

# **Diplomarbeit**

## **Serielle Messungen der TSH-Rezeptor-Antikörper als potenzielle Remissionsindikatoren bei Morbus Basedow**

eingereicht von

**Laura Bauer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie  
und Diabetologie**

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. PhD. Verena Theiler-Schwetz

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. PhD. Stefan Pilz

Graz, am 26.05.2023

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 26.05.2023*

*Laura Bauer eh.*

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	v
Tabellen .....	vi
Abkürzungen und deren Erklärung .....	vii
Zusammenfassung .....	viii
Abstract.....	x
1 Einleitung.....	1
1.1 Hyperthyreose.....	1
1.1.1 Ursachen für eine Hyperthyreose.....	1
1.1.2 Pathogenese .....	2
1.1.3 Klinische Konsequenzen.....	2
1.2 Morbus Basedow .....	3
1.2.1 Epidemiologie.....	3
1.2.2 Pathogenese .....	3
1.2.3 Ätiologie .....	6
1.2.4 Symptome .....	7
1.2.5 Diagnostik.....	11
1.2.6 Therapie.....	13
1.3 Fragestellung .....	16
2 Methoden.....	17
2.1 Studiendesign .....	17
2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	17
2.3 Datenerhebung .....	17
2.4 Studienparameter .....	18
2.5 Labormessungen .....	19
2.6 Statistische Analyse.....	19
2.7 Abweichungen.....	20

3	Ergebnisse.....	21
3.1	Beschreibung des Gesamtkollektivs .....	21
3.1.1	Quantitative Datenanalyse.....	21
3.1.2	Therapiedauer .....	23
3.2	Schilddrüsenspezifische Datenanalyse.....	24
3.2.1	TRAK.....	24
3.2.2	TSH.....	27
3.2.3	fT3.....	29
3.2.4	fT4.....	30
3.2.5	Thiamazol.....	31
4	Diskussion .....	33
5	Literaturverzeichnis.....	39

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kreisdiagramm Erreichen einer Remission.....	22
Abbildung 2 Therapiedauer mit Thiamazol.....	24
Abbildung 3: TRAK-Werte aller Patientinnen und Patienten mit Unterscheidung zwischen Remission Ja/Nein .....	26
Abbildung 4: TRAK Mediane Remission Ja/Nein .....	27
Abbildung 5: TSH-Median Remission Ja/Nein .....	28
Abbildung 6: fT3 Median für Remission Ja/Nein .....	30
Abbildung 7: fT4 Median für Remission Ja/Nein .....	31
Abbildung 8: Thiamazoldosierung Median für Remission Ja/Nein .....	33

## Tabellen

Tabelle 1: TRAK MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median .....	25
Tabelle 2: TRAK binär logistische Regression .....	26
Tabelle 3: TSH - MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median .....	28
Tabelle 4: fT3 - MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median .....	29
Tabelle 5: fT4 - MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median .....	30
Tabelle 6: Thiamazoldosis - MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median .....	32

## Abkürzungen und deren Erklärung

cAMP	.....	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CTLA	.....	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein
ft3	.....	Freies Trijodthyronin
ft4	.....	freies Thyroxin
HLA	.....	Humanes Leukozytenantigen
Ig	.....	Immunglobulin
Tg-AK	.....	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO	.....	Thyreoperoxidase
TRAb	.....	Thyrotropin receptor antibody
TRAK	.....	Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	.....	Thyreotropin

# Zusammenfassung

## Einleitung und Fragestellung

Der Morbus Basedow ist die häufigste Ursache einer Schilddrüsenüberfunktion und hat weitreichende gesundheitliche Folgen. Als Standardtherapie gilt die 18-monatige Gabe von Thiamazol. Besteht danach weiterhin eine Hyperthyreose, kann eine definitive Therapie (Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie) angestrebt werden. Um unnötige Belastungen für den\*die Patienten\*Patientin sowie Kosten zu minimieren, wäre es sinnvoll, Patientinnen und Patienten, die durch die Thiamazol-Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht in Remission kommen werden, frühzeitig zu erkennen, um diesen schneller eine endgültige Therapie zukommen zu lassen. Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, zu untersuchen, ob bei Morbus Basedow anhand serieller TSH-Rezeptor-Antikörper- (TRAK-) Messungen zu vorab definierten Zeitpunkten, i.e. nach 1, 3, 6, 7 und 12 Monaten, frühzeitig der weitere Krankheitsverlauf abgeschätzt werden kann.

## Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. Von 100 Patientinnen und Patienten, welche in die Graz Endokrinologie Register Studie am LKH Graz, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie eingeschlossen worden waren, erfüllten 28 die Einschlusskriterien für diese Datenanalyse. Eingeschlossen wurden jene Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Morbus Basedow, welche mindestens einen 18-monatigen Beobachtungszeitraum aufwiesen oder in diesem Zeitraum in Remission kamen. Zusätzlich mussten mindestens 6 TRAK-Werte vorliegen und die Patientinnen und Patienten mit Thiamazol therapiert worden sein. Die Datenerhebung fand anhand einer elektronischen Datenabfrage der Patientenakten aus OpenMedocs statt und wurde mittels SPSS 27 ausgewertet.

## Ergebnisse

19 von 28 Patientinnen und Patienten erreichten eine Remission, wovon 5 zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv aufwiesen. Bei 9 Patientinnen und Patienten konnte mittels der Thiamazol-Therapie keine Remission innerhalb der 18 Monate erzielt werden. Nach 1, 3, 6 und 12 Monaten hatten jene Patientinnen und

Patienten, welche nicht in Remission kamen, höhere TRAK-Werte als jene, die in Remission kamen, was aber nicht statistisch signifikant war. Für die TRAK-Werte nach 7 Monaten gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patientinnen und Patienten in Remission und jenen, welche nicht in Remission kamen (182,31 ( $\pm$  139,99) Remission Nein vs. 21,12 ( $\pm$  16,17) Remission Ja ( $p=0,037$ ). Für fT3 konnten signifikante Unterschiede nach 3, 7 und 12 Monaten gezeigt werden. Die fT4 Werte zeigten nach 3 Monaten einen signifikanten Unterschied. Die TRAK-Werte nach 3, 6, und 7 Monaten nach Behandlungsbeginn waren signifikante Prädiktoren für das Erzielen einer Remission.

### Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit deuten darauf hin, dass anhand der TRAK-Werte frühzeitig abgeschätzt werden könnte, ob Patientinnen und Patienten in Remission kommen werden oder nicht. An eine Reevaluierung der Therapiestrategie sollte daher frühzeitig gedacht werden.

Morbus Basedow; Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper; Remission; Thiamazol; Hyperthyreose; TSH;

## Abstract

Serial thyrotropin receptor antibody measurements as potential indicators of remission in Graves' disease

## Introduction

Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism and has far-reaching health consequences. The standard therapy is the 18-month administration of thiamazole. If hyperthyroidism persists afterwards, definitive therapy (radioiodine therapy or thyroidectomy) can be attempted. In order to minimize unnecessary burdens for the patient and costs, it would make sense to identify patients who are highly unlikely to go into remission as a result of thiamazole therapy at an early stage in order to provide them with definitive therapy more quickly. The aim of this diploma thesis was to investigate whether serial TRAb measurements in Graves' disease after certain, previously defined points in time, i.e. after 1, 3, 6, 7 and 12 months, can be used to assess the further course of the disease at an earlier stage.

## Methods

A retrospective analysis was carried out as part of this diploma thesis. Of 100 patients included in the Graz Endocrinology Register Study at the LKH Graz, Department of Endocrinology and Diabetology, 28 met the inclusion criteria for this data analysis. Patients diagnosed with Graves' disease who had been observed for at least 18 months or who had entered remission during this period were included. In addition, at least 6 TRAb values had to be available and the patients had to have been treated with thiamazole. The data collection took place using an electronic data query of the patient files from OpenMedocs and was evaluated using SPSS 27.

## Results

19 of 28 patients achieved remission, 5 of them had a relaps at a later point in time. Thiamazole therapy failed to achieve remission within 18 months in 9 patients. After 1, 3, 6 and 12 months, those patients who did not go into remission had higher TRAb values than those who did, but this was not statistically significant. For the TRAb values after 7 months, there was a statistically significant

difference between the patients in remission and those who did not go into remission (182.31 ( $\pm$  139.99) remission no vs. 21.12 ( $\pm$  16, 17) Remission yes (p=0.037). FT3 showed significant differences after 3, 7 and 12 months, fT4 values showed a significant difference after 3 months. TRAb values after 3, 6 and 7 months after the start of treatment were significant predictors for achieving remission.

## Conclusion

The results of this diploma thesis indicate that the TRAb values could be used to evaluate whether patients are likely to go into remission or not. A re-evaluation of the treatment strategy should therefore be considered early.

# 1 Einleitung

## 1.1 Hyperthyreose

Die häufigsten Ursachen einer Hyperthyreose und einer thyreotoxischen Krise sind der Morbus Basedow, die toxische multinoduläre Knotenstruma und das toxische Adenom, wobei für 60-80% der Hyperthyreosen der Morbus Basedow ursächlich ist. Diese Zahlen hängen jedoch stark von regionalen Faktoren, vor allem der Jodaufnahme, ab [1]. Der Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung, welche die Schilddrüse betrifft. Die thyreotoxische Krise ist ein Zustand, in welchem ein zu hoher Spiegel an Schilddrüsenhormonen im Blut vorliegt und dadurch zu einer potenziell lebensbedrohlichen Symptomatik führen kann. Es ist die gravierendste Ausprägung einer Hyperthyreose [2, 3].

### 1.1.1 Ursachen für eine Hyperthyreose

Es gibt viele Ursachen, die einer Hyperthyreose zugrunde liegen können. Im Folgenden werden Ursachen aufgezählt, welche gleichzeitig als Differenzialdiagnosen für den Morbus Basedow gelten:

- Thyreotoxikosen, welche mit einer normalen bis erhöhten Radiojodaufnahme einhergehen:
  - Morbus Basedow
  - Toxisches Adenom bzw. toxische multinoduläre Knotenstruma
  - Trophoblasterkrankung
  - TSH-produzierendes Hypophysenadenom
  - Schilddrüsenhormonresistenz
- Thyreotoxikosen, welche mit einer verminderten Radiojodaufnahme einhergehen:
  - Subakute Thyreoiditis de Quervain
  - Schmerzlose (stille) Thyreoiditis
  - Amiodaron-induzierte Thyreoiditis
  - Iatrogene Hyperthyreose
  - Hyperthyreose bei Struma ovarii
  - Akute Thyreoiditis
  - Ausgedehnte Metastasen von follikulärem Schilddrüsenkrebs [3]

### 1.1.2 Pathogenese

Bei einer Hyperthyreose kommt es zu erhöhten Schilddrüsenhormonspiegeln im Serum. Dies kann grundsätzlich durch vier Mechanismen bedingt werden:

- Es kann zu einer Überstimulation der Schilddrüse durch trophische Faktoren (körpereigene Eiweißstoffe) kommen. Dadurch werden übermäßig viele Schilddrüsenhormone synthetisiert und freigesetzt.
- Dauerhafte Stimulation der Schilddrüse kann zu einer autonomen Synthese und Freisetzung der Hormone führen.
- Es kann zu einer übermäßigen Freisetzung von zuvor gespeicherten Schilddrüsenhormonen kommen. Dies kann aufgrund einer Autoimmunität, Infektionen, chemischen oder mechanischen Verletzungen geschehen.
- Es kann zu einer endogenen Freisetzung extrathyreoidaler Schilddrüsenhormone (z.B. durch ein metastasiertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom) oder exogener Zufuhr (Zufuhr von Schilddrüsenhormonen über Medikamente) kommen [3].

Prinzipiell kann man eine Hyperthyreose in eine manifeste und eine latente Hyperthyreose unterteilen. Die manifeste Hyperthyreose ist dadurch definiert, dass das TSH supprimiert beziehungsweise nicht nachweisbar ist und erhöhte Serumwerte des freien Triiodthyronins (fT3) und/oder des freien Thyroxins (fT4) im Serum vorliegen. Dahingegen findet sich bei der latenten Hyperthyreose ein supprimiertes, normalerweise nicht nachweisbares TSH mit im Normbereich gelegenen fT3 und fT4. Die Definition einer latenten Hyperthyreose wird also nur anhand von Laborwerten gestellt. Sowohl die manifeste als auch die latente Hyperthyreose können zu typischen Symptomen der Hyperthyreose führen, jedoch ist die klinische Symptomatik bei der latenten Hyperthyreose meist milder [3, 4].

### 1.1.3 Klinische Konsequenzen

Die aktivierte Form der Schilddrüsenhormone ist das Trijodthyronin (T3). Es gibt zwei Rezeptoren für das T3, den Alpha Rezeptor und den Beta Rezeptor, welche die Expression mehrerer Gene regulieren. Im Allgemeinen beeinflussen die Schilddrüsenhormone alle Gewebearten, indem sie zu einer erhöhten Thermogenese und basalen metabolischen Rate führen. Des Weiteren wird das

Serumcholesterin und der systemische Gefäßwiderstand reduziert. Die Schilddrüsenhormone beeinflussen das kardiovaskuläre System stark. Aufgrund der zuvor genannten Wirkungen auf den menschlichen Körper ergeben sich die typischen Symptome einer Hyperthyreose: Gewichtsverlust, Osteoporose, Vorhofflimmern, embolische Ereignisse, Muskelschwäche, Tremor sowie neuropsychiatrische Symptome. All diese Symptome korrelieren jedoch nur schwach mit der tatsächlichen Erhöhung der Schilddrüsenwerte im Blut. Vor allem junge Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten mit großer Struma leiden unter Symptomen erhöhter adrenerger Wirkung wie Tachykardie und Angstgefühl [3].

