

Aus dem Bereich Nuklearmedizin
Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Lithium steigert die thyreoidale Radiojodaufnahme und
therapeutisch erzielte Herddosis der volumenbezogenen
Aktivitätsmenge bei Morbus Basedow**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2024

vorgelegt von: Leonie Roth
geb. am: 16.12.1995 in Spaichingen

Inhalt.

1.	Zusammenfassung	1
1.1	Summary	3
2.	Einleitung	5
2.1	Morbus Basedow	5
2.1.1	Prävalenz und Klinik	5
2.1.2	Diagnostische Methoden	6
2.1.2.1	Sonographie	7
2.1.2.2	Szintigraphie	10
2.1.3	Therapie	13
2.1.3.1	Thyreostatika	13
2.1.3.2	Operative Therapie	14
2.1.3.3	Radiojodtherapie	15
2.2	Radionuklide	16
2.3	Lithium	18
2.4	Übersicht zur aktuellen Datenlage	19
2.5	Fragestellung	21
3	Material und Methoden	22
3.1	Datenerhebung	22
3.2	Radiojodtherapie	23
3.2.1	Vorbereitung	23
3.2.2	Therapiedurchführung	26
3.2.3	Nachsorge	27
3.3	Statistik	28
3.4	Patientenkollektiv	29
4	Ergebnisse	32
4.1	Aktivität und Herddosis	32
4.2	¹³¹ I-Uptake der Schilddrüse	34
4.3	Halbwertszeit	38

4.4	Volumen-unabhängiges Dosisäquivalent	40
4.5	Heilungsrate	42
4.6	Lithiumdosis	43
5	Diskussion	45
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	45
5.2	Interpretation im Rahmen der aktuellen Datenlage	46
5.2.1	Radiojod-Uptake	46
5.2.2	Halbwertszeit	47
5.2.3	Volumen-unabhängiges Dosisäquivalent	48
5.2.4	Heilungsrate	49
5.2.5	Lithiumdosis	50
5.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	51
6	Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick	53
7	Literatur	54
8	Abkürzungsverzeichnis	61
9	Abbildungsverzeichnis	62
10	Tabellenverzeichnis	64
11	Danksagungen und Publikation	65
12	Lebenslauf	66

1. Zusammenfassung

Lithium hemmt die Jod- und Schilddrüsenhormonfreisetzung aus Schilddrüsenzellen. Wenn es adjunktiv zur Radiojodtherapie bei Morbus Basedow Patienten gegeben wird, kann es möglicherweise eine erhöhte Radiojodretention und antihyperthyreote Wirkung zur Folge haben. Die Literatur enthält jedoch begrenzte dosimetrische Daten über den Einfluss von begleitendem Lithium zur Radiojodtherapie in diesem Setting.

In dieser Studie werden retrospektiv dosimetrische Variablen bei Patienten verglichen, die eine Radiojodtherapie mit und ohne zusätzliche Lithiumgabe (jeweils n=52) erhielten. Wir bewerten zwei niedrig dosierte orale Lithiumcarbonat-Therapien mit geringer Dauer, 450 mg/d (n=22) oder 900 mg/d (n=30), für einen mittleren Wert von $4,7 \pm 1,4$ d ab dem Tag der Radiojod-Verabreichung. Die Patienten wurden zuerst einer diagnostischen Untersuchung unterzogen, bei welcher der Radiojod-Uptake in der Schilddrüse $24 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$ nach Einnahme von bis zu 5 MBq Radiojod gemessen wurde, sodass eine individuelle Therapieaktivität kalkuliert werden konnte. 24h nach der therapeutischen Radiojodgabe wurde mit der Messung der dosimetrischen Parameter begonnen. Mit ≥ 3 täglichen Uptake-Messungen wurde die effektive Halbwertszeit und die absorbierte Dosis in der Schilddrüse berechnet; sowie das volumenunabhängige Dosisäquivalent ermittelt. Die Heilungsrate, definiert als das Erreichen von Euthyreose oder Hypothyreose nach der Radiojodtherapie, wurde bei Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von circa 6 Monaten bestimmt.

Die Untergruppen der Lithium-Dosierung wiesen ähnliche dosimetrische Werte auf und werden daher zusammen betrachtet. Die Lithiumkonzentrationen, bestimmt im Serum am dritten Tag nach erstmaliger Gabe, waren gering (450 mg/T: $0,26 \pm 0,12$ mmol/L, 900 mg/T: $0,50 \pm 0,18$ mmol/L). Es wurde keine Lithiumtoxizität festgestellt. Die Lithium-Patienten und die Patienten der Kontrollgruppe hatten ähnliche durchschnittliche Werte in der prätherapeutischen Uptake-Messung ($51,1\% \pm 15,7\%$ vs. $50,6\% \pm 13,8\%$, $p=0,820$). Erstere wiesen jedoch einen deutlich höheren Radiojod-Uptake während der Radiojodtherapie auf ($56,3\% \pm 13,5\%$ vs. $49,1\% \pm 13,5\%$, $p=0,002$), was eine deutliche Veränderung unter Lithiumaugmentation ($+16,2\% \pm 30,4\%$ vs. $-1,8\% \pm 16,1\%$, $p=0,001$) widerspiegelt. Die effektive Halbwertszeit war in der Lithiumgruppe nicht signifikant länger ($5,43 \pm 1,50$ d vs. $5,08 \pm 1,16$ d, $p = 0,192$). Die durchschnittliche applizierte Aktivität an Radiojod war bei Lithium-Patienten um 27 % geringer (677 ± 294 MBq vs. 930 ± 433 MBq, $p=0,001$), aber die Heilungsraten in beiden Gruppen waren vergleichbar ($80\% [33/41]$ vs. $86\% [30/35]$, $p=0,840$). Dies könnte durch die in der Gruppe der Lithium-Patienten beobachtete signifikant höhere

volumenbereinigte Schilddrüsendosis begründet sein ($12,32 \pm 4,63$ Gy/[MBq/mL] vs. $9,90 \pm 4,00$ Gy/[MBq/mL], $p=0,005$).

Die Lithium-Augmentation erhöht den Radiojod-Uptake und bietet die Möglichkeit in Zukunft niedrigere Radiojod-Aktivitäten einzusetzen, ohne die Wirksamkeit der Therapie zu gefährden. Es ist zu empfehlen, diese Beobachtungen in einer prospektiven, randomisierten Studie zu bestätigen.

1.1 Summary

Lithium increases thyroid radioiodine uptake and therapeutically achieved focal dose of volume-related activity in Graves' disease

Lithium inhibits iodine and thyroid hormone release from thyroid cells, possibly increasing radioiodine retention and anti-hyperthyroid efficacy when given adjunctively to radioiodine therapy of Graves' disease. However, literature contains limited dosimetric data regarding the influence of concomitant lithium in this setting.

We retrospectively compared dosimetric variables in patients undergoing radioiodine therapy with/without adjunctive lithium (n=52 each). We assessed two low-dose, short-duration oral lithium carbonate regimens, 450 mg/d (n=22) or 900 mg/d (n=30), for a mean 4.7 ± 1.4 d starting upon radioiodine administration. Patients underwent diagnostic testing to measure thyroidal radioiodine uptake $24 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$ after ingesting up to 5 MBq radioiodine, receiving individualized radioiodine activities 24 h later. Using ≥ 3 radioiodine uptake daily measurements started 24 h post-radioiodine therapy, effective radioiodine half-life and absorbed dose in the thyroid were determined; we also calculated the volume-corrected absorbed dose per administered activity concentration within that organ. Rates of Graves' disease cure, defined as reaching euthyroidism or hypothyroidism post- radioiodine therapy, were evaluated in patients with ~ 6 months or longer post- radioiodine therapy follow-up.

The lithium dosage subgroups had similar dosimetric values, and thus are considered together. Day 3 serum lithium concentrations were low (450 mg/d: 0.26 ± 0.12 mmol/L, 900 mg/d: 0.50 ± 0.18 mmol/L); no lithium toxicity was noted. Lithium patients and controls had similar average "diagnostic" radioiodine uptake ($51.1\% \pm 15.7\%$ vs. $50.6\% \pm 13.8\%$, $p=0.820$), but the former had significantly higher radioiodine uptake post-therapy ($56.3\% \pm 13.5\%$ vs. $49.1\% \pm 13.5\%$, $p=0.002$), reflecting significantly greater change in the former ($+16.2\% \pm 30.4\%$ vs. $-1.8\% \pm 16.1\%$, $p=0.001$). Radioiodine effective half-life was non-significantly longer in lithium patients (5.43 ± 1.50 d vs. 5.08 ± 1.16 d, $p = 0.192$). The mean radioiodine administered activity was 27% less in lithium patients (677 ± 294 MBq vs 930 ± 433 MBq, $p=0.001$), but Graves' disease cure rates were comparable (80% [33/41] vs. 86% [30/35], $p=0.840$), possibly due to the significantly higher volume-adjusted thyroid dose in the lithium patients (12.32 ± 4.63 Gy/[MBq/mL] vs. 9.90 ± 4.00 Gy/[MBq/mL], $p=0.005$).

Lithium augmentation may increase the radioiodine uptake and potentially may permit decreased radioiodine activities without sacrificing efficacy. Our observations should be confirmed in a prospective, randomized trial.

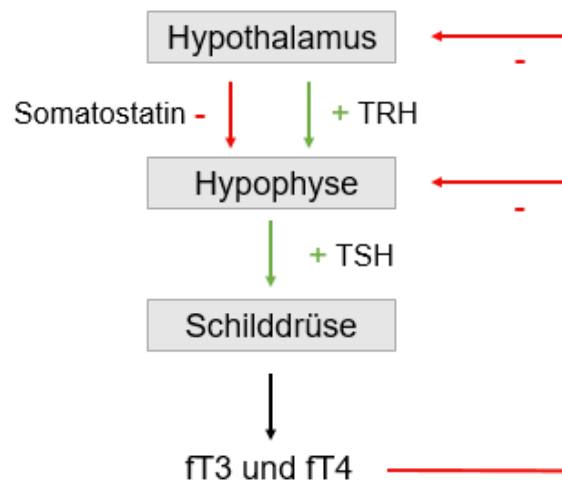
2. Einleitung

Der folgende Abschnitt beinhaltet alle wichtigen Grundlagen, die zum Verständnis der angewandten Untersuchung und Methoden notwendig sind. Detailliert beschrieben wird zunächst das Krankheitsbild Morbus Basedow mit den verschiedenen Therapiemöglichkeiten, insbesondere der Radiojodtherapie. Es folgen Erläuterungen zu den relevanten radioaktiven Substanzen und den diagnostischen Methoden und Messungen.

2.1 Morbus Basedow

2.1.1 Prävalenz und Klinik

Die Immunhyperthyreose, auch genannt Morbus Basedow (MB), kommt mit einer Inzidenz von circa 40/100.000 Einwohner pro Jahr in Deutschland vor [65]. Es sind im Verhältnis 5:1 überwiegend Frauen betroffen und das mittlere Erkrankungsalter liegt über dem 35. Lebensjahr [77]. Bei erkrankten Patienten liegt ein durch unbekannte exogene Faktoren, unter anderem Virusinfekte und Stress, verstärkter Immundefekt vor [37]. Hierbei kommt es zur Bildung von Antikörpern gegen schilddrüsenpezifische Antigene, vor allem gegen den TSH-Rezeptor und die Thyreoperoxidase (TPO). Durch die Bindung der TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK) an den TSH-Rezeptor auf der Schilddrüsenoberfläche wird die Schilddrüse (SD) permanent stimuliert und produziert daraufhin vermehrt die Schilddrüsenhormone Thyroxin (fT4) und Triiodthyronin (fT3) [26,66]. Wie in Abbildung 1 zu erkennen ist, führt ein Anstieg der Schilddrüsenhormone durch die negative Rückkopplung zu einer Hemmung des Hypothalamus und der Hypophyse. Es wird kein TSH mehr ausgeschüttet, welches bei einem gesunden Patienten eine verringerte Schilddrüsenhormonproduktion und somit eine ausbalancierte Stoffwechsellage zur Folge hat. Die dauerhafte Stimulation bei MB wird jedoch nicht durch den Regelkreis beeinflusst und führt entsprechend zu einer Hyperthyreose.

Abbildung 1 Thyreotroper Regelkreis

Ähnlich zu anderen hyperthyreoten Erkrankungen weisen die Patienten Symptome einer gesteigerten Stoffwechsellage auf, wie zum Beispiel eine psychomotorische Unruhe und eine Wärmeintoleranz mit vermehrtem Schwitzen [37,66]. Des Weiteren klagen die Patienten über Schlaflosigkeit und Gewichtsverlust. Aufgrund der steten Anregung der SD durch die TRAK hypertrophiert das Gewebe und eine Struma entsteht. Bei der Autoimmunhyperthyreose wird außerdem mit einer Häufigkeit von rund 60% eine begleitende endokrine Orbitopathie diagnostiziert [66]. In über 50% der Fälle lässt sich die typische Kombination aus Struma, Tachykardie und Exophthalmus, die sogenannten Merseburg-Trias, beobachten [36].

2.1.2 Diagnostische Methoden

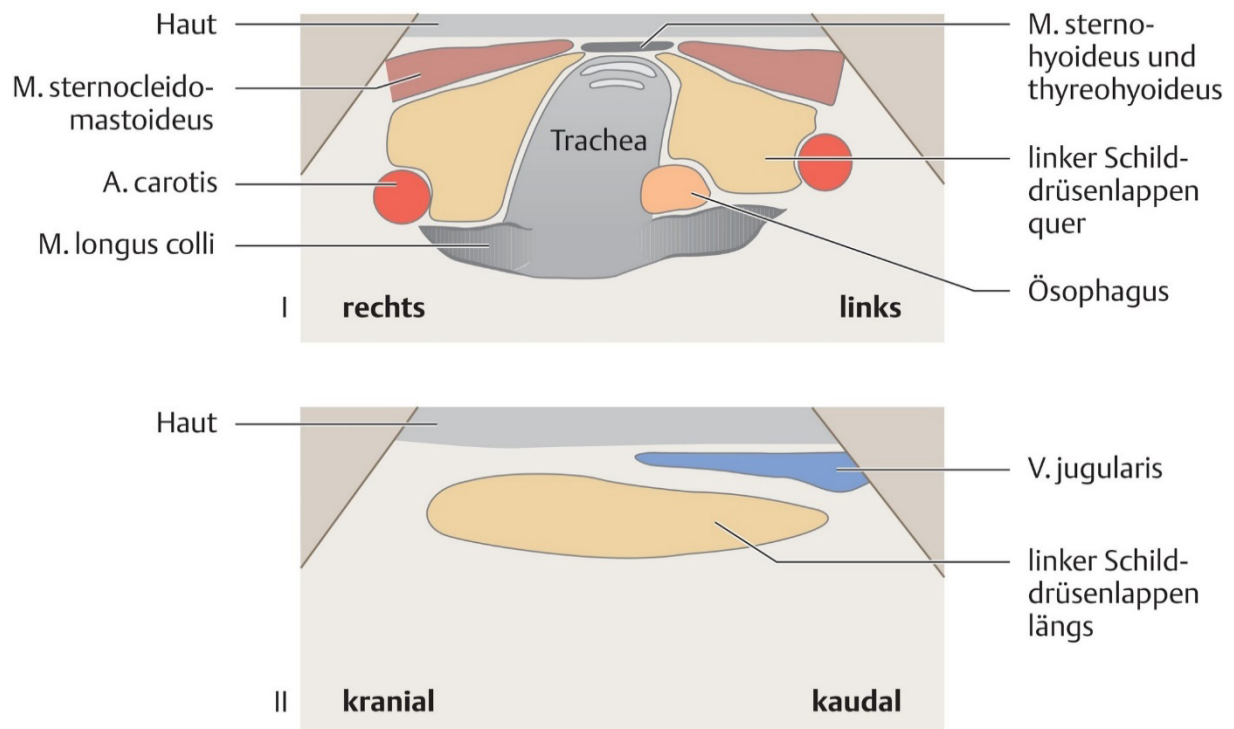
Zur Diagnosesicherung einer Hyperthyreose erfolgt eine laborchemische Bestimmung des basalen TSH, sowie der Schilddrüsenhormone FT3 und FT4 [5,36]. Wie bereits angesprochen, sind im Labor das basale TSH erniedrigt und die freien Schilddrüsenhormone erhöht. Zur Abgrenzung zu anderen hyperthyreoten Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Autonomie, erfolgt die Bestimmung von TRAK und TPO-Antikörpern. Die TRAK sind bei MB in über 95% der Fälle und die TPO-Antikörper in circa 70% nachweisbar. Des Weiteren können in der Basisdiagnostik die Sonographie und die Szintigraphie als bildgebende Verfahren eingesetzt werden [36,37]. Eine an MB erkrankte Schilddrüse (SD) stellt sich in der Sonographie mit fleckiger Inhomogenität, verminderter Echogenität und typischer Hypervaskularisation in der Farbkodierten Duplexsonographie dar. In der Szintigraphie ist eine homogene intensive Radionuklidanreicherung im gesamten Organ zu sehen und ein erhöhter Radionuklid-Uptake

messbar [5,36]. In den folgenden Abschnitten wird detailliert auf die einzelnen Untersuchungsmethoden eingegangen.

2.1.2.1 Sonographie

Die Sonographie stellt in der Diagnostik von SD-Erkrankungen eine unverzichtbare Methode dar. Neben der Beurteilung der Organgröße, können Aussagen über eventuelle Inhomogenitäten, Knoten und mit der Doppler-Funktion auch über die Durchblutung getroffen werden. Das Schilddrüsenvolumen kann nach dem Ausmessen aller drei Ausdehnungsrichtungen mit dem vereinfachten Ellipsoid Modell bestimmt werden [14,62]. In Abbildung 2 sind die drei Ebenen der SD in der Halsloge schematisch dargestellt. In der transversalen Schnittebene (I) ist die axiale Ausdehnung messbar und in der sagittalen Schnittebene (II) die kraniokaudale Ausdehnung. Die ventrodorsale Größe kann in beiden Schnittebenen bestimmt werden. Die Sonographie lässt sich außerdem unter Einsatz der Farbkodierten Duplexsonographie zur Diagnostik bei Verdacht auf MB verwenden. Die dadurch ermöglichte Darstellung der charakteristischen Hyperperfusion in den Schilddrüsenlappen lässt eine Vermutung auf dieses Krankheitsbild erhärten. Für die zur RJT notwendige Aktivitätsberechnung in der Marinelli-Formel (siehe Kapitel 3.2.1) stellt das Zielvolumen einen wichtigen Parameter dar. Bei MB entspricht das Zielvolumen dem gesamten Schilddrüsenvolumen. Dieses wird in der Regel bei Voruntersuchungen sonographisch ermittelt.

