

Klinik und Poliklinik für Radiologie
Abteilung für Nuklearmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Clausen)
am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
der Universität Hamburg

**ANWENDUNG VON LITHIUM IM RAHMEN EINES
POLYPRAGMATISCHEN THYREOSTATISCHEN KONZEPTEES
IN DER KLINISCHEN ROUTINE BEI PATIENTEN MIT
MANIFESTER HYPERTHYREOSE VOR
RADIOJODTHERAPIE**

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt

von

JANNE HECHT

aus Hamburg

Hamburg, 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss 3. Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Ziel und Aufgabenstellung.....	1
1.2 Physiologie der Schilddrüse.....	1
1.3 Hyperthyreose	2
2 Material und Methoden	5
2.1 Patientenkollektiv	5
2.2 Klinische Daten.....	5
2.3 Laborchemische Daten	6
2.4 Datenerhebung und statistische Auswertung.....	7
3 Ergebnisse	8
3.1 Lithiumspiegel über den Zeitraum der Therapie	8
3.2 Effektive intrathyreoidale Halbwertszeit von ¹³¹ I.....	9
3.3 Korrelation der intrathyreoidale Halbwertszeit von ¹³¹ I zur Plasmalithiumkonzentration	9
3.4 fT ₄ im Verlauf der Therapie.....	9
3.5 fT ₃ im Verlauf der Therapie.....	11
4 Diskussion	13
4.1 Hyperthyreose	13
4.2 Thyreostatische Therapie der Hyperthyreose	13
4.3 Lithium.....	14
4.3.1 Erstbeschreibung.....	14
4.3.2 Wirkungsweise und Wirksamkeit.....	14
4.3.3 Indikation für Lithium im Rahmen eines polypragmatischen Ansatzes	17

4.3.4 Zu erwartende Nebenwirkungen.....	19
4.4 Schlußfolgerungen.....	20
5 Zusammenfassung	21
6 Literaturverzeichnis	23
Danksagung	26
Lebenslauf.....	27
Erklärung	28

1 Einleitung

1.1 Ziel und Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob, auf der Basis der verfügbaren Literatur, ein Einsatz von Lithium als „off-label use“ im Rahmen eines polypragmatischen thyreostatischen Konzeptes in der klinischen Routine bei Patienten mit manifester Hyperthyreose gerechtfertigt ist. Hierbei handelt es sich vor allem um Patienten, bei denen auf Grund einer bestehenden Komorbidität eine ambulante thyreostatische Einstellung vor Radiojodtherapie nicht vertreten werden kann.

1.2 Physiologie der Schilddrüse

Die Aufgabe der Schilddrüse ist es, die beiden für die Entwicklung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, sowie für die Regulierung des Energieumsatzes wichtigen Hormone Levo-3,5,3',5'-Tetraiodthyronin (Thyroxin = T_4) und Levo-3,5,3'-Triiodthyronin (T_3) bereitzustellen. Sie sind sowohl am Kohlenhydrat-, Fett-, Eiweiß- und Knochenstoffwechsel als auch an der Reifung des Gehirns beteiligt.

Der Hauptbestandteil, in Bezug auf das Gewicht der Hormone, ist das Spurenelement Jod. Das aus der Nahrung stammende Jodid (täglicher Bedarf nach WHO: 150-250 μg) wird aktiv über den Natrium/Jodid-Symporter an der basalen Zellmembran des Thyreozyten aufgenommen (=Jodination). Der Natrium/Jodid-Symporter selbst wird wiederum durch das Thyreoidea stimulierende Hormon (TSH) reguliert. Im Thyreozyten wird Jodid zu Jod oxidiert, an eine Jodtransferase gebunden und in den Follikelraum transportiert. Dort wird Jod von der Schilddrüsenperoxidase als Di- und Monojodtyrosin am Thyreoglobulin gebunden. Dabei entstehen die Hormonvorläufer 3-Monojodtyrosin (MIT) und 3,5-Dijodtyrosin (DIT). Durch eine Kopplungsreaktion aus zwei DIT-Molekülen entsteht das Schilddrüsenhormon T_4 , durch die Koppelung von MIT mit DIT entsteht T_3 . In dieser Form kann die Schilddrüse als einziges endokrines Organ Hormone speichern. Im Körper entsteht T_3 zum größeren Teil durch eine extrathyreoidale Dejodierung durch die 5'-Dejodase von T_4 zu T_3 . Zu etwa gleichen Mengen wird das biologisch inaktive reverse- T_3 gebildet. Auch die Ausschüttung von T_4 und T_3 wird vom TSH stimuliert. Das Thyreoglobulin wird durch Proteasen hydrolysiert, dabei werden T_4 und T_3 freigesetzt. Sie werden ins Blut abgegeben (Silbernagel and Despopoulos 1991; Pfannenstiel 1997).

1.3 Hyperthyreose

Insgesamt können mehr als 60 verschiedene Formen von Schilddrüsenkrankheiten voneinander abgegrenzt werden. So gibt es zahlreiche Formen und Stadien der Hypothyreose, Hyperthyreose, blassen Struma, Schilddrüsenentzündungen und Schilddrüsenmalignome. Die folgende Darstellung fokussiert auf die Genese, Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.

Unter dem Sammelbegriff Hyperthyreose werden im allgemeinen endokrine Krankheitsbilder zusammengefasst, bei denen in der Körperperipherie ein Überschuss an den Schilddrüsenhormonen Thyroxin, Trijodthyronin oder an beiden besteht (Labhart 1979). Je nach erkranktem Anteil der Schilddrüsen/Hypophysen/Hypothalamus-Achse kann man die primäre von der sekundären und der tertiären Hyperthyreose unterscheiden. Bei der primären Hyperthyreose ist die Schilddrüse selbst erkrankt und sezerniert zu viele Hormone. Im Blut sind zu hohe T_3 und/oder T_4 und – aufgrund der intakten negativen Rückkopplung – supprimierte TSH Werte nachzuweisen (Rick 1990). Die häufigsten Ursachen für einen primären Hyperthyreodismus sind die Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow und die uni- bzw. multifokalen Autonomien (Lazarus 1997). Bei der sekundären und tertiären Form der Hyperthyreose sind die jeweils höheren Regelzentren der Schilddrüsen/Hypophysen/Hypothalamus-Achse erkrankt. Eine erhöhte Konzentration von Schilddrüsenhormonen ist dann die Folge einer zu hohen TSH bzw. TRH-Sekretion.

Symptome, die auf eine Hyperthyreose hinweisen können, sind vielfältig (Lazarus 1997; Pfannenstiel 1997):

- ◆ Psychische Veränderungen: die erhöhte Stoffwechselaktivität kann zu vermehrter Nervosität, Reizbarkeit und emotionaler Labilität führen.
- ◆ Tachykardien: Patienten mit einer manifesten Hyperthyreose haben nicht selten Herzfrequenzen über 100 Schläge pro Minute und eine erhöhte Blutdruckamplitude. Bei älteren Menschen kann eine relative Herzinsuffizienz im Vordergrund stehen.
- ◆ Die Magen-Darm-Passage ist beschleunigt, dieses kann zu Beginn zu Gewichtsverlust führen. Aufgrund eines vermehrten Appetits kann es aber auch zu einer Gewichtszunahme kommen.
- ◆ Hyperhidrosis
- ◆ Tremor: ein oft feinschlägiger Tremor kann bei den Patienten festgestellt werden.

Ziel der Behandlung ist die Verminderung der unregelmäßig und vermehrten Produktion von Schilddrüsenhormonen. Dies kann heutzutage durch drei spezifische Methoden erreicht werden: medikamentöse, thyreostatische Therapie, Radiojodbehandlung und die Thyreoidektomie (Gerdes, Littmann et al. 1973).

Die operative Behandlung der Hyperthyreose wurde bereits 1909 von Kocher eingeführt, der dafür im selben Jahr den Nobelpreis verliehen bekam. Durch die Vorbehandlung der Patienten mit einer thyreostatischen Therapie wurde die Mortalität stark reduziert und die Operation wurde die Therapie der Wahl (Gerdes, Littmann et al. 1973; Cooper 1991). Mit der Einführung der erfolgreichen thyreostatischen Behandlung und dann später der Radiojodtherapie wurde die Operation mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt und findet ihre Indikation heute vorwiegend bei Patienten mit großen Strumen über 60 ml, die zu Kompressionen oder anderen Komplikationen in der Halsregion führen, oder bei Malignitätsverdacht (Pfannenstiel 1997; Gittoes and Franklyn 1998).