## 1.2 Morbus Basedow

Der Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung, in welcher Thyreotropin Rezeptor Antikörper produziert werden, welche den TSH-Rezeptor der Schilddrüse stimulieren und dadurch zu einer erhöhten Hormonproduktion und Ausschüttung führen. Diese Erkrankung ist eine der häufigsten Ursachen einer endogenen manifesten oder latenten Hyperthyreose. Jedoch können auch die Augen (Orbitopathie) beim Morbus Basedow mitbetroffen sein. Ursprünglich wurde diese Erkrankung von Robert Graves entdeckt. Er erkannte den Zusammenhang zwischen einer vergrößerten überaktiven Schilddrüse, erhöhten Herzfrequenz und Palpitationen sowie Abnormalitäten der Augen im Jahr 1835 [1, 3, 5].

### 1.2.1 Epidemiologie

Der Morbus Basedow ist die häufigste Ursache einer Schilddrüsenüberfunktion. Die jährliche Inzidenz liegt bei 20 bis 50 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen. Abhängig von der Literatur sind am häufigsten Patientinnen und Patienten zwischen 30 und 50 Jahren [5] beziehungsweise 40 und 60 Jahren [1] davon betroffen. Das Lebenszeitrisko, an Morbus Basedow zu erkranken, liegt für Frauen bei 3% und für Männer bei 0,5%. [5]. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen, welche an Morbus Basedow erkranken liegt zwischen 1:5 und 1:10 [6].

### 1.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese des Morbus Basedow lässt sich auf die TRAK zurückführen. Die Höhe der TRAK im Serum verhält sich jedoch nicht direkt proportional zur

Erkrankungssymptomatik. Das lässt sich dadurch erklären, dass beim Morbus Basedow nicht nur die TRAK erhöht sein können, sondern auch andere immunologische Faktoren, welche auch bei einer autoimmunologischen Hypothyreose vorkommen können. Dazu zählen die Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK), Antikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase (TPO) sowie möglicherweise eine Erhöhung der Natrium-Jodid-Kotransporter im Schilddrüsengewebe. Da diese Serumkonzentration von Antikörpern bei Patientinnen und Patienten variieren können und auch die zuvor genannten Antikörper selbst den stimulierenden Effekt der TRAK modulieren, kommt es zu unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung. Die schilddrüsenstimulierenden Antikörper bewirken jedoch nicht nur eine Hypersekretion von Schilddrüsenhormonen, sondern führen auch zu einer Hypertrophie und Hyperplasie der Schilddrüsenfollikel. Durch diesen Mechanismus ergibt sich der charakteristische diffuse Kropf. Häufig findet sich eine lymphozytäre Infiltration, welche gelegentlich zur Bildung von Keimzentren führt. Gemeinsam mit den zervikalen Lymphknoten und dem Knochenmark sind diese intrathyreoidalen Lymphozyten die Hauptquelle der Autoantikörper. Durch Thyreostatika ist eine Verbesserung des histologischen Bildes möglich [1].

#### 1.2.2.1 Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper

Die Zellen der Schilddrüse sind die Quelle der Schilddrüsenantigene (zum Beispiel Thyreotropinrezeptor, Thyreoglobulin und Thyreoperoxidase) sowie auch das Ziel der schilddrüsenstimulierenden Antikörper. Doch die Zellen der Schilddrüse exprimieren auch mehrere Moleküle, welche die intrathyreoidale Autoimmunität beeinflussen. Es werden HLA-Klasse-II Moleküle als Reaktion auf Interferon- $\gamma$ , das von infiltrierenden T-Zellen produziert wird, exprimiert, wodurch die Zellen Antigene, wie den TSH-Rezeptor, aktivierten T-Zellen präsentieren können [7]. Naive T-Zellen hingegen benötigen eine Kostimulation durch Antigen-präsentierende Zellen, da die naiven T-Zellen nicht die wichtigsten kostimulierenden Moleküle, CD80 und CD86, besitzen. Diese Kofaktoren stimulieren die T-Zellen über CD28. Daher kommt es am Beginn der Erkrankung häufig zu einer Involvierung von dendritischen Zellen und B-Zellen, welche CD80 und CD86 exprimieren [1, 5].

B-Zellen entwickeln sich über zwei Signalketten zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen. Das erste dieser Signale wird durch die Antigenbindung an den B-Zell-Rezeptor bereitgestellt und das zweite durch CD40 auf der B-Zell-Oberfläche, das mit dem CD40-Liganden auf T-Zellen interagiert. Diese Wechselwirkungen führen zur Produktion von Zytokinen wie Interleukin-4, die die Antikörpersekretion und die Unterstützung des Klassenwechsels durch T-Zellen fördern. B-Zellen produzieren zunächst IgM, welches zu IgG oder IgE umgewandelt werden kann. Intrathyreoidale B-Zellen sezernieren spontan TRAK. Sie sind vermutlich die Hauptquelle für diese Antikörper, obwohl die Antikörper auch im peripheren Blut produziert werden [5]. Die intrathyreoidale Antikörperproduktion könnte ein Grund für die häufig sehr niedrigen Antikörperwerte im Serum sein.

Im Verlauf der Erkrankung kann die Präsentation von Antigenen durch die Schilddrüsenzellen den Autoimmunprozess weiter vorantreiben. Auch die Expression anderer Moleküle wie CD40, CD54, Interleukin-1 und Interleukin-6 tragen zu einer Exazerbation der Erkrankung bei, indem sie die Adhäsion und Aktivierung von Entzündungszellen fördern und die Antikörpersynthese steigern [1, 5].

Die TRAK gehören zur Subgruppe der IgG1 [8]. Durch diese Autoantikörper kommt es zur Stimulation der Schilddrüsenhormone. Normalerweise wird die Hormonproduktion durch den Hypothalamus und die TSH Freisetzung aus der Hypophyse reguliert. Beim Morbus Basedow kommt es zu einer Entkopplung dieses Kreislaufes durch die Autoantikörper. Die TRAK imitieren dabei die Wirkung des TSH am TSH-Rezeptor durch die Initiierung von ähnlichen, jedoch nicht identischen Signalwegen und führen zu einer Aktivierung der Schilddrüse [9]. Es gibt jedoch nicht nur aktivierende Autoantikörper, sondern auch welche die den Rezeptor blockieren. Diese können zu einer Hypothyreose führen. Abhängig von der Balance zwischen inhibierenden und aktivierenden Autoantikörpern wird die Schilddrüsenfunktion bestimmt [5].

TRAK bewirken unter anderem eine erhöhte Produktion von intrazellulären cAMP, wodurch es zur Schilddrüsenüberfunktion sowie Kropfbildung kommt. Manche Antikörper aktivieren außerdem die Phospholipase A2, welche besonders stimulierend auf das Wachstum eines Kropfes wirkt [1, 5].

Mehrere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen der Höhe der TRAK-Werte und dem Erreichen einer Remission. Takasu beobachtete in seiner Studie 58 Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow vor, während und nach einer thyreostatischen Therapie. Bei 52 Patientinnen und Patienten verschwanden die TRAK während der Therapie, während bei 6 Patientinnen und Patienten die TRAK-Werte erhöht blieben. 39 der 52 Patientinnen und Patienten, bei welchen eine Verminderung der TRAK festgestellt wurde, erreichten eine Remission, wohingegen alle sechs Patientinnen und Patienten, bei welchen die TRAK erhöht blieben, weiterhin eine Hyperthyreose aufwiesen. Takasu kam zu dem Ergebnis, dass eine gleichmäßige Abnahme der TRAK in der Anfangsphase der thyreostatischen Therapie ein verlässlicher Prädiktor für das Erreichen einer Remission ist [10]. In einer anderen Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Höhe der TRAK-Werte und der Schwere des Krankheitsverlaufs untersucht. Darin konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen und Patienten, welche einen Wert über 11,6 IU/L nach 5-8 Monaten aufwiesen, ein 4,5 mal höheres Risiko haben einen schweren Verlauf des Morbus Basedow zu entwickeln [11]. Eine weitere Studie definierte einen Cut-off Wert für das Nicht-Erreichen einer Remission. Patientinnen und Patienten, welche TRAK-Werte über 10 IU/L aufwiesen, kamen zu 96,4% nicht in Remission [12].

### 1.2.3 Ätiologie

Viele Einflussfaktoren spielen bei der Entstehung eines Morbus Basedow eine Rolle. Es kommt zu einem Zusammenspiel aus genetischen, umweltbedingten und endogenen Faktoren, welche die Autoimmunität der T- und B-Zellen gegenüber dem TSH-Rezeptor hervorrufen [1].

#### 1.2.3.1 Genetische Faktoren

Die Wahrscheinlichkeit bei eineiigen Zwillingen, dass beide am Morbus Basedow erkranken, liegt bei etwa 20%. Dies bestätigt die Theorie, dass die Erkrankung durch viele Faktoren ausgelöst wird und nicht rein auf die Genetik zurückzuführen ist. Wie in vielen Autoimmunerkrankungen spielen auch beim Morbus Basedow die HLA-Allele eine wichtige Rolle. In der weißen Bevölkerung sind HLA-DR3 und HLA-DQA1\*0501 mit dem Morbus Basedow assoziiert, während HLA-DRB1\*0701 protektiv wirkt [13, 14]. Jedoch zeigte sich, dass ein HLA-identer Bruder oder Schwester eines\*einer an Morbus Basedow erkrankten Patienten\*Patientin ein

deutlich niedrigeres Risiko hat, auch an Morbus Basedow zu erkranken als eineiige Zwillinge. Daraus lässt sich ableiten, dass auch nicht-HLA Gene auf die Entstehung eines Morbus Basedow Einfluss nehmen. Häufig finden sich Polymorphismen des zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4). Es wird vermutet, dass durch diese Polymorphismen eine veränderte Wirkung auf die Funktion von autoreaktiven T-Zellen bewirkt wird. Auch hier finden sich Parallelen zu anderen Autoimmunerkrankungen, welche ebenfalls häufig mit veränderten CTLA-4-Allelen assoziiert sind [1].

#### 1.2.3.2 Umwelt- und endogene Faktoren

Den größten Risikofaktor, an Morbus Basedow zu erkranken, stellt das weibliche Geschlecht dar. Diese Tatsache beruht auf der Modulation der Autoimmunreaktion durch das Östrogen. Des Weiteren wurde beobachtet, dass ein unerwünschtes Ereignis (wie Scheidung, Jobverlust, Trauer) dem Ausbruch der Erkrankung vorausgehen kann. Somit scheint Stress auch ein wichtiger Faktor für die Entstehung eines Morbus Basedow zu sein. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen (vor allem starke Assoziation zur Entstehung einer Orbitopathie), Jodsupplementierung in Regionen mit Jodmangel, Lithiumtherapie (zumeist mit einer Hypothyreose und Kropfbildung assoziiert, kann jedoch paradoxerweise auch zu einer Hyperthyreose führen), antivirale Therapie bei erworbenem Immundefizienzsyndrom (durch Therapie resultierende Zunahme der CD4+ T-Zellen) und Multiple Sklerose [1, 5, 15].

#### 1.2.4 Symptome

Die Symptomatik der Hyperthyreose wird durch das T3, welches die aktive Form der Schilddrüsenhormone ist, ausgelöst [3]. Die Symptomatik ist abhängig vom Alter des\*der Patienten\*Patientin, sowie dem Schweregrad und der Dauer der Schilddrüsenüberfunktion [5]. Prinzipiell lässt sich die Symptomatik in Symptome, welche typisch für jegliche Form der Hyperthyreose sind und Symptome, welche spezifisch für den Morbus Basedow sind, wie zum Beispiel die Orbitopathie, unterteilen [1].

Die häufigsten Symptome einer Hyperthyreose sind Nervosität, Tremor, Fatigue, Tachykardie oder Palpitationen, Hitzeintoleranz und Gewichtsverlust. Diese Symptome kommen in mehr als 50% der Patientinnen und Patienten vor. Mit

höherem Alter kommt es häufiger zu kardialer Manifestation, Gewichtsverlust und vermindertem Appetit, wohingegen die Hitzetoleranz und Reizbarkeit vermindert auftritt [1, 5]. Boelaert führte eine Studie mit 3049 Patientinnen und Patienten durch. Es wurde die Hyperthyreose in Bezug auf ihre Symptomatik und Anzeichen auf eine Schilddrüsenüberfunktion untersucht und in Relation zum Alter und Geschlecht sowie dem Schweregrad der Erkrankung gesetzt. In dieser Studie zeigte die gesamte Gruppe eine durchschnittliche Herzfrequenz von 84,4 bpm. Interessant ist, dass sich die Herzfrequenz unter Beta-Rezeptor-Blocker oder Amiodaron Therapie nicht veränderte. Ältere Patientinnen und Patienten zeigten jedoch durchschnittlich niedrigere Herzfrequenzen als jüngere. Zusätzlich zeigte sich, dass 41,8% der Studienteilnehmer\*innen an einem Tremor litten. Dies war assoziiert mit einer schwereren Hyperthyreose, kürzerer Symptombdauer und Rauchen [15].

