kreisig beschrieb in dieser Gruppe einen T3 – Abfall von durchschnittlich 16% zum 5. Tag nach Therapiebeginn. Unsere Patienten zeigten einen durchschnittlichen Abfall des T3 von 6% zum 4. Therapietag. Die T3 – Werte von Kreisigs Patienten waren zu Therapiebeginn höher als bei unseren Patienten, was den stärkeren Abfall erklärt. Die Patienten mit Thyreostatika vor und nach der Therapie (Gruppe 5) zeigten wie die Patienten von Kreisig, bei denen die thyreostatische Therapie am 5. bis 10. Tag nach Therapiebeginn fortgesetzt wurde, ebenfalls einen signifikanten Abfall der T3 – Konzentration. In beiden Arbeiten findet sich ein umso stärkerer Abfall des T3, je höher die Konzentration zu Beginn der Radiojodtherapie ist. Bei den Patienten, die ohne Thyreostase eine Radiojodtherapie erhielten, zeigten Kreisig et al. einen Abfall der T3 – Konzentration. Wir fanden bei unseren Patienten durchschnittlich einen fast konstanten T3 – Spiegel. Betrachtet man aus dieser Gruppe aber nur die Patienten mit hohen T3 – Konzentrationen ( $>4,0$  nmol/l) zum Therapiebeginn, so finden auch wir einen signifikanten Abfall der T3 – Konzentration. Im direkten Vergleich der Änderung der Hormonkonzentration zwischen immunogenen und nichtimmunogenen Erkrankungen fanden wir, und auch Kreisig, einen signifikanten Abfall der T3 – Werte (-8%) nach Therapiebeginn bei Patienten mit Morbus Basedow. Kreisig beschrieb bei seinen Patienten mit Morbus Basedow einen Abfall von 33%. Patienten mit einer Funktionellen Autonomie als Grunderkrankung zeigten in unserer Arbeit hingegen einen sehr geringen und nicht signifikanten Anstieg des T3 – Spiegels. Vernachlässigt man jedoch die Patienten mit niedrigen Ausgangswerten ( $<4,0$  nmol/l), finden wir ebenfalls einen durchschnittlichen Abfall der T3 – Konzentration von 11%. Kreisig berichtete bei seinen Patienten mit einer Funktionellen Autonomie über einen

---

T3 – Abfall von 23%. Somit können wir mit unseren Daten die von Kreisig et al. beschriebenen T3 – Konzentrationsveränderungen bestätigen.

