

Aus der Klinik für Nuklearmedizin der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Müller

**Langzeitverlauf der TRAK Titer bei prämenopausalen
Patientinnen nach Radiojodtherapie bei M. Basedow**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ali Al-Shiblak

2018

1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 82 prämenopausalen Patientinnen (Alter bei der Radiojodtherapie $38,2 \pm 8,2$, Median 39 Jahre), die sich im Zeitraum von September 2007 bis Juli 2015 wegen einer klinisch und laborchemisch gesicherten Autoimmunthyreopathie vom Typ M. Basedow einer definitiven Radiojodtherapie in der Station für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf/Standort Jülich unterzogen haben, analysiert.

Um eine belastbare Abschätzung bezüglich einer möglichen Gefährdung des Feten/ Neugeborenen durch eine TRAK-induzierte Hyperthyreose bei Müttern mit Zustand nach erfolgreicher Radiojodtherapie wegen M. Basedow vornehmen zu können, war es Ziel dieser Promotionsarbeit, die TRAK-Titer vor, 6 Monate nach erfolgreicher Radiojodtherapie eines M. Basedow und im längeren Nachsorge-Verlauf bei prämenopausalen Frauen auszuwerten.

Es wurde die TRAK-Werte vor Radiojodtherapie, 6 Monate nach Radiojodtherapie und im weiteren posttherapeutischen Langzeitverlauf kontrolliert. Der Mittelwert der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) betrug vor der Radiojodtherapie (82 Pat.) $10,7 \pm 11,3$ IU/L. 6,1 \pm 0,76 Monate (2,8-8 Monate) nach der Radiojodtherapie betrug der TRAK-Titer $15,4 \pm 14,4$ IU/L (53 Pat.) und war damit signifikant höher als vor der Therapie. Bei der zweiten Kontrolle 14,5 \pm 3,3 Monate (9,2-19,2 Monate) nach der Radiojodtherapie lag der TSH-Rezeptor-Antikörper bei $9,4 \pm 12,5$ IU/L (29 Pat.). Bei einer weiteren, dritten Kontrolle 26,3 \pm 7,8 Monate (17,7-57,4 Monate) nach der Radiojodtherapie war der TRAK-Titer signifikant abgesunken auf im Mittel $4,67 \pm 8,45$ IU/L (31 Pat.) und bei der Langzeit Nachkontrolle 52,9 \pm 15,6 Monate (29,5-85 Monate) post-radiojodtherapeutisch lag TRAK-Titer ebenfalls signifikant niedriger bei $2,7 \pm 4,5$ IU/L. Insgesamt waren die Titer-Anstiege der TRAK in der ersten Kontrolle mit p-Wert $< 0,05$ signifikant. Bei der zweiten Kontrolle kam es zwar zu einem Konzentrationsabfall im Vergleich zur ersten Kontrolle, allerdings lagen dieses TRAK-Titer mit einem $p > 0,05$ nicht signifikant niedriger als die Ausgangswerte. Die in der dritten und vierten Kontrolle kontinuierlich weiter abgefallenen TRAK-Titer waren mit $p < 0,01$ sehr signifikant geringer im Vergleich zur Ausgangssituation.

Bezüglich des Schilddrüsenvolumens betrug der Mittelwert vor der Radiojodtherapie 24,7 ml. Bei der ersten Kontrolle nach der Radiojodtherapie betrug das Schilddrüsenvolumen 7,4 ml (70% Volumenabnahme). Diese Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens im Vergleich zur Präradiojodtherapie war mit p-Wert $< 0,001$ hoch signifikant.

Auf Basis der hier vorgestellten Ergebnisse bleibt die Radiojodtherapie eine der definitiven Therapiemöglichkeiten auch bei jüngeren Frauen mit Morbus Basedow auch bei möglichen, aber nicht kurzfristig drängendem Kinderwunsch in den auf die Therapie folgenden ca. 2 Jahren.

Zum Monitoring eines absehbaren Hyperthyreose-Risiko für den Embryo und / oder das Neugeborene während einer nachfolgenden Schwangerschaft sollte der TSH-Rezeptor-Antikörper bei jüngeren Patientinnen im gebärfähigen Alter zunächst vor der geplanten Radiojodtherapie bestimmt werden und im weiteren Gefolge dann regelmäßig post-radiojodtherapeutisch, zuerst z.B. in dreimonatlichen Intervallen im ersten Jahr, dann in längeren Abständen bis zu einem Abfall des TRAK-Titers in den Normbereich.

2. Summary

The study presented here retrospectively analyzed data of 82 premenopausal patients (mean age at radioiodine treatment 38.2 ± 8.2 years, median 39 years) who underwent I-131 therapy due to clinically and biochemically confirmed Graves' disease during the period from September 2007 to July at the Nuclear Medicine Department of the University Hospital Düsseldorf.

The aim of the study was to investigate the impact of radioiodine treatment on the serum TSH receptor antibody (TRAb) levels before initiating of therapy and during follow-up at 6 months and various time points after successful radioiodine treatment in premenopausal women with Graves' disease. By help of the results a time range regarding the normalization of the TRAb concentration after successful I-131 therapy in female patients ought to be estimated as elevated TRAb levels during pregnancy might induce diaplacental TRAb-induced hyperthyroidism in unborns or newborns.

The TRAb values were measured before radioiodine treatment, 6 months after radioiodine treatment and at various time points during ongoing long-term follow-up. TRAb value before radioiodine treatment (82 patients) was 10.7 ± 11.3 IU / L: mean \pm SD. 6.1 \pm 0.76 months (2.8-8 months) after radioiodine treatment, the TRAb value significantly increased to 15.4 ± 14.4 IU / L: mean \pm SD (53 patients). At the second follow-up 14.5 \pm 3.3 months (9.2-19.2 months) after radioiodine treatment, the TSH receptor antibody dropped to 9.4 ± 12.5 IU / L: mean \pm SD (29 patients). At the third follow-up 26.3 \pm 7.8 months (17.7-57.4 months) after radioiodine treatment, the TRAb value further decreased significantly to an average of 4.67 ± 8.45 IU/L: mean \pm SD (31 patients) and in the final long-term follow-up 52.9 \pm 15.6 months (29.5-85 months) post-radioiodine treatment, TRAb value was also significantly lower at 2.7 ± 4.5 IU/L: mean \pm SD. Overall, the TRAb levels raised significantly when comparing pretreatment and the first follow-up ($p < 0.05$). Although the second follow-up showed a decrease in the TRAb-concentration compared to the first follow-up, this decrease was not significantly lower than the initial pretreatment value ($p > 0.05$). Subsequently TRAb values continued to fall slowly at the third and final fourth follow-up. These latter titers were very significant lower as compared to the baseline values ($p < 0.01$).

In terms of thyroid volume, mean was 24.7 ml before radioiodine treatment. At the first control after radioiodine treatment, the thyroid volume was 7.4 ml (70% volume decrease). This reduction in thyroid volume compared to pre-radioiodine treatment was highly significant ($p < 0.001$).

According to the results presented here, radioiodine therapy remains a main definite treatment option also in younger women with Graves' disease possibly getting pregnant after undergoing radioactive treatment. However, within the first 2 years post radioiodine therapy TRAb levels might stay elevated in a substantial number of patients bearing the potential risk of hyperthyroidism to their offspring.

To monitor a foreseeable hyperthyroidism risk for the embryo and / or the newborn during a subsequent pregnancy, the TSH receptor antibody (TRAb) in younger women of childbearing age should first be measured prior to the planned radioiodine treatment and then subsequently thereafter on a regular base, for example at three-monthly intervals in the first year, then at longer intervals until the TRAK titer falls to the normal range.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	I
2. Summary.....	II
3. Einleitung	1
3.1. Definition	1
3.2. Embryologie.....	1
3.3. Anatomie der Schilddrüse	1
3.3.1. Morphologie	1
3.3.2. Blutversorgung und Lymphabfluss der Schilddrüse.....	2
3.3.3. Innervation	2
3.4. Histologie	3
3.5. Physiologie der Schilddrüse.....	3
3.5.1. Hormoneller Regelkreis der Schilddrüse	3
3.5.2. Jodstoffwechsel.....	4
3.5.3. Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone.....	5
3.6. Morbus Basedow:	6
3.6.1. Ätiologie:.....	7
3.6.2. Symptome und klinische Befunde:.....	7
3.6.3. TSH-Rezeptoren-Antikörper (TRAK):	8
3.6.4. Bildgebende Verfahren:	9
3.6.5. M. Basedow und Schwangerschaft:	10
3.7. Therapie des M. Basedows:	11
3.7.1. Thyreostatische Therapie:.....	11
3.7.2. Operative Therapie.....	12
3.7.3. Radiojodtherapie:.....	12
3.8. Fragestellung der Arbeit:	15
4. Patienten und Methodik	16
4.1. Allgemeines Studiendesign.....	16
4.1.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs	16
4.1.2. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien:	17
4.1.3. Erfassung der Patientendaten	19
4.2. Auswertestrategie/ Statistik:.....	20
5. Ergebnisse:	22
5.1. Radiojod-induzierte Verkleinerung der Schilddrüse	23

5.2. Zeitlicher Verlauf der TRAK-Titer nach Radiojodtherapie	24
5.3. Statistischer Vergleich der TRAK-Verläufe:.....	27
6. Diskussion.....	28
7. Literaturverzeichnis	32

3. Einleitung

3.1. Definition

Die Schilddrüse ist eine der wichtigsten Hormondrüsen des Körpers. Sie bildet und produziert die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4) und Calcitonin.

3.2. Embryologie

Entwicklungsgeschichtlich entsteht die Schilddrüse frühzeitig in der Embryonalentwicklung. Sie wandert nach unten ausgehend vom Entoderm der Schlundtasche und erreicht ihre Endposition kaudal und ventral des Schildknorpels der Trachea in der 7. Schwangerschaftswoche, wobei sie vorerst mittels des Ductus thyreoglossus mit ihrem Ursprungsort am Zungengrund verbunden bleibt (Hotze, et al., 2003). Im weiteren Verlauf der Embryonalentwicklung atrophiert und obliteriert der Ductus thyreoglossus. Ab der 10. Schwangerschaftswoche ist die Schilddrüse in der Lage diaplazentar übertragenes Jod aufzunehmen sowie kurz darauf folgend Schilddrüsenhormone zu synthetisieren und sezernieren (Sadler, 2003) (Hotze, et al., 2003).

3.3. Anatomie der Schilddrüse

3.3.1. Morphologie

Anatomisch besteht die schmetterlingsförmige Schilddrüse aus zwei Lappen, die durch eine kleine Gewebebrücke (Schilddrüsenisthmus) verbunden sind. Sie befinden sich beidseits unmittelbar ventral und lateral der Trachea.

Das mittlere Gesamtvolumen der Schilddrüse beträgt bei Frauen bis zu 18 ml, bei Männern bis zu 25 ml (Hotze, et al., 2003). Die Lappen sind von zwei Bindegewebskapseln umgeben. Die äußere Capsula fibrosa ist mit der Trachea verbunden, während die innere Capsula serosa mit der Schilddrüse verbunden ist (Schiebler, 2006). Zwischen den beiden Kapseln befinden sich auf der Dorsalseite die Nebenschilddrüsen (Hotze, et al., 2003).

3.3.2. Blutversorgung und Lymphabfluss der Schilddrüse

Die Schilddrüse ist hauptsächlich durch Arteria thyroidea superior und Arteria thyroidea inferior stark durchblutet. Arteria thyroidea superior ist ein Ast der Arteria carotis externa und versorgt die oberen, vorderen und seitlichen Anteile der Schilddrüse. Die unteren, hinteren und medialen Anteile der Schilddrüse werden von der Arteria thyroidea inferior (ein Ast des Truncus thyrocervicalis) versorgt (Kuwert, et al., 2008). Der Blutfluss beträgt etwa 4 bis 6 ml Blut/min/g Gewebe (Hotze, et al., 2003).

Die Lymphe aus den mittleren und oberen Anteilen der Schilddrüse fließt über Nodi lymphatici cervicales laterales, die entlang der Vena jugularis interna sich befinden. Der Lymphabfluss der unteren Anteile der Schilddrüse erfolgt über Nodi lymphatici mediastinales anteriores (Kuwert, et al., 2008).