Schilddrüsenhormone bewirken einen verminderten systemischen Gefäßwiderstand, erhöhen die Herzfrequenz in Ruhe, die Kontraktilität des linken Ventrikels und das Blutvolumen. T3 erhöht zusätzlich die Erythropoetinsynthese in der Niere, was zu einer Erhöhung der Anzahl an roten Blutkörperchen führt. Anhand all dieser Veränderungen kommt es zu einem Anstieg des Blutvolumens und der Vorlast am Herzen. Der Auswurf des Herzens erhöht sich dadurch bei Patientinnen und Patienten mit Hyperthyreose um 50 bis 300% im Vergleich zur Normalbevölkerung [16].

Sinustachykardie ist die häufigste Rhythmusstörung und kann bei nahezu allen Patienten und Patientinnen, welche an einer Hyperthyreose erkranken, nachgewiesen werden [16, 17]. Vorhofflimmern aufgrund einer Hyperthyreose tritt laut Smith meist nur bei Patientinnen und Patienten über 60 Jahren auf, in dieser Altersgruppe sind 10% der Patientinnen und Patienten davon betroffen. Laut Weetman sind bis zu 20% der älteren Patientinnen und Patienten von Vorhofflimmern, ausgelöst durch die Hyperthyreose, betroffen [1, 5]. In der Studie, welche von Boelaert durchgeführt wurde, waren 4,1% der Patientinnen und Patienten von Vorhofflimmern betroffen. Ein erhöhtes Alter, hohes freies T4 im Serum bei Diagnosestellung, männliches Geschlecht sowie eine toxische noduläre Struma waren unabhängig voneinander ein erhöhter Risikofaktor für die Entwicklung eines Vorhofflimmerns [15].

Laut Smith bildet sich ein palpabler Kropf bei den meisten Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren, wohingegen weniger als die Hälfte der über 60-Jährigen einen Kropf ausbilden [5]. Weetman kommt zu ähnlichen Ergebnissen: ungefähr 90% aller Patienten und Patientinnen, die jünger als 50 Jahre sind, haben einen harten, diffusen Kropf mit variabler Größe. Im älteren Patienten- und Patientinnenkollektiv finden sich 75% mit hartem, diffusem Kropf [1]. In der Studie von Boelaert wiesen 69,8% der Patientinnen und Patienten einen palpablen Kropf auf [15].

Laut Boelaert zeigte sich, dass die meisten Patientinnen und Patienten über 61 Jahre zwei oder mehr Symptome hatten. Jedoch fand sich in dieser Altersgruppe der niedrigste Anteil an Patientinnen und Patienten mit 5 oder mehr Symptomen. Unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung war ein erhöhtes Alter verknüpft mit einer verminderten angepassten Odds Ratio für klassische Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion, ausgenommen Gewichtsverlust und Kurzatmigkeit [15].

In der Arbeit von Weetman wird aufgezeigt, dass häufig hohe Serumkonzentrationen an Bilirubin, Aminotransferasen, Ferritin und Sexualhormon-bindendes-Globulin in Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow zu finden sind [1].

Bei 50% der Morbus Basedow Patientinnen und Patienten tritt eine Orbitopathie auf, 75% davon ein Jahr vor oder nach Diagnosestellung des Morbus Basedow. In den meisten Fällen verläuft diese jedoch sehr mild [1]. Laut Boelaert wiesen 1,9% der Patientinnen und Patienten eine schwere Orbitopathie auf, in der Mehrheit der Patientinnen und Patienten verlief die Orbitopathie leicht aus oder fehlte komplett [15]. Bei den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Orbitopathie gehen die Ergebnisse der Arbeiten von Weetman und Boelaert auseinander: Weetman beschreibt, dass ältere Männer das höchste Risiko haben an einer schweren Orbitopathie zu erkranken. Des Weiteren ist die Prävalenz von klinisch signifikanten Orbitopathien bei der asiatischen Bevölkerung niedriger als in der westlichen Bevölkerung. In der Studie von Boelaert zeigte sich jedoch, dass das weibliche Geschlecht, eine lange Symptombdauer, Rauchen sowie ein erhöhtes Alter Risikofaktoren für die Entwicklung einer Orbitopathie sind [1, 15].

#### 1.2.4.1 Orbitopathie

Eine klinisch bedeutsame Orbitopathie kann in bis zu 50% der Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow auftreten. Die Orbitopathie kann das Sehvermögen durch eine Hornhautschädigung oder Optikusneuropathie gefährden und ist daher eine ernstzunehmende Erkrankung. 3-5% der an einer Orbitopathie erkrankten Patientinnen und Patienten sind davon betroffen. Die jährliche Inzidenz beträgt 16 Fälle pro 100.000 Frauen und 3 Fälle pro 100.000 Männer. Die Orbitopathie kommt häufiger in der weißen als in der asiatischen Bevölkerung vor [5].

Die Orbitopathie im Zuge eines Morbus Basedow ist dadurch bedingt, dass es zu einer charakteristischen Entzündung und Ödembildung der extraorbitalen Muskulatur kommt. Zusätzlich kommt es zu einem Anstieg an orbitalem Bindegewebe und Fett. Die charakteristischen Symptome sind die Retraktion und Schwellung des Augenlides und das periorbitale Ödem. Das Ödem ist auf die Einlagerung von Flüssigkeit durch die hydrophile Wirkung der Glykosaminoglykane, welche von Fibroblasten ausgeschieden werden, zurückzuführen. Die Entzündung lässt sich durch eine Infiltration von Lymphozyten und Makrophagen in die Augenmuskulatur und in das orbitale Bindegewebe erklären. Dadurch kommt es zu einer Zunahme des retrobulbären Gewebes und zur klinischen Manifestation der Orbitopathie. Erst im späten Stadium können die Muskelzellen atrophisch oder fibrotisch werden. Die Muskelzellen der Augenlider sind hypertrophiert, weisen jedoch wenig Lymphozyteninfiltration auf [5].

Häufig kommt es zu einem typischen klinischen Verlauf, welcher mit der aktiven Phase der Erkrankung beginnt. Diese Phase dauert bis zu drei Jahre. Während dieser Phase kommt es zur Entwicklung der bereits erwähnten Symptomatik. Danach folgt die inaktive Phase, in welcher sich die Symptomatik stabilisiert [5].

Die enge Beziehung zwischen der Hyperthyreose im Zuge einer Erkrankung mit Morbus Basedow und einer möglichen Orbitopathie legt nahe, dass in beiden Geweben Antigene vorliegen, auf welche die Autoantikörper reagieren. Laut Weetman ist der Thyreotropin-Rezeptor das verantwortliche Antigen. Ein Exophthalmus tritt bei einem Drittel der Patientinnen und Patienten auf, eine

Diplopie bei 5-10%. Selten kann es zu einem Sehverlust durch die Kompression des Sehnervs kommen [1, 5].

Es ist wichtig, eine milde Augenlidretraktion, durch eine andere Ursache ausgelöst, von einer durch Morbus Basedow induzierten Orbitopathie zu unterscheiden. Die Augenlidretraktion in Zuge einer Thyreotoxikose entsteht durch den erhöhten sympathischen Tonus [5].

Um die Aktivität der Orbitopathie zu bestimmen wurde ein Score entwickelt, welcher jeweils einen Punkt für das Vorhandensein folgender Symptome verteilt: Augenlidederythem oder -ödem, Konjunktivitis, Schwellung der Karunkel, Chemosis, retrobulbäre Schmerzen und Schmerzen, welche durch Augenbewegungen hervorgerufen werden. Werden drei oder mehr Punkte erreicht, spricht man von einer aktiven Erkrankung. In Zusammenschau dieses Scores und dem Schweregrad der klinischen Symptomatik wie Proptosis, vermindertes Sehvermögen und beeinträchtigte Augenbewegungen wird die Therapie bestimmt [1, 5].

#### 1.2.5 Diagnostik

Die Diagnose einer Hyperthyreose wird durch charakteristische klinische Faktoren und biochemische Marker gestellt. Bei gemeinsamer Betrachtung der Klinik, Laborparameter, Sonographie und gegebenenfalls weiterer diagnostischer Mittel wie der Szintigraphie kann die Diagnose Morbus Basedow gestellt werden.

##### 1.2.5.1 Labor

Bei Verdacht auf Morbus Basedow werden die Serumspiegel von Thyreotropin (TSH), freiem Thyroxin (fT3) und freiem Trijodthyronin (fT4) bestimmt. Es wird zwischen einer latenten und einer manifesten Hyperthyreose unterschieden. Wie bereits beschrieben, weist die latente Hyperthyreose normale fT3 und fT4 Werte, jedoch erniedrigte TSH-Werte auf. Die manifeste Hyperthyreose zeigt sich mit erhöhten fT3 und/oder fT4 Werten und erniedrigten TSH-Werten im Labor. Ist ausschließlich das fT3 erhöht, kann dies auf einen beginnenden Morbus Basedow oder ein autonomes Adenom hinweisen [3]. Wird durch diese Laborparameter eine Hyperthyreose bestätigt, kann man durch die Messung der TRAK den Morbus Basedow diagnostizieren. Sollte eine Hyperthyreose ohne erhöhte TRAK-Werte vorliegen, kann man eine Radionuklid Szintigraphie und eine Messung der

Radiojod Aufnahme durchführen. Zeigt sich hier eine homogene, erhöhte Aufnahme deutet dies ebenfalls auf die Diagnose Morbus Basedow hin [5, 18].

#### 1.2.5.2 Sonographie

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung ist der Goldstandard für die Bildgebung der Schilddrüse, da sie eine optimale räumliche Auflösung der oberflächlichen Strukturen bietet, mit geringen Kosten verbunden ist und keine gesundheitlichen Schäden hinterlässt. Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung stellt daher ein wichtiges Instrument zur Diagnose und Verlaufskontrolle des Morbus Basedow dar. Anhand der Schilddrüsenultraschalluntersuchung kann die Beurteilung von Knoten und die Struktur der Schilddrüse durchgeführt werden sowie auch des Malignitätsrisikos abgeschätzt werden. Die Haupteinschränkung des Ultraschalls ist die schlechte Reproduzierbarkeit und die Abhängigkeit vom jeweiligen Untersuchenden [19, 20].

Der Morbus Basedow ist durch eine Hyperzellularität, ein spärliches Kolloid und Hypervaskularisation gekennzeichnet. Das führt zu einem ähnlichen echoarmen Muster wie jenes der Hashimoto Thyreoiditis [19]. Die Schilddrüsendurchblutung kann ein pulsierendes Muster im Color-flow oder Power Doppler zeigen. Dieses Muster wird als „Schilddrüseninferno“ bezeichnet. Hier sieht man in mehreren kleinen Bereichen einen erhöhten intrathyreoidalen Fluss, der diffus in der gesamten Drüse verteilt ist. Bei unbehandelten Patientinnen und Patienten sind die Strömungsgeschwindigkeit der Arteria thyreoida und die Spitzengeschwindigkeit (peak systolic velocity = PSV) signifikant erhöht [21]. Die typischen Ultraschallmuster in Kombination mit positiven TRAK-Werten machen in den allermeisten Fällen die Durchführung einer Schilddrüsenzintigraphie obsolet [22].

#### 1.2.5.3 T3/T4 Ratio

Die Ratio zwischen T3 und T4 kann zur Unterscheidung der verschiedenen Differentialdiagnosen einer Hyperthyreose herangezogen werden. Eine überaktive Schilddrüse produziert mehr T3 als T4. Daher steigt das T3 höher als das T4 bei einer Thyreotoxikose ausgelöst durch eine Hyperthyreose. Dem gegenüber steht die Thyreotoxikose ausgelöst durch eine Thyreoiditis, bei welcher das T4 stärker steigt als das T3. In einer Studie zeigte sich, dass eine Ratio von T3 zu T4 größer 20 ng/µg bei einem Morbus Basedow und einem toxischen nodulären Kropf zu

finden waren und eine Ratio kleiner 20 ng/ $\mu$ g bei schmerzloser oder postpartum Thyreoiditis [3].

### 1.2.6 Therapie

Patienten und Patientinnen, bei welchen ein manifester Morbus Basedow diagnostiziert wurden, sollten mit einer Radiojodtherapie, thyreostatischen Therapie oder Thyreoidektomie behandelt werden. Im Allgemeinen wird allen Patientinnen und Patienten mit einer Hyperthyreose die Einnahme von Beta-Blockern empfohlen, insbesondere älteren Patientinnen und Patienten und jenen mit erhöhter Herzfrequenz oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen [3]. In einer Studie mit 178 Patientinnen und Patienten zeigte sich, dass die langfristige Lebensqualität nach der Behandlung des Morbus Basedow bei allen Patientinnen und Patienten gleich war, unabhängig von den gewählten Behandlungen, welche zuvor genannt wurden [23].