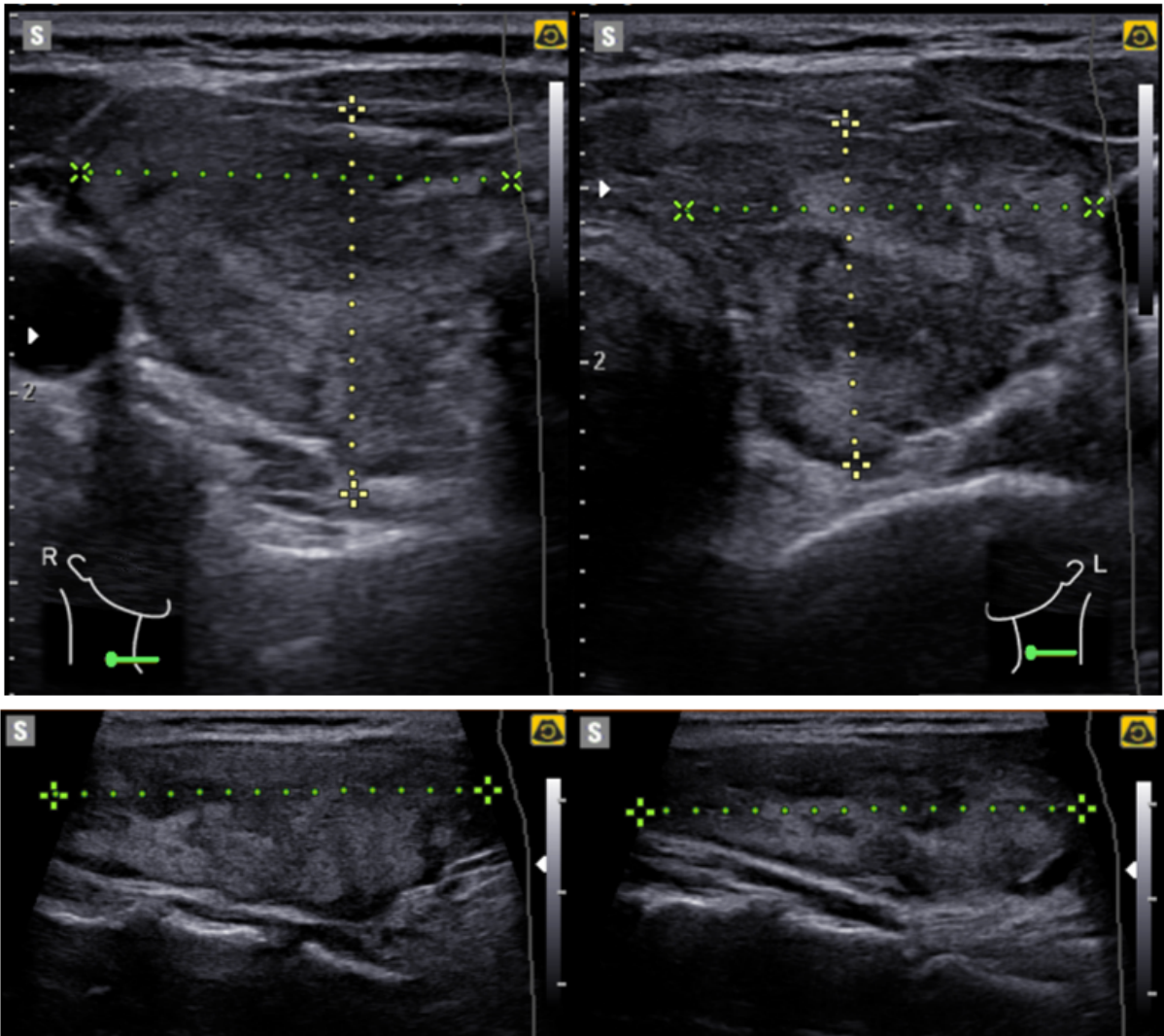
Abbildung 2 Schematische Darstellung der Schilddrüse und die Topografie der Schnittebenen in der Sonographie [18]



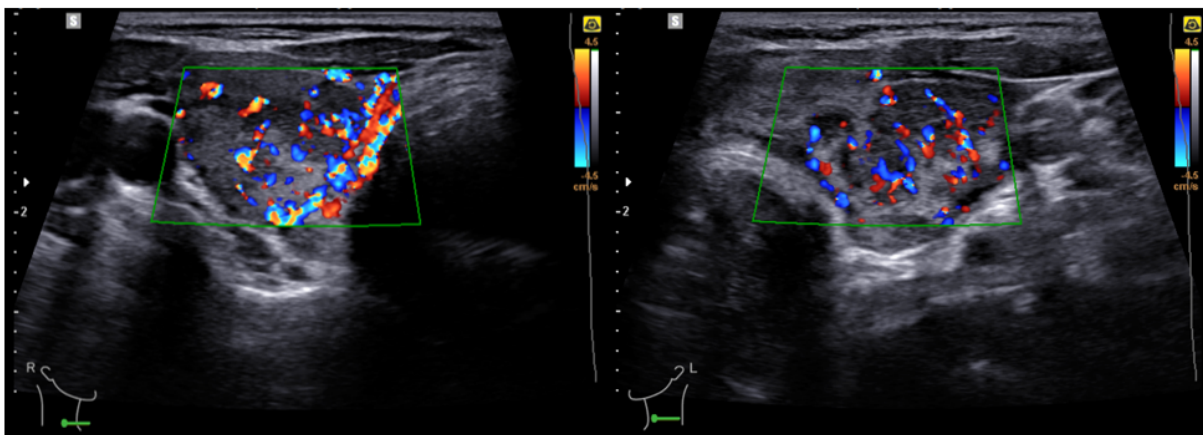
In Abbildung 3A sind diese Messungen an einem der MB-Patienten der Studie beispielhaft dargestellt. Ergänzend zeigt das Bild in Abbildung 3B das erwähnte Perfusionsmuster beim selben Patienten.

Abbildung 3 Sonographische Darstellung jeweils beider Schilddrüsenlappen eines Morbus Basedow Patienten.

- A. Volumenbestimmung durch Messung der Längs- (kranio-kaudal), Quer- (links-rechts) und Tiefenausdehnung (ventral-dorsal) der Schilddrüse. Nach Summation der seitengetrennt gemessenen Volumina erhält man für diesen Patienten ein Schilddrüsengesamtvolumen von 22 ml.



- B. Nach Einsatz der Farbkodierten Duplexsonographie lässt sich bei diesem Patienten die charakteristische Hyperperfusion bei MB gut darstellen.

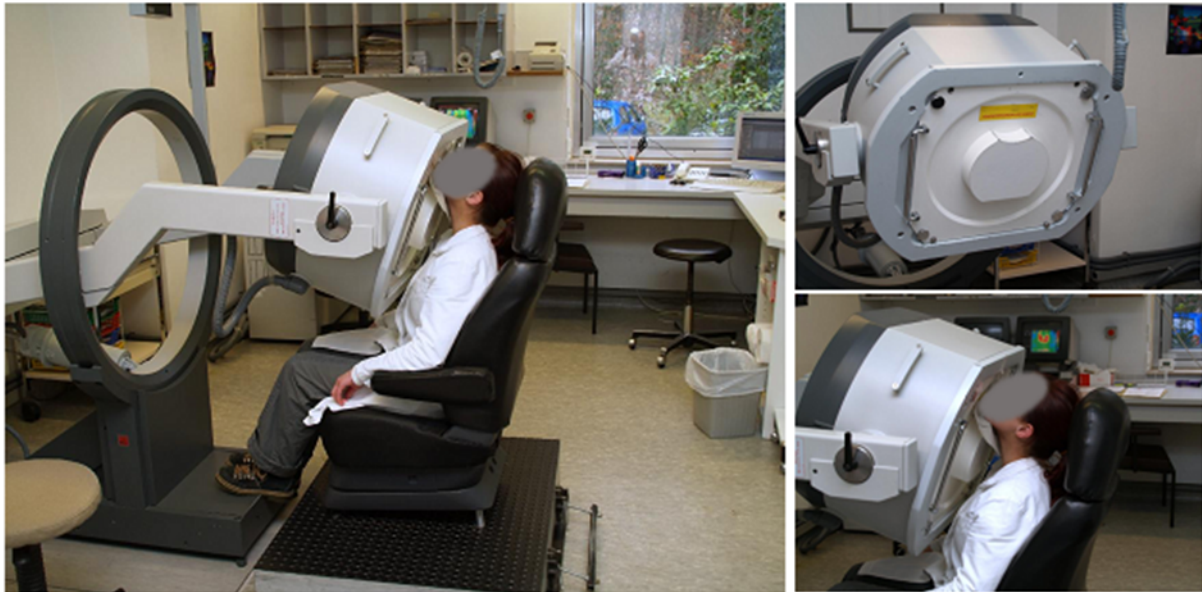


2.1.2.2 Szintigraphie

Die Szintigraphie ist als nuklearmedizinische Untersuchungsmethode definiert, bei der Organe beziehungsweise Körpergewebe mittels radioaktiv markierter Biomoleküle, sogenannter Radiopharmaka, sichtbar gemacht werden können. Das Radiopharmakon wird im Körper verstoffwechselt, und emittiert gleichzeitig radioaktive Strahlung, in der Regel Gammastrahlung, die von außen durch eine Gammakamera detektiert und anschließend in ein Bild verrechnet werden kann. Das entsprechende Bild wird als Szintigramm bezeichnet. Auf dieser Grundlage können Aussagen über die Stoffwechselaktivitäten der betrachteten Struktur getroffen werden [25].

Eine szintigraphische Untersuchung der SD ist unter anderem indiziert bei sonographisch ermittelten Knoten unklarer Dignität und bei laborchemischem Hinweis auf eine Hyperthyreose bei zum Beispiel MB oder einer Autonomie. Dazu wird ein Radiopharmakon injiziert, welches sich besonders in stoffwechselaktiven Schilddrüsenregionen anreichert. Man kann neben einer insgesamt vermehrten Speicherung des Radiopharmakons auch kalte (nicht anreichernde) von warmen (indifferente) und heißen (stark anreichernden) Knoten in der SD differenzieren [30,71,72]. In der SD-Szintigraphie kommen als Radiopharmaka vor allem die Radionuklide Natriumiodid [Na^{123}I] oder Technetium-Per technetat [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] in Betracht, da sie in der SD verstoffwechselt werden. Es ist zu beachten, dass Schilddrüsenmedikamente und Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmittel den Uptake des Radiopharmakons in die SD beeinflussen können und gegebenenfalls vor einer szintigraphischen Untersuchung abgesetzt beziehungsweise abgewartet werden müssen [31]. Nach Injektion des Radiopharmakons und einer Wartezeit von 5-25 Minuten bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ und 2-4 Stunden bei Na^{123}I , erfolgt die szintigraphische Bildaufnahme [25]. Der Patient wird vor der Gammakamera in meist sitzender Haltung mit rekliniertem Kopf positioniert, zu sehen in Abbildung 4. Es wird ein spezieller Kollimator verwendet, bei dem die SD im Gesichtsfeld der Kamera eingestellt ist und der die Gammastrahlung, die aus dem Patienten emittiert wird, zum Detektor hinleitet und somit die Umwandlung in eine Bildinformation ermöglicht. Im Allgemeinen wird eine planare Szintigraphie durchgeführt, d.h. eine 2D-Aufnahme der SD.

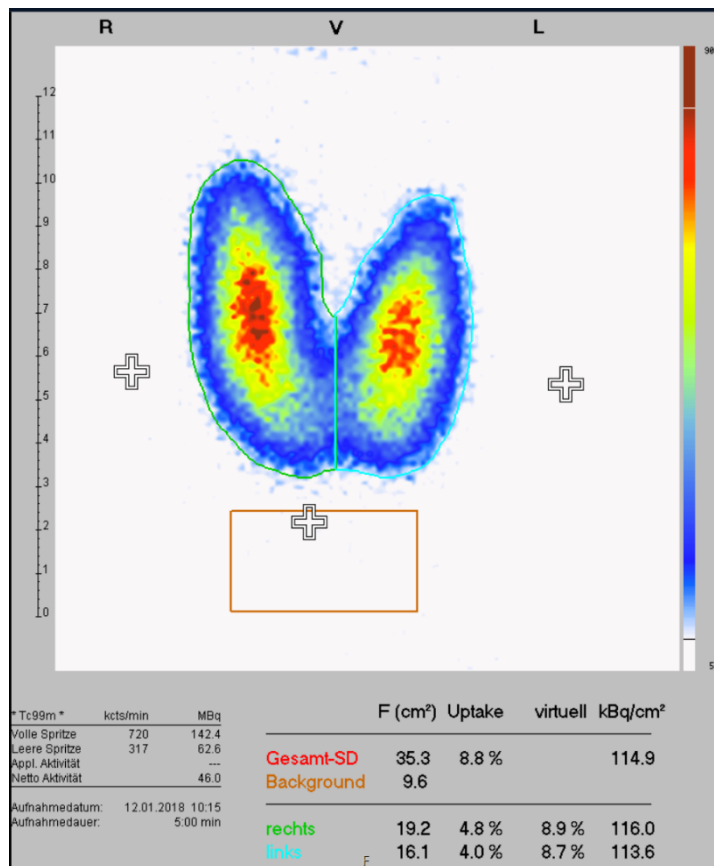
Abbildung 4 Der Patient sitzt für die szintigraphische Bildgebung mit rekliniertem Kopf vor dem Schilddrüsen-Kollimator



Neben der bildlichen Darstellung der Radionuklidverteilung im Organ wird auch der Technetium- beziehungsweise der Radiojod-Uptake gemessen. Er gibt den prozentualen Anteil der applizierten Aktivität an, der in die Schilddrüse aufgenommen wurde. ^{99m}Tc wird wegen der geringeren Strahlenbelastung und den niedrigeren Kosten häufiger verwendet (siehe Kapitel 2.2), der Technetium-Uptake gilt jedoch ebenso als gutes Äquivalent der Jod-Clearance (Aufnahme von Jod aus dem Blut in die SD) [30] und korreliert mit dem Radiojod-Uptake [25,61]. Eine gesunde Schilddrüse weist üblicherweise einen Technetium-Uptake von 0,2 bis 2% [47] beziehungsweise Radiojod-Uptake von circa 25% auf [43]. Bei einer stoffwechselaktiven MB-Schilddrüse ist eine pathologisch erhöhte Produktion der SD-Hormone zu erwarten, was zugleich einen deutlich höheren Uptake bedeutet.

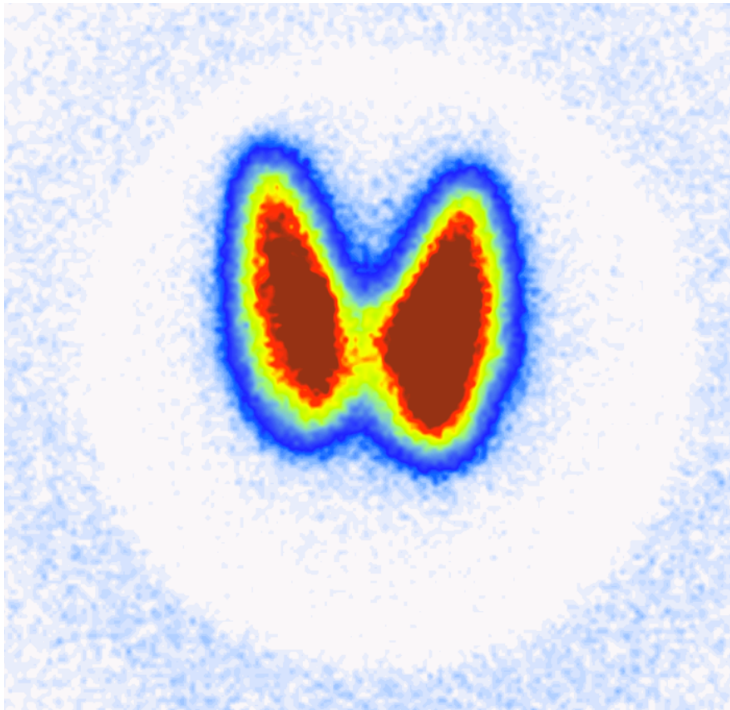
Abbildung 5 zeigt als Beispiel das Szintigramm eines Patienten mit MB, das nach Gabe von ^{99m}Tc -Pertechnetat mit der Gammakamera aufgenommen wurde. Das Szintigramm demonstriert eine eindrücklich starke Anreicherung des Radionuklids in der gesamten SD. Dieser MB-Patient weist außerdem einen typischen hohen Technetium-Uptake von 8,8% auf.

Abbildung 5 Beispiel eines Szintigramms der SD, hier aufgenommen an einem Patienten mit MB nach Applikation von ^{99m}Tc Pertechnetat



Da das bei der Therapie eingesetzte radioaktive Jod-Isotop ^{131}I auch Gammastrahlung aussendet (vergleiche Kapitel 2.2), kann die erfolgreiche Therapiedurchführung szintigraphisch kontrolliert werden. Dazu wird am 3. Therapietag eine planare Szintigraphie der SD aufgenommen und daraus die Verteilung des Radiojods in der Schilddrüse visuell beurteilt. Exemplarisch ist ein entsprechendes Szintigramm in Abbildung 6 dargestellt. Die posttherapeutische Bildgebung zeigt eine starke Anreicherung des verabreichten radioaktiven Jods in der gesamten Schilddrüse.

Abbildung 6 ^{131}I -Szintigramm der Schilddrüse eines MB-Patienten als Ergebnis einer am 3. posttherapeutischen Tag erfolgten Akquisition mit der Gammakamera.



2.1.3 Therapie

Bei MB besteht die Chance, dass die Hyperthyreose unter einer thyreostatischen Medikation spontan zurück geht. Aufgrund dessen wird zuerst mit der medikamentösen Therapie begonnen, bevor eine Eskalation auf ablative Verfahren erfolgt. So können Remissionsraten von 40-50% nach solch einer Therapie erreicht werden [1,16]. Doch ebenso viele Patienten haben weiterhin eine refraktäre Hyperthyreose oder erleiden ein Rezidiv, sodass ein definitives Therapiekonzept in Betracht gezogen werden sollte. Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden ist bei sehr hohen TRAK und einem Nikotinabusus erhöht, weshalb parallel zur eigentlichen Therapie eine Raucherentwöhnung sinnvoll ist [75].

2.1.3.1 Thyreostatika

Da die Immunhyperthyreose wie bereits erwähnt spontan remittieren kann, wird sie in erster Linie mit einer medikamentösen thyreostatischen Therapie anbehandelt [20]. Ziel ist es eine euthyreote Stoffwechsellage zu erreichen, in dem die Synthese von Schilddrüsenhormonen gehemmt wird. Die wichtigste Wirkstoffgruppe der Thyreostatika sind die Thioamide. Sie

wirken über die Hemmung der TPO in den Follikel epithelzellen der Schilddrüse und verhindern somit unter anderem den Einbau von Jod in die Tyrosinreste des Thyreoglobulins [21,35]. Im klinischen Alltag finden am häufigsten Propylthiouracil, Carbimazol und Methimazol (Thiamazol) Verwendung.

Relativ häufige Nebenwirkungen der Thyreostatika sind allergische Reaktionen, die sich als Arzneimittelexanthem manifestieren, sowie schmerzhaft Arthralgien [35]. Des Weiteren kann eine Leberwerterhöhung auffällig werden, die durch eine intrakanalikuläre Cholestase und eine leichte periportale Entzündungsreaktion hervorgerufen wird [21]. Sehr selten tritt eine durch die Thiamide induzierte Agranulozytose auf, die jedoch im Falle einer Infektion lebensbedrohlich sein kann [19,21]. Bis auf Propylthiouracil sind die genannten Thyreostatika in der Schwangerschaft relativ kontraindiziert [79]. Außerdem besteht eine Kontraindikation für eine thyreostatische Therapie bei einer sehr großen retrosternaler Struma, denn aufgrund der Größenzunahme der SD ist die Gefahr einer trachealen Einengung erhöht [35].

Die optimale Einstellung der Medikation muss regelmäßig anhand der Schilddrüsenlaborparameter überprüft werden. Nach 12 bis 18 Monaten wird ein Auslass der Thyreostatikatherapie versucht, da wie bereits erwähnt, die Hyperthyreose häufig spontan remittiert [1,2]. Etwa 50% der Patienten erleiden jedoch ein Rezidiv [21,34] und es bedarf eine Ausweitung auf weitere Therapieoptionen, wie zum Beispiel die chirurgische Schilddrüsenresektion oder eine Radiojodtherapie (RJT) [16,66].