3.3.3. Innervation

Das vegetative Nervensystem innerviert die Schilddrüse. Die parasymphatische Innervation erfolgt durch den Nervus laryngeus superior sowie den Nervus laryngeus recurrens, die vom Nervus Vagus stammen. Die sympathischen Nervenfasern, die aus dem Ganglion cervicale superior, medius und inferior stammen, erreichen die Schilddrüse entweder im periarteriellen Nervengeflecht oder in den Nerven thyreoidii superiores, mediales, und inferiores (Siewert, et al., 2013).

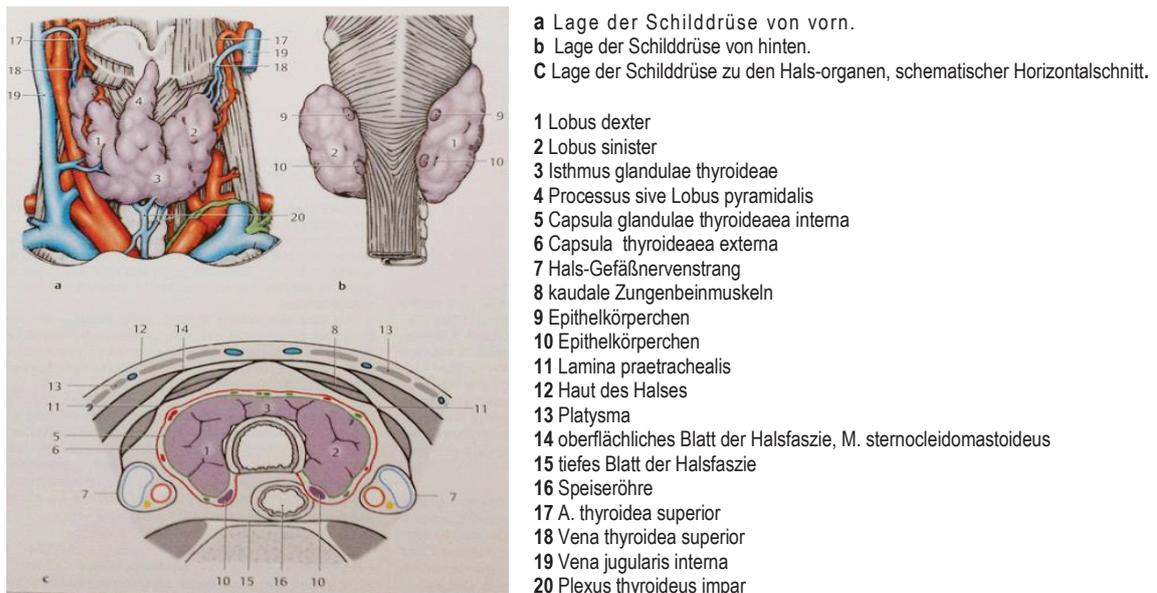
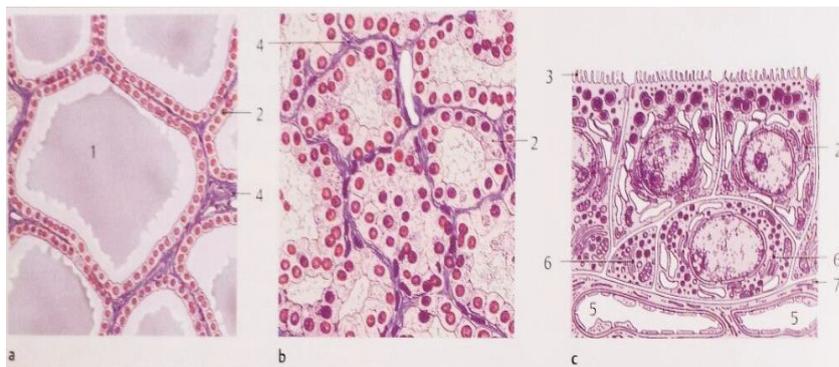


Abbildung 1: Anatomie der Schilddrüse (nach Kuwert 2008)

3.4. Histologie

Mikroskopisch gesehen besteht die Schilddrüse aus den einzelnen Schilddrüsenzellen (Thyreozyten), welche zu funktionellen Einheiten, den 50 - 200 µm großen Schilddrüsenfollikeln, zusammengeschlossen sind. Begrenzt sind jene Follikel von einschichtig angeordneten, meist kubischförmigen Thyreozyten und enthalten im Lumen jenes Kolloid, welches hauptsächlich aus Thyreoglobulin besteht (Hotze, et al., 2003). Im Bindegewebe der Schilddrüse zwischen bzw. neben den Schilddrüsenfollikeln befinden sich die calcitoninbildenden C-Zellen. Diese sind entwicklungsgeschichtlich nicht der Schilddrüse zuzuordnen, sondern neuroektodermalen Ursprungs (Kuwert, et al., 2008). Neben den C-Zellen befinden sich Nervenfasern, Lymphgefäße mit Schilddrüsenlymphozyten und zahlreiche Blutgefäße zwischen den Schilddrüsenfollikeln (Benninghoff, et al., 2004).



a schnitt durch die Schilddrüse, Follikel mit Sekret (Kolloid) gefüllt (Sekretstapelung).
b Schnitt durch die Schilddrüse, Stadium der Sekretbildung .
c Parafollikuläre Zellen (C-Zellen) in der Wand eines Schilddrüsenfollikels, elektronenmikroskopische Dimension.

1- Kolloid 2-Sekretstapelung (a inaktives Stadium; b aktives Stadium ; Sekretbildung)
3-Mikrovilli
4-Bindegewebsfasern 5-fenestrierte Kapillare 6-parafollikuläre Zellen 7-Basalmembran

Abbildung 2: Mikroskopische Anatomie der Schilddrüse (nach Kuwert 2008)

3.5. Physiologie der Schilddrüse

3.5.1. Hormoneller Regelkreis der Schilddrüse

Das Thyreoidea stimulierende Hormon (TSH) ist ein Hormon, das im Hypophysenvorderlappen produziert wird. TSH stimuliert in der Schilddrüse die Sekretion von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3). Im Gegensatz hemmen die Schilddrüsenhormone die Bildung und Freisetzung von TSH (negative Rückkopplung). Mit anderen Worten ist ein Anstieg oder ein Abfall der Schilddrüsenhormone (T3 oder T4) führt zu einem Abfall oder einem Anstieg des TSH (Schicha, et al., 2003). Darüber hinaus wird die Freisetzung des TSH vom Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) reguliert. TRH ist ein Hormon, das von Hypothalamus ausgeschüttet wird (Pape, et al., 2014). TSH regt das Wachstum von

Schilddrüsenzellen an. Diese wachstumsstimulierende Wirkung findet am ehesten nur in Anwesenheit von Wachstumsfaktoren statt, wie epidermaler Wachstumsfaktor (EGF) oder Insulin-like-growth-factor I (IGF I) (Hotze, et al., 2003).

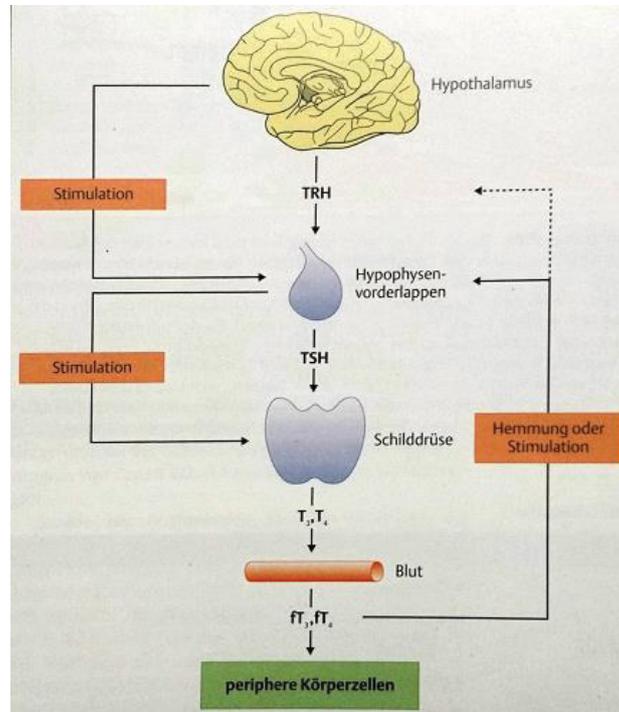


Abbildung 3: Hypophysärer Regelkreis (nach Pfannenstiel 1991)

3.5.2. Jodstoffwechsel

Die Aufgabe der Schilddrüse ist, den Körper mit den Hormonen Tetrajodthyronin (Thyroxin = T₄) sowie Trijodthyronin (=T₃) zu versorgen, wobei in Bezug auf das molekulare Gewicht der größte Bestandteil dieser zwei Schilddrüsenhormone das Spurenelement Jod ist. Demnach haben Veränderungen der Jodaufnahme Auswirkungen auf die Morphologie und Funktion der Schilddrüse (Hotze, et al., 2003).

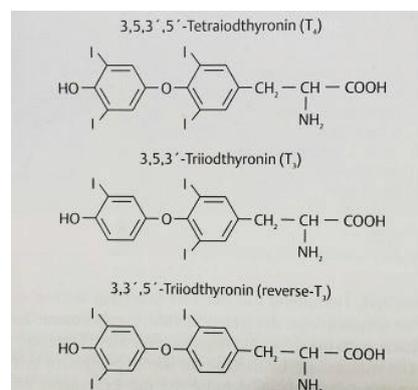


Abbildung 4: Strukturformeln der Schilddrüsenhormone (nach Kuwert 2008)

Der tägliche Bedarf an Jod eines Erwachsenen liegt zwischen 150 - 250 µg. Ein Teil vom zugeführten Jod mit der Nahrung wird von der Schilddrüse aufgenommen sowie angereichert. Dabei wird es rasch und fast vollständig im Dünndarm resorbiert und gelangt über den unter physiologischen Bedingungen durch TSH gesteuerten Natrium-Jodid-Symporter in die Thyreozyten. Der Jodtransport unterliegt zusätzlich einem Autoregulationssystem. Die Gabe größerer Mengen Jodids über eine bestimmte Grenze führt zu einer unmittelbaren Hemmung des Einbaus von Jod in organische Verbindungen und somit zu einer Hemmung der Hormonsynthese sowie zu einer Blockierung der Sekretion von Schilddrüsenhormonen (Hotze, et al., 2003).

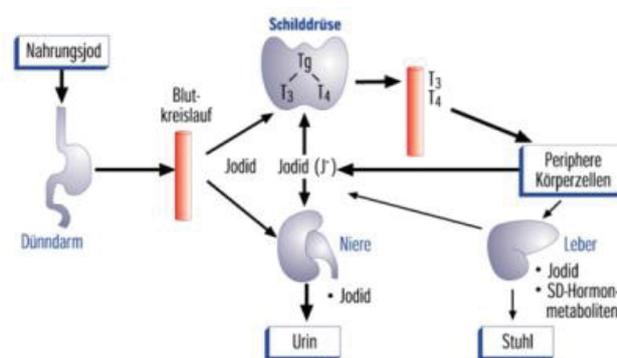


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Jodstoffwechsels (nach Hotze 2003)

3.5.3. Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone

An der Außenseite der Plasmamembran der Schilddrüsenzellen werden die Schilddrüsenhormone synthetisiert (Kuwert, et al., 2008). Die Schilddrüsenhormone sind Tyrosinderivate, wobei die Synthese an Tyrosinresten des Thyreoglobulins erfolgt. Jod kommt über den Natrium-Jodid-Symporter (NIS) und wird basolateral aufgenommen und apikal ins Lumen abgegeben (Schicha, et al., 2003). Zunächst wird das negativ geladene Jod mittels H_2O_2 radikalisiert und mittels Thyreoperoxidase (TPO) substituiert sowie über mehrere Stoffwechselschritte zu T3 oder T4 gekoppelt (Stein, et al., 2003). T3 (3,5,3'-Trijodthyronin) wird durch die Kopplung von 3-Monojodtyrosin (MIT) und 3,5-Dijodtyrosin (DIT) gebildet, wohingegen T4 (3,5,3',5'-Tetraiodthyronin) durch die Kopplung von zwei 3,5-Dijodtyrosin (DIT)-Molekülen gebildet wird. Die Freisetzung erfolgt zunächst durch Endozytose des Thyreoglobulins. Dieses wird dann lysosomal abgebaut, T3 und T4

werden ins Blut abgegeben. Das restliche Jod am Protein wird wieder in das Follikel-Lumen befördert (Hotze, et al., 2003).

Die Halbwertszeit und Wirkungsdauer der Schilddrüsenhormone beläuft sich auf einige Tage. Beim T4 beträgt die biologische Halbwertszeit im Serum ca. 190 Stunden (≈ 8 Tage) gegen nur 19 Stunden für T3. Der Abbau wird in der Leber durch Glukuronierung und Sulfatierung erreicht (Stein, et al., 2003).