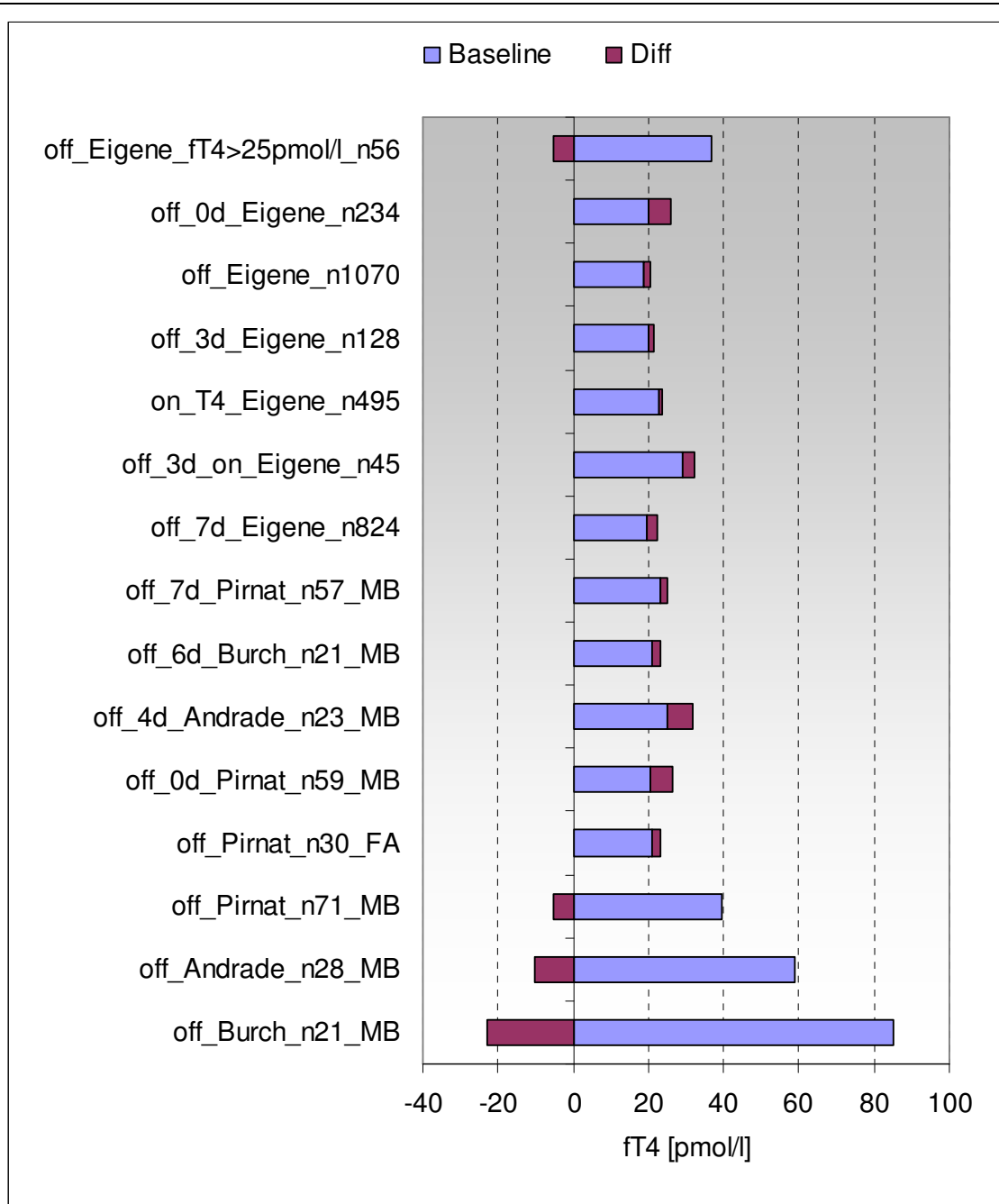
Der Konzentrationsverlauf des T4 scheint in beiden Arbeiten auf den ersten Blick diskrepant. Im direkten Vergleich unserer Daten mit den Werten aus Kreisigs Arbeit findet sich eine gleiche Tendenz im Konzentrationsverlauf des T4. Kreisig beschrieb bei den 396 Patienten aus Gruppe 2 und 3 einen im Mittel konstanten T4 – Konzentrationsverlauf. Bei weiterer Unterteilung fand er bei Patienten mit hoher Baseline (n = 14) einen Abfall der T4 – Konzentration (-11%). Bei Patienten mit leicht erhöhter T4 – Konzentration (n = 112) blieben die T4 – Werte im Verlauf weitestgehend konstant. Patienten mit niedrigem Ausgangswerten (n = 270) wiesen einen Anstieg der T4 – Konzentration um 7% auf. Unsere Daten zeigten bei den zu vergleichenden Patienten im Median einen signifikanten Anstieg der fT4 – Werte von 12% (n = 1198; Gruppe 1 und 4). Bei weiterer Unterteilung zeigten die Werte einen identischen Verlauf im Vergleich zu Kreisig. So finden auch wir einen Abfall der fT4 – Konzentration bei Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage zum Therapiebeginn. Da unser Kollektiv im Vergleich mit Kreisig et al. deutlich mehr Patienten mit niedrigen fT4 – Konzentrationen zu Beginn der Radiojodtherapie enthält, fanden wir im Median einen Anstieg der fT4 – Konzentration. Somit können wir mit unseren Daten die von Kreisig et al. beschriebenen T4 – Konzentrationsveränderungen ebenfalls bestätigen (siehe Tabelle 24).