#### 1.2.6.1 Thyreostatische Therapie

Die thyreostatische Therapie stellt die Erstlinientherapie in Europa, Asien und den USA dar [5, 22, 24]. Vor allem bei unkomplizierten Fällen, wie Patientinnen und Patienten (insbesondere Frauen) mit milder Erkrankung, kleinem Kropf, und negativem oder niedrigem TRAK-Titer sollte diese Therapieoption gewählt werden. Des Weiteren sollte diese Therapieoption bei älteren Patientinnen und Patienten oder Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten, welche das Operationsrisiko erhöhen, in Betracht gezogen werden [3]. Sollte eine thyreostatische Therapie gewählt werden, wird allen Patientinnen und Patienten Thiamazol empfohlen. Eine Ausnahme stellt eine Schwangerschaft dar. Im ersten Trimester wird Propylthiouracil empfohlen [3]. Diese Medikamente inhibieren die Thyreoperoxidase und blockieren dadurch die Produktion von T3 und T4 in der Schilddrüse. Propylthiouracil blockiert zusätzlich die extrathyreoidale Umwandlung von T4 zu T3. Sowohl Propylthiouracil als auch Thiamazol sind jedoch mit einem hohen Rezidivrisiko nach Absetzen der Medikation verbunden. Etwa 40 bis 50% der Patientinnen und Patienten kommen in eine anhaltende Remission. Ein Wiederholen der Therapie, eine verlängerte Therapiedauer (länger als 18 Monate) oder die Kombination mit Levothyroxin im Rahmen eines Block-and-Replace-Ansatzes kann die Wahrscheinlichkeit für eine Remission nicht erhöhen [5].

Die Patientinnen und Patienten sollten über folgende Nebenwirkungen aufgeklärt werden: juckender Hautausschlag, Gelbsucht, acholischer Stuhlgang oder dunkler Urin, Arthralgien, Bauchschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Fieber oder Pharyngitis. Des Weiteren sollten die Patientinnen und Patienten über die Symptomatik einer Agranulozytose oder Leberschädigung aufgeklärt werden und bei Erkennen dieser Symptome sofort die thyreostatische Therapie pausieren und eine\*n Ärztin\*Arzt verständigen. Um diesen Problemen vorzubeugen, wird von manchen Experten und Expertinnen empfohlen vor Therapiebeginn eine Laboruntersuchung mit Augenmerk auf die Leukozyten und Leberparameter durchzuführen [5].

Initial wird eine Therapiedosis von 10-30 mg Thiamazol täglich empfohlen, mit welcher eine euthyreote Lage hergestellt werden soll. Nach dem Erreichen der Euthyreose wird auf eine Erhaltungstherapie von 5-10 mg täglich reduziert, wobei die Dosis von der Schilddrüsenfunktion abhängig ist und mit Laborwerten kontrolliert werden muss. Eine zu niedrige Dosierung von Thiamazol führt zu einer weiterhin bestehenden Hyperthyreose, wohingegen eine zu hohe Dosierung zu einer iatrogen herbeigeführten Hypothyreose führen kann [3]. Patienten und Patientinnen, welche bei Behandlungsbeginn Tabak rauchen oder früher geraucht haben zeigen ein vermindertes Ansprechen [5].

Bei schwangeren Patientinnen sollte die niedrigste effektive Dosis verwendet werden, um eine fetale Hypothyreose zu verhindern. Wie bereits erwähnt, wird im ersten Trimester Propylthiouracil empfohlen, danach sollte auf Thiamazol umgestellt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte monatlich überprüft werden. In bis zu 50% können die Thyreostatika nach dem ersten Trimester abgesetzt werden, jedoch ist ein Rezidiv postpartum häufig [5].

Nach den American Thyroid Association Guidelines wird eine Remission erzielt, wenn die TRAK negativ, das Serum TSH, fT4 und totales T3 für ein Jahr nach Therapiebeendigung mit Thiamazol im Normalbereich sind [3].

#### 1.2.6.2 Persistierend erhöhte TRAK-Werte nach Thiamazol Therapie

Patienten und Patientinnen, welche nach 12 bis 18 Monaten persistierend hohe TRAK-Werte haben, können die thyreostatische Therapie fortführen oder einer anderen definitiven Therapie (Radiojodtherapie oder Operation) zugeführt werden [3].

#### 1.2.6.3 Radiojodtherapie

Diese Therapie wird bereits seit 70 Jahren zur Behandlung des Morbus Basedow eingesetzt. Innerhalb von Wochen können die Symptome der Hyperthyreose damit gemildert werden. Die Radiojodtherapie korreliert nicht mit einem erhöhten Risiko für Karzinome, jedoch kann durch die Therapie eine Orbitopathie ausgelöst werden oder eine bestehende verschlimmert werden [5]. Diese Therapieoption bietet sich bei Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten, welche das Operationsrisiko erhöhen, Patienten und Patientinnen, welche bereits am Hals operiert wurden und bei Fehlen eines geeigneten Operateurs an. Des Weiteren kann diese Therapieoption bei Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für Thyreostatika oder bei Therapieversagen dieser eingesetzt werden [3].

#### 1.2.6.4 Thyreoidektomie

Vor der Durchführung einer Thyreoidektomie müssen fT3 und fT4 im Normalbereich liegen, um das Risiko für Komplikationen zu vermindern und das Behandlungsergebnis zu verbessern. Allgemein ist das Risiko einer totalen Thyreoidektomie höher als einer subtotalen Thyreoidektomie. Die Thyreoidektomie stellt eine gute Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit großer Struma, Patientinnen, welche innerhalb von 6 Monaten nach der Therapie schwanger werden möchten und Patienten und Patientinnen, welche weder die thyreostatische Therapie noch Radiojodtherapie durchführen möchten, dar. Die Thyreoidektomie zeigt jedoch keinen Einfluss auf den Verlauf einer Orbitopathie [3, 5].

#### 1.2.6.5 Rezidivrisiko

In einer Studie von Laurberg wurden Patientinnen und Patienten entweder mit der thyreostatischen Therapie für 18 Monate, mit einer Operation (subtotale Thyreoidektomie) oder mit der Radiojodtherapie behandelt. Nach 18 Monaten verschwanden in der Gruppe mit thyreostatischer Therapie und der Operation in 78-80% der Fälle die TRAK im Serum. Nach 4 Jahren wiesen in der Thiamazol-Gruppe 34 - 42% ein Rezidiv des Morbus Basedow auf. In der Gruppe, welche einer Operation unterzogen wurden, erlitten 6% nach 12-84 Monaten ein Rezidiv. Eine dritte Gruppe wurde einer Radiojodtherapie unterzogen. Die Radiojodtherapie führte zu einer 1-jährlichen Verschlechterung der Autoimmunität. Die Anzahl der Patienten, welche in eine Remission kamen, war erheblich

geringer als bei den anderen zwei Arten der Therapie. Hier betrug das Risiko eines Rezidivs 21% nach 48 Monaten [25, 26]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Metaanalyse, welche das Rezidivrisiko der drei Therapieoptionen anhand von acht Studien zusammenfasste. Insgesamt wurden so 1402 Patientinnen und Patienten analysiert. Die thyreostatische Therapie zeigte ein Rezidivrisiko von 52,7%, die Radiojodtherapie 15% und die Operation ein Rezidivrisiko von 10% [27].

### 1.3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob serielle TRAK-Messungen bei Morbus Basedow nach gewissen, vorab definierten Zeitpunkten, i.e. nach 1, 3, 6, 7 und 12 Monaten, hilfreich sein können, um frühzeitig den weiteren Krankheitsverlauf abzuschätzen.

Die Früherkennung jener Patienten und Patientinnen, bei denen eine Remission durch eine Therapie mit Thiamazol unwahrscheinlich scheint, könnte den Betroffenen eine lange, vergebliche thyreostatische Therapie ersparen. Gleichzeitig könnten durch eine rasche definitive Therapie Kosten minimiert werden.

Da es bisher wenige Studien gibt, die den Zusammenhang zwischen den TRAK-Verläufen und der Wahrscheinlichkeit einer Remission untersuchen, ist dieses Thema relevant. Die Hypothese dieser Diplomarbeit lautet daher:

- Anhand des TRAK-Verlaufes kann man frühzeitig den weiteren Krankheitsverlauf (Remission/keine Remission) abschätzen, da es einen signifikanten Unterschied in der Höhe der TRAK-Werte nach 1, 3, 6, 7 und 12 Monaten zwischen jenen Patientinnen und Patienten gibt, die in Remission kommen und jenen, bei denen das nicht der Fall ist.

Nebenhypothesen:

- Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Erreichen einer Remission.
- Nikotinabusus hat einen Einfluss auf das Erreichen einer Remission.
- Das Schilddrüsenvolumen korreliert mit dem Erreichen einer Remission.

- Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Höhe der Schilddrüsenhormon-Werte (fT3, fT4, TSH) zwischen den Gruppen Remission/keine Remission.

## 2 Methoden

### 2.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. Patienten und Patientinnen, welche in der Schilddrüsen-Ambulanz am LKH Graz, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, zur Behandlung des Morbus Basedow vorstellig wurden und die ihr schriftliches Einverständnis gaben, wurden in die Endokrinologie Register Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden bisher 100 Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow in die Register Studie aufgenommen. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gab ihr Einverständnis zur Durchführung der Endokrinologie Register Studie. In einer Ergänzung zum zuvor eingereichten Antrag genehmigte die Ethikkommission, dass die Daten in dieser retrospektiven Studie verwendet werden dürfen.

### 2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für diese Studie lauteten:

- Diagnose Morbus Basedow
- Mindestens 18 Monate Beobachtungszeitraum, ausgenommen Patienten und Patientinnen, welche in Remission kamen
- Mindestens 6 TRAK-Werte im Beobachtungszeitraum
- Therapie mit Thiamazol

Die Ausschlusskriterien waren:

- Schwangerschaft
- Definitive Therapie mit Radiojod oder Schilddrüsenoperation
- Medikation mit Propylthiouracil

Die geeigneten Patientinnen und Patienten der Endokrinologie Register Studie wurden anhand der Einschlusskriterien ermittelt und die Daten in SPSS 27 erfasst.

### 2.3 Datenerhebung

Es konnten 28 Patientinnen und Patienten in diese Studie inkludiert werden.

Die Daten wurden aus den Arztbriefen bei Erstvorstellung sowie den Kontrollterminen erhoben. Des Weiteren wurden Laborbefunde ausgewertet.

## 2.4 Studienparameter

Es wurde das Geburtsdatum sowie das Geschlecht der Patientinnen und Patienten erhoben. Des Weiteren wurde das Datum der aktuellen Episode erhoben, da 6 Patientinnen und Patienten inkludiert wurden, bei welchen die aktuelle Episode nicht die Erstdiagnose darstellte. Daher wurde auch nach der Anzahl der bereits durchgemachten Episoden gefragt. Weiters wurden festgehalten, ob es zu einer Remission kam oder nicht. Zusätzlich wurde erfasst, ob es nach den 18 Monaten Beobachtungszeitraum zu einem Rezidiv kam.

Da in der Literatur von einer Assoziation zwischen Nikotinabusus und fehlender Remission berichtet wird, wurde das Rauchverhalten dokumentiert.

Folgende Symptome bei Erstdiagnose wurden erfasst:

- Gewichtsveränderung (keine Informationen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, keine Gewichtsveränderung)
- Tachykardie (> 100 Schläge/Minute), erhöhter Blutdruck (> 140/90 mmHg), Palpitationen (keine Informationen, ja, nein)
- Nervosität oder Gereiztheit (keine Informationen, ja, nein)
- Tremor (keine Informationen, ja, nein)
- Schwitzen, verminderte Hitzetoleranz (keine Informationen, ja, nein)
- Orbitopathie (keine Informationen, ja, nein)

Relevante Komorbiditäten, die Einnahme von Inderal, das Schilddrüsenvolumen und die Peak systolic velocity (PSV) der Arteria thyreoidea superior bei Erstdiagnose wurden erfasst. Typischerweise zeigt sich beim Morbus Basedow eine erhöhte Flussgeschwindigkeit in der Arteria thyreoida.

Weiters wurde die Thiamazol-Dosis in 4-Wochen-Schritten als Dosis in mg pro Tag dokumentiert. Die Laborbefunde von TSH, fT4, fT3 und TRAK bei Erstvorstellung wurden erfasst. Da die nachfolgenden Blutabnahmen bei allen Patientinnen und Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Erstdiagnose erfolgten, wurden die Laborwerte für TSH, fT4, fT3 und TRAK in 4-Wochen

Schritten zusammengefasst. Die erhobenen TRAK, TSH-, fT3-, fT4-Werte werden nach 1, 3, 6, 7 und 12 Monaten Therapie dargestellt.

Für diese Diplomarbeit wurden die Patientinnen und Patienten bis zu 80 Wochen, i.e. 18 Monate, beobachtet.

Für diese Studie galten Patientinnen und Patienten als in Remission, wenn sie nach 18 Monaten keine Therapie mehr benötigten, die Schilddrüsenwerte im Normalbereich lagen und sie symptomfrei waren.