Der Sekretionsvorgang der Schilddrüsenhormone geschieht per Diffusion, der Transport erfolgt gebunden an Plasmaproteine und spezielle Transportproteine, nämlich Thyroxin-bindendes-Globulin (TBG), Transthyretin (TTR) und Albumin. T4 wird durch die Dejodasen (Typ I 5'-Dejodase und Typ II 5'-Dejodase) enzymatisch in T3 umgewandelt (Hotze, et al., 2003). Die Schilddrüsenhormone benötigen spezifische Transporter, hauptsächlich Monocarboxylattransporter 8 (MCT8), damit sie die Zellmembran passiv durchqueren können, beziehungsweise von den Zielzellen aufgenommen werden (Brix, et al., 2011).

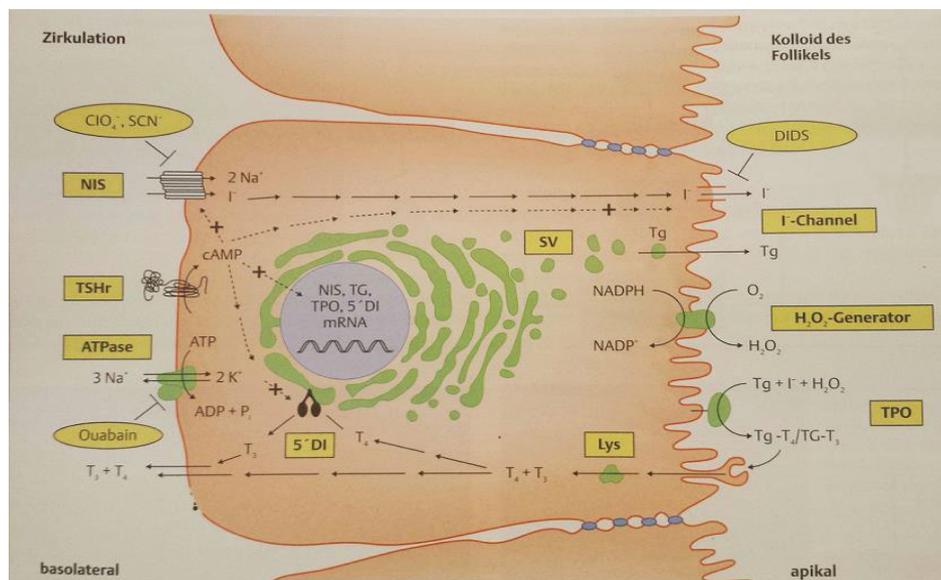


Abbildung 6: Iodstoffwechsel und Schilddrüsenhormonsynthese (nach Schmutzler und Köhrle)

3.6. Morbus Basedow:

Der Morbus Basedow ist eine Autoimmunthyreopathie, die von der klassischen Merseburger Trias (Struma, Tachykardie und Exophthalmus) begleitet wird. Er kann sich sowohl thyreoidal als auch extrathyreoidal manifestieren. Der Mechanismus der extrathyreoidalen Manifestationen ist durch die lymphozytäre Infiltration der

betroffenen Gewebe verursacht, z. B. Augenmuskel, Subkutangewebe. Ebenfalls in der Schilddrüse kommt es zu einer lymphozytären Infiltration (Hotze, et al., 2003).

Der Arzt, der diese später nach ihm benannte Autoimmunthyreopathie beschrieben hat, war Carl Adolf von Basedow in Merseburg im Jahr 1840 (Hädecke, et al., 2005). Im englischsprachigen Raum wird sie als Graves' disease nach Robert James Graves im Jahr 1835 benannt (Gerabek, et al., 2005). M. Basedow tritt häufiger bei Frauen auf (etwa fünfmal häufiger wie bei Männern), bei Rauchern und bei Patienten, die bereits andere Autoimmunerkrankungen oder eine positive Familienanamnese haben (Manji, 2006). Mehrere Faktoren sind für M. Basedow verantwortlich wie genetische, immunologische, exogene und psychosoziale Stressfaktoren. Für eine genetische Ursache des Morbus Basedow spricht neben der oben genannten familiären Häufung das gehäufte Auftreten bei Menschen mit bestimmten Histokompatibilitätsantigenen (HLA), zum Beispiel HLA-DQA1*0501 und HLA-DR3 (Schott, et al., 2006) sowie HLA-B1 (Hotze, et al., 2003). Diese Antigene können mit speziellen Bluttests untersucht werden, aber jedoch meistens nur für wissenschaftliche Zwecke. M. Basedow kann in jeder Altersgruppe auftreten, aber der Gipfel der Inzidenz liegt zwischen 40 und 60 Lebensjahr.

3.6.1. Ätiologie:

Die Autoimmunhyperthyreose ergibt sich aus der Produktion von speziellen IgG-Antikörpern, die an den TSH-Rezeptoren auf der basalen Zellmembran der Schilddrüsenzelle binden. Bei stimulierenden Antikörpern aktiviert diese Verbindung die TSH-Rezeptoren und führt zum Schilddrüsenzellenwachstum, gegebenenfalls zu einer Struma diffusa und der vermehrten Produktion der Schilddrüsenhormonen, vor allem (T3) im Verhältnis zu (T4) (Brent, 2008)

3.6.2. Symptome und klinische Befunde:

Symptome der immunogen induzierten Hyperthyreose sind Sinustachykardie, Gewichtsverlust, Diarrhoe, vermehrtes Schwitzen, Wärmeintoleranz, Nervosität, innere Unruhe, Schlafstörungen und feinschlägiger Tremor sowie in etwa 60% der Fälle eine endokrine Orbitopathie durch die lymphozytäre Infiltration der Augenmuskeln, des Bindegewebes und Fettgewebes des Retrobulbärraums (Hotze, et al., 2003). Exophthalmus ist das Leitsymptom der endokrinen Orbitopathie. Die

übrigen Befunde der endokrinen Orbitopathie sind: Retrobulbäres Druckgefühl, Fremdkörpergefühl, Lichtscheu, Lidödeme, vermehrter Tränenfluss, Chemosis, Konjunktivitis, Lidretraktion (sichtbarer Sklerastreifen), Doppelbilder, Hornhautulzerationen und Visusverlust (Hotze, et al., 2003).

3.6.3. TSH-Rezeptoren-Antikörper (TRAK):

TSH-Rezeptoren-Antikörper (TRAK) ist ein spezifischer und sensitiver in-vitro-Parameter für M. Basedow und kann bei ca. 95% der Patienten mit immunogener Hyperthyreose Typ Basedow nachgewiesen werden. TSH-Rezeptoren liegen auf der basalen Zellmembran der Schilddrüsenzelle vor. Durch die Bindung des TRAK an die TSH-Rezeptoren wird die Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen stimuliert. Diese Stimulation gleicht der Wirkung von TSH, ist aber hier unkontrolliert (Hörman, 2005).

Ebenfalls gibt es auch TSH-Rezeptor-Antikörper, die an die TSH-Rezeptoren binden können und allerdings im Gegenteil zu einer blockierenden Wirkung führen.

Die Bestimmung von TSH-Rezeptoren-Antikörper ist indiziert, wenn trotz der Bildgebung und des klinischen Befundes keine deutliche Abgrenzung zwischen einem M. Basedow und einer nicht-immunogenen Hyperthyreose möglich ist (Hotze, et al., 2003).

Der TRAK ist wie alle Antikörper Plazenta-gängig. Daher kann das bei schwangeren M. Basedow Patientinnen zu einer fetalen Hyperthyreose nach Anlage und Funktionsaufnahme der Schilddrüse beim Embryo ab dem zweiten Trimenon führen (Hamada, et al., 2011). Eine manifeste Hyperthyreose in der Schwangerschaft kann die Raten von Schwangerschaftskomplikationen sowohl für die Schwangere als auch für den Fötus erhöhen. Mütterlicherseits erhöhen sich die Früh- und Fehlgeburten, Herzinsuffizienz, Plazentaablösung und Präeklampsie. Risiken für das Kind sind neben der Früh- und Fehlgeburtslichkeit, ein Geburtsgewicht <2500 Gramm und Fehlbildungen (u. a. Ventrikelseptumdefekt) sowie eine neonatale Hyperthyreose, beziehungsweise eine iatrogene Hypothyreose unter thyreostatischer Therapie (Millar, et al., 1994).

Weiter ist bekannt, dass der TRAK-Spiegel regelmäßig nach einer Radiojodtherapie bei Patienten mit M. Basedow ansteigt (McGregor, et al., 1979) (Bech, et al., 1980).

3.6.4. Bildgebende Verfahren:

-Schilddrüsenultraschall:

Ultraschall ist das erste bildgebende Verfahren im Rahmen der Schilddrüsendiagnostik. B-Mode Ultraschall zeigt eine verminderte Echogenität bei M. Basedow wegen der kleinen Follikel, die den Schall nur gering reflektieren, so dass das Schallmuster echoarm wird.



Abbildung 7: a- Ultraschallbild einer normalen Schilddrüse im Querschnitt, b- Ultraschallbild eines linken Schilddrüsenlappens bei M. Basedow im Querschnitt.

Doppler-Mode zeigt eine diffuse Hyperperfusion „thyroid storm“ bei M. Basedow.

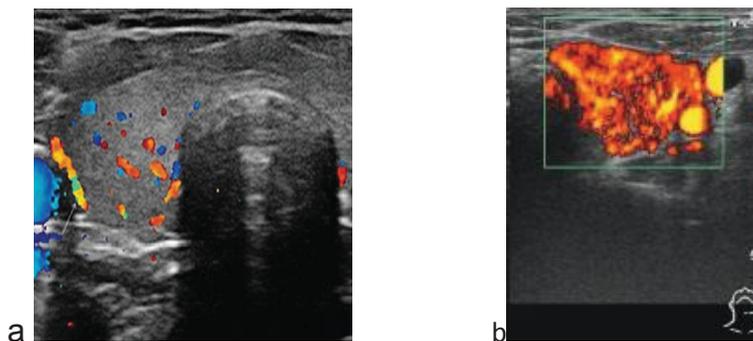


Abbildung 8: a- Doppler-Ultraschallbild eines normalen rechten Schilddrüsenlappens. b- Doppler-Ultraschallbild eines linken Schilddrüsenlappens bei M. Basedow.

-Tc-99m-Perchnetat Szintigraphie:

Typischerweise ist der Tc-99m-Uptake hoch bei M. Basedow (normaler Uptake 0,5-2%) mit homogener, volumenproportionaler Verteilung. Der Uptake kann sich zusätzlich erhöhen unter thyreostatischer Therapie (Heufelder, et al., 1996).

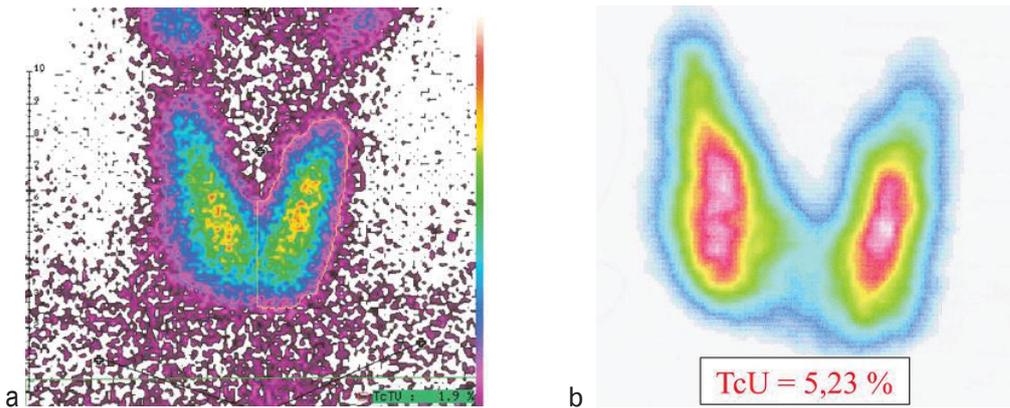


Abbildung 9: a- zintigraphischer Normalbefund (normaler Tc-Uptake 1,9%). b- Immunhyperthyreose vom Typ M. Basedow (erhöhter Tc-Uptake 5,2%)

3.6.5. M. Basedow und Schwangerschaft:

Während der Schwangerschaft benötigt die Schwangere mehr Jod zur Deckung des erhöhten Jodbedarfs des Fetus. Bei nicht entsprechender Jodversorgung vergrößert sich die mütterliche Schilddrüse um ca. 10-15%. Eine Schwangerschaft hat einen positiven Einfluss auf das Immunsystem. Von daher erhöhen sich die Autoantikörpertiter nicht, sondern fallen bei vielen Frauen ab. Dieses führt häufig zur Verbesserung der Hyperthyreose (Hotze, et al., 2003). M. Basedow ist während der Schwangerschaft medikamentös durch Thyreostatika (Propylthiouracil, Thiamazol und Carbimazol) behandelbar und die Dosis wird so angepasst, dass das TSH supprimiert bleibt. Aufgrund seines möglichen Risikos zur Induktion einer fulminanten Hepatotoxizität soll die Verwendung von Propylthiouracil (PTU) nur auf das 1. Trimenon beschränkt werden. Thiamazol oder Carbimazol können Malformationen bei Feten verursachen, wie Aplasia cutis, Ösophagus- oder Rektusatresie. Daher ist ihr Einsatz auf das 2. und 3. Trimenon limitiert (Zimmermann, et al., 2012).

