

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

Entwicklung des Körpergewichts nach Radioiodbehandlung benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Teufel, Katharina Regina

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares
2. Berichterstatter: Professor Dr. N. Stefan

Tag der Disputation: 18.06.2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Tabellenverzeichnis | vii |
| Abkürzungsverzeichnis | xi |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Regulation des Körpergewichts | 1 |
| 1.1.1 Einfluss der Schilddrüsenhormone in Hyperthyreose | 2 |
| 1.1.2 Einfluss von Leptin und dessen Verbindung zum Schilddrüsenregelkreis | 4 |
| 1.2 Ursachen einer Hyperthyreose | 5 |
| 1.2.1 Benigne Schilddrüsenenerkrankungen | 5 |
| 1.2.1.1 Funktionelle Autonomie | 6 |
| 1.2.1.2 Morbus Basedow | 6 |
| 1.2.1.3 Gewebezerfall bei Thyreoiditis | 7 |
| 1.2.2 Iatrogene Hyperthyreose nach maligner Schilddrüsenenerkrankung | 7 |
| 1.3 Fragestellung der Arbeit | 8 |
| 2 Material und Methoden | 11 |
| 2.1 Studiendesign | 11 |
| 2.2 Methodik | 13 |
| 2.2.1 Labordiagnostik | 13 |
| 2.2.2 Anamnestiche Befunde | 13 |
| 2.2.3 Befunde aus Arztbriefen, Therapieberichten und Pflegedokumentationen | 15 |
| 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien | 16 |
| 2.3.1 Hauptgruppe | 16 |
| 2.3.2 Vergleichsgruppe | 16 |
| 2.4 Statistische Auswertung | 18 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | Ergebnisse | 19 |
| 3.1 | Patientenkollektiv | 19 |
| 3.1.1 | Hauptgruppe - Patienten nach RIT bei funktioneller Autonomie oder M. Basedow | 19 |
| 3.1.2 | Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose nach maligner Schilddrüsenerkrankung bzw. intrinsischer Hyperthyreose vor Radioiodtherapie | 24 |
| 3.2 | Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe | 28 |
| 3.2.1 | Gewichtsentwicklung des Gesamtkollektivs | 28 |
| 3.2.2 | Gewichtsentwicklung bei Patienten mit M. Basedow und funktioneller Autonomie im Vergleich | 29 |
| 3.2.3 | Gewichtsentwicklung der Patienten mit M. Basedow in Abhängigkeit vom TRAK-Wert | 32 |
| 3.2.4 | Nebenfragestellungen | 33 |
| 3.2.4.1 | Einfluss des Geschlechts | 33 |
| 3.2.4.2 | Einfluss des Alters | 35 |
| 3.2.4.3 | Einfluss der Ausprägung der Hyperthyreose | 37 |
| 3.2.4.4 | Einfluss des Körpergewichts vor RIT | 39 |
| 3.2.4.5 | Gewichtsentwicklung in der hyperthyreoten Phase vor RIT | 41 |
| 3.2.4.6 | Wird das ursprüngliche Gewicht nach der RIT wieder erreicht? | 45 |
| 3.2.5 | Charakteristika der Patienten, die nach Beseitigung der Hyperthyreose nicht zunehmen | 46 |
| 3.2.6 | Charakteristika der Patienten, die in Hyperthyreose nicht abnehmen | 47 |
| 3.3 | Gewichtsentwicklung der Vergleichsgruppe | 47 |
| 3.3.1 | Gewichtsentwicklung im Vergleich zu Patienten mit intrinsischer Hyperthyreose vor Radioiodtherapie | 47 |
| 3.3.2 | Einfluss von Geschlecht, Alter und bestehendem Gewicht vor RIT | 51 |
| 4 | Diskussion | 53 |
| 4.1 | Erklärung und Deutung der Ergebnisse | 53 |
| 4.1.1 | Patienten nehmen nach Beseitigung der Hyperthyreose zu | 53 |
| 4.1.2 | Die Gewichtszunahme findet erst im 1-Jahres-Follow-up statt | 54 |
| 4.1.3 | Das Ausmaß der Gewichtszunahme entspricht dem in Hyperthyreose abgenommenen Gewicht | 55 |
| 4.1.4 | Die Gewichtsentwicklung nach Therapie einer Hyperthyreose unterscheidet sich bei Patienten mit M. Basedow von jenen mit einer funktionellen Autonomie | 56 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.1.5 | Das Ausmaß der Gewichtsabnahme in Hyperthyreose ähnelt dem Ausmaß der Gewichtsabnahme bei Patienten mit einer iatrogenen Hyperthyreose | 58 |
| 4.1.6 | Nebenfragestellungen | 60 |
| 4.1.7 | Erklärungsansätze für die Gewichtszunahme nach Therapie der Hyperthyreose | 63 |
| 4.2 | Unterschiede der Methodik | 65 |
| 4.3 | Relevanz der Ergebnisse | 71 |
| 5 | Zusammenfassung | 73 |
| | Literaturverzeichnis | 75 |
| | Erklärung zum Eigenanteil | 93 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-----|--|----|
| 3.1 | TRAK-Verlauf im 3-Monats-Follow-up | 23 |
| 3.2 | TRAK-Verlauf im 1-Jahres-Follow-up | 24 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| 2.1 | Patientenselektion der Haupt- und Vergleichsgruppe | 12 |
| 2.2 | Einteilung der Gewichtsklassen | 14 |
| 2.3 | ausgeschlossene Patienten der Hauptgruppe | 17 |
| 2.4 | ausgeschlossene Patienten der Vergleichsgruppe | 18 |
| 3.1 | Patienten-/Fallanzahl pro RIT-Behandlungszyklus - Hauptgruppe | 20 |
| 3.2 | Geschlechtsverteilung und Diagnose - Hauptgruppe | 20 |
| 3.3 | Gewicht vor RIT - Hauptgruppe | 21 |
| 3.4 | Ausprägung der Hyperthyreose - Hauptgruppe | 21 |
| 3.5 | vorangegangene, nicht medikamentöse Therapien - Hauptgruppe | 22 |
| 3.6 | schilddrüsenwirksame Medikation innerhalb 6 Wochen vor RIT - Hauptgruppe | 22 |
| 3.7 | Medikation mit potentiellm Einfluss auf das Körpergewicht - Hauptgruppe | 23 |
| 3.8 | Vergleich der Patienten mit funktioneller Autonomie und M. Ba- sedow | 25 |
| 3.9 | Fallzahlen der Follow-up Perioden - Hauptgruppe | 25 |
| 3.10 | Geschlechtsverteilung - iatrogene und intrinsische Hyperthyreose | 26 |
| 3.11 | Gewicht vor RIT - iatrogene und intrinsische Hyperthyreose . . . | 26 |
| 3.12 | Medikation mit potentiellm Einfluss auf das Körpergewicht - iatrogene und intrinsische Hyperthyreose | 27 |
| 3.13 | Vergleich der Patienten mit iatrogener und intrinsischer Hypert- hyreose | 28 |
| 3.14 | Gewichtsentwicklung des Gesamtkollektivs - Hauptgruppe . . . | 29 |
| 3.15 | BMI- und Gewichtsänderung des Gesamtkollektivs - Hauptgruppe | 29 |
| 3.16 | Gewichtsentwicklung – M. Basedow und funktionelle Autonomie | 30 |
| 3.17 | BMI- und Gewichtsänderung – M. Basedow und funktionelle Autonomie | 30 |
| 3.18 | Entwicklung des TRAK-Spiegels je Follow-up | 32 |
| 3.19 | Gewichtsentwicklung – TRAK-Verläufe | 32 |
| 3.20 | BMI- und Gewichtsänderung – TRAK-Verläufe | 33 |
| 3.21 | Fallzahlen je Follow-up - weibliche und männliche Patienten . . | 33 |
| 3.22 | Gewichtsentwicklung – weibliche und männliche Patienten . . . | 34 |
| 3.23 | BMI- und Gewichtsänderung – weibliche und männliche Patienten | 34 |
| 3.24 | Gewichtsentwicklung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Geschlecht | 35 |

| | |
|---|----|
| 3.25 BMI- und Gewichtsänderung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Geschlecht | 35 |
| 3.26 Fallzahlen je Follow-up - Altersgruppen | 36 |
| 3.27 Gewichtsentwicklung – Altersgruppen | 36 |
| 3.28 BMI- und Gewichtsänderung – Altersgruppen | 37 |
| 3.29 Gewichtsentwicklung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Alter | 37 |
| 3.30 BMI- und Gewichtsänderung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Alter | 38 |
| 3.31 Fallzahlen je Follow-up - Ausprägung der Hyperthyreose | 38 |
| 3.32 Gewichtsentwicklung – Ausprägung der Hyperthyreose | 39 |
| 3.33 BMI- und Gewichtsänderung – Ausprägung der Hyperthyreose | 39 |
| 3.34 Gewichtsentwicklung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Ausprägung der Hyperthyreose | 40 |
| 3.35 BMI- und Gewichtsänderung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Ausprägung der Hyperthyreose | 40 |
| 3.36 Fallzahlen je Follow-up - Körpergewicht vor RIT | 41 |
| 3.37 Gewichtsentwicklung – Körpergewicht vor RIT | 41 |
| 3.38 BMI- und Gewichtsänderung – Körpergewicht vor RIT | 42 |
| 3.39 Gewichtsentwicklung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Körpergewicht vor RIT | 42 |
| 3.40 BMI- und Gewichtsänderung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Körpergewicht vor RIT | 43 |
| 3.41 BMI- und Gewichtsänderung in Hyperthyreose | 43 |
| 3.42 Gewichtsentwicklung in Hyperthyreose - M. Basedow und funktionelle Autonomie | 44 |
| 3.43 BMI- und Gewichtsänderung in Hyperthyreose - M. Basedow und funktionelle Autonomie | 44 |
| 3.44 Fallzahlen je Follow-up - vorherige Gewichtsabnahme in Hyperthyreose | 45 |
| 3.45 Gewichtsentwicklung – vorherige Gewichtsabnahme in Hyperthyreose | 45 |
| 3.46 BMI- und Gewichtsänderung – vorherige Gewichtsabnahme in Hyperthyreose | 46 |
| 3.47 Gewichtsbilanz – M. Basedow und funktionelle Autonomie | 46 |
| 3.48 Vergleich Patientenkollektive hinsichtlich Gewichtszunahme im 1-Jahres-Follow-up | 48 |
| 3.49 Vergleich Patientenkollektive hinsichtlich Gewichtsabnahme in Hyperthyreose | 49 |
| 3.50 Gewichtsentwicklung - iatrogene und intrinsische Hyperthyreose | 50 |
| 3.51 BMI- und Gewichtsänderung – iatrogene und intrinsische Hyperthyreose | 50 |

| | |
|--|----|
| 3.52 BMI- und Gewichtsänderung iatrogene Hyperthyreose – Altersgruppen | 51 |
| 4.1 Literaturvergleich hinsichtlich Methodik und Patientenkollektiv . | 67 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------------|--|
| ACE-Hemmer | Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer |
| AgRP | Agouti-Related Protein |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CART | Cocaine and Amphetamine regulated Transcript |
| CCK | Cholecystokinin |
| f.A. | funktionelle Autonomie |
| ft3 | freies Triiodthyronin |
| ft4 | freies Thyroxin |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| IU | internationale Einheit |
| L-T4 | Levothyroxin |
| M. Basedow | Morbus Basedow |
| M.B. | Morbus Basedow |
| MCH | Melanin-concentrating Hormone |
| mU | Milli-Einheiten |
| NPY | Neuropeptid Y |
| POMC | Propiomelanocortin |
| R² | Bestimmtheitsmaß |
| korr. R² | korrigiertes Bestimmtheitsmaß |
| RIS | Radiologieinformationssystem |
| RIT | Radioiodtherapie |
| SE | Standardfehler |
| TRAK | Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper |
| TRH | Thyreotropin Releasing Hormone |
| T3 | Triiodthyronin |
| T4 | Thyroxin |
| USZ | Untersuchungszeitpunkt |

1 Einleitung

Die Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) ist ein weit verbreitetes Krankheitsbild, welches mit einer Prävalenz von 0,75 % in der Bevölkerung Europas auftritt. Die Inzidenz wird mit 51 Neuerkrankungen pro 100.000 Europäer pro Jahr angegeben, wobei die Anzahl der Erkrankten stark abhängig von der jeweiligen Region und deren Iodversorgung ist [1, 2]. Große Teile Deutschlands galten lange als Iodmangelgebiete. In ihnen liegt auch heute die Anzahl der Hyperthyreose-Erkrankungen noch über den oben genannten Werten [3, 4]. Im Zusammenhang mit dem Iodmangel stellt die funktionelle Autonomie der Schilddrüse in Deutschland die häufigste Ursache einer Hyperthyreose dar, gefolgt von der Autoimmunerkrankung Morbus Basedow (M. Basedow) [3]. Zur definitiven Therapie der Hyperthyreose stehen die Thyreoidektomie und die Radioiodtherapie (RIT) zur Verfügung [5, 6]. Thyreostatika werden zwar häufig in Vorbereitung der Thyreoidektomie oder der RIT verabreicht, um Symptome zu lindern und die Patienten euthyreot einzustellen, eine längerfristige Gabe wird jedoch nur bei M. Basedow empfohlen, um eine mögliche Remission zu erreichen [7, 8].

Unabhängig von der gewählten Therapie wird häufig eine Gewichtszunahme nach der Behandlung der Hyperthyreose beschrieben. Dies verdeutlicht, dass die Schilddrüsenhormone neben anderen wichtigen Körperfunktionen auch die Gewichtsregulation beeinflussen [9, 10, 11, 12, 13]. Patienten, die eine RIT erhielten, sind zwar mit der gewählten Therapieform und dem Ergebnis insgesamt zufrieden, jedoch geben viele an, unter der Gewichtszunahme nach der Therapie zu leiden [14, 15].

1.1 Regulation des Körpergewichts

Das Körpergewicht eines Individuums hängt von der Wirkung komplexer Regulationsmechanismen ab, die das Körpergewicht konstant in einer Art Gleichgewichtszustand halten. Die Regulation findet durch eine Reihe von Hormonen statt, die entweder sättigend wirken oder das Hungergefühl steigern. Diese haben vor allem den Hypothalamus und den Hirnstamm als Ziel, wo sich das *Hunger- bzw. Sättigungszentrum* befindet [16]. Zu den Hormonen, die zentral ausgeschüttet werden und Hunger vermitteln, gehören Neuropeptid Y (NPY), Agouti-Related Protein (AgRP) und das Melanin-concentrating Hormone (MCH). Appetitzügelnd wirken hingegen Serotonin, Propiomelanocortin

1 Einleitung

(POMC) und Cocaine and Amphetamine regulated Transcript (CART). Die Verbindung zu peripheren Organen wie Fettgewebe, Bauchspeicheldrüse, Magen und Darm wird über die dort gebildeten und zentral wirksamen Hormone wie Leptin, Insulin, Ghrelin, Peptid YY, Glucagon-Like-Peptide und Cholecystokinin (CCK) hergestellt [16, 17, 18].

Abgesehen von diesen Mechanismen, die die Nahrungsaufnahme, den Energieverbrauch und den Energiestoffwechsel regeln, werden einer Reihe von Umweltfaktoren eine große Rolle bei der Gewichtsregulation zugeschrieben. Das Körpergewicht wird zum einen von der Aktivität des Individuums und der Verfügbarkeit, Zusammensetzung und Menge der Nahrung beeinflusst. Zum anderen spielen kognitive und emotionale Komponenten, sowie sensorische Eindrücke, die im corticolimbischen System verarbeitet werden, eine Rolle bei der Nahrungsaufnahme [17, 18].

1.1.1 Einfluss der Schilddrüsenhormone in Hyperthyreose

Aufgrund der vielfältigen Funktionen, die Schilddrüsenhormone im gesunden Körper übernehmen, können Schilddrüsenerkrankungen oder Fehler im Regulationssystem der Hormone eine Reihe von Symptomen und Krankheitsbildern hervorrufen. Eine Schilddrüsenfunktionsstörung äußert sich entweder durch eine Über- (Hyperthyreose) oder eine Unterfunktion (Hypothyreose) [19]. Eine ungewollte Gewichtszu- oder abnahme wird von Patienten oft selbst erkannt und kann ein erster Hinweis auf eine solche Funktionsstörung sein.

Die Hyperthyreose ist durch einen Überschuss an Schilddrüsenhormon gekennzeichnet, der eine Steigerung der Stoffwechselaktivitäten v.a. in peripheren Geweben bewirkt. Der Energieverbrauch des Organismus nimmt dabei zu und kann sogar die Energiezufuhr durch die Nahrung übersteigen, sodass es zu einer Gewichtsabnahme kommt [20, 21, 22].

Laut Silva [23] ist der Ruheumsatz eines Menschen zu fast einem Drittel abhängig vom Spiegel der Schilddrüsenhormone. Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und dem TSH-Wert ist nicht nur für Patienten mit Hypo- oder Hyperthyreose beschrieben, auch die TSH-Werte von gesunden, euthyreoten Patienten stehen in Verbindung mit deren Körpergewicht. So wurde in einigen Studien gezeigt, dass der BMI umso höher ist, je höher der TSH-Wert innerhalb des Referenzbereiches liegt [24, 25, 26]. Auch bei Patienten mit Über- und Untergewicht korrelieren der TSH-Spiegel und der Body-Mass-Index (BMI)-Wert miteinander. So lag das TSH bei untergewichtigen Patienten im Mittel unterhalb des Referenzbereichs und bei Übergewichtigen darüber [27, 28].

Demgegenüber ist der Zusammenhang zwischen dem Gewicht und der Konzentration der peripher wirksamen Schilddrüsenhormone T3 und T4 in der Literatur umstritten. Eine Korrelation zwischen T3 und dem BMI wurde sowohl nachgewiesen [27, 29] als auch widerlegt [30]. Im Falle des freien Thyroxins konnten die meisten Studien keinen Zusammenhang nachweisen [24, 27, 28].

Lediglich Knudsen [30] stellte in seiner Populationsstudie einen signifikanten Bezug der beiden Parameter fest.

Lange bekannt ist, dass Schilddrüsenhormone in peripheren Geweben wie Skelettmuskulatur, braunem und weißem Fettgewebe, Leber und Pankreas über dort weit verbreitete Hormonrezeptoren wirken [31]. T3 und T4 rufen dort viele verschiedene Effekte hervor, die einen erhöhten Energieverbrauch zu Folge haben [32, 33]. Lahesmaa et al. [20] zeigen z.B., dass die Durchblutung und der Glucoseuptake im braunen Fettgewebe und dem Skelettmuskel während der Hyperthyreose, im Vergleich zu einer euthyreoten Vergleichsgruppe, um ein Vielfaches erhöht ist. Im Skelettmuskel sind Schilddrüsenhormone unverzichtbar für die Myogenese und die Regeneration von Muskelfasern, zudem erhöhen sie die Effizienz der Muskelkontraktion indem sie die Sauerstoffaufnahmefähigkeit steigern [34, 35]. Auch bei Betrachtung der Thermogenese zeigt sich die Bedeutung der Schilddrüsenhormone für den Energiestoffwechsel. Schilddrüsenfunktionsstörungen gehen häufig mit Symptomen wie Kälteintoleranz (bei Hypothyreose) oder Wärmeintoleranz (bei Hyperthyreose) einher. T3 stimuliert exotherme Reaktionen und setzt die thermodynamische Effektivität im braunen Fettgewebe herab, sodass Wärme entsteht [23, 36]. Dadurch wird mehr ATP verbraucht, welches energieintensiv wieder regeneriert werden muss [37].

Im Hinblick auf den Glucose-, Fettsäure- und Cholesterinstoffwechsel senkt T3 das Serum-Cholesterin, steigert die Lipolyse und β -Oxidation der Fettsäuren und senkt so den Körperfettanteil [38, 39]. Zudem wird die Glucoseproduktion in der Leber stimuliert und die Insulinsensitivität gesenkt. Dies geschieht wie im Falle der Thermogenese indirekt über eine Stimulierung des Sympathikus [40]. Zusammen mit dem Abbau von Skelettmuskulatur wird vermehrt Energie für den auf Hochtouren laufenden Stoffwechsel geliefert [20, 21, 41, 42].

T3 und T4 sind zusätzlich auch in zahlreiche zentrale Regelkreise eingebunden, die erst in den letzten Jahren Gegenstand der Forschung wurden [31]. Im Tierversuch zeigt sich, dass die Wirkung der Schilddrüsenhormone in verschiedenen Teilen des Hypothalamus stattfindet. T3 bindet dort an Hormonrezeptoren und hat z.B. Einfluss auf die zuvor beschriebene Thermogenese, die somit nicht nur peripher, sondern auch zentral stimuliert wird [43, 44]. Zudem sind Schilddrüsenhormone an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt. Sie wirken über verschiedene Signalketten im Nucleus arcuatus unter anderem über AgRP, NPY und POMC appetitanregend und steigern so die Nahrungsaufnahme [44, 45, 46, 47]. In den meisten Fällen überwiegen in der Hyperthyreose allerdings die energieverbrauchenden Stoffwechselvorgänge, sodass es nur selten zu einem Anstieg des Körpergewichts kommt [48]. 2–12 % der Patienten nehmen jedoch im Verlauf der Krankheit zu, da die durch die Nahrung aufgenommene Energiemenge größer als der erhöhte Grundumsatz ist [10, 49, 50, 51, 52]. Außerdem sind schilddrüsenunabhängige Faktoren denkbar, die das Körpergewicht beeinflussen und die gewichtsreduzierenden Effekte der Schilddrüsenhormone übersteigen. Als solche Faktoren kommen z.B.

1 Einleitung

die Störung des Insulin- oder Leptinstoffwechsels durch Diabetes oder extremes Übergewicht [53, 54], ein ungesundes Ess- und Bewegungsverhalten [55], Hormonumstellung im Rahmen der Menopause [56] oder Medikamenteneinnahme in Frage [57, 58]. Dass es Patientengruppen gibt, die sich in dieser Weise atypisch verhalten, fand in der Literatur bisher jedoch wenig Beachtung.

Wegweisende Symptome für die Diagnose einer Hyperthyreose, zusätzlich zu einer Gewichtsabnahme, sind: Nervosität, Schlafstörungen, Wärmeintoleranz und Palpitationen. Je länger der jeweilige Patient hyperthyreot ist und je schwerer das Ausmaß der Hyperthyreose, desto häufiger und ausgeprägter treten die oben beschriebenen Effekte ein [41].

1.1.2 Einfluss von Leptin und dessen Verbindung zum Schilddrüsenregelkreis

Wenn man die Regulation des Körpergewichts betrachtet, kommt außer den Schilddrüsenhormonen, vor allem dem Leptin als wichtigstem Hormon des Fettstoffwechsels besondere Bedeutung zu [59]. Ähnlich wie die Schilddrüsenhormone steuert es die Nahrungsaufnahme und nimmt Einfluss auf Energieverbrauch und Ruheumsatz [60]. Hauptsächlich vom weißen Fettgewebe gebildet, wirkt Leptin über Rezeptoren im Hypothalamus appetitzügelnd und steigert den Energieumsatz [61, 62]. Je mehr Fettreserven ein Körper hat, desto mehr des Hormons wird gebildet. Vereinfacht kann man sagen, dass die zunehmende Menge an Leptin zu einem erhöhten Energieverbrauch, Appetitlosigkeit und erhöhtem Sympathikotonus führt und somit zur Gewichtsabnahme beiträgt. Zu wenig Leptin im Serum wiederum aktiviert energiesparende Mechanismen und wirkt appetitanregend - das Körpergewicht steigt [53, 60, 62, 63, 64]. Einen Fehler im hormonellen Feedback-System stellt z.B. die Leptinresistenz der zentralen Rezeptoren dar. Sie tritt häufig bei übergewichtigen Patienten auf und kann sowohl auf genetische Faktoren als auch auf exzessive Nahrungsaufnahme zurückgeführt werden [62, 64, 65, 66].

Abgesehen davon, dass Schilddrüsenhormone und Leptin ähnliche Stoffwechselforgänge steuern, legen einige Studien nahe, dass eine direkte Verbindung zwischen den Hormonen besteht und sie sich gegenseitig beeinflussen. So wurde mehrfach ein positiver Zusammenhang zwischen dem TSH- und dem Leptin-Wert im Serum nachgewiesen [67, 68, 69, 70, 71]. Feldt-Rasmussen [72] zeigt in ihrem Review jedoch, dass die Studienlage durchaus widersprüchlich ist. Bei hypo- und hyperthyreoten Patienten wurden z.B. unterschiedliche Effekte auf die Leptin-Konzentration beschrieben. Auch gibt es abweichende Ergebnisse darüber, ob der BMI-Wert einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen TSH und Leptin hat [72]. Noch unklar ist, welche Mechanismen sich hinter der beobachteten Verbindung zwischen dem TSH- und Leptin-Regelkreis verbergen. Bekannt ist, dass Leptin über Neurone im Hypothalamus Einfluss auf die thyreotrope Achse nimmt. Somit besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der

TRH/TSH-Produktion und der Leptin-Konzentration im Serum [67, 73, 74]. Zudem moduliert Leptin die Aktivität von Deiodinasen, die im peripheren Gewebe T4 in T3 konvertieren und reguliert somit die Menge an aktivem Schilddrüsenhormon [75, 76, 77]. Das könnte bedeuten, dass die höheren TSH-Werte bei Übergewicht lediglich ein Sekundärphänomen darstellen. Dem widerspricht aber der vor allem für T3 nachgewiesene Einfluss auf den Grundumsatz und die Lipolyse im weißen Fettgewebe. Ein hochnormaler oder erhöhter TSH-Spiegel mit konsekutiv niedrigem T3 könnte somit zur Entstehung und Verstärkung von Übergewicht beitragen [72, 78]. Die Frage nach Ursache und Folge von Übergewicht im Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktion kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden und wird daher auch weiterhin Gegenstand von Studien sein.

1.2 Ursachen einer Hyperthyreose

Für eine Hyperthyreose kann es verschiedene Gründe geben. Am häufigsten ist die primäre Hyperthyreose, d.h. eine Erkrankung der Schilddrüse, wie die funktionelle Autonomie oder M. Basedow, ist ursächlich für den Hormonüberschuss. Es gibt aber auch seltene Ursachen, beispielsweise hormonproduzierende Schilddrüsenkarzinome oder die sekundäre Hyperthyreose in Folge eines TSH-produzierenden Hypophysenadenoms. Abgesehen von diesen Krankheiten können gelegentlich auch noch andere Auslöser für eine Hyperthyreose gefunden werden, wie z.B. eine überdosierte Substitutionstherapie oder eine massive exogene Zufuhr von Iod durch iodhaltige Medikamente (z.B. Amiodaron) oder Kontrastmittel bei entsprechender Schilddrüsenvorerkrankung [8, 79, 80, 81, 82].

1.2.1 Benigne Schilddrüsenerkrankungen

Der weitaus größte Teil aller Patienten mit Hyperthyreose leidet an einer benignen Schilddrüsenerkrankung. In Deutschland, das lange Iodmangelgebiet war, ist die funktionelle Autonomie die häufigste Ursache. Der Zusammenhang zwischen Iodmangel und funktioneller Autonomie der Schilddrüse zeigt sich besonders in der Studie von Baltisberger et. al [83]. In dieser wurde festgestellt, dass Einwohner mit mildem Iodmangel von einer systematischen Iodsupplementierung über Speisesalz profitieren, da sich die Anzahl der Autonomie-Neuerkrankungen im Beobachtungszeitraum nach Beginn der Supplementierung um 73 % verringert hat [83]. In Regionen mit suffizienter Iodversorgung wie z.B. den USA, Japan oder Island kommt der Autoimmunerkrankung M. Basedow eine größere Bedeutung zu [80, 83, 84, 85, 86].

1.2.1.1 Funktionelle Autonomie

Im Fall der funktionellen Autonomie entsteht die Hyperthyreose durch autonom arbeitende Zellverbände innerhalb der Schilddrüse. Die Areale unterliegen nicht der Kontrolle des thyreotropen Regelkreises und produzieren, ohne auf das erniedrigte oder fehlende TSH zu reagieren, zu viel Schilddrüsenhormon [87]. Ursächlich für diese Fehlfunktion sind vor allem Mutationen in Genen, die für den TSH-Rezeptor kodieren [88, 89].

Die funktionelle Autonomie betrifft hauptsächlich ältere Patienten in Iodmangelgebieten, die Inzidenz wird mit 1,5–18 Erkrankten pro 100.000 angegeben [85, 90]. Zudem sind Frauen mit einem Verhältnis von ca. 1:5 deutlich häufiger betroffen als Männer [80].

Da es sich bei den Veränderungen des TSH-Rezeptors um somatische Mutationen handelt, besteht keine Heredität. Vielmehr wird dem Iodmangel als exogenem Einfluss und der chronischen Stimulation der Schilddrüsenzellen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der funktionellen Autonomie zugesprochen [90, 91, 92]. Es besteht meist eine lange Phase der latenten Hyperthyreose, in der die Erkrankung unentdeckt bleibt. Erst wenn die typischen Symptome einer Überfunktion auftreten, wird durch Bluttests schließlich eine Hyperthyreose festgestellt [82]. Anders als bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse gibt es jedoch keinen spezifischen Laborwert, der die funktionelle Autonomie als Ursache der Hyperthyreose beweist, sodass die Sonographie und vor allem die Szintigraphie entscheidend für die Diagnosestellung sind [82, 90, 93].

1.2.1.2 Morbus Basedow

Im Gegensatz zur funktionellen Autonomie ist der M. Basedow eine Autoimmunerkrankung. Charakteristisch für die Erkrankung sind TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK), die unabhängig vom thyreotropen Regelkreis die Schilddrüsenhormonsynthese stimulieren, sodass oft eine manifeste Hyperthyreose entsteht [94, 95].

Mit 20–50 Fällen pro 100.000 Einwohner ist der M. Basedow weltweit die Hauptursache für eine Überfunktion der Schilddrüse [96, 97, 98, 99]. In den USA ist er sogar die am häufigsten vorkommende Autoimmunerkrankung [100]. Frauen sind 4- bis 10-mal häufiger betroffen als Männer und erkranken meist zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr [96, 97, 98, 99, 101, 102].

Die Entstehung der Autoimmunerkrankung ist durch ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren gekennzeichnet. Zum einen besteht bei den Patienten eine genetische Prädisposition, zum anderen können Umweltfaktoren wie mangelnde Iodaufnahme, Rauchen, Infektionen oder Stress zum Ausbruch der Krankheit führen oder diese negativ beeinflussen [103, 104, 105]. Wenn typische Zeichen wie eine Struma, Tachykardie oder eine endokrine Orbitopathie mit Exophthalmus vorhanden sind (Merseburger Trias), genügt oft eine klinische Untersuchung, um die Diagnose M. Basedow zu stellen [102, 106]. Die auftretenden Symptome sind hauptsächlich der Hyperthyreose zuzuschreiben,

jedoch gibt es mit der endokrinen Orbitopathie und dem prätibialen Myxödem auch Symptome, die direkt auf die Autoimmunität zurückzuführen sind und somit nur bei M. Basedow-Erkrankten vorkommen. Eine Laboruntersuchung bestätigt die Hyperthyreose und weist die typischen TRAK im Blut des Patienten nach [94, 98].

1.2.1.3 Gewebeerfall bei Thyreoiditis

Der häufigste Grund für eine Entzündung der Schilddrüse ist die Autoimmunerkrankung Hashimoto-Thyreoiditis. Diese geht meist mit einer chronischen Zerstörung des Schilddrüsengewebes einher und verursacht eine Hypothyreose. Allerdings gibt es auch andere Thyreoiditis-Formen, bei denen es zu einer vorübergehenden Hyperthyreose kommt [107].

Sie können durch eine bakterielle Infektion, Bestrahlung der Schilddrüse, einen viralen Infekt der Atemwege, aber auch durch eine immunvermittelte Entzündung nach der Schwangerschaft oder eine medikamentöse Therapie mit Amiodaron, Lithium oder Interferon α bedingt sein [108, 109, 110, 111, 112, 113]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist in allen Fällen der gleiche: Durch die Entzündung des Schilddrüsengewebes werden die Schilddrüsenfollikel zerstört und die darin gespeicherten Hormone werden abrupt in den Blutkreislauf freigesetzt. Dies führt, je nachdem ob ein akuter oder subakuter Verlauf vorliegt, zu einer latenten oder manifesten Hyperthyreose mit entsprechender TSH-Suppression. Dem anfänglichen Überangebot an Schilddrüsenhormon folgt im weiteren Krankheitsverlauf nach ca. vier bis acht Wochen häufig eine vorübergehende oder dauerhafte Hypothyreose, da die Hormonspeicher leer bzw. die hormonbildenden Zellen nun zerstört sind. Bei milden Verläufen kommt aber auch eine vollständige Rekonvaleszenz mit Wiedererreichen einer Euthyreose vor [107, 113, 114].

Da anders als bei einem M. Basedow oder einer funktionellen Autonomie diese Hyperthyreose durch den Gewebeerfall nicht dauerhaft besteht, stehen die Behandlung der Symptome und die Eindämmung der Entzündung im Vordergrund der Therapie [107, 113].

1.2.2 Iatrogene Hyperthyreose nach maligner Schilddrüsenerkrankung

Eine weitere Ursache für eine hyperthyreote Stoffwechsellage kann eine hoch dosierte Hormonsubstitution sein. Patienten, die nach einer RIT oder aufgrund einer Thyreoiditis eine Hypothyreose entwickeln, erhalten Levothyroxin (L-T₄), um den Hormonmangel auszugleichen. Während der Einstellungsphase kann es zu Hormonschwankungen und einer vorübergehenden Hyperthyreose kommen [115].

Demgegenüber ist in der Nachsorge von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom eine iatrogene, latente Hyperthyreose gewollt. Verschiedene Studien zeigen, dass unter TSH-Suppression weniger Tumorrezidive auftreten und Patienten somit von niedrigen TSH-Werten profitieren. Durch die TSH-Suppression wird verhindert, dass das Wachstum verbliebener Tumorzellen, die den TSH-Rezeptor exprimieren, stimuliert wird. Der TSH-Zielbereich richtet sich dabei nach der Höhe des Rezidiv-Risikos [116, 117].

1.3 Fragestellung der Arbeit

Es gibt zwar bereits eine Reihe von Studien, die die Gewichtsentwicklung nach Therapie einer Hyperthyreose untersuchten, jedoch ist der Vergleich zwischen Patienten mit funktioneller Autonomie und M. Basedow bisher noch bei keiner gut definierten und nachuntersuchten Gruppe mit entsprechender Gruppengröße erfolgt. Auch eine Beschreibung der Patienten mit atypischem Verhalten, die z.B. nach der RIT keine Gewichtszunahme zeigten und eine Analyse der Gewichtsänderung hinsichtlich der TRAK-Verläufe und der Ausprägung der Hyperthyreose, sind in der Literatur noch unbekannt. Daher wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte eine Studie konzipiert, die auf einen detaillierten Vergleich zwischen Patienten mit M. Basedow und funktioneller Autonomie abzielt und Aufschluss über die Bedeutung der Genese der Hyperthyreose hinsichtlich der Gewichtsänderung nach RIT geben soll. Zusätzlich werden weitere Faktoren analysiert, die einen Einfluss hinsichtlich des Auftretens oder Fehlens einer Gewichtszunahme nach RIT haben könnten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird anhand der Gewichtsentwicklung nach Radioiodtherapie hyperthyreoter Patienten mit funktioneller Autonomie oder M. Basedow untersucht, ob sich Hinweise für Effekte ergeben, die unabhängig von der Wirkung der Schilddrüsenhormone sind. Hierzu werden folgende Hypothesen geprüft:

- Es kommt bei Patienten mit M. Basedow häufiger zu einer Gewichtszunahme als bei Patienten mit funktioneller Autonomie.
- Das Ausmaß der Gewichtszunahme ist bei Patienten mit M. Basedow stärker als bei Patienten mit funktioneller Autonomie.
- Ausmaß und Häufigkeit der Gewichtszunahme bei M. Basedow ist von der Höhe des TRAK-Werts vor der Therapie bzw. dessen Änderung nach der Therapie abhängig.