**Tabelle 24:** Konzentrationswerte von T3 und T4 von Kreisig et al. 1989 und eigene Werte (MW ± SD)

Author	Hormone	Gruppe	n	MMI	Tag 0	Tag 4	*p zu Tag 0
Kreisig	T4	1	20	on 2 - 7d	fallende Tendenz		
et al.	[µg/dl]	2	189	off -10 - -5d	im Mittel konstant bei 9,7 ± 3,0		
		3	207	ohne	wenn geringe Baseline, dann sig. Anstieg		
		MB	52		im Mittel keine Veränderung		
		FA	344		im Mittel keine Veränderung		
	T3	1	20	on 2 - 7d	über den Therapiezeitraum rückläufig		
	[ng/ml]	2	189	off -10 - -5d	je höher Baseline desto stärker der Abfall		
		3	207	ohne			
		MB	52		signifikanter Abfall um 33% p < 0,001		
		FA	344		signifikanter Abfall um 23%		
Eigene	fT4	1		off -4W	19,3 ± 4,6	21,4 ± 5,5	< 0,01
		4		off -3d	21,0 ± 6,4	26,2 ± 9,3	< 0,01
		5		off/on	30,8 ± 14,2	34,2 ± 11,4	< 0,01
		MB	143		20,8 ± 6,4	24,7 ± 9,1	< 0,01
		FA	107		26,5 ± 6,1	29,6 ± 7,3	< 0,01
	T3	1		off -4W	2,9 ± 0,7	2,9 ± 0,7	< 0,01
		4		off -3d	3,8 ± 1,4	3,5 ± 1,2	< 0,01
		5		off/on	5,0 ± 2,1	3,8 ± 1,3	< 0,01
		MB	143		3,5 ± 1,3	3,1 ± 1,0	< 0,01
		FA	107		3,5 ± 1,0	3,6 ± 1,0	

Abbildung 16 zeigt noch einmal die Änderung der fT4 – Konzentration im Literaturvergleich. Die Baseline am Tag des Therapiebeginns ist hier blau dargestellt. Die Differenz von Tag 4 zur Baseline entspricht dem lila Balken. Im Vergleich findet man bei Patienten mit hohen fT4 – Ausgangswerten (>40 pmol/l) einen Abfall der fT4 – Konzentration. Dies können wir mit der Auswertung unseren eigenen Daten bestätigen. Wir finden einen Abfall der fT4 – Konzentration bei den Patienten unter Thyreostase – Pause mit einer fT4 – Baseline >30 pmol/l (n = 56), von im Median -5,5 pmol/l (-20; -1). Ein Anstieg des fT4 – Spiegels findet sich bei allen euthyreoten bzw. grenzwertig hyperthyreoten Ausgangswerten, betont nach kurzer Pause der thyreostatischen Prämedikation.



**Abbildung 16:** Literaturvergleich der fT4 – Veränderungen (Differenz, lila) in Bezug zum fT4 – Ausgangswert (Baseline, blau) und der Thyreostatikapause vor RJT (off = -4 Wochen Pause, off 0d = keine Pause, MB = Morbus Basedow, FA = Funktionelle Autonomie, n = Patientenzahl).