## 2.5 Labormessungen

TSH (Referenzwert: 0,1-4,0  $\mu\text{U/mL}$ ), fT4 (Referenzwert: 9,5-24,0 pmol/L) und fT3 (Referenzwert: 3,0-6,3 pmol/L) wurden durch direkte Chemilumineszenz-Technologie auf einem ADIVA Centaur XP automatisierten Analysator (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, U.S.A.) bestimmt. Die Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper wurden durch ein Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) – Medizym (3. Generation) gemessen. Der Referenzbereich lag bis 18.7.2022 zwischen 0 - 15 U/L, ab 19.7.2022 lag er zwischen 0 - 1.5 U/L.

## 2.6 Statistische Analyse

Deskriptive Statistik wurde verwendet, um das Gesamtkollektiv zu beschreiben. Mittels des Shapiro-Wilk Tests wurde auf Normalverteilung geprüft. Zeigte sich eine Normalverteilung, wurden die Parameter anhand von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Waren die Variablen nicht normalverteilt, wurde der Median und Interquartilsabstand verwendet. Normalverteilte Werte wurden mittels eines T-Tests miteinander verglichen, nicht-parametrische Werte mittels des Mann-Whitney-U-Tests.

Im ersten Teil wurden die TRAK-Werte jener Patienten und Patientinnen, die eine Remission erlangten, mit jenen verglichen, welche nicht in Remission kamen. Anschließend wurde mittels einer binär logistischen Regression überprüft, ob die TRAK-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten einen prädiktiven Parameter für das Erreichen einer Remission darstellen.

Anschließend wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen Remission Ja und Remission Nein für TSH, fT3, fT4 und Thiamazoldosis mittels T-Test für

unabhängige Stichproben bei normalverteilten Werten und Mann-Whitney-U Test für nicht-parametrisch verteilten Werten untersucht.

Die Berechnungen wurden jeweils in den Zeiträumen vom Datum der aktuellen Episode bis zur Woche 80 angestellt. Zur vereinfachten Darstellung werden nur die Monate 1, 3, 6, 7 und 12 nach Diagnosestellung betrachtet.

Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, wurden diese in Tabellen übertragen. In den nachfolgenden Tabellen wurden die Ergebnisse der T-Tests und Mann-Whitney-U Tests zusammengefasst. Gelb hinterlegt sind jene Werte, welche normalverteilt sind. Blau gekennzeichnete Zeilen sind jene Werte, welche nicht-parametrisch verteilt sind. Rot hinterlegt sind jene Werte, welche keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Remission Ja und Remission Nein zeigten, grün jene, welche einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Dieses Farbschema gilt für alle nachfolgenden Tabellen.

## 2.7 Abweichungen

Da, wie bereits erwähnt, die Einheiten für die TRAK-Werte im LKH ab 19.7.2022 von 0,00-15,00 U/L auf 0,00-1,50 U/L geändert wurden, mussten die TRAK-Werte folgender Patientinnen und Patienten mit 10 multipliziert werden, um sie mit den anderen Patientinnen und Patienten vergleichen zu können:

- Pat\_01
- Pat\_05
- Pat\_07
- Pat\_08
- Pat\_09
- Pat\_18
- Pat\_23
- Pat\_26

Folgende Patientinnen und Patienten bekamen die Erstdiagnose in einem auswärtigen Krankenhaus, die Laborwerte bei Erstdiagnose wurde aus openMEDOCS erhoben:

- Pat\_07
- Pat\_08

- Pat\_11

Pat\_01 erhielt kurzzeitig aufgrund einer Neutropenie Propylthiouracil. Aufgrund eines starken Juckreizes wurde die Therapie jedoch rasch wieder auf Thiamazol umgestellt und daher die\*der Patient\*in nicht ausgeschlossen.

Pat\_08 war bereits 23 Tage vor Erstvorstellung mit Thiamazol therapiert worden.

Das Labor bei Erstdiagnose von Pat\_12 wurde aus einem auswärtigen Labor umgerechnet, um es mit den erhobenen Werten im LKH Graz vergleichbar zu machen. Dabei wurden die Parameter von fT4, fT3 und TSH aus dem auswärtigen Labor übernommen, da die Einheiten (pmol/L und  $\mu$ U/ml) dieselben wie jene im LKH-Labor sind. Für die TRAK wurde die Skalierung geändert, da der Referenzbereich von 0,00 bis 1,75 im auswärtigen Labor reicht.

Pat\_18 erhielt die Diagnose Morbus Basedow bereits im Jahr 2013. Seit der Diagnosestellung hatte der\*die Patient\*in bereits ein Rezidiv und wurde intermittierend mit Thiamazol therapiert. Ein bis zwei Monate vor dem Datum der aktuellen Episode gab es Lieferengpässe von Thiamazol, weshalb der\*die Patient\*in keine Medikation mehr einnahm und in die Studie inkludiert wurde.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

#### 3.1.1 Quantitative Datenanalyse

28 Patientinnen und Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, davon waren 23 Frauen (82%) und fünf Männer (18%). 9 Patientinnen und Patienten (32%) erzielten keine Remission, 19 Patientinnen und Patienten (68%) kamen in Remission, wovon jedoch zu einem späteren Zeitpunkt 4 Patientinnen und Patienten ein Rezidiv hatten.

## Remission

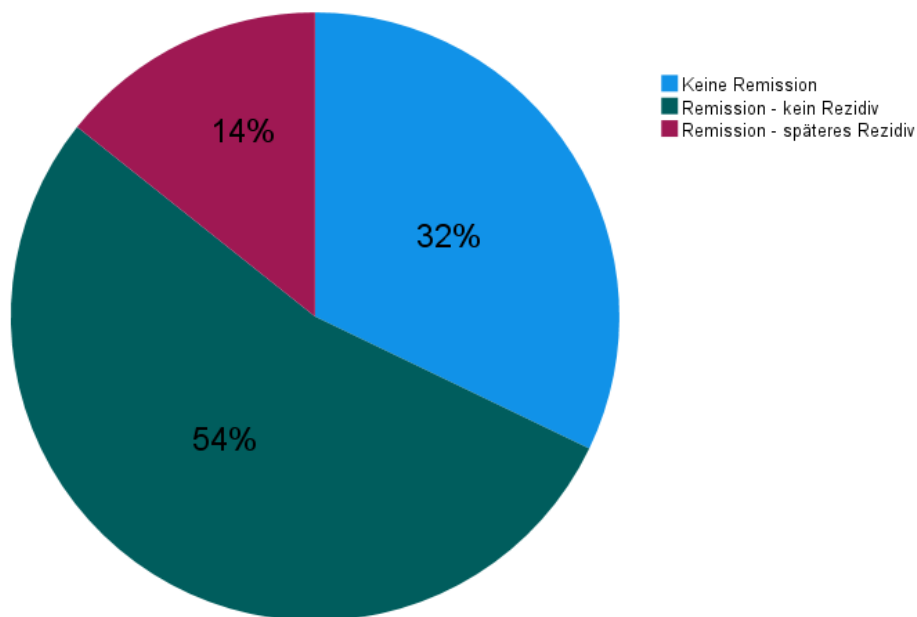


Abbildung 1: Kreisdiagramm Erreichen einer Remission

Das durchschnittliche Alter betrug 46 Jahre ( $\pm 17,8$ ) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der aktuellen Episode. Der\*die jüngste Patient\*in war 13 Jahre alt, der\*die älteste 81 Jahre. Der Mittelwert der Patientinnen und Patienten, welche nicht in Remission kamen, lag bei 54,13 Jahre ( $\pm 22,5$ ), wohingegen der Mittelwert der Patientinnen und Patienten in Remission bei 42 Jahren ( $\pm 14,21$ ) lag. Es konnte kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,095$ ) zwischen dem Alter in den beiden Gruppen festgestellt werden.

### 3.1.1.1 Symptome

9 Patientinnen und Patienten waren Raucher\*innen. 6 (66,6%) davon erreichten eine Remission, im Umkehrschluss erreichten 3 Patientinnen und Patienten (33,3%) keine Remission. 14 Patientinnen und Patienten waren Nicht-Raucher\*innen. Hier erreichten 9 (64,3%) eine Remission und 5 (35,7%) kamen nicht in Remission. Von 4 Patientinnen und Patienten (21,1%) wurde kein Rauchverhalten erhoben. Wie bereits anhand der Werte vermuten lässt, kann man keinen signifikanten Unterschied ( $p=1,000$ ) zwischen dem Erreichen einer Remission und dem Nikotinabusus nachweisen.

Insgesamt gaben 17 Patientinnen und Patienten (60,7%) Gewichtsverlust an, 7 Patientinnen und Patienten (25%) beschrieben keine Gewichtsveränderung und

ein\*e Patient\*in (3,6%) beschrieb eine Gewichtszunahme. Bei 3 Patientinnen und Patienten (10,7%) ließen sich keine Informationen dazu erheben.

22 Patientinnen und Patienten (78,6%) beschrieben eine Tachykardie, erhöhten Blutdruck oder Palpitationen, 13 Patientinnen und Patienten (46,4%) beschrieben Nervosität oder Gereiztheit und elf Patientinnen und Patienten (39,3%) vermehrte Hitzeintoleranz und Schwitzen bei Erstvorstellung. Ein Tremor wurde von zehn Patientinnen und Patienten (35,7%) angegeben. Eine Orbitopathie wurde bei lediglich einem\*einer Patienten\*Patientin (3,6%) festgestellt.

3 Männer (60% der Männer) und 16 Frauen (69,6% der Frauen) erreichten eine Remission. Im Umkehrschluss erreichten 7 Frauen (30,4% aller Frauen) keine Remission sowie 2 Männer (40% aller Männer). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang ( $p=1,000$ ) zwischen dem Geschlecht und dem Erreichen einer Remission gezeigt werden.

Das physiologische Schilddrüsenvolumen bei Frauen beträgt 9,2 mL ( $\pm 2,9$  mL) bei Männern 12,9 mL ( $\pm 3,6$  mL) [19]. In dieser Studie wiesen die weiblichen Patientinnen ein mittleres Volumen von 19,17mL ( $\pm 7,48$ mL) und die männlichen Patienten ein mittleres Volumen von 25,17mL ( $\pm 8,03$ mL) auf. Das größte Schilddrüsenvolumen betrug 35,1 ml, das kleinste Volumen 8,6 ml. Von fünf Patientinnen und Patienten wurde kein Schilddrüsenvolumen dokumentiert.

Vergleicht man das Schilddrüsenvolumen der Patienten und Patientinnen, welche in Remission kamen, mit jenen, welche nicht in Remission kamen, zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,258$ ).

### 3.1.2 Therapiedauer

Da es nur für die Patientinnen und Patienten der Remissionsgruppe von Relevanz ist, die Therapiedauer zu analysieren, wurden nur diese Patientinnen und Patienten in die Berechnung miteinbezogen.

Im Median wurde eine Remission nach 258 Tagen erzielt, die kürzeste Therapiedauer betrug 170 Tage, die längste 517. 75% der Patientinnen und Patienten erlangten innerhalb von 207 bis 433 Tagen eine Remission.

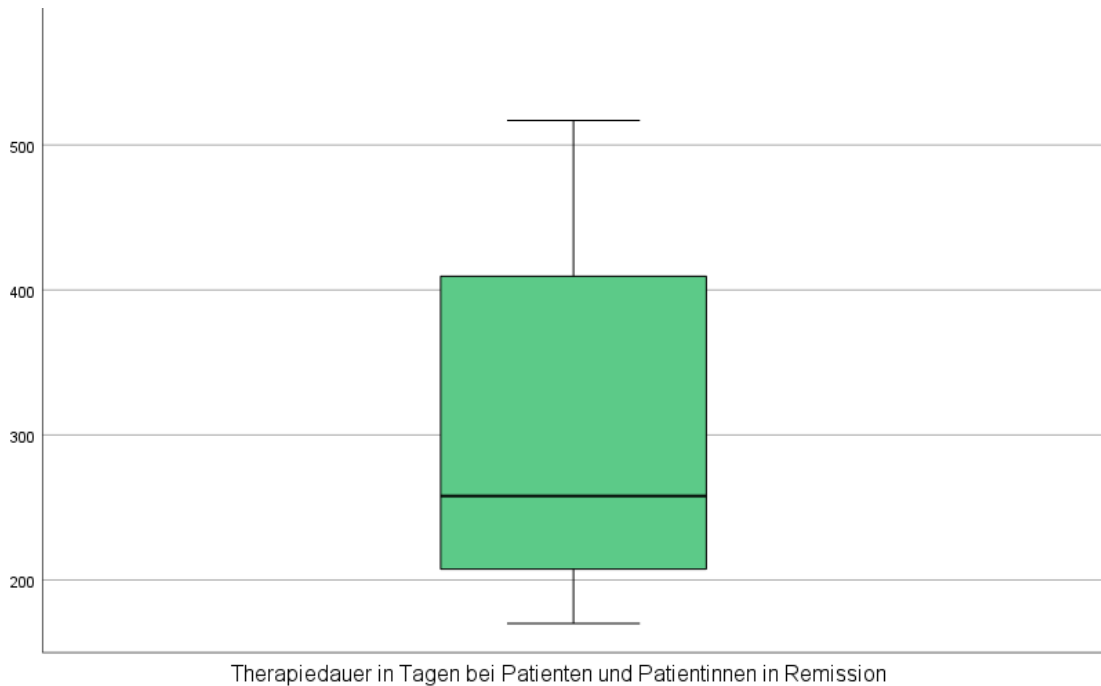


Abbildung 2 Therapiedauer mit Thiamazol

## 3.2 Schilddrüsenspezifische Datenanalyse

### 3.2.1 TRAK

Die Hauptfragestellung dieser Diplomarbeit lautet: unterscheidet sich der TRAK-Verlauf signifikant in den Gruppen Remission Ja und Remission Nein in den Monaten 1, 3, 6, 7 und 12. Da zu den spezifischen Zeitpunkten nicht alle Patientinnen und Patienten eine Laborkontrolle hatten, variiert die Anzahl an vorhandenen Werten.