Zusätzlich soll untersucht werden, ob das Ausmaß und die Häufigkeit der Gewichtszunahme nach Therapie von

- Geschlecht (Frauen nehmen mehr zu als Männer)
- Alter (jüngere Patienten nehmen mehr zu als ältere)
- Ausprägung der Hyperthyreose (Patienten mit manifester Hyperthyreose nehmen mehr zu als Patienten mit latenter Ausprägung)
- Ausgangsgewicht vor Therapie (vor RIT übergewichtige Patienten nehmen mehr zu als normalgewichtige)
- Gewichtsabnahme in Hyperthyreose (Patienten, die in Hyperthyreose viel abnahmen, nehmen nach der RIT mehr zu)

abhängt und die genannten Hypothesen zutreffen. In einem weiteren Schritt wird geprüft, ob sich das Ausmaß der Gewichtsabnahme bei intrinsischer Hyperthyreose von der Gewichtsabnahme bei iatrogener Hyperthyreose durch hochdosierte Hormonsubstitution unterscheidet und ob das Ausgangsgewicht vor Beginn der Hyperthyreose ein Jahr nach RIT wieder erreicht wird.

Für die Patienten mit fehlender Gewichtszunahme nach bzw. fehlender Gewichtsabnahme vor Therapie soll separat analysiert werden, ob es für dieses atypische Verhalten prädisponierende Faktoren gibt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Arbeit ist als retrospektive Fall-Kontroll-Studie konzipiert, bei der die BMI- und Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe mit vorbestehender Hyperthyreose nach einer definitiven Therapie (RIT) untersucht wird. Um herauszufinden, ob die Autoimmunität bei M. Basedow ein hormonunabhängiger Faktor ist, der Einfluss auf die Gewichtsentwicklung nach Beseitigung der Hyperthyreose hat, ist es nötig diese Patientengruppe, mit der Gruppe mit funktioneller Autonomie zu vergleichen, bei der keine Autoimmunität nachgewiesen werden konnte.

Um zu prüfen, ob es einen Unterschied zu Patienten gibt, deren Hyperthyreose nicht intrinsisch, sondern iatrogen, durch Gabe von hochdosiertem Schilddrüsenhormon bedingt ist, wurden Patienten mit einer malignen Erkrankung der Schilddrüse als Vergleichsgruppe gewählt. Sie erhielten nach operativer Entfernung der Schilddrüse eine hochdosierte Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon, um eine TSH-Suppression zu erzielen. Bei Ihnen können somit, im Gegensatz zur Hauptgruppe, alle Effekte der Hyperthyreose ausschließlich auf die erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentrationen zurückgeführt werden.

Die Patienten mit M. Basedow und funktioneller Autonomie wurden aus einem Patientenpool ausgewählt, dessen Patienten aufgrund einer Hyperthyreose eine RIT erhalten hatten. Bei den Patienten der Vergleichsgruppe ist nach der Thyreoidektomie ebenfalls eine RIT durchgeführt worden. So konnte die Patientenselektion ausschließlich über die nuklearmedizinische Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen erfolgen. Hierzu wurden alle Patienten mit einer entsprechenden Anamnese über das Radiologie-Informationssystem (RIS) des Universitätsklinikums Tübingen aufgelistet, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2013 eine Radioiodbehandlung erhalten hatten (siehe Tabelle 2.1). Diese Patientenlisten waren die Grundlage für die unten näher erläuterte Auswahl der Fälle.

Die Beobachtungszeiträume sind durch die Zeitpunkte der klinischen Untersuchungen vorgegeben. Bei der Hauptgruppe wurde die Untersuchung unmittelbar vor der RIT als Untersuchungszeitpunkt (USZ) 1 und Start des Beobachtungszeitraums festgelegt, da noch keine definitive Therapie erfolgt war und die pathologischen Mechanismen der Hyperthyreose noch wirksam waren. Um einen Kurzzeitverlauf nach der Therapie darzustellen, wurde die erste Kontrolluntersuchung drei Monate nach RIT als USZ 2 festgelegt. Man geht davon aus, dass zu diesem Zeitpunkt die Wirkung der RIT bereits größtenteils eingetreten

2 Material und Methoden

Tabelle 2.1: Patientenselektion der Haupt- und Vergleichsgruppe

| | Hauptgruppe | Vergleichsgruppe |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Zeitraum der Datenerfassung | 03.01.2006– 14.01.2013 | 10.05.2005– 02.12.2013 |
| Initiale Patientenfälle | 863 (100 %) | 315 (100 %) |
| Nach Ausschluss ungeeigneter Fälle | 350 (40,6 %) | 54 (17,1 %) |

war. Um mögliche Effekte auch über einen längeren Zeitraum beurteilen zu können, wurde die zweite Kontrolluntersuchung nach RIT als USZ 3 bestimmt. Es wurden hierzu alle Untersuchungen zugelassen, die im Zeitraum von 12 bis 18 Monate nach der RIT stattgefunden hatten. Im Vergleich zum USZ 2 ist nach einem Jahr davon auszugehen, dass die Hormonlage längere Zeit stabil war und die Patienten, die eine Hormonsubstitution benötigten, gut eingestellt waren. In manchen Fällen war es zudem möglich, anamnestische Angaben in die Studie aufzunehmen, die sich auf die Zeit vor der Erstvorstellung in der nuklearmedizinischen Abteilung bezogen. Besonders interessant waren dabei Informationen zu Gewichtsschwankungen in der Phase der Hyperthyreose vor der RIT, die beim ersten Anamnesegespräch erfasst worden waren.

Auch im Fall der Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose bei maligner Schilddrüsenerkrankung (Vergleichsgruppe) wurden die USZe durch die erfolgten klinischen Untersuchungen festgelegt. Als Beginn des Beobachtungszeitraums (USZ 1) wurde eine Untersuchung nach erfolgter Thyreoidektomie aber vor RIT gewählt. Die Follow-up-Untersuchung fand 10-18 Monate nach der Therapie statt.

Daten und Laborwerte, die zur Auswertung herangezogen wurden, stammen überwiegend aus den digitalen Patientenakten und Pflegeberichten, die im klinikinternen SAP-System archiviert sind. Zusätzlich wurden auch Daten aus Anamnesebögen ausgewertet, die bei klinischen Untersuchungen zwischen dem 03.01.2006 und dem 14.01.2013 (Hauptgruppe) bzw. dem 10.05.2005 und dem 02.12.2013 (Vergleichsgruppe) in der Ambulanz der Abteilung für Nuklearmedizin erhoben worden waren. Die Laborwerte wurden mehrheitlich im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen bzw. im Labor der Nuklearmedizinischen Abteilung bestimmt. Zu einem geringen Teil wurden sie in externen Labors der Zuweiser ermittelt.

2.2 Methodik

2.2.1 Labordiagnostik

Zu allen Untersuchungszeitpunkten wurde als zentraler Wert der Schilddrüsenfunktion das basale TSH im Blutserum erfasst (Referenzwert 0,4-4 mU/l). Für den USZ 1 diente der basale TSH-Wert vor allem zur Verifizierung der Hyperthyreose, da die Diagnose meist bereits durch externe Behandler im Vorfeld der Erstvorstellung in der nuklearmedizinischen Abteilung gestellt worden war. Im Verlauf (USZ 2 und 3) wurde der TSH-Wert erfasst, um den Therapieerfolg zu überwachen und die Stoffwechsellage zu bestimmen und in eu-, hyper- oder hypothyreot einzuteilen.

Die Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK) (Referenzwert < 1 IU/l) wurden aufgenommen und dienten am USZ 1 zur Abgrenzung einer funktionellen Autonomie von einer immunogenen Hyperthyreose (M. Basedow). Später wurde der TRAK-Verlauf im Follow-up hinsichtlich der BMI- und Gewichtsänderungen analysiert. Um bei der statistischen Auswertung einen Median berechnen zu können, wurde für alle TRAK-Werte <1, d.h. unter der Nachweisgrenze, der Wert 0,9 in die Datenbank eingegeben.

2.2.2 Anamnestische Befunde

Zu jedem USZ fand ein Anamnesegespräch in der Ambulanz der Abteilung für Nuklearmedizin statt. Im Laufe des Gespräches wurden diverse Informationen erhoben und vom Arzt handschriftlich auf einem vordruckten Anamnesebogen vermerkt. Im Folgenden werden die für die Arbeit relevanten Parameter vorgestellt.

Der Zeitpunkt der **Erstdiagnose** - Wann wurde beim Patienten zum ersten Mal eine Hyperthyreose diagnostiziert?

Zur vollständigen Erfassung der Vorgeschichte wurden die **in der Vergangenheit erfolgten Schilddrüsentherapien** und deren Zeitpunkt aufgenommen. Es wurde notiert, ob eine RIT, Schilddrüsenoperation oder Alkoholinjektion durchgeführt wurde und in welchem Zeitraum vor dem Anamnesegespräch dies geschah. Unterschieden wurde für die Auswertung, ob die vorangegangene Therapie innerhalb des letzten Jahres stattfand oder länger als ein Jahr zurücklag. Falls eine vorausgegangene Schilddrüsentherapie in der Abteilung für Nuklearmedizin erfolgte, waren Daten dazu im Kliniksystem archiviert und konnten daraus entnommen werden.

Bereits im Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem ersten Anamnesegespräch konnten **Gewichtsänderungen** aufgetreten sein. Diese wurden, soweit die verfügbaren Daten dies zuließen, erfasst.

Zudem wurde zu jedem USZ erhoben, ob der Patient eine **schilddrüsenwirksame Medikation** erhielt. Durch wechselnde Behandler und Schwierigkeiten beim Einstellen der richtigen Dosis war es häufig schwierig, den kompletten

Tabelle 2.2: Einteilung der Gewichtsklassen [122]

| | BMI (kg/m ²) |
|---------------|--------------------------|
| Untergewicht | < 18,5 |
| Normalgewicht | 18,5 – 24,9 |
| Übergewicht | ≥ 25 |

Verlauf der Medikamentengabe nachzuvollziehen, sodass lediglich aufgenommen wurde, ob der Patient innerhalb der sechs Wochen vor dem jeweiligen USZ eine Thyreostase- oder eine Substitutionsmedikation erhielt.

Das aktuelle **Gewicht** und die **Körpergröße** wurden den Anamnesebögen entnommen. Daraus wurde der BMI nach folgender Formel berechnet [118]:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Aus den BMI- und Gewichtswerten zu den zwei zu vergleichenden USZen wurden anschließend absolute und prozentuale Änderungswerte errechnet. Im Ergebnisteil der Arbeit werden klinisch relevante von klinisch nicht relevanten BMI- und Gewichtsänderungen unterschieden. Als klinisch relevant wurde eine Änderung $\geq 7\%$ des Ausgangswertes festgelegt. Dies entspricht bei einer 1,72 m großen und 65 kg schweren Person einer Gewichtsänderung von 4,6 kg oder einer BMI Änderung von 1,54 kg/m². Der Grenzwert von 7 % Gewichtszu- oder abnahme wurde nach eingehender Literaturrecherche gewählt. Vor allem im Umfeld von Studien zur Gewichtszunahme bei Einnahme von Neuroleptika wird er als klinisch relevante Gewichtsänderung definiert [119, 120, 121].

Zudem erfolgte anhand des BMI eine Einteilung in unter-, normal- und übergewichtige Patienten (siehe Tabelle 2.2).

Um die Gewichtsentwicklung im Kontext äußerer Einflüsse zu betrachten, wurde die **Begleitmedikation mit potentieller Auswirkung auf das Körpergewicht** erhoben. Dazu wurde erfasst, ob der Patient während des Beobachtungszeitraums Medikamente einnahm, die bekannt dafür sind, eine Auswirkung auf das Körpergewicht zu haben. Folgende Medikamentengruppen wurden aufgenommen: Glukokortikoide, Diuretika (Schleifen-/Thiazid-/Kaliumsparende Diuretika), ACE-Hemmer, AT-Rezeptorantagonisten, (atypische) Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Lithium, selektive Dopamin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer. Die Medikamente wurden nach Anwendungsgebiet und Wirkungsweise in drei Untergruppen eingeteilt. In eine Gruppe der Glukokortikoide, eine Gruppe der diuretisch wirkenden Medikamente und eine Gruppe der Psychopharmaka. In jeder der drei Untergruppen wurde nun unterschieden, ob die Medikation schon vor dem Beobachtungszeitraum und über

ihn hinweg als „Dauermedikation“ oder während des Beobachtungszeitraums neu eingenommen wurde. Bestand eine Dauertherapie ist davon ausgegangen worden, dass etwaige Gewichtsänderungen im Beobachtungszeitraum nicht vorrangig auf die Gabe des Medikamentes zurückzuführen waren. Eine Neuverordnung während des Beobachtungszeitraums führte jedoch im Falle der Diuretika und Psychopharmaka zum Ausschluss aus dem Kollektiv, da Gewichtsänderungen infolge der Medikation nicht ausgeschlossen werden konnten. Eine Sonderstellung nehmen die Glukokortikoide ein, die bei einer M. Basedow Erkrankung ab der RIT eingenommen und bis zur 3-Monatskontrolle wieder ausgeschlichen werden. Fälle mit einer solchen Medikation wurden zugelassen.

Auch etwaige **schwere Vorerkrankungen mit potentieller Auswirkung auf das Körpergewicht** wurden anamnestisch erhoben. Dazu zählt die schwere Herz- und Niereninsuffizienz, die sich im fortgeschrittenen Stadium durch starke Ödembildungen und eine Störung des Wasserhaushalts äußert. Die Kriterien für eine chronische Niereninsuffizienz waren in Anlehnung an internationale Richtlinien erfüllt, wenn einer der folgenden Befunde vorlag. Der Patient war dialysepflichtig, hatte eine GFR < 60ml/min oder einen Kreatinin-Spiegel im Serum >2 mg/dl [123]. Eine schwere Herzinsuffizienz wurde angenommen, wenn der kardiologische Befund einer dekompensierten Herzinsuffizienz vorlag, oder der Patient nach der Klassifikation der NYHA als Schweregrad III oder IV eingeteilt wurde. Patienten, die diesen Klassen angehören, werden mit Diuretika behandelt, da aufgrund der herabgesetzten Herzleistung mit ausgedehnten Ödemen zu rechnen ist [124].

Des Weiteren wurde erfasst, ob es im Beobachtungszeitraum nach der RIT zu **Ereignissen kam, die potentiell einen Einfluss aufs Körpergewicht hatten**. Dazu zählten die Ausbildung von Ödemen, eine bewusste Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, eine Nikotinentwöhnung, eine Immobilisation durch orthopädische Erkrankungen oder stationäre Aufenthalte.

2.2.3 Befunde aus Arztbriefen, Therapieberichten und Pflegedokumentationen

Die **Diagnose** einer Hyperthyreose wurde häufig von einem externen Facharzt anhand von Laborbefunden gestellt. Nach der Überweisung an die nuklearmedizinische Abteilung wurden erneut die wichtigsten Laborparameter bestimmt und die Diagnose so verifiziert.

Meist ließ sich anhand der Unterlagen des Vorbehandlers auch die **Ausprägung der Hyperthyreose** bestimmen, d.h. ob ursprünglich eine latente oder manifeste Hyperthyreose vorlag. Bei einer latenten Hyperthyreose befindet sich der TSH-Wert unterhalb des Grenzwertes, die Werte des fT3 und fT4 sind jedoch noch im Normbereich. Bei einer manifesten Hyperthyreose hingegen ist der TSH-Wert vollständig supprimiert und zumindest eines der peripheren Schilddrüsenhormone fT3 oder fT4 ist erhöht.

Bei allen Patienten mit malignen Schilddrüsenerkrankungen wurde das **Datum der Thyreoidektomie** aufgenommen, um später berechnen zu können, wie viel Zeit zwischen OP und RIT vergangen war. Der erwünschte Zeitraum wurde auf < 43 Tage festgelegt, um möglichst viele Patienten einzuschließen, aber gleichzeitig zu vermeiden, dass zu diesem Zeitpunkt bereits schilddrüsen-wirksame Medikamente gegeben wurden.

Des Weiteren wurde in der Vergleichsgruppe anhand der digitalen Patientenakte erhoben, ob ein **Tumorrezidiv**, **Metastasenbildungen** oder die **Bestrahlung des Kopf-/Hals-Bereiches** im Beobachtungszeitraum auftraten. Im Laufe eines Jahres nach RIT fanden maximal vier Nachsorgeuntersuchungen statt, deren Ziel es war, den Therapieerfolg und die Stoffwechsellage zu überprüfen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Hauptgruppe

Die **Einschlusskriterien** entsprachen den Suchkriterien im RIS, anhand derer eine erste Patientenliste erstellt worden war. Es wurde nach Patienten gesucht, die im Universitätsklinikum Tübingen aufgrund einer Hyperthyreose ($TSH < 0,4$ mU/l) eine RIT erhalten hatten. Als Grunderkrankung lagen bei allen Patienten entweder ein M. Basedow oder eine funktionelle Autonomie vor.

Aus ursprünglich 863 Fällen der ausgegebenen Liste wurden 513 Fälle aufgrund der nachfolgenden **Ausschlusskriterien** ausgeschlossen (siehe Tabelle 2.3). In einigen Fällen konnte die Hyperthyreose ($TSH < 0,4$ mU/l) vor Therapiebeginn nicht zweifelsfrei durch einen Laborbefund belegt werden, da dieser extern erstellt und nicht dokumentiert worden war. Außerdem wurden nur solche Patientenfälle in die Studie aufgenommen, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (USZ 2 bzw. USZ 3) eine euthyreote Stoffwechsellage aufwiesen, d.h. erfolgreich behandelt worden waren. Fälle in denen eine Hyperthyreose fortbestand oder sich durch schlechte medikamentöse Einstellung eine Hypothyreose entwickelt hatte, wurden nicht beachtet. Die Gruppen sind somit hinsichtlich ihrer Stoffwechsellage vergleichbar und ein Einfluss der Hormonlage auf die Gewichtsentwicklung kann ausgeschlossen werden. Zudem wurden Patienten nicht berücksichtigt, bei denen schilddrüsenunabhängige Faktoren vorlagen, die eine Auswirkung auf das Körpergewicht gehabt haben könnten.

2.3.2 Vergleichsgruppe

Einschlusskriterien: Um in die Auswertung einbezogen zu werden, musste in dieser Gruppe eine maligne Erkrankung der Schilddrüse vorliegen, die zunächst durch eine Thyreoidektomie behandelt worden war. Anschließend mussten eine RIT und eine hochdosierte Substitutionstherapie, die eine latente Hyperthyreose induzierte, erfolgt sein. Auch für diese Gruppe wurden die genannten Kriterien

Tabelle 2.3: ausgeschlossene Patienten der Hauptgruppe

| Ausschlusskriterium | Anzahl (n) |
|---|-------------------|
| Fehlende Angaben zu Körpergewicht oder -größe | 179 |
| Kein Nachweis der Hyperthyreose vor Therapiebeginn | 25 |
| Maligne Erkrankung | 9 |
| Schwangerschaft | 1 |
| Keine Hyperthyreose bei USZ 1 | 152 |
| Keine Euthyreose bei Kontrolluntersuchung | 128 |
| Schwere Herz-/Niereninsuffizienz | 12 |
| <i>Ereignisse mit pot. Einfluss aufs Körpergewicht:</i> | |
| Bewusste Gewichtsabnahme | 4 |
| Start einer Psychopharmakatherapie | 2 |
| Entwicklung von Ödemen | 1 |
| Summe aller ausgeschlossenen Fälle | 513 |

als Suchkriterien im RIS verwendet, um eine Patientenliste zu erhalten. Diese umfasste 315 Fälle.

Nach Anwendung der folgenden **Ausschlusskriterien** (siehe Tabelle 2.4) verblieben in der Gruppe noch 54 Patienten. Um einen Gewichtsverlauf darstellen zu können, musste zumindest ein Körpergewichtswert vor der RIT (USZ 1) und ein weiterer 10-18 Monate nach erfolgter RIT (USZ 2) vorhanden sein, zudem Angaben zur Körpergröße, um den BMI berechnen zu können. Es wurden weitere Patienten ausgeschlossen, bei denen mögliche Einflussfaktoren auf die Gewichtsentwicklung ausgemacht werden konnten. Dazu zählten Patientinnen in der Schwangerschaft und Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren, bei welchen die körperliche Entwicklung möglicherweise noch nicht vollständig abgeschlossen war. Auch die Bestrahlung des Kopf-/Hals-Bereiches war ein Ausschlusskriterium, da die Nahrungsaufnahme post radiationem häufig eingeschränkt ist. Um ein einheitliches Patientenkollektiv zu erhalten, wurden nur Patienten aufgenommen, die während der Therapie und des Follow-ups einen typischen klinischen Verlauf zeigten. Demzufolge wurden Patienten, die ein Jahr nach der RIT keine hyperthyreote Stoffwechsellage aufwiesen oder die eine zweite RIT benötigten, nicht berücksichtigt. Ebenso konnten Patienten nicht betrachtet werden, bei denen der Abstand zwischen OP und RIT größer als 42 Tage war. In drei anderen Fällen wurden unplausible Werte erfasst, sodass diese nicht in die Auswertung einbezogen wurden.

Tabelle 2.4: ausgeschlossene Patienten der Vergleichsgruppe

| Ausschlusskriterium | Anzahl (n) |
|---|-----------------------|
| Fehlende Angaben zu Körpergewicht oder Körpergröße | 75 |
| Keine RIT erhalten (z.B. bei Mikrokarzinom, oder Nachsorge extern behandelter Pat.) | 38 |
| Schwangerschaft | 4 |
| Alter < 18 | 9 |
| Keine Tumor- oder Metastasenfreiheit (fortschreitende maligne Erkrankung) | 29 |
| Bestrahlung des Kopf-/Halsbereichs | 4 |
| Schwere Herz- oder Niereninsuffizienz | 5 |
| <i>Kein typischer klinischer Verlauf:</i> | |
| Keine Hyperthyreose nach einem Jahr | 4 |
| Zweite RIT nötig | 79 |
| Abstand zw. OP und RIT > 42 Tage | 8 |
| <i>Im Beobachtungszeitraum neu aufgetretene Ereignisse mit potentiell- lem Einfluss aufs Körpergewicht:</i> | |
| Start einer Psychopharmakotherapie | 1 |
| Ödeme | 1 |
| Bewusste Gewichtsabnahme | 1 |
| Unplausible Werte | 3 |
| Summe aller ausgeschlossenen Fälle | 261 |

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem Programm SPSS 24.0 (IBM Corporation, 2016) statistisch ausgewertet. Für die Parameter BMI- und Gewichtsänderung zeigte sich keine Normalverteilung, sodass für die deskriptive Statistik Median, Minimum und Maximum genutzt wurden. Unterschiede hinsichtlich der BMI- und Gewichtsentwicklung zwischen den zu vergleichenden Gruppen wurden demnach mit nicht-parametrischen Tests wie dem Mann-Whitney-U- und dem Kruskal-Wallis-Test auf Signifikanz geprüft. Unterschiedliche Merkmalshäufigkeiten wurden bei der Beschreibung der Patientenkollektive mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet. Dabei kam es vor, dass die Häufigkeit in der Kreuztabelle kleiner als fünf war, sodass in diesen Fällen Fishers exakter Test angewendet wurde. Um zu prüfen, ob verschiedene Parameter unabhängig voneinander mit einer Gewichtszunahme nach RIT bzw. eine Abnahme in Hyperthyreose verknüpft waren, wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Als Signifikanzniveau α wurde ein Wert von 0,05 festgelegt, sodass Unterschiede bei einem $p < .05$ als statistisch signifikant gewerten wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Hauptgruppe - Patienten nach RIT bei funktioneller Autonomie oder M. Basedow

Von ursprünglich 863 Patientenfällen mit erfolgter RIT aufgrund einer Hyperthyreose wurden 513 Fälle von der Studie ausgeschlossen. In der Gruppe der benignen Schilddrüsenerkrankungen werden somit 350 Patientenfälle ausgewertet. Diesen liegen 345 Patienten zugrunde. Die abweichende Anzahl erklärt sich dadurch, dass vier Patienten mehr als eine RIT erhielten. Jeder neue Zyklus wird als einzelner Fall angesehen, da alle Einschluss- und kein Ausschlusskriterium erfüllt sind (siehe Tabelle 3.1).

Von den 350 Fällen sind 263 weiblichen und 87 männlichen Patienten zuzuordnen, 260 sind an einer funktionellen Autonomie, 90 an M. Basedow erkrankt. Der Anteil der Frauen liegt sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in den beiden Untergruppen deutlich über dem der Männer, wobei der Frauenanteil in der Patientengruppe mit M. Basedow (83,3 %) noch einmal größer ist als jener in der Gruppe mit funktioneller Autonomie (72,3 %) (siehe Tabelle 3.2).

Der Median des Alters liegt bei allen Patienten mit Hyperthyreose bei 65 Jahren. Die Patienten mit M. Basedow sind im Vergleich zu den Patienten mit funktioneller Autonomie durchschnittlich über zehn Jahre jünger (54 gegenüber 68 Jahre). Auch das minimale Alter unterscheidet sich zwischen den Gruppen stark. Ist in der M. Basedow Gruppe der jüngste Patient 18 Jahre alt, ist der jüngste an funktioneller Autonomie Erkrankte 34 Jahre alt.

Über die Hälfte der Patientenfälle sind übergewichtigen Patienten zuzuordnen ($n = 181$), die zweitgrößte Gruppe ist die der Normalgewichtigen ($n = 158$). Der Anteil an unter-, normal- und übergewichtigen Patienten stimmt in den beiden Diagnosegruppen weitgehend überein (siehe Tabelle 3.3).

Im Gesamtkollektiv ist der Anteil der Patienten mit latenter Hyperthyreose mit 63,7 % deutlich höher als der mit manifester Hyperthyreose (35,1 %). Der Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen ist dabei erheblich. Ist die Ausprägung bei M. Basedow in über der Hälfte der Fälle manifest, sind es bei Patienten mit funktioneller Autonomie nur etwas mehr als ein Viertel der Fälle, die eine schwere Hyperthyreose aufwiesen (siehe Tabelle 3.4).

In 286 (81,7 %) von 350 Fällen konnte ermittelt werden, wie viel Zeit zwischen der Erstdiagnose und der RIT lag. Der Median der Fälle mit M. Basedow

3 Ergebnisse

Tabelle 3.1: Patienten-/Fallanzahl pro RIT-Behandlungszyklus - Hauptgruppe

| Anzahl der RIT-Zyklen je Patient | Funktionelle Autonomie Anzahl Patienten (Fälle) | M. Basedow Anzahl Patienten (Fälle) | Gesamt Anzahl Patienten (Fälle) |
|----------------------------------|--|--|------------------------------------|
| 1 | 260 | 81 | 341 |
| 2 | 0 | 3 ($\hat{=}$ 6 Fälle) | 3 ($\hat{=}$ 6 Fälle) |
| 3 | 0 | 1 ($\hat{=}$ 3 Fälle) | 1 ($\hat{=}$ 3 Fälle) |
| Gesamt | 260 (260) | 85 ($\hat{=}$ 90 Fälle) | 345 ($\hat{=}$ 350 Fälle) |

Tabelle 3.2: Geschlechtsverteilung und Diagnose - Hauptgruppe

| Geschlecht | funktionelle Autonomie | | M. Basedow | | Gesamt | |
|------------|------------------------|--------|------------|--------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| männlich | 72 | 27,7 % | 15 | 16,7 % | 87 | 24,9 % |
| weiblich | 188 | 72,3 % | 75 | 83,3 % | 263 | 75,1 % |
| | 260 | 100 % | 90 | 100 % | 350 | 100 % |

liegt bei 25,5 Monaten/2,13 Jahren (Min. < 1 Monat; Max. 29,75 Jahre) gegenüber 11,5 Monaten bei Patienten mit funktioneller Autonomie (Min. 1 Monat; Max. 35 Jahre). Der Unterschied kann darauf zurückgeführt werden, dass Patienten mit M. Basedow fast immer eine vorherige thyreostatische Therapie erhalten, die innerhalb eines Jahres zur Remission der Erkrankung führen soll. Ist der Therapieversuch nicht erfolgreich, findet anschließend eine definitive Therapie statt, somit später als bei Patienten mit funktioneller Autonomie, bei welchen direkt eine Indikation zur RIT oder Strumektomie gegeben ist.

Für 300 (85,7 %) Patienten ist die hier betrachtete RIT die erste definitive Therapie. In 50 Fällen erfolgte aber bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine Therapie in definitiver Zielsetzung. Dabei wurde 20-mal eine RIT durchgeführt, 24 Patienten erhielten eine Strumektomie und in vier Fällen wurden die Patienten bereits mit einer Strumektomie und mit einer RIT vorbehandelt. Zwei Patienten unterzogen sich kleineren Eingriffen wie Alkoholinjektionen, Knotenextirpationen oder einer Zystenextirpation im Bereich der Schilddrüse. Es fällt auf, dass Patienten mit M. Basedow zusätzlich zur obligaten Thyreostase auch öfter mit einer RIT oder Strumektomie vorbehandelt wurden (32,2 % gegenüber 8,1 % bei f.A.). Die RIT war dabei die am häufigsten eingesetzte Therapieform, wohingegen Patienten mit funktioneller Autonomie meist eine Strumektomie erhielten. Die vorangegangene Therapie fand in 20 Fällen im Jahr vor der aktuellen RIT statt, in 30 Fällen lag sie über ein Jahr zurück. Patienten mit M. Basedow wurden oft direkt im Jahr vor der in der Studie betrachteten RIT vorbehandelt, bei Patienten mit funktioneller Autonomie lag die vorangegangene Therapie meist länger als ein Jahr zurück (siehe Tabelle 3.5).

Im Zeitraum sechs Wochen vor RIT wurde in 163 Fällen (46,6 %) eine schilddrüsenwirksame Medikation eingenommen. Meist wurde eine Thyreosta-

Tabelle 3.3: Gewicht vor RIT - Hauptgruppe

| | funktionelle Autonomie | | M. Basedow | | Gesamt | |
|-----------------|------------------------|--------|------------|--------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| untergewichtig | 7 | 2,7 % | 4 | 4,4 % | 11 | 3,1 % |
| normalgewichtig | 118 | 45,4 % | 40 | 44,4 % | 158 | 45,1 % |
| übergewichtig | 135 | 51,9 % | 46 | 51,1 % | 181 | 51,7 % |
| | 260 | 100 % | 90 | 100 % | 350 | 100 % |

Tabelle 3.4: Ausprägung der Hyperthyreose - Hauptgruppe

| Ausprägung | funktionelle Autonomie | | M. Basedow | | Gesamt | |
|----------------|------------------------|--------|------------|--------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| manifest | 75 | 28,8 % | 48 | 53,3 % | 123 | 35,1 % |
| latent | 181 | 69,6 % | 42 | 46,7 % | 223 | 63,7 % |
| fehlende Werte | 4 | 1,5 % | 0 | 0,0 % | 4 | 1,1 % |
| | 260 | 100 % | 90 | 100 % | 350 | 100 % |

se verordnet (n = 117; 33,4 %). Elf Fälle (3,1 %) können nicht exakt verfolgt werden. Bei diesen bestand eine Medikation, die Anamnese ist aber unvollständig, sodass der Zeitraum, in welchem die Medikation vor der RIT eingenommen wurde, unbekannt ist. Zweidrittel aller Patienten mit M. Basedow erhielten eine schilddrüsenwirksame Medikation, welche fast immer in Form einer Thyreostase gegeben wurde. Patienten mit funktioneller Autonomie hingegen nahmen nur zu 35,4 % eine Medikation ein, darunter waren zur Hälfte auch Fälle mit einer Hormonsubstitution (siehe Tabelle 3.6).

Medikamente, die potentiell einen Einfluss auf das Körpergewicht haben, werden in 128 Fällen (36,6 %) eingenommen. Dabei kommt es vor, dass ein Patient nicht nur ein, sondern eine Kombination aus mehreren Medikamenten einnimmt. Am häufigsten werden Diuretika eingenommen, gefolgt von Glukokortikoiden. Während bei Diuretika- und Psychopharmakaeinnahme nur Patienten mit Dauertherapie im Kollektiv belassen wurden, wird bei den Glukokortikoiden zwischen Dauer- und kurzfristiger Therapie nach RIT unterschieden. Dort zeigt sich auch der größte Unterschied zwischen den Kollektiven. Knapp die Hälfte der Patienten mit M. Basedow nehmen direkt nach der RIT Glukokortikoide ein, um einen Ausbruch oder die Exazerbation einer endokrinen Orbitopathie zu verhindern (siehe Tabelle 3.7).

In 180 Fällen (51,4 %) ist auch ein Gewicht vor RIT bekannt und kann in die Auswertungen mit einfließen. Davon sind 40 Fälle Patienten mit M. Basedow und 140 Fälle Patienten mit funktioneller Autonomie zuzuordnen.

Im ersten Beobachtungszeitraum kann außer der BMI- und Gewichtsentwicklung bei 42 von 54 Fällen (77,8 %) mit M. Basedow ein Verlauf der TRAK-Werte dargestellt werden. Dass die TRAK beim USZ 1 im Normbereich liegen, also ein TRAK negativer M. Basedow besteht, ist die Ausnahme. Somit sind die

3 Ergebnisse

Tabelle 3.5: vorangegangene, nicht medikamentöse Therapien - Hauptgruppe

| vorangegangene Therapie | funktionelle Autonomie | | M. Basedow | | Gesamt | |
|-------------------------|------------------------|--------|------------|--------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine | 239 | 91,9 % | 61 | 67,8 % | 300 | 85,7 % |
| RIT | 4 | 1,5 % | 16 | 17,8 % | 20 | 5,7 % |
| Strumektomie | 15 | 5,8 % | 9 | 10,0 % | 24 | 6,9 % |
| RIT & Strumektomie | 0 | 0,0 % | 4 | 4,4 % | 4 | 1,1 % |
| Sonstige | 2 | 0,8 % | 0 | 0,0 % | 2 | 0,6 % |
| | 260 | 100 % | 90 | 100 % | 350 | 100 % |

Tabelle 3.6: schilddrüsenwirksame Medikation innerhalb 6 Wochen vor RIT - Hauptgruppe

| schilddrüsenwirksame Medikation | funktionelle Autonomie | | M. Basedow | | Gesamt | |
|---------------------------------|------------------------|--------|------------|--------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine | 159 | 61,2 % | 28 | 31,1 % | 187 | 53,4 % |
| Thyreostase | 59 | 22,7 % | 58 | 64,4 % | 117 | 33,4 % |
| Substitution | 30 | 11,5 % | 2 | 2,2 % | 32 | 9,1 % |
| Thyreostase und Substitution | 3 | 1,2 % | 0 | 0,0 % | 3 | 0,9 % |
| fehlende Werte | 9 | 3,5 % | 2 | 2,2 % | 11 | 3,1 % |
| | 260 | 100 % | 90 | 100 % | 350 | 100 % |

meisten TRAK-Werte bei RIT erhöht (siehe Abbildung 3.1). Der Median der TRAK-Werte steigt im 3-Monats-Follow-up von 3,8 IU/l (Min. 0,9 IU/l, Max. 110 IU/l) bei USZ 1 auf 4,55 IU/l (Min. 0,9 IU/l; Max. 162 IU/l) bei USZ 2. Im 1-Jahres-Follow-up ist die Auswertung eines Verlaufs in 28 von 56 Fällen (50 %) möglich (siehe Abbildung 3.2). Auch in diesem Beobachtungszeitraum steigt der Median der TRAK. Der Wert nimmt von 3,25 IU/l (Min. 0,9 IU/l; Max. 278,8 IU/l) auf 4,76 IU/l (Min. 0,9 IU/l; Max. 94,1 IU/l) zu. Bei der Mehrzahl der Patienten sinkt der TRAK im Verlauf, jedoch sinken nur 14,3 % der TRAK im jeweiligen Follow-up-Zeitraum in den Normbereich. Besonders im 3-Monats-Follow-up ist der Anteil der Fälle mit steigendem bzw. weiterhin erhöhtem TRAK-Wert noch groß (83,4 %). Im längeren Beobachtungszeitraum ändert sich diese Verteilung, die TRAK sinken häufiger.