---

## 5.2 Klinische Relevanz der Kurzzeit – Hormonveränderungen nach Radiojodtherapie

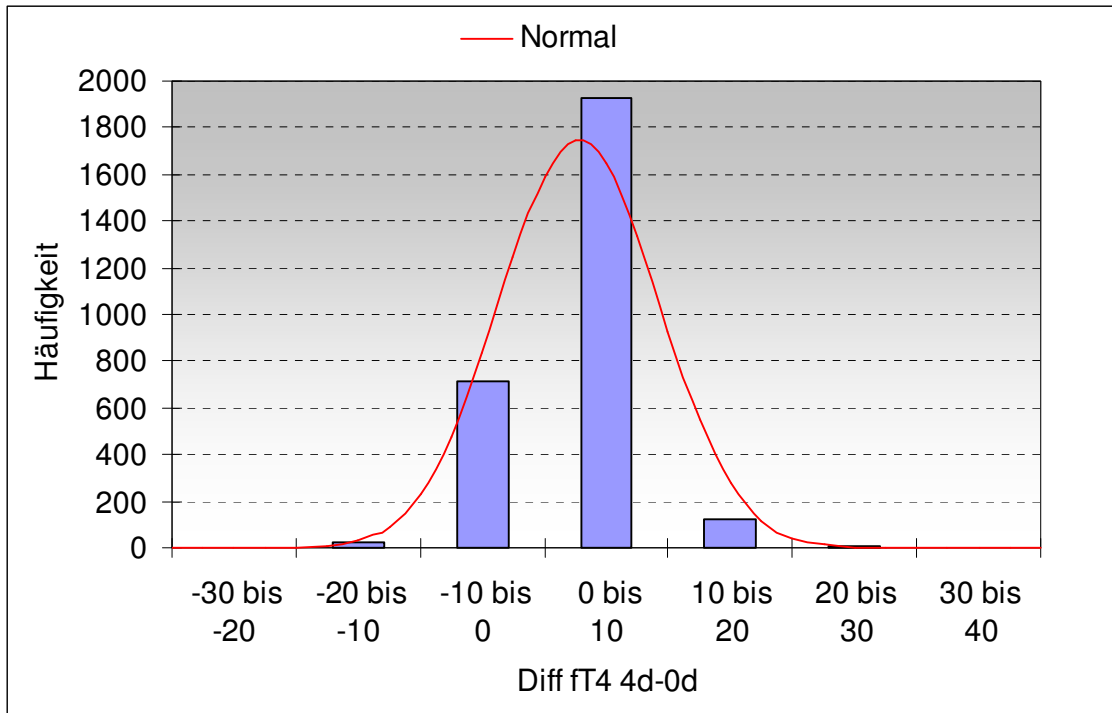
Das Ziel der funktionellen Radiojodtherapie, die definitive Beseitigung der Hyperthyreose und der Autonomie, tritt überwiegend zeitverzögert innerhalb einiger Wochen nach Radiojodapplikation ein [4]. Initial kann es in den ersten Tagen nach Radiojodtherapie zu einem unerwünschten Hormonanstieg, vorwiegend des freien T4 – Wertes, kommen. Die klinische Relevanz dieses Hormonanstiegs hängt vom Gesundheitszustand der Patienten, dem funktionellen Ausgangszustand, dem Ausmaß und der Dauer dieser Veränderungen ab. Nach unseren Untersuchungen tritt ein Kurzzeitanstieg der fT4 – Konzentration nach der Radiojodtherapie bei etwa 74% der Patienten auf, jedoch überwiegend mit einem geringen Anstieg von bis zu 10 pmol/l im Vergleich zur Baseline (siehe Tabelle 25 und Abbildung 17 und 18).

Bei knapp 5% der Patienten stieg die fT4 – Konzentration über 10 pmol/l und bei 1% über 15 pmol/l. Während ein geringerer fT4 – Anstieg (bis 10 pmol/l) in den Subgruppen etwa gleich häufig auftrat, wurden höhere Anstiege über 15 pmol/l überproportional in den Subgruppen 4, 5 und 3 gefunden, also bei Patienten mit durch Thyreostase normalisierter Hyperthyreose bei kurzer oder keiner Medikationspause vor der Radiojodtherapie.

Bei einer kleinen Patientengruppe kann es somit nach der Radiojodtherapie nahezu zu einer Verdopplung der fT4 – Basiswerte kommen. In Gruppe 3 gelingt es durch fortgesetzte Thyreostase während der Radiojodtherapie den fT4 – Anstieg um 9% (Basiswert 20 pmol/l) gering zu halten. In Gruppe 4 stieg die fT4 – Konzentration bei gleichem Basiswert nach 3 – tägiger Methizol Pause um 20%. In Gruppe 5 hat sich nach 3 – tägiger Methizol Pause bereits wieder ein deutlich hyperthyreoter Basiswert (29 pmol/l) eingestellt. Hier gelingt es durch frühe erneute Thyreostase, nach Erreichen der maximalen Radiojodaufnahme am 2. bis 3. Tag, einen relativ geringeren fT4 – Anstieg von 11% zu erreichen, wie in Tabelle 11 dargestellt.

Die Analyse der kleinen Patientengruppe mit hohen fT4 – Anstiegen über 15 pmol/l (n = 28, 1% des Gesamtkollektivs) zeigt einen medianen Anstieg von 77% (40; 209%) auf Werte bis über 60 pmol/l. Auch die T3 – Konzentration