T-Test und Mann-Whitney-U Test:

Das Aufnahmelabor zeigt niedrigere TRAK-Werte in der Gruppe Remission Ja als in der Gruppe Remission Nein. Dieser Trend bleibt für alle Zeiträume bestehen. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde aber nur nach dem 7. Monat Therapie berechnet.

Tabelle 1: TRAK MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median

TRAK-Werte (U/L)	Anzahl Remission		Median/Mittelwert Remission		T-Test/MWU p-Wert
	Nein	Ja	Nein	Ja	
<b>TRAK_baseline</b>	9	19	111,30 (53,90-127,50)	54,90 (33,00-97,71)	0,095
<b>1. Monat</b>	4	8	252,63 (± 267,44)	83,60 (± 73,77)	0,297
<b>3. Monat</b>	5	14	113,6 (89,40-239,20)	41,25 (25,10-58,40)	0,059
<b>6. Monat</b>	4	11	215,58 (± 163,39)	32,24 (± 22,55)	0,110
<b>7. Monat</b>	6	14	182,31 (± 139,99)	21,12 (± 16,17)	0,037
<b>12. Monat</b>	6	7	84,20 (± 63,77)	24,86 (± 15,44)	0,072

Binär logistische Regression:

Der Regressionskoeffizient ist für alle Berechnungen negativ, dies bedeutet, dass ein Anstieg der TRAK-Werte einen negativen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Remission hat. Diesen negativen Zusammenhang kann man auch anhand der Odds Ratio erkennen, welche immer kleiner 1 ist.

Für die Monate 3, 6 und 7 konnte anhand der TRAK-Werte signifikant vorhergesagt werden, ob Patientinnen und Patienten eine Remission erreichen oder nicht. Die Odds Ratio erstreckte sich von 0,897 (6. Monat) bis 0,986 (3. Monat) und ist somit immer negativ. Steigt der TRAK-Wert um 1 sinkt die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Remission um 1,4% bis 10,3%, abhängig von der jeweiligen Odds Ratio. Die Berechnungen sind in Tabelle 2 aufgliedert.

Tabelle 2: TRAK binär logistische Regression

TRAK-Werte	Omnibus-Test p-Wert	Hosmer-Lemeshow Test	Klassifizierungstabelle % richtig vorhergesagt			Odds Ratio (80%-Konfidenzintervall)
			Remission		Gesamt	
			Nein	Ja		
<b>TRAK_baseline</b>	0,299	-	-	-	-	-
<b>1. Monat</b>	0,093	-	-	-	-	-
<b>3. Monat</b>	0,019	0,155	40%	92,9%	78,9%	0,986 (0,976 - 0,997)
<b>6. Monat</b>	< 0,001	0,959	75%	90,9%	86,7%	0,897 (0,810 - 0,993)
<b>7. Monat</b>	< 0,001	0,967	83,3%	100%	95%	0,915 (0,856 - 0,977)
<b>12. Monat</b>	0,224	-	-	-	-	0,878 - 1,038

Anhand der untenstehenden Grafik (Abbildung 3) kann man erkennen, dass die TRAK-Werte der Patienten und Patientinnen, welche nicht in Remission kommen (rot) deutlich über den TRAK-Werten der Patientinnen und Patienten in Remission (blau) liegen. Man könnte anhand der Grafik vermuten, dass Patienten und Patientinnen, welche nach 7 Monaten TRAK-Werte über 85 U/L aufweisen, nicht mehr in Remission kommen.

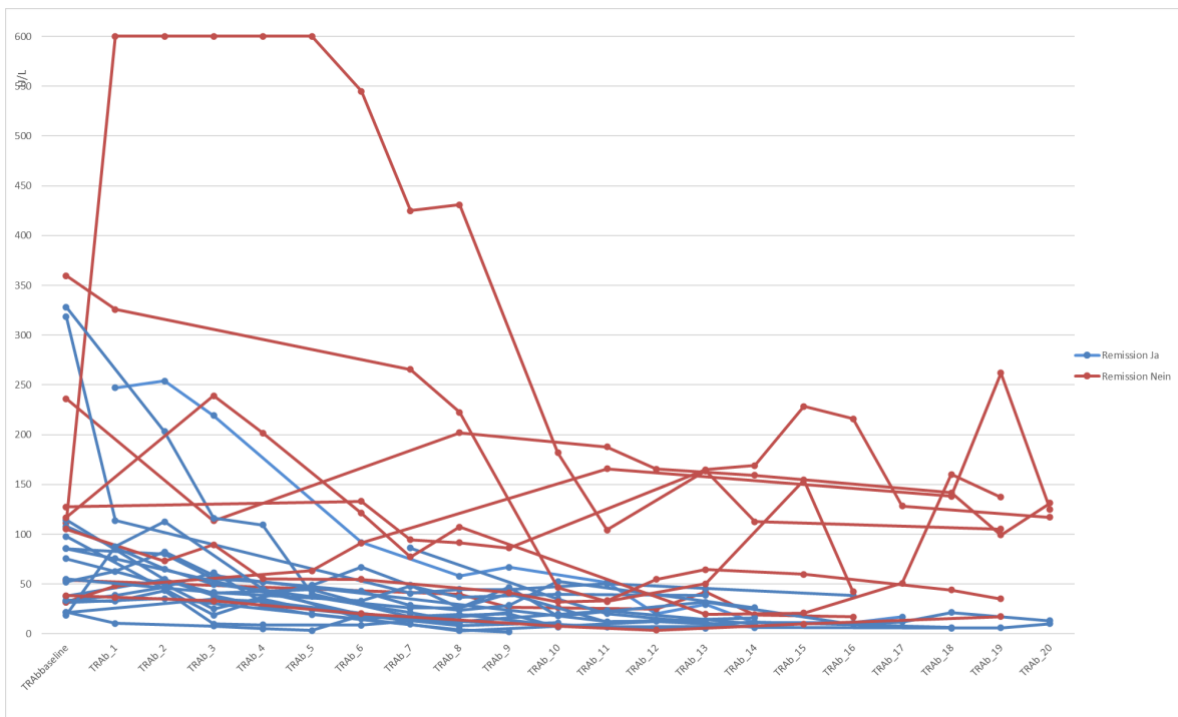


Abbildung 3: TRAK-Werte aller Patientinnen und Patienten mit Unterscheidung zwischen Remission Ja/Nein

Um die Interpretation der Werte zu vereinfachen, wurden die Mediane der TRAK für die Gruppen Remission Ja und Remission Nein grafisch dargestellt (Abbildung 4). Es wurde eine horizontale Linie bei 15 U/L gezogen, da Werte unter 15 U/L als nicht pathologisch angesehen werden. Wie grafisch ersichtlich, befinden sich die TRAK-Werte der Gruppe Remission Nein deutlich über jenen der Gruppe Remission Ja. In der Gruppe Remission Ja gab es 14 Monate nach Therapiebeginn keine Werte, daher konnte kein Median eingezeichnet werden. 13 Monate nach Therapiebeginn befinden sich die TRAK-Werte der Gruppe Remission Ja im nicht pathologischen Bereich.

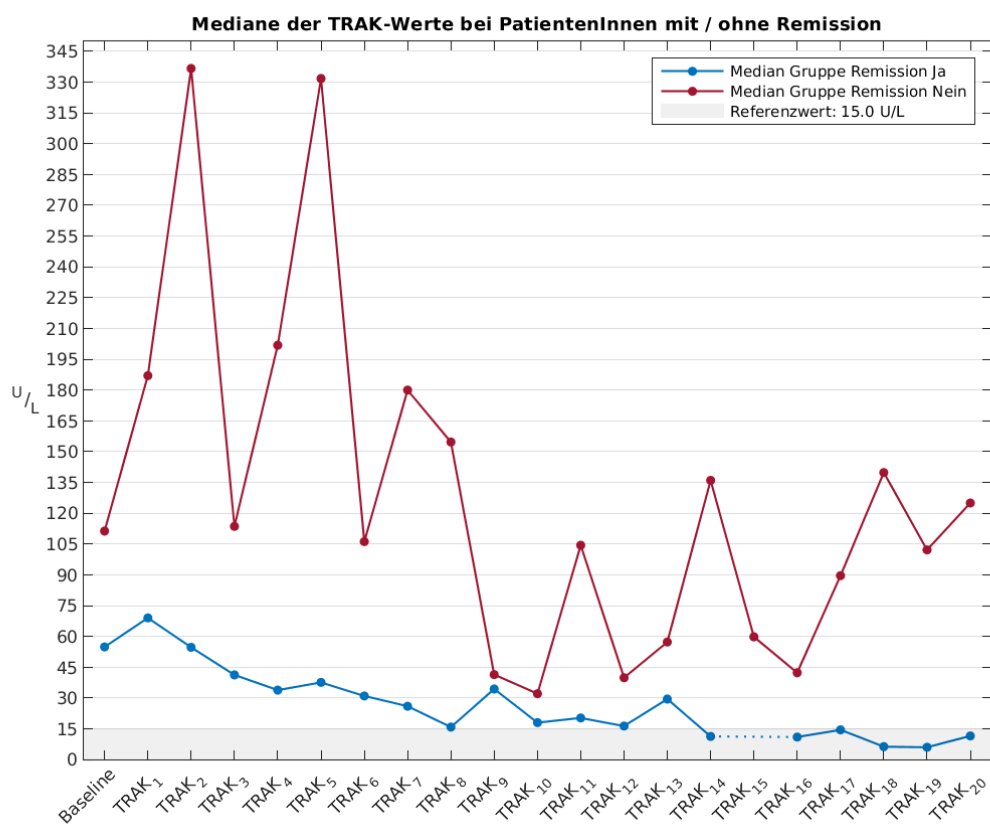


Abbildung 4: TRAK Mediane Remission Ja/Nein

### 3.2.2 TSH

Die Werte nach 7 Monaten zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Remission Ja und Remission Nein. Die Mediane für Remission Ja zeigen im zeitlichen Verlauf eine Tendenz zum Anstieg. Ab dem 6. Monat liegt TSH erstmals im Normbereich, die Mediane für Remission Nein bleiben erniedrigt. Die genauen Berechnungen sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: TSH - MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median

TSH-Werte ( $\mu\text{U/mL}$ )	Anzahl Remission		Mittelwert/ Median Remission		MWU/T- Test p-Wert
	Nein	Ja	Nein	Ja	
<b>TSH_Baseline</b>	9	12	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,01)	0,188
<b>1, Monat</b>	7	12	0,00 (0,00-0,01)	0,00 (0,00-0,00)	0,311
<b>3. Monat</b>	7	17	0,02 (0,00-4,64)	0,10 (0,01-3,30)	0,418
<b>6. Monat</b>	8	14	0,17 (0,01-2,53)	0,75 (0,07-1,40)	0,330
<b>7. Monat</b>	7	16	0,23 (0,01-0,43)	1,15 (0,57-1,82)	0,004
<b>12. Monat</b>	8	9	0,07 (0,01-1,47)	1,03 (0,89-1,68)	0,200

In der nachstehenden Grafik (Abbildung 5) wurden die Mediane für die Gruppen Remission Ja und Nein aufgetragen. Grau eingezeichnet ist der Referenzwert für die TSH-Werte. Anhand der Grafik sieht man, dass die TSH-Werte in der Gruppe Remission Nein supprimiert bleiben, während die Werte der Gruppe Remission Ja ansteigen. Einen Ausreißer stellt der Median der Gruppe Remission Nein im 5. Monat dar.