Im Gegensatz zu den Patienten mit M. Basedow, bei welchen die Bestimmung des TRAK-Werts obligat ist, werden bei Patienten mit funktioneller Autonomie die TRAK-Werte nur vor und einmalig nach der RIT erhoben, um einen die funktionelle Autonomie begleitenden M. Basedow auszuschließen. Bei einem Großteil der Fälle wurden keine erhöhten TRAK nachgewiesen, sodass auch keine weiteren Kontrollen zu späteren Zeitpunkten nötig waren. Bei 20 Patientenfällen jedoch wurde zu einem der USZe ein erhöhter TRAK-Wert festgestellt. Es ist nicht auszuschließen, dass bei diesen Patienten zusätzlich ein M. Basedow

Tabelle 3.7: Medikation mit potentielltem Einfluss auf das Körpergewicht - Hauptgruppe

| gewichtswirksame Medikation | funktionelle Autonomie | | M. Basedow | | Gesamt | |
|---|------------------------|--------|------------|--------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine | 190 | 73,1 % | 32 | 35,6 % | 222 | 63,4 % |
| Diuretika | 36 | 13,8 % | 12 | 13,3 % | 48 | 13,7 % |
| Psychopharmaka | 25 | 9,6 % | 12 | 13,3 % | 37 | 10,6 % |
| Glukokortikoide Dauertherapie | 11 | 4,2 % | 3 | 3,3 % | 14 | 4,0 % |
| Glukokortikoide kurzfristig nach RIT | 3 | 1,2 % | 43 | 47,8 % | 46 | 13,1 % |

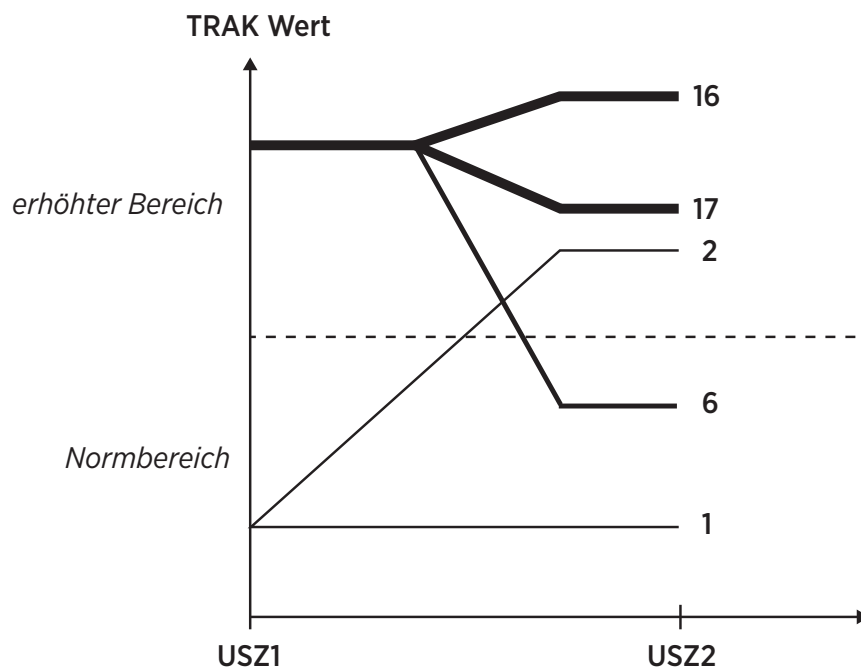


Abbildung 3.1: TRAK-Verlauf im 3-Monats-Follow-up

vorliegt. Da sonographisch und klinisch aber eine funktionelle Autonomie diagnostiziert und die RIT entsprechend geplant wurde, sind diese Patienten in der Gruppe mit funktioneller Autonomie belassen worden. Zusätzlich wurde aber geprüft, ob sich die BMI- und Gewichtsentwicklung dieser 20 Fälle von jenen unterscheidet, die zu keinem Zeitpunkt TRAK-positiv waren. Dies ist weder im kurzen noch im langen Beobachtungszeitraum der Fall (3-Monats-Follow-up: BMI-Änderung $p = .326$; Gewichtsänderung $p = .313$; 1-Jahres-Follow-up: BMI-Änderung $p = .998$; Gewichtsänderung $p = .973$).

Im Folgenden sind die Unterschiede zwischen Patienten mit M. Basedow und funktioneller Autonomie noch einmal gesammelt dargestellt (siehe Tabelle 3.8). In fast allen Vergleichen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven, lediglich beim Ausgangsgewicht vor RIT und Diuretika- und Psychopharmakaeinnahme sind die Gruppen vergleichbar. Besonders groß

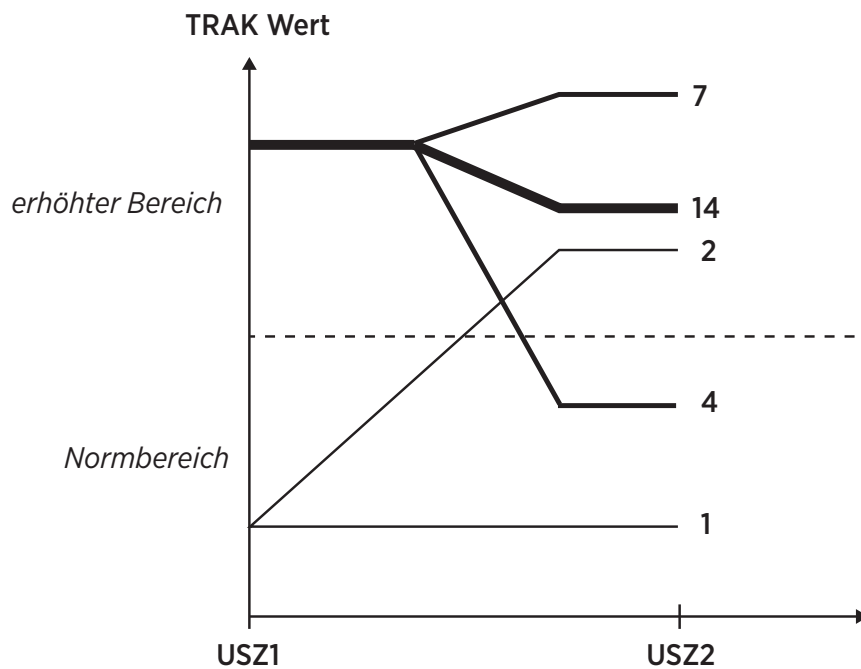


Abbildung 3.2: TRAK-Verlauf im 1-Jahres-Follow-up

ist die Abweichung bei Variablen wie Alter, Ausprägung der Hyperthyreose, vorangegangene Therapien und Glukokortikoideinnahme. Die Unterschiede werden im Diskussionsteil aufgegriffen und dort im Bezug zur BMI- und Gewichtsentwicklung besprochen.

Um den Verlauf des BMI bzw. des Körpergewichts darzustellen, wurden Daten zu drei Untersuchungszeitpunkten erhoben. Unmittelbar vor Beginn der RIT (USZ 1), ca. drei Monate nach erfolgter Therapie (USZ 2) sowie 12 bis 18 Monate nach Therapiebeginn (USZ 3). Nicht bei allen Fällen sind Daten für alle drei USZe verfügbar, sodass sich für die zwei gewählten Beobachtungszeiträume unterschiedliche Fallzahlen ergeben (siehe Tabelle 3.9). Zunächst wird die Gewichtsentwicklung zwischen USZ 1 und USZ 2 untersucht (= 3-Monats-Follow-up). Als zweiter Beobachtungszeitraum wurde die Zeit zwischen USZ 1 und USZ 3 gewählt (= 1-Jahres-Follow-up).

3.1.2 Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose nach maligner Schilddrüsenerkrankung bzw. intrinsischer Hyperthyreose vor Radioiodtherapie

Bei einem Teil der Patienten mit benigner (=intrinsischer) Hyperthyreose ist das Gewicht vor Einsetzen der Hyperthyreose bekannt. Dieser Gewichtswert wurde bei der Erstvorstellung anamnestisch erhoben und macht es möglich, die Gewichtsänderung in der hyperthyreoten Phase vor RIT zu errechnen. Um herauszufinden, ob die Gewichtsänderung ausschließlich auf der Hormon-

Tabelle 3.8: Vergleich der Patienten mit funktioneller Autonomie und M. Basedow

| | Funktionelle Autonomie (n = 260) | M. Basedow (n = 90) |
|--|--|---|
| Alter | 68 Jahre (Median, Min. 34, Max. 93) | 54 Jahre (Median, Min. 18, Max. 86) |
| | $U = 6706,00; Z = -6,04; p < .001$ | |
| Geschlecht | weiblich: 72,3 % männlich: 27,7% | weiblich: 83,33% männlich: 16,67% |
| | $\chi^2(1) = 4,35; p = .037$ | |
| Gewicht vor RIT | untergewichtig: 2,7 % normalgewichtig: 45,4 % übergewichtig: 51,9 % | untergewichtig: 4,4 % normalgewichtig: 44,4 % übergewichtig: 51,1 % |
| | Fishers exakter Test: $p = .682$ | |
| Ausprägung Hyperthyreose | latent: 69,6 % manifest: 28,8 % fehlende Werte 1,6 % | latent: 46,7 % manifest: 53,3 % |
| | $\chi^2(1) = 16,79; p < .001$ | |
| Vorangegangene Therapie | 8,1 % | 32,2 % |
| | $\chi^2(1) = 31,83; p < .001$ | |
| | 19 % ≤ 1 Jahr vor RIT 81 % > 1 Jahr vor RIT | 55 % ≤ 1 Jahr vor RIT 45 % > 1 Jahr vor RIT |
| | $\chi^2(2) = 40,28; p < .001$ | |
| Δ Erstdiagnose und Behandlungsbeginn | 11,5 Monate (Median) Min. 1 Monat, Max. 35 Jahre fehlende Werte (20 %) | 25,5 Monate (Median) Min. < 1 Monat, Max. 29,75 Jahre fehlende Werte (13,3 %) |
| | $U = 6436,00; Z = -2,69; p = .007$ | |
| Schilddrüsenwirksame Medikation (Δ 6 Wochen vor RIT) | Insgesamt: 38,8 % Thyreostase: 22,7 % Substitution: 11,5 % Thyreostase & Substitution: 1,2 % Unklare Medikation: 3,5 % | Insgesamt: 68,8 % Thyreostase: 64,4 % Substitution: 2,2 % Thyreostase & Substitution: 0 % Unklare Medikation: 2,2 % |
| | Kein Test, da zu kleine Stichprobengröße. | |
| Medikation mit pot. Auswirkung aufs Körpergewicht | Insgesamt: 26,9 % Diuretika: 13,8 % Psychopharmaka: 9,6 % Glukokortikoide: 5,4 % | Insgesamt: 64,4 % Diuretika: 13,3 % Psychopharmaka: 13,3 % Glukokortikoide: 51,1 % |
| | $\chi^2(1) = 0,02; p = .903; \chi^2(1) = 0,98; p = .323; \text{Fishers exakter Test: } p < .001$ | |

Tabelle 3.9: Fallzahlen der Follow-up Perioden - Hauptgruppe

| Follow-up Zeitraum | funktionelle Autonomie | | M. Basedow | | Gesamt | |
|-----------------------|------------------------|--------|------------|--------|--------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| 3-Monats-Follow-up | 226 | 80,7 % | 54 | 19,3 % | 280 | 100 % |
| 1-Jahres-Follow-up | 183 | 76,6 % | 56 | 23,4 % | 239 | 100 % |

wirkung beruht, oder ob hormonunabhängige Faktoren wirksam sind, wird dieses Kollektiv mit einer Gruppe von Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose verglichen. Bei diesen Patienten, die nach Thyroidektomie und RIT ein hochdosiertes L-T4 Präparat erhalten, können die Gewichtsänderungen nur auf die

3 Ergebnisse

Tabelle 3.10: Geschlechtsverteilung - iatrogene und intrinsische Hyperthyreose

| Geschlecht | iatrogene Hyperthyreose | | intrinsische Hyperthyreose | | Gesamt | |
|------------|-------------------------|--------|----------------------------|--------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| männlich | 15 | 27,8 % | 48 | 26,7 % | 63 | 26,9 % |
| weiblich | 39 | 72,2 % | 132 | 73,3 % | 171 | 73,1 % |
| | 54 | 100 % | 180 | 100 % | 234 | 100 % |

Tabelle 3.11: Gewicht vor RIT - iatrogene und intrinsische Hyperthyreose

| | iatrogene Hyperthyreose | | intrinsische Hyperthyreose | | Gesamt | |
|-----------------|-------------------------|--------|----------------------------|--------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| untergewichtig | 1 | 1,9 % | 7 | 3,9 % | 8 | 3,4 % |
| normalgewichtig | 21 | 38,9 % | 89 | 49,4 % | 110 | 47,0 % |
| übergewichtig | 32 | 59,3 % | 84 | 46,7 % | 116 | 49,6 % |
| | 54 | 100 % | 180 | 100 % | 234 | 100 % |

iatrogene Hyperthyreose, also die Hormonwirkung zurückgeführt werden, da keine Pathologie der Schilddrüse besteht. Im Folgenden werden die beiden zu vergleichenden Gruppen beschrieben.

Bei den Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose wurden zunächst 315 Patienten gesichtet, die aufgrund einer malignen Schilddrüsenerkrankung in der Abteilung für Nuklearmedizin behandelt worden waren. Nach Anwendung der in Tabelle 2.4 genannten Kriterien wurden 261 Patienten (82,9 %) ausgeschlossen. Somit verbleiben für die weitere Auswertung noch 54 Fälle, von denen sich fast dreiviertel weiblichen Patienten zuordnen lassen. Die Gruppe der Patienten mit intrinsischer Hyperthyreose zählt 180 Fälle. Das Geschlechterverhältnis ist ähnlich (siehe Tabelle 3.10).

Die Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose sind mit 50 Jahren (Median; Min.: 18; Max.: 71) deutlich jünger als jene mit einer benignen Schilddrüsenerkrankung (Median: 67 Jahre; Min.: 18; Max.: 93).

Auch der Anteil der Patienten mit Unter-, Normal- und Übergewicht unterscheidet sich zwischen den Gruppen. Unter den Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose sind über 10 % mehr Übergewichtige und gleichzeitig weniger Normalgewichtige (siehe Tabelle 3.11).

Wenn man die Medikamente mit potentieller Auswirkung auf das Körpergewicht betrachtet, sind auch dort Unterschiede festzustellen. Nehmen im Kollektiv mit intrinsischer Hyperthyreose ca. ein Drittel aller Patienten solche Medikamente ein, sind es bei den Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose nur 15 % (siehe Tabelle 3.12).

Im Kollektiv mit iatrogenen Hyperthyreose geben die Follow-up-Untersuchungen den Beobachtungszeitraum vor. Der Start liegt dabei zwischen Thyroidektomie und RIT, das Ende bei einer Kontrolluntersuchung 10-16 Monate nach

Tabelle 3.12: Medikation mit potentielltem Einfluss auf das Körpergewicht - iatrogene und intrinsische Hyperthyreose

| gewichtswirksame Medikation | iatrogene Hyperthyreose | | intrinsische Hyperthyreose | | Gesamt | |
|---|-------------------------|--------|----------------------------|--------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine | 46 | 85,2 % | 119 | 66,1 % | 165 | 70,5 % |
| Diuretika | 2 | 3,7 % | 21 | 11,7 % | 23 | 9,8 % |
| Psychopharmaka | 2 | 3,7 % | 19 | 10,6 % | 21 | 9,0 % |
| Glukokortikoide Dauertherapie | 2 | 3,7 % | 6 | 3,3 % | 8 | 3,4 % |
| Glukokortikoide kurzfristig nach RIT | 2 | 3,7 % | 23 | 12,8 % | 25 | 10,7 % |

RIT. Der Median der Beobachtungszeit beträgt 13 Monate (Min.: 10; Max.:16). Der Beobachtungszeitraum in der Gruppe mit intrinsischer Hyperthyreose lässt sich weniger gut bestimmen, da es zu den Gewichtsangaben vor Hyperthyreose keinen genauen Erhebungszeitpunkt gibt. Als Hilfwert wird deshalb der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hyperthyreose herangezogen, wenn dieser durch die Patienten anamnestisch angegeben werden konnte. Der Median des Follow-up Zeitraumes beträgt 15,5 Monate und liegt somit etwas über jenem der Vergleichsgruppe.

Der statistische Vergleich der beiden Gruppen zeigt, dass die oben beschriebenen Unterschiede, das Alter ausgenommen, nicht signifikant sind (siehe Tabelle 3.13). Es ist deshalb davon auszugehen, dass die Kollektive miteinander vergleichbar sind.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen wurden noch weitere Parameter erfasst, die die Beschreibung der Gruppen vervollständigen.

Im Falle der intrinsischen Hyperthyreose (n = 180) sind 140 Patienten mit funktioneller Autonomie (77,8 %) und 40 Patienten mit M. Basedow (22,2 %) enthalten.

Die Stoffwechselsituation der Patienten mit iatrogener Hyperthyreose kann während des Beobachtungszeitraums durch weitere Parameter genauer beschrieben werden. Zunächst wird die Zeitspanne zwischen Thyroidektomie und anschließender RIT betrachtet. Sie lag im Mittel bei 27 Tagen (SD = 7,4). Es fand nach 3 Monaten ein stationärer Radioiodtest zur Überprüfung des Therapieergebnisses statt, bei einem Großteil der Patienten (n = 38; 70,4 %) unter laufender Suppressionstherapie, d.h. die Patienten erhielten kurz vor dem Test eine Injektion mit rekombinantem TSH (= Thyrogen®), um den angestrebten hohen TSH-Spiegel sicherzustellen. In den restlichen 16 Fällen (29,6 %) wurde der hohe TSH-Wert durch einen Hormonentzug erreicht, zwei der 16 Patienten erhielten zusätzlich eine Thyrogen®-Injektion. Nur zwei der 54 Patienten (3,7 %) nahmen vor der RIT eine schilddrüsenwirksame Medikation im Sinne eines T3 Präparates ein. Alle anderen Patienten (n = 52, 96,3 %) erhielten keinen Hormonersatz. Bei der Kontrolluntersuchung am Ende

3 Ergebnisse

Tabelle 3.13: Vergleich der Patienten mit iatrogenen und intrinsischer Hyperthyreose

| | iatrogene Hyperthyreose (n = 54) | intrinsische Hyperthyreose (n = 180) |
|--|--|---|
| Alter | 50 Jahre (Median, Min. 18, Max. 71) | 67 Jahre (Median, Min. 18, Max. 93) |
| | $U = 2131,5; Z = -6,26; p = .0001$ | |
| Geschlecht | weiblich: 72,2 % männlich: 27,8% | weiblich: 73,3% männlich: 26,7% |
| | $\chi^2(1) = 0,03; p = .0872$ | |
| Gewicht vor RIT | untergewichtig: 1,9 % normalgewichtig: 38,9 % übergewichtig: 59,3 % | untergewichtig: 3,9 % normalgewichtig: 49,4 % übergewichtig: 46,7 % |
| | Fishers exakter Test: $p = .281$ | |
| Beobachtungszeitraum | 1-Jahres-Follow-up 13 Monate (Median, Min. 10, Max. 16) | Zeit zw. Erstdiagnose und RIT 15,5 Monate (Median, Min. 1, Max. 421) fehlende Werte 14,4 % |
| | $U = 3,951,0; Z = 0,544; p = .586$ | |
| Medikation mit pot. Effekt auf Körpergewicht | Insgesamt: 14,8 % Diuretika: 3,7 % Psychopharmaka: 3,7 % Glukokortikoide: 7,4 % | Insgesamt: 33,9 % Diuretika: 11,7 % Psychopharmaka: 10,6 % Glukokortikoide: 16,1 % |
| | Kein Test, da zu kleine Stichprobengröße. | |

des Beobachtungszeitraums erhielten 52 Patienten (96,3 %) ein L-T4 Präparat, um die angestrebte TSH-Suppression zu erzielen. In zwei Fällen ist die schilddrüsenwirksame Medikation zu diesem Zeitpunkt nicht nachvollziehbar (3,7 %).

3.2 Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe

Zunächst wird betrachtet, ob nach der Therapie der Hyperthyreose eine Änderung von BMI- und Gewichtswerten im Gesamtkollektiv der Hauptgruppe auftrat. Im Anschluss werden Patienten mit funktioneller Autonomie und M. Basedow miteinander verglichen.

3.2.1 Gewichtsentwicklung des Gesamtkollektivs

Die Patienten der Hauptgruppe nehmen im 3-Monats-Follow-up in 42,1 % der Fälle zu (siehe Tabelle 3.14). Die Änderungen sind jedoch so gering, dass sich der Median von BMI und Körpergewicht nicht ändert (siehe Tabelle 3.15). Betrachtet man wie häufig eine Gewichtszunahme im langen Beobachtungszeitraum vorkommt, fällt auf, dass der Anteil der Patienten mit Gewichtszunahme steigt und der Anteil mit klinisch relevanter Gewichtszunahme (≥ 7 % des Ausgangswertes) sogar fast doppelt so hoch ist als im 3-Monats-Follow-up. Nun ist eine BMI- und Gewichtsänderung von +1 kg/ +0,37 kg/m² zu verzeichnen.

Tabelle 3.14: Gewichtsentwicklung des Gesamtkollektivs - Hauptgruppe

| | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | |
|------------------------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine Gewichtszunahme | 162 | 57,9 % | 98 | 41,0 % |
| klin. relev. Gewichtszunahme | 18 | 6,4 % | 28 | 11,7 % |
| klin. nicht relev. Gewichtszunahme | 100 | 35,7 % | 113 | 47,3 % |
| | 280 | 100 % | 239 | 100 % |

Tabelle 3.15: BMI- und Gewichtsänderung des Gesamtkollektivs - Hauptgruppe

| | BMI-Änderung | Änderung des Körpergewichts |
|-------------------------------|--|-----------------------------|
| | Median (Min., Max.) in kg/m ² | Median (Min., Max.) in kg |
| 3-Monats-Follow-up n = 280 | +0 (-4,27, +9,95) | +0 (-14, +23) |
| 1-Jahres-Follow-up n = 239 | +0,37 (-14,35, +5,08) | +1 (-47, +13) |

3.2.2 Gewichtsentwicklung bei Patienten mit M. Basedow und funktioneller Autonomie im Vergleich

Im Folgenden wird die Gruppe der Patienten mit immunogener Hyperthyreose mit dem Kollektiv mit funktioneller Autonomie verglichen. Es wird untersucht, ob der klinische Eindruck zutrifft, dass bei Patienten mit M. Basedow häufiger und stärkere Gewichtszunahmen auftreten als bei Patienten mit funktioneller Autonomie.

Im 3-Monats-Follow-up hat die Gruppe der Patienten mit M. Basedow mit 13 %, gegenüber 4,9 % bei funktioneller Autonomie, einen deutlich höheren Anteil an Fällen, die eine klinisch relevante Gewichtszunahme zeigen. Der Anteil der Patienten, bei welchen keine Gewichtszunahme zu beobachten ist, ist in beiden Gruppen aber ähnlich groß, sodass keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten (siehe Tabelle 3.16). Das Ausmaß der beobachteten Gewichtszunahme ist zudem nicht groß genug, um eine BMI- oder Gewichtsänderung im Median zu bewirken. Hinsichtlich der absoluten Änderung des Körpergewichts ist zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorhanden, der Median kann diesen jedoch nicht abbilden. Die Unterschiede zeigen sich im langen Beobachtungszeitraum deutlicher. Nehmen dort 73,2 % der Patienten mit M. Basedow zu, waren es in der Gruppe mit funktioneller Autonomie nur 54,6 %. Der Anteil der Patienten, die klinisch relevant zunehmen, ist im Kollektiv mit M. Basedow mehr als doppelt so hoch. Die Verteilung in Bezug auf die Gewichtsentwicklung unterscheidet sich zwischen beiden Gruppen signifikant ($p = .007$). Sowohl bei Patienten mit M. Basedow, als auch bei Patienten mit funktioneller Autonomie ist nun eine absolute BMI-

3 Ergebnisse

Tabelle 3.16: Gewichtsentwicklung – M. Basedow und funktionelle Autonomie

| Gewichtszunahme | M. Basedow | | | | Funktionelle Autonomie | | | |
|--------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|------------------------|--------|--------------------|--------|
| | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | |
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine | 30 | 55,6 % | 15 | 26,8 % | 132 | 58,4 % | 83 | 45,4 % |
| klin. relev. | 7 | 13,0 % | 12 | 21,4 % | 11 | 4,9 % | 16 | 8,7 % |
| klin. nicht relev. | 17 | 31,5 % | 29 | 51,8 % | 83 | 36,7 % | 84 | 45,9 % |
| | 54 | 100 % | 56 | 100 % | 226 | 100 % | 183 | 100 % |

3-Monats-Follow-up: Fishers exakter Test: **p = .103**
 1-Jahres-Follow-up: $\chi^2(2) = 9,810$; **p = .007**

Tabelle 3.17: BMI- und Gewichtsänderung – M. Basedow und funktionelle Autonomie

| | M. Basedow | | Funktionelle Autonomie | |
|---------------------------|---|---|--|---|
| | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg |
| 3-Monats-Follow-up | ± 0 (-0, 79, +9, 95) | ± 0 (-2, +23) | ± 0 (-4, 27, +2, 78) | ± 0 (-14, +9) |
| | BMI: $U = 5139,5$; $Z = -1,88$; p = .06 Gewicht: $U = 5087,5$; $Z = -1,98$; p = .048 | | | |
| 1-Jahres-Follow-up | +0,9 (-3, 4, +5, 08) | +2,25 (-11, +13) | +0,33 (-14, 35, +4, 19) | +1 (-47, +11) |
| | BMI: $U = 3591,5$; $Z = -3,41$; p = .001 Gewicht: $U = 3609$; $Z = -3,38$; p = .001 | | | |

und Gewichtsänderung zu beobachten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind sowohl im Bezug auf die Änderung des BMI wie auch des Körpergewichts hochsignifikant ($p = .001$). Patienten mit M. Basedow nehmen über doppelt so viel zu wie Patienten mit funktioneller Autonomie (siehe Tabelle 3.17).

Das Gesamtkollektiv wie auch beide Untergruppen zeigen mehrheitlich keine Gewichtszunahme im 3-Monats-Follow-up (Anteil jeweils $> 55\%$). Es gab zwar Zunahmen des Körpergewichts, diese waren jedoch so gering, dass im Median keine absolute BMI- oder Gewichtsänderung zu beobachten war. Die Hypothese, dass Patienten nach Beseitigung einer Hyperthyreose zunehmen, muss also für diesen Beobachtungszeitraum abgelehnt werden. Im 1-Jahres-Follow-up kann die Hypothese jedoch bestätigt werden, da eine BMI- und Gewichtszunahme nachgewiesen wurde. Es kommt bei der Mehrzahl, nicht jedoch bei allen Patienten zu einer allmählichen, meist moderaten Gewichtszunahme. In Abschnitt 3.2.5 wird beschrieben, was die Patientengruppe auszeichnet, die entgegen der Erwartung nach Beseitigung der Hyperthyreose nicht zunimmt.

Der Vergleich zwischen Patienten mit M. Basedow bzw. funktioneller Autonomie zeigt im 3-Monats-Follow-up, dass die M. Basedow Gruppe etwas häufiger zunimmt, der Unterschied zum Kollektiv mit funktioneller Autonomie aber nicht signifikant ist. Auch die absolute BMI-Änderung zeigt keine Unterschiede,

3.2 Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe

lediglich die Änderung des Körpergewichts unterscheidet sich zwischen den Gruppen, obwohl bei keiner eine Änderung des Körpergewichts beobachtet werden konnte. Dass trotzdem ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Grunderkrankungen besteht, zeigt sich im 1-Jahres-Follow-up. Der Anteil der Patienten, die zunehmen, ist in der Gruppe mit immunogener Hyperthyreose signifikant größer, d.h. eine Gewichtszunahme nach Hyperthyreose ist in dieser Gruppe häufiger. Außerdem steigen die BMI- und Gewichtswerte der Patienten mit M. Basedow mehr als doppelt so stark an. Die Hypothese, dass Patienten mit M. Basedow signifikant mehr und häufiger zunehmen, kann also vor allem fürs 1-Jahres-Follow-up bestätigt werden.

Aufgrund des gezeigten Unterschieds zwischen den beiden Gruppen ergibt sich die Frage, ob diese Effekte auf die unterschiedliche Pathogenese der Erkrankungen (immunogen gegenüber nicht immunogen) zurückzuführen sind oder durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Kollektive bedingt ist. In multivariaten Analysen wurde geprüft, ob die Diagnose M. Basedow, unabhängig von anderen Parametern wie Alter, Geschlecht, Ausprägung der Hyperthyreose, Gewicht vor RIT, vorangegangene Therapien und Medikamenteneinnahme, ein Prädiktor für eine Gewichtszunahme nach RIT ist.

Im 3-Monats-Follow-up wurden 271 der 280 verfügbaren Fälle ins Regressionsmodell aufgenommen. Ausgeschlossen wurden fünf Ausreißer und vier Fälle, bei welchen die Ausprägung der Hyperthyreose nicht bekannt war. Die multiple Regressionsanalyse zeigt, dass die Diagnose keinen Einfluss auf die Gewichtszunahme innerhalb des kurzen Beobachtungszeitraumes hat ($p = .966$, Standardfehler (SE) = 0.424). Das Alter, das Gewicht und die Thyreostaseeinnahme vor RIT und die dauerhafte Diuretikaeneinnahme sind jedoch Prädiktoren für eine Gewichtsänderung ($F(13,257) = 2,930$; $p = .001$; $R^2 = .129$; korr. $R^2 = .085$; $n = 271$ – siehe Abschnitt 3.2.4).

Im 1-Jahres-Follow-up wurden 235 von 239 Patientenfällen analysiert, da zwei Ausreißer und zwei Fälle ohne Angabe der Ausprägung der Hyperthyreose ausgeschlossen wurden. Die Regressionsanalyse ergab nun, dass die Diagnose ein unabhängiger Prädiktor für die Gewichtsänderung im 1-Jahres-Follow-up ist ($p = .008$, SE = 0.639). Patienten mit M. Basedow nahmen im Vergleich zu jenen mit funktioneller Autonomie um +1,71 kg mehr zu. Nach Abzug der Effekte, die auf die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ausprägung der Hyperthyreose, Gewicht vor RIT, vorangegangene Therapien und Medikamenteneinnahme zurückzuführen sind, bleibt also ein Gewichtszuwachs von +1,71 kg als Effekt übrig, der durch die unterschiedliche Pathogenese der beiden Erkrankungen bedingt sein dürfte. Zusätzlich zum Faktor Diagnose wurden mit dem Gewicht vor RIT, der Ausprägung der Hyperthyreose und den vorangegangenen Schilddrüsentherapien drei weitere Prädiktoren für eine Gewichtsänderung festgestellt ($F(13,221) = 3,637$; $p < .001$; $R^2 = .176$; korr. $R^2 = .128$; $n = 235$ – siehe Abschnitt 3.2.4).

Tabelle 3.18: Entwicklung des TRAK-Spiegels je Follow-up

| Follow-up Zeitraum | TRAK gestiegen und erhöht | | TRAK gefallen aber noch erhöht | | TRAK in Normbereich (gefallen) | | verfügbare TRAK-Verläufe von Gesamt M.B. | |
|-----------------------|------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| 3-Monats-Follow-up | 18 | 42,9 % | 17 | 40,5 % | 7 | 16,7 % | 42 von 54 | 100 % |
| 1-Jahres-Follow-up | 9 | 32,1 % | 14 | 50,0 % | 5 | 17,9 % | 28 von 56 | 100 % |

Tabelle 3.19: Gewichtsentwicklung – TRAK-Verläufe

| | TRAK gestiegen & erhöht | | | | TRAK gefallen aber erhöht | | | | TRAK in Normbereich (gefallen) | | | |
|-----------------------|-------------------------|--------|------------------------|--------|---------------------------|--------|------------------------|--------|--------------------------------|--------|------------------------|--------|
| | 3-Monats- Follow-up | | 1-Jahres- Follow-up | | 3-Monats- Follow-up | | 1-Jahres- Follow-up | | 3-Monats- Follow-up | | 1-Jahres- Follow-up | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Gewichtszunahme | | | | | | | | | | | | |
| keine | 11 | 61,1 % | 2 | 22,2 % | 7 | 41,2 % | 5 | 35,7 % | 5 | 71,4 % | 2 | 40,0 % |
| klin. relev. | 1 | 5,6 % | 2 | 22,2 % | 5 | 29,4 % | 4 | 28,6 % | 0 | 0,0 % | 0 | 0,0 % |
| klin. nicht relev. | 6 | 33,3 % | 5 | 55,6 % | 5 | 29,4 % | 5 | 35,7 % | 2 | 28,6 % | 3 | 60,0 % |
| | 18 | 100 % | 9 | 100 % | 17 | 100 % | 14 | 100 % | 7 | 100 % | 5 | 100 % |

3.2.3 Gewichtsentwicklung der Patienten mit M. Basedow in Abhängigkeit vom TRAK-Wert

Die Aktivität der Autoimmunerkrankung M. Basedow kann mithilfe des TRAK-Werts verfolgt werden. Im Folgenden soll ermittelt werden, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung des TRAK-Werts im Follow-up und den eventuellen Gewichts- und BMI-Änderungen erkennen lässt. Das heißt, es wird analysiert, ob eine hoher Antikörperwert nach RIT mit einer häufigeren und verstärkten Gewichtszunahme einhergeht (siehe Tabelle 3.18).

Betrachtet man die Häufigkeit der Gewichtszunahme gibt es in beiden Beobachtungszeiträumen zwar eine Tendenz, dass Patienten, deren TRAK in den Normbereich gefallen waren seltener zunehmen, als jene deren TRAK noch erhöht waren. Es kann jedoch für keinen der Beobachtungszeiträume und keinen der Vergleiche eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.19).

Im kurzen Beobachtungszeitraum ist die Gruppe, deren TRAK-Wert im Vergleich zum USZ 1 fiel aber dennoch erhöht war, die einzige Untergruppe, die im Median eine absolute BMI- und Gewichtszunahme zeigt. Erst im 1-Jahres-Follow-up ist in allen drei Gruppen eine Zunahme zu beobachten, wobei auch in diesem Vergleich keine statistische Signifikanz erreicht wird (siehe Tabelle 3.20).

Die Hypothese, dass Patienten, die hohe TRAK-Spiegel aufweisen bzw. deren TRAK im Verlauf steigen, besonders viel und häufig zunehmen, muss verwor-

3.2 Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe

Tabelle 3.20: BMI- und Gewichtsänderung – TRAK-Verläufe

| | TRAK gestiegen (erhöht) | | TRAK gefallen (erhöht) | | TRAK gefallen (Norm) | |
|---------------------------|---|--|--|--|---|--|
| | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg |
| 3-Monats-Follow-up | ± 0 (-0, 19, +1, 88) | ± 0 (-0, 6, +5) | +0,79 (-0, 46, +9, 95) | +2 (-1, +23) | ± 0 (-0, 18, +1, 38) | ± 0 (-0, 5, +4) |
| | | | BMI: $\chi^2(1) = 2,994$; p = .224 Gewicht: $\chi^2(1) = 3,271$; p = .195 | | | |
| 1-Jahres-Follow-up | +1,12 (-0, 46, +1, 79) | +3 (-1, +5) | +0,38 (-1, 28, +5, 08) | +1 (-3, 7, +13) | +0,64 (± 0 , +1, 17) | +1,5 (± 0 , +3) |
| | | | BMI: $\chi^2(1) = 0,490$; p = .783 Gewicht: $\chi^2(1) = 0,548$; p = .760 | | | |

Tabelle 3.21: Fallzahlen je Follow-up - weibliche und männliche Patienten

| Follow-up Zeitraum | weiblich | | männlich | | Gesamt | |
|-----------------------|----------|--------|----------|--------|--------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| 3-Monats-Follow-up | 202 | 72,1 % | 78 | 27,9 % | 280 | 100 % |
| 1-Jahres-Follow-up | 181 | 75,7 % | 58 | 24,3 % | 239 | 100 % |

fen werden. Die Ergebnisse zeigen durch eine hohe Streuung und fehlende statistische Signifikanz keine eindeutige Tendenz auf, die diese Hypothese stützt. Zudem ist die Stichprobenanzahl für einen aussagekräftigen statistischen Vergleich zu klein, sodass in Zukunft weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen erfolgen sollten.

3.2.4 Nebenfragestellungen

Abgesehen von der Hauptfragestellung, bieten die erhobenen Daten die Möglichkeit, weitere Erkenntnisse über etwaige BMI- und Gewichtsänderungen in diversen Untergruppen zu gewinnen. Da Effekte auf die BMI- und Gewichtsentwicklung vor allem im 1-Jahres-Follow-up zu beobachten sind, werden für diesen Zeitraum die Nebenfragestellungen auch hinsichtlich der Diagnose ausgewertet. Somit können die Patientengruppen, die besonders von einer BMI- und Gewichtszunahme betroffen sind, noch detaillierter benannt werden.

3.2.4.1 Einfluss des Geschlechts

Zunächst wird untersucht, ob zwischen den Geschlechtern ein Unterschied in der BMI- und Gewichtsentwicklung besteht. (siehe Tabelle 3.21).