2.1.3.2 Operative Therapie

Eine chirurgische Schilddrüsenentfernung ist absolut indiziert, wenn zusätzlich zur Diagnose MB ein malignitätsverdächtiger SD-Knoten vorliegt. Außerdem wird bei Schwangerschaftswunsch, großer komprimierender Struma, ausgeprägter endokriner Orbitopathie oder bei Ablehnung der RJT durch den Patienten die operative Therapie bevorzugt [8]. Es stehen die subtotale Thyreoidektomie und die totale Thyreoidektomie als Verfahren zur Auswahl. Bei der subtotalen Methode wird noch ein kleiner Rest des Schilddrüsengewebes im Hals belassen, während bei der totalen Form die komplette Schilddrüse entfernt wird [5]. Die Auswahl des geeignetsten Verfahrens wird individuell getroffen, wobei die Entscheidung aufgrund der fehlenden Rezidivrate meist auf die totale Thyreoidektomie fällt [7,42].

Patienten, die sich für eine operative Therapie entscheiden, müssen über die allgemeinen chirurgischen Risiken, wie Wundinfektion, Wundheilungsstörung und Blutungen aufgeklärt werden. Des Weiteren birgt eine solche Operation im speziellen die Gefahr von Stimm- und

Sprachstörungen durch Verletzung des N. laryngeus recurrens und Kalziummangel durch die unbeabsichtigte Schädigung oder Entfernung der Nebenschilddrüse. Außerdem führt die totale Thyreoidektomie unweigerlich zu einer lebenslang substituionspflichtigen Hypothyreose [68].

2.1.3.3 Radiojodtherapie

Die RJT ist eine etablierte Behandlungsmethode für MB [38,57,66], insbesondere bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko oder refraktärer Hyperthyreose [24]. Darüber hinaus ist die RJT bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten und bei hohem chirurgischem Risiko indiziert, sowie bei Nebenwirkungen und Unverträglichkeit der thyreostatischen Medikation [16,69]. Als Kontraindikationen sind eine Schwangerschaft und malignomverdächtige SD-Knoten zu nennen [24,37].

In der RJT kommen sowohl ablative, als auch funktionsoptimierte Dosiskonzepte zum Einsatz [36,61]. Diese beiden Ansätze unterscheiden sich in der zu erzielenden Herddosis in der SD, denn bei einem ablativen Dosiskonzept werden Herddosen von 200-300 Gy angestrebt und bei der funktionsoptimierten Variante 150 Gy [24,32,40]. Im Falle einer kompletten Zerstörung des Schilddrüsengewebes benötigen die Patienten, wie bei einer totalen Thyreoidektomie, eine lebenslange Substitution der Schilddrüsenhormone. Bleibt ein kleiner Rest des SD-Parenchyms nach der geringeren Herddosis erhalten, kann die Notwendigkeit der Hormonsubstitution umgangen werden. Jedoch besteht ein höheres Rezidivrisiko beim funktionsoptimierten Dosiskonzept, sodass ablative Dosisansätze dem Standard der klinischen Praxis entsprechen.

Nebenwirkungen treten bei einer RJT insgesamt sehr selten auf. Die Patienten sind über das Risiko einer Strahlenthyreoiditis und eine Progredienz beziehungsweise erstmaligem Auftreten einer endokrinen Orbitopathie aufzuklären [24]. Dies kann jedoch über eine prophylaktische Gabe von Corticosteroiden reduziert werden [3]. Radiojod reichert sich in geringen Mengen auch in den Speicheldrüsen an und kann dort zu einer Entzündung und darauf folgend zu Geschmacksveränderungen sowie zu vorübergehender Mundtrockenheit führen [48,67].

Die RJT zeichnet sich durch hohe Heilungsraten und geringere Fälle an Rezidiven aus [10,74]. Der Therapieerfolg der RJT ist im Bereich von 70–85% anzugeben [4,46,52,54]. Weitere Informationen, unter anderem zur Therapieplanung und zum Ablauf, sind in Kapitel 3.2 aufgeführt.

2.2 Radionuklide

In der Diagnostik, zur Therapieplanung und anschließend bei der RJT kommen ausschließlich Radionuklide zum Einsatz, die direkt in der SD verstoffwechselt werden. Bei der prätherapeutischen Szintigraphie zur Abklärung im Rahmen der Diagnostik werden das Technetium-Isotop ^{99m}Tc und die radioaktiven Jod-Isotope I-131 (^{131}I) oder I-123 (^{123}I), kurz als Radiojod bezeichnet, eingesetzt. Bei dem zur Therapie eingesetzten Radiopharmakon handelt es sich ebenfalls um das radioaktive Jod-Isotop ^{131}I , welches als Natriumjodid oral in einer Kapsel verabreicht wird.

^{99m}Tc ist für die nuklearmedizinische Diagnostik besonders gut geeignet. Das Radionuklid ist ein reiner Emitter von Gammastrahlung und weist eine relativ kurze Halbwertszeit (HWZ) von 6,02 h auf. An einen für die Schilddrüse passenden Liganden gebunden, in diesem Fall als ^{99m}Tc -Pertechnetat wird es den Patienten kurz vor der szintigraphischen Untersuchung intravenös verabreicht und die in vivo Verteilung nach Auflösung durch die Gammakamera bildlich dargestellt (s. Kapitel 2.1.2.2). Mit einer Energie der Gammastrahlung von 141 keV liegt ^{99m}Tc im optimalen Auflösungsbereich für Gammakameras und hält dennoch die Strahlenexposition für den Patienten sehr gering [27,61]. Des Weiteren ist die Herstellung dieses Generatorknuklids sehr kostengünstig. Das in der Diagnostik ebenfalls verwendete ^{123}I weist eine Energie der Gammastrahlung von 159 keV auf und zerfällt mit einer HWZ von 13,2 h. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften ist dieses Jod-Isotop hervorragend zur Detektion mittels Gammakameras im Rahmen von diagnostischen Messungen geeignet. Die Strahlenbelastung auf den Körper und Wirkung auf das Gewebe bleibt bei der geringen Energie niedrig [56].

Das Radiopharmakon, das zur Therapie eingesetzt wird, besteht aus Natriumjodid mit ^{131}I als radioaktives Jodisotop und wird in einer Kapsel oral verabreicht. Die Halbwertszeit von ^{131}I beträgt 8,02 Tage, wobei die effektive HWZ (der tatsächliche Verbleib im Körper) durch Metabolisierung in der Schilddrüse kürzer sein kann. ^{131}I sendet hauptsächlich β^- -Strahlen aus, die als Elektronen bei einer mittleren Energie von 0,61 MeV eine durchschnittliche Reichweite von unter einem Millimeter besitzen [61]. Dadurch wird lokal eine hohe Dosis verursacht, die bei der RJT zur Destruktion von Gewebe führt. Des Weiteren werden Gammastrahlen mit einer mittleren Energie von 364 keV emittiert. Die Gammastrahlung besitzt als elektromagnetische Wellenstrahlung eine unendliche Reichweite im Gewebe und kann von außen zur Erfassung der Test- und Therapieparameter detektiert werden.

Die Kapseln werden unmittelbar vor der Gabe in einem Aktivimeter auf die enthaltene Aktivität des Radionuklids ^{131}I überprüft [61]. Die Testkapsel enthält nur eine geringe Aktivität von

maximal 5 MBq ^{131}I , während die Therapiekapsel dann die individuell berechnete Aktivität an ^{131}I beinhaltet. In einem Strahlenschutzbehälter aus Blei (s. Abbildung 7) wird die Radiojodkapsel zur Therapie so auf die Nuklearmedizinischen Stationen geliefert und den Patienten oral unter Aufsicht verabreicht.

Abbildung 7 Radiojodkapsel in einem Strahlenschutzbehälter



2.3 Lithium

Schon vor über 50 Jahren wurde eine Hypothyreose hervorrufende Wirkung von Lithium auf die Schilddrüse vermutet und untersucht [9]. Seitdem konnten weitere Studien den thyreostatischen Effekt untermauern [60,70], wobei die physiologischen Prozesse nicht ausreichend verstanden sind. Worin jedoch Klarheit herrscht, ist, dass Lithium von der Schilddrüse vermehrt aufgenommen wird und die Freisetzung von Thyroxin aus Thyreoglobulin durch Wirkung auf den Inositolphospholipid-Metabolismus hemmt [44,45].

Lithium ist in der Klinik zur Phasenprophylaxe bei rezidivierenden manisch-depressiven Zuständen indiziert [35]. Die psychotherapeutische Wirkung liegt bei einem Serumspiegel von 0,8 – 1,2 mmol/l. Die übliche Applikationsart ist oral und die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich 24 h, womit die Gabe einmal täglich empfohlen ist. Da Lithiumionen renal ausgeschieden werden, muss bei einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einem erhöhten Serumspiegel gerechnet werden [55].

Zu den typischen Nebenwirkungen einer Medikation mit Lithium gehören ein Tremor, gastrointestinale Störungen, Muskelschwäche und Müdigkeit, welche ab einer Konzentration von 1,2 mmol/l auftreten können. Ab einem Serumspiegel von 1,4 mmol/l können sich toxische Nebenwirkungen in Symptomen wie Durchfälle, Krampfanfälle, Ataxie und Rigor bemerkbar machen. Kontraindikation für eine Lithium-Gabe stellen eine stark eingeschränkte Nierenfunktion, Störungen des Natrium-Kalium-Haushaltes und eine Schwangerschaft dar [35].

Aufgrund der beschriebenen Wirkungen von Lithium an der Schilddrüse wird vermutet, dass es unterstützend als augmentierendes Medikament zur RJT fungieren kann und die Effektivität steigert.

2.4 Übersicht zur aktuellen Datenlage

Aufgrund der bekannten thyreostatischen Wirkung von Lithium auf die Schilddrüse entstand die Idee, Lithium als augmentierende Medikation bei der RJT einzusetzen. Eine Studie von Turner et al aus dem Jahr 1976 [71] untersuchte erstmals den Einfluss einer Augmentation von Lithium zur RJT. Mit einer Lithiumdosis von 400 mg/d für 2 Wochen konnte eine signifikant geringere Abnahme des Uptakes (24-168h) während der RJT bei den 16 Patienten mit MB der Lithiumgruppe nachgewiesen werden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Erst einige Jahre später, ab dem Jahr 1999, wurde dieser Ansatz neu verfolgt. Eine italienische Studiengruppe unter der Leitung von Fausto Bogazzi untersuchte in 3 aufeinander folgenden größeren randomisierten Arbeiten den positiven Lithiumeinfluss auf die Heilungsrate der RJT bei MB in den Kontrollen der einjährigen Nachsorge Periode (83-92% RJT + Lithium vs 67-85% Standard RJT). Es konnte eine signifikante Steigerung des Therapieerfolgs, sowie ein schnellerer Eintritt der posttherapeutischen Euthyreose gezeigt werden. Außerdem wurde beschrieben, dass ein Anstieg des Schilddrüsenparameters fT_4 nach Absetzen der Thyreostatika und nach der RJT durch die Gabe von Lithium (900 mg/d für 12 Tage) verhindert wird [11–13]. Diese Wirkung von Lithium konnte durch weitere Studien mit ähnlicher Lithiumgabe bestätigt werden [50,62].

Im Gegensatz dazu veröffentlichten Bal et al (Indien, 2002) eine randomisierte Studie mit 350 Patienten [6], in der keine signifikante Steigerung der Heilungsrate durch die zusätzliche Lithiumgabe nachweisbar war. Zusätzlich zur RJT erhielten 134 Patienten mit MB für 3 Wochen 900mg Lithium pro Tag. In Follow-Up-Intervallen von 3 Monaten wurden laborchemische Kontrollen der SD-Parameter durchgeführt. Im ersten Jahr der Nachsorge lagen 68,9% der Lithiumgruppe und 68,4% der Kontrollgruppe im Zielbereich des laborchemisch definierten Erfolgs und bewegten sich somit annähernd auf einem Level.

Neben dem Erfolgsparameter der Heilungsrate wurden in weiteren Veröffentlichungen auch andere Messgrößen beleuchtet, die durch Lithium zur RJT eine mögliche Beeinflussung erführen. Dunkelmann et al (Deutschland 2006) hatten ebenfalls den Gedanken, dass eine Hemmung der TPO durch Lithium zu einem längeren Verbleib von radioaktivem Jod in der Schilddrüse und somit zu einer verlängerten effektiven HWZ führen könnte [27]. Prospektiv wurden Patienten in die Lithiumgruppe eingeschlossen, die im prätherapeutischen Radiojodtest eine niedrige effektive HWZ von weniger als 3,5 Tagen hatten (n=19). Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit den gleichen Einschlusskriterien verlängerte sich durch die Gabe 885 mg Lithium für zwei Wochen die effektive HWZ in diesem speziellen Patientenkollektiv um den Faktor $1,6 \pm 0,49$.

Des Weiteren untersuchte eine polnische Studiengruppe im Jahr 2011 den augmentierenden Lithiumeffekt (1000 mg / Tag für 6 Tage vor und 3 Tage nach RJT) auf die Radiojod-Retention und konnte einen signifikanten Anstieg des RAIU bei Patienten mit einem niedrigen prätherapeutischen RAIU (< 30%) nachweisen [56]. Ferner wurden die früher publizierten Ergebnisse bezüglich des fehlenden posttherapeutischen Anstiegs von Schilddrüsenhormonen mit signifikanten Resultaten in dieser Analyse bestärkt.

Eine neuere prospektive Studie von 2016 (900 mg Lithium/ Tag in drei geteilten Dosen für 5 Tage) zeigte den ähnlich signifikanten Anstieg der Retention von Radiojod in der Schilddrüse, sowie den reduzierten Anstieg von fT4 [16]. Jedoch waren die Ergebnisse nur in der Untergruppe mit MB-Patienten (n=15) statistisch signifikant.

In der systematischen Review von Mark Vanderpump aus dem Jahr 2012 spiegeln sich diese kontroversen Ergebnisse wider [72]. Der Autor beleuchtet in dieser Übersicht die hier bereits zitierte Literatur (unter anderem [6,11–13,44,50,71]) und kommt zu dem Schluss, dass die vielversprechenden Ergebnisse einiger Studien durch eine randomisiert-kontrollierte Untersuchung bestätigt werden sollten, um eine evidenzbasierte Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz von Lithium zur RJT auszusprechen.

2.5 Fragestellung

Die Literatur zeigt in einigen präklinischen wie auch klinischen Studien auf, dass die Heilungsrate der RJT bei MB durch die zusätzliche Gabe von Lithium unterschiedlicher Dosierung (von 400-1000 mg/d) über unterschiedlicher Zeitintervalle (4-15 Tage) erhöht werden kann [11–13,51,64]. Aber auch Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen, bei denen keine erhöhte Behandlungserfolgsrate durch Lithium nachgewiesen werden konnte [6], wurden veröffentlicht. Die aktuelle Datenlage zu dieser Thematik wird in Kapitel 5.2 ausführlicher dargelegt. Die zusätzliche Anwendung von Lithium zur RJT wird kontrovers diskutiert und daher gibt es noch keine evidenzbasierte Empfehlung für den klinischen Gebrauch.

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse von Daten von Patienten mit MB, die zusätzlich Lithium zur RJT erhalten hatten und stellt einen Vergleich mit denjenigen einer Kontrollgruppe (Standard-RJT) an.

Konkret soll die Wirkung von Lithium auf die dosimetrischen Parameter der RJT, im Speziellen die effektive Halbwertszeit, den Radiojod-Uptake und das Volumen-unabhängige Dosisäquivalent untersucht werden. Des Weiteren wird der mögliche Einfluss auf die Heilungsrate beleuchtet. Darüber hinaus wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Einfluss der Lithium-Dosierung auf die RJT betrachtet. In der Literatur gibt es hierzu keine einheitliche Empfehlung, die bisher veröffentlichten Studien verwenden Lithium in verschiedener Dosierung über unterschiedliche Zeitintervalle (400mg bis 1000mg pro Tag über 5 bis 14 Tage).

Ziel dieser Arbeit ist es einen eventuellen Vorteil von begleitender Lithiummedikation zur RJT aufzuzeigen, indem folgende stichpunktartig zusammengefasste Unterthemen im Einzelnen untersucht werden:

- Wirkung von Lithium auf die dosimetrischen Parameter
- Einfluss auf die Heilungsrate
- Subgruppenanalyse von verschiedenen Lithium-Dosierungen.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Zur Datenerhebung dieser Studie erfolgte eine retrospektive Ermittlung von Patienten, die eine RJT am Universitätsklinikum des Saarlandes erhalten hatten.

In dieser Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, wenn sie nachweislich an MB erkrankt waren und zum ersten Mal mit Radiojod behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, die keine vollständigen post-therapeutischen Messungen zur korrekten Berechnung der dosimetrischen Parameter erhielten.

Im November 2015 wurde in der Klinik für Nuklearmedizin am UKS das Therapieregimen der RJT überarbeitet. Neben einer Anpassung der angenommenen HWZ auf den empirisch ermittelten Durchschnittswert von 5 Tagen (siehe Kapitel 3.2.1) wurde auch die zusätzliche Gabe von Lithium zur RJT eingeführt. Während des betrachteten Zeitraums bis März 2019 wurde eine RJT bei 63 Patienten mit MB indiziert und durchgeführt. Bestand keine Kontraindikation, wurde den Patienten zusätzlich Lithium verabreicht. Insgesamt 8 Patienten erhielten aufgrund von Kontraindikationen gegen Lithium nur die Standard-RJT. Diese Kontraindikationen waren bei 5 Patienten eine bereits bestehende Psychopharmaka Therapie und bei 3 Weiteren eine eingeschränkte Nierenfunktion. Drei weitere Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da sie in ihrer Vorgeschichte bereits mit Radiojod behandelt worden waren und somit nicht die festgelegten Kriterien erfüllten. Letztendlich wurden insgesamt 52 Patienten in die Lithium-Gruppe eingeschlossen.

Um den Selektions Bias möglichst zu vermeiden und eine ebenso große Patientenanzahl zu generieren, wurden Patienten für die Kontrollgruppe gewählt, die vor 2015 behandelt worden waren und daher die Standard-RJT ohne Lithium-Augmentation erhielten. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden auch hier berücksichtigt. Insgesamt wurden ebenfalls 52 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen.

3.2 Radiojodtherapie

Folgendes Kapitel setzt sich speziell mit dem Schema zur Behandlung von Patienten mit MB auseinander, wie es in der hiesigen Klinik für Nuklearmedizin eingesetzt wird. Bestand die Indikation zur ablativen RJT, wurde diese nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin vorbereitet und durchgeführt [24].

3.2.1 Vorbereitung

Stellt sich ein Patient mit MB zur Planung einer Radiojodtherapie vor, wird zuvor die Indikation geprüft. Die Bestimmung der Schilddrüsenparameter TSH, fT3, fT4 und TRAK, sowie die sonographische Ermittlung des Schilddrüsenvolumens dienen hierbei sowohl zur Bestätigung der Erkrankungsentität als auch zur Erhebung therapierelevanter Parameter. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Sonographie-Gerät von Samsung mit der Modellbezeichnung HM70A verwendet. Die Untersuchung erfolgte mit einem Linearschallkopf mit einer Frequenz von 7,5 MHz.

Sowohl die Schilddrüsenparameter als auch der Lithiumspiegel wurden im hauseigenen Zentrallabor der Universität des Saarlandes bestimmt.