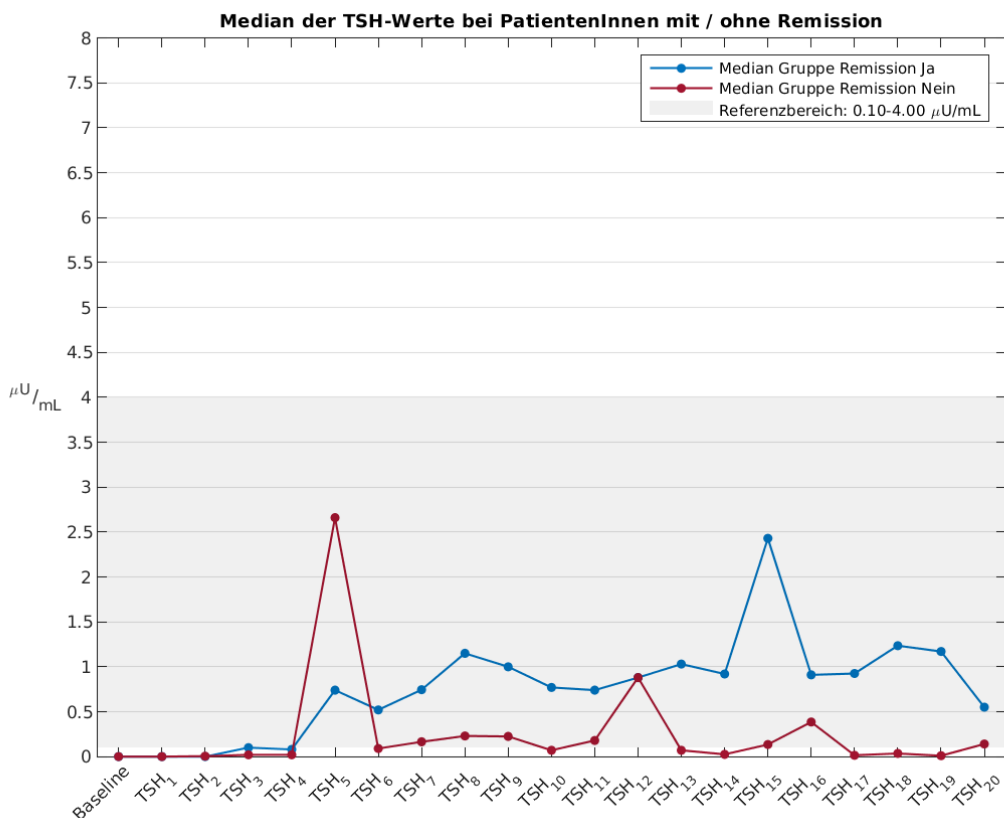


Abbildung 5: TSH-Median Remission Ja/Nein

### 3.2.3 fT3

Für die fT3-Werte nach dem 3. und 7. Monat Therapie konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Remission Ja und Remission Nein festgestellt werden. Es lässt sich im zeitlichen Verlauf kein deutlicher Unterschied zwischen den Mittelwerten und Medianen der Gruppen Remission Ja und Remission Nein erkennen. Die genauen Berechnungen sind der untenstehenden Tabelle (Tabelle 4) zu entnehmen.

*Tabelle 4: fT3 - MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median*

fT3-Werte (pmol/L)	Anzahl Remission		Mittelwert/ Median		MWU / T-Test p-Wert
	Nein	Ja	Remission Nein	Remission Ja	
<b>fT3_Baseline</b>	9	19	14,40 (11,70- 27,20)	20,20 (11,60- 29,90)	0,735
<b>1. Monat</b>	7	14	10,25 (± 3,62)	11,85 (± 3,33)	0,332
<b>3. Monat</b>	7	17	8,10 (5,20-9,60)	4,80 (4,00-4,90)	0,024
<b>6. Monat</b>	8	14	5,60 (4,65-6,85)	4,80 (4,50-5,00)	0,127
<b>7. Monat</b>	7	16	5,91 (± 1,21)	4,67 (± 0,54)	0,002
<b>12. Monat</b>	8	9	5,90 (5,30-7,53)	5,20 (4,90-5,30)	0,046

In der nachfolgenden Grafik (Abbildung 6) wurden die Mediane der fT3-Werte berechnet und für Remission Ja und Remission Nein getrennt aufgezeichnet. Grau eingezeichnet ist der Referenzbereich für das fT3. Man sieht den raschen Abfall der Werte nach Therapiebeginn, wodurch das gute Ansprechen auf Thiamazol gezeigt werden kann. Die fT3-Werte aller Patientinnen und Patienten verbleiben nach 3 Monaten im Referenzbereich. Die Werte der Gruppe Remission Nein liegen jedoch höher als jene der Patientinnen und Patienten in Remission. Interessant ist, dass die Werte für die Gruppe Remission Ja zu Beginn höher sind als jene der Gruppe Remission Nein.

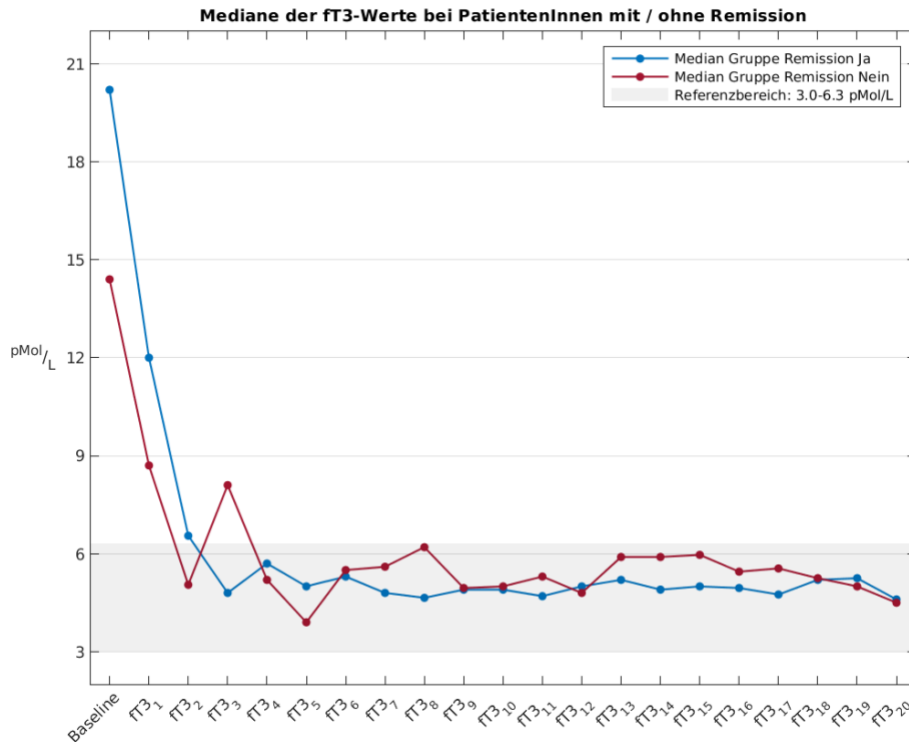


Abbildung 6: fT3 Median für Remission Ja/Nein

### 3.2.4 fT4

Nach drei Monaten konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Anhand der Mittelwerte und Mediane lässt sich ein geringgradiger Unterschied zwischen Remission Ja und Remission Nein in Tabelle 5 erkennen.

Tabelle 5: fT4 - MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median

fT4-Werte (pmol/L)	Anzahl Remission		Mittelwert/ Median		MWU / T-Test p-Wert
	Nein	Ja	Remission Nein	Remission Ja	
<b>fT4_Baseline</b>	9	19	54,06 (±22,98)	51,38 (± 21,97)	0,767
<b>1. Monat</b>	7	13	30,11 (±9,27)	29,32 (±4,39)	0,837
<b>3. Monat</b>	7	17	20,60 (±9,98)	12,00 (±5,42)	0,012
<b>6. Monat</b>	8	14	17,16 (±3,81)	14,74 (±3,05)	0,117
<b>7. Monat</b>	7	16	17,30 (12,40-19,10)	13,90 (12,50-15,35)	0,249
<b>12. Monat</b>	8	9	18,80 (±4,57)	16,01 (±2,40)	0,152

Die nachfolgende Grafik (Abbildung 7) beschreibt den Zusammenhang zwischen den Medianen für die Gruppe Remission Ja und Nein. Der Referenzbereich für fT4 wurde grau hinterlegt. Ähnlich wie bei der Grafik für fT3 zeigt sich ein rasches

Ansprechen auf Thiamazol. Die Mediane für fT4 konnten anhand der Therapie anschließend immer im Referenzbereich gehalten werden.

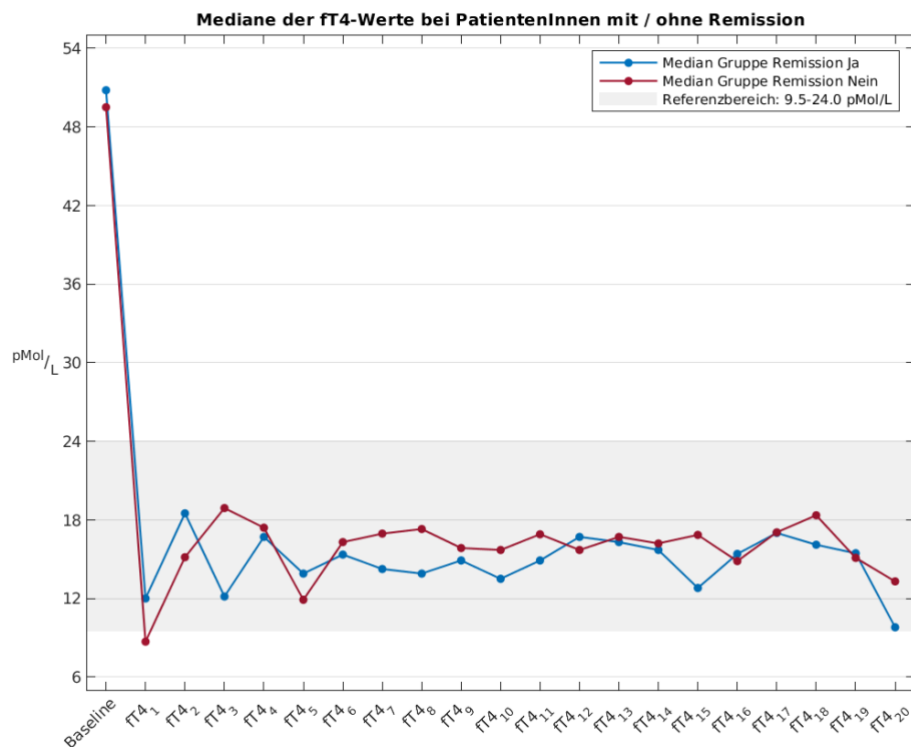


Abbildung 7: fT4 Median für Remission Ja/Nein

### 3.2.5 Thiamazol

Die Thiamazoldosis unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen Remission Ja und Remission Nein ab dem 3. Monat. Man sieht, dass die Dosierung im ersten Monat für die Gruppe Remission Nein bereits höher ist als jene für die Gruppe Remission Ja. Anschließend bleiben die Mittelwerte und Mediane in der Gruppe Remission Ja. Anschließend bleiben die Mittelwerte und Mediane in der Gruppe Remission Nein immer höher als jene in der Gruppe Remission Ja, wie in Tabelle 6 ersichtlich.

Tabelle 6: Thiamazoldosis - MWU-/T-Test mit Mittelwert/Median

Thiamazol-Werte (mg/d)	Mittelwert/ Median		MWU / T-Test p-Wert
	Remission Nein	Remission Ja	
Thia_dose_Base line	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	1,000
Thia_dose_1	26,43 (20,00-32,86)	20 (15,00-36,79)	0,468
Thia_dose_2	18,31 (±9,91)	14,38 (±5,52)	0,187
Thia_dose_3	10,36 (7,50-20,00)	7,14 (5,00-11,07)	0,076
Thia_dose_4	10,89 (7,50-15,36)	5,00 (2,86-8,75)	0,005
Thia_dose_5	10,86 (±4,24)	5,06 (±3,71)	0,001
Thia_dose_6	8,04 (5,71-10,00)	3,19 (2,32-5,00)	<0,001
Thia_dose_7	7,59 (7,50-10,00)	2,80 (1,58-3,75)	<0,001
Thia_dose_8	7,50 (5,00-10,00)	1,52 (0,31-4,82)	<0,001
Thia_dose_9	7,50 (5,00-10,00)	1,40 (0,00-2,50)	<0,001
Thia_dose_10	5,18 (5,00-10,00)	0,31 (0,00-2,42)	<0,001
Thia_dose_11	5,00 (4,65-8,13)	0,00 (0,00-1,40)	<0,001
Thia_dose_12	5,00 (4,20-7,50)	0,00 (0,00-1,37)	<0,001
Thia_dose_13	5,51 (2,50-7,50)	0,00 (0,00-1,43)	0,002
Thia_dose_14	6,40 (2,86-8,75)	0,00 (0,00-1,43)	<0,001
Thia_dose_15	5,00 (4,23-8,75)	0,00 (0,00-1,43)	<0,001
Thia_dose_16	10,00 (4,11-10,00)	0,00 (0,00-0,33)	<0,001
Thia_dose_17	10,00 (4,11-10,63)	0,00 (0,00-0,00)	<0,001
Thia_dose_18	10,00 (2,50-10,00)	0,00 (0,00-0,00)	<0,001
Thia_dose_19	10,00 (4,87-10,00)	0,00 (0,00-0,00)	<0,001
Thia_dose_20	7,14 (5,00-10,00)	0,00 (0,00-0,00)	<0,001

In der nachfolgenden Grafik (Abbildung 8) wurden die Mediane für die tägliche Thiamazoleinnahme in mg für die Gruppen Remission Ja und Nein grafisch dargestellt. Anhand der Grafik erkennt man, dass bereits im ersten Monat ein Unterschied in der Höhe der Dosierungen besteht. Die Gruppe Remission Nein bekam um 6,43 mg pro Tag mehr Thiamazol in diesem Zeitraum. In den darauffolgenden Wochen blieb die Dosierung für die Gruppe Remission Nein deutlich höher als die für die Gruppe Remission Ja. Nach 18 Monaten lag der Median für Remission Nein bei 7,14 mg/d, für die Gruppe Remission Ja betrug er 0.