Beim Vergleich der Häufigkeit der Gewichtszunahme fällt auf, dass der Anteil der Patienten, die zunehmen, bei den Frauen in beiden Beobachtungszeiträu-

3 Ergebnisse

Tabelle 3.22: Gewichtsentwicklung – weibliche und männliche Patienten

| | weiblich | | | | männlich | | | |
|--|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | |
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gewichtszunahme | | | | | | | | |
| keine | 114 | 56,4 % | 71 | 39,2 % | 48 | 61,5 % | 27 | 46,6 % |
| klin. relev. | 12 | 5,9 % | 23 | 12,7 % | 6 | 7,7 % | 5 | 8,6 % |
| klin. nicht relev. | 76 | 37,6 % | 87 | 48,1 % | 24 | 30,8 % | 26 | 44,8 % |
| | 202 | 100 % | 181 | 100 % | 78 | 100 % | 58 | 100 % |
| 3-Monats-Follow-up: $\chi^2(2) = 1,262$; p = .532 1-Jahres-Follow-up: $\chi^2(2) = 1,298$; p = .522 | | | | | | | | |

Tabelle 3.23: BMI- und Gewichtsänderung – weibliche und männliche Patienten

| | weiblich | | männlich | |
|---------------------------|--|---|--|---|
| | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg |
| 3-Monats-Follow-up | ± 0 (-2, 37, +9, 95) | ± 0 (-6, +23) | ± 0 (-4, 27, +4, 1) | ± 0 (-14, +13) |
| | BMI: $U = 7370,5$; $Z = -0,87$; p = .384 Gewicht: $U = 7510$; $Z = -0,63$; p = .527 | | | |
| 1-Jahres-Follow-up | +0,38 (-4, 01, +5, 08) | +1 (-10, +13) | +0,29 (-14, 35, +4, 1) | +1 (-47, +13) |
| | BMI: $U = 4666$; $Z = -1,28$; p = .200 Gewicht: $U = 4852,5$; $Z = -0,87$; p = .382 | | | |

men größer ist als bei den Männern (43,5 % im Vergleich zu 38,5 % bzw. 60,0 % vs. 53,4 %). Es ist jedoch kein signifikanter Unterschied nachweisbar. (siehe Tabelle 3.22). Weder bei den Frauen noch bei den Männern ist eine absolute Änderung der BMI und Gewichtswerte im 3-Monats-Follow-up nachweisbar. Im 1-Jahres-Follow-up hingegen steigen bei beiden Geschlechtern der BMI- und der Gewichtswert an. Der Median der BMI-Änderung war bei den weiblichen Patienten dabei um knapp ein Drittel (31 %) größer als der bei den männlichen. Der Anstieg des Körpergewichts war bei beiden Geschlechtern gleich (+1 kg) (siehe Tabelle 3.23). In keinem der Beobachtungszeiträume besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der absoluten BMI- und Gewichtsänderung.

Tendenziell nehmen weibliche Patienten in beiden Beobachtungszeiträumen etwas häufiger und im 1-Jahres-Follow-up auch etwas stärker zu als männliche. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant, sodass die Hypothese, dass weibliche Patienten mehr zunehmen als männliche letztendlich abgelehnt werden muss.

Betrachtet man die BMI- und Gewichtszunahme im 1-Jahres-Follow-up für die jeweiligen Geschlechter und bezieht nun auch die Diagnose mit ein, fällt auf, dass die Frauen mit M. Basedow mit Abstand am häufigsten und stärksten zunehmen (siehe Tabelle 3.24 und Tabelle 3.25). Die absolute BMI- und

3.2 Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe

Tabelle 3.24: Gewichtsentwicklung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Geschlecht

| Gewichtszunahme | M. Basedow | | | | funktionelle Autonomie | | | |
|--------------------|------------|--------|----------|--------|------------------------|--------|----------|--------|
| | weiblich | | männlich | | weiblich | | männlich | |
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine | 12 | 24,0 % | 3 | 50,0 % | 59 | 45,0 % | 24 | 46,2 % |
| klin. relev. | 10 | 20,0 % | 2 | 33,3 % | 13 | 9,9 % | 3 | 5,8 % |
| klin. nicht relev. | 28 | 56,0 % | 1 | 16,7 % | 59 | 45,0 % | 25 | 48,1 % |
| | 50 | 100 % | 6 | 100 % | 131 | 100 % | 52 | 100 % |

1-Jahres-Follow-up: Fishers exakter Test: $p = .022$

Tabelle 3.25: BMI- und Gewichtsänderung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Geschlecht

| | M. Basedow | | funktionelle Autonomie | |
|--|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| | weiblich | männlich | weiblich | männlich |
| Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | +0,93 (-1,06, +5,08) | +0,15 (-3,4, +4,1) | +0,35 (-4,01, +4,19) | +0,3 (-14,35, +3,09) |
| Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | +2,75 (-3, +13) | +0,5 (-11, +13) | +1 (-10, +11) | +1 (-47, +10) |

BMI: $\chi^2(3) = 14,254; p = .003$
Gewicht: $\chi^2(3) = 13,649; p = .003$

Gewichtsänderung, sowie die anteilige Gewichtszunahme der Frauen und Männer mit funktioneller Autonomie sind fast identisch. Im paarweisen Vergleich unterscheidet sich die absolute BMI- und Gewichtsentwicklung bei Frauen mit M. Basedow von jener bei Männern (BMI: $p = .012$; Gewicht: $p = .031$) und Frauen (BMI: $p = .002$; Gewicht: $p = .002$) mit funktioneller Autonomie.

3.2.4.2 Einfluss des Alters

Um zu untersuchen, ob jüngere Patienten mehr und häufiger zunehmen als ältere, wurde das Gesamtkollektiv in zwei etwa gleich große Gruppen unterteilt (siehe Tabelle 3.26). Ungefähr die Hälfte der Patienten in beiden Beobachtungszeiträumen sind 65 Jahre alt oder älter, sodass dieses Alter zur Gruppierung der Patienten genutzt wurde.

Die jüngeren Patienten nehmen sowohl im 3-Monats- als auch im 1-Jahres-Follow-up häufiger zu als die älteren (siehe Tabelle 3.27). Nehmen im kurzen Beobachtungszeitraum die Hälfte der unter 65 Jährigen zu sind es in der älteren Gruppe nur rund ein Drittel. Der statistische Test verfehlt im 3-Monats-Follow-up das Signifikanzniveau knapp. Betrachtet man nun die absolute BMI- und Gewichtszunahme in diesem Zeitraum, ist im Median keine Änderung zu beobachten, es kann jedoch sowohl hinsichtlich der BMI- als auch der Körpergewichtsänderung ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (siehe

Tabelle 3.26: Fallzahlen je Follow-up - Altersgruppen

| Follow-up Zeitraum | < 65 Jahre | | ≥ 65 Jahre | | Gesamt | |
|--------------------|------------|--------|------------|--------|--------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| 3-Monats-Follow-up | 126 | 45,0 % | 154 | 55,0 % | 280 | 100 % |
| 1-Jahres-Follow-up | 115 | 48,1 % | 124 | 51,9 % | 239 | 100 % |

Tabelle 3.27: Gewichtsentwicklung – Altersgruppen

| Gewichtszunahme | < 65 Jahre | | | | ≥ 65 Jahre | | | |
|--------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | |
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine | 64 | 50,8 % | 40 | 34,8 % | 98 | 63,6 % | 58 | 46,8 % |
| klin. relev. | 8 | 6,3 % | 16 | 13,9 % | 10 | 6,5 % | 12 | 9,7 % |
| klin. nicht relev. | 54 | 42,9 % | 59 | 51,3 % | 46 | 29,9 % | 54 | 43,5 % |
| | 126 | 100 % | 115 | 100 % | 154 | 100 % | 124 | 100 % |

3-Monats-Follow-up: $\chi^2(2) = 5,251$; **p = .072**
1-Jahres-Follow-up: $\chi^2(2) = 3,765$; **p = .152**

Tabelle 3.28). Die multiple Regressionsanalyse gibt das Alter als unabhängigen Prädiktor für die Gewichtsänderung an. Für jedes Jahr, das ein Patient jünger ist, nimmt dieser im 3-Monats-Follow-up 24 Gramm mehr zu ($p = .018$, $SE = 0.010$).

Im 1-Jahres-Follow-up kommt es in beiden Gruppen zu mehr Gewichtszunahmen, die Differenz der beiden Altersgruppen wird jedoch kleiner. Dies führt dazu, dass eine absolute BMI- und Gewichtszunahme in beiden Gruppen zu beobachten ist, sich diese jedoch nicht signifikant unterscheiden.

Dass jüngere Patienten signifikant stärker von BMI- und Gewichtszunahmen betroffen sind, bestätigt sich im 3-Monats-Follow-up. Der Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der Gewichtszunahmen verfehlt für diesen Zeitraum knapp das Signifikanzniveau. Im 1-Jahres-Follow-up hingegen besteht weder bei der Stärke noch bei der Häufigkeit der Gewichtszunahmen ein signifikanter Unterschied. Dies war nicht zu erwarten, verstärken sich doch bei allen anderen Untergruppen dieser Studie die Unterschiede im langen Beobachtungszeitraum.

Analysiert man die Häufigkeit der Gewichtszunahme auch in Abhängigkeit der Diagnose, fällt auf, dass jüngere Patienten mit M. Basedow mit Abstand am häufigsten zunehmen. Die Patienten der anderen Gruppen nehmen in etwa gleich häufig zu. Auch der Anteil der Patienten, die klinisch relevant zunehmen, ist in der jüngeren Gruppe mit M. Basedow am größten. Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung sind statistisch signifikant (siehe Tabelle 3.29).

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch bei Betrachtung der absoluten BMI- und Gewichtszunahme wieder. Während die jüngeren Patienten mit M. Basedow deutlich stärker zunehmen, ähneln sich die übrigen drei Gruppen hinsichtlich

3.2 Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe

Tabelle 3.28: BMI- und Gewichtsänderung – Altersgruppen

| | < 65 Jahre | | ≥ 65 Jahre | |
|---------------------------|--|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg |
| 3-Monats-Follow-up | ±0 (-4, 27, +3, 67) | ±0 (-14, +10) | ±0 (-2, 37, +9, 95) | ±0 (-6, +23) |
| | BMI: $U = 8249,5$; $Z = -2,25$; $p = .025$ Gewicht: $U = 8238,0$; $Z = -2,27$; $p = .023$ | | | |
| 1-Jahres-Follow-up | +0,53 (-14, 35, +5, 08) | +1,5 (-47, +13) | +0,31 (-4, 01, +4, 19) | +1 (-10, +13) |
| | BMI: $U = 6285,0$; $Z = -1,59$; $p = .111$ Gewicht: $U = 6223,5$; $Z = -1,71$; $p = .087$ | | | |

Tabelle 3.29: Gewichtsentwicklung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Alter

| Gewichtszunahme | M. Basedow | | | | funktionelle Autonomie | | | |
|--------------------|------------|--------|------------|--------|------------------------|--------|------------|--------|
| | < 65 Jahre | | ≥ 65 Jahre | | < 65 Jahre | | ≥ 65 Jahre | |
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine | 8 | 19,5 % | 7 | 46,7 % | 32 | 43,2 % | 51 | 46,8 % |
| klin. relev. | 10 | 24,4 % | 2 | 13,3 % | 6 | 8,1 % | 10 | 9,2 % |
| klin. nicht relev. | 23 | 56,1 % | 6 | 40,0 % | 36 | 48,6 % | 48 | 44,0 % |
| | 41 | 100 % | 15 | 100 % | 74 | 100 % | 109 | 100 % |

1-Jahres-Follow-up: Fishers exakter Test: $p = .027$

der BMI- und Gewichtsänderung. Der Unterschied zwischen jüngeren Patienten mit M. Basedow und älteren (BMI: $p = .004$; Gewicht: $p = .003$) sowie jüngeren (BMI: $p = .011$; Gewicht: $p = .015$) Patienten mit funktioneller Autonomie ist signifikant (siehe Tabelle 3.30).

3.2.4.3 Einfluss der Ausprägung der Hyperthyreose

Weiterhin wird untersucht, ob die Ausprägung der Hyperthyreose vor Therapie eine Auswirkung auf die Entwicklung des BMI-Werts und des Körpergewichts hat. In sechs Patientenfällen lagen keine Angabe zur initialen Ausprägung der Hyperthyreose vor, sodass sich für die Follow-up-Zeiträume folgende Fallzahlen ergeben (siehe Tabelle 3.31).

Im 3-Monats-Follow-up nehmen in beiden Gruppen anteilig gleich viele Patienten zu (59 %). Ein Unterschied zeigt sich erst bei Betrachtung der klinisch relevanten Gewichtszunahme. Dort liegt der Anteil bei Patienten mit manifester Hyperthyreose mehr als doppelt so hoch als bei Patienten mit latenter Ausprägung (siehe Tabelle 3.32). Insgesamt ist das Ausmaß der Gewichtszunahme jedoch nicht groß genug, um im Median eine Änderung des BMI bzw. des Körpergewichts zu bewirken (siehe Tabelle 3.33).

3 Ergebnisse

Tabelle 3.30: BMI- und Gewichtsänderung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Alter

| | M. Basedow | | funktionelle Autonomie | |
|--|------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| | < 65 Jahre | ≥ 65 Jahre | < 65 Jahre | ≥ 65 Jahre |
| Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | +0,92 (-3,4, +5,08) | +0,37 (-1,28, +4,1) | +0,35 (-14,35, +3,42) | +0,3 (-4,01, +4,19) |
| Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | +2,5 (-11, +13) | +1 (-3,7, +13) | +1 (-47, +10) | +1 (-10, +11) |
| BMI: $\chi^2(3) = 13,124; p = .004$ Gewicht: $\chi^2(3) = 12,959; p = .005$ | | | | |

Tabelle 3.31: Fallzahlen je Follow-up - Ausprägung der Hyperthyreose

| Follow-up Zeitraum | latent | | manifest | | fehlende Angabe | | Gesamt | |
|-----------------------|--------|--------|----------|--------|-----------------|-------|--------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| 3-Monats-Follow-up | 191 | 68,2 % | 85 | 30,4 % | 4 | 1,4 % | 280 | 100 % |
| 1-Jahres-Follow-up | 157 | 65,7 % | 80 | 33,5 % | 2 | 0,8 % | 239 | 100 % |

Im längeren Beobachtungszeitraum fällt erneut vor allem der Unterschied hinsichtlich der Anzahl klinisch relevanter Gewichtszunahmen auf. Bei Patienten mit manifester Hyperthyreose war der prozentuale Anteil mit 22,5 % viermal größer als bei Patienten mit latenter Hyperthyreose. Dieser Unterschied ist hochsignifikant. Da nun die Mehrzahl der Patienten zunimmt, ist auch eine Zunahme der absoluten BMI- und Gewichtswerte zu beobachten. Diese ist bei Patienten mit manifester Hyperthyreose mit +2 kg bzw. +0,75 kg/m² doppelt so groß als bei Patienten mit latenter Ausprägung und stellt einen signifikanten Unterschied dar.

Die Hypothese, dass Patienten mit manifester Hyperthyreose häufiger zunehmen als Patienten mit latenter Ausprägung, kann somit für das 1-Jahres-Follow-up bestätigt werden. Auch, dass Patienten mit manifester Hyperthyreose stärker zunehmen, ist im langen Beobachtungszeitraum zutreffend. Die Ausprägung der Hyperthyreose ist zudem laut multipler Regressionsanalyse ein unabhängiger Prädiktor für eine Gewichtsänderung im 1-Jahres-Follow-up ($p = .010$; $SE = 0,445$).

Eine entsprechende Auswertung wurde auch für Patienten mit M. Basedow bzw. funktioneller Autonomie im 1-Jahres-Follow-up vorgenommen. In der Gruppe mit M. Basedow und manifester Hyperthyreose kommt in knapp 80 % der Patientenfälle eine Gewichtszunahme vor. Damit nimmt diese Gruppe häufiger zu als jede andere. Besonders auffällig ist dabei der hohe Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Zunahme (siehe Tabelle 3.34). Auch das Ausmaß der BMI- und Gewichtszunahme ist in dieser Gruppe mit +1,17 kg/m² bzw. +3 kg am größten. Die kleinste BMI- und Gewichtszunahme ist bei den Patienten mit

3.2 Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe

Tabelle 3.32: Gewichtsentwicklung – Ausprägung der Hyperthyreose

| | manifeste Hyperthyreose | | | | latente Hyperthyreose | | | |
|---|-------------------------|--------|--------------------|--------|-----------------------|--------|--------------------|--------|
| | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | |
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gewichtszunahme | | | | | | | | |
| keine | 50 | 58,8 % | 26 | 32,5 % | 112 | 58,6 % | 72 | 45,9 % |
| klin. relev. | 9 | 10,6 % | 18 | 22,5 % | 9 | 4,7 % | 9 | 5,7 % |
| klin. nicht relev. | 26 | 30,6 % | 36 | 45,0 % | 70 | 36,6 % | 76 | 48,4 % |
| | 85 | 100 % | 80 | 100 % | 191 | 100 % | 157 | 100 % |
| 3-Monats-Follow-up: $\chi^2(2) = 3,736; p = .154$ 1-Jahres-Follow-up: $\chi^2(2) = 15,496; p < .001$ | | | | | | | | |

Tabelle 3.33: BMI- und Gewichtsänderung – Ausprägung der Hyperthyreose

| | manifeste Hyperthyreose | | latente Hyperthyreose | |
|---------------------------|--|---|--|---|
| | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg |
| 3-Monats-Follow-up | ± 0 (-1, 1, +9, 95) | ± 0 (-3, +23) | ± 0 (-4, 27, +3, 67) | ± 0 (-14, +10) |
| | BMI: $U = 7100,5; Z = -1,74; p = .083$ Gewicht: $U = 7107,5; Z = -1,73; p = .084$ | | | |
| 1-Jahres-Follow-up | +0,75 (-3, 52, +4, 89) | +2 (-11, +13) | +0,33 (-14, 35, +5, 08) | +1 (-47, +13) |
| | BMI: $U = 4872,5; Z = -2,84; p = .004$ Gewicht: $U = 4851,5; Z = -2,89; p = .004$ | | | |

funktioneller Autonomie und latenter Hyperthyreose zu verzeichnen (siehe Tabelle 3.35). Der Vergleich zwischen den vier Untergruppen zeigt, sowohl hinsichtlich der Häufigkeit als auch des Ausmaßes der Gewichtszunahme, einen hochsignifikanten Unterschied.

3.2.4.4 Einfluss des Körpergewichts vor RIT

Hier wird geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit bzw. dem Ausmaß des BMI- und Gewichtsanstiegs und dem Gewicht unmittelbar vor der RIT steht. Dafür wurden anhand des BMI-Werts drei Untergruppen gebildet: Patienten, die zum Zeitpunkt der RIT untergewichtig, normalgewichtig oder übergewichtig waren (siehe Tabelle 3.36).

Die kleine Gruppe der untergewichtigen Patienten nimmt im kurzen Beobachtungszeitraum im Vergleich am häufigsten zu (75 %) (siehe Tabelle 3.37). Normal- und übergewichtige Patienten unterscheiden sich kaum. Die Untergewichtigen sind auch die einzigen, die schon im 3-Monats-Follow-up eine Änderung von BMI und Körpergewicht zeigen (siehe Tabelle 3.38). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch nicht signifikant.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.34: Gewichtsentwicklung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Ausprägung der Hyperthyreose

| | M. Basedow | | | | funktionelle Autonomie | | | |
|--------------------|------------|--------|--------|--------|------------------------|--------|--------|--------|
| | manifest | | latent | | manifest | | latent | |
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gewichtszunahme | | | | | | | | |
| keine | 6 | 20,7 % | 9 | 33,3 % | 20 | 39,2 % | 63 | 48,5 % |
| klin. relev. | 9 | 31,1 % | 3 | 11,1 % | 9 | 17,6 % | 6 | 4,6 % |
| klin. nicht relev. | 14 | 48,3 % | 15 | 55,6 % | 22 | 43,1 % | 61 | 46,9 % |
| | 29 | 100 % | 27 | 100 % | 51 | 100 % | 130 | 100 % |

1-Jahres-Follow-up: Fishers exakter Test: **p = .001**

Tabelle 3.35: BMI- und Gewichtsänderung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Ausprägung der Hyperthyreose

| | M. Basedow | | funktionelle Autonomie | |
|--|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | manifest | latent | manifest | latent |
| Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | +1, 17 (-3, 4, +4, 89) | +0, 38 (-1, 06, +5, 08) | +0, 38 (-3, 52, +4, 19) | +0, 2 (-14, 35, +2, 97) |
| Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | +3 (-11, +13) | +1 (-3, +13) | +1 (-9, +11) | +0, 5 (-47, +9) |

BMI: $\chi^2(3) = 17,430$; **p = .001**
Gewicht: $\chi^2(3) = 17,398$; **p = .001**

Im 1-Jahres-Follow-up bestätigt sich der Eindruck aus dem 3 Monats-Follow-up nicht. Die wenigen untergewichtigen Patienten nehmen am wenigsten häufig und weniger stark zu als die Patienten der anderen Gruppen. Das heißt, bei den Untergewichtigen zeigt sich der Effekt der RIT direkt danach und nicht mehr später im Langzeit-Follow-up. Die übergewichtigen Patienten nehmen nun am häufigsten und stärksten zu, gefolgt von den Normalgewichtigen, wobei der Unterschied nur 0,1 kg/m² bzw. 0,45 kg beträgt. Die statistischen Tests ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, sodass trotz kleiner Unterschiede eine vergleichbare BMI- und Gewichtsänderung festzustellen ist.

Die Hypothese, dass übergewichtige Patienten stärker und häufiger zunehmen, muss für beide Beobachtungszeiträume abgelehnt werden. Sie nehmen im 1-Jahres-Follow-up zwar etwas mehr und häufiger zu, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Im Gegensatz hierzu zeigen die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse, dass das Gewicht vor RIT sowohl im kurzen als auch im langen Beobachtungszeitraum einen Einfluss auf die Gewichtsänderung hat (3-Monats-Follow-up: $p = .039$; $SE = 0.008$; 1-Jahres-Follow-up: $p < .001$; $SE = 0.015$). Im kurzen Beobachtungszeitraum nimmt der Patient umso mehr zu, desto leichter er vor der RIT war. Pro Kilogramm Gewicht, das er vorher weniger hatte, steigt es nach der RIT um 17 Gramm, was zu den vorherigen Ergebnissen passt, dass vor allem die untergewichtigen Patienten zunehmen.

3.2 Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe

Tabelle 3.36: Fallzahlen je Follow-up - Körpergewicht vor RIT

| Follow-up Zeitraum | Untergewicht | | Normalgewicht | | Übergewicht | | Gesamt | |
|-----------------------|--------------|-------|---------------|--------|-------------|--------|--------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| 3-Monats-Follow-up | 8 | 2,9 % | 128 | 45,7 % | 144 | 51,4 % | 280 | 100 % |
| 1-Jahres-Follow-up | 6 | 2,5 % | 105 | 43,9 % | 128 | 53,6 % | 239 | 100 % |

Tabelle 3.37: Gewichtsentwicklung – Körpergewicht vor RIT

| Gewichtszunahme | Untergewicht | | | | Normalgewicht | | | | Übergewicht | | | |
|--------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| keine | 2 | 25,0 % | 3 | 50,0 % | 72 | 56,3 % | 47 | 44,8 % | 88 | 61,1 % | 48 | 37,5 % |
| klin. relev. | 2 | 25,0 % | 2 | 33,3 % | 7 | 5,5 % | 8 | 7,6 % | 9 | 6,3 % | 18 | 14,1 % |
| klin. nicht relev. | 4 | 50,0 % | 1 | 16,7 % | 49 | 38,3 % | 50 | 47,6 % | 47 | 32,6 % | 62 | 48,4 % |
| | 8 | 100 % | 6 | 100 % | 128 | 100 % | 105 | 100 % | 144 | 100 % | 128 | 100 % |

3-Monats-Follow-up: Fishers exakter Test: $p = .124$
1-Jahres-Follow-up: Fishers exakter Test: $p = .133$

Im langen Beobachtungszeitraum ist es umgekehrt und das Gewicht nimmt umso mehr zu, je größer das Körpergewicht vor der RIT war. Pro Kilogramm vorherigen Gewichts steigt es um 52 Gramm.

Die übergewichtigen Patienten mit M. Basedow nehmen besonders häufig zu. Nur bei knapp 14 % der Patienten dieser Gruppe ist im 1-Jahres-Follow-up keine Gewichtszunahme zu beobachten (siehe Tabelle 3.39). Dementsprechend steigt in dieser Gruppe der Median des BMI und des Körpergewichts mit +1,67 kg/m² bzw. +5 kg auch am stärksten. Für die normalgewichtigen Patienten mit M. Basedow und alle Gruppen mit funktioneller Autonomie ist die absolute BMI- und Gewichtsänderung ähnlich (siehe Tabelle 3.40). Die Vergleiche sind sowohl hinsichtlich der Häufigkeit als auch des Ausmaßes der Gewichtszunahme signifikant.

3.2.4.5 Gewichtsentwicklung in der hyperthyreoten Phase vor RIT

Aus den zur Verfügung stehenden Daten konnte für 180 Patienten das Gewicht vor Beginn der Hyperthyreose ermittelt werden. Somit kann untersucht werden, in welchem Umfang und wie häufig Patienten während der Hyperthyreose abnehmen. Die BMI- und Gewichtsänderung unter intrinsischer Hyperthyreose wird im Abschnitt 3.3.1 mit Ergebnissen bei iatrogenen Hyperthyreose verglichen. Zusätzlich werden die Daten auch in Beziehung zur BMI- und Gewichtsänderung nach RIT gesetzt. Es konnte somit geprüft werden, ob das Ausmaß

3 Ergebnisse

Tabelle 3.38: BMI- und Gewichtsänderung – Körpergewicht vor RIT

| | Untergewicht | | Normalgewicht | | Übergewicht | |
|---------------------------|--|---|--|---|--|---|
| | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg |
| 3-Monats-Follow-up | +0,56 (±0, +2, 7) | +1,5 (±0, +7) | ±0 (-2, 37, +9, 95) | ±0 (-6, +23) | ±0 (-4, 27, +4, 1) | ±0 (-14, +13) |
| | BMI: $\chi^2(1) = 4,189$; p = .123 Gewicht: $\chi^2(1) = 4,140$; p = .126 | | | | | |
| 1-Jahres-Follow-up | +0,18 (-1, 28, +4, 89) | +0,5 (-3, 7, +13) | +0,33 (-3, 4, +2, 08) | +1 (-11, +6) | +0,43 (-14, 35, +5, 08) | +1,45 (-47, +13) |
| | BMI: $\chi^2(1) = 3,413$; p = .181 Gewicht: $\chi^2(1) = 3,055$; p = .217 | | | | | |

Tabelle 3.39: Gewichtsentwicklung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Körpergewicht vor RIT

| Gewichtszunahme | M. Basedow | | | | | | funktionelle Autonomie | | | | | |
|--------------------|--------------|--------|---------------|--------|-------------|--------|------------------------|--------|---------------|--------|-------------|--------|
| | Untergewicht | | Normalgewicht | | Übergewicht | | Untergewicht | | Normalgewicht | | Übergewicht | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| keine | 2 | 66,6 % | 9 | 37,5 % | 4 | 13,8 % | 1 | 33,3 % | 38 | 46,9 % | 44 | 44,4 % |
| klin. relev. | 1 | 33,3 % | 3 | 12,5 % | 8 | 27,6 % | 1 | 33,3 % | 5 | 6,2 % | 10 | 10,1 % |
| klin. nicht relev. | 0 | 0,0 % | 12 | 50,0 % | 17 | 58,6 % | 1 | 33,3 % | 38 | 46,9 % | 45 | 45,5 % |
| | 3 | 100 % | 24 | 100 % | 29 | 100 % | 3 | 100 % | 81 | 100 % | 99 | 100 % |

1-Jahres-Follow-up: Fishers exakter Test: **p = .008**

der BMI- und Gewichtszunahme nach der RIT von der vorherigen BMI- und Gewichtsänderung in Hyperthyreose abhängt und ob das ursprüngliche Gewicht wieder erreicht wird.

Im hyperthyreoten Intervall vor RIT kommt es in 37,8 % der Fälle zu einer Gewichtsabnahme, davon in 20,6 % mit klinisch relevantem und in 17,2 % mit klinisch nicht relevantem Ausmaß. Der Median von BMI- und Körpergewicht ändert sich jedoch nicht (siehe Tabelle 3.41).

Vergleicht man nun die Patienten mit M. Basedow (n = 40) und die Patienten mit funktioneller Autonomie (n = 140) kann beobachtet werden, dass in der Gruppe mit M. Basedow der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Gewichtsabnahme deutlich größer ist. Es nehmen außerdem insgesamt ein Drittel mehr Patienten ab als in der Gruppe mit funktioneller Autonomie. Beim Vergleich der beiden Kollektive ist das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt worden (siehe Tabelle 3.42).

Dazu passt, dass bei Betrachtung der absoluten BMI- und Gewichtsänderung die Gruppe mit M. Basedow abnimmt, BMI und Gewicht der Gruppe

3.2 Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe

Tabelle 3.40: BMI- und Gewichtsänderung (1-Jahres-Follow-up) in Abhängigkeit von Diagnose und Körpergewicht vor RIT

| | M. Basedow | | | funktionelle Autonomie | | |
|------------------------------------|----------------|---------------|----------------|------------------------|----------------|-----------------|
| | Untergewicht | Normalgewicht | Übergewicht | Untergewicht | Normalgewicht | Übergewicht |
| Δ BMI Median | ±0 | +0,37 | +1,67 | +0,35 | +0,30 | +0,35 |
| (Min, Max) in kg/m ² | (-1,28, +4,89) | (-3,4, +1,79) | (-1,06, +5,08) | (-0, +1,38) | (-2,37, +2,08) | (-14,35, +4,19) |
| Δ Gewicht Median | ±0 | +1 | +5 | +1 | +1 | +1 |
| (Min, Max) in kg | (-3,7, +13) | (-11, +5) | (-3, +13) | (-0, +4) | (-6, +6) | (-47, +11) |

BMI: $\chi^2(5) = 23,208; p < .001$
Gewicht: $\chi^2(3) = 21,911; p = .001$

Tabelle 3.41: BMI- und Gewichtsänderung in Hyperthyreose

| | BMI-Änderung | Änderung des Körpergewichts |
|---|---|---|
| | Median (Min., Max.) in kg/m ² | Median (Min., Max.) in kg/m ² |
| Patienten mit Gewicht vor Hyperthyreose n = 180 | ±0 (-11,29, +7,35) | ±0 (-30, +20) |

mit funktioneller Autonomie jedoch im Median konstant bleiben. Im Falle der Gewichtsabnahme ist der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant, der Unterschied der BMI-Änderung verfehlt knapp das Signifikanzniveau (siehe Tabelle 3.43). Die multiple lineare Regressionsanalyse ergab im Gegensatz dazu, dass die Diagnose kein unabhängiger Prädiktor für eine Gewichtsänderung in Hyperthyreose ist (1,70, SE = 0.941, p = .072). Vielmehr sind die manifeste Hyperthyreose (-1,89; SE = 0.777; p = .016) und ein höheres Alter (-0,062; SE = 0.029; p = .031) unabhängige Prädiktoren für eine Gewichtsabnahme. Der signifikante Unterschied zwischen den Diagnosegruppen dürfte darauf beruhen, dass die Gruppe der Patienten mit M. Basedow mehr Patienten mit manifester Hyperthyreose umfasst (F(5,17) = 2,978; p = .013; R² = .081; korr. R² = .053; n = 176). Für das Modell wurden vier Patientenfälle aufgrund fehlender Werte bzw. zu starker Ausreißer ausgeschlossen.

Um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Gewichtsentwicklung vor bzw. nach RIT (Hyperthyreose gegenüber behobener Hyperthyreose) besteht, wird die BMI- und Gewichtsänderung bei 146 Patientenfällen im 3-Monats-Follow-up und bei 118 Fällen im 1-Jahres-Follow-up untersucht. Diese wurden gemäß ihrer Gewichtsentwicklung in Hyperthyreose (klinisch relevante, klinisch nicht relevante, keine Gewichtsabnahme) in Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 3.44).

3 Ergebnisse

Tabelle 3.42: Gewichtsentwicklung in Hyperthyreose - M. Basedow und funktionelle Autonomie

| | M. Basedow | | Funktionelle Autonomie | |
|------------------------------------|------------|--------|------------------------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine Gewichtsabnahme | 19 | 47,5 % | 93 | 66,4 % |
| klin. relev. Gewichtsabnahme | 12 | 30,0 % | 25 | 17,9 % |
| klin. nicht relev. Gewichtsabnahme | 9 | 22,5 % | 22 | 15,7 % |
| | 40 | 100 % | 140 | 100 % |
| $\chi^2(2) = 4,855; p = .088$ | | | | |

Tabelle 3.43: BMI- und Gewichtsänderung in Hyperthyreose - M. Basedow und funktionelle Autonomie

| M. Basedow | | Funktionelle Autonomie | |
|--|---|--|---|
| Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg |
| -0,56 (-5,79, +3,34) | -1 (-15, +10) | ± 0 (-11,29, +7,35) | ± 0 (-30, +20) |
| BMI: $U = 2270,0; Z = -1,93; p = .053$ Gewicht: $U = 2258,5; Z = -1,98; p = .048$ | | | |

Betrachtet man die Häufigkeit der Gewichtszunahme im 3-Monats-Follow-up, fällt auf, dass diese in den drei Untergruppen ähnlich groß ist (siehe Tabelle 3.45). Über die Hälfte der Patienten zeigen keine Gewichtsänderung, sodass auch der Median der absoluten BMI- und Gewichtsänderung nicht steigt (siehe Tabelle 3.46). Keiner der Gruppenvergleiche ergibt einen signifikanten Unterschied. Im langen Beobachtungszeitraum nehmen Patienten mit vorheriger, klinisch nicht relevanter Gewichtsabnahme in Hyperthyreose mit Abstand am häufigsten zu. Der Anteil der Patienten, die im 1-Jahres-Follow-up klinisch relevant zunehmen, ist in der Gruppe mit klinisch relevanter Abnahme vor RIT am höchsten. Es ist nun auch eine Steigerung der absoluten BMI- und Gewichtswerte zu verzeichnen. Die Gruppe der Patienten, die in Hyperthyreose nicht relevant abnahm, nimmt nun am meisten zu. Die geringste Gewichtszunahme trat bei den Patienten auf, die vorher klinisch relevant abgenommen hatten. Jedoch sind die beschriebenen Unterschiede zwischen den Gruppen auch in diesem Beobachtungszeitraum nicht signifikant.

Die Hypothese, dass Patienten, die in der hyperthyreoten Phase vor Therapie besonders abnahmen, nach RIT auch stärker und häufiger zunehmen als andere Patienten, muss für beide Beobachtungszeiträume verworfen werden. Es ist zwar in der Gruppe mit klinisch nicht relevanter Gewichtsabnahme vor Therapie im 1-Jahres-Follow-up der stärkste BMI- und Gewichtszuwachs zu verzeichnen,

3.2 Gewichtsentwicklung der Hauptgruppe

Tabelle 3.44: Fallzahlen je Follow-up - vorherige Gewichtsabnahme in Hyperthyreose

| Gewichtsabnahme in Hyperthyreose | klinisch relevant | | klinisch nicht relevant | | keine | | Gesamt | |
|----------------------------------|-------------------|--------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| 3-Monats-Follow-up | 32 | 21,9 % | 23 | 15,8 % | 91 | 62,3 % | 146 | 100 % |
| 1-Jahres-Follow-up | 19 | 16,1 % | 24 | 20,3 % | 75 | 63,6 % | 118 | 100 % |

Tabelle 3.45: Gewichtsentwicklung – vorherige Gewichtsabnahme in Hyperthyreose

| Gewichtsabnahme | klinisch relevant | | | | klinisch nicht relevant | | | | keine | | | |
|--------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|-------------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | | 3-Monats-Follow-up | | 1-Jahres-Follow-up | |
| Gewichtszunahme | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| keine | 18 | 56,3 % | 9 | 47,4 % | 12 | 52,2 % | 6 | 25,0 % | 52 | 57,1 % | 31 | 41,3 % |
| klin. relev. | 3 | 9,4 % | 4 | 21,1 % | 1 | 4,3 % | 3 | 12,5 % | 3 | 3,3 % | 5 | 6,7 % |
| klin. nicht relev. | 11 | 34,4 % | 6 | 31,6 % | 10 | 43,5 % | 15 | 62,5 % | 36 | 39,6 % | 39 | 52,0 % |
| | 32 | 100 % | 19 | 100 % | 23 | 100 % | 24 | 100 % | 91 | 100 % | 75 | 100 % |

3-Monats-Follow-up: Fishers exakter Test: $p = .683$
1-Jahres-Follow-up: Fishers exakter Test: $p = .113$

jedoch sind bei der Gruppe der Patienten, die vor RIT klinisch relevant, also noch mehr abnahmen, weniger und geringere Änderungen zu beobachten. Es ergeben sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, was möglicherweise auch auf die kleine Stichprobenanzahl zurückzuführen ist.