Die Radiojodtherapie wurde Mitte der vierziger Jahre eingeführt und ist seitdem in den USA die am meisten angewandte Therapieform. Dem Patienten wird eine Kapsel mit $^{131}\text{I-NaI}$ oral verabreicht. ^{131}I ist mit seinem Neutronenüberschuss im Kern jedoch instabil und zerfällt spontan zu ^{131}Xe . Die dabei emittierte β^- -Strahlung hat eine Reichweite von 1 bis 2 mm und erreicht somit sowohl die Zellen, die das Jod direkt aufgenommen haben als auch die Thyreozyten in der direkten Umgebung. Die Radiojodtherapie hat bei einigen Formen der Schilddrüsenüberfunktion (z.B. beim M. Basedow) eine bessere Erfolgsrate, wenn der Patient vorher mit thyreostatischen Medikamenten euthyreot eingestellt wurde.

Als Thyreostatika finden heute Medikamente vom Thionamid-Typ (Thiamazol, Carbimazol sowie Propylthiouracil) Verwendung. Diese Substanzen konkurrieren mit dem intrathyreoidalen Jod um die Schilddrüsenperoxidase. Aufgrund einer Hemmung des Enzyms wird die Schilddrüsenhormonsynthese verlangsamt (siehe Abb. 1). Da die Schilddrüse bereits synthetisierte Hormone im Thyreoglobulin in den Schilddrüsenfollikeln speichert, Thyreostatika jedoch nur die Synthese hemmen, kann eine volle Wirkung erst nach einigen Wochen eintreten. Bei Patienten mit einer manifesten Hyperthyreose, die für eine Radiojodtherapie stationär aufgenommen werden, wird jedoch eine baldige (periphere) Euthyreose angestrebt, damit man die Therapie beginnen kann. Daher bietet sich ein polypragmatischer Ansatz an. Zusätzlich zu einem Thyreostatikum werden Lithium, Propranolol und Perchlorat gegeben. Propranolol vermindert die periphere Konversion von fT_4 zu fT_3 . Perchlorat hemmt kompetitiv die Jodaufnahme in die Schilddrüse.

Eine weitere Möglichkeit der thyreostatischen Behandlung ergibt sich aus dem Einsatz des Alkalimetalls Lithium. Seit 1949 ist nach der Erstbeschreibung von John F. J. Cade, einem australischen Psychiater, bekannt, dass Lithium einen guten therapeutischen Effekt in der manischen Phase endogener Psychosen hat (Cade 1949). Im Jahre 1968 wiesen erstmals Jensen und Mitarbeiter auf ein gehäuftes Auftreten weicher diffuser Schilddrüsenvergrößerungen während einer Lithiumtherapie bei psychisch Kranken hin (Jensen, Amdisen et al. 1968). Die Beobachtungen wurden von Fieve und Platman im gleichen Jahr bestätigt (Fieve and Platman 1968). Seitdem haben zahlreiche Arbeitsgruppen die Wirkungsweise von Lithium untersucht. Sedvall und Mitarbeiter konnten 1971 unter Lithium eine Verlängerung der thyreoidalen ^{131}I -Halbwertszeit feststellen und folgerten daraus, dass Lithium die Jodabgabe aus der Schilddrüse blockiert (Ljunggren, Sedvall et al. 1971). Darüber hinaus wird auch die proteolytische Freisetzung der Schilddrüsenhormone aus dem Thyreoglobulin von Lithium gehemmt, so dass die Wirkung unabhängig von den schon synthetisierten und gespeicherten Schilddrüsenhormonen ist. Außerdem wird eine Wirkung des Lithiums auf die periphere Konversion von T_4 zu T_3 vermutet (Spaulding, Burrow et al. 1977).

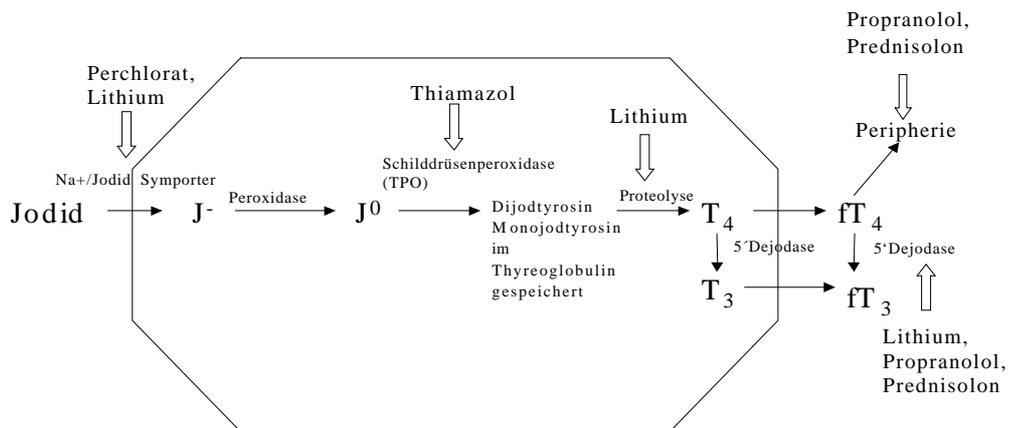


Abb. 1: Schematische Übersicht über die Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone. Therapeutisch nutzbare blockierende Wirkungen sind durch graue Pfeile angedeutet. Das aus der Nahrung stammende Jodid wird aktiv über den Na/Jodid-Symporter (NIS) in die Schilddrüsenzelle aufgenommen. Hier wird das Jodid zu Jod oxidiert und durch die Schilddrüsenperoxidase als Di- (DIT) und Monojodtyrosin (MIT) im humanen Thyreoglobulin (hTG) gespeichert. Je nach Stoffwechsellage wird, vom TSH gesteuert, T_4 proteolytisch freigesetzt und aus der Zelle sezerniert.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von 63 Patienten (14 Männer und 49 Frauen im Alter zwischen 33 und 92 Jahren) der Radiologischen Universitätsklinik und des Strahleninstituts, Abteilung für Nuklearmedizin, am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ausgewertet, die zwischen Mai 2000 und Mai 2001 einmal oder mehrfach aufgrund einer Hyperthyreose mit Radiojod therapiert wurden. Die Altersverteilung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 2 dargestellt.

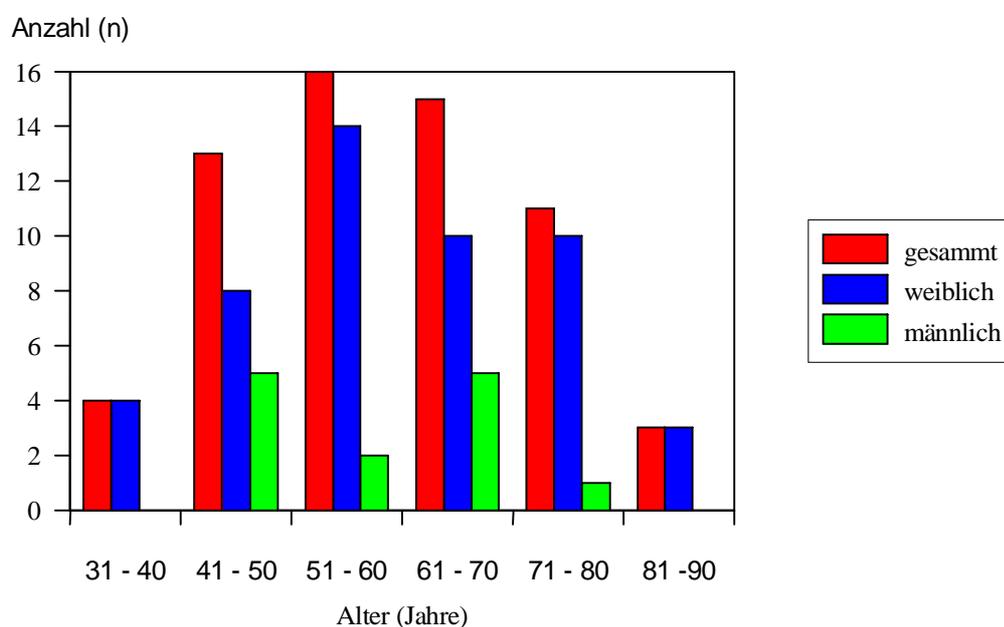


Abb. 2: Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs.

2.2 Klinische Daten

Um zu einer klinischen Diagnose zu gelangen, wurde bei jedem Patient eine ausführliche Anamnese, eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung und eine Schilddrüsenzintigraphie mit 100 MBq Tc-99m-Pertheneat durchgeführt. Sonographisch wurde das Schilddrüsenvolumen festgestellt und die Echogenität, die Lage und das Volumen von Knoten dokumentiert. Für Männer wurde ein Schilddrüsenvolumen von bis zu 25 ml bei Frauen bis zu 18 ml angenommen. Mit der Schilddrüsenzintigraphie wurden die in der Sonographie festgestellten Knoten funktionell uni- und multifokalen Schilddrüsenautonomien

bzw. heißen und kalten Knoten zugeordnet. Ein M. Basedow wurde bei einer diffusen Mehranreicherung im Szintigramm (bei negativem TRAK-Wert, siehe unten) angenommen.