Die Thyreostatika sind Plazenta-gängig, aber trotzdem nicht kontraindiziert in der Schwangerschaft. Ebenfalls können das Jod, TRH, Thyreoperoxidase-Antikörper (MAK), Thyreoglobulin-Antikörper (TAK), TSH-Rezeptoren-Antikörper (TRAK), I-131, I-123, Tc-99m die Plazenta frei passieren, während T3, T4 und TSH die Plazenta nur minimal passieren (Hotze, et al., 2003).

3.7. Therapie des M. Basedows:

Zur Therapie des M. Basedows stehen drei Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung: Eine medikamentöse Therapie mit Thyreostatika, eine chirurgische Therapie und die Radiojodtherapie.

3.7.1. Thyreostatische Therapie:

Diese Therapieform blockiert die Synthese der Schilddrüsenhormone zum Erreichen einer möglichen dauerhaften euthyreoten Stoffwechsellage. Die zur Verfügung stehenden Thyreostatika sind neben den Perchloraten, die die Jodaufnahme hemmen, die Thionamide (Thiamazol und Carbimazol) und Propylthiouracil (Propycil). Thionamide verlangsamen die Schilddrüsenhormonsynthese durch Hemmung der katalysierten Jodination des Thyreoglobulins (Kompetition mit dem intrathyreoidalen Jod um die Schilddrüsenperoxidase) (Hotze, et al., 2003). Carbimazol wird im Körper zu Thiamazol umgewandelt (Dosisverhältnis 1,6:1). Dagegen liegt das Wirkverhältnis von Propylthiouracil im Vergleich zu Thiamazol bei 15:1 (Wiersinga, et al., 2002). Neben seiner hemmenden Wirkung auf die Schilddrüsenhormonsynthese hat Propylthiouracil eine zusätzliche hemmende Wirkung auf die periphere Konversion von l-Thyroxin (T4) zu l-Trijodthyronin (T3) (Hotze, et al., 2003). Die Therapie mit Propylthiouracil ist bevorzugt, wenn es unter Thionamiden zu allergischen Nebenwirkungen gekommen ist oder wenn während der Schwangerschaft/ Stillzeit eine Thyreostase erforderlich sein sollte (Chattaway, et al., 2007). Die Nebenwirkungen der thyreostatischen Therapie treten am ehesten in den ersten Behandlungswochen auf. Neben allergischen Hautreaktionen, leichtgradigem Anstieg der Leberenzyme, Arthralgien, Geschmacksstörungen und gastrointestinale Beschwerden ist als sehr seltene Nebenwirkung eine Knochenmarksdepression bis hin zur Agranulozytose bekannt (Wiersinga, et al., 2002). Eine thyreostatische Therapie ist bei M. Basedow die Initialtherapie und ist häufig allein ausreichend bei den Patienten mit geringem Rezidivrisiko (weibliches Geschlecht, Alter >40 Jahre, Schilddrüsenvolumen <40 ml, TRAK <10 IU/L nach 6 Monaten der konservativen Therapie); als langfristige Behandlungsform kann sie eingesetzt werden, wenn die Operation oder die Radiojodtherapie kontraindiziert sind (DGN, Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, 10/2015) (Stokkel, et al., 2010). Die Dauer der thyreostatischen Therapie beträgt üblicherweise

ein Jahr mit einem Ziel, eine euthyreote Stoffwechsellage mit der niedrigst möglichen Thyreostase-Dosierung zu erreichen. Danach ist ein Auslassversuch durchzuführen. In 50% der Fälle kann eine Remission erreicht werden. Im Remissionsfall kann die thyreostatische Therapie abgesetzt bleiben. Eine definitive Therapie der Schilddrüse (Operation oder Radiojodtherapie) ist indiziert, wenn keine Remission nach einem Jahr von der thyreostatischen Therapie erreicht wird, beim Wiederauftreten einer Hyperthyreose nach dem Absetzen der Thyreostase, bei Entwicklung einer endokrinen Orbitopathie oder anderer extrathyreoidaler Manifestation während der thyreostatischen Therapie oder bei Unverträglichkeit der Thyreostase (DGN, Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, 10/2015).

3.7.2. Operative Therapie

Eine operative Sanierung der Schilddrüse ist indiziert, wenn der Verdacht auf ein malignes Geschehen besteht, nach einer erfolglosen medikamentösen Therapie, bei schweren Nebenwirkungen einer thyreostatischen Medikation bei persistierender Hyperthyreose nach 12 Monaten der medikamentösen Therapie, bei begleitender florider endokriner Orbitopathie, bei Patientinnen mit Kinderwunsch, der zeitlich nicht aufgeschoben werden soll, bei Ablehnung der Radiojodtherapie (DGN, Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, 10/2015) (Pfannenstiel, et al., 1999) (Schicha, et al., 2002). Zusätzlich kann sie frühzeitig erwogen werden bei hohem Rezidivrisiko des M. Basedows (männliches Geschlecht, große Struma >60 ml, Alter <40 Jahre, TRAK >10 IU/l nach 6 Monaten der konservativen Therapie). Die operationsbedingten Komplikationen sind: Rekurrenzparese (permanent <1%), Hypokalzämie, Nachblutung und substituionspflichtige Hypothyreose (Hotze, et al., 2003).

3.7.3. Radiojodtherapie:

Die Radiojodtherapie (RJT) ist eine weitere Möglichkeit zur definitiven Sanierung der Schilddrüse bei M. Basedow-Patienten. Enrico Fermi hat radioaktives Jod in 1934 hergestellt. Es war I-128. Die erste Radiojodtherapie mit einer Mischung von I-130/I-131 wurde im Jahr 1941 von Hertz und Roberts in den USA bei einer hyperthyreoten Patientin durchgeführt. Im Jahr 1943 dehnte sich ihr Verwendungsspektrum auf Schilddrüsenkarzinom aus (Fahey, et al., 2017). Das Isotop I-131 ist ein Reaktor-

produziertes Radionuklid und hat eine physikalische Halbwertszeit von 8 Tagen. Dieses I-131 wird umgangssprachlich auch Radiojod genannt. Die biologische Halbwertszeit beträgt 13 Tage bzw. 5 Tage beträgt die effektive Halbwertszeit (Kuwert, et al., 2008). Über 80% von I-131 zerfällt zu Xenon-131. Primäremissionen Zerfall sind die Gammastrahlung mit einer maximalen Energie von 364 keV, die zur Bildgebung, für den Radiojodtest und die Dosimetrie unter Therapie eingesetzt werden kann, sowie Betaeteilchen mit einer maximalen Energie 606 keV. Der therapeutische Effekt des Radiojods hängt bis 95% von der Wirkung der Betastrahlung ab, deren Reichweite im umgebenden Gewebe etwa 0,5 bis 2mm beträgt (Kuwert, et al., 2008). Ablatives Konzept zur Beseitigung der Hyperthyreose (hier ist eine Schilddrüsenhormonsubstitution lebenslang erforderlich) ist eine angestrebte Zielvolumendosis von ca. 200 Gray bei M. Basedow ohne begleitende endokrine Orbitopathie und eine von etwa 300 Gray bei einer begleitenden endokrinen Orbitopathie oder bei rezidivierendem M. Basedow (Kobe, et al., 2008). Die zu applizierende Aktivität soll immer so viel wie nötig und so wenig wie möglich sein. Um der gewünschten therapeutischen Dosis möglichst genau abzuschätzen, wird vor der Radiojodtherapie ein Radiojodtest durchgeführt. So werden im Voraus die maximale Radiojodaufnahme von der Schilddrüse nach 24 Stunden und die effektive Halbwertszeit $t_{1/2}$ des I-131 bestimmt. Mit Hilfe dieser Werte, einer krankheitsspezifisch angestrebten Strahlendosis, die im Zielgewebe gewünscht wird, und des sonographisch bestimmten Schilddrüsenvolumens kann die Menge der Therapieaktivität nach der Marinelli-Formel berechnet werden (Kuwert, et al., 2008):

$$\text{Aktivität (MBq)} = \frac{\text{angestrebte Herddosis (Gy)} * \text{Herdvolumen (ml)} * 24,67}{\text{max. Radiojodaufnahme (\%)} (\text{nach 24 Stunden}) * \text{eff. Halbwertszeit (Tage)}}$$

Die angestrebte Zielvolumendosis hängt hauptsächlich von der Schilddrüsenerkrankung ab. Beim Morbus Basedow wird die erwünschte Dosis auf das gesamte Volumen der Schilddrüse bezogen. Es sollte der Zeitabstand zwischen dem Radiojodtest und der Radiojodtherapie so gering wie möglich sein, damit die Parameter, welche die Radiojodaufnahme und die intrathyroidale Verweildauer bestimmen, möglichst wenig unterschiedlich sind (Kuwert, et al., 2008). Die Entlassung aus der stationären Betreuung erfolgt bei einer Dosisleistung von $\leq 3,5 \mu\text{Sv/h}$ in 2 m Abstand (entsprechend 250 MBq I-131 Restaktivität) (DGN, Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, 10/2015). Häufig entwickelt sich eine Hypothyreose nach der Radiojodtherapie bei den Patienten mit

Hyperthyreose (Jacobson, et al., 1984). Die Hypothyreose kann sich sehr wahrscheinlich bei den Patienten mit höheren Autoantikörpertitern entwickeln (Mori Y, 1992), dabei verläuft diese postradiojodtherapeutische Hypothyreose normalerweise in zwei Phasen. Die Frühphase hängt von der Radiojodtherapie-Dosis ab, nicht aber die Spätphase (Polak M, 1997). Als pathophysiologische Grundlage wurde postuliert, dass die frühe Entwicklung der Hypothyreose auf Veränderungen in immunologischen Parametern zurückzuführen sein könnte. Vorgeschlagene Mechanismen sind:

- 1- ein Aktivitätswechsel des Antikörpers von der Stimulierung zur Blockierung (Michelangeli, et al., 1995)
- 2- eine selektive Wirkung der Strahlenschädigung sowohl auf die T-Suppressor - Zellen als auch die T-Helferzellen ((Foley, 1991) (Yamashita, et al., 2002))
- 3- eine Produktion von Antikörpern als Reaktion zur Freisetzung der TSH-rezeptorenantigenen Komponenten von RJT-geschädigten follikulären Zellen (Kuma, et al., 1991).

Die Radiojodtherapie ist indiziert beim hohen Rezidivrisiko, Persistenz der Hyperthyreose nach 12 Monaten der medikamentösen Therapie oder Rezidiv nach konservativer Therapie, Voroperationen an der Schilddrüse, erhöhtem Operationsrisiko, bei Ablehnung der Operation und wenn kein Malignitäts-Verdacht vorliegt (Reinwein, et al., 1993) (DGN, Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, 10/2015).

3.8. Fragestellung der Arbeit:

- Kann die Radiojodtherapie (RJT) grundsätzlich eine Therapieoption bei Frauen im gebärfähigen Alter mit möglichem Kinderwunsch sein, trotz eines nach RJT ansteigend erhöhten TRAK-Titers?
- Kann ein Zeitfenster bei jungen Frauen mit M. Basedow im gebärfähigen Alter definiert werden, nach dem sich nach erfolgreicher RJT der TRAK-Titer normalisiert hat und so ein vernachlässigbares Risiko einer embryonalen oder Neugeborenen-Hyperthyreose resultiert?