3.2.4.6 Wird das ursprüngliche Gewicht nach der RIT wieder erreicht?

Weiterhin ist es interessant zu erfahren, ob die beobachtete Gewichtszunahme der Patienten nur dem in Hyperthyreose verlorenen Gewicht entspricht, oder ob das Gewicht am Ende des Beobachtungszeitraums höher als das ursprüngliche Gewicht war. Dazu wird von jedem Fall, bei dem ein Gewichtswert vor Hyperthyreose bekannt war und der zudem einen Gewichtswert im 1-Jahres-Follow-up vorweisen konnte, die Differenz dieser beiden Werte berechnet ($n = 118$). Somit erhielt man am Ende der Beobachtungszeit eine positive oder negative Gewichtsbilanz pro Patientenfall. Das Ausgangsgewicht wird in diesem Kollektiv um +1 kg überschritten (Median; Min.: -18 kg; Max.: +25 kg). Die Patienten nehmen somit im 1-Jahres-Follow-up etwas mehr zu, als sie in der Hyperthyreose vor RIT abgenommen hatten.

Die beschriebenen Ergebnisse entsprechen auch jenen der Untergruppe mit funktioneller Autonomie. Patienten mit M. Basedow hingegen haben am Anfang sowie am Ende des Beobachtungszeitraums im Mittel das gleiche Gewicht. Bei ihnen ist also keine übermäßige Gewichtszunahme zu beobachten. Der

3 Ergebnisse

Tabelle 3.46: BMI- und Gewichtsänderung – vorherige Gewichtsabnahme in Hyperthyreose

| Gewichts-abnahme | klinisch relevant | | klinisch nicht relevant | | keine | |
|---------------------------|---|--|--|--|---|--|
| | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg |
| 3-Monats-Follow-up | ± 0 (-1, 1, +2, 7) | ± 0 (-3, +9) | ± 0 (-0, 51, +1, 67) | ± 0 (-1, 4, +4, 7) | ± 0 (-1, 06, +2, 23) | ± 0 (-3, +6) |
| | | | BMI: $\chi^2(1) = 0,739$; p = .691 Gewicht: $\chi^2(1) = 0,620$; p = .733 | | | |
| 1-Jahres-Follow-up | +0,18 (-1, 28, +3, 63) | +0,5 (-3, 7, +10, 5) | +0,85 (-1, 71, +2, 15) | +2,25 (-4, +6) | +0,37 (-1, 05, +4, 19) | +1 (-3, +11) |
| | | | BMI: $\chi^2(1) = 2,274$; p = .321 Gewicht: $\chi^2(1) = 2,028$; p = .363 | | | |

Tabelle 3.47: Gewichtsbilanz – M. Basedow und funktionelle Autonomie

| | M. Basedow | Funktionelle Autonomie | |
|--|---|---|--|
| | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | |
| Bilanz am Ende des 1-Jahres-Follow-up | ± 0 (-15, 7, +15) | +1 (-18, +25) | U= 1089,5; Z= -0,259; p = .796 |
| Anzahl | 24 | 94 | |

Unterschied von einem Kilogramm zwischen den beiden Gruppen ist jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 3.47). Kombiniert man die Ergebnisse verschiedener Auswertungen, kann vermutet werden, dass Patienten mit M. Basedow in Hyperthyreose mehr abnehmen und nach der Therapie mehr zunehmen als Patienten mit funktioneller Autonomie, ihr ursprüngliches Gewicht aber nicht überschreiten. Patienten mit funktioneller Autonomie hingegen nehmen in Hyperthyreose sehr wenig ab und nach der Therapie etwas mehr zu als sie vorher abgenommen haben. Somit überschreiten sie ihr Ausgangsgewicht moderat.

3.2.5 Charakteristika der Patienten, die nach Beseitigung der Hyperthyreose nicht zunehmen

Nachdem in den vorherigen Kapiteln betrachtet wurde, in welchen Gruppen die BMI- und Gewichtszunahme besonders stark und häufig auftritt, wird nun analysiert, was die Gruppe der Patienten auszeichnet, die nicht zu- bzw. sogar abnehmen. Gibt es Faktoren, die diese Gruppe vor der (zu erwartenden) Gewichtszunahme schützt?

3.3 Gewichtsentwicklung der Vergleichsgruppe

Der Tabelle 3.48 ist zu entnehmen, dass sich die Patientengruppe mit fehlender Gewichtszunahme nach RIT, im Vergleich zur Gruppe die zunimmt, signifikant bei den Parametern Diagnose, Ausprägung der Hyperthyreose und Glukokortikoideinnahme unterscheidet. So besteht das Kollektiv ohne Gewichtszunahme zu größeren Anteilen aus Patienten mit funktioneller Autonomie und latenter Hyperthyreose, die nur in seltenen Fällen Glukokortikoide einnehmen. Im Falle des Alters besteht eine Tendenz, dass die Gruppe, die nicht zunimmt, älter ist als jene, die eine Gewichtszunahme zeigt. Dieser Unterschied verfehlt jedoch knapp das Signifikanzniveau ($p = .056$).

3.2.6 Charakteristika der Patienten, die in Hyperthyreose nicht abnehmen

Ähnlich wird nun bei den Patienten vorgegangen, von welchen auch vor der Hyperthyreose ein Gewichtswert bekannt ist. Die Patientengruppe, die, obwohl eine Hyperthyreose bestand, vor der RIT nicht abnimmt, ist nur durch einen besonders hohen Anteil an Patienten mit funktioneller Autonomie gekennzeichnet. Dieser ist signifikant höher als der in der Gruppe, die wie erwartet abnimmt. Patienten, die abnehmen, sind bei RIT auch signifikant häufiger unter- und normalgewichtig als Patienten, deren Gewicht sich nicht änderte oder die zunahm. Es sind insgesamt weniger beeinflussende Faktoren auszumachen als in der euthyreoten Phase nach RIT (siehe Tabelle 3.49).

Wenn man davon ausgeht, dass Patienten, die in Hyperthyreose viel abnehmen auch nach Beseitigung dieser viel zunehmen, würde man erwarten, dass die Patienten, die in Hyperthyreose nicht abnehmen sich durch die gleichen prädisponierenden Faktoren auszeichnen, wie die, die später nicht zunehmen. Dies kann im Vergleich der beiden Auswertungen jedoch nicht festgestellt werden. Einzig die Diagnose funktionelle Autonomie war sowohl mit fehlender Gewichtsabnahme in Hyperthyreose als auch mit fehlender Gewichtszunahme nach RIT verknüpft. Ein Grund dafür kann die unsichere Datenqualität bezüglich der Gewichtswerte zu Beginn der Hyperthyreose sein.

3.3 Gewichtsentwicklung der Vergleichsgruppe

3.3.1 Gewichtsentwicklung im Vergleich zu Patienten mit intrinsischer Hyperthyreose vor Radioiodtherapie

Im Folgenden soll untersucht werden, ob bei Patienten, die unter ärztlicher Aufsicht mit Schilddrüsenhormon hyperthyreot eingestellt wurden, eine ähnliche BMI- und Gewichtsentwicklung auftritt, wie bei Patienten, die durch einen M. Basedow oder eine funktionelle Autonomie hyperthyreot wurden. Es geht also um die Beantwortung der Frage, ob eine intrinsische, d.h. durch eine

3 Ergebnisse

Tabelle 3.48: Vergleich Patientenkollektive hinsichtlich Gewichtszunahme im 1-Jahres-Follow-up

| | Fälle ohne Gewichtszunahme (n = 98) | Fälle mit Gewichtszunahme (n = 141) |
|--|--|-------------------------------------|
| Alter | 67 Jahre (Median, Min. 18, Max. 88) | 63 Jahre (Median, Min. 31, Max. 87) |
| | $U = 5905,5; Z = -1,91; p = .056$ | |
| Altersgruppen | < 65 Jahre: 40,8 % | < 65 Jahre: 53,2 % |
| | ≥ 65 Jahre: 59,2 % | ≥ 65 Jahre: 46,8 % |
| | $\chi^2(1) = 3,547; p = .060$ | |
| Geschlecht | weiblich: 72,4 % | weiblich: 78% |
| | männlich: 27,6% | männlich: 22% |
| | $\chi^2(1) = 0,974; p = .324$ | |
| Diagnose | M. Basedow: 15,3 % | M. Basedow: 29,1% |
| | funktionelle Autonomie: 84,7% | funktionelle Autonomie: 70,9% |
| | $\chi^2(1) = 6,112; p = .013$ | |
| Gewicht vor RIT | untergewichtig: 3,1 % | untergewichtig: 2,1 % |
| | normalgewichtig: 48 % | normalgewichtig: 41,1 % |
| | übergewichtig: 49 % | übergewichtig: 56,7 % |
| | Fishers exakter Test: $p = .487$ | |
| Ausprägung Hyperthyreose | latent: 73,5 % | latent: 60,3 % |
| | manifest: 26,5 % | manifest: 38,3 % |
| | | fehlende Werte 1,4 % |
| | $\chi^2(1) = 3,90; p = .048$ | |
| Vorangegangene Therapie | 15,3 % | 17,0 % |
| | $\chi^2(1) = 0,125; p = .724$ | |
| | 33,3 % ≤ 1 Jahr vor RIT | 37,5 % ≤ 1 Jahr vor RIT |
| | 66,6 % > 1 Jahr vor RIT | 62,5 % > 1 Jahr vor RIT |
| | $\chi^2(1) = 0,193; p = .908$ | |
| Δ Erstdiagnose und Behandlungsbeginn | 9 Monate (Median) | 16 Monate (Median) |
| | Min. 1 Monat, Max. 31 Jahre | Min. < 1 Monat, Max. 27 Jahre |
| | fehlende Werte (21,4 %) | fehlende Werte (13,3 %) |
| | $U = 4173,5; Z = -0,674; p = .500$ | |
| Schilddrüsenwirksame Medikation (Δ 6 Wochen vor RIT) | Insgesamt: 42,9 % | Insgesamt: 46,8 % |
| | Thyreostase: 26,5 % | Thyreostase: 34,8 % |
| | Substitution: 9,2 % | Substitution: 9,9 % |
| | Thyreostase & Substitution: 3,1 % | Thyreostase & Substitution: 0 % |
| | Unklare Medikation: 4,1 % | Unklare Medikation: 2,1 % |
| | Kein Test, da zu kleine Stichprobengröße. | |
| Medikation mit pot. Auswirkung aufs Körpergewicht | Insgesamt: 30,6 % | Insgesamt: 31,9 % |
| | Diuretika: 15,3 % | Diuretika: 11,3 % |
| | Psychopharmaka: 12,2 % | Psychopharmaka: 8,5 % |
| | Glukokortikoide: 8,2 % | Glukokortikoide: 15,6 % |
| | $\chi^2(1) = 0,803; p = .370; \chi^2(1) = 0,892; p = .345; \text{Fishers exakter Test: } p = .014$ | |

Erkrankung ausgelöste Hyperthyreose im Hinblick auf die BMI- und Gewichtsentwicklung mit einer iatrogenen Hyperthyreose vergleichbar ist, oder ob es hormonunabhängige Faktoren gibt, die die BMI- und Gewichtsentwicklung beeinflussen. Im Falle der iatrogenen Hyperthyreose wird dafür die BMI- und Gewichtsänderung der Patienten nach der Therapie eines Schilddrüsenkarzi-

3.3 Gewichtsentwicklung der Vergleichsgruppe

Tabelle 3.49: Vergleich Patientenkollektive hinsichtlich Gewichtsabnahme in Hyperthyreose

| | Fälle ohne Gewichtsabnahme (n = 112) | Fälle mit Gewichtsabnahme (n = 68) |
|--------------------------------------|--|--|
| Alter | 66 Jahre (Median, Min. 18, Max. 87) | 69 Jahre (Median, Min. 31, Max. 93) |
| | $U = 3490,0; Z = -0,939; p = .348$ | |
| Altersgruppen | < 65 Jahre: 47,3 % ≥ 65 Jahre: 52,7 % | < 65 Jahre: 38,2 % ≥ 65 Jahre: 61,8 % |
| | $\chi^2(1) = 1,418; p = .234$ | |
| Geschlecht | weiblich: 71,4 % männlich: 28,6% | weiblich: 76,5% männlich: 23,5% |
| | $\chi^2(1) = 0,550; p = .458$ | |
| Diagnose | M. Basedow: 17 % funktionelle Autonomie: 83% | M. Basedow: 30,9% funktionelle Autonomie: 69,1% |
| | $\chi^2(1) = 4,742; p = .029$ | |
| Gewicht vor RIT | untergewichtig: 0,9 % normalgewichtig: 46,4 % übergewichtig: 52,7 % | untergewichtig: 8,8 % normalgewichtig: 54,4 % übergewichtig: 36,8 % |
| | Fishers exakter Test: $p = .007$ | |
| Ausprägung Hyperthyreose | latent: 72,3 % manifest: 26,8 % fehlende Werte 0,9 % | latent: 60,3 % manifest: 39,7 % |
| | $\chi^2(1) = 3,123; p = .077$ | |
| Vorangegangene Therapie | 11,6 % | 10,3 % |
| | $\chi^2(1) = 0,074; p = .786$ | |
| | 15,4 % ≤ 1 Jahr vor RIT 84,6 % > 1 Jahr vor RIT | 14,3 % ≤ 1 Jahr vor RIT 85,7 % > 1 Jahr vor RIT |
| | Fishers exakter Test $p = 1.0$ | |
| Δ Erstdiagnose und Behandlungsbeginn | 19 Monate (Median) Min. 1 Monat, Max. 35 Jahre fehlende Werte (16,1 %) | 11,5 Monate (Median) Min. 1 Monat, Max. 25,7 Jahre fehlende Werte (13,3 %) |
| | $U = 2631,5; Z = -0,699; p = .485$ | |

noms im 1-Jahres-Follow-up (n = 54) betrachtet und diese mit der BMI- und Gewichtsänderung der benignen Patienten verglichen, von welchen ein Gewicht vor Beginn der Hyperthyreose bekannt war (n = 180).

Der Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum abnehmen, ist in der Gruppe mit iatrogenen Hyperthyreose mit 51,9 % (intrinsische: 37,8 %) deutlich höher, obwohl die Patienten mit intrinsischer Hyperthyreose häufiger klinisch relevant abnehmen. Der Unterschied kommt somit durch die Anzahl der Patienten zustande, die moderat abnehmen. Diese Untergruppe macht bei den Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose 42,6 % aus. Die Verteilung der Häufigkeiten unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen signifikant ($p < .001$) (siehe Tabelle 3.50). Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose nehmen im Beobachtungszeitraum im Median ab, bei Patienten mit intrinsischer Hypert-

3 Ergebnisse

Tabelle 3.50: Gewichtsentwicklung - iatrogene und intrinsische Hyperthyreose

| | iatrogene Hyperthyreose | | intrinsische Hyperthyreose | |
|------------------------------------|-------------------------|--------|----------------------------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine Gewichtsabnahme | 26 | 48,1 % | 112 | 62,2 % |
| klin. relev. Gewichtsabnahme | 5 | 9,3 % | 37 | 20,6 % |
| klin. nicht relev. Gewichtsabnahme | 23 | 42,6 % | 31 | 17,2 % |
| | 54 | 100 % | 180 | 100 % |
| $\chi^2(2) = 15,934; p < .001$ | | | | |

Tabelle 3.51: BMI- und Gewichtsänderung – iatrogene und intrinsische Hyperthyreose

| Iatrogene Hyperthyreose 1-Jahres-Follow-up | | Intrinsische Hyperthyreose in Hyperthyreose vor RIT | |
|---|---|--|---|
| Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg | Δ BMI Median (Min, Max) in kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) in kg |
| -0,22 (-4,95, +5,75) | -0,6 (-15, +17) | ± 0 (-11,29, +7,35) | ± 0 (-30, +20) |
| BMI: $U = 4602; Z = -0,61; p = .54$ Gewicht: $U = 4690,5; Z = -0,40; p = .687$ | | | |

hyreose trifft dies nicht zu. Die Unterschiede sind jedoch weder bezüglich der BMI- noch der Gewichtsänderung signifikant (siehe Tabelle 3.51).

Es besteht ein Unterschied bei der Gewichtsentwicklung, dahingehend, dass die Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose deutlich häufiger abnehmen. In Bezug auf die Häufigkeit der Gewichtsabnahmen sind die beiden Gruppen also nicht vergleichbar. Betrachtet man das Ausmaß der Gewichtsänderung, zeigt sich, dass nur die Gruppe mit iatrogenen Hyperthyreose eine absolute BMI- und Gewichtsabnahme verzeichnet. Die Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes sind zwischen den Kollektiven jedoch so gering, dass keine statistische Signifikanz erreicht wird. Mit Hilfe einer multiplen linearen Regression wurde geprüft, ob die Art der Hyperthyreose (intrinsisch gegenüber iatrogen), unabhängig von anderen Effekten, einen Einfluss auf die Gewichtsabnahme in Hyperthyreose hat. Dazu wurden Alter, Geschlecht und Gewicht zu Beginn der Hyperthyreose als weitere Variablen aufgenommen. Die Art der Hyperthyreose ist dabei kein Prädiktor für eine Gewichtsänderung ($0,525, p = .515, SE = 0.805$), was zu den vorherigen Ergebnissen passt. Das Gewicht vor Beginn der RIT verfehlt das Signifikanzniveau knapp ($-0,048, p = .050, SE = 0.240$), sodass es in dieser Analyse keinen Prädiktor für eine Gewichtsabnahme in Hyperthyreose gibt ($F(4, 225) = 1,514, p = .199; R^2 = .026; \text{korr. } R^2 = .009; n = 230$).

Tabelle 3.52: BMI- und Gewichtsänderung iatrogene Hyperthyreose – Altersgruppen

| < 45 Jahre | | 45-54 Jahre | | ≥ 55 Jahre | |
|--|---|--|---|--|---|
| Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg | Δ BMI Median (Min, Max) kg/m ² | Δ Gewicht Median (Min, Max) kg |
| -0,44 (-4,95, +0,38) | -1,6 (-15, +1) | +0,18 (-1,63, +5,75) | +0,5 (-6, +17) | ±0 (-3,6, +4,14) | ±0 (-9,1, +11) |
| BMI: $\chi^2(2) = 5,794; p = .055$ Gewicht: $\chi^2(2) = 6,036; p = .049$ | | | | | |

3.3.2 Einfluss von Geschlecht, Alter und bestehendem Gewicht vor RIT

Vergleichbar zur Auswertung bei der Patientengruppe mit benigner Hyperthyreose wird auch im Kollektiv mit iatrogener Hyperthyreose untersucht, ob sich die Geschlechter oder verschiedene Alters-, und Gewichtsgruppen hinsichtlich der BMI- und Gewichtsentwicklung im 1-Jahres-Follow-up unterscheiden. Weder zwischen Männern und Frauen noch in den drei verschiedenen Gewichtsgruppen ist ein signifikanter Unterschied bei Ausmaß und Häufigkeit der BMI- oder Gewichtsänderungen nachzuweisen. Bei männlichen und übergewichtigen Patienten zeigt sich jedoch eine Tendenz zur stärkeren und häufigeren BMI- und Gewichtsabnahme im Vergleich zu Frauen und Normalgewichtigen. Erwähnenswert ist, dass zwischen zwei der drei Altersgruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der absoluten Gewichtsänderung besteht. Die Patienten unter 45 Jahren nehmen -1,6 kg ab und unterscheiden sich somit signifikant von den 45 bis 54-Jährigen, die ein halbes Kilogramm zunehmen ($p = .043$) (siehe Tabelle 3.52). Somit kann geschlossen werden, dass im Kollektiv mit iatrogener Hyperthyreose die jüngeren Patienten stärker von einer Gewichtsabnahme betroffen sind als Patienten mittleren Alters. Die Häufigkeit der Gewichtszunahme und das Ausmaß der BMI-Änderung unterscheiden sich jedoch zwischen den Altersgruppen nicht. Die multiple lineare Regressionsanalyse für die Gruppe der Patienten mit iatrogener Hyperthyreose bestätigt dieses Ergebnis. Das Alter ist ein unabhängiger Prädiktor für eine Gewichtsänderung in Hyperthyreose (0,075; SE = 0.036; $p = .041$). Pro Lebensjahr nehmen die Patienten 75 Gramm mehr zu. Zusätzlich ist das Gewicht vor RIT ein weiterer Prädiktor, auch wenn im Vergleich der Gewichtsgruppen kein signifikanter Unterschied zu beobachten war (-0,155; SE = 0.040; $p < .001$). Je mehr ein Patient vor der RIT wiegt, desto mehr nimmt er in Folge der Therapie ab. Das Regressionsmodell wurde für 52 von 54 Patientenfällen erstellt, da zwei Patienten extreme Gewichtszu- bzw. abnahmen zeigten und als Ausreißer ausgeschlossen werden mussten ($F(7,44) = 23,33, p = .006; R^2 = .346; \text{korr. } R^2 = .242; n = 52$).

4 Diskussion

4.1 Erklärung und Deutung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt, dass Patienten, die aufgrund einer Hyperthyreose mit Radioiod behandelt wurden, nach Beseitigung der Überfunktion moderat an Gewicht zunehmen. Dies geschieht nicht innerhalb der ersten drei Monate nach RIT, sondern allmählich, sodass erst im 1-Jahres-Follow-up eindeutige Gewichts- und BMI-Zunahmen zu verzeichnen sind.

4.1.1 Patienten nehmen nach Beseitigung der Hyperthyreose zu

Die Auswirkung des Übergangs von einer hyperthyreoten in eine euthyreote Stoffwechsellage wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Im Gegensatz zu längeren Beobachtungszeiträumen sind Werte für ein 3-Monats-Follow-up in der Literatur selten zu finden. Während in der eigenen Studie innerhalb der ersten drei Monate nach der RIT weder eine Gewichts- noch eine BMI-Zunahme nachgewiesen werden konnte, werden in anderen Studien Gewichtszunahmen von durchschnittlich +1,1 kg [125] bis +4,2 kg [126] beobachtet [127, 128]. Einzig Xie et al. [129] stellen keine Gewichtszunahme fest. Die Patienten dieser Untersuchung gelten jedoch mit normalisierten peripheren Schilddrüsenhormonwerten als euthyreot und somit geheilt. Es wurde jedoch kein TSH-Wert zur Kontrolle des Therapieerfolgs herangezogen, wodurch sich möglicherweise latent hypo- oder hyperthyreote Patienten in der Gruppe befanden und die Ergebnisse beeinflusst haben könnten [129].

Sechs Monate nach Therapie der Hyperthyreose sind die in der Literatur beschriebenen Gewichtszunahmen größer. In der Studie von Watts et al. [130] ist die Zunahme mit +7,2 kg am ausgeprägtesten, die Werte von Brunova et al. (+5 kg) [9] und Stangierski (+3,6 kg) [13] liegen darunter. Wieder andere Forschergruppen wählten ein Follow-up von neun Monaten und beobachteten BMI- und Gewichtszunahmen von +1,7 kg bis +5,75 kg bzw. +1,75 kg/m² [131, 132, 133].

Im 1-Jahres-Follow-up ist die Gewichts- und BMI-Zunahme des eigenen Kollektivs mit +1 kg bzw. +0,37 kg/m² im Vergleich zu anderen Untersuchungen niedrig. In der Literatur werden Gewichtszunahmen in einer großen Spanne zwischen +0,3 kg bzw. +0,5 kg/m² bei Kim et al. [134] und +10 kg bei Hoogwerf et al. [135] angegeben. Sehr hohe BMI und Gewichtszunahmen

werden zudem bei Abid et al. (+9,3 kg) [136], Brunova et al. (+9 kg) [9], Lönn et al. (+8,7 kg) [127] und nach RIT in den Gruppen von Pears et al. (+7,4 kg) [126] und Jansson et al. (+7,8 kg) [11] beobachtet. Auch Tigas et al. [12] beschreiben in einer Untergruppe, die auf L-T4 Substitution angewiesen war, eine Gewichtszunahme von +10 kg. In vielen Studien ist auch eine moderatere Gewichtszunahme von ca. +5 kg zu verzeichnen [10, 137, 138]. Dazu gehört auch die Studie von Schneider et al. [139], die einen Gewichtszuwachs von 6 % angeben, was bei einem Mann mit 75 kg einer Zunahme des Körpergewichts um +4,5 kg entspricht. Aung et al. [14] finden für ihre Untergruppe mit ehemals manifester Hyperthyreose vergleichbare Gewichtsveränderungen (+5,8 kg), ebenso wie Jansson [11], der für die Patienten nach Thyroidektomie eine Zunahme von +5,2 kg angibt, und Pears et al. [126], deren Patienten mit Thyreostatikaeinnahme um +5,4 kg zunehmen. Eine etwas geringere Gewichtszunahme von +3 kg wird von Jacobsen et al. (+3,5 kg/+1,3 kg/m²) [140], Ariza et al. (+3,4 kg) [125] und für eine Gruppe mit latenter Hyperthyreose von Aung et al. (+3,2 kg) [14] beobachtet. Boj Carceller et al. [141] beschreiben 17 Patienten mit funktioneller Autonomie, die ein Jahr nach RIT +0,7 kg bzw. +0,5 kg/m² zugenommen haben. Bei diesen Patienten liegt im Vergleich zu Patienten anderer Studien, die vor allem Kollektive mit manifester Hyperthyreose untersuchten, eine latente Hyperthyreose vor.

Die verschiedenen Forschergruppen kommen also zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen, die immer im Hinblick auf die jeweils angewandte Methodik und das ausgewertete Patientenkollektiv interpretiert werden müssen (siehe Tabelle 4.1). In der eigenen Studie besteht das Patientenkollektiv im 1-Jahres-Follow-up zum Großteil aus älteren Patienten mit funktioneller Autonomie (76,5 %) sowie latenter Hyperthyreose (66 %) und ähnelt jenem von Boj Carceller et al. Ähnliche Ergebnisse sind somit plausibel.

4.1.2 Die Gewichtszunahme findet erst im 1-Jahres-Follow-up statt

Es stellt sich nun die Frage, warum in fast allen Untergruppen der eigenen Studie erst im 1-Jahres- und nicht bereits im 3-Monats-Follow-up Gewichtsänderungen beobachtet wurden. Auch Dale et al. [10] und Scheidhauer et al. [142] kommen zu dem Ergebnis, dass die Gewichtszunahme mit zunehmender Länge des Follow-ups ansteigt. Ein Grund dafür könnte sein, dass der Effekt der RIT nach drei Monaten noch nicht vollständig abgeschlossen ist. Die Patienten waren zum USZ 2 zwar euthyreot (eingestellt), möglicherweise veränderte sich der Stoffwechsel in den darauffolgenden Monaten aber noch, sodass der TSH-Wert dann am oberen Ende des Referenzbereichs lag. Zwei Arbeitsgruppen geben unabhängig voneinander eine mittlere Zeitspanne von vier Monaten zwischen RIT und vollständiger Beseitigung der Hyperthyreose an [143, 144]. Der durchschnittliche Deutsche mittleren Alters (45-64 Jahre) nimmt im Lauf

der Jahre zwar kontinuierlich zu, das Ausmaß der Gewichtszunahme liegt mit +0,25 kg pro Jahr aber deutlich unter dem im 1-Jahres-Follow-up der Studie beobachteten Wert von +1 kg, sodass die Zunahme nicht durch eine natürliche Progredienz des Gewichts erklärbar ist [145].

Zudem gibt es auch Forschergruppen, die Patienten in längeren Follow-up-Zeiträumen untersuchten. Aber auch zwei Jahre nach Beseitigung der Hyperthyreose zeigen die Studien sehr heterogene Ergebnisse. Von moderaten Gewichtszunahmen im Kollektiv latent hyperthyreoter Patienten bei Belassen et al. (+3,1 kg) [146] und bei Ariza et al. (+3,87 kg) [125] bis hin zu größeren Gewichtszunahmen von +6 kg bis +12 kg [9, 147]. De la Rosa et al. [148] begleiteten ihre Patienten bis zu 10 Jahre nach RIT (durchschnittlich 5 Jahre). Sie beobachten einen BMI Zuwachs von +2,33 kg/m², was bei einem erwachsenen Mann von 1,80 m und 75 kg Körpergewicht einer Gewichtszunahme von +7,5 kg entspricht.

4.1.3 Das Ausmaß der Gewichtszunahme entspricht dem in Hyperthyreose abgenommenen Gewicht

Ein wichtiger Aspekt bei der Bewertung der BMI- und Gewichtszunahmen nach Beseitigung der Hyperthyreose ist die vorherige Gewichtsabnahme in Hyperthyreose. Das Ausgangsgewicht (in englischsprachiger Literatur *premorbid weight*) beschreibt das Gewicht vor Ausbruch der Hyperthyreose, also bevor Änderungen im Schilddrüsenhormonstoffwechsel Einfluss auf das Körpergewicht nehmen konnten. Es ist eine wichtige Größe zur Bewertung der Gewichtszunahme nach der Therapie, anhand derer beurteilt werden kann, ob eine Gewichtszunahme übermäßig ist, oder nur die Kompensation des zuvor verlorenen Gewichts darstellt.

In der vorliegenden Studie ist bei den Patienten, deren Gewichtswert vor dem hyperthyreoten Intervall bekannt war (n = 180), im Median keine Gewichtsabnahme in Hyperthyreose aufgetreten. Betrachtet man alle Patienten, für die neben dem Ausgangsgewicht vor Hyperthyreose auch ein Wert im 1-Jahres-Follow-up vorliegt (n = 118), übersteigt das Gewicht am Ende des Beobachtungszeitraums das Ausgangsgewicht um +1 kg, sodass zwar keine ausgeglichene Gewichtsbilanz vorliegt, aber auch von keiner übermäßigen Gewichtszunahme gesprochen werden kann.

Dieses Ergebnis konnte in der Literaturrecherche nur teilweise bestätigt werden. In allen sieben Untersuchungen, bei welchen ein Gewicht vor der Hyperthyreose bekannt war, nehmen die Patienten im hyperthyreoten Intervall vor Beginn der Therapie ab. Hoogwerf et al., Abid et al. und Lönn et al., die im 1-Jahres-Follow-up sehr hohe Gewichtszunahmen beobachten, beschreiben auch starke Gewichtsabnahmen von -7,4 bis -14 kg vor der Therapie. Die starke Gewichtszunahme nach Therapie wird somit in Anbetracht des prämorbidem Gewichts relativiert, sodass insgesamt nur ein geringer Gewichtszuwachs (+1,3 kg)

bzw. sogar ein Gewichtsverlust (-0,7 kg, -4 kg) resultiert. Die Patienten dieser Studien zeigen, im Vergleich zu jenen anderer Untersuchungen, in Summe eine weniger starke Gewichtsänderung, obwohl das Körpergewicht zwischen den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten stark schwankt [127, 135, 136]. In den anderen Studien werden in Hyperthyreose nur moderate Gewichtsverluste von durchschnittlich -0,8 kg bis -3,5 kg beschrieben, jedoch liegt die Gewichtsänderung im Vergleich zum prämorbidem Gewicht im Mittel bei -0,8 kg bis +7 kg [11, 130, 132, 137]. Der durchschnittliche Ausgangswert vor der Hyperthyreose wird in drei Untersuchungen deutlich überschritten (+5,3 kg, +5,9 kg, +7 kg), aber in ebenso vielen Studien auch unterschritten (-0,7 kg, -0,8 kg, -4 kg). Der Wert von +1 kg in der eigenen Studie liegt somit zwischen den beobachteten Werten in der Literatur. Dass das Patientenkollektiv vor Beginn der Therapie im Vergleich zu anderen Untersuchungen keine relevante Gewichtsabnahme zeigte, hängt evtl. damit zusammen, dass fast alle zitierten Studien Patienten mit mehrheitlich manifester Hyperthyreose untersuchen. In der vorliegenden Studie ist der Anteil der Patienten mit manifester Ausprägung der Hyperthyreose dagegen deutlich niedriger. Der weniger schwere Verlauf der Erkrankung könnte zu weniger starken Gewichtsschwankungen geführt haben, sodass sich im Median keine relevante Gewichtsänderung ergibt. Zusätzlich ist die Zuverlässigkeit der Angaben vor Beginn der Hyperthyreose unsicher, da sich der Beginn der Hyperthyreose in der Regel nicht sicher festlegen lässt (siehe Kapitel 4.2).

4.1.4 Die Gewichtsentwicklung nach Therapie einer Hyperthyreose unterscheidet sich bei Patienten mit M. Basedow von jenen mit einer funktionellen Autonomie

Im 3-Monats-Follow-up kann weder bei der Patientengruppe mit M. Basedow noch bei jener mit funktioneller Autonomie eine absolute Zunahme von BMI oder Gewicht festgestellt werden. Nach einem Jahr nehmen die Patienten mit M. Basedow doppelt so stark zu und auch der BMI steigt in dieser Gruppe stärker an. Zudem kommt es sowohl im kurzen als auch im langen Beobachtungszeitraum bei Patienten mit M. Basedow häufiger zu BMI- und Gewichtszunahmen.

Ob die Ätiologie der Hyperthyreose entscheidend für das Ausmaß der Gewichtszunahme nach der Therapie ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es finden sich Studien, die ebenfalls eine stärkere BMI- und Gewichtszunahme bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose beobachten. So werden Unterschiede von 2,4 kg (+6,4 kg bei M.B. gegenüber +4 kg bei f.A. [10]) und 5 kg bzw. 2 kg/m², (+12 kg bzw. +4,8 kg/m² bei M.B. gegenüber +7 kg bzw. +2,8 kg/m² bei f.A. [9]) beschrieben, während Scheidhauer et al. [142] und Rathi et al. [131] die Differenz der beiden Gruppen auf ca. 1 kg beziffern. Diese Unterschiede entsprechen in etwa den Ergebnissen der eigenen Studie (1,25 kg). Ebenso viele Untersuchungen sehen jedoch keinen signifikanten

4.1 Erklärung und Deutung der Ergebnisse

ten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen [125, 133, 137, 149]. Berg et al. [137] berichten sogar von einer stärkeren Gewichtszunahme in der Gruppe mit Schilddrüsenautonomie (+6,5 kg gegenüber +5,7 kg). Die Ergebnisse dieser Fragebogenstudie beruhen jedoch auf rein anamnestischen Angaben, die nicht mit Hormonwerten verglichen wurden. Es ist somit möglich, dass sich einzelne Patienten in hypothyreoten Phasen befanden bzw. schlecht eingestellt waren [137]. Laut Rotondi et al. könnte der fehlende Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen in ihrer Studie damit zusammenhängen, dass die Patientengruppe mit M. Basedow vor der Therapie bereits thyreostatisch behandelt wurde, sodass ein etwaiger Gewichtsverlust schon vor dem Beobachtungszeitraum ausgeglichen war [133].

Der M. Basedow stellt im Vergleich zur funktionellen Autonomie der Schilddrüse die metabolisch aktivere Krankheit dar, sodass Patienten häufig einen schwereren Verlauf zeigen [141]. Sie leiden öfter an einer manifesten Hyperthyreose mit stark erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen und die Rate von thyreotoxischen Krisen ist bei M. Basedow höher [150]. All das spricht dafür, dass die Stoffwechselveränderungen bei Patienten mit M. Basedow stärker und häufiger auftreten, wozu auch die Gewichtsabnahme gehört. Nach Therapie der Hyperthyreose und Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage ist die metabolische Umstellung dieser Patienten größer als bei jenen mit funktioneller Autonomie, die möglicherweise nur einen leichten Krankheitsverlauf mit latenter Hyperthyreose hinter sich haben. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum die Gewichtszunahme bei Patienten mit M. Basedow stärker ist [142].