Die Quantifizierung von TSH, TRAK und der beiden Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 erfolgt mittels ElektroChemilumineszenz ImmunoAssay (ECLIA) an cobas e Geräten [78] aus Patientenserum. Die spezifischen Referenzbereiche des jeweiligen Parameters sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1 Laborspezifische Referenzbereiche der verwendeten Schilddrüsenparameter bei Erwachsenen

fT3	2,00 – 4,40 pg/ml
fT4	0,93 – 1,70 ng/dl
TSH	0,27 – 4,20 µIU/ml
TRAK	< 1,75 IU/l

Der Lithiumspiegel wird ebenfalls aus Patientenserum gemessen. Zur Anwendung kommt dabei die Methode der UV-/VIS-Photometrie. Der Normbereich ist mit einer Spanne von 0,6 - 1,2 mmol/l angegeben.

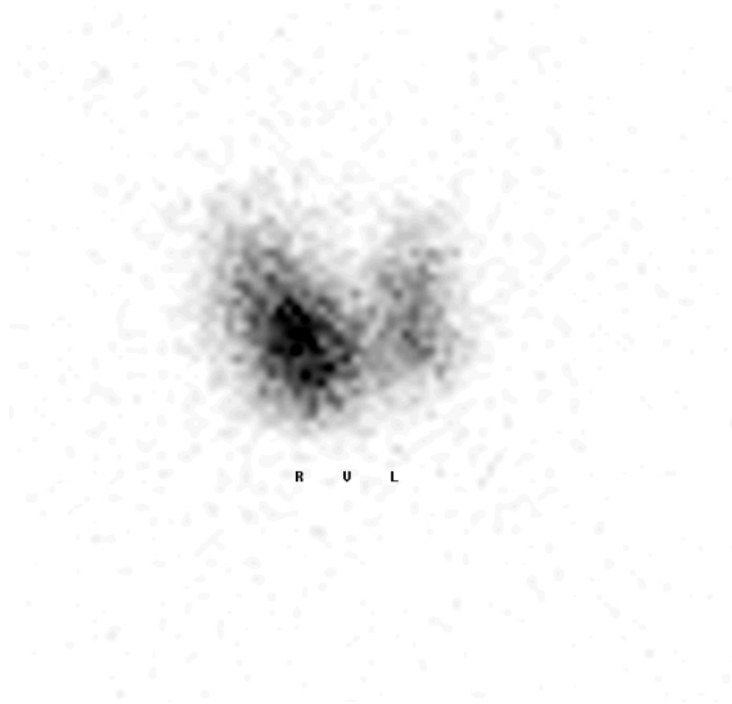
Bei Bedarf wird eine Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat zur Beurteilung der SD-Funktion angefertigt. Das hierfür verwendete Szintigraphiegerät ist von der Firma medical imaging electronics. Da die Patienten sich vor Therapie möglichst in einer euthyreoten Stoffwechsellage befinden sollen, wird die Medikation nach Laborbefund angepasst. In der Regel wird die laufende Thyreostatika-Medikation 2 Tage vor RJT abgesetzt, würden diese prätherapeutisch zu früh abgesetzt werden, entwickelt sich zügig wieder eine Hyperthyreose und das Radiojod würde von der Schilddrüse zu schnell metabolisiert und ausgeschleust werden. Dadurch käme es nur zu einer kurzen Verweildauer des Radiojods in der SD und somit begrenzten Wirksamkeit der lokalen Strahlentherapie. Es ist folglich wichtig eine gute prätherapeutische Balance der Stoffwechsellage zu erreichen, um eine optimale Radiojod-Kinetik zu gewährleisten [29].

Des Weiteren müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden eine übermäßige Jod-Exposition vor der Therapie zu vermeiden. Zu beachten sind hier vor allem radiologische Untersuchungen, bei denen jodhaltiges Kontrastmittel verwendet wird [53]. Wird der Schilddrüse vermehrt Jod angeboten, kommt es zu einer Sättigung der Thyreozyten und kein Radiojod wird mehr aufgenommen [50].

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wird ebenfalls laborchemisch eine Schwangerschaft ausgeschlossen, da wie bereits erwähnt, dies eine Kontraindikation für die RJT darstellt.

Nach einem ärztlichen Aufklärungsgespräch zum Therapieablauf und den Risiken wird als nächstes ein Radiojodtest durchgeführt, um den maximalen Radiojod-Uptake zu messen [23]. Dafür wird eine Testkapsel mit 5 MBq ^{131}I oral appliziert. Nach 24 h \pm 2 h erfolgt die Messung des maximalen Radiojod-Uptakes in der Schilddrüse mit dem Gamma-Counter. Der Uptake in der SD wird auch, wie in Abbildung 8 dargestellt, grafisch abgebildet.

Abbildung 8 Szintigramm der Schilddrüse eines Patienten nach prätherapeutischer Radiojodgabe und Aufnahme mit der Gammakamera



Zusammen mit den weiteren bereits erhobenen Parametern kann der diagnostische Radiojod-Uptake in die Marinelli-Formel [49] eingesetzt werden, über die für jeden Patienten die individuelle Therapie-Aktivität berechnet wird.

$$\text{Aktivität (MBq)} = \frac{\text{Zieldosis (Gy)} \times \text{Zielvolumen (ml)} \times K}{\text{max. Uptake (\%)} \times \text{HWZeff (d)}}$$

Die Zieldosis ist abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Verfolgt man bei MB ein ablatives Konzept, ist eine intrathyreoidale Dosis von 200-300 Gy zu erzielen, bei der funktionsoptimierten Variante 150 Gy [24,40,76]. Für das Zielvolumen wird bei MB das gesamte Schilddrüsenvolumen in die Formel eingebracht und bei der effektiven Halbwertszeit der theoretisch im Radiojodtest ermittelte Wert. Wie bereits erwähnt wird im Standardprozedere in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes nur eine einzelne prätherapeutische Messung durchgeführt, sodass keine HWZ berechnet werden kann. Aufgrund dessen wird der aktuelle empirische Wert von 5 Tagen angenommen und in die Formel eingesetzt [29,41]. Hier ist zu erwähnen, dass die empirisch ermittelte HWZ vor einigen Jahren noch 3 Tage betrug. Zur Umrechnung der physikalischen Einheiten in der

Marinelli-Formel wird eine Konstante verwendet, die mit K bezeichnet wird und einen Wert von circa 25 besitzt. [49,61].

3.2.2 Therapiedurchführung

Die Radiojodtherapie erfolgt direkt am Tag der stationären Aufnahme. Die individuell für den Patienten ermittelte Aktivität an Radiojod (^{131}I) wird in Form einer Kapsel verabreicht, die oral eingenommen wird. Die Aktivität der Kapsel wird im Vorfeld durch Messung in einem Aktivimeter überprüft. Um eine möglichst optimale Resorption zu gewährleisten, sollten die Patienten 1-2 Stunden vor und nach der Kapselgabe keine Nahrung zu sich nehmen. Da ^{131}I eine hochenergetische Gammastrahlung emittiert ($E=364\text{ keV}$, vgl. Kapitel 2.2), verbleiben die Patienten nach der Therapie für mehrere Tage zur Einhaltung des Strahlenschutzes der Bevölkerung auf einer speziellen abgeschirmten nuklearmedizinischen Therapiestation.

Unter Therapie werden ab ca. 24 h nach Kapselgabe täglich die dosimetrischen Parameter erfasst. Insgesamt werden mindestens 3 Uptake-Messungen im Abstand von 24 h am Sondenmessplatz durchgeführt, um die effektive Halbwertszeit und die absorbierte Schilddrüsendosis zu berechnen.

Dieser Sondenmessplatz ist auf der nuklearmedizinischen Station eingerichtet und besteht aus einem Szintillationsdetektor von einigen Zentimetern Durchmesser mit nachgeschalteter Elektronik. Er dient zur Messung der Aktivität in der Schilddrüse. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein Sondenmessplatz der Firma Veenstra Instruments (NL) eingesetzt.

Hierzu wird der Patient in einem definierten Abstand vor der Sonde positioniert und die Strahlung über eine bestimmte Zeit aufgenommen, die aus der SD emittiert wird. Prätherapeutisch wird diese Messung als diagnostischer Radiojod-Test verwendet, um daraus den Radiojod-Uptake für die später erfolgende Berechnung der individuellen Therapieaktivität zu ermitteln (vergleiche Kapitel 3.2.1). Der Radiojod-Uptake im diagnostischen Test wurde einmalig $24 \pm 2\text{ h}$ nach Gabe der Testaktivität von maximal 5 MBq I-131 gemessen. Aufgrund des einzelnen Messwertes erlaubt diese Methode keine Berechnung der effektiven HWZ vor Therapie. Unter Therapie wird die Sondenmessung im Abstand von jeweils $\pm 24\text{ h}$ mehrfach wiederholt. Aus diesen Messungen lassen sich sowohl der maximale Radiojod-Uptake, als auch die effektive HWZ und die Herddosis berechnen [22,39].

Die Bestimmung der genannten Parameter über die Sondenmessung sind auch im Rahmen des Entlassmanagements von Bedeutung. Das in Deutschland geltende Strahlenschutzgesetz

sieht vor, dass Patienten, die mit einem Radiopharmakon therapiert wurden, erst entlassen werden können, wenn sie eine Dosisleistung von $\leq 3,5 \mu\text{Sv/h}$ nach außen abgeben [15].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde den 52 Patienten der Lithiumgruppe zusätzlich Lithium verabreicht. Die orale Lithiumgabe wurde am Therapietag begonnen und bis zur Entlassung fortgeführt. Der mittlere Zeitraum der Lithiumeinnahme betrug $4,7 \pm 1,4$ Tage. Zum Einsatz kamen zwei verschiedene Dosierungen. Eine geringere Dosis von 450 mg/d erhielten 22 von 52 Patienten (42,3%) und die 30 weiteren Patienten (57,7%) eine höhere Dosis von 900 mg/d. Das verabreichte Lithium ist ein Retardpräparat von Teofarma S.R.I. Fabio Ferrara, genannt Quilonum® retard [79]. Eine Tablette enthält 450 mg Lithiumcarbonat.

Bei einer begleitenden endokrinen Orbitopathie erhalten die Patienten eine Prophylaxe mit Glukokortikoiden. Am dritten Tag wird eine Bestimmung des Serumlithiumspiegels durchgeführt und die bereits erläuterte Radiojodszintigraphie zur Kontrolle der Therapiedurchführung angefertigt.

3.2.3 Nachsorge

In regelmäßigen Abständen werden laborchemische Bestimmung der Schilddrüsenparameter durchgeführt, um anhand des Befundes eine Einleitung der Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen vornehmen zu können, beziehungsweise bei anhaltender Hyperthyreose erneut eine thyreostatische Therapie zu beginnen.

Innerhalb der ersten sechs Monate nach RJT kann eine bildliche Darstellung des durch die RJT destruierten SD-Parenchyms mittels einer SD-Sonographie oder gegebenenfalls mit einer SD-Szintigraphie durchgeführt werden. Bei persistierender Hyperthyreose kann die Planung einer zweiten RJT empfohlen werden.

3.3 Statistik

Für die statistische Datenauswertung wurde das Programm IBM SPSS statistics 25 verwendet. Normalverteilte Daten sind mit einem Mittelwert \pm Standardabweichung und nicht-normalverteilte Daten mit dem Median [Interquartilsabstand] angegeben. Zum Vergleich der Eigenschaften zwischen den beiden Gruppen (RJT + Lithium und Kontrolle) wurde bei normalverteilten Daten der t-Test für unabhängige Stichproben und bei nicht-normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei Variablen, die nominalskaliert sind, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für den Vergleich innerhalb der Lithiumgruppe erfolgte eine Berechnung des t-Tests für verbundene Stichproben.

Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. P-Werte wurden aufgrund des explorativen Charakters dieser Studie nicht für Mehrfachvergleiche angepasst.

3.4 Patientenkollektiv

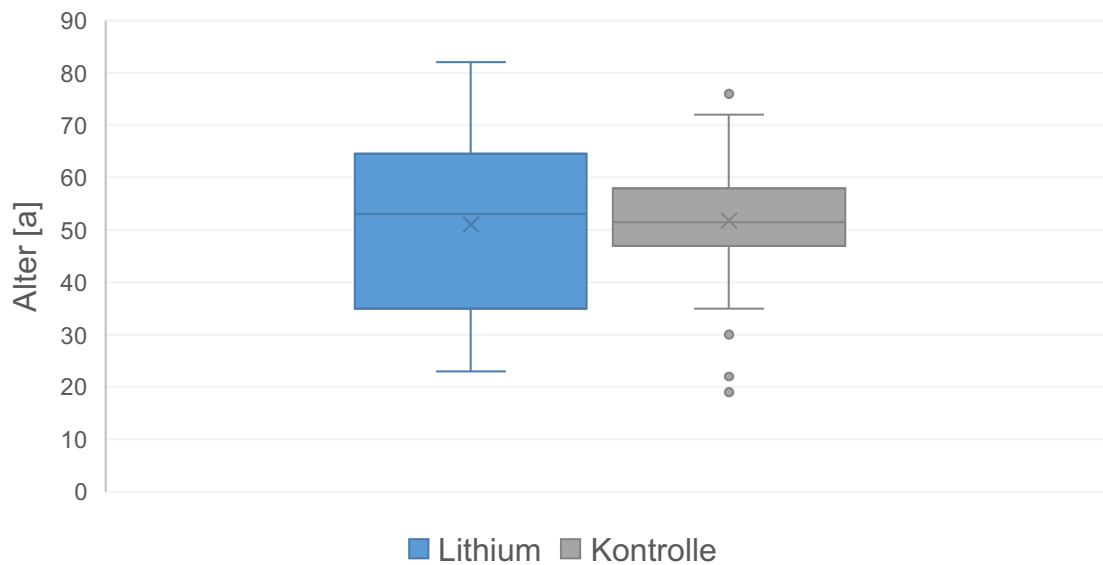
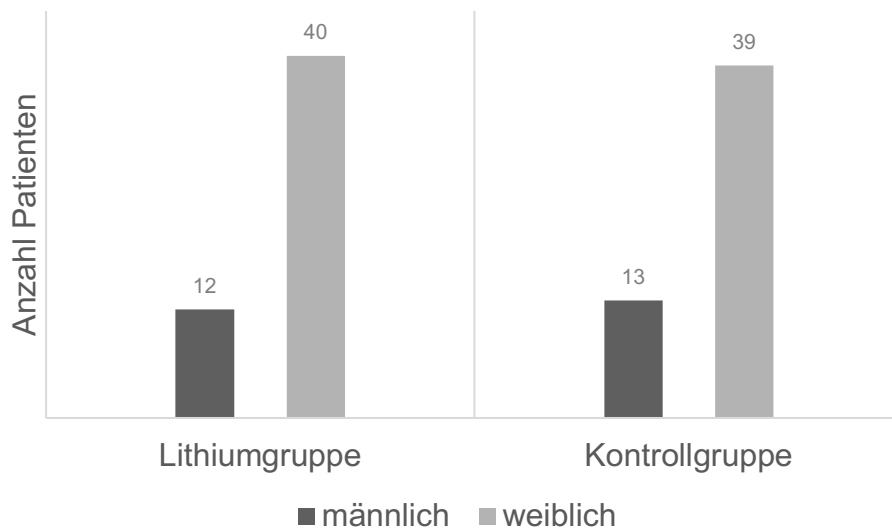
Die retrospektive Analyse umfasste in ihrer Gesamtheit 104 Patienten mit MB, die alle mit einer RJT in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes im Zeitraum von 2012 bis 2019 behandelt wurden. Beide Gruppen unterscheiden sich in ihren charakteristischen, biochemischen und dosimetrischen Merkmalen kaum (Tabelle 2).

Tabelle 2 Übersicht über die deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

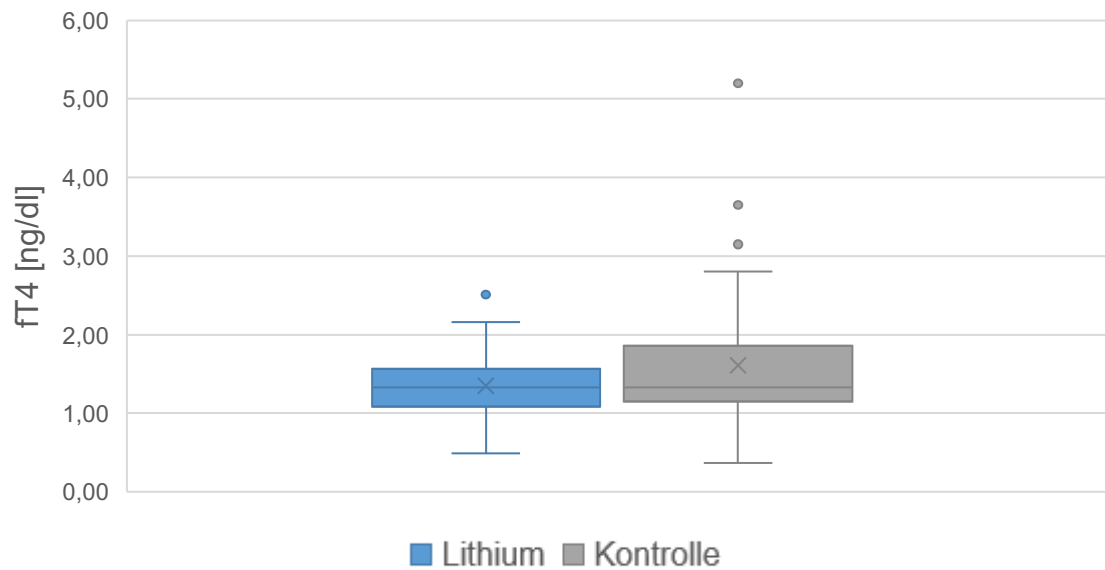
Merkmale	RJT + Lithium n=52		Kontrolle n=52		p-Wert $\alpha=0,05$
Geschlecht					
männlich	n=12	23,1%	n=13	25%	0,819
weiblich	n=40	76,9%	n=39	75%	
Alter	53 [35-64,5]		51,5 [47-58]		0,956
fT4 vor Therapie [ng/dl]	1,325 [1,08-1,56]		1,325 [1,15-1,86]		0,239
Zielvolumen [ml]	17 [12,25 -32]		17,5 [13-25]		0,429

Median [Interquartilsabstand], Mann-Whitney-U-Test

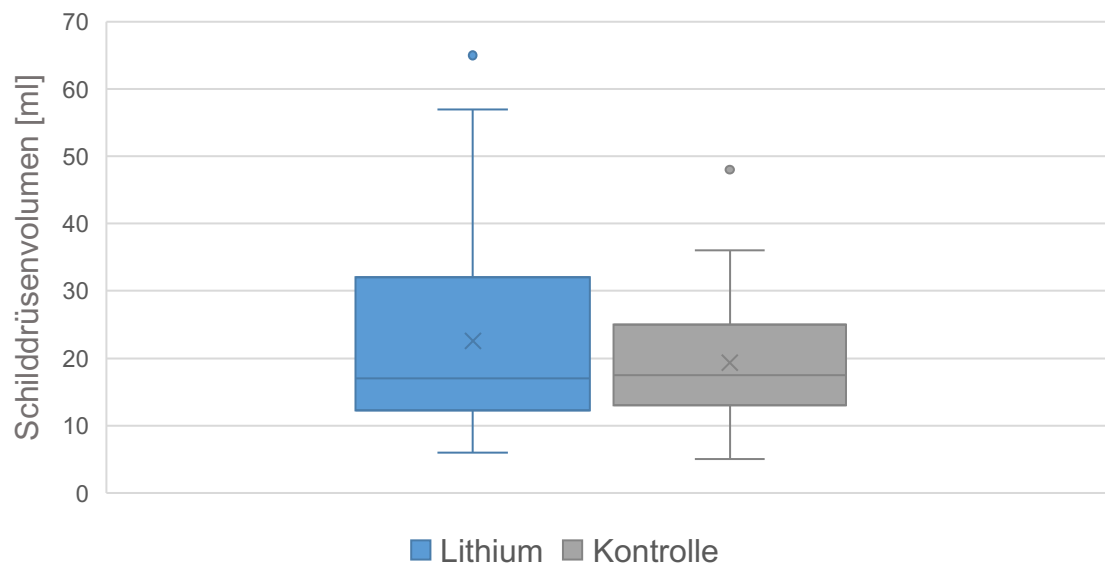
Die epidemiologische Verteilung der Geschlechter und des Alters der Kohorten ist gut vergleichbar mit den Zahlen der Literatur [36]. Es waren in beiden Gruppen überwiegend Frauen betroffen und das Durchschnittsalter lag über 50 Jahren (Abbildung 9 und 10). In der Lithiumgruppe waren 12 Männer und 40 Frauen eingeschlossen, in der Kontrollgruppe 13 Männer und 39 Frauen ($p=0,819$). Der Median des Patientenalters in der Lithiumgruppe lag bei 53 Jahren und in der Kontrollgruppe bei 51,5 Jahren ($p=0,956$).