4. Patienten und Methodik (Studiennummer: 5573)

4.1. Allgemeines Studiendesign

4.1.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von insgesamt **243** prämenopausalen Patientinnen mit M. Basedow, die sich im Zeitraum von September 2007 bis Juli 2015 (8 Jahre) einer definitiven Radiojodtherapie auf der Station der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf/Standort Jülich unterzogen haben, analysiert, bei denen klinisch und / oder laborchemisch ein M. Basedow gesichert werden konnte. Der Erfolg der Radiojodtherapie wurde nach 6 Monaten im Rahmen einer ambulanten Nachsorge bestimmt. Hierbei wurden, bedingt durch die Zuweiserpraxis, nicht alle Patientinnen in der Klinik für Nuklearmedizin nachgesorgt, so dass bei einem Teil der Behandelten der Therapieerfolg nicht belegt ist, was für die weitere Analyse zum Ausschluss führte.

183 der 243 Patientinnen hatten prä-RJT einen in der Akte dokumentierten positiven TRAK-Titer (die Radiojodtherapie war bei 134 Patientinnen erfolgreich, bei 9 Patientinnen nicht erfolgreich und bei 40 unbekannt). **28** Patientinnen hatten initial einen negativen TRAK-Titer (Radiojodtherapie war bei 20 Patientinnen erfolgreich, bei 3 Patientinnen nicht erfolgreich und bei 5 unbekannt) und bei **32** Patientinnen war ein TRAK-Wert vor der RJT nicht in den Akten hinterlegt (Radiojodtherapie war bei 21 Patientinnen erfolgreich und bei 11 Patientinnen unbekannt).

Zur Diagnosestellung des M. Basedow wurden die üblichen Kriterien verwendet:

- medikamentös behandelte oder noch bestehende Hyperthyreose.
- homogene Speicherung im Schilddrüsenszintigramm.
- diffuse Echoarmut der Schilddrüse im Ultraschall.
- positiver Titer für TSH-Rezeptor Antikörper oder massiv erhöhter TPO-AK bei negativem TRAK (Patientinnen mit negativem TRAK-Titer sind von der Studie ausgeschlossen).
- Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der in den Patientenakten dokumentierten TRAK-Titer vor Radiojodtherapie, 6 Monate nach Radiojodtherapie und im weiteren posttherapeutischen Langzeitverlauf. Zusätzlich Dokumentation von Schilddrüsen-Stoffwechsellage, Schilddrüsenmedikation und Schilddrüsenvolumen zur Objektivierung eines Radiojodtherapieerfolges. Zum Ausschluss einer Schwangerschaft wurde vor Beginn des Radiojodtests zur Bestimmung der notwendigen I-131-Aktivitätsmenge das β -HCG im Urin untersucht.

Das folgende Diagramm gibt einen Überblick über die therapierten Patientinnen:

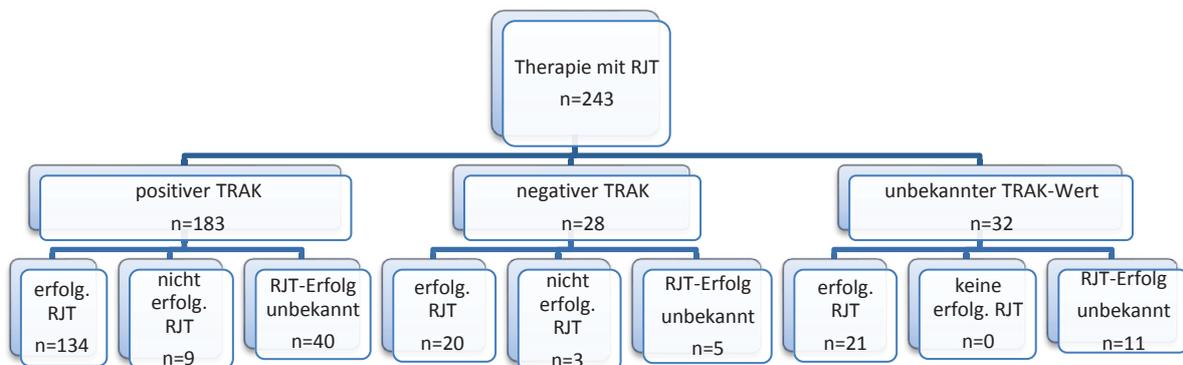


Abbildung 10: Schematische Darstellung der untersuchten Patientinnen

4.1.2. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien sind:

1. Prämenopausal (Alter 18-50 Jahre).
2. Erfolgreiche Radiojodtherapie.
3. TRAK-Bestimmung sowohl vor der RJT als auch mindestens einmal nach der RJT.

Ausschlusskriterien sind:

1. Alter unter 18. Lebensjahr.
2. Nicht erfolgreiche Radiojodtherapie.
3. TRAK-negativer M. Basedow.

Es gab initial drei Gruppen: Gruppe 1 enthält 183 Patientinnen mit positivem TRAK vor der Radiojodtheapie, Gruppe 2 enthält 28 Patientinnen mit negativem TRAK vor der Radiojodtherapie und Gruppe 3 enthält 32 Patientinnen mit unbekanntem TRAK-Wert vor der Radiojodtherapie. Nach den oben genannten Kriterien wurden die Gruppe 2 und Gruppe 3 von der Studie ausgeschlossen. Bei 40 Patientinnen der Gruppe 1 sind keine Daten in den Akten über Therapieerfolg gefunden, bei 9 Patientinnen gab es kein Therapieerfolg. Bei 52 der 134 erfolgreich therapierten Patientinnen mit initial positivem TRAK wurde keine TRAK-Bestimmung zur Therapieerfolgskontrolle oder später durchgeführt. Diese 52 Patientinnen sind nach Ein- und Ausschlusskriterien nicht in der Studie aufgenommen worden. Abschließend konnten 82 prämenopausale Patientinnen mit M. Basedow in die Studie eingeschlossen werden.

Verfahren zur TRAK-Auswertung: Es gibt verschiedene Methoden zum Nachweis des TSH-Rezeptor-Ak, zum Beispiel RIA, ELISA, IRMA, ECLIA oder ILMA. Der hier genutzte TRAK-Assay Elecsys anti-TSHR (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) nutzte die ECLIA (Electro Chemie Lumineszenz Immuno Assay) Methode. Diese Methode basiert auf emittiertem Licht, das von reaktionsfähigen Stoffen aus stabilen Ausgangsstoffen durch Anlegen einer Spannung an einer Elektrodenoberfläche gebildet wurde. Diese Methode prüft die Bindung von Autoantikörpertitern an die TSH-Rezeptoren. Allerdings kann der Test nicht zwischen funktionsstimulierenden und funktionsblockierenden TSH-Rezeptor-Antikörper unterscheiden.

Die gemessenen Ergebnisse des TRAK-Assays wurden wie folgt ausgewertet: TRAK-Werte $< 1,75$ IU/L wurden als TRAK-negativ, TRAK-Werte $> 2,0$ IU/L wurden als TRAK-positiv bewertet. Der Übergangsbereich zwischen 1,75 und 2,0 IU/L wurde als Graubereich bezeichnet. Da dieser TRAK-Assay exakte Werte nur bis 40 IU/L angibt und alle höheren Konzentrationen im klinischen Setting ohne Nutzung von Verdünnungsreihen mit > 40 IU/L angegeben werden, wurden höhere Werte dennoch auf TRAK = 40 IU/L gesetzt.

4.1.3. Erfassung der Patientendaten

Die für die Studie relevanten Daten wurden retrospektiv durch intensives Studium der Krankenakten der Klinik für Nuklearmedizin Düsseldorf/Standort Jülich erhoben. Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung reichte von 19 bis 50 Jahre (im Mittel 38,2 Jahre, Median 39 Jahre). Es wurden pro Patientin 13 verschiedene Variablen erhoben und anonymisiert in einer Datenbank zusammengeführt (Excel, Windows 7 (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Das Grundgerüst zeichnete sich wie folgt aus:

Geburtsdatum
Datum der RJT
Alter (Jahre) zur RJT
Thyreostatische Medikation (ja, nein) vor RJT sowie zur Therapieerfolgskontrolle.
Art der Thyreostase (Carbimazol, Thiamazol, Propylcil)
Dosisäquivalent (mg/die)
Stoffwechsellage vor RJT sowie zur Therapieerfolgskontrolle (manifeste Hypothyreose=1, latente Hypothyreose=2, Euthyreose=3, latente Hyperthyreose=4, manifeste Hyperthyreose=5)
TSH-R-Ak (IU/l) vor RJT sowie zu den Nachuntersuchungen
Zielvolumendosis (Gy)
Schilddrüsenvolumen (ml) vor RJT sowie zur Therapieerfolgskontrolle
Substitutionstherapie (µg) zur Therapieerfolgskontrolle
Therapieerfolg (ja oder nein)

Tabelle 1: Erhobene Daten aus den Akten

Bei der ersten Nachuntersuchung (Therapieerfolgskontrolle) kamen ca. 10 Variablen hinzu, die sich vor allem aus den Laborparametern, eventuell posttherapeutischer Medikation, dem Schilddrüsenvolumen und dem Therapieausgang zusammenstellten. Bei den weiteren Kontrollen wurde nur der TSH-R-Ak bestimmt. Alle erhobenen Werte wurden in die oben genannte Datenbank eingepflegt.

Wir verfolgten den Krankheitsverlauf ab ca. 3 Monaten bis max. 85 Monaten nach der Radiojodtherapie. Die erste Nachuntersuchung (Therapieerfolgskontrolle) wurde in der Klinik für Nuklearmedizin des Uniklinikums Düsseldorf (Düsseldorf oder Jülich) durchgeführt. Die weiteren Nachuntersuchungen wurden entweder in der Klinik für Nuklearmedizin Düsseldorf, Klinik für Nuklearmedizin Düsseldorf/Standort Jülich oder in entsprechenden Fachpraxen durch niedergelassene Fachärzte für Nuklearmedizin, Endokrinologie oder Innere Medizin durchgeführt.

Als Hyperthyreose definierten wir einen erniedrigten TSH-Wert mit / ohne erhöhte fT3- bzw. fT4-Werte. Für die Hypothyreose galten analog die umgekehrten Bedingungen (erhöhtes TSH, erniedrigte fT3- bzw. fT4-Werte). Wenn fT3-, fT4- und TSH-Werte im Normalbereich liegen, wurde das als Euthyreose definiert.

Als Therapieerfolg werteten wir sowohl Patientinnen, deren TSH-Spiegel ohne Medikation nach RJT im Normbereich lag, als auch jene, die nach RJT eine spontane hypothyreote Stoffwechsellage aufwiesen und mit l-Thyroxin substituiert werden mussten. Als nicht erfolgreiche RJT wurde eine persistierende oder erneut aufgetretene Hyperthyreose nach Ablauf von ≥ 6 Monaten gewertet.

4.2. Auswertestrategie/ Statistik:

Die allgemeine und deskriptive statistische Auswertung erfolgte mittels des Basis-Statistiktools des Computerprogramms „Excel“ für Windows 7, Microsoft, Redmond, Washington, USA).

Zur Untersuchung der Verläufe des TRAK-Titers vor und nach der Radiojodtherapie wurden die Eintragungen aus der aufgebauten Patienten-Datenbank herangezogen. Dabei ist die Analyse zunächst für alle Patientinnen für TRAK-Titer erfolgt. Es wurde untersucht, ob der TRAK nach der Radiojodtherapie im zeitlichen Verlauf gesunken oder gestiegen war. Weiter wurde das zeitliche Intervall definiert, zu dem sich bei 50% der erfolgreich Radiojod-therapierten Patientinnen ein TRAK im Normbereich finden ließ.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Software (Statistica, Version 11, StatSoft Europe, Hamburg, Deutschland). Die Testung auf Normalverteilung des TRAK-Titers erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test. Da keine Normalverteilung vorlag, wurden

Signifikanzprüfung und die sich ergebenden p-Werte mit dem Wilcoxon-Test berechnet. Als Grenzwerte galten in der Arbeit folgende Werte (Tabelle 2).

p-Wert	Bedeutung
>0,05	nicht signifikant
≤0,05	signifikant
≤0,01	hoch signifikant

Tabelle 2: Signifikanz-Grenzen

5. Ergebnisse:

Insgesamt wurden 82 radiojodtherapierte prämenopausale Patientinnen mit M. Basedow in die Auswertung eingeschlossen, bei denen prä-radiojodtherapeutisch und im Verlauf nach erfolgreicher Radiojodtherapie TRAK-Werte vorlagen.