Die Autoren der oben genannten Studien machen jedoch häufig keine Angaben über die Ausprägung der Hyperthyreose. Somit kann die o.g. Hypothese die bisherigen Studienergebnisse nicht vollständig erklären. Rathi et al. vergleichen manifest hyperthyreote Patienten mit M. Basedow und funktioneller Autonomie und finden einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen [131]. Dies weist darauf hin, dass neben der Ausprägung der Hyperthyreose noch weitere Faktoren einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung haben können. Es gibt Studien, die untersuchen, ob die autoimmune Aktivität des M. Basedow dieser Einflussfaktor ist. Hierbei ergaben sich Hinweise darauf, dass erhöhte TRAK-Werte unabhängig vom TSH-Spiegel die Adipogenese stimulieren [151]. Dass die TRAK im Rahmen der endokrinen Orbitopathie einen Einfluss auf die Adipogenese des orbitalen Fettgewebes haben, ist schon länger bekannt [152, 153, 154]. Draman et al. wiesen nun aber auch einen Effekt auf das weiße Fettgewebe an anderen Stellen des Körpers nach. Während der Hyperthyreose stimulieren die TRAK vor allem das Wachstum des braunen Fettgewebes, wodurch das typische Symptom der Wärmeintoleranz entsteht [151]. Nach der RIT normalisiert sich der TRAK-Wert nicht so schnell und nicht in gleichem Maße wie der TSH-Wert und die Schilddrüsenhormonwerte [155]. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen der eigenen Studie. 85 % der M. Basedow Patienten, die vor der RIT einen erhöhten TRAK-Wert hatten,

wiesen auch im 3-Monats-Follow-up erhöhte Antikörper-Werte auf. Laurberg et al. sprechen sogar von einem Zeitraum von über einem Jahr bis sich die TRAK-Werte der Patienten wieder im Normbereich befinden [155]. Aus Gründen, die bisher noch nicht erforscht sind, stimulieren die Antikörper in Euthyreose nicht mehr das braune, sondern vermehrt das weiße Fettgewebe. Somit gäbe es zwischen Patienten mit M. Basedow und solchen mit funktioneller Autonomie, bei denen keine TRAK nachweisbar sind, einen Unterschied im Fettstoffwechsel. Die größere Zunahme des Speicherfetts bei Patienten mit M. Basedow wäre damit erklärbar [151]. Wenn man der Theorie von Draman et al. folgt, würde man von Patienten, deren TRAK im Beobachtungszeitraum steigen, oder nicht in den Normbereich fallen, eine größere Gewichtszunahme erwarten, als von jenen Patienten, deren TRAK fallen. Die Ergebnisse der vorgelegten Studie können dies jedoch nicht bestätigen, da sich zwischen Patienten mit unterschiedlichen TRAK-Verläufen keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben. Einzig im 1-Jahres-Follow-up zeigt sich eine Tendenz, dass Patienten, deren TRAK im Beobachtungszeitraum weiter ansteigen, häufiger und stärker zunehmen. Ungeklärt bleibt jedoch, ob diese Patienten vor der RIT besonders abgenommen haben und nur deshalb nach der RIT verstärkt zunehmen, beziehungsweise ob die Ergebnisse bei einer größeren Stichprobe reproduziert werden könnten.

Grundsätzlich ist es schwierig, Patienten mit funktioneller Autonomie und M. Basedow Patienten zu vergleichen, da sich die Kollektive wesentlich unterscheiden. So enthalten Patientengruppen mit M. Basedow mehr weibliche Patienten, die häufiger an einer manifesten Hyperthyreose leiden als Patienten mit funktioneller Autonomie. Zudem sind sie deutlich jünger und haben weniger Vorerkrankungen [90, 101, 156, 157]. Die Multimorbidität mit gleichzeitiger Polypharmazie und ggf. reduzierter physischer Aktivität älterer Patienten mit funktioneller Autonomie könnte ebenfalls Auswirkungen auf deren Körpergewicht haben. Andererseits bekommen Patienten mit M. Basedow zur Therapie oder Prophylaxe einer endokrinen Orbitopathie häufig Corticosteroide [158, 159]. Dies erschwert die Beurteilung, ob die BMI- und Gewichtsveränderung in den jeweiligen Gruppen wirklich auf die Schilddrüsenerkrankung zurückzuführen ist. Um die verschiedenen Einflüsse unabhängig voneinander zu beurteilen, wurden alle relevanten Parameter einer multiplen linearen Regressionsanalyse zugeführt, welche, nach Ausschluss aller anderen Faktoren, einen signifikanten Effekt der Diagnose M. Basedow auf die Gewichtszunahme nachweisen konnte.

4.1.5 Das Ausmaß der Gewichtsabnahme in Hyperthyreose ähnelt dem Ausmaß der Gewichtsabnahme bei Patienten mit einer iatrogenen Hyperthyreose

Auch Patienten, die aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms eine Thyreoidektomie und RIT erhielten, klagen ähnlich wie Patienten, die wegen einer Hyperthyreose mit Radioiod behandelt wurden, über eine Zunahme des Körper-

gewichts [160]. Im Vergleich zu den Gewichtsveränderungen hyperthyreoter Patienten nach RIT sind die Gewichtsveränderungen, die für Karzinompatienten im Follow-up beschrieben werden, jedoch gering. Die meisten Forschergruppen berichten von durchschnittlichen Zunahmen zwischen +0,5 kg und +3 kg im Vergleich zum Ausgangsgewicht [12, 133, 161, 162, 163, 164, 165]. Die Zunahme des Körpergewichts ist aber häufig nicht signifikant bzw. es kann kein signifikanter Unterschied zu den euthyreoten Vergleichsgruppen nachgewiesen werden [12, 133, 161, 164]. Polotsky et al. [162] bestätigen jedoch, dass die von ihnen beobachtete Gewichtszunahme von +3 kg im Vergleich zu der Zunahme einer im Alter angepassten Kontrollgruppe signifikant ist. Auch zwei weitere Studien berichten von einer Signifikanz der Gewichtszunahme für spezielle Untergruppen [163, 165]. In allen drei Studien waren die Patienten kontrolliert TSH-suppressiv eingestellt. Einzig in einer Studie konnte wie in der vorliegenden Untersuchung eine Gewichtsabnahme beobachtet werden. Diese war jedoch mehr als doppelt so hoch (-0,54 kg/m²/ -1,5 kg gegenüber -0,22 kg/m²/ -0,6 kg) [166].

Als prädisponierende Faktoren für eine starke Gewichtszunahme gelten zum einen der Hormonentzug in Vorbereitung der RIT (im Vergleich zur Fortführung der L-T4-Substitution mit Gabe von rekombinantem TSH) und ein vergleichsweise jungliches Alter [162, 163]. Ob Männer oder Frauen mehr zunehmen, ist umstritten [162, 163]. Auch hinsichtlich der Prädiktoren widersprechen die eigenen Ergebnisse jenen der Literatur, da junges Alter in dieser Studie ein Prädiktor für eine Gewichtsabnahme war.

Wenn man allein von der Schilddrüsenhormonlage ausgeht, die von einem euthyreoten Zustand vor der OP oder gar hypothyreoten Zustand nach der OP in eine iatrogene Hyperthyreose übergeht, wäre zunächst eine Gewichtsabnahme zu erwarten. Im Vergleich zur Euthyreose ist der Ruheumsatz nämlich auch in iatrogener Hyperthyreose erhöht [167]. Zusätzlich sinkt zumindest bei Frauen die Knochendichte, was außerdem zu einer Gewichtsabnahme führen kann [166]. Dass viele Studien stattdessen eine Gewichtszunahme beobachten, lässt sich auf verschiedene Faktoren zurückführen. Zum einen bringt der Hormonentzug in Vorbereitung der RIT den Schilddrüsenstoffwechsel nachhaltig aus dem Gleichgewicht. Die Hypothyreose ist zwar nur vorübergehend, sie scheint aber in dem kurzen Zeitraum die Fettmasse zunehmen und den Grundumsatz in einem Maße abnehmen zu lassen, das sich auf das Körpergewicht auswirkt [161, 163]. Patienten, die nach der OP keine RIT bekamen, nahmen etwas weniger zu, jedoch ist der Unterschied laut Sohn et al. nicht signifikant [163]. Dazu widersprüchlich sind die Ergebnisse einer Studie, die beobachtet, dass Patienten, die aufgrund einer euthyreoten Struma eine Strumektomie erhielten, mehr zunehmen, als Patienten mit OP aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms und anschließender RIT sowie iatrogener Hyperthyreose [165].

Dies lässt vermuten, dass es noch weitere Faktoren gibt, die zur beobachteten Gewichtszunahme beitragen. Weinreb et al. vermuten, dass der Grundumsatz in

4 Diskussion

Hyperthyreose nicht ebenso steigt wie der Appetit, sodass es zu einer erhöhten Kalorienzufuhr kommt [161]. Weiter sprechen Rotondi et al. von gewichtsbeeinflussenden Faktoren im Zeitraum der Thyroidektomie. Durch die OP an sich könnten Stress, Schlafstörungen, das Pausieren von Sport und eine Änderung des Essverhaltens zu einer Gewichtszunahme führen [133]. Diese Einflüsse bestehen aber, wenn überhaupt, nur kurzfristig und können keine Auswirkung auf längerfristige Gewichtsänderungen haben, die in anderen Studien mit längerem Follow-up beschrieben werden.

Der Grund, weshalb in der eigenen Studie keine Gewichtszunahme festgestellt werden konnte, könnte am Zeitpunkt der Gewichts-Messung liegen. Polotsky et al. und Sohn et al. nahmen das Baseline-Gewicht vor der OP auf, in unserer Studie wurde es jedoch immer nach der OP abgefragt. Entweder im Zeitraum zwischen OP und RIT oder direkt bei der RIT. Die Hypothyreose bestand also zum Zeitpunkt der Messung schon, sodass im Vorfeld unserer Baseline-Untersuchung möglicherweise bereits eine Gewichtszunahme stattgefunden hatte.

Im Vergleich zu den Patienten mit intrinsischer Hyperthyreose vor RIT besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gewichtsentwicklung. Auch im Regressionsmodell ist die Ursache der Hyperthyreose kein unabhängiger Prädiktor für eine Gewichtsabnahme, sodass kein hormonunabhängiger Faktor identifiziert werden konnte. Zu beachten ist aber auch bei diesem Vergleich, dass sich die Datenqualität in den beiden Gruppen deutlich unterscheidet. Patienten, die im Rahmen der Karzinomtherapie hyperthyreot eingestellt wurden, erlebten den Wechsel der Stoffwechsellage sehr bewusst und konnten zeitnah über erfahrene Gewichtsänderungen berichten. Patienten mit intrinsischer Hyperthyreose war der Beginn ihrer Erkrankung oft nicht bekannt. Sie berichteten von Gewichtsänderungen, die oft weit in der Vergangenheit lagen.

4.1.6 Nebenfragestellungen

In der vorliegenden Studie wurde außerdem untersucht, ob sich die Gewichtsentwicklung zwischen Männern und Frauen unterscheidet. Es sind dabei im 1-Jahres-Follow-up geringe Unterschiede zu beobachten, wobei die etwas größere BMI- bzw. Gewichtszunahme bei Frauen nicht signifikant ist. Diese Ergebnisse decken sich mit jenen in der Literatur, wo die meisten Studien ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachten [10, 131, 142, 149]. Nur drei Forschergruppen finden signifikante Differenzen der BMI- bzw. Gewichtszunahme zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Bei de la Rosa et al. nehmen die Frauen mehr zu, Ariza et al. und Torlinska et al. berichten hingegen von einer größeren Gewichtszunahme bei Männern [125, 147, 148]. Nur drei Arbeitsgruppen prüfen durch multivariate Analysen, ob das Geschlecht einen unabhängigen Effekt auf die Gewichtsentwicklung ausübt [10, 125, 142].

Auch bei Betrachtung der BMI- und Körpergewichtsentwicklung verschiedener Altersgruppen zeigt sich ein ähnliches Bild. In den meisten Untersuchungen kann kein Unterschied zwischen Patienten verschiedenen Alters nachgewiesen werden [125, 131, 142, 148]. Dale et al. [10] beobachten, dass Patienten unter 30 Jahren stärker von einer BMI- und Gewichtszunahme betroffen sind als ältere. In der Studie von Boj Carceller et al. [141] ist die BMI- und Gewichtszunahme umso größer, je älter die Patienten waren. Jedoch besteht das Patientenkollektiv in dieser Studie ausschließlich aus älteren Patienten mit latenter funktioneller Autonomie (Altersdurchschnitt 69,5 Jahre), sodass keine Aussage im Vergleich zu jungen Patienten getroffen werden kann [141]. Die einzige Gruppe, die sich in unserer Untersuchung signifikant von anderen unterscheidet, sind die 45 bis 55-Jährigen im 3-Monats-Follow-up. Sie nehmen im Vergleich zu den über 65-Jährigen signifikant mehr zu, sodass auch die multivariate Analyse jüngerer Alter als unabhängigen Prädiktor für eine Gewichtszunahme identifizierte. Alle anderen Gruppen unterscheiden sich nicht. Die Patienten in dieser Altersgruppe zeigen auch im langen Beobachtungszeitraum die größte BMI- und Gewichtszunahme, jedoch besteht hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Somit stimmen die eigenen Ergebnisse im 1-Jahres-Follow-up mit den Literaturergebnissen darin überein, dass das Lebensalter keine relevante Bedeutung für die Gewichtsentwicklung besitzt.

Ob das Gewicht vor der Therapie eine Auswirkung auf die Gewichtsentwicklung hat, wurde von vielen Forschergruppen untersucht. In der eigenen Studie werden keine signifikanten Unterschiede zwischen unter-, normal- und übergewichtigen Patienten festgestellt, was mit den Beobachtungen vieler anderer Studien übereinstimmt [9, 125, 126, 131, 135]. De la Rosa et al. [148] kamen als einzige zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Normalgewicht mehr zunehmen als Übergewichtige, während andere Untersucher zum entgegengesetzten Resultat kommen [10, 11, 142, 149]. Die Autoren erklären dies damit, dass die übergewichtigen Patienten schon vor der Hyperthyreose Gewichtsprobleme oder eine Essstörung hatten, die sich nach der Hormonumstellung weiter verstärkt haben könnte [10, 11]. Gibb et al. [149] stellen zudem fest, dass auch Untergewichtige eine stärkere Gewichtszunahme zeigen als normalgewichtige Patienten. Obwohl keines der Ergebnisse in der eigenen Untersuchung signifikant war, gibt es Tendenzen, dass sowohl untergewichtige (im 3-Monats-Follow-up) als auch übergewichtige Patienten (im 1-Jahres-Follow-up) etwas mehr zunehmen als normalgewichtige. Diese Tendenz wurde in der multiplen linearen Regression bestätigt, in die das Gewicht zu Beginn der RIT als kontinuierliche Variable einging und die Patienten nicht in die drei Gruppen unter-, normal-, und übergewichtig eingeteilt waren. Die Auswertung ergab fürs 3-Monats-Follow-up, dass ein bei der RIT niedriges Gewicht ein Prädiktor für eine Gewichtszunahme ist, im 1-Jahres-Follow-up hingegen sagen hohe Gewichtswerte zu Therapiebeginn eine Gewichtszunahme voraus.

4 Diskussion

Wenn man wie andere Autoren davon ausgeht, dass die Patienten ihr Ausgangsgewicht vor der Hyperthyreose nach der Therapie wieder erreichen, würden die Patienten, die in Hyperthyreose viel abgenommen haben, nach der RIT auch am meisten zunehmen [135, 136, 146]. Die eigenen Ergebnisse bestätigen diese Hypothese jedoch nicht. Im 3-Monats-Follow-up nehmen nämlich die Patienten am meisten zu, die in Hyperthyreose klinisch nicht relevant zunahmen. Lediglich im 1-Jahres-Follow-up nimmt die Gruppe am meisten zu, die in Hyperthyreose klinisch nicht relevant abnahmen. Fast genauso groß ist aber auch die BMI- und Gewichtszunahme bei den Patienten, die vor der Therapie klinisch relevant zunahmen. Diese unplausiblen Ergebnisse sind am ehesten auf die kleine Stichprobengröße der Untergruppen und die unsichere Gewichtsanamnese vor Beginn der Hyperthyreose zurückzuführen. Dazu passt, dass alle beschriebenen Unterschiede nicht signifikant sind und es somit vor der Therapie keinen prädisponierenden Faktor gab, der einen Schluss auf eine besonders hohe Gewichtszunahme nach der RIT erlaubt hätte.

Je stärker die Ausprägung der Hyperthyreose, desto mehr steigt der Grundumsatz und desto größer sind die katabolen Effekte auf den Stoffwechsel, die häufig zu einer Gewichtsabnahme führen [41]. Man kann deshalb erwarten, dass Patienten, die von einer manifesten Hyperthyreose betroffen waren, mehr zunehmen. Ihre Hormonwerte sinken stärker und somit nehmen auch der Grundumsatz und die Wärmeentwicklung in größerem Maße ab. Diese Annahme wird von den eigenen Ergebnissen im 1-Jahres-Follow-up bestätigt, in dem Patienten mit manifester Hyperthyreose mehr zunehmen als Patienten mit latenter Ausprägung. Auch in der Literatur finden sich Untersuchungen, die ähnliches beobachten. Die Forschergruppen beschreiben die Ausprägung der Hyperthyreose entweder durch die Höhe der prätherapeutischen TSH [146], T3 [125] oder fT4 Werte [9, 14, 149] und finden einen Zusammenhang dieser Werte mit der Gewichtsentwicklung nach der Therapie [9, 12, 14, 125, 146, 149]. Drei Studien sehen jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Schilddrüsenhormonwerte und der Gewichtsentwicklung [11, 126, 131]. In allen drei Untersuchungen wurden fast ausschließlich Patienten mit manifester Hyperthyreose untersucht. Das heißt es ist anzunehmen, dass bei Patienten die bereits unter einer manifesten also schweren Hyperthyreose leiden, das Maß, um wie viel die Hormonwerte über dem Referenzbereich liegen, nicht mehr entscheidend ist. In weiteren Studien hingegen sind auch Patienten mit latenter Hyperthyreose im Patientenkollektiv [12, 14, 146]. Ariza et al. [125] und Brunova et al. [9] machen dazu keine Angaben, untersuchen in ihren Studien aber u.a. auch Patienten mit funktioneller Autonomie, sodass es wahrscheinlich auch in diesen Kollektiven Probanden mit latenter Überfunktion gibt. Hierzu passt auch das eigene Ergebnis, dass eine manifeste Hyperthyreose oft mit einer Gewichtsabnahme im hyperthyreoten Intervall vor RIT kombiniert ist. Patienten mit manifester Hyperthyreose nehmen vor der Therapie mehr ab und später auch mehr zu, um das verlorene Gewicht zu kompensieren.

Betrachtet man nun die Patienten, die nach der RIT nicht zunehmen, zeichnet sich diese Gruppe im Vergleich zu jener mit Gewichtszunahme durch einen größeren Anteil von Patienten mit funktioneller Autonomie und latenter Hyperthyreose aus. Zudem nehmen die Patienten nur in seltenen Fällen Glukokortikoide ein. Dies passt zu den bereits vorgestellten Literaturergebnissen. Da die Gewichtszunahme eine typische Nebenwirkung einer Glukokortikoidtherapie ist, ist es nachvollziehbar, dass Patienten mit Glukokortikoideinnahme häufiger zunehmen [58].

4.1.7 Erklärungsansätze für die Gewichtszunahme nach Therapie der Hyperthyreose

Aufgrund der vielfältigen und teilweise noch unvollständig erforschten Wirkweisen der Schilddrüsenhormone ist es schwierig, den einen Faktor zu benennen, der ursächlich für die Gewichtszunahme nach Beseitigung der Hyperthyreose ist. Vielmehr wird in der Literatur diskutiert, welche Umstände sich gegenseitig beeinflussen und zum Anstieg des Körpergewichts führen.

Einige Arbeitsgruppen gehen davon aus, dass die Nahrungsaufnahme und der Energiemetabolismus einer starken zentralen Regulation unterliegen, und für jedes Individuum ein *programmiertes Sollgewicht* besteht. Dieses wird nach Behebung der durch die Hyperthyreose bedingten Störung des Energiemetabolismus wieder erreicht. Die Gewichtszunahme nach der RIT entspräche also nur einer Kompensation des in Hyperthyreose verlorenen Gewichts [126, 135, 136, 146]. Vor allem das in Hyperthyreose abgebaute Muskel- und Fettgewebe wird dabei wiederhergestellt [13, 129, 131, 134, 148]. Die zentralen Regulationsmechanismen sind dabei abhängig von den Schilddrüsenhormonen. Jedoch widersprechen einige Studienergebnisse der Theorie des *programmierten Sollgewichts*, da in den Untersuchungen eine exzessive Gewichtszunahme über das ursprüngliche Gewicht vor der Hyperthyreose hinaus festgestellt wurde [11, 130, 137]. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass sich in der hyperthyreoten Phase die neurochemische Regulation des Appetits verändert hat. Die Energiezufuhr in Euthyreose wäre dann weiterhin gesteigert und überträfe den wieder normalisierten Energieverbrauch [9, 10, 11, 131, 142]. Die Abstimmung zwischen der tatsächlichen Stoffwechselrate und der Nahrungszufuhr wäre somit gestört [125, 130, 139]. Laut Pears et al. [126] passt sich der Appetit zwar wieder an, aber langsamer als der Grundumsatz, sodass es zur Gewichtszunahme kommt.

Fällt die starke Stimulation der peripheren Gewebe durch die Schilddrüsenhormone weg, reduziert sich der Grundumsatz vor allem durch eine Abnahme der Thermogenese [128, 136]. Setzt die L-T4 Substitution nicht rechtzeitig ein oder ist der Patient unzuverlässig in der Einnahme, verstärkt sich dieser Effekt durch die Hypothyreose. Viele Studien sehen eine ungenügende Substitution mit zeitweiser Unterfunktion der Schilddrüse als Hauptgrund für die

4 Diskussion

Gewichtszunahmen nach der Therapie [9, 10, 14, 133, 139, 147, 148, 149]. 58 % der Patientenfälle entwickelten in der Studie von Gibb et al. [149] eine manifeste Hypothyreose. In der eigenen Untersuchung war eine Euthyreose zu den Follow-up Zeitpunkten gesichert, sodass dieser Effekt nicht zum Tragen gekommen sein dürfte.

Nicht nur die T3- und T4-Konzentrationen haben eine Auswirkung auf die Zielorgane, auch TSH beeinflusst den Fettstoffwechsel [151]. So kommt es möglicherweise bei der Einstellung der Substitution nicht nur darauf an, dass die Schilddrüsenhormone im Referenzbereich liegen, sondern dass der TSH-Spiegel optimal eingestellt ist. Wo dieser ideale Bereich liegt, ist von Patient zu Patient verschieden und hängt vom individuellen TSH-Bedarf ab. Für einen Teil der Patienten bedeutet selbst eine Einstellung in den allgemeingültigen Referenzbereich möglicherweise eine zu geringe Substitution, weil deren individuell benötigte Dosis im unteren TSH-Referenzbereich oder sogar darunter liegt [12, 26, 30, 140]. Jacobsen et al. [140] beobachten, dass Patienten, deren TSH-Spiegel am oberen Ende des Referenzbereichs liegt, vor allem nachts einen niedrigeren Grundumsatz haben und zudem ihre sportliche Aktivität tagsüber sinkt. Dies führen sie auf Schilddrüsenhormonwerte im unteren Referenzbereich zurück. Des Weiteren wird diskutiert, ob durch eine alleinige Substitution mit L-T4 ausreichende T3 Werte im Gewebe erzielt werden können oder ob eine Kombinationstherapie mit Liothyronin Vorteile bringt. Tigas et al. [12] und Bunevicius et al. [168] sprechen sich für eine Kombinationstherapie aus, viele andere Autoren sehen darin jedoch keinen Gewinn im Vergleich zur Monotherapie [169, 170, 171, 172]. Schäffler beschreibt, dass nur der kleine Anteil an Patienten von zusätzlichem Liothyronin profitiert, der eine Störung der Umwandlung von T4 zu T3 im peripheren Gewebe aufweist [173].

Da sich das Fettgewebshormon Leptin und die Schilddrüsenhormone gegenseitig beeinflussen, wird kontrovers diskutiert, ob die Gewichtsänderung nach der Radioiodtherapie mit schwankenden Serumkonzentrationen des Leptins im direkten Zusammenhang steht. Die Über- sowie eine mögliche Unterfunktion nach RIT haben Auswirkungen auf den Leptinwert und stören das komplexe Regulationsystem, sodass es zur Gewichtszunahme kommen könnte [10, 128, 138, 139]. Ariza et al. [125] und Chng et al. [132] hingegen schätzen die Beteiligung von Leptin als unwahrscheinlich ein. In weiteren Studien wird den Schilddrüsenhormonen ein direkter Einfluss auf den Fettstoffwechsel zugeschrieben. So wird während der Hyperthyreose durch gesteigerte Lipolyse vor allem Fett als Brennstoff verwertet, wohingegen später in Euthyreose Kohlenhydrate die hauptsächliche Energiequelle darstellen [127, 132]. Dadurch akkumuliert das Speicherfett und das Körpergewicht nimmt zu [132].

Die Reduzierung der sportlichen Aktivität nach der Therapie kann ein weiterer Faktor sein, der zur Gewichtszunahme beiträgt [125, 133, 139, 140]. Zudem ist es möglich, dass der Raucherstatus und Parameter wie Schlafstörungen,

Stress oder eine Ernährungsumstellung, die nach einer Thyroidektomie auftreten können, einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung haben [131, 133].

Letztendlich dürfte es sich um eine Kombination vieler Faktoren handeln, wobei es für einige Punkte stärkere und für andere schwächere Evidenzen gibt. Es fehlen bisher ausreichende Grundlagenkenntnisse, um z.B. den Einfluss von Leptin und die neurochemische Regulation des Appetits beurteilen zu können.

4.2 Unterschiede der Methodik

In der Tabelle 4.1 sollen die Studien, deren Ergebnisse bereits diskutiert wurden, hinsichtlich ihrer Methodik und des analysierten Patientenkollektivs verglichen werden. Insgesamt stellt sich die Studienlage sehr inhomogen dar, sodass eine Interpretation und ein Vergleich der Ergebnisse nicht ohne weiteres, sondern immer nur unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Vorgehensweisen und methodischen Ansätze, erfolgen sollte [174].

Besonders schwerwiegend sind Abweichungen bezüglich der Kriterien, anhand der Patient als krank (hyperthyreot) oder gesund (euthyreot) eingestuft wird. So wird der Stoffwechselstatus der Schilddrüse in den Untersuchungen teilweise auf unterschiedliche Weise beurteilt. Eine Überfunktion wird in einer Studie z.B. anhand der Iod- und fT₄-Konzentration im Blut diagnostiziert, anstatt über die Höhe des TSH-Werts [135]. In einer anderen Untersuchung wird eine Euthyreose dann angenommen, wenn fT₃ bzw. fT₄ im Referenzbereich liegen. Da die Höhe des TSH-Spiegels unberücksichtigt bleibt, werden auch Patienten mit einer latenten Hyper- oder Hypothyreose als euthyreot eingestuft [129]. Weiterhin erhalten viele Patienten im Vorfeld einer RIT oder Thyreoidektomie bereits eine Thyreostase, um die stärksten Symptome der Hyperthyreose zu lindern. Dies hat in einigen Fällen zur Folge, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Therapie und der Aufnahme des Baseline-Gewichts nicht mehr hyperthyreot, sondern bereits euthyreot sind. Ein Teil des in der Hyperthyreose verlorenen Gewichts ist zu dem Zeitpunkt möglicherweise schon wieder zugenommen worden [125, 133, 139]. Auch die Zusammensetzung des Patientenkollektivs differiert stark. Betrachten Abid et al. [136] und Hoogwerf et al. [135] fast ausschließlich Männer, werden bei Kim et al. [134], Jansson et al. [11] und Chng et al. [132] nur Frauen untersucht. In manchen Studien werden außerdem nur Patienten mit niedrig-normalem BMI betrachtet [127, 128, 132, 134]. Keines dieser Patientenkollektive spiegelt somit die Grundgesamtheit der Hyperthyreose-Patienten wieder. Viele Untersuchungen, die den Effekt von RIT oder Thyreoidektomie beurteilen, schließen hypothyreote Patienten im Follow-up nicht aus [9, 10, 11, 14, 126, 129, 131, 135, 136, 137, 140, 146, 147, 148, 149]. Die Ergebnisse dieser Studien liefern zwar die Erkenntnis, dass die Entwicklung einer Hypothyreose ein Risikofaktor für die Gewichtszunahme ist, allerdings sind andere Faktoren, die auch zur Gewichtszunahme beitragen können, dadurch nur eingeschränkt beurteilbar. Des Weiteren fällt auf, dass nicht alle Arbeits-

4 Diskussion

gruppen multivariate Analysen durchgeführt haben. Es bleibt somit offen, ob die von ihnen identifizierten Faktoren, die eine Gewichtszunahme begünstigen, tatsächlich voneinander unabhängig sind.

Stärken der vorgelegten Studie sind die vergleichsweise große Fallzahl und die Euthyreose bei den Follow-up-Terminen durch die gut kontrollierte Substitution. Außerdem wurde zumindest von einigen Patienten das Ausgangsgewicht vor der Hyperthyreose erhoben, welches es erlaubt, die BMI- und Gewichtsentwicklung im gesamten Krankheitsverlauf nachzuvollziehen. Die Betrachtung in zwei verschiedenen Beobachtungszeiträumen ermöglicht es zudem, die kurzfristigen und längerfristigen Auswirkungen der Therapie gesondert zu beurteilen. Besonders hervorzuheben ist jedoch der detaillierte Vergleich von Patienten mit M. Basedow und funktioneller Autonomie unter Berücksichtigung der TRAK-Werte, der in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde. Dabei wird außerdem zwischen latenter und manifester Hyperthyreose unterschieden, was in vielen anderen Untersuchungen nicht der Fall ist. Auch ein großer Patientenanteil mit latenter Hyperthyreose ist bislang nur in wenigen Studien untersucht worden. Zudem werden Patientengruppen analysiert, welche in Hyperthyreose nicht ab- bzw. nach RIT nicht zunahmen, also ein atypisches Verhalten zeigten.

Tabelle 4.1: Literaturvergleich hinsichtlich Methodik und Patientenkollektiv.

R = retrospektiv; P = prospektiv; OP = Thyreoidektomie; Thrst. = Thyreostase; RIT = Radioiodtherapie; k.A. = keine Angabe; hypoth. = hypothyreat; euth. = euthyreot; hyperth. = hyperthyreat; anam. = anamnestisch; a) zwei Patienten mit transienter Hypothyreose enthalten; b) zwei Patienten mit latenter Hypothyreose enthalten; c) die Patienten waren nur im Durchschnitt euthyreot; d) transiente Hypothyreose war kein Ausschlusskriterium; e) im 3-4-Monats-Follow-up war die Euthyreose nicht gesichert

| Studie | n | Typ | Follow-up (Monate) | Diagnose | Vergleichsgruppe | Therapie | Geschl. (F/M) | Alter \bar{x} | Ausprägung Hyperthy. | Euthyr. sicher? | TRAK Werte | Messung Größe, Gew. vor Erkt. | Land |
|--------------------------------|-----|-----|--------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------|----------------------|-----------------|------------|-------------------------------|------|
| Dale et al. [10] | 162 | R | 18,2 | M.B. (95); f.A. (67) | keine | RIT Thrst. (87), OP (13) | 138/24 | 40,3 | k.A. | X | X | ✓ | UK |
| Gibb et al. [149] | 288 | R | 12 | alle M.B. | keine | RIT | 222/66 | k.A. | k.A. | X | ✓ | k.A. | UK |
| Scheidhauer et al. [142] | 87 | R | 36 | M.B. (38); f.A. (49) | euth. | RIT | 67/20 | 51 | k.A. | ✓ | X | k.A. | DE |
| Brunova et al. [9] | 160 | R | 6-84 | M.B. (143); f.A. (17) | keine | RIT Thrst. (10), OP (3) | 136/24 | 47,3 | ∅ manifest | X | X | ✓ | ZA |
| Boj-Carceller [141] | 17 | P | 12 | Alle f.A. | Latent hyperth. ohne Therapie | RIT | 13/4 | 69,5 | latent | ✓/Xa | X | ✓ | ES |
| Obermayer-Pietsch et al. [138] | 28 | R | 12 | Alle f.A. | euth. | RIT | 23/5 | 66 | latent + manifest | ✓ | X | k.A. | AT |
| Lönn et al. [127] | 9 | P | 3; 12 | k.A. | keine | RIT (5); Thrst. (1); OP (3) | 5/4 | 41 | manifest | ✓/Xb | X | ✓ | SE |
| Abid et al. [136] | 10 | P | 1; 2; 3; 6; 12 | k.A. | keine | RIT | 1/9 | 59 | manifest | X | X | ✓ | US |
| Ariza et al. [125] | 111 | R | 4; 8; 12; 24 | M.B. (79); f.A. (32) | keine | RIT | 86/25 | k.A. | ∅ manifest | Xc | X | k.A. | US |
| Aung et al. [14] | 228 | R | 12 | Alle M.B. | keine | RIT | ca. 170/58 | 51 | latent + manifest | X | ✓ | X | UK |
| Berg et al. [137] | 236 | R | 12-60 | M.B. (191); f.A. (45) | keine | RIT | 200/36 | k.A. | k.A. | X | X | X | SE |
| Hoogwerf und Nuttall [135] | 87 | R | 96 | k.A. | hypoth. | RIT Thrst. (7) | 3/84 | 48 | manifest | X | X | ✓ | US |
| Jacobsen et al. [140] | 8 | P | 12 | Alle f.A. | euth. | RIT (1); Thrst. (7) | 6/2 | 50 | ∅ manifest | k.A. | X | ✓ | DK |

4 Diskussion

| Studie | n | Typ | Follow-up (Monate) | Diagnose | Vergleichs- gruppe | Therapie | Geschl. (F/M) | Alter \bar{x} | Ausprägung Hyperthyr. | Euthyr. sicher? | TRAK Werte | Messung Größe, vor Gew. Erkrt. | Land | |
|----------------------------|------|-----|---------------------------------------|--|------------------------------|--|------------------|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------|--|--------------|----|
| Jansson et al. [11] | 32 | R | 48 | Alle f.A. | Populationsstudie | RIT; OP | 32/0 | 41 | \emptyset manifest | X ^d | X | X | ✓anam. DK | |
| Pears et al. [126] | 65 | R | 3-12 | k.A. | Hypoth. Euth. eingestellt | RIT (24); Thrst (21); OP(20) | 56/9 | 41 | \emptyset manifest | X | X | k.A. | X | UK |
| de la Rosa et al. [148] | 75 | P | 60 | k.A. | Populationsstudie | RIT | 57/18 | 49 | manifest | X | X | ✓ | X | US |
| Stangierski et al. [13] | 18 | P | 3-4; 6-8 | M.B. und f.A. | Hypoth. Euth. eingestellt | Thrst. | 12/6 | 36,5 | manifest | X ^e | X | ✓ | X | PL |
| Tigas et al. [12] | 133 | R | 18 | Alle M.B. | Iatrogene Hy- perth. | RIT (34); Thrst (43); OP (56) | 112/21 | 37 | latent + mani- fest | ✓ | X | ✓ | X | UK |
| Rathi et al. [131] | 60 | R | 3; 6; 9 | M.B. (36); f.A. (24) | keine | Thrst. | 55/5 | 46 | manifest | X | X | ✓ | X | UK |
| Torlinska et al. [147] | 1373 | P | 23 | M.B. (584); f.A. (198); unklar (591) | Populationsstudie | Thrst. (573); Thrst. + RIT (800) | 1055/318 | 49 | manifest | X | ✓ | ✓ | X | UK |
| Chng et al. [132] | 24 | P | 9,5 | Alle M.B. | keine | Thrst. | 24/0 | 36,3 | \emptyset manifest | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | SG |
| Lassen et al. [146] | 74 | R | 26 | Alle f.A. | Euth. nach OP | OP | 53/21 | 51,5 | latent | X | X | ✓ | X | BE |
| Schneider et al. [139] | 204 | R | 12 | M.B. (134); f.A. (70) | keine | OP | 170/34 | 43 | k.A. | ✓ | X | k.A. | X | US |
| Watts et al. [130] | 65 | R | 6 ab Errei- chen der Euthyreose | k.A. | keine | RIT (29); Thrst. OP (11) | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | X | X | ✓ | IE |
| Xie et al. [129] | 80 | P | 3 | Alle M.B. | euth. | RIT | 62/18 | 38,2 | manifest | X | ✓ | ✓ | X | CN |
| Kim et al. [134] | 6 | P | 12 | k.A. | keine | Thrst. | 6/0 | 34 | manifest | ✓ | ✓ | ✓ | X | KR |
| Dutta et al. [128] | 27 | P | 3 | M.B. (20); f.A. (7) | euth. | Thrst. | 16/11 | 31,3 | manifest | ✓ | X | ✓ | X | IN |
| Rotondi et al. [133] | 267 | R | 1,5-2; 9 | M.B. (56); f.A. (170) | Iatrogene Hy- perth. | OP | 204/63 | 51,7 | k.A. | X ^c | X | ✓ | X | IT |
| Teufel | 350 | R | 3; 12 | M.B. (90); f.A. (260) | Iatrogene Hy- perth. | RIT | 263/87 | 65 | latent + mani- fest | ✓ | ✓ | X | ✓anam. DE | |

Die Patienten mit iatrogener Hyperthyreose eignen sich für den Vergleich mit den 180 Patienten, deren Gewicht vor Auftreten der Hyperthyreose bekannt war, da sie in vielen Parametern mit diesen übereinstimmen. So sind der Beobachtungszeitraum, die Geschlechtsverteilung, die Medikamenteneinnahme und das Gewicht vor RIT gut vergleichbar. Andererseits weicht das Alter der beiden Kollektive stark voneinander ab, da Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom im Durchschnitt deutlich jünger sind als Patienten mit einer funktionellen Autonomie, die den Großteil der Hauptgruppe ausmachen [85, 175]. Es wäre zudem vorteilhaft gewesen, wenn das präoperative Ausgangsgewicht der Karzinompatienten erhoben worden wäre. Man hätte dann, wie bei der Patientengruppe mit intrinsischer Hyperthyreose, den Übergang von einer euthyreoten in eine hyperthyreote Stoffwechsellage verfolgen können. Stattdessen waren die Patienten bei der Erfassung des Ausgangsgewichts hypothyreot, was die anschließende Gewichtsänderung möglicherweise noch verstärkt hat, sodass die beiden Gruppen nur bedingt vergleichbar sind. Da die Patienten jedoch erst nach der Thyreoidektomie in der Nuklearmedizinischen Abteilung vorstellig wurden, konnte das Ausgangsgewicht nicht erhoben werden. Auch die generelle Datenqualität beider Gruppen ist unterschiedlich: Wurde das Kollektiv mit iatrogener Hyperthyreose unter kontrollierten und gut dokumentierten Bedingungen untersucht, beruhen die Daten der Patienten mit intrinsischer Hyperthyreose fast ausschließlich auf anamnestischen Angaben, die sich auf einen variablen Zeitraum vor der RIT beziehen. Es ist nicht auszuschließen, dass zwischenzeitliche Behandlungen und Erkrankungen einen Einfluss auf die Schilddrüsenhormonlage hatten und auch ein seelischer Einfluss der Krebsdiagnose ist denkbar. Möglicherweise ändert das Wissen, an einer potentiell tödlichen Krankheit zu leiden, die Lebensgewohnheiten oder das Essverhalten der Patienten mit iatrogener Hyperthyreose [174]. In der Literatur umgehen einige Arbeitsgruppen das Problem der fehlenden oder unpassenden Vergleichsgruppe, indem sie Populationsstudien auswerten. Aus dem Vergleich mit den Resultaten derartiger Untersuchungen kann dann abgeschätzt werden, ob die Gewichtszunahme der Studiengruppe über dem zu erwartenden Wert der Normalbevölkerung liegt [11, 147, 148]. Kyriacou et al. sieht Populationsstudien gegenüber euthyreoten Vergleichsgruppen sogar im Vorteil, da die Vergleichsgruppen häufig in endokrinologischen Kliniken rekrutiert werden und damit einem Selektionsbias unterliegen [174].