Abbildung 9 Altersverteilung in der Lithium- und der Kontrollgruppe**Abbildung 10** Geschlechterverteilung in der Lithium- und der Kontrollgruppe

Mit dem fT4-Wert vor Therapie lässt sich eine Aussage über die aktuelle Stoffwechsellage der Schilddrüse und somit über die Produktivität des MB treffen. Wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, ist es für den Therapieerfolg einer RJT von Bedeutung, dass sich die Patienten in einer Euthyreose befinden. In beiden Gruppen herrschte mit einem Median von 1,325 ng/dl eine vergleichbare Stoffwechselbalance ($p=0,239$). Die Gegenüberstellung beider Kohorten ist in Abbildung 11 illustriert.

Abbildung 11 fT4-Wert im Serum vor Therapie in der Lithium- und der Kontrollgruppe

Das Zielvolumen der RJT entspricht bei MB dem gesamten Schilddrüsenvolumen und wurde sonographisch ermittelt. Auch dieses war sowohl in der Lithiumgruppe (median 17 ml) als auch in der Kontrollgruppe (17,5 ml) mit einem p-Wert von 0,429 gut vergleichbar. In Abbildung 12 sind die Volumina zur Veranschaulichung in einem Boxplot aufgetragen.

Abbildung 12 Zielvolumen entsprechend dem gesamten Schilddrüsenvolumen in der Lithium- und der Kontrollgruppe

4 Ergebnisse

4.1 Aktivität und Herddosis

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der gemessenen und berechneten Parameter des prätherapeutischen Radiojodtests und der posttherapeutischen Dosimetrie zusammen. Auf die einzelnen Punkte wird im Folgenden eingegangen.

Tabelle 3 Ergebnisse des prätherapeutischen Radiojod-Uptakes (maximale Aufnahme), sowie der posttherapeutischen Dosimetrie (effektive Halbwertszeit, maximale Aufnahme und Volumenunabhängiges Dosisäquivalent)

Merkmale	RJT + Lithium	Kontrolle	p-Wert
Aktivität [MBq]	630 [406-975]	868 [602-1145]	0,001
Uptake Test [%]	53 [40,5-61]	51,5 [42,5-60]	0,820
Uptake Therapie [%]	59,5 [53-65]	51 [40-59,5]	0,002
Halbwertszeit [d]	5,43 ± 1,50 min=1,73 max=8	5,08 ± 1,16 min=2,74 max=7,63	0,192
Erzielte Herddosis [Gy]	380 [282-515]	458 [373-529]	0,007
D/(A/Vol) [Gy/(MBq/ml)]	12,32 ± 4,63	9,90 ± 4,00	0,005
Serum Lithium [mmol/l]	0,37 [0,22;0,55]	-	-

Mittelwert ± Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand]; Mann-Whitney-U-Test, t-Test für unabhängige Stichproben

Bei der Kontrollgruppe wurde im standardisierten Regime zur Berechnung der Therapieaktivität eine effektive HWZ von 3 Tagen bei MB angenommen. Ab November 2015 erfolgte dann aufgrund neuer Studien eine Anpassung der angenommenen HWZ auf 5 Tage [29,41]. In der Kontrollgruppe führte die HWZ von 3 Tagen bei Berechnung über die Marinelli-Formel zur Applikation von signifikant ($p=0,001$) höheren Therapieaktivitäten an ^{131}I (im Median 868 MBq). In der Konsequenz wurden mit 458 Gy (Median) auch höhere Werte der unter Therapie erzielten Herddosis gemessen ($p=0,007$). Im Vergleich hierzu wurde für die Patienten der Lithiumgruppe die aktuelle, empirisch ermittelte HWZ von 5 Tagen zur

Berechnung der Therapieaktivität eingesetzt und folglich niedrigere Aktivitäten an ^{131}I appliziert (im Median 630 MBq). In der Lithiumgruppe wurde dann im Vergleich zur Kontrollgruppe auch eine niedrigere erzielte Herddosis von 380 Gy (Median) gemessen. Diese Unterschiede in beiden Gruppen werden mit den Grafiken in Abbildung 13 und 14 verdeutlicht.

Abbildung 13 Vergleich der verabreichten Aktivitäten in der Lithium- und der Kontrollgruppe

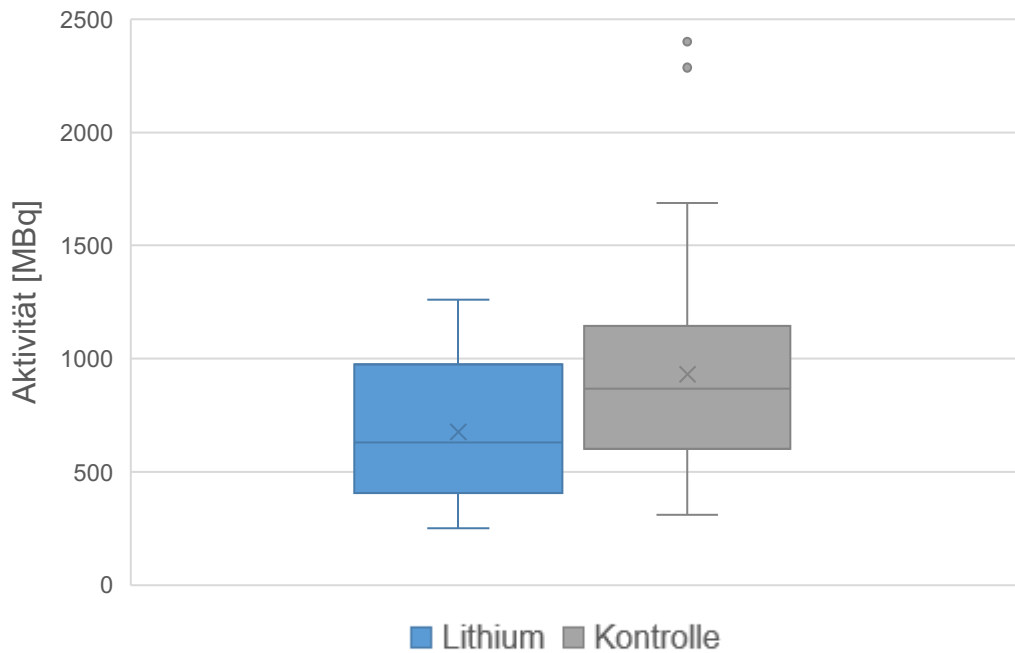
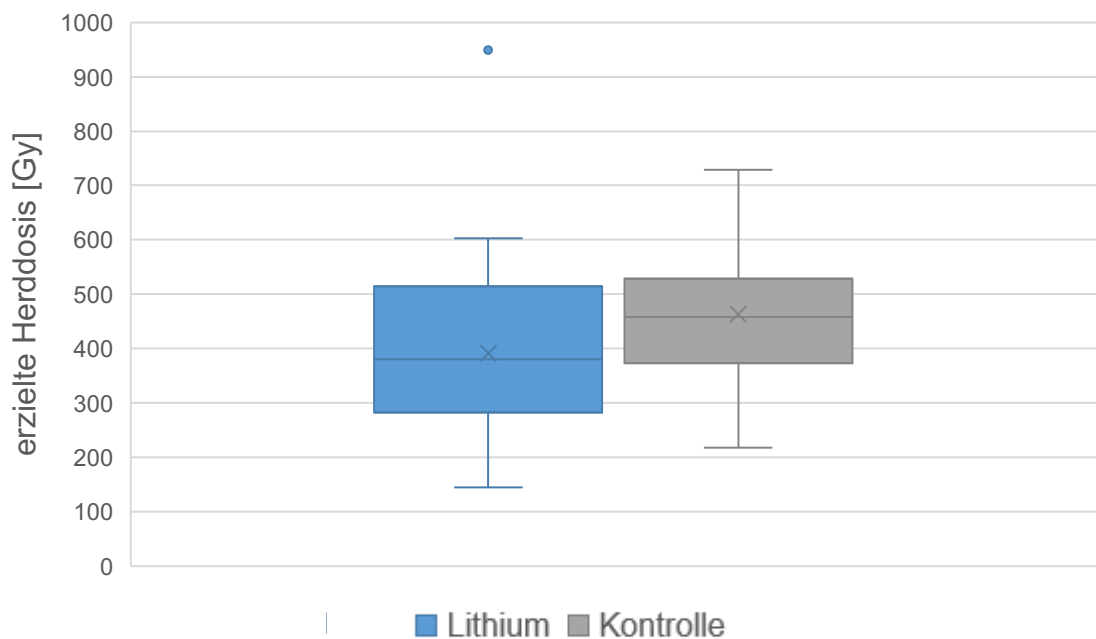


Abbildung 14 Vergleich der erzielten Herddosen in der Lithium- und der Kontrollgruppe



4.2 ¹³¹I-Uptake der Schilddrüse

Die prätherapeutische Uptake-Messung im Radiojodtest findet ohne Lithiummedikation statt und ist somit in beiden Gruppen gleich. Der mittlere Schilddrüsen-Uptake im Radiojodtest vor Therapie befindet sich in beiden Gruppen annähernd auf einem Level (53,0 % in der Lithiumgruppe und 51,5 % in der Kontrollgruppe, $p=0.820$) und bildet somit einen vergleichbaren Ausgangswert. Unter Therapie wird in der Kontrollgruppe der prätherapeutische Uptake bestätigt (siehe Tabelle 4). Bei der Berechnung der Differenz (Uptake Therapie vs. Uptake Test) ist in der Lithiumgruppe dagegen ein hoch signifikanter intraindividueller Anstieg des Uptakes zu beobachten ($p = 0,001$). Unter Therapie erhöht sich der Schilddrüsen-Uptake in der Lithiumgruppe im Mittel um $5,2 \pm 10,5\%$ auf durchschnittlich 59,5 % [53%-65%] gegenüber dem prätherapeutisch gemessenen Radiojod-Uptake von 53% ($p = 0,001$). Für die Kontrollgruppe dagegen, wird unter Therapie eine Abnahme des Uptakes im Mittel von $-1,5 \pm 7,9\%$ beobachtet (von 50,6% auf 49,1%, $p=0,175$). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

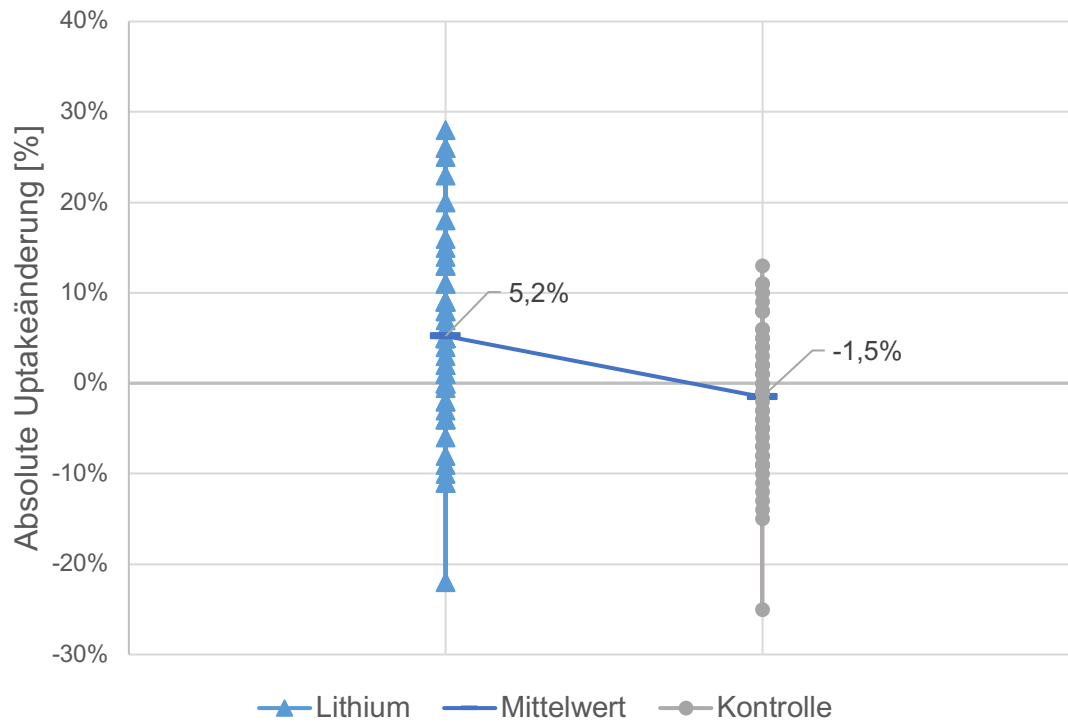
Tabelle 4 Vergleich der Uptake-Werte des Radiojodtests und der RJT in der Lithium- und der Kontrollgruppe in Prozent

	Uptake Test [%]	Uptake Therapie [%]	p-Wert
RJT + Lithium	53,0 [40,5-61]	59,5 [53-65]	0,001
Kontrolle	51,5 [42,5-60]	51,0 [40-59,5]	0,175

Median [Interquartilsabstand]; T-Test für verbundene Stichproben

Die Verteilung der absoluten Uptakeänderung ist für beide Gruppen in Abbildung 15 gezeigt. Auch der jeweilige Mittelwert ist für beide Gruppen markiert und veranschaulicht die deutliche Zunahme des Radiojod-Uptakes unter Therapie im Vergleich zur prätherapeutischen Messung für die Lithium-Gruppe.

Abbildung 15 Änderung des Radiojod-Uptakes. Vergleich zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe



Setzt man beide Werte ins Verhältnis zueinander, so lässt sich zusätzlich die individuelle prozentuale Änderung des Uptakes ($\Delta IU\%$) berechnen. Abbildung 16 zeigt diese Werte für Patienten der Lithiumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Als Ergebnis wurde für die Lithiumgruppe eine Zunahme dieser relativen Änderung des Uptakes um $16,2 \pm 30,3\%$ ($p=0,001$), beobachtet, die statistisch signifikant ist, während der entsprechende Wert für die Kontrollgruppe abnahm ($-1,8 \pm 16,1\%$).

Abbildung 16 Relative Änderung des Radiojod-Uptakes (Δ IU%): Vergleich zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe

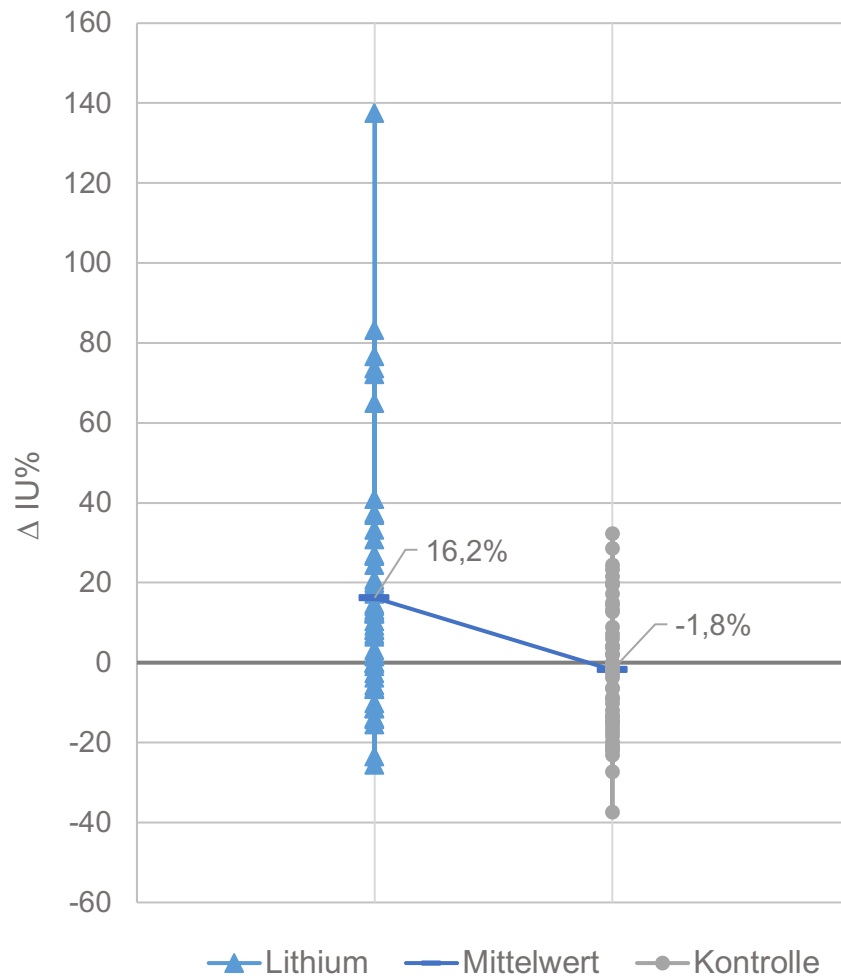
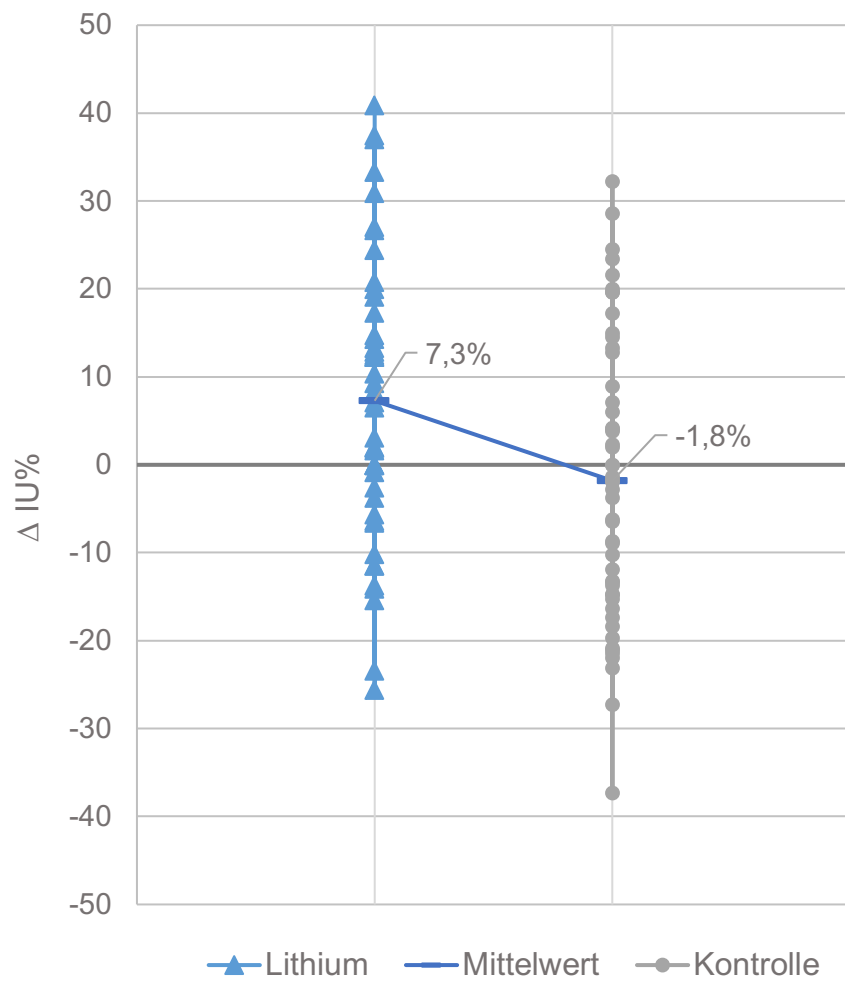


Abbildung 16 zeigt, dass der Radiojod-Uptake von sechs Patienten der Lithiumgruppe unter Therapie relativ um mehr als 60% im Vergleich zum prätherapeutischen Wert angestiegen war. Die Messdaten wurden daraufhin mehrfach auf mögliche Fehler in der Datenerhebung überprüft, aber letztendlich als korrekt eingestuft. Die Berechnung der absoluten Differenzen (siehe Abbildung 15) gab diese Auffälligkeiten nicht wieder, so dass die Aussagekraft der prozentualen Änderung in Kapitel 5.4 kritisch zu diskutieren ist.