2.3 Laborchemische Daten

Laborchemisch wurde bei allen Patienten die Lithiumplasmakonzentration mit einem Na/K/Li Analyzer (Bayer, Sudbury, England) festgestellt. TSH, fT₃ und fT₄ wurden nach der Elektrochemielumineszenzmethode mit einem Elecsys 2021 (Roche, Basel, Schweiz) bestimmt. Außerdem wurde zur Differenzierung des M. Basedows der TSH-Rezeptor-Antikörper der 2. Generation (TRAK) bestimmt. Die Richtwerte des Zentrallabors sind im Detail in Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1: Referenzbereiche der Schilddrüsenfunktionsparameter.

TSH (mU/l)	fT ₄ (pmol/l)	fT ₃ (pmol/l)	TRAK(U/l)
0,27 – 4,2	13 – 23	2,8 – 7,1	< 0,9

Mit dem Ziel der Behandlung ihrer Hyperthyreose wurden alle Patienten abhängig von ihren fT₃- und fT₄-Werten einem so genannten Standard- bzw. Hochdosis-Medikamentenschema (Tabelle 2 und 3) zugeordnet. 44 Patienten mit Werten unter dem 1,5-fachen der oberen Richtwerte für fT₄ und fT₃ wurden nach dem Standardschema behandelt, die entsprechende Medikation ist in Tabelle 2 im Detail aufgeführt. Bei 18 Patienten wurden Werte über dem 1,5-fachen der oberen Richtwerte für fT₄ oder fT₃ festgestellt, sie wurden nach dem Hochdosischema behandelt, die entsprechende Medikation ist in Tabelle 3 im Detail aufgeführt.

Anhand der laborchemischen, szintigraphischen, sonographischen und klinischen Daten konnten bei 30 Patienten ein M. Basedow, bei 23 Patienten eine multifokale und bei 9 Patienten eine unifokale Schilddrüsenautonomie festgestellt werden. Alle Patienten waren mit einem supprimierten TSH (<0,02 mU/l) und erhöhten fT₄-Werten zur Zeit der Aufnahme manifest hyperthyreot.

Tab. 2: Standardschema der medikamentösen Hyperthyreosetherapie vor und nach Radiojodtherapie (RJT).

Wirkstoff	=2 Tage nach RJT	>3. Tag nach RJT	bei Entlassung
Perchlorat 300 mg	—	3 mal 1	
Favistan 20 mg	—	1 mal 1	1 mal 1
Carbimazol 5 mg	1 mal 1	—	—
Lithium 450 mg	3 mal 0,5	3 mal 0,5	—
Prednisolon 50 mg	1 mal 1	1 mal 1	—
Propranolol 40 mg	3 mal 1	3 mal 1	—

Tab. 3: Hochdosisschema der medikamentösen Hyperthyreosetherapie vor und nach Radiojodtherapie (RJT).

Wirkstoff	=2 Tage nach RJT	>3. Tag nach RJT	bei Entlassung
Perchlorat 300 mg	3 mal 1	3 mal 1	3 mal 1
Favistan 20 mg	2 mal 1	—	2 mal 1
Carbimazol 5 mg	—	1 mal 1	—
Lithium 450 mg	3 mal 0,5	3 mal 0,5	3 mal 0,5
Prednisolon 50 mg	3 mal 0,5	3 mal 0,5	3 mal 0,5
Propranolol 40 mg	3 mal 1	3 mal 1	3 mal 1
Prothipendyl 20 mg	3 mal 1	3 mal 1	3 mal 1

2.4 Datenerhebung und statistische Auswertung

Alle drei Tage wurde bei den Patienten während des klinischen Aufenthalts der fT_3 , fT_4 und der Serum-Lithiumspiegel bestimmt. Als statistisches Maß wurde der Mittelwert aus den gewonnenen Werten und den relativen Werten in Bezug auf den Anfangswert ermittelt. Als Streuungsmaß wurde die Standardabweichung errechnet. Die Signifikanz von Laborwertänderungen wurde mit dem t-Test für gepaarte, verbundene Stichproben berechnet. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,05$ zugelassen. Als Maß für die Korrelation der Messwerte, wurde r^2 errechnet. Von jedem Patienten wurde 24 und 48 Stunden nach ^{131}I -Gabe mit einem üblichen Sondenmessplatz der ^{131}I -Uptake in der Schilddrüse bestimmt. Daraus konnte dann die effektive intrathyreoidale Halbwertszeit von ^{131}I errechnet werden. In den Ergebnissen ist der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Lithiumspiegel über den Zeitraum der Therapie

Der über alle Patienten und alle Blutabnahmen gemittelte Serumspiegel von Lithium betrug $0,38 \pm 0,15$ mmol/l. Der minimale und der maximale Serumspiegel betragen dabei 0,13 mmol/l beziehungsweise 0,99 mmol/l. Dies ist in Abbildung 3 dargestellt.

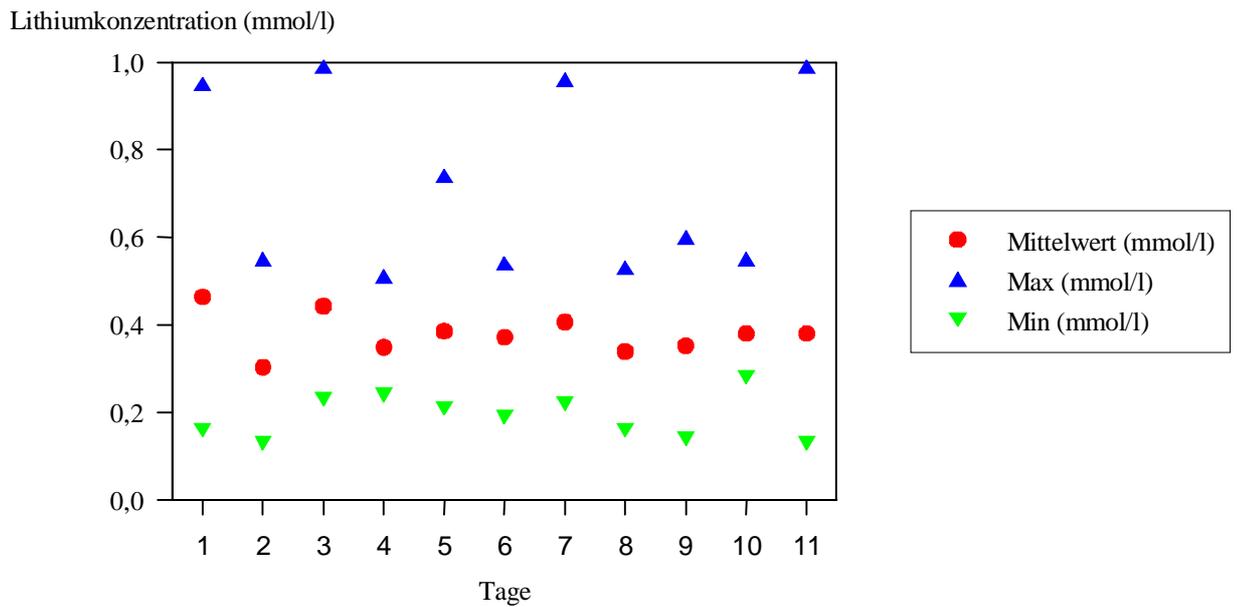


Abb. 3: Lithiumkonzentration im Serum im Verlauf der Therapie. Angegeben sind der Mittelwert sowie Maximum und Minimum in mmol/l.

3.2 Effektive intrathyreoidale Halbwertzeit von ^{131}I

Die effektive intrathyreoidale Halbwertzeit von ^{131}I betrug unter der Therapie mit Lithium im Mittel $4,5 \pm 2$ Tage.

3.3 Korrelation der intrathyreoidalen Halbwertzeit von ^{131}I zur Plasmalithiumkonzentration

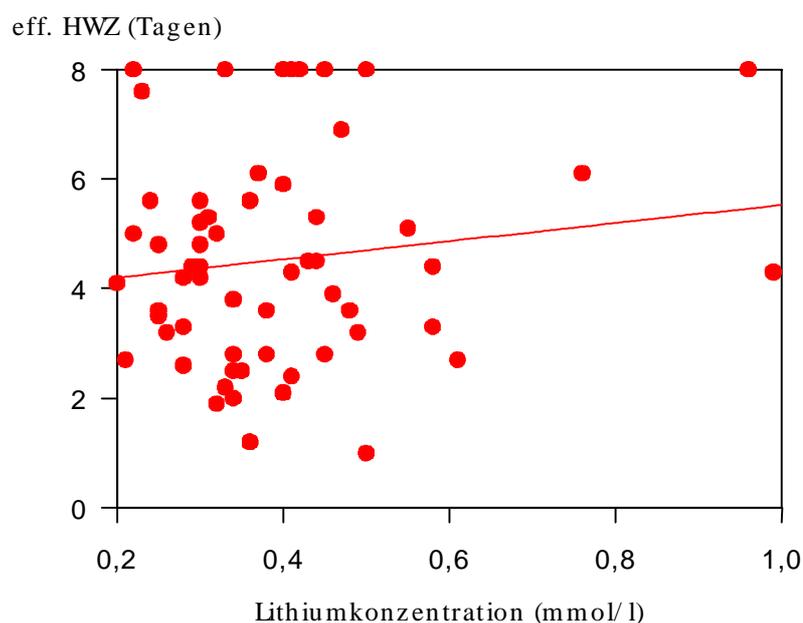


Abb. 4: Korrelation der Plasmaspiegel von Lithium in mmol/l mit der effektiven Halbwertzeit des ^{131}I in Tagen im individuellen Patienten. Die Gleichung der Regressionsgeraden ergab sich zu $y = 1,6562x + 3,8663$ ($r^2=0,017$).