Die größte Schwäche der eigenen Studie besteht darin, dass das Körpergewicht und die Körpergröße nur anamnestisch erhoben und nicht selbst gemessen wurden. Die vom Patienten mit Hilfe nicht geeichter Waagen gemessenen Gewichtswerte sind wahrscheinlich ungenau (Informationsbias). Qualitative Aussagen über eine Zu- oder Abnahme oder ein konstantes Körpergewicht wären dagegen zuverlässiger gewesen. Es sind eine Reihe von Studien erschienen, die beobachten, dass bei der Anamnese die Größe meist über- und das Gewicht meist unterschätzt wird und sich die Angaben signifikant von gemessenen

4 Diskussion

Werten unterscheiden [176, 177, 178, 179]. Gerade bei der anamnestischen Abfrage des Gewichts vor dem Beginn der Hyperthyreose sind Ungenauigkeiten möglich. Da der Beginn der Überfunktion schwierig zu bestimmen ist und zum Zeitpunkt des ersten Anamnesegesprächs oft längere Zeit zurück liegt, ist es fraglich, wie gut sich die Patienten an das Ausgangsgewicht vor Hyperthyreose erinnern konnten (Recall Bias). Es gibt jedoch auch Gegenstimmen, die berichten, dass die Abweichung anamnestisch erhobener Werte zu gemessenen nur klein (0,95 kg) und deshalb für klinische Studien vernachlässigbar ist [180, 181].

Auch wenn das Gesamtkollektiv mit 350 Fällen im Vergleich zu anderen Studien groß ist, kam es vor, dass für spezielle Fragestellungen Untergruppen mit sehr kleiner Stichprobenanzahl gebildet wurden. So war die Anzahl der untergewichtigen Patienten ($n = 11$), der männlichen Patienten mit M. Basedow ($n = 15$) oder die Anzahl der Fälle mit vormals erhöhten TRAK, die innerhalb des 1-Jahres-Follow-up in den Normbereich fielen ($n = 4$), sehr klein. Die bei diesen Gruppen durchgeführten statistischen Tests und Vergleiche, z.B. hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem TRAK-Verlauf bei M. Basedow und der Gewichtszunahme, sind somit wenig aussagekräftig und können lediglich Tendenzen aufzeigen.

Durch eine stärkere Selektion des Patientenguts wäre es möglich gewesen potentielle Störfaktoren auszuschließen. So sind noch viele Patienten mit Allgemeinerkrankungen oder Medikamenteneinnahmen enthalten, die möglicherweise eine Auswirkung auf das Körpergewicht hatten. Durch Ausschluss dieser Patienten wäre die Fallzahl jedoch erheblich reduziert worden. Die Analyse eines Kollektivs ohne Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme hätte vermutlich mehr Aussagekraft hinsichtlich der Gewichtsentwicklung gehabt. Andererseits würde diese bereinigte Gruppe nicht mehr die Grundgesamtheit aller hyperthyreoten Patienten repräsentieren und damit keine zuverlässigen Rückschlüsse auf den Gewichtsverlauf eines typischen Hyperthyreose-Patienten zulassen (Selektionsbias). Eine Anpassung der Diagnosegruppen nach Anteil der Geschlechter wäre möglich gewesen, hätte jedoch zum Ausschluss weiterer Patienten aus der kleinen Gruppe der an M. Basedow Erkrankten geführt. Mit der Aufnahme der oben genannten Faktoren in das Regressionsmodell wurde deren Einfluss auf die Gewichtsentwicklung quantifiziert und somit eine weitere Selektion des Patientenkollektivs vermieden.

Optimal wäre eine prospektive Studie, deren Beobachtungszeitraum möglichst direkt nach Diagnose der Hyperthyreose beginnt. So könnte das Ausgangsgewicht noch relativ zuverlässig erfragt werden. Um eine Aussage über die langfristige Gewichtsentwicklung nach der Therapie treffen zu können, wird ein Follow-up-Zeitraum von mindestens zwei Jahren empfohlen [174]. In dieser retrospektiven Untersuchung war dies nicht möglich, da bei vielen Patienten die Nachsorge von den Hausärzten übernommen wurde. Weiterhin wäre zu jedem Zeitpunkt die Erfassung aller schilddrüsenwirksamen Medika-

mente wünschenswert. Auch dies konnte in der vorliegenden Studie aufgrund von Hin- und Rücküberweisung von Hausärzten oder externen Endokrinologen nicht immer erreicht werden. Um die Rolle der TRAK in der Gewichtsentwicklung bei Patienten mit M. Basedow genauer zu untersuchen, wäre es nötig, diese Werte auch noch über Jahre nach der RIT zu erheben. Auch eine alters- und geschlechtsgematchte, euthyreote Vergleichsgruppe wäre für nachfolgende Untersuchungen sinnvoll.

Die Datenerfassung anhand von Anamnese- und Untersuchungsbögen war insgesamt von schlechter Qualität. Es mussten sehr viele Patientenfälle ausgeschlossen werden, weil die Dokumentation von Gewichtswerten, der Körpergröße oder der Begleitmedikation unzureichend war. Die Parameter wurden handschriftlich erfasst und später eingescannt. Falls überhaupt erhoben, waren sie oft unleserlich und damit nicht auswertbar. Mit einer digitalen Erfassung der Anamnese könnte man die Datenqualität auf einfache Weise verbessern.

4.3 Relevanz der Ergebnisse

Eine Gewichtszunahme nach RIT einer Hyperthyreose kommt bei über der Hälfte der Patienten vor. Der Vergleich zwischen Patienten mit M. Basedow und jenen mit funktioneller Autonomie ergibt, dass ein hormonunabhängiger Faktor besteht, der mit einem M. Basedow assoziiert ist und eine Gewichtszunahme begünstigt. Der beobachtete Effekt ist zudem unabhängig von anderen Einflüssen wie Geschlecht, Alter, Ausprägung der Hyperthyreose und Gewicht vor RIT. Es gibt Hinweise darauf, dass die Autoimmunität bei M. Basedow der entscheidende Faktor sein könnte, der zu einer Gewichtszunahme beiträgt, da Patienten deren TRAK-Werte im Verlauf steigen, die Tendenz zeigen (wenn auch nicht signifikant) mehr und häufiger zuzunehmen. Außerdem sind Patienten mit manifester Hyperthyreose signifikant stärker und häufiger von BMI- und Gewichtszunahmen betroffen als Patienten mit latenter Hyperthyreose. Die beschriebenen Effekte führen im Median lediglich zu einer moderaten BMI- und Gewichtszunahme (Max. +5 kg/ +1,67 kg/m²) und treten fast ausschließlich im 1-Jahres-Follow-up auf.

Die Patienten sollten daher aufgeklärt werden, dass eine Gewichtszunahme nach Therapie vorkommen kann und eine Folge der Hormonumstellung in den euthyreoten Zustand ist. Tritt eine Zunahme ein, sollten die Patienten, wie auch von anderen Forschergruppen empfohlen, einer diätischen Beratung zugeführt und zu sportlicher Aktivität ermutigt werden. Besonders wenn sie von oben genannten prädisponierenden Faktoren betroffen sind, kann man dadurch möglicherweise eine exzessive Gewichtszunahme verhindern [15, 125, 131]. Eine ältere Studie zu diesem Thema zeigt, dass eine Ernährungsberatung nach dem Beginn einer Thyreostase-Medikation einen vorteilhaften Effekt auf die Energiezufuhr und das Körpergewicht haben kann [182].

4 Diskussion

In der Nachsorge nach RIT ist es von großer Wichtigkeit, eine Hypothyreose frühzeitig zu erkennen und eine adäquate Substitutionstherapie einzuleiten. Dabei sollten im ersten Jahr nach RIT engmaschige Kontrollen stattfinden, sodass auf keinen Fall eine manifeste Hypothyreose auftritt [9, 10, 14, 133, 139, 147, 148, 149]. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass eine exakte Einnahme des L-T4 nötig ist, um Hormonschwankungen zu vermeiden.

Ein kausaler Zusammenhang einzelner Faktoren mit der Gewichtszunahme nach RIT kann aufgrund des retrospektiven Designs der vorgelegten Studie nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sollen stattdessen als Basis für künftige prospektive Studien dienen, die z.B. ein Patientenkollektiv hinsichtlich der Bedeutung der TRAK für die Gewichtszunahme untersuchen. Weitere Erkenntnisse auch hinsichtlich der Grundlagenthemen, wie der neurochemischen Regulation des Appetits oder dem Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenhormonen und dem Leptin-Regelkreis, sind wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Die Therapie einer Hyperthyreose geht häufig mit einer Gewichtszunahme einher, welche vor allem durch den Übergang von der Hyper- in die angestrebte Euthyreose zustande kommt. Nicht alle Patienten nehmen jedoch nach Beseitigung der Hyperthyreose zu. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der Frage, ob es außer dem Einfluss der Schilddrüsenhormone weitere Faktoren gibt, die nach der Therapie einer Hyperthyreose eine Änderung des Körpergewichts bewirken. Als Hauptfragestellung steht dabei im Fokus, ob die Autoimmunität bei M. Basedow ein solcher Faktor sein kann und ob dieser unabhängig von weiteren Einflüssen ist.

Dazu wurde retrospektiv ein Patientenkollektiv ($n = 350$) ausgewertet, das aufgrund einer benignen Schilddrüsenerkrankung eine RIT erhalten hatte. Zur Beantwortung der Hauptfragestellung wurden Patienten mit M. Basedow ($n = 90$) und funktioneller Autonomie ($n = 260$) gegenübergestellt und die BMI- und Gewichtszunahme sowohl im 3-Monats-, als auch im 1-Jahres-Follow-up verglichen. Zusätzlich wurde im Rahmen von Nebenfragestellungen untersucht, ob das Geschlecht, das Alter, die Ausprägung der Hyperthyreose und das bestehende Gewicht bei RIT einen Einfluss auf die BMI- und Gewichtsentwicklung hatten.

Im 3-Monats-Follow-up sind sowohl hinsichtlich der Haupt-, als auch der Nebenfragestellungen kaum hormonunabhängige Effekte auf das Körpergewicht nachweisbar. Die Regressionsanalyse identifiziert jedoch ein niedriges Gewicht vor RIT, Diuretika- oder Thyreostatikaeinnahme vor RIT als voneinander unabhängige Prädiktoren für eine Gewichtszunahme.

Im 1-Jahres-Follow-up hingegen kann ein Unterschied zwischen der Patientengruppe mit M. Basedow und jener mit funktioneller Autonomie festgestellt werden. Patienten mit M. Basedow nehmen signifikant mehr (M.B.: $+2,25 \text{ kg}/+0,9 \text{ kg/m}^2$; f.A.: $+1 \text{ kg}/+0,33 \text{ kg/m}^2$; jeweils $p = .001$) und häufiger zu (Gewichtszunahme M.B.: $73,2 \%$; f.A.: $54,6 \%$; $p = .007$). Dieser Effekt ist weder vom Schilddrüsenhormonstatus noch von weiteren Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht vor RIT, Medikamenteneinnahme, Ausprägung der Hyperthyreose und vorherigen Schilddrüsentherapien abhängig, sodass er auf die unterschiedliche Pathogenese der Erkrankungen zurückgeführt werden könnte. Außerdem nehmen Patienten mit manifester Ausprägung der Hyperthyreose nach RIT mehr und häufiger zu, als jene mit latenter Ausprägung (manifest: $+2 \text{ kg}/+0,75 \text{ kg/m}^2$; latent: $+1 \text{ kg}/+0,33 \text{ kg/m}^2$; jeweils $p = .004$; Häufigkeit Gewichtszunahme manifest: $67,5 \%$; latent: $54,1 \%$; $p < .001$). Zusätzlich zu

5 Zusammenfassung

den beschriebenen Parametern sind ein hohes Gewicht vor Beginn der RIT und das Fehlen einer vorangegangenen Schilddrüsentherapie unabhängige Prädiktoren für eine Gewichtszunahme.

Um herauszufinden, ob auch schon während der Hyperthyreose hormonunabhängige Faktoren wirken, wurde die BMI- und Gewichtsentwicklung einer Patientengruppe mit iatrogenen Hyperthyreose (nach RIT und erfolgreicher Therapie eines Schilddrüsenmalignoms, n = 54) mit einer Gruppe von Patienten mit intrinsischer Hyperthyreose (vor RIT, n = 180) verglichen. Diese Untersuchung ergibt jedoch keinen Hinweis auf spezielle Faktoren.

Zusammenfassend legt die Arbeit nahe, dass es einen hormonunabhängigen Faktor gibt, der mit der Basedow Erkrankung zusammenhängt und zu einer verstärkten Gewichtszunahme nach der RIT führt.

Literaturverzeichnis

- [1] A. G. Madariaga, S. S. Palacios, F. Guillén-Grima, und J. C. Galofré, “The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 99, Nr. 3, S. 923–931, März 2014. (Zitiert auf Seite 1.)
- [2] P. Laurberg, T. Jørgensen, H. Perrild, L. Ovesen, N. Knudsen, I. B. Pedersen, L. B. Rasmussen, A. Carlé, und P. Vejbjerg, “The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives,” *European Journal of Endocrinology*, Vol. 155, Nr. 2, S. 219–228, Aug. 2006. (Zitiert auf Seite 1.)
- [3] P. Schumm-Dräger und J. Feldkamp, “Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland,” *Prävention und Gesundheitsförderung*, Vol. 2, Nr. 3, S. 153–158, Jun. 2007. (Zitiert auf Seite 1.)
- [4] H. Völzke, J. Lüdemann, D. M. Robinson, K. W. Spieker, C. Schwahn, A. Kramer, U. John, und W. Meng, “The Prevalence of Undiagnosed Thyroid Disorders in a Previously Iodine-Deficient Area,” *Thyroid*, Vol. 13, Nr. 8, S. 803–810, Aug. 2003. (Zitiert auf Seite 1.)
- [5] L. Wartofsky, D. Glinoe, B. Solomon, S. Nagataki, R. Lagasse, Y. Nagayama, und M. Izumi, “Differences and Similarities in the Diagnosis and Treatment of Graves’ Disease in Europe, Japan, and The United States,” *Thyroid*, Vol. 1, Nr. 2, S. 129–135, Jan. 1991. (Zitiert auf Seite 1.)
- [6] G. Hennemann, E. Krenning, und K. Sankaranarayanan, “Place of radioactive iodine in Treatment of thyrotoxicosis,” *The Lancet*, Vol. 327, Nr. 8494, S. 1369–1372, Jun. 1986. (Zitiert auf Seite 1.)
- [7] J. A. Franklyn, J. Daykin, Z. Drolc, M. Farmer, und M. C. Sheppard, “Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods,” *Clinical Endocrinology*, Vol. 34, Nr. 1, S. 71–76, Jan. 1991. (Zitiert auf Seite 1.)
- [8] A. Weetman, “Current choice of treatment for hypo- and hyperthyroidism,” *Prescriber*, Vol. 24, Nr. 13-16, S. 23–33, Jul. 2013. (Zitiert auf den Seiten 1 und 5.)
- [9] J. Brunova, J. Bruna, G. Joubert, und M. Koning, “Weight gain in patients after therapy for hyperthyroidism,” *South African Medical Journal*, Vol. 93, S. 529–531, Jul. 2003. (Zitiert auf den Seiten 1, 53, 54, 55, 56, 61, 62, 63, 64, 65, 67 und 72.)

- [10] J. Dale, J. Daykin, R. Holder, M. C. Sheppard, und J. A. Franklyn, "Weight gain following treatment of hyperthyroidism," *Clin Endocrinol*, Vol. 55, Nr. 2, S. 233–239, Aug. 2001. (Zitiert auf den Seiten 1, 3, 54, 56, 60, 61, 63, 64, 65, 67 und 72.)
- [11] S. Jansson, G. Berg, G. Lindstedt, A. Michanek, und E. Nyström, "Overweight—a common problem among women treated for hyperthyroidism," *Postgraduate Medical Journal*, Vol. 69, Nr. 808, S. 107–111, Feb. 1993. (Zitiert auf den Seiten 1, 54, 56, 61, 62, 63, 65, 68 und 69.)
- [12] S. Tigas, J. Idiculla, G. Beckett, und A. Toft, "Is Excessive Weight Gain After Ablative Treatment of Hyperthyroidism due to Inadequate Thyroid Hormone Therapy?" *Thyroid*, Vol. 10, Nr. 12, S. 1107–1111, Dez. 2000. (Zitiert auf den Seiten 1, 54, 59, 62, 64 und 68.)
- [13] A. Stangierski, M. Ruchała, T. Krauze, J. Moczko, und P. Guzik, "Treatment of severe thyroid function disorders and changes in body composition," *Endokrynologia Polska*, Vol. 67, S. 359–366, Jan. 2016. (Zitiert auf den Seiten 1, 53, 63 und 68.)
- [14] E. T. Aung, N. N. Zammitt, A. R. Dover, M. W. J. Strachan, J. R. Seckl, und F. W. Gibb, "Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis," *Clinical Endocrinology*, Vol. 90, Nr. 1, S. 192–199, Okt. 2018. (Zitiert auf den Seiten 1, 54, 62, 64, 65, 67 und 72.)
- [15] B. O'Malley, J. Hickey, und E. Nevens, "Thyroid dysfunction - weight problems and the psyche: the patients' perspective," *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, Vol. 13, Nr. 4, S. 243–248, Aug. 2000. (Zitiert auf den Seiten 1 und 71.)
- [16] N. Stasiūniene und A. Praskevicius, "Peptides regulating food intake and body weight," *Medicina (Kaunas)*, Vol. 41, S. 989–1001, 2005. (Zitiert auf den Seiten 1 und 2.)
- [17] H.-R. Berthoud, "Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance," *Physiology & Behavior*, Vol. 81, Nr. 5, S. 781–793, Jul. 2004. (Zitiert auf Seite 2.)
- [18] J. A. Martinez, "Body-weight regulation: causes of obesity," *Proceedings of the Nutrition Society*, Vol. 59, Nr. 03, S. 337–345, Aug. 2000. (Zitiert auf Seite 2.)
- [19] M. R. Palace, "Perioperative Management of Thyroid Dysfunction," *Health Services Insights*, Vol. 10, Jan. 2017. (Zitiert auf Seite 2.)
- [20] M. Lahesmaa, J. Orava, C. Schalin-Jäntti, M. Soinio, J. C. Hannukainen, T. Noponen, A. Kirjavainen, H. Iida, N. Kudomi, S. Enerbäck, K. A. Virtanen, und P. Nuutila, "Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 99, Nr. 1, S. 28–35, Jan. 2013. (Zitiert auf den Seiten 2 und 3.)

- [21] L. Hellström, H. Wahrenberg, S. Reynisdottir, und P. Arner, "Catecholamine-induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 82, Nr. 1, S. 159–166, Jan. 1997. (Zitiert auf den Seiten 2 und 3.)
- [22] T. Seppel, A. Kosel, und R. Schlaghecke, "Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease," *European Journal of Endocrinology*, Vol. 136, Nr. 5, S. 493–498, Mai 1997. (Zitiert auf Seite 2.)
- [23] J. E. Silva, "The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications," *Annals of Internal Medicine*, Vol. 139, Nr. 3, S. 205, Aug. 2003. (Zitiert auf den Seiten 2 und 3.)
- [24] M. Bastemir, F. Akin, E. Alkis, und B. Kaptanoglu, "Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function." *Swiss medical weekly*, Vol. 137, S. 431–434, Jul. 2007. (Zitiert auf Seite 2.)
- [25] C. S. Fox, M. J. Pencina, R. B. D'Agostino, J. M. Murabito, E. W. Seely, E. N. Pearce, und R. S. Vasan, "Relations of Thyroid Function to Body Weight - Cross-sectional and Longitudinal Observations in a Community-Based Sample," *Archives of Internal Medicine*, Vol. 168, Nr. 6, S. 587, März 2008. (Zitiert auf Seite 2.)
- [26] A. Nyrnes, R. Jorde, und J. Sundsfjord, "Serum TSH is positively associated with BMI," *International Journal of Obesity*, Vol. 30, Nr. 1, S. 100–105, Sep. 2005. (Zitiert auf den Seiten 2 und 64.)
- [27] T. Reinehr, A. Isa, G. de Sousa, R. Dieffenbach, und W. Andler, "Thyroid Hormones and Their Relation to Weight Status," *Hormone Research*, Vol. 70, Nr. 1, S. 51–57, Jul. 2008. (Zitiert auf Seite 2.)
- [28] S. Chikunguwo, S. Brethauer, V. Nirujogi, T. Pitt, S. Udomsawaengsup, B. Chand, und P. Schauer, "Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels," *Surgery for Obesity and Related Diseases*, Vol. 3, Nr. 6, S. 631–635, Nov. 2007. (Zitiert auf Seite 2.)
- [29] P. Kok, F. Roelfsema, J. G. Langendonk, M. Frölich, J. Burggraaf, A. E. Meinders, und H. Pijl, "High Circulating Thyrotropin Levels in Obese Women Are Reduced after Body Weight Loss Induced by Caloric Restriction," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 90, Nr. 8, S. 4659–4663, Aug. 2005. (Zitiert auf Seite 2.)
- [30] N. Knudsen, P. Laurberg, L. B. Rasmussen, I. Bülow, H. Perrild, L. Ovesen, und T. Jørgensen, "Small Differences in Thyroid Function May Be Important for Body Mass Index and the Occurrence of Obesity in the Population," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 90, Nr. 7, S. 4019–4024, Jul. 2005. (Zitiert auf den Seiten 2, 3 und 64.)
- [31] M. López, C. V. Alvarez, R. Nogueiras, und C. Diéguez, "Energy balance regulation by thyroid hormones at central level," *Trends in Molecular Medicine*, Vol. 19, Nr. 7, S. 418–427, Jul. 2013. (Zitiert auf Seite 3.)

- [32] D. Forrest und B. Vennström, “Functions of Thyroid Hormone Receptors in Mice,” *Thyroid*, Vol. 10, Nr. 1, S. 41–52, Jan. 2000. (Zitiert auf Seite 3.)
- [33] A. N. Hollenberg und D. Forrest, “The Thyroid and Metabolism: The Action Continues,” *Cell Metabolism*, Vol. 8, Nr. 1, S. 10–12, Jul. 2008. (Zitiert auf Seite 3.)
- [34] F. F. Bloise, A. Cordeiro, und T. M. Ortiga-Carvalho, “Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology,” *Journal of Endocrinology*, Vol. 236, Nr. 1, S. R57–R68, Jan. 2018. (Zitiert auf Seite 3.)
- [35] W. S. Simonides und C. van Hardeveld, “Thyroid Hormone as a Determinant of Metabolic and Contractile Phenotype of Skeletal Muscle,” *Thyroid*, Vol. 18, Nr. 2, S. 205–216, Feb. 2008. (Zitiert auf Seite 3.)
- [36] B. Cannon und J. Nedergaard, “Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance,” *Physiological Reviews*, Vol. 84, Nr. 1, S. 277–359, Jan. 2004. (Zitiert auf Seite 3.)
- [37] R. Mullur, Y.-Y. Liu, und G. A. Brent, “Thyroid hormone regulation of metabolism,” *Physiological Reviews*, Vol. 94, Nr. 2, S. 355–382, Apr. 2014. (Zitiert auf Seite 3.)
- [38] J. H. Oppenheimer, H. L. Schwartz, J. T. Lane, und M. P. Thompson, “Functional Relationship of Thyroid Hormone-induced Lipogenesis, Lipolysis, and Thermogenesis in the Rat,” *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 87, Nr. 1, S. 125–132, Jan. 1991. (Zitiert auf Seite 3.)
- [39] Y.-Y. Liu und G. A. Brent, “Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation,” *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Vol. 21, Nr. 3, S. 166–173, März 2010. (Zitiert auf Seite 3.)
- [40] L. P. Klieverik, S. F. Janssen, A. v. Riel, E. Foppen, P. H. Bisschop, M. J. Serlie, A. Boelen, M. T. Ackermans, H. P. Sauerwein, E. Fliers, und A. Kalsbeek, “Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 106, Nr. 14, S. 5966–5971, März 2009. (Zitiert auf Seite 3.)
- [41] S. R. Joshi, “Thyro-weight: Unlocking the Link between Thyroid Disorders and Weight,” *The Journal of the Association of Physicians of India*, Vol. 66, S. 75–78, März 2018. (Zitiert auf den Seiten 3, 4 und 62.)
- [42] M. D. Brennan, C. Powell, K. R. Kaufman, P. C. Sun, R. S. Bahn, und K. S. Nair, “The Impact of Overt and Subclinical Hyperthyroidism on Skeletal Muscle,” *Thyroid*, Vol. 16, Nr. 4, S. 375–380, Apr. 2006. (Zitiert auf Seite 3.)

- [43] M. López, L. Varela, M. J. Vázquez, S. Rodríguez-Cuenca, C. R. González, V. R. Velagapudi, D. A. Morgan, E. Schoenmakers, K. Agassandian, R. Lage, P. B. M. de Morentin, S. Tovar, R. Nogueiras, D. Carling, C. Lelliott, R. Gallego, M. Orešič, K. Chatterjee, A. K. Saha, K. Rahmouni, C. Diéguez, und A. Vidal-Puig, “Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance,” *Nature Medicine*, Vol. 16, Nr. 9, S. 1001–1008, Aug. 2010. (Zitiert auf Seite 3.)
- [44] L. Varela, N. Martínez-Sánchez, R. Gallego, M. J. Vázquez, J. Roa, M. Gándara, E. Schoenmakers, R. Nogueiras, K. Chatterjee, M. Tena-Sempere, C. Diéguez, und M. López, “Hypothalamic mTOR pathway mediates thyroid hormone-induced hyperphagia in hyperthyroidism,” *The Journal of Pathology*, Vol. 227, Nr. 2, S. 209–222, Feb. 2012. (Zitiert auf Seite 3.)
- [45] A. Coppola, Z.-W. Liu, Z. B. Andrews, E. Paradis, M.-C. Roy, J. M. Friedman, D. Ricquier, D. Richard, T. L. Horvath, X.-B. Gao, und S. Diano, “A Central Thermogenic-like Mechanism in Feeding Regulation: An Interplay between Arcuate Nucleus T3 and UCP2,” *Cell Metabolism*, Vol. 5, Nr. 1, S. 21–33, Jan. 2007. (Zitiert auf Seite 3.)
- [46] E. Gropp, M. Shanabrough, E. Borok, A. W. Xu, R. Janoschek, T. Buch, L. Plum, N. Balthasar, B. Hampel, A. Waisman, G. S. Barsh, T. L. Horvath, und J. C. Brüning, “Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding,” *Nature Neuroscience*, Vol. 8, Nr. 10, S. 1289–1291, Sep. 2005. (Zitiert auf Seite 3.)
- [47] S. Luquet, “NPY/AgRP Neurons Are Essential for Feeding in Adult Mice but Can Be Ablated in Neonates,” *Science*, Vol. 310, Nr. 5748, S. 683–685, Okt. 2005. (Zitiert auf Seite 3.)
- [48] P. Stiefelhagen, “Machen Schilddrüsenhormone dick?” *MMW - Fortschritte der Medizin*, Vol. 153, Nr. 35, S. 17–17, Sep. 2011. (Zitiert auf Seite 3.)
- [49] E. Song, J. Ahn, H.-S. Oh, M. J. Jeon, W. G. Kim, W. B. Kim, Y. K. Shong, und T. Y. Kim, “Sex-Dependent Association between Weight Change and Thyroid Dysfunction: Population-Level Analysis Using the Korean National Health and Nutrition Examination Survey,” *European Thyroid Journal*, Vol. 8, Nr. 4, S. 202–207, Aug. 2019. (Zitiert auf Seite 3.)
- [50] K. Boelaert, B. Torlinska, R. L. Holder, und J. A. Franklyn, “Older Subjects with Hyperthyroidism Present with a Paucity of Symptoms and Signs: A Large Cross-Sectional Study,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 95, Nr. 6, S. 2715–2726, Jun. 2010. (Zitiert auf Seite 3.)
- [51] C. Gurney, R. Hall, M. Harper, S. G. Owen, M. Roth, und G. Smart, “Newcastle Thyrotoxicosis Index,” *The Lancet*, Vol. 296, Nr. 7686, S. 1275–1278, Dez. 1970. (Zitiert auf Seite 3.)
- [52] R. H. Williams, “Thiouracil Treatment of Thyrotoxicosis,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 6, Nr. 1, S. 1–22, Jan. 1946. (Zitiert auf Seite 3.)

- [53] P. J. Havel, "Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance," *Proceedings of the Nutrition Society*, Vol. 59, Nr. 03, S. 359–371, Aug. 2000. (Zitiert auf Seite 4.)
- [54] S. Mäkimattila, K. Nikkilä, und H. Yki-Järvinen, "Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus," *Diabetologia*, Vol. 42, Nr. 4, S. 406–412, März 1999. (Zitiert auf Seite 4.)
- [55] S. Doornweerd, R. G. IJzerman, L. van der Eijk, J. E. Neter, J. van Dongen, H. P. van der Ploeg, und E. J. de Geus, "Physical Activity and Dietary Intake in BMI Discordant Identical Twins," *Obesity*, Vol. 24, Nr. 6, S. 1349–1355, Apr. 2016. (Zitiert auf Seite 4.)
- [56] C. Karvonen-Gutierrez und C. Kim, "Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition," *Healthcare*, Vol. 4, Nr. 3, S. 42, Jul. 2016. (Zitiert auf Seite 4.)
- [57] M. Bak, A. Fransen, J. Janssen, J. van Os, und M. Drukker, "Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis," *PLoS ONE*, Vol. 9, Nr. 4, S. e94112, Apr. 2014. (Zitiert auf Seite 4.)
- [58] M. Kapugi und K. Cunningham, "Corticosteroids," *Orthopaedic Nursing*, Vol. 38, Nr. 5, S. 336–339, Sep. 2019. (Zitiert auf den Seiten 4 und 63.)
- [59] M. Pellemounter, M. Cullen, M. Baker, R. Hecht, D. Winters, T. Boone, und F. Collins, "Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice," *Science*, Vol. 269, Nr. 5223, S. 540–543, Jul. 1995. (Zitiert auf Seite 4.)
- [60] G. Brabant, R. Horn, A. von zur Mühlen, B. Mayr, U. Wurster, F. Heidenreich, D. Schnabel, A. Grüters-Kieslich, T. Zimmermann-Belsing, und U. Feldt-Rasmussen, "Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation," *Diabetologia*, Vol. 43, Nr. 4, S. 438–442, Apr. 2000. (Zitiert auf Seite 4.)
- [61] L. Campfield, F. Smith, Y. Guisez, R. Devos, und P. Burn, "Recombinant Mouse OB Protein: Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural Networks," *Science*, Vol. 269, Nr. 5223, S. 546–549, Jul. 1995. (Zitiert auf Seite 4.)
- [62] J. M. Friedman und J. L. Halaas, "Leptin and the regulation of body weight in mammals," *Nature*, Vol. 395, Nr. 6704, S. 763–770, Okt. 1998. (Zitiert auf Seite 4.)
- [63] M. D. Klok, S. Jakobsdottir, und M. L. Drent, "The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review," *Obesity Reviews*, Vol. 8, Nr. 1, S. 21–34, Jan. 2007. (Zitiert auf Seite 4.)

- [64] J. W. Kolaczynski, J. P. Ohannesian, R. V. Considine, C. C. Marco, und J. F. Caro, "Response of Leptin to Short-Term and Prolonged Overfeeding in Humans," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 81, Nr. 11, S. 4162–4165, Nov. 1996. (Zitiert auf Seite 4.)
- [65] J. L. Halaas, C. Boozer, J. Blair-West, N. Fidahusein, D. A. Denton, und J. M. Friedman, "Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 94, Nr. 16, S. 8878–8883, Aug. 1997. (Zitiert auf Seite 4.)
- [66] J. F. Caro, J. W. Kolaczynski, M. R. Nyce, J. P. Ohannesian, I. Opentanova, W. H. Goldman, R. B. Lynn, P.-L. Zhang, M. K. Sinha, und R. V. Considine, "Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance," *The Lancet*, Vol. 348, Nr. 9021, S. 159–161, Jul. 1996. (Zitiert auf Seite 4.)
- [67] C. S. Mantzoros, M. Ozata, A. B. Negro, M. A. Suchard, M. Ziotopoulou, S. Caglayan, R. M. Elashoff, R. J. Cogswell, P. Negro, V. Liberty, M.-L. Wong, J. Veldhuis, I. C. Ozdemir, P. W. Gold, J. S. Flier, und J. Licinio, "Synchronicity of Frequently Sampled Thyrotropin (TSH) and Leptin Concentrations in Healthy Adults and Leptin-Deficient Subjects: Evidence for Possible Partial TSH Regulation by Leptin in Humans," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 86, Nr. 7, S. 3284–3291, Jul. 2001. (Zitiert auf den Seiten 4 und 5.)
- [68] C. Bétry, M. Challan-Belval, A. Bernard, A. Charrié, J. Draï, M. Laville, C. Thivolet, und E. Disse, "Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin," *Diabetes & Metabolism*, Vol. 41, Nr. 3, S. 248–251, Jun. 2015. (Zitiert auf Seite 4.)
- [69] A. Oge, F. Bayraktar, F. Saygili, E. Guney, und S. Demir, "TSH Influences Serum Leptin Levels Independent of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Hyperthyroid Patients," *Endocrine Journal*, Vol. 52, Nr. 2, S. 213–217, Apr. 2005. (Zitiert auf Seite 4.)
- [70] G. Iacobellis, M. C. Ribaud, A. Zappaterreno, C. V. Iannucci, und F. Leonetti, "Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women," *Clinical Endocrinology*, Vol. 62, Nr. 4, S. 487–491, Apr. 2005. (Zitiert auf Seite 4.)
- [71] C.-J. Hsieh, P.-W. Wang, S.-T. Wang, R.-T. Liu, S.-C. Tung, W.-Y. Chien, Y.-C. Lu, J.-F. Chen, C.-H. Chen, und M.-C. Kuo, "Serum leptin concentrations of patients with sequential thyroid function changes," *Clinical endocrinology*, Vol. 57, S. 29–34, Jul. 2002. (Zitiert auf Seite 4.)
- [72] U. Feldt-Rasmussen, "Thyroid and Leptin," *Thyroid*, Vol. 17, Nr. 5, S. 413–419, Mai 2007. (Zitiert auf den Seiten 4 und 5.)