In einem weiteren Schritt wurden alle Patienten mit einer relativen Änderung des Uptakes von $>60\%$ aus der Auswertung ausgeschlossen. Dadurch verringerte sich das Ergebnis für die Lithiumgruppe zwar im Mittel auf $7,3 \pm 16,0\%$, blieb aber dennoch statistisch signifikant ($p=0,006$). Dieses Ergebnis für das Teilkollektiv der Lithiumgruppe ist in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

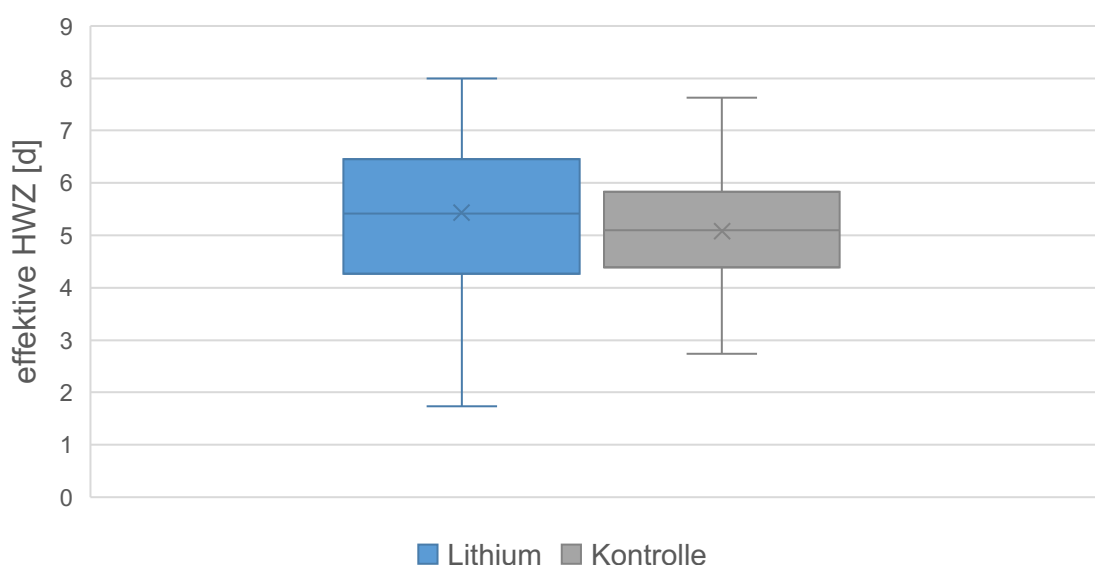
Abbildung 17 Relative Änderung des Radiojod-Uptakes (Δ IU%): Vergleich zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe nach Ausschluss der Ausreißer.



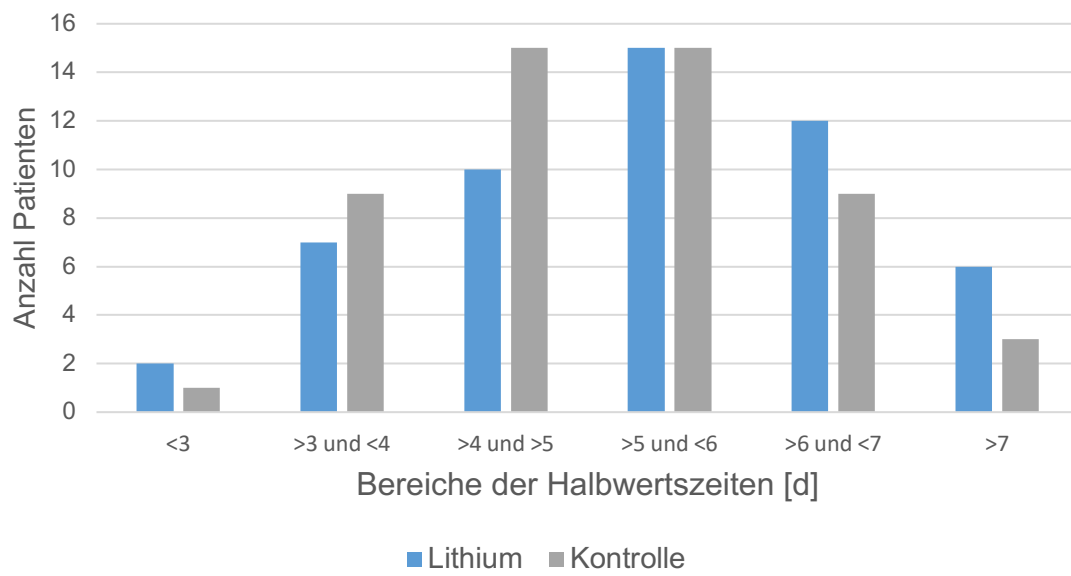
4.3 Halbwertszeit

Die Ergebnisse aus Tabelle 3 zeigen, dass die Lithiumgruppe eine intrathyreoidale effektive Halbwertszeit mit einem Mittelwert von 5,4 d aufweist. Im Vergleich dazu zeigt die Kontrollgruppe eine effektive HWZ von durchschnittlich 5,0 d, welche somit entsprechend um 8 h kürzer ist. Jedoch ist dieser Unterschied mit $p=0,192$ statistisch nicht signifikant unterschiedlich und damit nicht aussagekräftig. Diese Verteilung ist in der Kastengrafik von Abbildung 18 dargestellt.

Abbildung 18 Vergleich der effektiven Halbwertszeit zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe



Dennoch sollte dieses Ergebnis, das, wenn auch nicht statistisch signifikant, einen möglichen Vorteil der Lithiumgabe unter Radiojod-Therapie andeutet, weiter analysiert werden. Die Verteilung der Halbwertszeit wurde deshalb für beide Patientengruppen in Vergleich zueinander gestellt. Das Ergebnis ist in Abbildung 19 dargestellt. Für beide Patientengruppen wurde allgemein eine breite Verteilung der HWZ von Werten unter 3 Tagen bis hin zu HWZ über 7 Tage beobachtet. Der Anteil der Patienten mit höheren Werten der HWZ ($HWZ > 5d$) war aber in der Lithium-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe. Nur zwei Patienten mit Lithiummedikation haben eine HWZ unter 3 Tagen und sieben weitere Patienten unter 4 Tagen, während die restlichen 43 Patienten die durchschnittliche empirische Halbwertszeit von 5 Tagen bestätigen. In der Kontrollgruppe mit der Standard-RJT weisen insgesamt zehn Patienten eine effektive HWZ unter 4 Tagen auf und nur 3 Patienten eine HWZ von über 6 Tagen.

Abbildung 19 Säulendiagramm der gestaffelten Auftragung der Halbwertszeiten

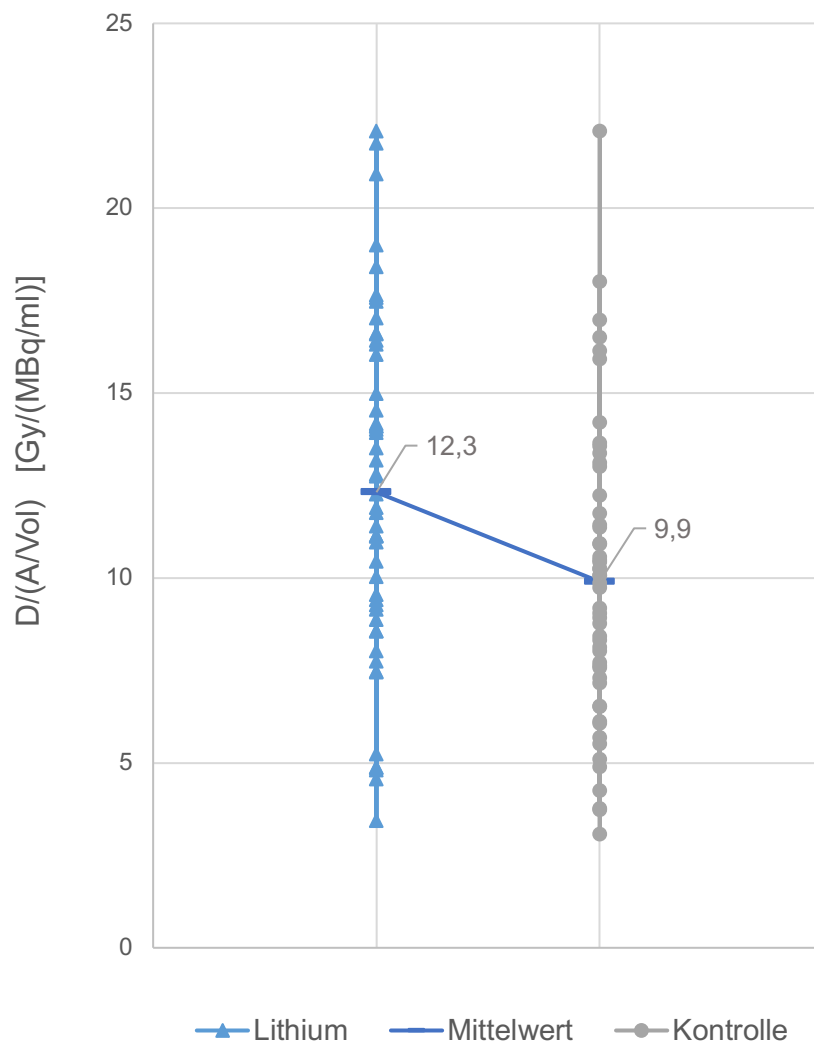
4.4 Volumen-unabhängiges Dosisäquivalent

Dieser Parameter beschreibt das Verhältnis von absorbierter Dosis in der Schilddrüse und applizierter Aktivitätskonzentration unter der Annahme, dass die Aktivität homogen in der Schilddrüse verteilt ist. Aus der Überlegung, einen Parameter zu betrachten, der die absorbierte Dosis in der Schilddrüse unabhängig vom Schilddrüsenvolumen wiedergibt, wurde die Größe $D/(A/Vol)$ [Gy/(MBq/ml)] selbst hergeleitet und als Volumen-unabhängiges Dosisäquivalent bezeichnet. So lassen sich die Lithiumgruppe und die Kontrollgruppe trotz großer Unterschiede in der applizierten Aktivität und der erzielten Herddosis (siehe Tabelle 3) miteinander vergleichen.

In der Lithium-Gruppe wurde ein Mittelwert von $12,3 \pm 4,6$ Gy/(MBq/ml) für das volumen-unabhängig Dosisäquivalent beobachtet und in der Kontrollgruppe ein Wert von $9,9 \pm 4,0$ Gy/(MBq/ml). Die Verteilung dieser Größe in beiden Gruppen ist in Abbildung 20 dargestellt. Der Wilcoxon-Test über das volumen-unabhängige Dosisäquivalent zeigte, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht ($p=0,005$).

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass durch die Lithiumgabe eine höhere Dosis pro Aktivitätskonzentration in der Schilddrüse erzielt wird.

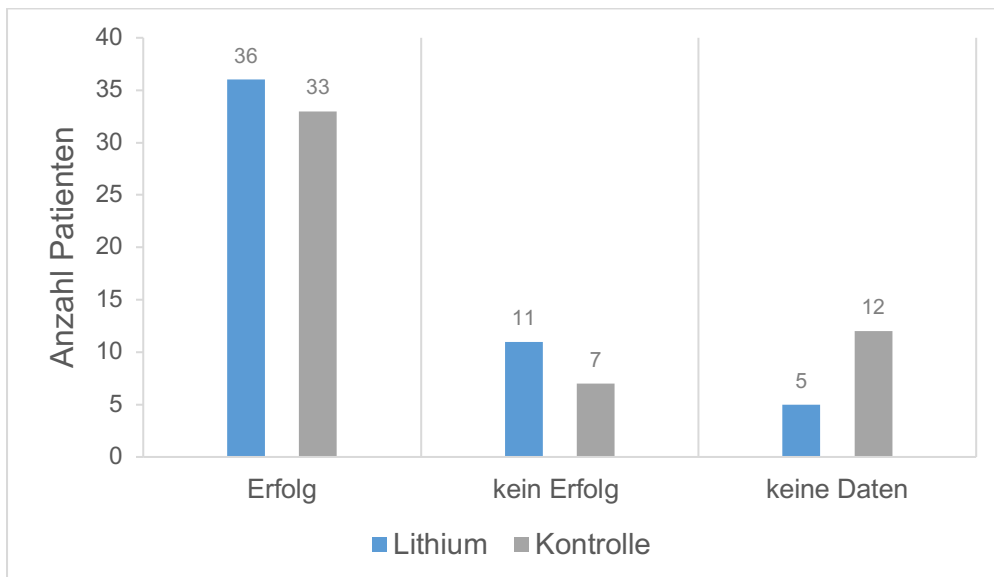
Abbildung 20 Volumen-unabhängiges Dosisäquivalent $D/(A/Vol)$: Vergleich zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe



4.5 Heilungsrate

Heilung durch RJT beziehungsweise Therapieerfolg ist definiert als das Erreichen einer euthyreoten beziehungsweise hypothyreoten Stoffwechsellage. In der vorliegenden Studie konnten klinische Follow-Up-Daten in Form von Laborkontrollen nach den ersten 6 Monaten nach RJT bei 40/52 in der Kontrollgruppe und 47/52 Patienten der Lithiumgruppe erhoben werden. Erreichen die Patienten innerhalb dieser Zeit eine euthyreote bis hypothyreote Stoffwechsellage wird die RJT als erfolgreich gewertet. Aus den vorliegenden Daten errechnet sich eine Heilungsrate von 76,5% für die Lithiumgruppe und 82,5% für die Kontrollgruppe ($p=0,840$). Wie sich jedoch auch in Abbildung 23 abzeichnet, liegen für 12 Patienten der Kontrollgruppe keine Follow-Up Daten vor, während in der Lithiumgruppe nur bei 5 Patienten der Datensatz nicht vollständig ist. Beide Gruppen liegen mit ihren jeweiligen Heilungsraten in dem in der Literatur angegebenen Bereich von 70-85% (s. Kapitel 2.1.2).

Abbildung 21 Vergleich der Erfolgsrate in der Lithium- und der Kontrollgruppe



4.6 Lithiumdosis

Die Lithiumkonzentration im Serum wird am dritten Tag nach Initiierung der Lithium-Medikation gemessen und betrug durchschnittlich $0,26 \pm 0,12$ mmol/l bei 450mg Lithium/Tag und $0,50 \pm 0,18$ mmol/l bei 900 mg/d. Es wurden in beiden Subgruppen keine Lithiumspezifischen Nebenwirkungen, wie sie in Abschnitt 2.3 beschrieben wurden, beobachtet.

Die Frage, ob die Dosierung des Lithiums eine Auswirkung auf die RJT bei Patienten mit MB hat, wird durch den Vergleich der erhobenen Parameter statistisch untersucht. Die entsprechenden Daten sind in Tabelle 5 angegeben. Der Vergleich zeigt, dass die Höhe der in dieser Studie gegebenen Dosis an Lithium keinen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Parameter hat. Die Gruppe von 22 Patienten, die 450mg Lithium/Tag erhielt, weist eine mittlere effektive HWZ von $5,40 \pm 1,41$ d auf und die Gruppe von 30 Patienten mit 900mg Lithium/Tag eine HWZ von $5,45 \pm 1,59$ d erreicht ($p=0,905$). Eine dazu fast identische Änderung des Schilddrüsen-Uptakes in Abhängigkeit von der Lithium-Dosierung erweist sich als statistisch nicht signifikant. Im Mittel werden $15,1 \pm 28,5\%$ nach Gabe von 900 mg Lithium beobachtet, während die Patienten nach Gabe von 450 mg eine mittlere Änderung um $17,7 \pm 33,3\%$ zeigen ($p=0,875$).

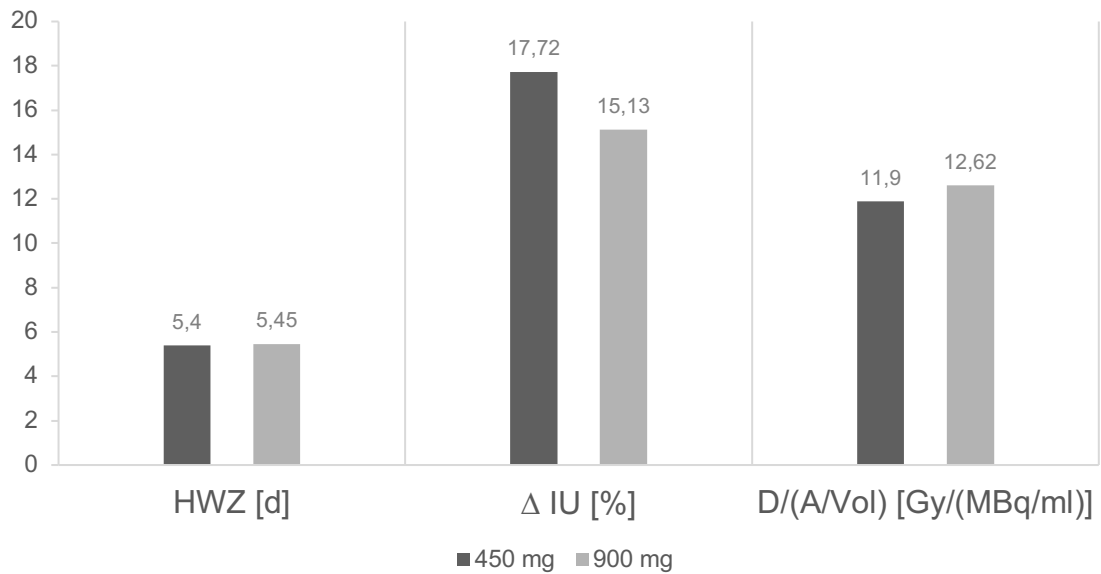
Die Lithium-Dosierung zeigte auch keinen Einfluss auf das Volumen-unabhängige Dosisäquivalent. Hier wurden statistisch nicht signifikant unterschiedliche Werte von $11,9 \pm 5,0$ Gy/(MBq/ml) bei einer Lithium-Dosierung von 450 mg/d berechnet und von $12,6 \pm 4,4$ Gy/(MBq/ml) bei Gabe von 900 mg/d ($p=0,529$).