3.4 fT_4 im Verlauf der Therapie

Der mittlere Anfangswert des fT_4 betrug $27,6 \pm 15,1$ pmol/l. Nach zehn Tagen konnte ein mittlerer Wert von $31,5 \pm 12,8$ pmol/l mit einem Maximum von 50,4 pmol/l und einem Minimum von 17,0 pmol/l festgestellt werden. Dies entspricht rein rechnerisch einem relativen Anstieg von 14%; dies war jedoch statistisch mit einem $p=0,4$ nicht signifikant. Die absoluten Werte können Tabelle 4 entnommen werden, die relativen sind in der Abbildung 5 dargestellt.

Tab. 4: Verlauf der fT_4 -Werte in den ersten 10 Tagen nach Therapiebeginn mit Thyreostatika. Angegeben sind der Mittelwert, eine Standardabweichung ($x \pm s$), Maximum und Minimum in pmol/l.

Tage	Werte für fT_4 (pmol/l)		
	$X \pm SD$	Minimum	Maximum
0	27,6±15,1	4,6	90,4
1	29,5±14,1	11,8	88,3
2	30,5±13,1	14,9	61,1
3	31,3±15,9	12,8	85,6
4	35,0±9,3	27,1	50,3
5	29,7±12,6	12,0	69,1
6	30,7±6,4	24,3	37,0
7	39,5±21,6	18,6	94,9
8	30,5±11,6	13,6	53,0
9	28,0±11,1	13,5	47,8
10	31,5±12,8	17,0	50,4

rel. fT_4 -Werte im Serum (%)

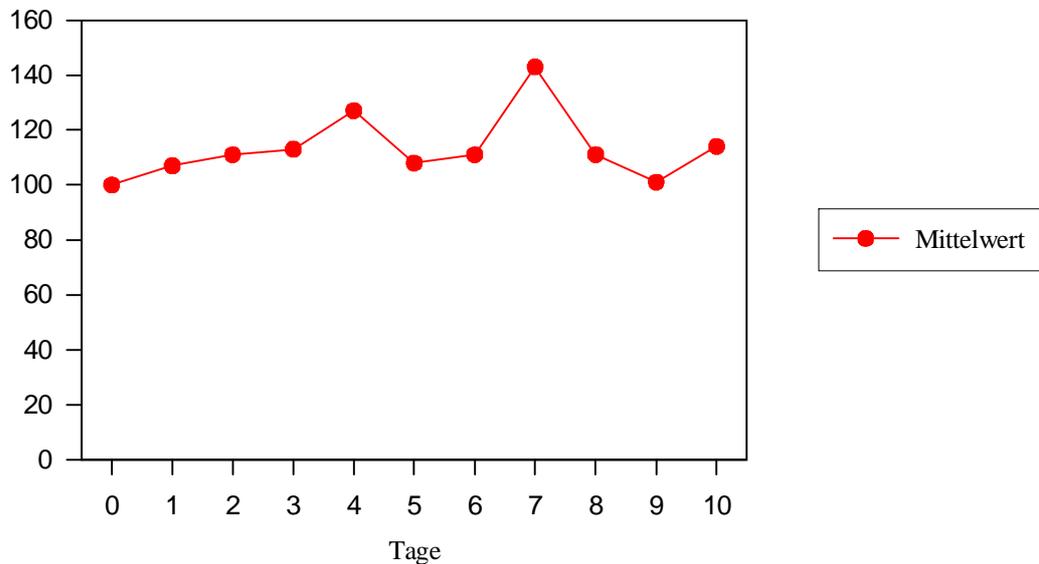


Abb. 5: Verlauf der relativen fT_4 -Werte in den ersten 10 Tagen nach Therapiebeginn mit Thyreostatika. Angegeben sind der Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert.

3.5 fT₃ im Verlauf der Therapie

Es wurde der Mittelwert eines jeden Tages von allen Patienten (n=63) ermittelt. Der Anfangswert betrug im Mittel 11,4±6,9 pmol/l. Nach zehn Tagen konnte ein mittlerer fT₃-Wert von 5,8±1,9 pmol/l mit einem Maximum von 9,6 pmol/l und einem Minimum von 3,7 pmol/l gemessen werden. Dies entspricht einem relativen Abfall von 51%. Nach zehn Tagen konnten bei 53 Patienten (85%) ein fT₃-Wert im Normbereich (2,8–7,1 pmol/l) festgestellt werden. Drei von den nach zehn Tagen noch hyperthyreoten Patienten hatten mit über 20 pmol/l sehr hohe Ausgangswerte. Fünf Patienten hatten nach zehn Tagen fT₃-Werte über 7,1 pmol/l aber unter 8,0 pmol/l. Der Abfall war mit p<0,001 signifikant. Die absoluten Werte können Tabelle 5 entnommen werden, die relativen sind in Abbildung 6 dargestellt.

Tab. 5: Verlauf der fT₃-Werte in den ersten 10 Tagen nach Therapiebeginn mit Thyreostatika. Angegeben sind der Mittelwert, eine Standardabweichung (x±s), Maximum und Minimum in pmol/l.

Tage	Werte für fT ₃ (pmol/l)		
	x±SD	Minimum	Maximum
0	11,4±6,9	4,2	41,0
1	10,8±5	5,3	23,6
2	8,8±4,0	4,1	18,0
3	7,3±2,7	3,8	14,6
4	7,6±6,2	3,9	18,3
5	6,3±2,6	3,4	16,7
6	8,0±2,8	3,7	11,5
7	6,6±3,1	2,8	14,0
8	6,5±3,0	3,1	12,6
9	5,6±1,5	4,0	7,9
10	5,8±1,9	3,7	9,6

rel. fT₃-Werte im Serum (%)

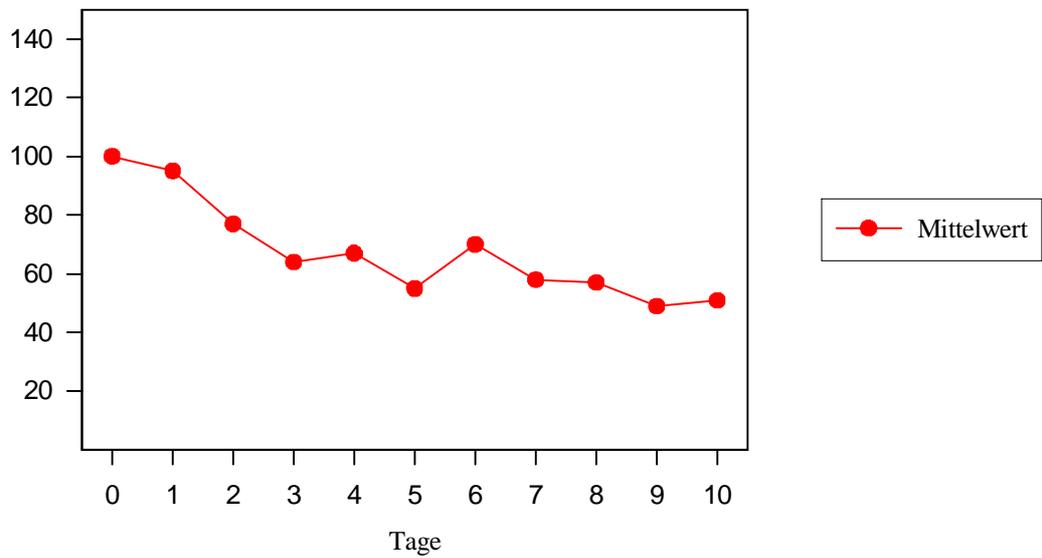


Abb. 6: Verlauf der relativen fT₃-Werte in den ersten 10 Tagen nach Therapiebeginn mit Thyreostatika. Angegeben sind der Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert.