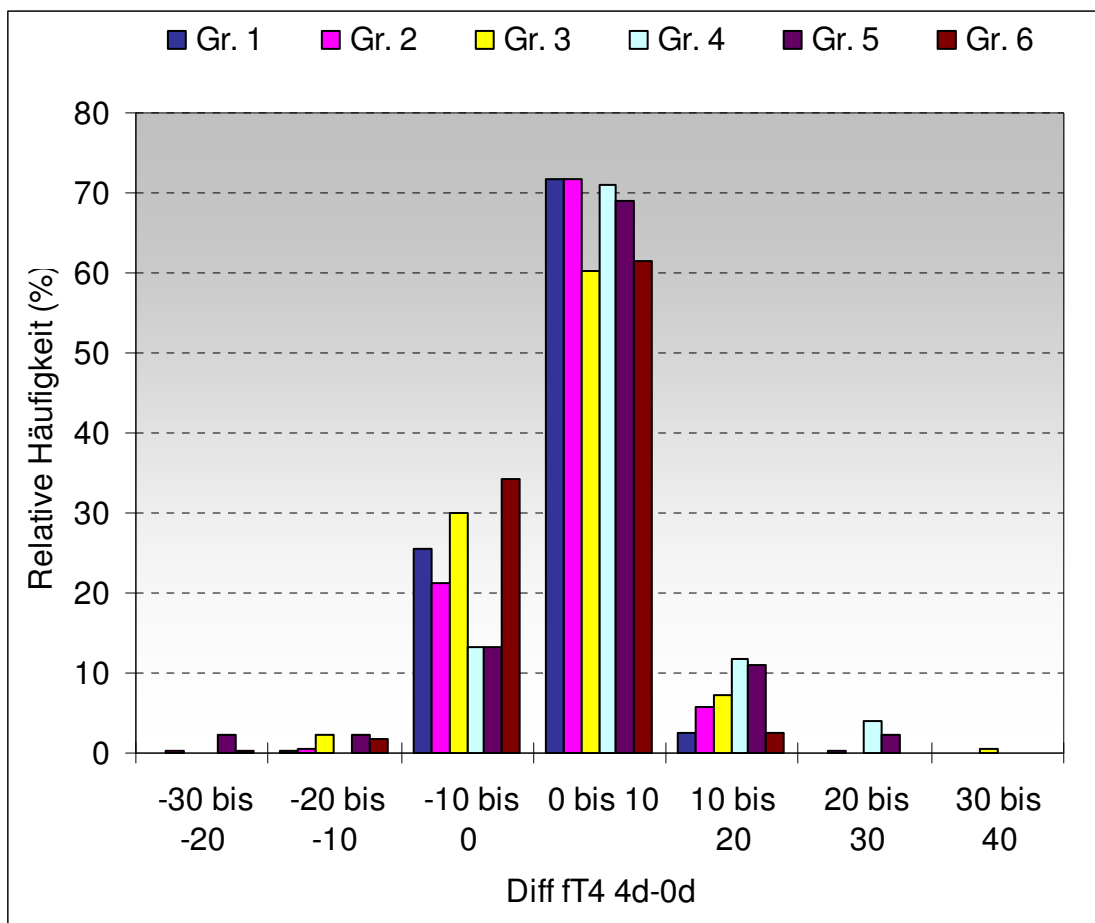
stieg in dieser Gruppe um 11% (-36; 65%). Diese Patienten, 12 mit Immunhyperthyreosen und 16 mit Funktioneller Autonomie, haben mit 56 ml (23;183) große Strumavolumina oder mit 28 ml große Autonomievolumina. Die Therapiedosis und das Alter der Patienten haben keinen signifikanten Einfluss auf die Hormonveränderungen während und nach der Radiojodtherapie.



**Abbildung 17:** Häufigkeiten von fT4 – Veränderungen nach Radiojodtherapie von >10 pmol/l bei allen Patienten, Differenz fT4 4d - d0 (Baseline)

Diff fT4 4d-0d [pmol/l]	n	Prozent
-30 bis -20	4	0,1
-20 bis -10	22	0,8
-10 bis 0	710	25,4
0 bis 10	1926	68,9
10 bis 20	122	4,4
20 bis 30	9	0,3
30 bis 40	3	0,1
Gesamt	2796	100,0

**Tabelle 25:** Häufigkeiten [n] und Stärke [pmol/l] von fT4 – Veränderungen nach RJT



**Abbildung 18:** Häufigkeiten von fT4 – Veränderungen nach RJT in den 6 Subgruppen, Differenz fT4 4d - d0 (Baseline), fT4 – Anstieg nach 4d von >10 pmol/l betont in Gruppe 4 (off MMI 3d) und 5 (off MMI 3d, on).