Es wurde untersucht, ob die Antikörpertiter nach der Radiojodtherapie im Vergleich zu vor der Therapie gesunken oder gestiegen sind. Bedingt durch die Einschlusskriterien war der TRAK vor der Radiojodtherapie immer messbar und bei 78 von 82 Pat. oberhalb des qualitativ als negativ bewerteten Referenzbereiches. Zur Verlaufsbeobachtung nach der Radiojodtherapie ist diese Analyse erneut erfolgt. Der TRAK-Titer konnte nun, entweder nicht nachweisbar zu sein ($AK = 0$), im Referenzbereich (Ref) zu liegen ($0 < AK < Ref$) oder sich oberhalb des Referenzbereichs befinden ($AK > Ref$). Der Mittelwert des TRAK betrug vor der Radiojodtherapie (82 Pat.) $10,7 \pm 11,3$ IU/L, der Median 5,86 IU/L.

Variable	Deskriptive Statistik (TRAK-Studie_Daten-Statistica.sta)						
	Mittelw.	Gült. N	Median	Modus	Häufigk. d. Modus	Minimum	Maximum
Alter vor RJT	38,23144	82	39,08082	multiple		19,02192	49,91507
SD Vol. vor RJT	24,70732	82	21,00000	21,00000	7	9,00000	71,00000
TRAK vor RJT	10,65976	82	5,86000	multiple		1,02000	45,00000
Zeit bis 1. Kontr.	6,12910	75	6,18082	6,18082	8	2,76164	8,02192
SD Vol. bei 1. Kontr.	7,37500	76	7,00000	multiple		2,00000	24,00000
TRAK 1. Kontr.	15,38615	52	10,13000	40,00000	8	0,00000	40,00000
Zeit bis 2. Kontr.	14,51849	30	14,55000	18,21370	2	9,20548	19,16712
TRAK 2. Kontr.	9,41600	30	2,71500	0,00000	4	0,00000	40,00000
Zeit bis 3. Kontr.	26,27711	31	24,60000	19,00000	2	17,68767	57,40000
TRAK 3. Kontr.	4,67129	31	1,50000	0,00000	3	0,00000	33,30000
Zeit bis 4. Kontr.	52,89952	20	48,05000	kein		29,49041	85,10000
TRAK 4. Kontr.	2,70350	20	0,81000	0,00000	7	0,00000	17,40000

Tabelle 3: Alter, SD-Volumen vor und nach der RJT sowie TRAK-Werte vor und nach der RJT bei radiojodtherapierten Patientinnen.

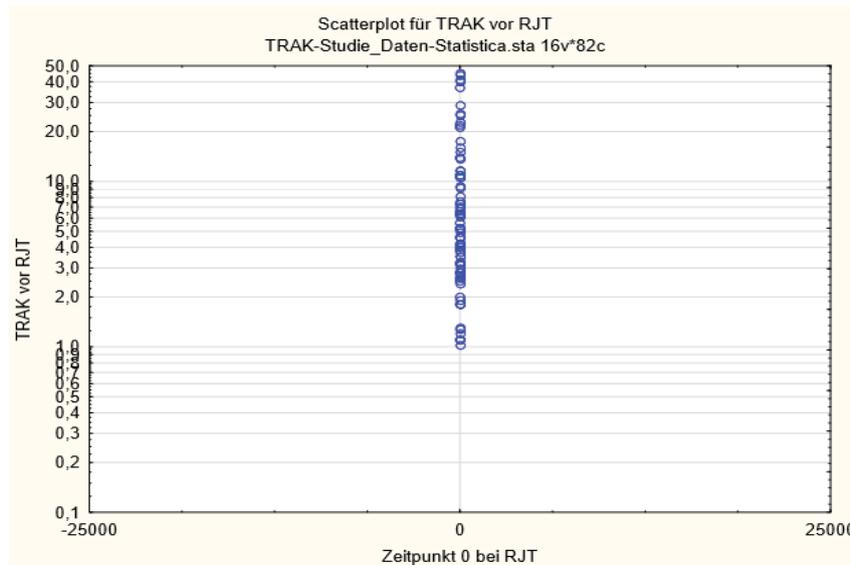


Abbildung 11: TRAK-Werte vor der Radiojodtherapie

Bezüglich des Schilddrüsenvolumens betrug der Mittelwert vor der Radiojodtherapie $24,7 \pm 13,7$ ml, der Median 21,0 ml.

Für die erreichte Zielvolumendosis betrug der Mittelwert $361,9 \pm 122,1$ Gray (Median 345 Gray).

5.1. Radiojod-induzierte Verkleinerung der Schilddrüse

Bei der ersten Kontrolle nach $6,1 \pm 0,8$ Monaten nach Radiojodtherapie betrug das Schilddrüsenvolumen noch $7,4 \pm 4,2$ ml (Median 7 ml) entsprechend einer relativen Volumenreduktion von durchschnittlich 68,8%. Insgesamt hatte sich die Schilddrüse bei allen der 76 Patientinnen, von denen auch das postradiojodtherapeutische Volumen angegeben war, verkleinert. Diese Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens im Vergleich vor Radiojodtherapie war mit einem p-Wert $<0,001$ hoch signifikant. Bei 6 der 82 Patientinnen war das Schilddrüsenvolumen nicht angegeben.

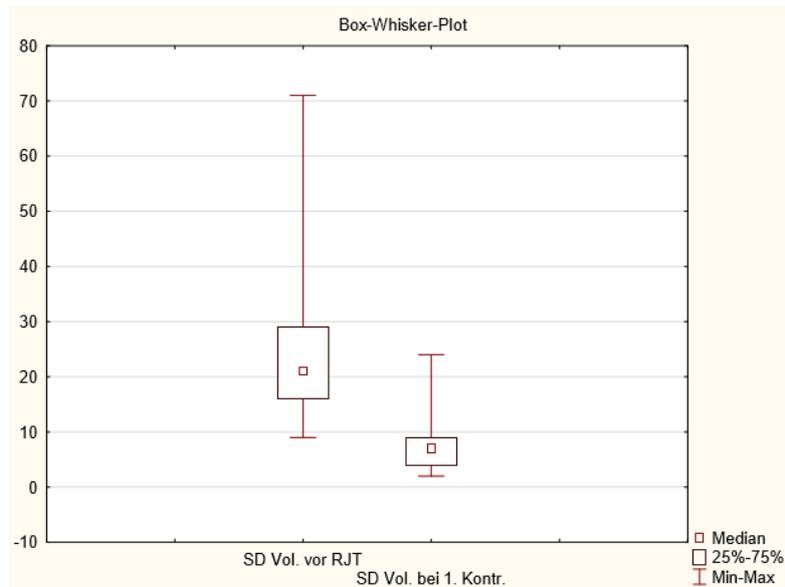


Abbildung 12: Vergleich des Schilddrüsenvolumens vor und nach der Radiojodtherapie

5.2. Zeitlicher Verlauf der TRAK-Titer nach Radiojodtherapie

Bei der Therapieerfolgskontrolle nach der Radiojodtherapie lag der Mittelwert der TRAK-Konzentration bei $15,4 \pm 14,4$ IU/L (Median 10,1 IU/L), obwohl in 51% der Fälle der TRAK-Titer nach der Radiojodtherapie im Vergleich zum prätherapeutischen Titer gesunken war. Insgesamt waren die TRAK-Titer bei der Therapieerfolgskontrolle ca. $6,1 \pm 0,8$ Monate (2,8-8 Monate) post-RJT bei 26 (49%) der 53 von 82 Patientinnen, bei denen nach 6 Monaten ein TRAK bestimmt wurde, angestiegen und im Gegensatz dazu bei 27 (51%) der 53 Patientinnen gesunken. Bei 20 Patientinnen davon blieben jedoch die TRAK-Titer über den Referenzbereich erhöht, bei 3 Patientinnen lagen die TRAK-Titer im Referenzbereich und bei den übrigen 4 Patientinnen waren die TRAK-Titer nicht mehr nachweisbar. Die Radiojodtherapie führte damit nicht in jedem Fall zu einem TRAK-Anstieg, was sich in einer hohen Standardabweichung niederschlägt.

Bei 29 von 82 Patientinnen wurde keine TRAK-Kontrolle ca. 6 Monate nach RJT durchgeführt.

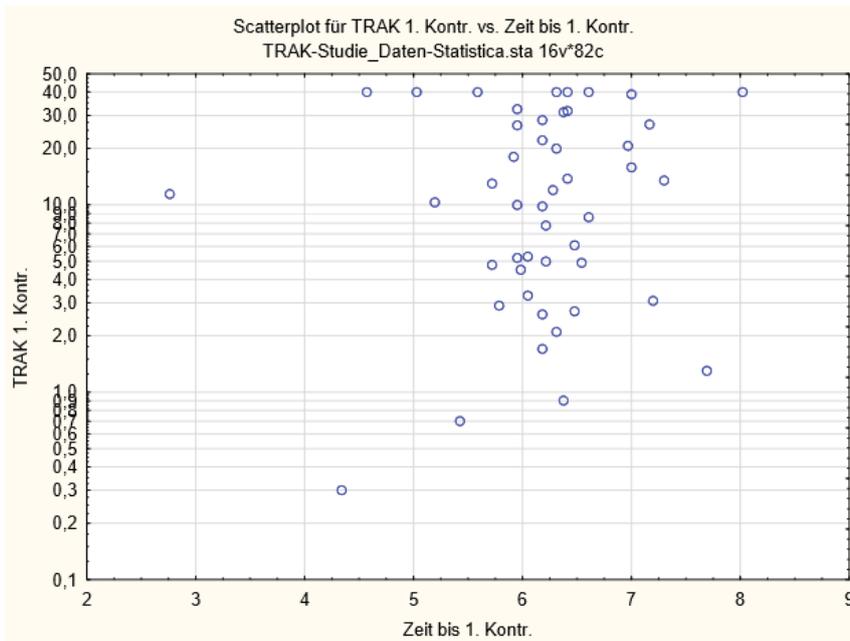


Abbildung 13: TRAK-Werte bei der ersten Kontrolle nach Radiojodtherapie

Bei der zweiten Kontrolle 14,5±3,3 Monate nach der Radiojodtherapie lag der TRAK Mittelwert bei 9,4±12,5 IU/L (Median 2,72 IU/L). Bei 7 (24%) der 29 in diesem Zeitraum nach RJT untersuchten Patientinnen war die TRAK-Konzentration im Vergleich zu den TRAK-Ausgangswerten angestiegen, bei 17 (59%) der 29 Patientinnen abgesunken und bei 5 (17%) der 29 Patientinnen nicht verändert. Bei 53 der 82 Patientinnen war in diesem Zeitintervall keine TRAK-Kontrolle durchgeführt worden.

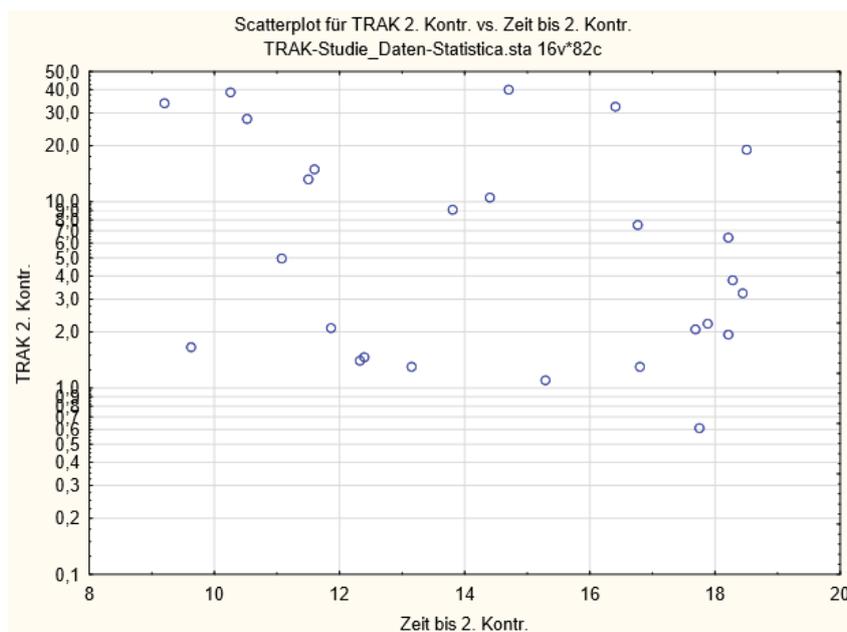


Abbildung 14: TRAK-Werte bei der zweiten Kontrolle nach RJT

Bei der dritten Kontrolle $26,3 \pm 7,8$ Monate (17,7-57,4 Monate) nach der Radiojodtherapie konnte bei 31 der 82 Pat. ein TRAK Titer dokumentiert werden. Im Mittel lag die TRAK Titer Konzentration bei $4,67 \pm 8,45$ IU/L (Median 1,50 IU/L). Der TRAK war bei 4 (13%) dieser 31 Patientinnen im Vergleich zu den TRAK-Ausgangswerten höher, bei 26 / 31 Pat. (84%) waren sie gesunken und bei 1 / 31 Pat. (3%) unverändert. Bei 13 / 31 Patientinnen lag der TRAK-Wert im als qualitativ negativ bewerteten Bereich $< 1,75$ IU/L.