4 Diskussion

4.1 Hyperthyreose

Die Hyperthyreose ist bis heute eine häufige Erkrankung des Erwachsenenalters. Die Patienten leiden unter Symptomen, die sowohl das Herz-Kreislauf-System (Tachykardien) als auch die Magen-Darm-Passage (Gewichtsverlust) beeinträchtigen. Darüber hinaus können psychische Veränderungen auftreten. Schwere Verlaufsformen, die zu einer thyreotoxischen Krise führen, haben mit 20-30% immer noch eine relativ hohe Letalitätsrate (Pfannenstiel 1997). Seit Anfang des 19. Jahrhunderts ist durch die Thyreoidektomie die Therapie der manifesten Schilddrüsenüberfunktion und der thyreotoxischen Krise möglich. Durch die Einführung weniger invasiver Therapieansätze, wie die Thyreostatikatherapie und die Radiojodtherapie in den vierziger Jahren, ist die Operation nicht mehr die einzige Möglichkeit der Behandlung. Sie findet heute ihre Indikation vorwiegend bei Patienten mit sehr großen Strumen und bei Verdacht auf Malignität.

4.2 Thyreostatische Therapie der Hyperthyreose

Als Thyreostatika werden vorwiegend Medikamente vom Thionamid-Typ (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil) verwendet. Ihre Wirkung basiert auf einer kompetitiven Hemmung der Schilddrüsenperoxidase, einem Enzym der Schilddrüsenhormonsynthese. Da die Schilddrüse die Fähigkeit besitzt Hormone zu speichern, ist die Zeit bis zum Wirkungseintritt bei der Behandlung mit Thyreostatika sehr lang. Dies basiert darauf, dass nur die Synthese, nicht aber die Freisetzung der Hormone gehemmt wird. Turner et al. (Turner, Brownlie et al. 1976) behandelten Patienten mit Carbimazol und konnten nach zwei Wochen einen T_3 -Abfall von nur 36% und einen T_4 -Abfall von 18% zeigen. In anderen Studien konnte erst nach vier Wochen eine Reduktion des T_3 um die Hälfte festgestellt werden (Balazs, Leovey et al. 1984; Mercado, Mendoza-Zubieta et al. 1996). Eine euthyreote Stoffwechsellage konnte bei Patienten, die mit Medikamenten vom Thionamid-Typ behandelt wurden, erst nach 6 bis 10 Wochen erreicht werden (Bing and Rosenthal 1982; Okamura, Ikenoue et al. 1987; Ford, Feek et al. 1991; Benker, Reinwein et al. 1998).

4.3 Lithium

4.3.1 Erstbeschreibung

Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1949 von John F. J. Cade findet Lithium Anwendung in der Psychiatrie (Cade 1949). Vor allem bei der akuten Manie und zur Prophylaxe bei manisch depressiven Patienten wird Lithium therapeutisch eingesetzt. Während der Therapie konnte in verschiedenen Kliniken eine Schilddrüsenvergrößerung bei behandelten Patienten festgestellt werden. 1969 wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen den gehäuft auftretenden Strumen und der Therapie mit Lithium gezeigt (Fieve and Platman 1968; Jensen, Amdisen et al. 1968). Vier Jahre später wurde dann versucht, diese als Begleiterscheinung beobachtete Wirkung von Lithium bei Patienten in einer thyreotoxischen Krise therapeutisch einzusetzen. Der Verdacht, dass Lithium in der Schilddrüse hemmend wirksam ist, konnte schon damals bestätigt werden (Temple, Berman et al. 1972).

4.3.2 Wirkungsweise und Wirksamkeit

Hormone können auf verschiedene Art regulierend wirken. So können lipophile Substanzen die Zellmembran passieren und somit auf DNA-Ebene hemmend oder stimulierend wirken. Hydrophile Stoffe verwenden einen second messenger, über den sie der Außenseite auf die Innenseite der Zelle wirken können. Auch das TSH wirkt über den second messenger 3',5'-cyclo-Adenosinmonophosphat (cAMP) im Thyreozyten (Kendall-Taylor 1972). TSH bindet an einen membranständigen Rezeptor und aktiviert unter Vermittlung von G-Proteinen eine Adenylatcyclase. Aus ATP bildet dieses Enzym cyclisches AMP. Diese cAMP wirkt in der Zelle an drei unterschiedlichen Stellen stimulierend auf die Produktion bzw. Freisetzung der Schilddrüsenhormone T₃ und T₄. Es fördert die Jodaufnahme in die Zelle, die Thyreoglobulinsynthese und die Freisetzung der synthetisierten Hormone aus der Schilddrüsenzelle. Es konnte beobachtet werden, dass Lithium, ein monovalentes Kation ähnlich dem Natrium und Kalium, alle Vorgänge, an denen das TSH stimuliert, hemmend beeinflusst (Wolff, Berens et al. 1970). Aufgrund dieser Beobachtung wurde postuliert, dass auch Lithium an der Zellmembran des Thyreozyten über einen second messenger wirkt. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Lithium die Adenylatcyclase hemmt und damit den intrazellulären cAMP Spiegel verringert (Wolff, Berens et al. 1970). Somit wirkt Lithium auf genau die Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese reduzierend, die TSH stimuliert. Es beeinflusst also die Jodaufnahme in die Zelle, die Thyreoglobulinsynthese und die Freisetzung der syntheti-

sierten Hormone aus der Schilddrüsenzelle. Zusätzlich wird eine Wirkung des Lithiums auf die periphere Konversion von T_4 zu T_3 vermutet (siehe Abb. 1). Aufgrund der vielfachen Ansatzpunkte des Lithiums und insbesondere durch die Hemmung der Freisetzung bereits synthetisierter und im Follikel gespeicherter Hormone kann angenommen werden, dass sich bei einer kombinierten Therapie mit einem Thyreostatikum vom Thionamid-Typ und Lithium ein schnellerer Wirkungseintritt als bei einer alleinigen Thyreostatikatherapie zeigt.

In dieser Studie wurden manifest hyperthyreote Patienten mit Lithium und Carbimazol im Rahmen eines polypragmatischen thyreostatischen Konzeptes behandelt. Nach 10 Tagen konnte ein fT_3 -Abfall von 51% gezeigt werden. Im Gegensatz hierzu stieg der fT_4 -Wert um 14% an. Dieses kann jedoch zwanglos mit einer Freisetzungshyperthyreose während einer Radiojodtherapie erklärt werden. Die Behandlung hat eine Zerstörung der Thyreozyten zur Folge, dadurch werden vermehrt Hormone aus der Schilddrüse freigesetzt. Außerdem kann vermutet werden, dass ein erheblich steilerer Verlauf des fT_3 -Abfalls als der des fT_4 auf die periphere Wirkung des Lithiums zurückzuführen ist. Auch Heberling et al. (Heberling, Heilman et al. 1981) konnten 1981 das gleiche Phänomen zeigen und postulierten, dass Lithium außer der Hormonfreisetzung auch die periphere Konversion von fT_4 zu fT_3 hemmt. Nach der Lithiumtherapie konnte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein langsamerer Abfall von ^{131}I -markierten fT_4 gezeigt werden (Spaulding, Burrow et al. 1977), auch dies spricht für eine periphere Konversionshemmung. Da der Umbau von fT_4 zu fT_3 gehemmt ist, finden sich höhere fT_4 Werte im Blut.

Turner et al. (Turner, Brownlie et al. 1976) konnten in einer Studie an 23 Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus 40 mg Carbimazol und 750 mg Lithium behandelt wurden, zeigen, dass der (gesamt) T_3 -Abfall schon nach 2 Wochen 57% beträgt. Eine Kontrollgruppe mit einer Carbimazol Monotherapie zeigte einen Abfall des (gesamt) T_3 um nur 36%. Auch Balazs et al. (Balazs, Leovey et al. 1984) und Hedley et al. (Hedley, Turner et al. 1978) konnten in diesem Zeitraum eine ähnliche Reduktion (50% bzw. 69,4%) des Hormonspiegels nachweisen. Der (gesamt) T_4 -Wert fiel in diesen Studien im Verlauf um 49% bzw. 47,3%. Eine Kontrollgruppe von 122 Pat. mit Hyperthyreose wurden mit Thiamazol in Dosierungen von 60 bis 80mg behandelt hier konnte eine Reduktion des (gesamt) T_3 Spiegels um 50% erst nach 4 Wochen gezeigt werden. (Balazs, Leovey et al 1984)

Es konnte also sowohl in der Literatur als auch in dieser Arbeit gezeigt werden, dass mit einer Kombinationstherapie aus einem Thyreostatikum und Lithium eine erheblich schnellere Senkung des fT_3 -Wertes erreicht werden kann, als bei einer Monotherapie mit

Thyreostatika. Bei alleiniger Gabe von Lithium konnte kein Vorteil zu einer konservativen Thyreostatikatherapie festgestellt werden (Turner, Brownlie et al. 1976; Glaser and Volkmar 1982). Allerdings kann bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf Carbimazol oder Thiamazol auf Lithium ausgewichen werden.