---

## 6. Zusammenfassung

In den ersten vier Tagen nach Radiojodgabe wurden signifikante Konzentrationsveränderungen der Schilddrüsenparameter fT4, TSH und Tg beobachtet. Die fT4 – Konzentration stieg zunächst in allen Gruppen signifikant an, insbesondere bei Patienten mit Thyreostatikapause 3 Tage vor Therapie (Gruppe 4, im Median +20%) und Patienten mit dreitägiger Thyreostatikapause vor Therapie und erneuter Thyreostase 3 Tage nach Radiojodapplikation (Gruppe 5, +11%). Somit kann durch die erneute Gabe von Thyreostatika am 3. Tag nach der Radiojodgabe ein relevanter Anstieg der fT4 – Konzentration verhindert werden.

Die T3 – Konzentration zeigte in der Gesamtheit im Median keine signifikante Änderung in den ersten vier Tagen der Radiojodtherapie. Im Vergleich der einzelnen Gruppen konnten jedoch signifikante Konzentrationsveränderungen festgestellt werden. In der 1. Gruppe, Thyreostatikapause 4 Wochen vor Radiojodtherapie, konnten wir einen geringen aber signifikanten Anstieg des T3 von 3% feststellen. In Gruppe 2 bis 5 fiel die T3 – Konzentration signifikant mit einem Maximum in Gruppe 4 und 5 ab. In Gruppe 4 fiel das T3 im Median um 5%, in Gruppe 5 um 21%.

Der TSH – Spiegel fiel in der Gesamtheit aller Patienten signifikant im Median um 9% ab. Die Patienten mit Thyreostatikapause 4 bzw. 1 Woche vor Radiojodtherapie (1. und 2. Gruppe) zeigten den stärksten Abfall des TSH – Spiegels, in Gruppe 1 um 15% und um 20% in Gruppe 2. In Gruppe 6, Patienten mit Radiojodtherapie unter Schilddrüsenhormonsubstitution, konnten wir einen signifikanten Abfall von 6% feststellen. Die Patienten mit Thyreostase während der Therapie (Gruppen 3) und Patienten der Gruppe 5 zeigten keine TSH – Konzentrationsveränderung. Der gleichbleibende TSH – Spiegel in der Gruppe 3 ist auf die unveränderte Thyreostatikagabe während der Therapie zurückzuführen.

Die zellzerstörende Wirkung der Radiojodtherapie ließ die Tg – Konzentration in allen Gruppen zusammen im Median um 88% ansteigen. In Gruppen 1 (+87%) und 2 (+49%) erwies sich der Anstieg des Tg – Spiegels als signifikant. Den stärksten, aber nicht signifikanten Anstieg der Tg – Konzentration zeigten

---

die Gruppen 3 und 4. In Gruppe 3 stieg das Thyreoglobulin um 114%, in Gruppe 4 um 173%. Die fehlende Signifikanz in diesen beiden Gruppen ist auf die geringe Anzahl der Tg – Bestimmungen zurückzuführen (Tabelle 2). Die Patienten der 5. und 6. Gruppe zeigten ebenfalls einen nicht signifikanten Anstieg des Tg – Spiegels um 52% in Gruppe 5 sowie um 135% in Gruppe 6. Die Radiojodtherapie birgt die Gefahr einer Exazerbation der hyperthyreoten Stoffwechsellage. Dies kann für Patienten mit Herz – Kreislauf – Erkrankungen, einem hohen fT4 – Basiswert, aber auch für Morbus Basedow – Patienten gefährlich sein. Insgesamt 256 (9%) der 2796 Patienten zeigten einen sehr hohen fT4 – Basiswert (fT4 >25 pmol/l) zu Beginn der Therapie. Bei 28 (1%) der 2796 Patienten konnte ein Anstieg der fT4 – Konzentration um  $\geq 15,0$  pmol/l während der ersten vier Tage der Therapie festgestellt werden. Durch die erneute Gabe von Thyreostatika 2 bis 3 Tage nach Verabreichung des Radiojods kann das Risiko einer Exazerbation der Hyperthyreose und damit die Gefahr eines Progresses von kardiovaskulären Grunderkrankungen signifikant verringert werden.