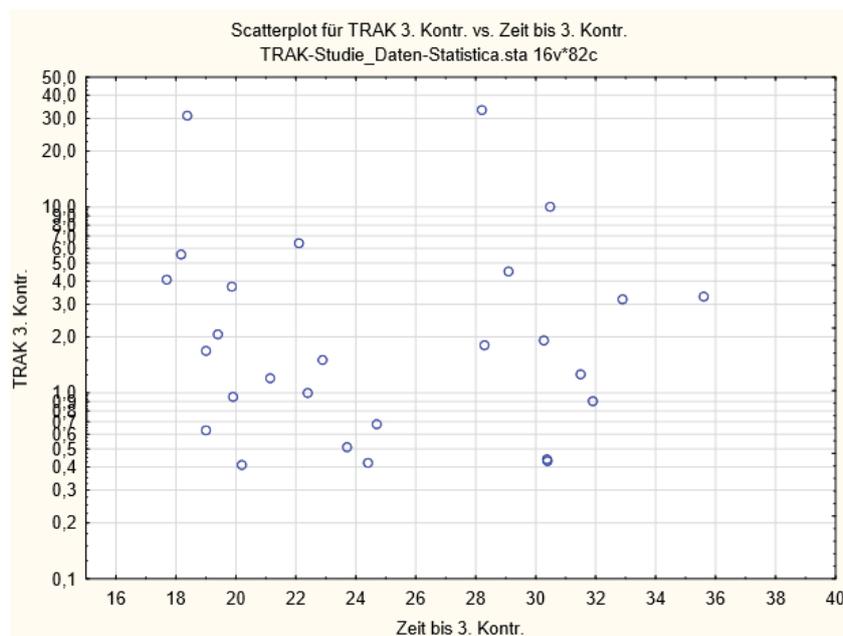


Abbildung 15: TRAK-Werte bei der dritten Kontrolle nach RJT

Eine vierte Langzeit-Kontrolle mit Erhebung des TRAK Titers wurde bei 21 von 82 Pat. $52,9 \pm 15,6$ Monate (29,5-85 Monate) nach der Radiojodtherapie durchgeführt. Der Mittelwert des TRAK lag bei $2,7 \pm 4,5$ IU/L (Median 0,81). Bei 2 (9,5%) dieser 21 Patientinnen waren die TRAK-Titer im Vergleich zu den TRAK-Ausgangswerten noch erhöht, dagegen bei 19 / 21 Pat. (90,5%) abgesunken. Bei 13/21 (62%) Patientinnen lag der TRAK-Titer in dem qualitativ als negativ bezeichneten Konzentrationsbereich $< 1,75$ IU/L.

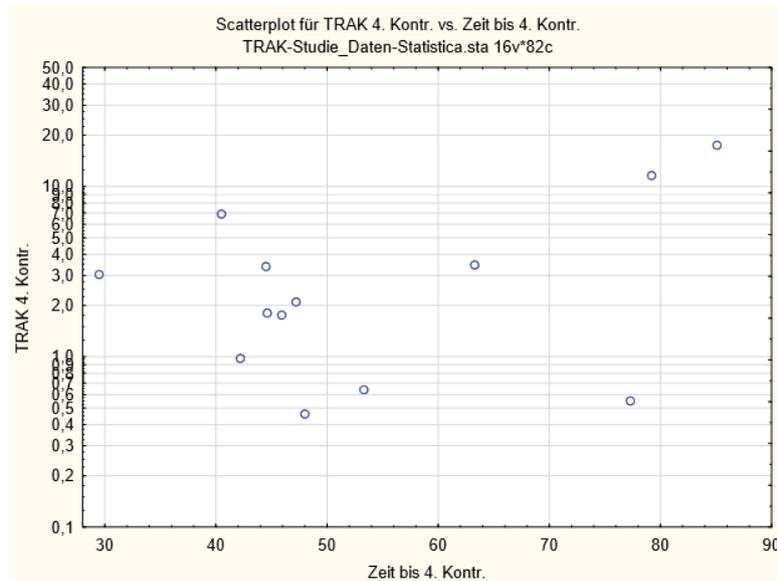


Abbildung 16: TRAK-Werte bei der vierten Kontrolle nach RJT

5.3. Statistischer Vergleich der TRAK-Verläufe:

Der statistische Vergleich der TRAK-Titer vor RJT mit denen zu den vier post-RJT Zeitpunkten 6,1 Monate, 14,5 Monate, 26,3 Monate und 52,9 Monate ergab, dass der TRAK zunächst signifikant anstieg ($p < 0,05$), dann auf ein mit dem Ausgangswert vergleichbares, nicht signifikantes Maß abfiel ($p > 0,05$), um dann im weiteren mittel- und langfristigen Verlauf hoch signifikant niedriger zu liegen (jeweils $p < 0,01$) als vor der Radiojodtherapie (siehe Abbildung 17).

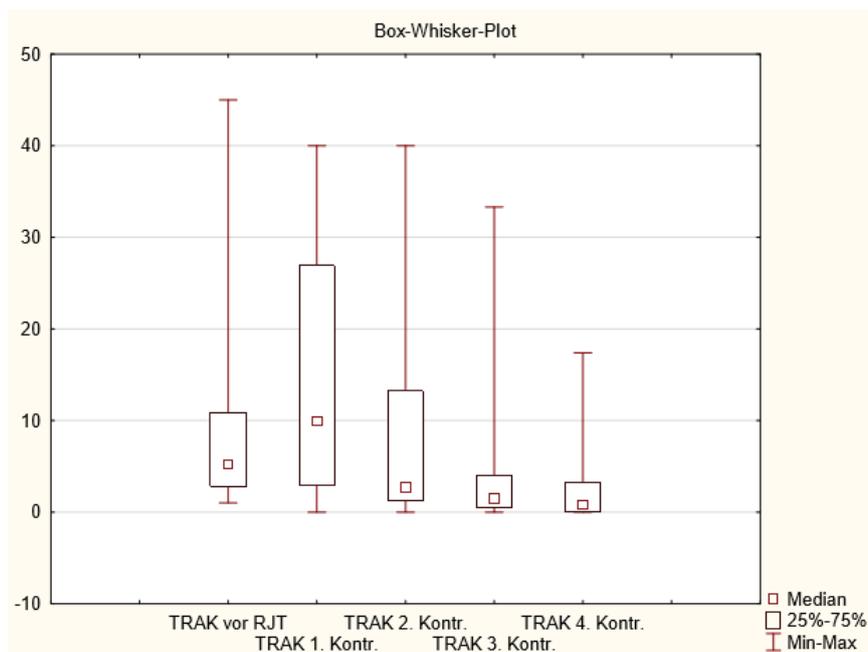


Abbildung 17: Vergleich der TRAK-Titer vor und nach der Radiojodtherapie

6. Diskussion

Die Erfolgsquote der Radiojodtherapie bei der Gruppe von Patientinnen, die vor RJT einen messbaren und dokumentierten TRAK hatten und sich 6 Monate nach RJT zu einer Erfolgskontrolle vorstellten, betrug in unserer Studie ca. 94% bei einer Zielvolumendosis von $367,6 \pm 123,6$ Gray (Median 350 Gray). Das entspricht etwa den Ergebnissen von (Kobe, et al., 2008), die eine Erfolgsquote von 96% bei einer Zielvolumendosis von 298 Gy berichteten.

Als Folge der Radiojodtherapie gab es eine deutliche Reduktion des Schilddrüsenvolumens um fast 70% nach 6 Monaten im Vergleich zum Schilddrüsenvolumen vor der Radiojodtherapie. Diese Resultate sind vergleichbar mit denen weiterer Studien von (Chiovato, et al., 1998) und (Peters, et al., 1996).

Es ist bekannt, dass die Radiojodtherapie einen vorübergehenden Anstieg der TRAK-Titer im Serum induzieren kann (Chiovato, et al., 1998) (Atkinson, et al., 1982) (Teng, et al., 1980) (Laurberg, et al., 2008). Vermutlich wird das durch die Freisetzung von Schilddrüsenantigenen verursacht. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Autoimmunaktivität bei M. Basedow früh nach der Radiojodtherapie auftritt und sich diese Aktivierung nur langsam wieder zurückbildet. In Einzelfällen kann es einige Jahre dauern, bevor trotz erfolgreicher Radiojodtherapie und euthyreoter Stoffwechsellage die TRAK aus dem Serum verschwinden.

In der vorliegenden Studie wurden bei prämenopausalen Patientinnen TRAK-Titer-Veränderungen im Serum vor der Radiojodtherapie sowie zwischen 2,8 und 85 Monaten nach Radiojodtherapie bei M. Basedow kontrolliert.

Ein deutlicher TRAK-Titer-Anstieg wurde nach 6 Monaten beobachtet. Nach diesem Zeitraum fielen die TRAK-Titer langsam ab. Ca. 15 Monate nach der Radiojodtherapie lagen die TRAK-Werte etwa auf dem Niveau der prätherapeutischen Ausgangswerte.

Es ergab sich nach der Radiojodtherapie bei den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen entweder eine hypothyreote Stoffwechsellage oder eine euthyreote Stoffwechsellage. Allerdings kam es erst deutlich später zu einer Normalisierung der TRAK Autoantikörpertiter. Erst nach Ablauf von etwa 4,3 Jahren nach RJT waren bei

mehr als 50% der Patientinnen im Normbereich gelegene TRAK-Titer festzustellen, bei den verbliebenen nach wie vor ein für den M. Basedow typischerweise erhöhter TRAK-Wert. Von daher gab es keinen Zusammenhang zwischen dem Verlauf der TRAK-Titer und der nach RJT resultierenden Schilddrüsen-Stoffwechsellage. Mit anderen Worten kann eine Patientin eine euthyreote Stoffwechsellage haben und gleichzeitig einen massiv erhöhten TRAK-Wert. Allerdings ist der Umkehrschluss einer Patientin mit noch hyperthyreoter Stoffwechsellage bei unauffälligem TRAK-Spiegel aus der vorliegenden Untersuchung nicht abzuleiten.

Es wird kontrovers diskutiert, ob eine Radiojodtherapie (RJT) zur Behandlung eines M. Basedow Therapie der Wahl bei Frauen mit Kinderwunsch sein kann, da der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) Plazenta-gängig ist. In unserer Studie wurden TRAK-Titer bis ca. 7 Jahren beobachtet. Daraus ließ sich ableiten, dass bei längeren Intervallen zwischen Therapie und Kontrolle die TRAK Konzentrationen niedriger waren als bei den kürzeren Intervallen. Nach durchschnittlich 6 Monaten (2,8-8 Monate) war der TRAK bei 55% (29/53) der Patientinnen mit ≥ 10 IU/L deutlich erhöht gegenüber 32 % (26 von 82 Patientinnen) vor der RJT. Diese Quote hat nach durchschnittlich 14,5 Monaten (9,2-19,2 Monate) 28% erreicht (8 von 29 Patientinnen) und war somit wieder vergleichbar zu der Ausgangssituation vor Aufnahme der RJT. Bei der dritten Kontrolle nach 26,3 Monaten (17,7-57,4 Monate) blieb der TRAK-Titer nur noch bei 5 (16%) der 31 Patientinnen deutlich erhöht (≥ 10 IU/l). Schließlich war der TRAK-Titer nach 53 Monaten (29,5-85,1 Monate) nur bei 2 (10%) der 21 Patientinnen deutlich erhöht. Diese Patientinnen waren im Alter von 39 bzw. 46 Jahren als sie sich der Radiojodtherapie unterzogen. Das bedeutet, dass diese Patientinnen nur noch ein relativ kurzes Zeitfenster gehabt hätten, wenn sie einen Kinderwunsch gehabt haben würden und keine Kinder mit dem Risiko einer intrauterinen / postpartalen Hyperthyreose zur Welt bringen wollten (Hamada, et al., 2011).