Ferner ermöglicht Lithium aufgrund der verlangsamten Freisetzung des radioaktiven Jods aus der Schilddrüse eine Verlängerung der effektiven Halbwertszeit des ^{131}I und lässt somit eine geringere Dosierung und gleichzeitig einen besseren Therapieerfolg zu. (Turner, Brownlie et al. 1976; Spaulding, Burrow et al. 1977; Bogazzi, Bartalena et al. 1999). Die effektive Halbwertszeit ist dabei definiert als die Zeit, nach deren Ablauf noch 50% des applizierten Jods in der Schilddrüse nachweisbar ist. Die in der Literatur angegebene effektive Halbwertszeit von ^{131}I liegt bei 3,7-5,4 Tagen (Turner, Brownlie et al. 1976; Scholz and Schwabe). Die effektive Halbwertszeit (T_{eff}) betrug in der vorliegenden Studie im Mittel $4,5 \pm 2,0$ Tage. Sie liegt also trotz des Lithiums nicht über dem normalen Mittelwert. Turner et al. untersuchten die Halbwertszeit bei Patienten, die vorher mit Lithium therapiert wurden. Dabei konnte eine Verlängerung der Halbwertszeit auf 6 Tage nachgewiesen werden (Turner, Brownlie et al. 1976). . Moka et al. konnten bei Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellaage, die mit einer thyreostatischen Therapie (Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil) behandelt wurden eine verkürzte effektive Halbwertszeit von ^{131}I bei unifokalen Autonomien auf $2,6 \pm 0,4$ Tage, bei multifokalen Autonomien auf $3,2 \pm 0,03$ Tage und bei M. Basedow auf $3,4 \pm 0,2$ Tage feststellen. Alle Patienten, die in die vorliegende Studie einbezogen wurden, waren am Anfang der Therapie hyperthyreot, so dass auch bei ihnen eine Verkürzung der Halbwertszeit erwartet werden musste (Moka, Voth et al. 1997). Zusätzlich muss angenommen werden, dass die Prämedikation mit Thyreostatika die Halbwertszeit verkürzt (Berg, Michanek et al. 1996). Da, wie in dieser Studie gemessen, eine effektive Halbwertszeit von $4,5 \pm 2,0$ Tagen aber in der Norm liegt, kann davon ausgegangen werden, dass Lithium, wie in der Literatur beschrieben, die Halbwertszeit verlängert. Dementsprechend erhält man aufgrund des Lithiums, trotz einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage und einer thyreostatischen Therapie, eine nicht verkürzte Halbwertszeit und muss infolgedessen auch nicht mit einem schlechteren Langzeiterfolg der Radiojodtherapie rechnen. In dieser Arbeit konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass das Ausmaß der Verlängerung der effektiven Halbwertszeit im therapeutischen Bereich $0,38 \pm 0,15$ mmol/l unabhängig von der Höhe des Lithiumspiegels ist (Abb. 4).

Prämedikation vor Radiojodtherapie ist in der Literatur umstritten. So konnte eine geringere Erfolgsrate der Radiojodtherapie bei Patienten, die Methimazol während der Therapie bekamen, festgestellt werden (Sabri, Zimny et al. 1999). Auf der anderen Seite füh-

ren sowohl das Absetzen von Thyreostatika, als auch die Radiojodtherapie selbst, zu einem erhöhten Risiko, eine hyperthyreote Stoffwechsellage bis hin zu einer thyreotoxischen Krise zu entwickeln. Bogazzi et al konnten in einer Studie feststellen, dass Patienten bei denen 5 Tage vor Radiojodtherapie Methimazol abgesetzt und statt dessen Lithium gegeben wurde, eine, im Vergleich zu Patienten bei denen nur das Methimazol abgesetzt wurde, signifikant niedrigere Rate an Hyperthyreose nach Radiojodtherapie entwickelten (Bogazzi, Bartalena et al. 2002). Connell konnte zeigen, dass eine geringere Anzahl an Patienten nach Radiojodtherapie in Kombination mit Carbimazol hypothyreot wurden (Connell, Hilditch et al. 1984). Patienten mit manifester Hyperthyreose müssen ohnehin thyreostatisch behandelt werden, da der Effekt der Radiojodtherapie verzögert eintritt.

Zusätzlich ist aus Strahlenschutzgründen in Deutschland die Radiojodtherapie nicht unter ambulanten Bedingungen möglich. Patienten mit einer manifesten Hyperthyreose können aber die Wartezeiten bis zur stationären Behandlung untherapiert nicht tolerieren.

4.3.3 Indikation für Lithium im Rahmen eines polypragmatischen Ansatzes

In den 70er und 80er Jahren sind zahlreiche Studien mit Lithium als Therapie bei Hyperthyreose durchgeführt worden (Turner, Brownlie et al. 1976; Hedley, Turner et al. 1978; Balazs, Leovey et al. 1984), die alle signifikante Ergebnisse für die Senkung der freien Schilddrüsenhormone im Blut zeigen konnten. Auch die hier erarbeiteten Ergebnisse bestätigen ein solches Ergebnis. Der Zentrale Gutachterausschuss der damaligen DDR (ZGA) hat auf seiner 223. ordentlichen Sitzung der Sektion Humanmedizin am 26.6.1980 als Indikation die thyreotoxische Krise, die Operationsvorbereitung und die Verringerung des radioaktiven Jods befürwortet (Glaser and Volkmar 1982). In den letzten zwanzig Jahren ist diese Empfehlung nur sehr wenig aufgegriffen worden. In den USA wurde im Jahr 2002 eine Leitlinie für die Therapie mit Radiojod bei Schilddrüsenerkrankungen verfasst (Meier 2002). Hier wird der Einsatz von Lithium bei Schilddrüsenkarzinomen vor der Gabe von Radiojod empfohlen. Besonders befürwortet wird die Gabe von Lithium bei Patienten mit schnellem intrathyreoidalen Umsatz von radioaktiven Jod, da Lithium die effektive Halbwertszeit von Radiojod verlängert. Bis heute existieren in Deutschland keine Richtlinien zum Einsatz von Lithium. Weder zum Einsatz bei Patienten mit thyreotoxischer Krise, noch als Vorbereitung auf eine Radiojodtherapie bzw. Operation bei manifester Hyperthyreose. Durch den, im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Thyreostatikum vom Thionamid-Typ, sehr viel schnelleren Wir-

kungseintritt der Kombinationstherapie (s.o.) ergeben sich als Indikationen alle Krankheiten, bei denen eine schnelle Euthyreose angestrebt wird. Diese sind die thyreotoxische Krise, eine jodinduzierte Hyperthyreose und die Vorbereitung auf eine Radiojodtherapie oder Operation. Diese werden im Folgenden einzeln diskutiert:

1. Die **Radiojodtherapie** gilt bei uni- und multifokalen Autonomien (Als, Baer et al. 1997) und bei Rezidiven einer Immunhyperthyreose nach thyreostatischer Therapie (Pfannenstiel 1997) seit langem als Mittel der Wahl zur Behandlung der manifesten Hyperthyreose, da sie bei hoher Wirksamkeit geringe Nebenwirkungen und einen geringen Kostenaufwand bedeutet. Der Therapieerfolg einer Radiojodtherapie zeigt bei euthyreoter Stoffwechsellage des Patienten vor der Therapie sehr viel bessere Ergebnisse als bei hyperthyreoten Patienten. Von einigen Autoren (Pfannenstiel 1997) wird eine manifest hyperthyreote Stoffwechsellage sogar als absolute Kontraindikation angesehen. Es ist also eine möglichst schnelle Einstellung des Patienten auf eine euthyreote (oder latent hyperthyreote) Stoffwechsellage anzustreben, um den Klinikaufenthalt so kurz wie möglich gestalten zu können, bevor mit Radiojodtherapie behandelt werden kann. Ähnliches gilt für die Vorbereitung auf eine Operation. Zusätzlich kann, aus oben beschriebenen Gründen, eine Verlängerung der effektiven Halbwertszeit erwartet werden.
2. Trotz Plasmapherese und hochdosierter thyreostatischer Therapie hat sich die hohe Letalität der **thyreotoxischen Krise** in den letzten vierzig Jahren kaum verändert. 1970 wurde eine Letalität von 18% festgestellt (Gerdes, Littmann et al. 1973), und auch heute noch wird eine Letalität von 20–30% beschrieben (Pfannenstiel 1997). Das einzige schnell wirksame Medikament, das wie Lithium auch bei noch vorhandenem Hormondepot wirkt, ist Jod. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass in einer Kombinationstherapie mit einem Thyreostatikum Jod keinen Vorteil zu Lithium bietet (Boehm, Burman et al. 1980). Der Nachteil der Jodtherapie ist, dass Jod selber, bei schon bestehender Hyperthyreose, wiederum eine Hyperthyreose auslösen kann. Im Gegensatz dazu bringt Lithium den Vorteil, dass im Anschluss an eine Therapie eine Radiojodtherapie oder Radiojoddiagnostik möglich ist, während Jod die intrathyreoidale Aufnahme von ^{131}I erheblich verschlechtert, was eine Radiojodtherapie mit hoher Dosierung zur Folge hat oder sie in den meisten Fällen sogar unmöglich macht.
3. Bei vorbestehender Schilddrüsenkrankheit kann eine Einnahme von höher dosiertem Jod zu einer **jodinduzierten Hyperthyreose** führen. Es wird heute davon ausgegangen, dass etwa 20% der Hyperthyreosen jodinduziert sind (Henzen, Buess et al. 1999). Dabei ist das Vorbestehen einer Schilddrüsenautonomie am