---

## 7. Literaturverzeichnis

1. Sabri, O., et al., *Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(4): p. 1229-33.
2. Schicha, H. and M. Dietlein, *[Graves' disease and toxic nodular goiter--radioiodine therapy]*. Nuklearmedizin, 2002. **41**(2): p. 63-70.
3. Andrade, V.A., J.L. Gross, and A.L. Maia, *The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(8): p. 3488-93.
4. Oexle, C., M. Reinhardt, and E. Moser, *[First results of radioiodine therapy of multifocal and disseminated thyroid gland autonomy and use of a TcTUs-adapted dose concept]*. Nuklearmedizin, 1998. **37**(6): p. 192-6.
5. Walter, M.A., et al., *Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2007. **334**(7592): p. 514.
6. C. Körber, P.S., N. Körber-Hafner, H. Hänscheid, C. Reines, *Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goiter?* European Journal of Nuclearmedizin, 2001. **28**: p. 1360-1364.
7. Burch, H.B., et al., *Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves disease*. Ann Intern Med, 1994. **121**(8): p. 553-9.
8. Pirnat, E., et al., *Early changes of thyroid hormone concentrations after (<sup>131</sup>I) therapy in Graves' patients pretreated or not with methimazole*. Nuklearmedizin, 2004. **43**(4): p. 129-34.



- 
9. Sridama, V., et al., *Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease*. N Engl J Med, 1984. **311**(7): p. 426-32.
  10. M. Schott, W.A.S., *Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen*. Deutsches Ärzteblatt, 2006. **45**: p. 3023-3032.
  11. L. C. Hofbauer, R.H., E. Heufelder, *Morbus Basedow, Neuester Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie*. Deutsches Ärzteblatt, 1996. **42**: p. 40-48.
  12. Dietlein, M., et al., *Management of multinodular goiter in Germany (Papillon 2005): do the approaches of thyroid specialists and primary care practitioners differ?* Nuklearmedizin, 2007. **46**(3): p. 65-75.
  13. Dietlein, M., et al., *Leitlinie zur Radiojodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 3)*. Nuklearmedizin, 2004. **43**(6): p. 217-20.
  14. Dietlein, M., et al., *Leitlinie für in vivo und in vitro Prozeduren für Schilddrüsenerkrankungen (version 2)*. Nuklearmedizin, 2003. **42**(3): p. 109-15.
  15. Walter, M.A., et al., *Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(6): p. 730-7.
  16. Crooks, J., et al., *Effect of pretreatment with methylthiouracil on results of I-131 therapy*. Br Med J, 1960. **1**(5167): p. 151-4.
  17. Reynolds, L.R. and T.A. Kotchen, *Antithyroid drugs and radioactive iodine. Fifteen years' experience with Graves' disease*. Arch Intern Med, 1979. **139**(6): p. 651-3.
  18. Tuttle, R.M., T. Patience, and S. Budd, *Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease*. Thyroid, 1995. **5**(4): p. 243-7.

- 
19. Sabri, O., et al., *Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy*. *Thyroid*, 1999. **9**(12): p. 1181-8.
  20. Goolden, A.W. and T.R. Fraser, *Effect of pretreatment with carbimazole in patients with thyrotoxicosis subsequently treated with radioactive iodine*. *Br Med J*, 1969. **3**(5668): p. 443-4.
  21. Connell, J.M., et al., *Effect of pretreatment with carbimazole on early outcome following radio-iodine (131I) therapy*. *Eur J Nucl Med*, 1984. **9**(10): p. 464-6.
  22. Pirnat, E., et al., *Early change of thyroid hormone concentration after 131I treatment in patients with solitary toxic adenoma*. *Nuklearmedizin*, 2002. **41**(4): p. 178-183.
  23. Sugawara, M., Y. Sugawara, and K. Wen, *Methimazole and propylthiouracil increase cellular thyroid peroxidase activity and thyroid peroxidase mRNA in cultured porcine thyroid follicles*. *Thyroid*, 1999. **9**(5): p. 513-8.
  24. Braga, M., et al., *The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial*. *Thyroid*, 2002. **12**(2): p. 135-9.
  25. Stensvold, A.D., R. Jorde, and J. Sundsfjord, *Late and transient increases in free T4 after radioiodine treatment for Graves' disease*. *J Endocrinol Invest*, 1997. **20**(10): p. 580-4.
  26. Bogazzi, F., et al., *Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(10): p. 4490-5.
  27. Kreisig, T., et al., *[Early changes in thyroid hormones following radioiodine therapy of hyperthyroidism with reference to etiology and accompanying medication]*. *Klin Wochenschr*, 1989. **67**(7): p. 386-92.