In einem Gruppenvergleich konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten, die sich bei M. Basedow einer Thyreostatika-Therapie (n=48) oder einer Operation (n=47) unterzogen, die TRAK-Titer schneller abfielen als nach einer RJT (n=36) (Laurberg, et al., 2008). Auch nach Jahren wurde in der Studie im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (Operation oder Thyreostase) eine Persistenz der TRAK-Erhöhung bei Z.n. RJT gefunden. Insgesamt wurde aber im Gegenteil von unserer Studie nicht

auf die Population von jüngeren Frauen im gebärfähigen Alter fokussiert. Vielmehr wurden neben Frauen im Alter von 35 bis 55 Jahre auch Männer eingeschlossen. In einer longitudinalen Studie vor und während der Schwangerschaft sowie zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes bei Patientinnen mit Zustand nach RJT wegen M. Basedow kamen 5 (11,3%) von 44 Säuglingen hyperthyreot zur Welt (Hamada, et al., 2011). Dagegen fanden sich weniger als 2% der Neugeborenen hyperthyreot bei Patientinnen, deren M. Basedow, vor der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft diagnostiziert wurde, aber keine Radiojodtherapie erhalten hatten (Lafranchi, et al., 2005). Die insgesamt vier Mütter der Kinder in der Studie von Hamada et al. hatten während der Schwangerschaft bis zur Geburt eine Persistenz der erhöhten TRAK-Titer, was der pathophysiologische Auslöser der Säuglingshyperthyreosen war. Allerdings muss einschränkend festgestellt werden, dass 56% der Patientinnen eine rezidivierende Hyperthyreose nach Operation des M. Basedow hatten sowie drei der beschriebenen vier Mütter noch Thyreostatikapflichtig waren, also der M. Basedow vor der Schwangerschaft zwar mittels RJT, aber eben nicht erfolgreich damit behandelt worden war.

Nach den Ergebnissen unserer Studie können wir bestätigen, dass die Radiojodtherapie grundsätzlich als eine der Therapiemöglichkeiten neben der operativen Sanierung der Schilddrüse und der medikamentösen Therapie bei Frauen mit Morbus Basedow im gebärfähigen Alter mit möglichem Kinderwunsch Bestand hat.

Dabei gilt allerdings zu berücksichtigen, dass aufgrund des für zumindest ca. 2 Jahre nach RJT persistierend erhöhte TRAK-Titer eine Schwangerschaft erst mit einem größeren zeitlichen Intervall eintreten sollte. Falls also nach Ablauf eines Jahres konservativ-medikamentöser Therapie bei jüngeren Patientinnen die Hyperthyreose persistieren sollte und eine definitive Therapie mit RJT angestrebt wird, ist diese bei Frauen mit möglichem Kinderwunsch dann so früh wie möglich durchzuführen, um ein möglichst großes zeitliches Intervall zwischen Radiojodtherapie und Schwangerschaft zu gewährleisten. Diesem Zeitraum von ca. 2 Jahren oder im Einzelfall ggf. sogar mehr steht die Leitlinien-Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin gegenüber, wonach unter Strahlenschutzaspekten nach RJT ein zeitlicher Sicherheitsabstand von 4 Monaten bis zu einer Empfängnis eingehalten werden soll (Dietlein, et al., 2016). Hier gilt es nach den vorgelegten

Daten darauf hinzuweisen, dass bei der RJT eines M. Basedow über das radioaktive und stoffwechselbedingte (post-therapeutische Hyper-/Hypothyreose-Risiko und deren medikamentöse Einstellung) hinaus ein zusätzliches, zeitlich längerfristig anhaltendes immunogenes Risiko für das werdende Kind – kausal induziert durch die RJT – besteht.

Daraus kann abgeleitet werden, dass die TSH-Rezeptor-Antikörperbestimmung vor der geplanten Radiojodtherapie Bestandteil der Standarddiagnostik sein muss, um den prätherapeutischen Antikörperstatus zu dokumentieren, sowie nach jeder Radiojodtherapie bei jüngeren Frauen im gebärfähigen Alter regelmäßig der TRAK-Titer bestimmt werden sollte, zum Beispiel alle 3 Monate im ersten Jahr nach der Radiojodtherapie, danach alle 6 Monate bis zur Normalisierung des TRAK-Titers. Darauf basierend kann von endokrinologisch-nuklearmedizinischer Seite eine Abschätzung des Risikos einer Hyperthyreose des ungeborenen Kindes bzw. des Neugeborenen bei eintretender Schwangerschaft nach RJT wegen M. Basedow abgegeben werden.

7. Literaturverzeichnis

Atkinson, S, et al. 1982. Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 1982, Bd. 16, 6, S. 537-543.

Bech, K und Nistrup Madsen, S. 1980. Influence of treatment with radioiodine and propylthiouracil on thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Cli Endocrinol (Oxf)*. 1980, Bd. 13, 5, S. 417-424.

Benninghoff, A und Drenckhahn, D. 2004. *Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. [Hrsg.] Detlev Drenckhahn. Auflage 16. s.l. : Urban & Fischer bei Elsevier, München, 2004. Bd. 2. ISBN 978-3-437-42350-9.

Brent, AG. 2008. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2, 2008, Bd. 358, 24, S. 2594-2602.

Brix, K, Führer, D und Biebermann, H. 2011. Molecules important for thyroid hormone synthesis and action – known facts and future perspectives. *Thyroid Res*. 2011, Bd. 4, 1, S. 9.

Chattaway, JM und Klepser, TB. 2007. Propylthiouracil versus methimazole in treatment of Graves' disease during pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2007, Bd. 41, 6, S. 1018-1022.

Chiovato, L, et al. 1998. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, Bd. 83, 1, S. 40-46.

DGN, Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. 10/2015. s.l. : Nuklearmedizin, 10/2015. AWMF-Registernummer: 031-003.

Dietlein, M, et al. 2016. Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5), DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). *Nuklearmedizin*. 2016, S. 213-220.

Fahey, Frederic H, Grant, Frederick D und Thrall, James H. 2017. Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy. *EJNMMI Physics*. 2017, Bd. 4, 1, S. 15.

Foley, TP. 1991. Maternally transferred thyroid disease in the infant: recognition and treatment. [Buchverf.] DI Bercu und BB Schulman. *Advances in Perinatal Thyroidology*. Boston : Springer, 1991, Bd. 299, S. 209-226.

Gerabek, WE, et al. 2005. *Enzyklopädie Medizingeschichte*. [Hrsg.] Werner Gerabek. Berlin : Walter de Gruyter, 2005. ISBN: 978-3-110157147.

Hädecke, J und Schneyer, U. 2005. Endokrinologische Befunde bei der endokrinen Orbitopathie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2005, Bd. 222, S. 15-18.

Hamada, Noboru, et al. 2011. Persistent high Trab values during pregnancy predict increased risk of neonatal hyperthyroidism following radioiodine therapy for refractory hyperthyroidism. *Endocrine Journal*. 2011, Bd. 58, 1, S. 55-58.

- Heufelder, E, Hofbauer, C und Hörmann, R. 1996.** M. Basedow: Neuester Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 1996, Bd. 93, (42), S. A-2690.
- Hörman, R. 2005.** *Schilddrüsenkrankheiten Leitfaden für Praxis und Klinik*. 4. aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin : ABW. Wissenschaftsverlag, 2005. 3-936072-27-2.
- Hotze, LA und Schumm-Draeger, PM. 2003.** *Schilddrüsenkrankheiten Diagnose und Therapie*. [Hrsg.] Henning Berlin. Berlin : 5. erweiterte und vollständig überarbeitete Aufl.-Berlin, 2003. ISBN 3-88040-002-4.
- Jacobson, DH und Gorman, CA. 1984.** Endocrine ophthalmopathy: current ideas concerning etiology, pathogenesis and treatment. *Endocrine Reviews*. 1984, Bd. 5, 2, S. 200-220.
- Kobe, C, et al. 2008.** Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmedizin*. 2008, Bd. 47, 1, S. 13-17.
- Kuma, K, et al. 1991.** Natural course of Graves' disease after subtotal thyroidectomy and management of patients with postoperative thyroid dysfunction. *Am J Med Sci*. 1991, Bd. 302, 1, S. 8-12.
- Kuwert, Torsten, et al. 2008.** *Nuklearmedizin*. 4. neu erstellte und erweiterte Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2008. ISBN: 978-3-13-118504-4.
- Lafranchi, SH und Hanna, CE. 2005.** Graves' disease in the neonatal period and childhood. [Buchverf.] LE Braverman und RD Utiger. *The Thyroid*. Ninth Edition. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2005, S. 1049-1059.
- Laurberg, Peter, et al. 2008.** TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *European Journal of Endocrinology*. 2008, Bd. 158, 1, S. 69-75.
- Manji, N., Carr-Smith, J.D., Boelaert, K., Allahabadia, A., Armitage, M., Chatterjee, V.K. et al. 2006.** Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *Clin Endocrinol Metab*. 2006, Bd. 91, 12, S. 4873-4880.
- McGregor, AM, et al. 1979.** Effect of irradiation on thyroid-autoantibody production. *Lancet*. 1979, Bd. 2, 8140, S. 442-444.
- Michelangeli, VP, et al. 1995.** Specific effects of radioiodine treatment on TSAb and TBAb levels in patients with Graves' disease. *official journal of the American Thyroid Association*. 1995, Bd. 5, 3, S. 171-176.
- Millar, LK, et al. 1994 .** Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994 , Bd. 84, 6, S. 946-949.
- Mori Y, Matoba N, Miura S, Sakai N, Taira Y. 1992.** Clinical course and thyroid stimulating hormone (TSH) receptor antibodies during surgical treatment of Graves' disease. 1992, Bd. 16, 4, S. 647-652.

Pape, Hans-Christian, Kurtz, Armin und Silbernagl, Stefan. 2014. *Physiologie*. 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2014. ISBN: 978-3-13-796007-2.

Peters, H, et al. 1996. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*. 1996, Bd. 26, 1, S. 59-63.

Pfannenstiel, P, Hotze, L. A und Saller, B. 1999. *Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie*. 4. Auflage. Berlin : Berliner Medizinische Verlagsanstalt, 1999. ISBN-13: 978-3880402065.

Polak M, Leger J, Luton D, Oury JF, Vuillard E, Boissinot C, Czernichow P. 1997. Fetal cord blood sampling in the diagnosis and the treatment of fetal hyperthyroidism in the offsprings of a euthyroid mother, producing thyroid stimulating immunoglobulins. *Ann Endocrinol* . 1997, Bd. 58, 4, S. 338-342.

Reinwein, D, Röher, H.D. und Emrich, D. 1993. The therapy of hyperthyroidism. Its current status. *Dtsch Med Wochenschr*. 1993, Bd. 118, 27-28, S. 1036-1043.

Sadler, T. 2003. *Medizinische Embryologie*. 10., korrigierte Auflage. Stuttgart : Thieme, 2003. ISBN 3-13-446610-4.

Schicha, H und Dietlein, M. 2002. Graves' disease and toxic nodular goiter-radioiodine therapy. *Nuklearmedizin*. 2002, Bd. 41, 2, S. 63-70.

Schicha, H und Schober, O. 2003. *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. 5. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart : Schattauer, 2003. ISBN: 3-7945-2237-0.

Schiebler, TH. 2006. *Anatomie*. Heidelberg : Springer, 2006. ISBN: 3-540-21966-8.

Schott, M und Scherbaum, W.-A. 2006. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006, Bd. 103, 45, S. A 3023-3032.

Siewert, J.R, Rothmund, M und Schumpelick, V. 2013. *Endokrine Chirurgie*. 3. Auflage. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2013. Bd. 3. ISBN-13: 978-3-642-14284-0.

Stein, J und Jauch, KW. 2003. *Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2003. Bd. 2. ISBN: 978-3-642-62625-8.

Stokkel, MPM, et al. 2010. EANM Procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010, Bd. 37, 11, S. 2218-2228.

Teng, CS, et al. 1980. A prospective study of the changes in thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy or radioactive iodine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1980, Bd. 50, 6, S. 1005-1010.

Wiersinga, WM und Bartalena, L. 2002. Epidemiology und prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2002, Bd. 12, 10, S. 855-860.

Yamashita, Y, et al. 2002. A successful pregnancy and delivery case of Graves' disease with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody induce by propylthiouracil. *Endocr J.* 2002, Bd. 49, 5, S. 555-559.

Zimmermann, A und Weber, MM. 2012. Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft. *Journal für gynäkologische Endokrinologie.* 2012, Bd. 22, 1, S. 6-12.