häufigsten, aber auch bei einem behandelten M. Basedow kann es zu einem Rezidiv kommen, und man zählt heute Patienten aus Jodmangelgebieten und ältere Patienten zu der Risikopopulation. Sowohl jodhaltiges Kontrastmittel als auch Medikamente, die Jod enthalten, können die Symptomatik auslösen. Da aufgrund des großen Jodangebotes die Schilddrüse hohe Mengen an Hormonen gespeichert hat, sind Thyreostatika bei dieser Form der Hyperthyreose nur sehr langsam wirksam. Lithium ermöglicht einen sehr viel schnelleren Wirkungseintritt, da es nicht nur die Synthese hemmt, sondern auch die Ausschüttung schon gebildeter Hormone ins Blut.

4.3.4 Zu erwartende Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen werden an der Haut psoriasiforme Ausschläge und eine Exazerbation präexistenter Dermatosen beschrieben. An Muskel und Skelett werden vorwiegend initiale Muskelschwäche beobachtet. Initialtremor und zerebrale Krampfanfälle bei vorgeschädigtem ZNS, gastrointestinale Störungen, Durst, EKG-Veränderungen, Polyurie und Nierenschäden gehören außerdem zu den beschriebenen Nebenwirkungen. In der Psychiatrie wird Lithium seit langem als Medikament bei Patienten mit bipolaren depressiven Erkrankungen mit Wirkspiegeln zur Prophylaxe von 0,8-1,2 mmol/l und zur Therapie akuter Phasen von 1,0-1,4 mmol/l eingesetzt. Gerdes et al. (Gerdes, Littmann et al. 1973) beschrieben 1973 einen Wirkspiegel bei Patienten mit Hyperthyreose von 0,5-1,0 mmol/l und Gläser et al. (Glaser and Volkmar 1982) postulierten, dass Lithium unter 0,6 mmol/l für die Behandlung von Psychosen wirkungslos bleibt.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit einem Serumspiegel von $0,38 \pm 0,15$ mmol/l signifikante Effekte auf die Entwicklung der freien Schilddrüsenhormonwerte zu erwarten sind. Dieser Spiegel konnte mit 675 mg Lithiumsalz pro Tag auf drei Einzeldosen von je 225 mg erreicht werden. In der Roten Liste ist die Gefahr einer Intoxikation ab einem Plasmawert von über 2 mmol/l angegeben. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite zeigen sich jedoch ab Werten über 1 mmol/l eine deutliche Zunahme der Nebenwirkung. In unserem Patientenkollektiv konnten aufgrund der oben angegebenen geringen Serumspiegel keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Da die therapeutische Breite nur sehr gering ist, sind regelmäßige Blutkontrollen nötig. Dies macht eine Langzeittherapie relativ aufwändig. Der Vorteil des Lithiums besteht daher aufgrund des schnellen Wirkungseintritts in seiner effektiven Anwendung vor allem bei Kurzzeittherapien.

4.4 Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen in Übereinstimmung mit der Literatur, dass Lithium als Kombinationstherapie mit einem Thyreostatikum bei Patienten, die an einer Hyperthyreose leiden, im Vergleich zur alleinigen thyreostatischen Therapie diverse Vorteile aufweist. Es bewirkt einen schnelleren Eintritt einer euthyreoten (oder latent hyperthyreoten) Stoffwechsellaage. Dies ist bei Patienten, die mit Radiojod behandelt werden, erstrebenswert, da eine euthyreote (oder latent hyperthyreote) Stoffwechsellaage vor Therapiebeginn ein besseres Ergebnis der Radiojodtherapie zur Folge hat. Daraus ergibt sich eine erheblich verkürzte Wartezeit bis zu dem Beginn einer Radiojodbehandlung. Dies ist vor allem für Patienten von Bedeutung bei denen aufgrund einer bestehenden Komorbidität eine ambulante thyreostatische Einstellung vor Radiojodtherapie nicht vertreten werden kann. Zusätzlich bietet Lithium den Vorteil, dass es die intrathyreoidale effektive Halbwertszeit verlängert. Da diese bei Patienten mit thyreostatisch behandelter Hyperthyreose stark verkürzt sein kann, lässt Lithium somit eine geringere ¹³¹I-Dosierung zu. Dieses erweist sich besonders dann als Vorteil, wenn bei Patienten mit Hyperthyreose ein Absetzen der thyreostatischen Therapie nicht möglich ist. Bei alleiniger Gabe von Lithium konnte kein Vorteil zu einer konservativen Thyreostatikatherapie festgestellt werden (Turner, Brownlie et al. 1976; Glaser and Volkmar, 1982). Aufgrund der geringen therapeutischen Breite zeigt sich bei Plasmalithiumkonzentrationen ab über 1 mmol/l eine deutliche Zunahme der Nebenwirkungen. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnten aufgrund der oben angegebenen geringen Serumspiegel keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Da die therapeutische Breite nur sehr gering ist, sind aber regelmäßige Blutkontrollen unabdingbar. Dieses macht eine Langzeittherapie vergleichsweise aufwändig. Durch den schnellen Wirkungseintritt besteht der besondere Vorteil des Lithiums in seiner effektiven Anwendung, bei Kurzzeittherapien bei Patienten mit Komorbiditäten.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen ob, auf der Basis der verfügbaren Literatur, ein Einsatz von Lithium als „off-label use“ im Rahmen eines polypragmatischen thyreostatischen Konzeptes in der klinischen Routine bei Patienten mit manifester Hyperthyreose gerechtfertigt ist. Hierbei handelt es sich vor allem um Patienten, bei denen auf Grund einer bestehenden Komorbidität eine ambulante thyreostatische Einstellung vor Radiojodtherapie nicht vertreten werden kann.

Es wurden die Daten von 63 Patienten (14 Männer und 49 Frauen im Alter zwischen 33 und 92 Jahren) der Radiologischen Universitätsklinik und des Strahleninstituts, Abteilung für Nuklearmedizin, am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ausgewertet, die zwischen Mai 2000 und Mai 2001 einmal oder mehrfach aufgrund einer Hyperthyreose mit Radiojodtherapie behandelt wurden. Anhand der laborchemischen, szintigraphischen, sonographischen und klinischen Daten konnten bei 30 Patienten ein M. Basedow, bei 23 Patienten eine multifokale und bei 9 Patienten eine unifokale Schilddrüsenautonomie festgestellt werden. Alle Patienten waren mit einem supprimierten TSH ($<0,02$ mU/l) und erhöhten fT_4 -Werten zur Zeit der Aufnahme manifest hyperthyreot und wurden standardisiert polypragmatisch thyreostatisch unter dem Einsatz von Lithium vor einer Radiojodtherapie behandelt.

Alle drei Tage wurde bei den Patienten während des stationären Aufenthalts fT_3 , fT_4 und der Serum-Lithiumspiegel bestimmt. Als statistisches Maß wurde der Mittelwert aus den gewonnenen Werten und den relativen Werten in Bezug auf den Anfangswert ermittelt. Als Streuungsmaß wurde die Standardabweichung errechnet. Von jedem Patienten wurde 24 und 48 Stunden nach ^{131}I -Gabe der Schilddrüsen-Uptake bestimmt und hieraus die effektive intrathyreoidale Halbwertszeit von ^{131}I errechnet.

Der über alle Patienten und alle Blutabnahmen gemittelte Serumspiegel von Lithium betrug $0,38 \pm 0,15$ mmol/l. Der mittlere Anfangswert des fT_4 betrug $27,6 \pm 15,1$ pmol/l. Nach zehn Tagen konnte ein mittlerer Wert von $31,5 \pm 12,8$ pmol/l mit einem Maximum von 50,4 pmol/l und einem Minimum von 17,0 pmol/l festgestellt werden. Dies entspricht einem relativen Anstieg von 14%. Der Anfangswert des fT_3 betrug im Mittel $11,4 \pm 6,9$ pmol/l. Nach zehn Tagen konnte ein mittlerer Wert von $5,8 \pm 1,9$ pmol/l mit einem Maximum von 9,6 pmol/l und einem Minimum von 3,7 pmol/l gemessen werden. Dies entspricht einem relativen Abfall von 51%. Nach zehn Tagen konnte bei 53 Patienten (85%) ein fT_3 -Wert im Normbereich (2,8–7,1 pmol/l) festgestellt werden; somit war der hier unter zusätzlicher Therapie mit Lithium erreichte Abfall des freien T_3 größer als in der Literatur unter einer reinen Monotherapie mit Thyreostatikum beschrieben. Die

effektive Halbwertszeit des ^{131}I betrug unter der Therapie mit Lithium $4,5 \pm 2,0$ Tage; dies entspricht somit einer deutlich längeren Halbwertszeit als aufgrund der thyreostatischen Behandlung und der hyperthyreoten Stoffwechsellaage zu erwarten gewesen wäre.