- [73] T. Ortiga-Carvalho, K. Oliveira, B. Soares, und C. Pazos-Moura, "The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: in vivo and in vitro studies," *Journal of Endocrinology*, Vol. 174, Nr. 1, S. 121–125, Jul. 2002. (Zitiert auf Seite 5.)
- [74] F. Guo, K. Bakal, Y. Minokoshi, und A. N. Hollenberg, "Leptin Signaling Targets the Thyrotropin-Releasing Hormone Gene Promoter in Vivo," *Endocrinology*, Vol. 145, Nr. 5, S. 2221–2227, Mai 2004. (Zitiert auf Seite 5.)
- [75] P. Cettour-Rose, A. G. Burger, C. A. Meier, T. J. Visser, und F. Rohner-Jeanrenaud, "Central stimulatory effect of leptin on T₃ production is mediated by brown adipose tissue type II deiodinase," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, Vol. 283, Nr. 5, S. E980–E987, Nov. 2002. (Zitiert auf Seite 5.)
- [76] P. C. Lisboa, K. J. Oliveira, A. Cabanelas, T. M. Ortiga-Carvalho, und C. C. Pazos-Moura, "Acute cold exposure, leptin, and somatostatin analog (octreotide) modulate thyroid 5 α -deiodinase activity," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, Vol. 284, Nr. 6, S. E1172–E1176, Jun. 2003. (Zitiert auf Seite 5.)
- [77] A. Cabanelas, P. Lisboa, E. Moura, und C. Pazos-Moura, "Leptin Acute Modulation of the 5 α -deiodinase Activities in Hypothalamus, Pituitary and Brown Adipose Tissue of Fed Rats," *Hormone and Metabolic Research*, Vol. 38, Nr. 8, S. 481–485, Aug. 2006. (Zitiert auf Seite 5.)
- [78] M. Dietlein, G. Kahaly, C. Kobe, M. Schmidt, K.-M. Derwahl, und H. Schicha, "Obesity, energy regulation and thyroid function - Is borderline elevated TSH-level the cause or secondary phenomenon of obesity?" *Nuklearmedizin*, Vol. 47, Nr. 05, S. 181–187, Sep. 2008. (Zitiert auf Seite 5.)
- [79] S. De Leo, S. Y. Lee, und L. E. Braverman, "Hyperthyroidism," *The Lancet*, Vol. 388, Nr. 10047, S. 906–918, Aug. 2016. (Zitiert auf Seite 5.)
- [80] P. N. Taylor, D. Albrecht, A. Scholz, G. Gutierrez-Buey, J. H. Lazarus, C. M. Dayan, und O. E. Okosieme, "Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism," *Nature Reviews Endocrinology*, Vol. 14, Nr. 5, S. 301–316, März 2018. (Zitiert auf den Seiten 5 und 6.)
- [81] D. S. Ross, "Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism," *New England Journal of Medicine*, Vol. 364, Nr. 6, S. 542–550, Feb. 2011, PMID: 21306240. (Zitiert auf Seite 5.)
- [82] I. Kravets, "Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment," *American family physician*, Vol. 93, S. 363–370, März 2016. (Zitiert auf den Seiten 5 und 6.)
- [83] B. L. Baltisberger, C. E. Minder, und H. Bürgi, "Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency," *European Journal of Endocrinology*, Vol. 132, Nr. 5, S. 546–549, Mai 1995. (Zitiert auf Seite 5.)

- [84] M. P. J. Vanderpump, "The epidemiology of thyroid disease," *British Medical Bulletin*, Vol. 99, Nr. 1, S. 39–51, Sep. 2011. (Zitiert auf Seite 5.)
- [85] P. Laurberg, K. M. Pedersen, H. Vestergaard, und G. Sigurdsson, "High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland," *Journal of Internal Medicine*, Vol. 229, Nr. 5, S. 415–420, Mai 1991. (Zitiert auf den Seiten 5, 6 und 69.)
- [86] S. Fukada, "[Toxic multinodular goiter]," *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, Vol. 64, S. 2227–2232, Dez. 2006. (Zitiert auf Seite 5.)
- [87] B. Corvilain, J. Van Sande, J. Dumont, P. Bourdoux, und A. Ermans, "Autonomy in Endemic Goiter," *Thyroid*, Vol. 8, Nr. 1, S. 107–113, Jan. 1998. (Zitiert auf Seite 6.)
- [88] H.-P. Holzapfel, D. Führer, P. Wonerow, G. Weinland, W. A. Scherbaum, und R. Paschke, "Identification of Constitutively Activating Somatic Thyrotropin Receptor Mutations in a Subset of Toxic Multinodular Goiters," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 82, Nr. 12, S. 4229–4233, Dez. 1997. (Zitiert auf Seite 6.)
- [89] J. Parma, L. Duprez, J. V. Sande, J. Hermans, P. Rocmans, G. V. Vliet, S. Costagliola, P. Rodien, J. E. Dumont, und G. Vassart, "Diversity and Prevalence of Somatic Mutations in the Thyrotropin Receptor and $G_s\alpha$ Genes as a Cause of Toxic Thyroid Adenomas," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 82, Nr. 8, S. 2695–2701, Aug. 1997. (Zitiert auf Seite 6.)
- [90] P. Vitti, T. Rago, M. Tonacchera, und A. Pinchera, "Toxic multinodular goiter in the elderly," *Journal of endocrinological investigation*, Vol. 25, S. 16–18, Feb. 2002. (Zitiert auf den Seiten 6 und 58.)
- [91] F. Aghini-Lombardi, L. Antonangeli, E. Martino, P. Vitti, D. Maccherini, F. Leoli, T. Rago, L. Grasso, R. Valeriano, A. Balestrieri, und A. Pinchera, "The Spectrum of Thyroid Disorders in an Iodine-Deficient Community: The Pescopagano Survey1," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 84, Nr. 2, S. 561–566, Feb. 1999. (Zitiert auf Seite 6.)
- [92] R. D. Siegel und S. L. Lee, "Toxic Nodular Goiter: Toxic Adenoma and Toxic Multinodular Goiter," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Vol. 27, Nr. 1, S. 151–168, März 1998. (Zitiert auf Seite 6.)
- [93] H. Wieler und K. P. Kaiser, "Diagnosis of functional thyroid autonomy," *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, Vol. 142, S. 213–216, 1992. (Zitiert auf Seite 6.)

- [94] S. Allelein und M. Schott, "Update Morbus Basedow," *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Vol. 144, Nr. 03, S. 152–155, Jan. 2019. (Zitiert auf den Seiten 6 und 7.)
- [95] J.-L. Wémeau, M. Klein, J.-L. Sadoul, C. Briet, und F.-L. Vélayoudom-Céphise, "Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors," *Annales d'Endocrinologie*, Vol. 79, Nr. 6, S. 599–607, Dez. 2018. (Zitiert auf Seite 6.)
- [96] Y. S. Hussain, J. C. Hookham, A. Allahabadia, und S. P. Balasubramanian, "Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data," *Endocrine*, Vol. 56, Nr. 3, S. 568–578, Mai 2017. (Zitiert auf Seite 6.)
- [97] M. P. J. Vanderpump und W. M. G. Tunbridge, "The Epidemiology of Autoimmune Thyroid Disease," in *Autoimmune Endocrinopathies*, R. Volpé, Hrsg. Humana Press, 1999, Vol. 15, S. 141–162. (Zitiert auf Seite 6.)
- [98] A. P. Weetman, "Graves' Disease," *New England Journal of Medicine*, Vol. 343, Nr. 17, S. 1236–1248, Okt. 2000. (Zitiert auf den Seiten 6 und 7.)
- [99] T. J. Smith und L. Hegedüs, "Graves' Disease," *New England Journal of Medicine*, Vol. 375, Nr. 16, S. 1552–1565, Okt. 2016. (Zitiert auf Seite 6.)
- [100] D. L. Jacobson, S. J. Gange, N. R. Rose, und N. M. Graham, "Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States," *Clinical Immunology and Immunopathology*, Vol. 84, Nr. 3, S. 223–243, Sep. 1997. (Zitiert auf Seite 6.)
- [101] G. A. Brent, "Graves' Disease," *New England Journal of Medicine*, Vol. 358, Nr. 24, S. 2594–2605, 2008, PMID: 18550875. (Zitiert auf den Seiten 6 und 58.)
- [102] F. Meiss, M. Fischer, J. Hädecke, M. Knorn, und W. C. Marsch, "Morbus Basedow," *Der Hautarzt*, Vol. 55, Nr. 5, S. 475–479, Mai 2004. (Zitiert auf Seite 6.)
- [103] T. H. Brix, K. O. Kyvik, K. Christensen, und L. Hegedüs, "Evidence for a Major Role of Heredity in Graves' Disease: A Population-Based Study of Two Danish Twin Cohorts," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 86, Nr. 2, S. 930–934, Feb. 2001. (Zitiert auf Seite 6.)
- [104] Y. Tomer und A. Huber, "The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment," *Journal of Autoimmunity*, Vol. 32, Nr. 3-4, S. 231–239, Mai 2009. (Zitiert auf Seite 6.)
- [105] Y. Tomer, "Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics," *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, Vol. 9, Nr. 1, S. 147–156, Jan. 2014. (Zitiert auf Seite 6.)
- [106] M. Graf, *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe - Das komplette Praxiswissen in einem Band*. Georg Thieme Verlag KG, 2004, ch. Zusammengefasste Endokrinologie - Hormonstörungen als Blickdiagnose, S. 468. (Zitiert auf Seite 6.)

- [107] E. N. Pearce, A. P. Farwell, und L. E. Braverman, "Thyroiditis," *New England Journal of Medicine*, Vol. 348, Nr. 26, S. 2646–2655, Jun. 2003. (Zitiert auf Seite 7.)
- [108] M. T. Vargas, R. Briones-Urbina, D. Gladman, F. R. Papsin, und P. G. Walfish, "Antithyroid Microsomal Autoantibodies and HLA-DR5 Are Associated With Postpartum Thyroid Dysfunction: Evidence Supporting an Autoimmune Pathogenesis," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 67, Nr. 2, S. 327–333, Aug. 1988. (Zitiert auf Seite 7.)
- [109] T. Kühr, K. Hala, H. Dietrich, M. Herold, und G. Wick, "Genetically Determined Target Organ Susceptibility in the Pathogenesis of Spontaneous Autoimmune Thyroiditis: Aberrant Expression of MHC-Class II Antigens and the Possible Role of Virus," *Journal of Autoimmunity*, Vol. 7, Nr. 1, S. 13–25, Feb. 1994. (Zitiert auf Seite 7.)
- [110] R. Volpé, V. V. Row, und C. Ezrin, "Circulating Viral and Thyroid Antibodies in Subacute Thyroiditis," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 27, Nr. 9, S. 1275–1284, Sep. 1967. (Zitiert auf Seite 7.)
- [111] E. Martino, L. Bartalena, F. Bogazzi, und L. E. Braverman, "The Effects of Amiodarone on the Thyroid," *Endocrine Reviews*, Vol. 22, Nr. 2, S. 240–254, Apr. 2001. (Zitiert auf Seite 7.)
- [112] M. L. Barclay, B. E. W. Brownlie, J. G. Turner, und J. E. Wells, "Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence," *Clinical Endocrinology*, Vol. 40, Nr. 6, S. 759–764, Jun. 1994. (Zitiert auf Seite 7.)
- [113] L. B. Sweeney, C. Stewart, und D. Y. Gaitonde, "Thyroiditis: An Integrated Approach," *American family physician*, Vol. 90, S. 389–396, Sep. 2014. (Zitiert auf Seite 7.)
- [114] A. Bindra und G. D. Braunstein, "Thyroiditis." *American family physician*, Vol. 73, S. 1769–1776, Mai 2006. (Zitiert auf Seite 7.)
- [115] M. Batrinos, "The problem of exogenous subclinical hyperthyroidism," *HORMONES*, Vol. 5, Nr. 2, S. 119–125, Apr. 2006. (Zitiert auf Seite 7.)
- [116] D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen, R. T. Kloos, S. L. Lee, S. J. Mandel, E. L. Mazzaferri, B. McIver, S. I. Sherman, und R. M. Tuttle, "Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer," *Thyroid*, Vol. 16, Nr. 2, S. 109–142, Feb. 2006. (Zitiert auf Seite 8.)
- [117] B. Schmidbauer, K. Menhart, D. Hellwig, und J. Grosse, "Differentiated Thyroid Cancer—Treatment: State of the Art," *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 18, Nr. 6, S. 1292, Jun. 2017. (Zitiert auf Seite 8.)
- [118] A. Quételet, *Anthropométrie ou Mesure des différentes facultés de l'homme*. C. Muquardt, 1870. (Zitiert auf Seite 14.)

- [119] J. Bobes, J. Rejas, M. Garcia-Garcia, F. Rico-Villademoros, M. García-Portilla, I. Fernández, und G. Hernández, “Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study,” *Schizophrenia Research*, Vol. 62, Nr. 1-2, S. 77–88, Jul. 2003. (Zitiert auf Seite 14.)
- [120] D. M. Taylor und R. McAskill, “Atypical antipsychotics and weight gain—a systematic review,” *Acta psychiatrica Scandinavica*, Vol. 101, S. 416–432, Jun. 2000. (Zitiert auf Seite 14.)
- [121] J. Azorin, C. Sapin, und E. Weiller, “Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: Results from post hoc analyses,” *Journal of Affective Disorders*, Vol. 145, Nr. 1, S. 62–69, 2013. (Zitiert auf Seite 14.)
- [122] World Health Organization, “Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic,” *WHO Technical Report Series*, Jan. 2000. (Zitiert auf Seite 14.)
- [123] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease,” *Kidney inter., Suppl.*, Vol. 3, S. 1–150, Jan. 2013. (Zitiert auf Seite 15.)
- [124] U. C. Hoppe, M. Böhm, R. Dietz, P. Hanrath, H. K. Kroemer, A. Osterspey, A. A. Schmaltz, und E. Erdmann, “Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz,” *Zeitschrift für Kardiologie*, Vol. 94, Nr. 8, S. 488–509, Aug. 2005. (Zitiert auf Seite 15.)
- [125] M. Ariza, W. Loken, E. Pearce, und J. Safer, “Male Sex, African American Race or Ethnicity, and Triiodothyronine Levels at Diagnosis Predict Weight Gain After Antithyroid Medication and Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism,” *Endocrine Practice*, Vol. 16, Nr. 4, S. 609–616, Jul. 2010. (Zitiert auf den Seiten 53, 54, 55, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67 und 71.)
- [126] J. Pears, R. T. Jung, und A. Gunn, “Long-term weight changes in treated hyperthyroid and hypothyroid patients,” *Scottish Medical Journal*, Vol. 35, Nr. 6, S. 180–182, Dez. 1990, PMID: 2077652. (Zitiert auf den Seiten 53, 54, 61, 62, 63, 65 und 68.)
- [127] L. Lönn, K. Stenlöf, M. Ottosson, A.-K. Lindroos, E. Nyström, und L. Sjöström, “Body Weight and Body Composition Changes after Treatment of Hyperthyroidism,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 83, Nr. 12, S. 4269–4273, Dez. 1998. (Zitiert auf den Seiten 53, 54, 56, 64, 65 und 67.)
- [128] P. Dutta, A. Bhansali, R. Walia, N. Khandelwal, S. Das, und S. R. Masoodi, “Weight homeostasis & its modulators in hyperthyroidism before & after treatment with carbimazole,” *The Indian journal of medical research*, Vol. 136, S. 242–248, Aug. 2012. (Zitiert auf den Seiten 53, 63, 64, 65 und 68.)

- [129] L.-J. Xie, H.-J. Zhou, J.-F. Li, F. Zhang, F.-W. Zeng, L.-P. Qin, Y. Chen, H.-J. Yuan, und M.-H. Cheng, "Redistribution of body composition in patients with Graves' disease after iodine-131 treatment," *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 69, Nr. 7, S. 856–861, Okt. 2014. (Zitiert auf den Seiten 53, 63, 65 und 68.)
- [130] M. Watts, A. Moore, und W. D. Alexander, "Weight gain and treatment for thyrotoxicosis," *QJ Med.*, Vol. 95, Nr. 1, S. 57–58, Jan. 2002. (Zitiert auf den Seiten 53, 56, 63 und 68.)
- [131] M. S. Rathi, J. N. V. Miles, und P. E. Jennings, "Weight gain during the treatment of thyrotoxicosis using conventional thyrostatic treatment," *Journal of Endocrinological Investigation*, Vol. 31, Nr. 6, S. 505–508, Jun. 2008. (Zitiert auf den Seiten 53, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 65, 68 und 71.)
- [132] C.-L. Chng, A. Y. Y. Lim, H. C. Tan, J.-P. Kovalik, K. W. Tham, Y. M. Bee, W. Lim, S. Acharyya, O. F. Lai, M. F.-F. Chong, und P. M. Yen, "Physiological and metabolic changes during the transition from hyperthyroidism to euthyroidism in Graves' Disease," *Thyroid*, Vol. 26, Nr. 10, S. 1422–1430, Okt. 2016. (Zitiert auf den Seiten 53, 56, 64, 65 und 68.)
- [133] M. Rotondi, L. Croce, C. Pallavicini, L. Manna, S. Accornero, R. Fonte, F. Magri, und L. Chiovato, "Body Weight Changes in a Large Cohort of Patients Subjected to Thyroidectomy for a Wide Spectrum of Thyroid Diseases," *Endocrine Practice*, Vol. 20, Nr. 11, S. 1151–1158, Nov. 2014. (Zitiert auf den Seiten 53, 57, 59, 60, 64, 65, 68 und 72.)
- [134] M. J. Kim, S. W. Cho, S. Choi, D. L. Ju, D. J. Park, und Y. J. Park, "Changes in Body Compositions and Basal Metabolic Rates during Treatment of Graves' Disease," *International Journal of Endocrinology*, Vol. 2018, S. 1–8, Mai 2018. (Zitiert auf den Seiten 53, 63, 65 und 68.)
- [135] B. J. Hoogwerf und F. Q. Nuttall, "Long-Term Weight Regulation in Treated Hyperthyroid and Hypothyroid Subjects," *The American Journal of Medicine*, Vol. 76, Nr. 6, S. 963–970, Jun. 1984. (Zitiert auf den Seiten 53, 56, 61, 62, 63, 65 und 67.)
- [136] M. Abid, C. J. Billington, und F. Q. Nuttall, "Thyroid Function and Energy Intake During Weight Gain Following Treatment of Hyperthyroidism," *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 18, Nr. 2, S. 189–193, Jun. 1999. (Zitiert auf den Seiten 54, 56, 62, 63, 65 und 67.)
- [137] G. Berg, A. Michanek, E. Holmberg, und E. Nyström, "Clinical outcome of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a follow-up study," *Journal of Internal Medicine*, Vol. 239, Nr. 2, S. 165–171, Feb. 1996. (Zitiert auf den Seiten 54, 56, 57, 63, 65 und 67.)
- [138] B. Obermayer-Pietsch, G. Frühauf, R. Lipp, G. Sendlhofer, und T. Pieber, "Dissociation of leptin and body weight in hyperthyroid patients after radioiodine treatment," *International Journal of Obesity*, Vol. 25, Nr. 1, S. 115–120, Jan. 2001. (Zitiert auf den Seiten 54, 64 und 67.)

- [139] D. F. Schneider, R. Nookala, T. J. Jaraczewski, H. Chen, C. C. Solorzano, und R. S. Sippel, "Thyroidectomy as Primary Treatment Optimizes Body Mass Index in Patients with Hyperthyroidism," *Annals of Surgical Oncology*, Vol. 21, Nr. 7, S. 2303–2309, Feb. 2014. (Zitiert auf den Seiten 54, 63, 64, 65, 68 und 72.)
- [140] R. Jacobsen, C. Lundsgaard, J. Lorenzen, S. Toubro, H. Perrild, I. Krog-Mikkelsen, und A. Astrup, "Subnormal energy expenditure: a putative causal factor in the weight gain induced by treatment of hyperthyroidism," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Vol. 8, Nr. 2, S. 220–227, März 2006. (Zitiert auf den Seiten 54, 64, 65 und 67.)
- [141] D. Boj-Carceller, "Treatment of subclinical hyperthyroidism: effect on body composition," *Nutrición Hospitalaria*, Nr. 5, S. 2231–2237, Nov. 2015. (Zitiert auf den Seiten 54, 57, 61 und 67.)
- [142] K. Scheidhauer, L. Odatzidu, P. Kiencke, und H. Schicha, "Körpergewichtsentwicklung nach Radioiodtherapie einer Hyperthyreose," *Nuklearmedizin*, Vol. 41, Nr. 1, S. 47–51, Jan. 2002. [Online]. Available: <http://www.schattauer.de/t3page/1214.html?manuscript=524> (Zitiert auf den Seiten 54, 56, 57, 60, 61, 63 und 67.)
- [143] C. Glanzmann, F. Kaestner, und W. Horst, "Therapie der Hyperthyreose mit Radio-Isotopen des Jods: Erfahrungen bei über 2000 Patienten," *Klinische Wochenschrift*, Vol. 53, Nr. 14, S. 669–678, Jul. 1975. (Zitiert auf Seite 54.)
- [144] E. Fanning, W. J. Inder, und E. Mackenzie, "Radioiodine treatment for graves' disease: a 10-year Australian cohort study," *BMC Endocrine Disorders*, Vol. 18, Nr. 1, Dez. 2018. (Zitiert auf Seite 54.)
- [145] M. Haftenberger, G. Mensink, B. Herzog, A. Kluttig, K. Greiser, B. Merz, U. Nöthlings, S. Schlesinger, S. Vogt, B. Thorand, A. Peters, T. Ittermann, H. Völzke, S. Schipf, J. Neamat-Allah, T. Kühn, R. Kaaks, H. Boeing, H. Bachlechner, C. Scheidt-Nave, und A. Schienkiewitz, "Changes in body weight and obesity status in German adults: results of seven population-based prospective studies," *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 70, Nr. 3, S. 300–305, Okt. 2015. (Zitiert auf Seite 55.)
- [146] P. B. Lassen, A. Kyrilli, M. Lytrivi, M. R. Patino, und B. Corvilain, "Total thyroidectomy: a clue to understanding the metabolic changes induced by subclinical hyperthyroidism?" *Clinical Endocrinology*, Vol. 86, Nr. 2, S. 270–277, Okt. 2016. (Zitiert auf den Seiten 55, 62, 63, 65 und 68.)
- [147] B. Torlinska, L. Nichols, M. A. Mohammed, C. McCabe, und K. Boelaert, "Patients treated for hyperthyroidism are at increased risk of becoming obese: findings from a large prospective secondary care cohort," *Thyroid*, Vol. 29, Nr. 10, S. 1380–1389, Okt. 2019. (Zitiert auf den Seiten 55, 60, 64, 65, 68, 69 und 72.)

- [148] R. E. de la Rosa, J. V. Hennessey, und J. R. Tucci, "A Longitudinal Study of Changes in Body Mass Index and Total Body Composition After Radioiodine Treatment for Thyrotoxicosis," *Thyroid*, Vol. 7, Nr. 3, S. 401–405, Jun. 1997. (Zitiert auf den Seiten 55, 60, 61, 63, 64, 65, 68, 69 und 72.)
- [149] F. W. Gibb, N. N. Zammitt, G. J. Beckett, und M. W. J. Strachan, "Predictors of treatment failure, incipient hypothyroidism, and weight gain following radioiodine therapy for Graves' thyrotoxicosis," *Journal of Endocrinological Investigation*, Vol. 36, Nr. 9, S. 764–769, Apr. 2013. (Zitiert auf den Seiten 57, 60, 61, 62, 64, 65, 67 und 72.)
- [150] T. Satoh, O. Isozaki, A. Suzuki, S. Wakino, T. Iburi, K. Tsuboi, N. Kanamoto, H. Otani, Y. Furukawa, S. Teramukai, und T. Akamizu, "2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition)," *Endocrine Journal*, Vol. 63, Nr. 12, S. 1025–1064, Okt. 2016. (Zitiert auf Seite 57.)
- [151] M. S. Draman, M. Stechman, D. Scott-Coombes, C. M. Dayan, D. A. Rees, M. Ludgate, und L. Zhang, "The Role of Thyrotropin Receptor Activation in Adipogenesis and Modulation of Fat Phenotype," *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 8, Apr. 2017. (Zitiert auf den Seiten 57, 58 und 64.)
- [152] L. Zhang, G. Baker, D. Janus, C. A. Paddon, D. Fuhrer, und M. Ludgate, "Biological Effects of Thyrotropin Receptor Activation on Human Orbital Preadipocytes," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 47, Nr. 12, S. 5197, Dez. 2006. (Zitiert auf Seite 57.)
- [153] L. Zhang, F. Grennan-Jones, C. Lane, D. A. Rees, C. M. Dayan, und M. Ludgate, "Adipose Tissue Depot-Specific Differences in the Regulation of Hyaluronan Production of Relevance to Graves' Orbitopathy," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 97, Nr. 2, S. 653–662, Feb. 2012. (Zitiert auf Seite 57.)
- [154] S. Kumar, S. Nadeem, M. N. Stan, M. Coenen, und R. S. Bahn, "A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy," *Journal of Molecular Endocrinology*, Vol. 46, Nr. 3, S. 155–163, Feb. 2011. (Zitiert auf Seite 57.)
- [155] P. Laurberg, G. Wallin, L. Tallstedt, M. Abraham-Nordling, G. Lundell, und O. Tørring, "TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study," *European Journal of Endocrinology*, Vol. 158, Nr. 1, S. 69–75, Jan. 2008. (Zitiert auf den Seiten 57 und 58.)
- [156] P. B. Lassen, A. Kyrrilli, M. Lytrivi, und B. Corvilain, "Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism," *Annales d'Endocrinologie*, Vol. 80, Nr. 4, S. 240–249, Sep. 2019. (Zitiert auf Seite 58.)

- [157] L. Bartalena, E. Masiello, F. Magri, G. Veronesi, E. Bianconi, F. Zerbini, M. Gaiti, E. Spreafico, D. Gallo, P. Premoli, E. Piantanida, M. L. Tanda, M. Ferrario, P. Vitti, und L. Chiovato, “The phenotype of newly diagnosed Graves’ disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study,” *Journal of Endocrinological Investigation*, Vol. 39, Nr. 12, S. 1445–1451, Jul. 2016. (Zitiert auf Seite 58.)
- [158] X. Tu, Y. Dong, H. Zhang, und Q. Su, “Corticosteroids for Graves’ Ophthalmopathy: Systematic Review and Meta-Analysis,” *BioMed Research International*, Vol. 2018, S. 1–9, Nov. 2018. (Zitiert auf Seite 58.)
- [159] W. M. Wiersinga und L. Bartalena, “Epidemiology and Prevention of Graves’ Ophthalmopathy,” *Thyroid*, Vol. 12, Nr. 10, S. 855–860, Okt. 2002. (Zitiert auf Seite 58.)
- [160] M. Rubic, S. K. Kuna, V. Tesic, T. Samardzic, M. Despot, und D. Huic, “The most common factors influencing on quality of life of thyroid cancer patients after thyroid hormone withdrawal,” *Psychiatria Danubina*, Vol. 26, S. 520–527, Dez. 2014. (Zitiert auf Seite 59.)
- [161] J. T. Weinreb, Y. Yang, und G. D. Braunstein, “Do Patients Gain Weight After Thyroidectomy for Thyroid Cancer?” *Thyroid*, Vol. 21, Nr. 12, S. 1339–1342, Dez. 2011. (Zitiert auf den Seiten 59 und 60.)
- [162] H. N. Polotsky, M. Brokhin, G. Omry, A. J. Polotsky, und R. M. Tuttle, “Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors,” *Clinical Endocrinology*, Vol. 76, Nr. 4, S. 582–585, März 2012. (Zitiert auf Seite 59.)
- [163] S. Y. Sohn, J. Y. Joung, Y. Y. Cho, S. M. Park, S. M. Jin, J. H. Chung, und S. W. Kim, “Weight Changes in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma during Postoperative Long-Term Follow-up under Thyroid Stimulating Hormone Suppression,” *Endocrinology and Metabolism*, Vol. 30, Nr. 3, S. 343, Aug. 2015. (Zitiert auf Seite 59.)
- [164] R. Kedia, A. Lowes, S. Gillis, R. Markert, und T. Koroscil, “Iatrogenic Subclinical Hyperthyroidism Does Not Promote Weight Loss,” *Southern Medical Journal*, Vol. 109, Nr. 2, S. 97–100, Feb. 2016. (Zitiert auf Seite 59.)
- [165] J. Jonklaas und H. Nsouli-Maktabi, “Weight Changes in Euthyroid Patients Undergoing Thyroidectomy,” *Thyroid*, Vol. 21, Nr. 12, S. 1343–1351, Dez. 2011. (Zitiert auf Seite 59.)
- [166] E. E. Mazokopakis, I. K. Starakis, M. G. Papadomanolaki, A. G. Batistakis, und J. A. Papadakis, “Changes of bone mineral density in pre-menopausal women with differentiated thyroid cancer receiving L-thyroxine suppressive therapy,” *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 22, Nr. 7, S. 1369–1373, Jun. 2006. (Zitiert auf Seite 59.)

- [167] M. H. Samuels, I. Kolobova, A. Smeraglio, D. Peters, J. Q. Purnell, und K. G. Schuff, “Effects of Levothyroxine Replacement or Suppressive Therapy on Energy Expenditure and Body Composition,” *Thyroid*, Vol. 26, Nr. 3, S. 347–355, März 2016. (Zitiert auf Seite 59.)
- [168] R. Bunevičius, G. Kažanavičius, R. Žalinkevičius, und A. J. Prange, “Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism,” *New England Journal of Medicine*, Vol. 340, Nr. 6, S. 424–429, Feb. 1999. (Zitiert auf Seite 64.)
- [169] P. W. Clyde, A. E. Harari, E. J. Getka, und K. M. M. Shakir, “Combined Levothyroxine Plus Liothyronine Compared With Levothyroxine Alone in Primary Hypothyroidism,” *JAMA*, Vol. 290, Nr. 22, S. 2952, Dez. 2003. (Zitiert auf Seite 64.)
- [170] J. P. Walsh, L. Shiels, E. M. Lim, C. I. Bhagat, L. C. Ward, B. G. A. Stuckey, S. S. Dhaliwal, G. T. Chew, M. C. Bhagat, und A. J. Cussons, “Combined Thyroxine/Liothyronine Treatment Does Not Improve Well-Being, Quality of Life, or Cognitive Function Compared to Thyroxine Alone: A Randomized Controlled Trial in Patients with Primary Hypothyroidism,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 88, Nr. 10, S. 4543–4550, Okt. 2003. (Zitiert auf Seite 64.)
- [171] H. F. Escobar-Morreale, J. I. Botella-Carretero, M. Gómez-Bueno, J. M. Galán, V. Barrios, und J. Sancho, “Thyroid Hormone Replacement Therapy in Primary Hypothyroidism: A Randomized Trial Comparing L-Thyroxine plus Liothyronine with L-Thyroxine Alone,” *Annals of Internal Medicine*, Vol. 142, Nr. 6, S. 412, März 2005. (Zitiert auf Seite 64.)
- [172] W. Siegmund, K. Spieker, A. I. Weiike, T. Giessmann, C. Modess, T. Dabers, G. Kirsch, E. Sängler, G. Engel, A. O. Hamm, M. Nauck, und W. Meng, “Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism,” *Clinical Endocrinology*, Vol. 60, Nr. 6, S. 750–757, Jun. 2004. (Zitiert auf Seite 64.)
- [173] A. Schäffler, “Hormone Replacement After Thyroid and Parathyroid Surgery,” *Deutsches Ärzteblatt Online*, Nov. 2010. (Zitiert auf Seite 64.)
- [174] A. Kyriacou, A. Kyriacou, K. C. Makris, A. A. Syed, und P. Perros, “Weight gain following treatment of hyperthyroidism—A forgotten tale,” *Clinical Obesity*, Vol. 9, Nr. 5, Jul. 2019. (Zitiert auf den Seiten 65, 69 und 70.)
- [175] National Cancer Institute, “SEER Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer,” 2020, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Aufgerufen am: 4.12.2020. (Zitiert auf Seite 69.)
- [176] B. Babiarczyk und D. Sternal, “Accuracy of self-reported and measured anthropometric data in the inpatient population,” *International Journal of Nursing Practice*, Vol. 21, Nr. 6, S. 813–819, Apr. 2014. (Zitiert auf Seite 70.)

- [177] S. C. Gorber, M. Tremblay, D. Moher, und B. Gorber, "A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review," *Obesity Reviews*, Vol. 8, Nr. 4, S. 307–326, Jul. 2007. (Zitiert auf Seite 70.)
- [178] A. Romero-Corral, V. K. Somers, J. Sierra-Johnson, R. J. Thomas, M. L. Collazo-Clavell, J. Korinek, T. G. Allison, J. A. Batsis, F. H. Sert-Kuniyoshi, und F. Lopez-Jimenez, "Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population," *International Journal of Obesity*, Vol. 32, Nr. 6, S. 959–966, Feb. 2008. (Zitiert auf Seite 70.)
- [179] A. Anai, K. Ueda, K. Harada, T. Katoh, K. Fukumoto, und C.-N. Wei, "Determinant factors of the difference between self-reported weight and measured weight among Japanese," *Environmental Health and Preventive Medicine*, Vol. 20, Nr. 6, S. 447–454, Sep. 2015. (Zitiert auf Seite 70.)
- [180] B. Qin, A. A. M. Llanos, Y. Lin, E. A. Szamreta, J. J. Plascak, H. Oh, K. Pawlish, C. B. Ambrosone, K. Demissie, C.-C. Hong, und E. V. Bandera, "Validity of self-reported weight, height, and body mass index among African American breast cancer survivors," *Journal of Cancer Survivorship*, Vol. 12, Nr. 4, S. 460–468, März 2018. (Zitiert auf Seite 70.)
- [181] M. Seijo, N. Minckas, G. Cormick, D. Comandé, A. Ciapponi, und J. M. Belizan, "Comparison of self-reported and directly measured weight and height among women of reproductive age: a systematic review and meta-analysis," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, Vol. 97, Nr. 4, S. 429–439, März 2018. (Zitiert auf Seite 70.)
- [182] S. Alton und B. P. O'Malley, "Dietary intake in thyrotoxicosis before and after adequate carbimazole therapy; the impact of dietary advice," *Clinical Endocrinology*, Vol. 23, Nr. 5, S. 517–520, Nov. 1985. (Zitiert auf Seite 71.)

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin der radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. R. Bares durchgeführt. Er stellte die Daten in Form der Arztbriefe zur Verfügung, war an der Konzeption der Studie beteiligt und korrigierte das Manuskript. Die Datenerhebung und Datenrecherche wurde von mir eigenständig durchgeführt. An der Konzeption der Studie war ich beteiligt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, nach Anleitung von Dr. Johann Jacoby, durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bamberg, den 18.06.2021

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Roland Bares für die Bereitstellung des interessanten Themas. Danke für die fachliche Betreuung und die entgegengebrachte Geduld und Hilfsbereitschaft auch über unsere Zeit an der Universitätsklinik Tübingen hinaus.

Bedanken möchte ich mich zudem bei Dr. Johann Jacoby vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, für die wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Herzlichen Dank auch an den Zweitgutachter Prof. Dr. Stefan für die aufgebraachte Zeit.

Danke an meinen Freund Stefan insbesondere für die Begleitung des Projekts Promotion, durch alle damit verbundenen Höhen und Tiefen, aber auch für die Hilfe beim Layout der Tabellen und Grafiken.

Meinem Bruder Sebastian danke ich für die Unterstützung und sein offenes Ohr in allen Lebenslagen.

Vielen Dank an meine gute Freundin Tina für deine Motivation und den regelmäßigen Gedankenaustausch hinsichtlich der Promotion, aber auch dem Leben im Allgemeinen. Alles ist einfacher und lustiger, wenn man zusammen im Boot sitzt.

Danke auch an die Entwickler von JabRef e.V. für die Bereitstellung des Open-Source-Literaturverwaltungsprogramms JabRef.

Bei meinen Eltern möchte ich mich von ganzem Herzen für die Liebe und Unterstützung bedanken, die ich jahrelang erfahren durfte. Danke, dass ihr mir das Studium inklusive dieser Promotion ermöglicht habt.