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 22 graphisch dargestellt.

Tabelle 5 Einfluss der unterschiedlichen Lithiumdosen (450 mg vs. 900 mg) auf die gemessenen und errechneten Parameter

	450 mg/d n=22	900 mg/d n=30	P-Wert
Halbwertszeit [d]	$5,40 \pm 1,41$	$5,45 \pm 1,59$	0,905
Relative Uptakeänderung [%]	$17,72 \pm 33,33$	$15,13 \pm 28,5$	0,875
D/(A/Vol) [Gy/(MBq/ml)]	$11,90 \pm 5,05$	$12,62 \pm 4,36$	0,529
Heilungsrate [%]	85,0	70,4	0,24

Abbildung 22 Einfluss der unterschiedlichen Lithiumdosen auf die gemessenen und errechneten Parameter



Bei Betrachtung der Heilungsrate konnten bei der Subgruppe mit 450 mg in 20/22 Fällen und in der mit 900 mg in 27/30 Fällen laborchemische Daten in der Nachsorge erhoben werden. So berechnet sich eine Heilungsrate von 85,0% für die niedrigere Lithiumdosis und 70,4% für die höhere Dosierung.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung der zusätzlichen Gabe von Lithium auf die RJT bei Patienten mit MB zu untersuchen. Hierbei wurden die prä- und posttherapeutisch erhobenen dosimetrischen Parameter von insgesamt 104 Patienten, von denen 52 zusätzlich mit Lithium behandelt wurden, mit denjenigen einer Kontrollgruppe ohne Lithium-Medikation (52 Patienten) verglichen. Die erhobenen Daten der beiden Gruppen wurden bezüglich des Radiojod-Uptakes, der effektiven HWZ, des Volumen-unabhängigen Dosisäquivalents und der Heilungsrate ausgewertet. Ein potenzieller Einfluss der Lithiumdosierung wurde ebenfalls geprüft.

Im Rahmen dieser Analyse konnte eine signifikante Zunahme des Radiojod-Uptakes aufgrund der zusätzlichen Gabe von Lithium nachgewiesen werden, sowie eine leichte Zunahme der effektiven Halbwertszeit, die jedoch statistisch nicht signifikant ist.

In einem weiteren Schritt konnte ein Parameter hergeleitet werden, der die absorbierte Dosis in der Schilddrüse unabhängig vom Schilddrüsenvolumen wiedergibt. Auch für diesen Parameter, das sogenannte Volumen-unabhängige Dosisäquivalent, konnte ein statistisch signifikant höherer Wert in der Gruppe der Patienten mit Lithium Medikation nachgewiesen werden.

Bei Betrachtung der Heilungsraten in beiden Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Ebenfalls konnte kein Vorteil einer höheren Lithiumdosierung nachgewiesen werden.

Anhand der vorliegenden Auswertungen der Daten der beiden Kollektive mit insgesamt 104 Patienten konnte zusammenfassend nachgewiesen werden, dass die zusätzliche Gabe von Lithium zu einer erhöhten Wirkung der RJT bei MB beitragen kann.

5.2 Interpretation im Rahmen der aktuellen Datenlage

5.2.1 Radiojod-Uptake

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen zum ersten Mal, dass Lithium zusätzlich zur RJT bei Patienten mit MB zu einer signifikanten Erhöhung des thyreoidalen Radiojod-Uptakes führt. In der Kontrollgruppe verändert sich der Uptake vom prätherapeutischen Test im Vergleich zur Messung unter RJT um -1,8%. In der Lithiumgruppe hingegen kommt es zu einem signifikanten intraindividuellen Anstieg des Uptakes von durchschnittlich +16,2%.

Wie aus der Zusammenfassung der aktuellen Studienlage ersichtlich, gibt es wenige Daten über die Beeinflussung des Radiojod-Uptakes durch Lithium bei MB. In der Publikation der bereits erwähnten polnischen Studiengruppe um Maria Teresa Płazińska [58] wurde gezeigt, dass die Lithium-Gabe (1000 mg/d für insgesamt 9 Tage) zu einem signifikantem Anstieg des thyreoidalen Uptakes bei Patienten mit niedrigem prätherapeutischen Uptake geführt hat (vergleiche Kapitel 2.4). Aufgrund der Tatsache, dass keine konkreten Zahlen angegeben sind, lassen sich die Ergebnisse jedoch nicht greifbar mit denjenigen der vorliegenden Arbeit vergleichen. Ferner ist hierbei anzumerken, dass die zusätzliche Lithium-Gabe bei Patienten mit Hyperthyreose unterschiedlichster Genese erfolgte und nur 18 Patienten mit MB darunter waren. Des Weiteren wurden nur Patienten mit niedrigem Uptake im Test (< 30%) in die Lithiumgruppe eingeschlossen. Somit kann auch keine gesonderte Aussage über den Uptake zu den 18 MB-Patienten in der Lithiumgruppe getroffen werden. Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten eingeschlossen und mit einer zusätzlichen Lithiumgabe behandelt, die an MB erkrankt waren, unabhängig davon, welcher Uptake prätherapeutisch bestimmt wurde. In unserem Kollektiv wiesen nur 5 der 52 Patienten der Lithiumgruppe einen prätherapeutischen Uptake von < 30% auf, sodass eine gesonderte statistische Berechnung nicht sinnvoll ist.

Der Besonderheit geschuldet, dass es sich in der vorliegenden Arbeit um den erstmalig nachgewiesenen signifikanten Effekt von Lithium in Bezug auf eine Steigerung des Radiojod-Uptakes handelt, übernimmt diese Studie eine Vorreiterrolle.

5.2.2 Halbwertszeit

Die anfängliche Überlegung der vorliegenden Arbeit baute auf dem Wissen auf, dass Lithium die Freisetzung von Schilddrüsenhormonen aus der Schilddrüse hemmt [9,45,60,70] und somit einen längeren Verbleib von Radiojod intrathyreoidal zur Folge haben kann (vergleiche Kapitel 2.5). Infolgedessen war die ursprüngliche Hypothese, dass sich dies in einer verlängerten effektiven Halbwertszeit messen lässt. Unsere Analyse zeigte bereits eine hohe mittlere thyreoidale HWZ für die Kontrollgruppe von 5,0 d. Bei der Lithium-Augmentation wird nur eine gering längere effektiven Halbwertszeit von 5,4 d beobachtet (durchschnittlich 6,9%, entsprechend 8,4 h), die statistisch nicht signifikant ist ($p = 0,192$). Diese Durchschnittswerte stimmen gleichwohl sehr gut mit den Werten der effektiven HWZ unter RJT überein, die von mehreren Studien in den letzten Jahren angegeben wurden (4,7 d - 5,4 d) [28,33,59].

Auch andere Gruppen haben in den letzten Jahren die mögliche Wirkung von Lithium auf die effektive HWZ untersucht und folgende Ergebnisse veröffentlicht. Dunkelmann et al. beobachteten eine statistisch signifikante intraindividuelle Verlängerung der effektiven HWZ durch Lithium bei Patienten mit einer sehr niedrigen prätherapeutische HWZ < 3 d im Radiojod-Test [28]. In dieser speziellen Subgruppe wurde eine Erhöhung der HWZ von etwa 11% für die Kontrollgruppe $n=19$ (2,9 d gegenüber 3,2 d) und von 60% für die Lithium-Gruppe $n=20$ (2,2 d gegenüber 3,6 d) beobachtet. Bei Patienten mit längerer HWZ im Test wurde keine Untersuchung zur RJT plus Lithium durchgeführt.

Da in der hiesigen Klinik im Rahmen des prätherapeutischen Radiojodtests nur der SD-Uptake und nicht die HWZ patientenindividuell bestimmt wird, war ein Vergleich der vorliegenden Daten mit den Ergebnissen von Dunkelmann nicht möglich. Daten zur HWZ lagen nur unter Therapie vor, sodass eine mögliche intraindividuelle Erhöhung, wie beim Radiojod-Uptake, nicht erfasst wurde. Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit effektive Halbwertszeiten von < 3 d unter Therapie nur für zwei Patienten der Lithiumgruppe und für einen Patienten der Kontrollgruppe beobachtet.

Die Ergebnisse von Dunkelmann im Vergleich zu den eigenen lassen die Vermutung zu, dass Lithium bei Patienten mit sehr hohem thyreoidalem Stoffwechsel und damit niedriger HWZ eine größere Veränderung der Stoffwechsellage zeigt als bei Patienten mit niedrigerem Stoffwechsel und damit längerer HWZ.

Da in der vorliegenden Arbeit für beide Gruppen bereits unter Radiojodtest relativ hohe Halbwertszeiten gemessen wurden, war eine statistisch signifikante Verlängerung nicht zu erwarten.

Diese Hypothese und damit der mögliche Einfluss von Lithium auf die Halbwertszeit des SD-Stoffwechsels sollte in einer weiteren Studie unter Einschluss eines größeren Kollektivs an Patienten mit prätherapeutisch unterschiedlichen Halbwertszeiten kritisch überprüft werden.

5.2.3 Volumen-unabhängiges Dosisäquivalent

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten für beide Patientengruppen auch die Dosiswerte berechnet und miteinander verglichen werden, die durch Applikation von I-131 im Schilddrüsengewebe absorbiert wurden. Hierbei wurde jedoch festgestellt, dass die patientenindividuellen SD-Volumina in beiden Gruppen sehr unterschiedlich und die applizierten Aktivitäten dadurch nicht vergleichbar waren. Um diese Unterschiede zu berücksichtigen, wurde ein weiterer Parameter definiert, der die in der SD absorbierte Dosis und die hierfür zu applizierende Aktivität unabhängig vom Volumen der Schilddrüse beschreibt. Diese Größe wurde als volumen-unabhängiges Dosisäquivalent bezeichnet und kann unter der Annahme einer homogenen Aktivitätskonzentration an I-131 innerhalb der SD als $(D/(A/Vol))$ in $[(Gy)/(MBq/ml)]$ berechnet werden. Mit Hilfe dieser Größe kann ermittelt werden, welche Aktivitätskonzentration im SD-Gewebe notwendig ist, um eine bestimmte Dosis zu erreichen, bzw. welche Dosis durch eine bestimmte Aktivitätskonzentration im Schilddrüsengewebe erzielt wird.

Vergleicht man die Werte des volumenunabhängigen Dosisäquivalents beider Gruppen miteinander, so zeigten sich signifikant höhere Werte in der Lithiumgruppe mit einem Durchschnittswert von 12,3 im Vergleich zu 9,9 $Gy/(MBq/ml)$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,005$). Durch die zusätzliche Gabe von Lithium steigt die erzielte Dosis pro MBq/ml im Schilddrüsengewebe also an. Ein Vergleich mit der Literatur ist an dieser Stelle nicht möglich, da der im Rahmen dieser Arbeit definierte Parameter bisher in anderen Studien nicht berücksichtigt wurde.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen aber den Schluss zu, dass durch die Gabe von Lithium zur RJT sowohl ein höherer Uptake als auch eine höhere absorbierte Dosis erzielt werden können. Im Umkehrschluss kann die Lithium Augmentation insbesondere bei jungen Patienten auch dazu genutzt werden, die zu applizierende Aktivität an Radiojod und dadurch die damit verbundene Strahlenexposition zu reduzieren, ohne die therapeutische Wirksamkeit der RJT zu verringern.

5.2.4 Heilungsrate

Die Heilungsrate ist ein Parameter, der für jede Therapie von hoher Bedeutung ist und deshalb auch in den bisher veröffentlichten Arbeiten zum Thema der augmentierenden Lithiumgabe unter RJT untersucht wurde.

Unter anderem haben Bogazzi et al. [11–13] den Einfluss von Lithium auf die Wirksamkeit der RJT bei MB-Patienten untersucht. In der größten retrospektiven Analyse der italienischen Studiengruppe aus dem Jahr 2010 [13] zeigten Patienten mit Lithium zur RJT (n= 294, 900mg/d für 12 Tage) eine höhere Heilungsrate von 91,0% im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe, die die Standard-RJT bekommen hatten (n=353, 85,0% Heilungsrate, p=0,030). Die Heilung wurde, wie für die RJT üblich, als Erreichen einer euthyreoten beziehungsweise hypothyreoten Stoffwechsellage, gemessen anhand der SD-Parameter, definiert. Außerdem ließ sich in der Lithiumgruppe eine schnellere Heilung im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten (Zeitpunkt der Heilung: RJT + Lithium 60d vs. Standard-RJT 90d).

Im Vergleich hierzu konnten die Heilungsrate im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur für ein etwas kleineres Kollektiv von 40/52 Patienten der Kontrollgruppe (76,9 %) und bei 47/52 der Lithium-Gruppe (90,4 %) ermittelt werden. Unsere Daten zeigten eine Heilungsrate von 76,5% der Lithiumgruppe und 82,5% der Kontrollgruppe und sind damit etwas niedriger als die von Bogazzi et al. Dies kann z.B. durch das kleinere Kollektiv insbesondere an Lithium-Patienten bzw. die unvollständigen Datensätze erklärt werden, die in die Auswertung einbezogen werden konnten. Nicht alle Patienten des vorliegenden Kollektivs, die in der Klinik für Nuklearmedizin des UKS behandelt worden waren, nahmen z.B. die notwendigen Nachsorgetermine in Anspruch. Dadurch waren die Daten zum schilddrüsen-spezifischen Labor der Patienten unvollständig bzw. wurden nur über einen kürzeren Nachbeobachtungszeitraum erhoben.

Dennoch bleibt hervorzuheben, dass im vorliegenden Kollektiv in der Lithium-Gruppe eine ähnliche Heilungsrate beobachtet wurde, obwohl die applizierte Aktivität an I-131 um 28% niedriger war als die in der Kontrollgruppe (Li-Gruppe: 677 ± 294 MBq gegenüber Kontrollgruppe: 930 ± 433 , p = 0,001) Diese Beobachtung ist sehr wichtig im Hinblick auf die Optimierung der Strahlenexposition für Patienten, insbesondere für junge Patienten, ohne ein gutes Ergebnis der RJT zu gefährden.

5.2.5 Lithiumdosis

Es werden aktuell noch keine allgemeinen Empfehlungen für eine zusätzliche Verabreichung von Lithium zur RJT gegeben. Die in der Übersicht der aktuellen Datenlage (Kapitel 2.4) erwähnten Studiengruppen wie zum Beispiel die Gruppe um Dunkelmann, Bogazzi und Bal schlagen vor, Dosierungen von etwa 900 mg/d Lithium für verschiedenste Zeiträume zwischen 6 und 21 Tagen zu verabreichen [6,11–13,17,51,64,70,73]. In unserer Arbeit erhielten die Patienten zwei unterschiedliche Lithiumdosierungen, entweder 900 mg/d (30 Patienten) oder 450 mg/d (22 Patienten) über einen mittleren Zeitraum von $4,7 \pm 1,4$ Tagen ab dem Start der RJT.

In der Laborkontrolle am dritten Tag der Lithiummedikation zeigte sich, dass alle Patienten, selbst die mit der höheren Dosierung von 900mg/d, unter der psychotherapeutischen Grenze von 0,8 - 1,2 mmol/l liegen. Mögliche Nebenwirkungen, wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, treten nicht auf. Die mittlere Serumlithiumkonzentration in der Gruppe mit 450 mg/d beträgt $0,26 \pm 0,12$ mmol/l und in der Gruppe mit 900mg/d werden $0,50 \pm 0,18$ mmol/l gemessen. Aufgrund dieser niedrigen Serumlithiumspiegel auch bei der höheren Lithiumgabe von 900mg/d und der ausbleibenden Nebenwirkungen wird die Lithiumaugmentation als sicher angesehen.

Bei Gegenüberstellung der erhobenen Parameter (HWZ, relative Uptakeänderung und volumenunabhängiges Dosisäquivalent) in den Untergruppen mit den unterschiedlichen Lithiumdosierungen fällt auf, dass kein Dosierungsschema einen signifikanten Vorteil bietet (Tabelle 5). Die Annahme, dass eine doppelt so hohe Dosis Lithium (450mg vs 900mg) einen höheren Nutzen und Einfluss auf die Ergebnisse hat, konnte nicht bestätigt werden.

Somit kann im Unterschied zu den oben zitierten Studien die These vertreten werden, dass das in der vorliegenden Analyse verwendete niedrige Lithium-Dosierungsschema mit 450mg Lithium pro Tag bereits genügt und mögliche Nebenwirkungen in der Folge vermeidbar sind. Ebenfalls scheint eine Medikationsdauer unter 5 Tagen ausreichend zu sein.

5.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Das Patientenkollektiv dieser Studie zeigt die typische Alters- und Geschlechtsverteilung bei MB gemäß den Literaturangaben [36,66]. Die Kohorte ist dementsprechend als repräsentativ zu beurteilen. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, die mit einer RJT behandelt wurden, liegt mit N=104 im Vergleich zu den zitierten Studien im Mittelfeld (s. Kapitel 2.4). Es existieren einige Studien mit deutlich kleineren Fallzahlen [17,28,64], deren Ergebnisse aufgrund der niedrigeren Datenlage eine geringere Relevanz aufweisen, als die im Zuge dieser Arbeit durchgeführten Analyse. Jedoch veröffentlichten Bal et al. und Martin et al. Analysen mit bis zu 350 Patienten [6,51], wonach die Aussagekraft dieser Studie unterzuordnen ist.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie sind mögliche Schwächen in der Datenerhebung nicht von der Hand zu weisen. Insbesondere problematisch war hier die Auswertung der Heilungsrate, bei der nur in 76 von 104 Patientenfällen Werte verfügbar waren.

Des Weiteren erlaubte die retrospektive Natur keinen Einfluss auf ein kontrolliertes und standardisiertes Vorgehen, sowie randomisierte Gruppenzuordnungen die Lithiumdosierung betreffend. Die Zuteilung der Patienten in eine der beiden Untergruppen (450mg/d vs 900mg/d) erfolgte nicht gleichmäßig, sodass die Anzahl in den Untergruppen nicht ausgeglichen ist. Ferner ist eine ungewollte Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Zeiträume der Lithiumgabe möglich, da zu Beginn keine feste Dauer festgelegt wurde.

Ein interessanter Aspekt wäre auch ein Vergleich der HWZ im Test und unter Therapie, ähnlich der Auswertung von Dunkelmann et al, gewesen. Da keine HWZ im Radiojod-Test gemessen wurde, konnte kein intraindividueller Unterschied wie beim Radiojod-Uptake erhoben werden, was eine weitere Limitation der Studie darstellt.

Es ist ebenfalls nicht möglich zu eruieren, ob die Zuordnung, zu der Lithium- und der Kontrollgruppe durch den erwähnten internen Umstellungszeitpunkt im November 2015 das Ergebnis beeinflusst. Nach der Umstellung des neuen Dosiskonzeptes erhielten annähernd alle Patienten eine Lithiumaugmentation zur RJT. Eine repräsentative Kontrollgruppe war hier nicht mehr zu erheben.

In Kapitel 4.2 sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung des Radiojod-Uptakes im prätherapeutischen Radiojod-Test und unter Therapie aufgeführt. Die individuelle Differenz

der Patienten ist als absolute und relative Änderung des Uptakes angeben, wobei die relative Änderung dem Leser einen höheren Unterschied illusioniert.