Somit konnte in dieser Arbeit in Anlehnung an die vorhandene Literatur gezeigt werden, dass mit Lithium im Rahmen eines polypragmatischen Ansatzes ein schnelles, effektives Erlangen einer euthyreoten (bzw. latent hyperthyreoten) Stoffwechsellaage bei Patienten mit manifester Hyperthyreose möglich ist. Zusätzlich lässt Lithium aufgrund der verlängerten effektiven Halbwertszeit des ^{131}I in den Schilddrüsenzellen eine geringere Dosierung des J-131 bei einer Radiojodtherapie zu.

6 Literaturverzeichnis

- Als, C., H. U. Baer, et al. (1997). "Choice of therapy in unifocal functional autonomy of the thyroid gland with hyperthyroidism." Schweiz Med Wochenschr **127**(21): 891-8.
- Balazs, C., A. Leovey, et al. (1984). "Lithium treatment of Basedow's disease." Ther Hung **32**(2): 69-73.
- Benker, G., D. Reinwein, et al. (1998). "Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs." Clin Endocrinol (Oxf) **49**(4): 451-7.
- Berg, G. E., A. M. Michanek, et al. (1996). "Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half- life measurements." J Nucl Med **37**(2): 228-32.
- Bing, R. F. and F. D. Rosenthal (1982). "Early remission in thyrotoxicosis produced by short courses of treatment." Acta Endocrinol (Copenh) **100**(2): 221-3.
- Boehm, T. M., K. D. Burman, et al. (1980). "Lithium and iodine combination therapy for thyrotoxicosis." Acta Endocrinol (Copenh) **94**(2): 174-83.
- Bogazzi, F., L. Bartalena, et al. (1999). "Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism." J Clin Endocrinol Metab **84**(2): 499-503.
- Bogazzi, F., L. Bartalena, et al. (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**(10): 4490-4495.
- Cade, J. F. (1949). "Lithium salts in the treatment of psychotic excitement." Bull World Health Organ **78**(4): 518-20.
- Connell, J. M., T. E. Hilditch, et al. (1984). "Effect of pretreatment with carbimazole on early outcome following radio-iodine (131I) therapy." Eur J Nucl Med **9**(10): 464-6.
- Cooper, D. S. (1991). "Treatment of Thyrotoxicosis." Werner and Ingbar's The Thyroid. L. E. Braverman, Utiger, R.D. Philadelphia, J.B. Lippincott Company: 887-906.
- Fieve, R. R. and S. Platman (1968). "Lithium and thyroid function in manic-depressive psychosis." Am J Psychiatry **125**(4): 527-30.
- Ford, H. C., C. M. Feek, et al. (1991). "Once daily, low dose, short term antithyroid drug treatment of Graves' disease is followed by an unacceptably high relapse rate." N Z Med J **104**(907): 97-8.

- Gerdes, H., K. P. Littmann, et al. (1973). "Successful treatment of thyrotoxicosis by lithium." Acta Endocrinol Suppl **173**(23): 23.
- Gittoes, N. J. and J. A. Franklyn (1998). "Hyperthyroidism. Current treatment guidelines." Drugs **55**(4): 543-53.
- Glaser, V. and W. Volkmar (1982). "Clinical experiences with lithium therapy of hyperthyroidism." Z Arztl Fortbild (Jena) **76**(21): 931-4.
- Heberling, H. J., W. Heilman, et al. (1981). "First experiences with short-term lithium therapy in severe thyrotoxicosis." Z Gesamte Inn Med **36**(19): 704-7.
- Hedley, J. M., J. G. Turner, et al. (1978). "Low dose lithium-carbimazole in the treatment of thyrotoxicosis." Aust N Z J Med **8**(6): 628-30.
- Henzen, C., M. Buess, et al. (1999). "Iodine-induced hyperthyroidism (iodine-induced Basedow's disease): a current disease picture." Schweiz Med Wochenschr **129**(17): 658-64.
- Jensen, S. E., A. Amdisen, et al. (1968). "Iodine metabolism in lithium therapy." Ugeskr Laeger **130**(37): 1518-20.
- Kendall-Taylor, P. (1972). "Adenyl cyclase activity in the mouse thyroid gland." J Endocrinol **52**(3): 533-40.
- Labhart, A. (1979). "Rational laboratory diagnosis of thyroid gland function." Schweiz Med Wochenschr **109**(10): 337-8.
- Lazarus, J. H. (1997). "Hyperthyroidism." Lancet **349**(9048): 339-43.
- Ljunggren, J. G., G. Sedvall, et al. (1971). "Influence of the lithium ion on the biosynthesis of thyroxine and thyroglobulin in the rat." Acta Endocrinol **67**(4): 784-92.
- Meier, D. B., et al., Society of Nuclear Medicine (2002). "Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine." J Nucl Med; **43**(6):856-61.
- Mercado, M., V. Mendoza-Zubieta, et al. (1996). "Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine." J Clin Endocrinol Metab **81**(9): 3191-3.
- Moka, D., E. Voth, et al. (1997). "Effect of antithyroid medication on the effective half-life and uptake of 131-iodine following radioiodine therapy." Nuklearmedizin **36**(3): 87-92.
- Okamura, K., H. Ikenoue, et al. (1987). "Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism." J Clin Endocrinol Metab **65**(4): 719-23.

- Pfannenstiel, P. (1997). Schilddrüsen-Krankheiten Diagnose und Therapie. Berlin, Berliner Medizinische Verlagsanstalt.
- Rick (1990). Klinische Chemie und Mikroskopie. Heidelberg, Springer-Lehrbuch.
- Sabri, O., M. Zimny, et al. (1999). "Success Rate of Radioiodine Therapy in Graves' Disease: The Influence of Thyrostatic Medication." J Clin Endocrinol Metab **84**(4): 1229-33.
- Scholz, H. and U. Schwabe (2000). Taschenbuch der Arzneibehandlung. Ulm, Gustav Fischer Verlag Govi Verlag.
- Silbernagel, S. and A. Despopoulos (1991). Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Spaulding, S. W., G. N. Burrow, et al. (1977). "Effect of increased iodide intake on thyroid function in subjects on chronic lithium therapy." Acta Endocrinol (Copenh) **84**(2): 290-6.
- Temple, R., M. Berman, et al. (1972). "The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis." J Clin Invest **51**(10): 2746-56.
- Turner, J. G., B. E. Brownlie, et al. (1976). "Lithium as an adjunct to radioiodine therapy for thyrotoxicosis." Lancet **1**(7960): 614-5.
- Turner, J. G., B. E. Brownlie, et al. (1976). "An evaluation of lithium as an adjunct to carbimazole treatment in acute thyrotoxicosis." Acta Endocrinol (Copenh) **83**(1): 86-92.
- Wolff, J., S. C. Berens, et al. (1970). "Inhibition of thyrotropin-stimulated adenylylase activity of beef thyroid membranes by low concentration of lithium ion." Biochem Biophys Res Commun **39**(1): 77-82.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. M. Clausen.

Ferner danke ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. K. H. Bohuslavizki für die immerwährende, freundliche und fördernde Unterstützung dieser Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Nuklearmedizin danke ich für die Hilfestellungen bei organisatorischen Problemen.

Lebenslauf

Am 26. Oktober 1976 wurde ich als Tochter von Katrin Hecht, geborene Borgwardt, und Gerd Hecht in Hamburg geboren. Von 1982 bis 1987 besuchte ich die Grundschule in Hamburg. Anschließend, von 1987 bis 1996, war ich Schülerin des Heilwig-Gymnasiums in Hamburg, an dem ich im Juni 1996 das Abitur ablegte.

Zum Wintersemester 1997/1998 immatrikulierte ich mich an der Universität Hamburg für den Studiengang Humanmedizin. Die ärztliche Vorprüfung absolvierte ich im März 1999, das erste Staatsexamen im März 2000, das zweite Staatsexamen im Herbst 2002 und das dritte Staatsexamen im Herbst 2003. Die Vollapprobation als Ärztin erfolgte zum 01.10.2004.

Hamburg, im Dezember 2004

Erklärung

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

Janne Hecht