- 
28. Kadmon, P.M., et al., *Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: a consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(5): p. 1865-7.
  29. McDermott, M.T., et al., *Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review*. Am J Med, 1983. **75**(2): p. 353-9.
  30. Burch, H.B., et al., *The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3016-21.
  31. Andrade, V.A., J.L. Gross, and A.L. Maia, *Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(11): p. 4012-6.
  32. Hotze, L.A. and P.M.S.-. Draeger, *Schilddrüsenerkrankheiten*. Vol. 5. 2003: Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH.
  33. Meng, W., *Schilddrüsenerkrankungen*. Vol. 4. Auflage. 2002, München Jena: Urban & Fischer. 152.
  34. Meng, W., *Hyperthyreose*, in *Schilddrüsenerkrankungen*. 2002, Urban & Fischer. p. 20.
  35. Heufelder, A.E. and C. Spitzweg, *[Pathogenesis of immunogenic hyperthyroidism and endocrine orbitopathy]*. Internist (Berl), 1998. **39**(6): p. 599-606.
  36. Meng, W., *Funktionelle Autonomien*, in *Schilddrüsenerkrankungen*. 2002, Urban & Fischer. p. 6.
  37. Nawroth and Ziegler, *Schilddrüse*, in *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, J. Feldkamp and W.A. Scherbaum, Editors. 2001, Springer Verlag Berlin Heidelberg. p. 146.

- 
38. Kirsch G, Z.A., Trautmann M, Wisotzki C, Kirsch K, Luhn M., *Schilddrüsen - Hormonveränderungen während der Radioiodtherapie.* . Nuklearmed 2007. **2**(111).
39. Shafer, R.B. and F.Q. Nuttall, *Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine.* Lancet, 1975. **2**(7936): p. 635-7.
40. Tamagna, E.I., G.A. Levine, and J.M. Hershman, *Thyroid-hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism.* J Nucl Med, 1979. **20**(5): p. 387-91.

---

## **8. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. G. Kirsch für die freundliche Überlassung des Themas und der Daten, für die Möglichkeit, die Arbeit an seinem Institut durchführen zu können, und für zahllose Anregungen, Überlegungen und Korrekturen zum Gegenstand dieser Arbeit.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ernst – Moritz – Arndt – Universität Greifswald für die jahrelange Datenerfassung und Archivierung, sowie für Ihre tatkräftige Unterstützung.

Ich danke ebenfalls den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ernst – Moritz – Arndt – Universität Greifswald, Dipl. – Phys. Michael Luhn und Dipl. – Ing. (FH) Michael Scheibner, für Ihre Unterstützung bei technischen Herausforderungen.

Meiner Familie möchte ich für Ihre tatkräftige und immer hilfreiche Unterstützung danken. Ohne sie wäre das Erreichen meiner Ziele nicht möglich gewesen.

---

## **9. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Christian Wisotzki  
geboren: 06.08.1980 in Brandenburg an der Havel  
Anschrift: Simon – Wannewitz – Ring 8  
22523 Hamburg

### **Schulbildung**

1987 – 1993 Besuch der Grundschule Görden  
1993 – 2000 Besuch des Bertolt – Brecht – Gymnasiums  
Abschluss: Abitur

### **Zivildienst**

Aug. 2000 – Jun. 2001 Ausbildung zum Rettungssanitäter im Rahmen  
des Zivildienstes beim Deutschen Roten Kreuz

### **Hochschulstudium**

Okt. 2001 – Okt. 2008 Studium der Humanmedizin an der  
Ernst – Moritz – Arndt – Universität in Greifswald  
Sept. 2004 Ärztliche Vorprüfung  
Aug. 2007 – Jul. 2008 Praktisches Jahr  
Okt. - Dez. 2008 Staatsexamen

### **Beruflicher Werdegang**

Feb. 2009 Beginn der Tätigkeit als Assistenzarzt in der Klinik  
und Poliklinik für Nuklearmedizin,  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Hamburg, der 13.03.2011

Christian Wisotzki

---

## **10. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, der 13.03.2011

Christian Wisotzki