6 Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick

Erstmals im Jahr 1968 wurde ein Hypothyreose hervorrufender Effekt durch Lithium von Psychiatern aus Dänemark beschrieben [63]. Weitere Forschungen kamen zu dem Ergebnis, dass Lithium von der SD aufgenommen wird und sich dort in den Zellen anreichert, wodurch die Freisetzung von Jod und Schilddrüsenhormonen blockiert wird. Es folgten Überlegungen, dass Lithium somit möglicherweise die Wirksamkeit der RJT verbessert.

In dieser Studie wurde die Wirkung von Lithium auf die dosimetrischen Parameter der RJT untersucht, konkret der Radiojod-Uptake, die effektive Halbwertszeit, und das volumenunabhängige Dosisäquivalent. Dazu wurden Daten von 52 Patienten mit MB, die zusätzlich Lithium zur RJT erhalten hatten, mit denjenigen einer Kontrollgruppe (Standard-RJT, n=52) verglichen. Außerdem wurde der Einfluss der Lithium-Dosierung auf die RJT analysiert.

Die effektive Halbwertszeit in der Lithiumgruppe war zwar länger, verglichen mit dem Mittelwert der Kontrollgruppe aber nicht statistisch signifikant. Jedoch erhöhte sich der durchschnittliche Radiojod-Uptake in der Lithiumgruppe von prätherapeutisch gemessenen 53% um 5,2% auf 59,5 %, was einer prozentualen Steigerung von 16,2% entspricht. Die Patienten mit der zusätzlichen Lithiummedikation wiesen ebenfalls höhere Werte des Volumen-unabhängigen Dosisäquivalents auf.

Diese retrospektive Studie an Patienten mit MB legt nahe, dass Lithium, das in relativ niedrigen Dosen über relativ kurze Zeiträume verabreicht wird, dazu beiträgt, einen höheren Radiojod-Uptake in der SD und eine höhere absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivitätskonzentration innerhalb dieses Organs von Radiojod zu erreichen. Somit kann Lithium die Wirksamkeit der RJT erhöhen. Daraus abgeleitet kann eine Lithium-Augmentation bewirken, die verabreichte Radiojodaktivität zu reduzieren, ohne die Wirksamkeit der Therapie zu verringern. Durch die unvermeidbare eingeschränkte Aussagekraft dieser retrospektiven Analyse sollten die dargelegten Beobachtungen in einer prospektiven randomisierten, kontrollierten Studie bestätigt werden. Diese Arbeit liefert wichtige Erkenntnisse, mit Hilfe derer in Zukunft durch eine Lithiumaugmentation höchstwahrscheinlich Aktivitäten von Radiojod eingespart und dem Patienten mit MB eine Radiojodtherapie mit geringerer Strahlenexposition angeboten werden kann.

7 Literatur

1. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS (2005) Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*
2. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS (2005) A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 153:489–498
3. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P (2008) Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:943–950
4. Alexander EK, Larsen PR (2002) High Dose 131I Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1073–1077
5. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (1996) Morbus Basedow: Neuester Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. . URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/3510/Morbus-Basedow-Neuester-Stand-zur-Pathogenese-Diagnostik-und-Therapie>
6. Bal C s., Kumar A, Pandey R m. (2002) A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Adjuvant Effect of Lithium on Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism. *Thyroid* 12:399–405
7. Barakate MS, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough B, Robinson B, Delbridge LW (2002) Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. *ANZ J Surg* 72:321–324
8. Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer C-T, Goretzki PE (2018) Indications for the Surgical Management of Benign Goiter in Adults. *Dtsch Aerzteblatt Online*
9. Berens SC, Bernstein RS, Robbins J, Wolff J (1970) Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 49:1357–1367
10. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA (2009) Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:129–138
11. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Scarcello G, Burelli A, Campomori A, Manetti L, Rossi G, Pinchera A, Martino E (1999) Comparison of Radioiodine with Radioiodine plus

- Lithium in the Treatment of Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:499–503
12. Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, Brogioni S, Traino C, De Martino F, Rossi G, Lippi F, Pinchera A, Martino E (2002) Treatment with Lithium Prevents Serum Thyroid Hormone Increase after Thionamide Withdrawal and Radioiodine Therapy in Patients with Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4490–4495
 13. Bogazzi F, Giovannetti C, Fessehatsion R, Tanda ML, Campomori A, Compri E, Rossi G, Ceccarelli C, Vitti P, Pinchera A, Bartalena L, Martino E (2010) Impact of Lithium on Efficacy of Radioactive Iodine Therapy for Graves' Disease: A Cohort Study on Cure Rate, Time to Cure, and Frequency of Increased Serum Thyroxine After Antithyroid Drug Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 95:201–208
 14. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC (1981) Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie*1. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 106:1338–1340
 15. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2021) StrlSchV - Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung. . URL: http://www.gesetze-im-internet.de/strlschv_2018/BJNR203600018.html
 16. Burch HB, Cooper DS (2015) Management of Graves Disease: A Review. *JAMA* 314:2544–2554
 17. Chouhan A, Abhyankar A, Basu S (2016) The feasibility of low-dose oral lithium therapy and its effect on thyroidal radioiodine uptake, retention, and hormonal parameters in various subcategories of hyperthyroid patients: a pilot study. *Nucl Med Commun* 37:74–78
 18. Communications E (2019) Duale Reihe Sonografie. . URL: https://eref.thieme.de/ebooks/1775087#/ebook_1775087_SL70139060
 19. Cooper DS (1999) The Side Effects of Antithyroid Drugs. *The Endocrinologist* 9:457
 20. Cooper DS (2003) Antithyroid Drugs in the Management of Patients with Graves' Disease: An Evidence-Based Approach to Therapeutic Controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3474–3481
 21. Cooper DS (2009) Antithyroid Drugs. *N Engl J Med*

22. Debertin K, Helmer RG (1988) Gamma- and x-ray spectrometry with semiconductor detectors. North-Holland ; Sole distributors for the USA and Canada, Elsevier Science Pub. Co, Amsterdam ; New York : New York, NY, USA
23. Dietlein M, Eschner W, Lassmann, Hänscheid (2014) Radioiodtest (Version 4) DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). Nuklearmedizin
24. Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg F, Luster M (2016) Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5)*: DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). Nuklearmedizin 55:213–220
25. Dietlein M, Eschner W, Lassmann M, Verburg F, Luster M Schilddrüsenszintigraphie (Version 4) DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). 9
26. Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH (2012) TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis. Hindawi. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jtr/2012/351864/>
27. Dilworth J, Parrott S (1996) Radiopharmaceutically Relevant Chemistry of Technetium and Rhenium. Dev Nucl Med 30:1–29
28. Dunkelmann S, Künstner H, Nabavi E, Eberlein U, Groth P, Schümichen C (2006) Lithium as an adjunct to radioiodine therapy in Graves' disease for prolonging the intrathyroidal effective half-life of radioiodine: Useful or not? Nuklearmedizin 45:213–218
29. Dunkelmann S, Kuenstner H, Nabavi E, Rohde B, Groth P, Schuemichen C (2007) Change in the intrathyroidal kinetics of radioiodine under continued and discontinued antithyroid medication in Graves' disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34:228–236
30. Giovanella L, Campenni A, Treglia G, Verburg FA, Trimboli P, Ceriani L, Bongiovanni M (2016) Molecular imaging with ^{99m}Tc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. Eur J Nucl Med Mol Imaging 43:1018–1026
31. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, Luster M, Piccardo A, Schmidt M, Tulchinsky M, Verburg FA, Wolin E (2019) EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 46:2514–2525
32. Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, Lassmann M (2013) EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-

- Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:1126–1134
33. Hartmann T, Vach W, Frings L, Mix M, Meyer PT, Ruf J (2017) Radioiodine therapy of benign thyroid-disorders. *Nuklearmedizin* 56:171–176
34. Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, Alexander WD, Bewsher PD (1989) ANTITHYROID DRUGS IN THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM OF Graves' DISEASE: LONG-TERM FOLLOW-UP OF 434 PATIENTS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 31:209–218
35. Heinz, Lüllmann, Mohr, Klaus, Wehling M, Hein, Lutz *Pharmakologie und Toxikologie*. 17. edition. Georg Thieme Verlag
36. Herold G (2017) *Innere Medizin*. Herold, Gerd, Köln
37. Hotze L-A, Schumm-Draeger P-M (2003) *Schilddrüsenkrankheiten Diagnose und Therapie*. 5. Auflage edition. Henning Berlin
38. Kendall-Taylor P, Keir MJ, Ross WM (1984) Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study. *Br Med J Clin Res Ed* 289:361–363
39. Knoll GF (2000) *Radiation detection and measurement*. 3rd ed edition. Wiley, New York
40. Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, Dietlein M, Schicha H (2008) Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nukl Nucl Med* 47:13–17
41. Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlff I, Sudbrock F, Schmidt M, Dietlein M, Schicha H (2010) Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of ¹³¹I? *Nucl Med Commun* 31:201–205
42. Ku C-F, Lo C-Y, Chan W-F, Kung AWC, Lam KSL (2005) Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' disease. *ANZ J Surg* 75:528–531
43. Kuwert T, Bockisch A, Eil PJ, Herausgeber (2008) *Nuklearmedizin*. 4., neu erstellte und erw. Aufl edition. Thieme, Stuttgart
44. Lazarus J h. (1998) The Effects of Lithium Therapy on Thyroid and Thyrotropin-Releasing Hormone. *Thyroid* 8:909–913

45. Lazarus JH (2009) Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:723–733
46. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA (2003) A Randomized Comparison of Radioiodine Doses in Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88:978–983
47. Macauley M, Shawgi M, Ali T, Curry A, Howe K, Howell E, Jefferson E, James A, Perros P, Petrides GS (2018) Assessment of normal reference values for thyroid uptake of technetium-99m pertechnetate in a single centre UK population. *Nucl Med Commun* 39:834–838
48. Mandel SJ, Mandel L (2003) Radioactive Iodine and the Salivary Glands. *Thyroid* 13:265–271
49. Marinelli LD (1948) Dosage Determination with Radioactive Isotopes: Practical considerations in therapy and protection. II. U.S. Atomic Energy Commission, Isotopes Division
50. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis A g. (2001) Iodine-Induced Hypothyroidism. *Thyroid* 11:501–510
51. Martin NM, Patel M, Nijher GMK, Misra S, Murphy E, Meeran K (2012) Adjuvant lithium improves the efficacy of radioactive iodine treatment in Graves' and toxic nodular disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:621–627
52. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J (2004) Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:641–648
53. Nimmons GL, Funk GF, Graham MM, Pagedar NA (2013) Urinary Iodine Excretion After Contrast Computed Tomography Scan: Implications for Radioactive Iodine Use. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 139:479
54. Nordyke RA, Gilbert FI (1991) Optimal Iodine-131 Dose for Eliminating Hyperthyroidism in Graves' Disease. *J Nucl Med* 32:411–416
55. Online GL Lithium - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste. . URL: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Lithium_41883

56. Park H-M (2002) 123I: Almost a Designer Radioiodine for Thyroid Scanning. *J Nucl Med* 43:77–78
57. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H (1997) Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Radioiodine: Results of a Prospective Randomized Study. *Thyroid* 7:247–251
58. Płazińska MT, Królicki L, Bąk M (2011) Lithium carbonate pre-treatment in 131-I therapy of hyperthyroidism. *Nucl Med Rev* 14:3–8
59. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, Krause TM (2002) Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1118–1124
60. Robbins J (1984) Perturbations of iodine metabolism by lithium. *Math Biosci* 72:337–347
61. Schicha H, Schober O (2012) *Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung*. 7. Auflage edition. Schattauer
62. Schlögl S, Werner E, Lassmann M, Terekhova J, Muffert S, Seybold S, Reiners Chr (2001) The Use of Three-Dimensional Ultrasound for Thyroid Volumetry. *Thyroid* 11:569–574
63. Schou M (1968) Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis. *J Psychiatr Res* 6:67–95
64. Sekulić V, Rajić M, Vlajković M, Ilić S, Stević M, Kojić M (2017) The effect of short-term treatment with lithium carbonate on the outcome of radioiodine therapy in patients with long-lasting Graves' hyperthyroidism. *Ann Nucl Med* 31:744–751
65. Smith TJ, Hegedüs L (2016) Graves' Disease. *N Engl J Med* 375:1552–1565
66. Smith TJ, Hegedüs L (2016) Graves' Disease. *N Engl J Med* 375:1552–1565
67. Solans R, Bosch J-A, Galofré P, Porta F, Roselló J, Selva-O'Callagan A, Vilardell M (2001) Salivary and Lacrimal Gland Dysfunction (Sicca Syndrome) After Radioiodine Therapy. *J Nucl Med* 42:738–743
68. Stålberg P, Svensson A, Hessman O, Åkerström G, Hellman P (2008) Surgical Treatment of Graves' Disease: Evidence-Based Approach. *World J Surg* 32:1269–1277

69. Subekti I, Pramono LA (2018) Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Medica Indones* 50:177
70. Temple R, Berman M, Robbins J, Wolff J (1972) The Use of Lithium in the Treatment of Thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 51:2746–2756
71. Theissen P, Schmidt M, Ivanova T, Dietlein M, Schicha H (2009) MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules. *Nuklearmedizin* 48:144–152
72. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, Ceriani L, Orlandi F, Salvatori M, Giovanella L (2013) Diagnostic performance of ^{99m}Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine* 44:70–78
73. Turner JG, Brownlie BEW, Rogers TGH (1976) Lithium as an Adjunct to Radioiodine Therapy for Thyreotoxicosis. *The Lancet* 307:614–615
74. Wang J, Qin L (2016) Radioiodine therapy versus antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Radiol* 89:20160418
75. Wiersinga WM (2013) Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79:145–151
76. Willegaignon J, Sapienza MT, Buchpiguel CA (2013) Radioiodine Therapy for Graves Disease. *Clin Nucl Med* 38:6
77. Zimmermann MB, Boelaert K (2015) Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:286–295
78. (2021) Universitätsklinikum des Saarlandes - Analysenspektrum und Referenzwerte. . URL: http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/analysenspektrum_und_referenzwerte/
79. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Propylthiouracil. . URL: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/propylthiouracil/>

8 Abkürzungsverzeichnis

A = Aktivität

D = Dosis

fT3 = freies Thrijodthyrosin

fT4 = freies Thyroxin

Gy = Grey

HWZ = Halbwertszeit

Δ IU% = Relative Änderung des Radiojod-Uptakes

MBq = Megabecquerel

MB = Morbus Basedow

ml = Milliliter

RAIU = Radiojod-Uptake

RJT = Radiojodtherapie

SD = Schilddrüse

TPO = Thyreoperoxidase

TRAK = Thyrosinrezeptor-Autoantikörper

Vol = Zielvolumen

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Thyreotroper Regelkreis	6
Abbildung 2	Schematische Darstellung der Schilddrüse und die Topografie der Schnittebenen in der Sonographie [18]	8
Abbildung 3	Sonographische Darstellung jeweils beider Schilddrüsenlappen eines Morbus Basedow Patienten.	9
Abbildung 4	Der Patient sitzt für die szintigraphische Bildgebung mit rekliniertem Kopf vor dem Schilddrüsen-Kollimator	11
Abbildung 5	Beispiel eines Szintigramms der SD, hier aufgenommen an einem Patienten mit MB nach Applikation von ^{99m}Tc Pertechnetat	12
Abbildung 6	^{131}I -Szintigramm der Schilddrüse eines MB-Patienten als Ergebnis einer am 3. posttherapeutischen Tag erfolgten Akquisition mit der Gammakamera.	13
Abbildung 7	Radiojodkapsel in einem Strahlenschutzbehälter	17
Abbildung 8	Szintigramm der Schilddrüse eines Patienten nach prätherapeutischer Radiojodgabe und Aufnahme mit der Gammakamera	25
Abbildung 9	Altersverteilung in der Lithium- und der Kontrollgruppe	30
Abbildung 10	Geschlechterverteilung in der Lithium- und der Kontrollgruppe	30
Abbildung 11	fT4-Wert im Serum vor Therapie in der Lithium- und der Kontrollgruppe	31
Abbildung 12	Zielvolumen entsprechend dem gesamten Schilddrüsenvolumen in der Lithium- und der Kontrollgruppe	31
Abbildung 13	Vergleich der verabreichten Aktivitäten in der Lithium- und der Kontrollgruppe	33
Abbildung 14	Vergleich der erzielten Herddosen in der Lithium- und der Kontrollgruppe	33
Abbildung 15	Änderung des Radiojod-Uptakes. Vergleich zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe	35
Abbildung 16	Relative Änderung des Radiojod-Uptakes ($\Delta \text{IU}\%$): Vergleich zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe	36
Abbildung 17	Relative Änderung des Radiojod-Uptakes ($\Delta \text{IU}\%$): Vergleich zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe nach Ausschluss der Ausreißer.	37
Abbildung 18	Vergleich der effektiven Halbwertszeit zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe	38
Abbildung 19	Säulendiagramm der gestaffelten Auftragung der Halbwertszeiten	39
Abbildung 20	Volumen-unabhängiges Dosisäquivalent $D/(A/\text{Vol})$: Vergleich zwischen der Lithium- und der Kontrollgruppe	41
Abbildung 21	Vergleich der Erfolgsrate in der Lithium- und der Kontrollgruppe	42

Abbildung 22 Einfluss der unterschiedlichen Lithiumdosen auf die gemessenen und errechneten Parameter

44

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Laborspezifische Referenzbereiche der verwendeten Schilddrüsenparameter bei Erwachsenen	23
Tabelle 2	Übersicht über die deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	29
Tabelle 3	Ergebnisse des prätherapeutischen Radiojod-Uptakes (maximale Aufnahme), sowie der posttherapeutischen Dosimetrie (effektive Halbwertszeit, maximale Aufnahme und Volumenunabhängiges Dosisäquivalent)	32
Tabelle 4	Vergleich der Uptake-Werte des Radiojodtests und der RJT in der Lithium- und der Kontrollgruppe in Prozent	34
Tabelle 5	Einfluss der unterschiedlichen Lithiumdosen (450 mg vs. 900 mg) auf die gemessenen und errechneten Parameter	43

11 Danksagungen und Publikation

Herzlichen Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. med. Samer Ezziddin für die Möglichkeit der Durchführung einer Dissertation in der Abteilung der Nuklearmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes richten. Darüber hinaus möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Fadi Khreish für die Einarbeitung in wissenschaftliche Fragestellungen, die freundliche Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Dissertation sowie seine Geduld bedanken.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen der nuklearmedizinischen Abteilung, insbesondere Frau Dr. rer. nat. Andrea Schaefer-Schuler, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke meinen Eltern Markus und Christine Roth und meinem Freund Pascal Griesbaum für Ihre grenzenlose Unterstützung betreffend diese Arbeit, sowie meines bisherigen beruflichen Werdegangs.

Publikation:

Teile dieser Dissertation wurden bei Frontiers in Medicine, section Nuclear Medicine eingereicht und werden für eine Veröffentlichung überprüft:

Fadi Khreish, MD; Andrea Schaefer-Schuler, PhD; Leonie Roth; Florian Rosar, MD; Hamzeh Aladwan, MD; Amir Sabet, MD; Mathias Schreckenberger, MD; Samer Ezziddin, MD:

Concomitant lithium increases radioiodine uptake and absorbed doses per volume-adjusted administered activity in Graves' disease: Comparison of conventional versus lithium-augmented radioiodine therapy

12 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 23.03.2026

Dekan: Prof. Dr. med. dent. M. Hanning

Berichterstatter: Prof. Dr. S. Ezziddin

Prof. Dr. J. Schattenberg

Prof. Dr. A. Bucker