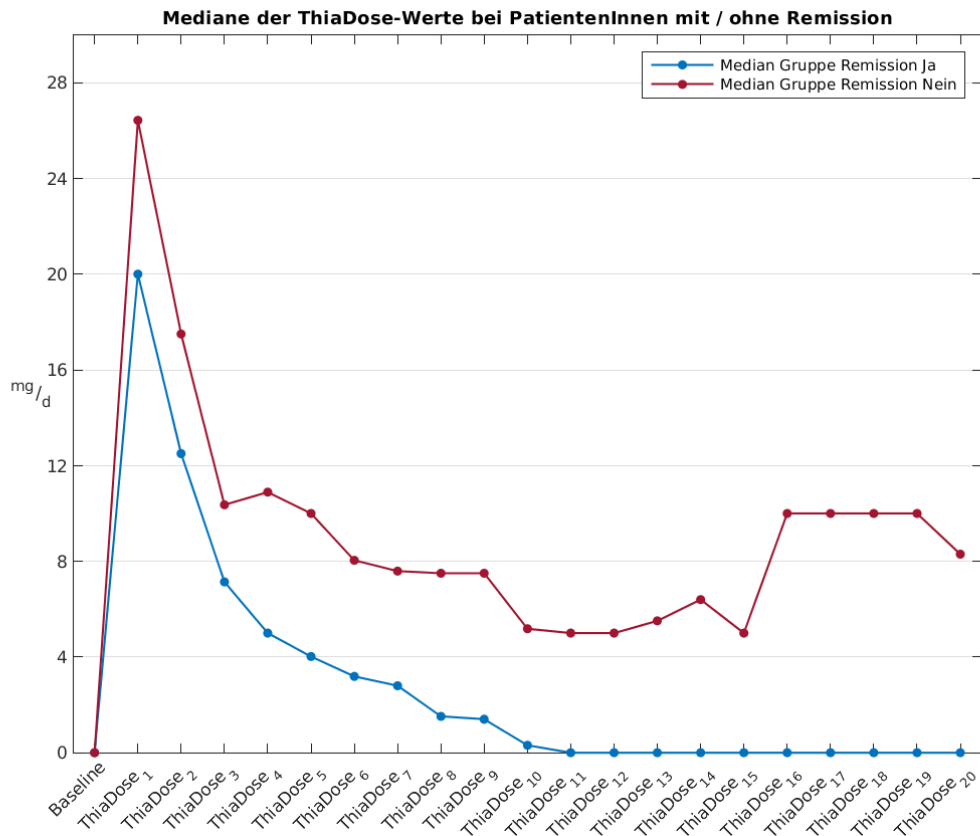


Abbildung 8: Thiamazoldosierung Median für Remission Ja/Nein

## 4 Diskussion

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass jene Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow, die keine Remission unter thyreostatischer Therapie erzielen von Beginn an höhere TRAK-Werte aufweisen. Ein signifikanter Unterschied konnte für den TRAK-Wert nach 7 Monaten Therapie gezeigt werden. Prädiktiv für das Erreichen einer Remission zeigten sich die TRAK-Werte nach 3, 6 und 7 Monaten. Grafisch konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen, welche nach 7 Monaten Therapie TRAK-Werte über 85 U/L aufweisen, nicht in Remission kommen. Weiters konnte gezeigt werden, dass sich die TSH-Werte nach 7 Monaten statistisch signifikant zwischen den Patientinnen und Patienten in Remission und jenen, welche nicht in Remission kamen, unterscheiden. Für ft3 konnten signifikante Unterschiede nach 3, 7 und 12 Monaten gezeigt werden. Die ft4 Werte zeigten nach 3 Monaten einen signifikanten Unterschied.

19 Patientinnen und Patienten (67,8%) kamen in eine Remission, wovon jedoch fünf zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv aufwiesen. 9 Patientinnen und Patienten konnten anhand der Therapie mit Thiamazol keine Remission erreichen. In der Studie von Laurberg erreichten 70-80% der Patientinnen und Patienten unter thyreostatischer Therapie nach 18 Monaten eine Remission [26]. Dieser höhere Prozentsatz könnte dadurch zustande kommen, dass in der Studie eine tägliche Thiamazoldosis von 40 mg für 18 Monate verabreicht wurde. Diese Dosierung ist deutlich höher als jene, welche bei unserem Kollektiv angewandt wurde. Um eine Hypothyreose zu vermeiden wurde den Patientinnen und Patienten entsprechend eines Block-and-replace Ansatzes drei bis fünf Wochen nach Therapiebeginn täglich L-T4 verabreicht [26]. In einer weiteren Studie wurde anhand des gleichen Studiendesigns ein Rezidivrisiko bei der thyreostatischen Therapie nach 48 Monaten Follow-up von 34-42% (abhängig vom Alter) berechnet. Gleichzeitig wurde eine Gruppe einer subtotalen Thyreoidektomie unterzogen. In der Gruppe, welche operiert wurden, erlitten 6% ein Rezidiv nach 12-84 Monaten. Eine dritte Gruppe wurde mittels einer Radiojodtherapie therapiert. Hier betrug das Risiko eines Rezidivs 21% nach 48 Monaten [25]. Anhand dieser Daten wird klar, dass die Therapie des Morbus Basedow nach wie vor nicht optimal ist und eines individuellen Vorgehens bedarf.

Bereits zu Behandlungsbeginn zeigen sich deutlich niedrigere TRAK-Werte bei jenen Patienten und Patientinnen, welche in Remission kamen (54,90 U/L (33,00-97,71 U/L) zu jenen welche nicht in Remission kamen (111,30 U/L (53,90-127,50 U/L). In einer Studie, welche von Takasu durchgeführt wurde, konnte kein Unterschied in der Höhe der anfänglichen TRAK-Werte in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, welche in Remission kamen zu jenen, welche nicht in Remission kamen festgestellt werden [10].

In den Monaten 3, 6, und 7 nach Behandlungsbeginn konnte anhand der TRAK-Werte signifikant vorhergesagt werden, ob eine Remission erreicht werden wird oder nicht. Hierbei konnte vor allem das Erreichen einer Remission zu einem hohen Prozentsatz (zwischen 85,7% - 100%) richtig vorhergesagt werden. Das Nicht-Erreichen eine Remission konnte nur zu einem geringeren Prozentsatz (40% - 83,3%) richtig vorhergesagt werden. Dies könnte jedoch der niedrigen Probandenzahl geschuldet sein. Nach 3 Monaten konnte nur zu 40% das Nicht-

Erreichen einer Remission richtig vorhergesagt werden - der Prozentsatz stieg mit den Monaten jedoch an und wies bereits nach 6 Monaten 75% auf. Anhand dieser Ergebnisse bietet sich eine Reevaluierung der Therapiestrategie nach einem halben Jahr Therapie an.

Takasu untersuchte in seiner Studie ebenfalls den Zusammenhang zwischen der Höhe der TRAK-Werte und dem Erreichen einer Remission. Es zeigte sich, dass ein gleichmäßiger Abfall der TRAK in der Anfangsphase der thyreostatischen Therapie ein verlässlicher Prädiktor für das Erreichen einer Remission ist [10]. Schott kam in seiner Studie, welche das Risiko eines Rezidivs im Zusammenhang mit der Höhe der TRAK untersuchte, zu ähnlichen Ergebnissen: die TRAK-Werte der Gruppe, welche in Remission kamen, waren signifikant niedriger als jene TRAK-Werte der Rezidiv-Gruppe. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug bei dieser Studie 21,7 Monate [12].

Stöhr untersuchte den Zusammenhang zwischen der Schwere des Verlaufs und der Höhe der TRAK. Dabei zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen, welche einen Wert über 11,6 IU/L nach 5-8 Monaten aufwiesen, ein 4,5 mal höheres Risiko haben einen schweren Verlauf des Morbus Basedow zu entwickeln [11]. Da jedoch die unterschiedlichen Assays zur Messung der TRAK unterschiedliche Einheiten und Skalierungen verwenden, ist es schwierig diese absoluten Zahlen zu vergleichen.

Schott definierte einen Cut-Off Wert zur Vorhersage, ob eine Remission erreicht werden kann oder es zu einem Rezidiv kommt. Patienten und Patientinnen, welche nach 5 bis 6 Monaten TRAK-Werte höher 10 IU/L aufwiesen, kamen zu 96,4% nicht in Remission [12]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten wir in dieser Studie – Abbildung 3 legt die Vermutung nahe, dass Patienten und Patientinnen, welche nach 7 Monaten TRAK-Werte über 85 U/L aufwiesen (grafisch bestimmt), nicht in Remission kommen. Daher scheint es sinnvoll bei persistierend erhöhten TRAK-Werten frühzeitig an eine endgültige Therapie zu denken.

Der Morbus Basedow ist eine Erkrankung, die hauptsächlich Frauen betrifft. Dies lässt sich auf die Modulation der Autoimmunreaktion durch Östrogen zurückführen [1]. In dieser Studie wurden 23 Frauen und 5 Männer eingeschlossen. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Erreichen einer Remission zwischen

den zwei Geschlechtern, dies könnte jedoch der niedrigen Fallzahl geschuldet sein. In einer Studie von Allahabdia kam man zu anderen Ergebnissen. Diese zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und dem Nicht-Erreichen einer Remission [28].

Die Patienten und Patientinnen, welche in Remission kamen, waren durchschnittlich jünger (42 Jahre  $\pm$  14,21) als jene, welche nicht in Remission kamen (54,13 Jahre  $\pm$  22,5). Hier zeigte sich jedoch ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in unserer Studie. Allahabdia untersuchte ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Erreichen einer Remission. Hier zeigte sich, dass jüngere Patientinnen und Patienten (jünger als 40 Jahre) seltener in Remission kamen als ältere Patienten und Patientinnen. Die Abweichung unsere Ergebnisse von der Arbeit von Allahabdia könnten darauf zurückzuführen sein, dass in unsere Studie ein durchschnittlich älteres Patientenkollektiv eingeschlossen wurde als in Allahabdias Studie. Im Durchschnitt waren die Patientinnen und Patienten in unsere Studie 10 Jahre älter [28].

Nikotinabusus gilt als ein Risikofaktor für die Entstehung eines Morbus Basedow [1, 5, 15]. In dieser Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Erreichen einer Remission und dem Rauchverhalten der Patienten und Patientinnen. Es kamen 6 (66,6%) der Raucher\*innen und 9 (64,3%) der Nicht-Raucher\*innen in Remission. Eine Studie von Kimball zeigte, dass Rauchen einen geringfügig signifikanten schädlichen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit einer Remission unter thyreostatischer Therapie hatte. Es zeigte sich jedoch, dass die Wirkung des Rauchens bei Männern hochsignifikant war und die negative Wirkung auf die Remission daher auf Männer beschränkt ist [29]. Das Abweichen unserer Ergebnisse von der oben genannten Studie könnte auf die geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten zurückzuführen sein.

Patienten und Patientinnen, welche an Morbus Basedow erkranken weisen häufig ein vergrößertes Schilddrüsenvolumen auf. Das Patientenkollektiv dieser Studie präsentierte sich ebenfalls mit einem erhöhten Schilddrüsenvolumen. Das Volumen hatte jedoch keinen Einfluss auf das Erreichen einer Remission. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass ein vergrößertes Schilddrüsenvolumen mit einem höheren Risiko eines Rezidivs einhergeht [30]. Dieser Zusammenhang

konnte in dieser Arbeit aufgrund der mangelnden Nachbeobachtungszeit nicht bestätigt werden.

Bei einer Schilddrüsenüberfunktion, wie es der Morbus Basedow ist, sind die Werte für fT3 und fT4 erhöht, die TSH-Werte im Gegenzug durch die Suppression der TSH Ausschüttung vermindert bzw. nicht nachweisbar. Laut Weetman korreliert jedoch die Höhe der TRAK nicht direkt mit der Höhe der Schilddrüsenhormon-Werte. Das lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass beim Morbus Basedow nicht nur die TRAK erhöht sein können, sondern auch andere immunologische Faktoren, wie zum Beispiel die Tg-AK, die TPO-Antikörper sowie die Erhöhung der Natrium-Jodid-Kotransporter im Schilddrüsengewebe [1]. Ähnliches lässt sich im Patientenkollektiv dieser Studie beobachten: Das Labor bei Erstaufnahme zeigte in der Gruppe, welche in Remission kamen, interessanterweise einen höheren Median der fT3-Werte, obwohl diese deutlich niedrigere TRAK-Werte aufwiesen. Die fT4-Werte waren zu Beginn der Therapie in etwa gleich.

Die TSH-Werte jener Patienten und Patientinnen, welche in Remission kamen, fingen an, ab dem 3. Monat zu steigen und zeigten nach dem 7. Monat einen statistisch signifikanten Unterschied zu jenen Patienten und Patientinnen, welche nicht in Remission kamen. Die Werte der Patientinnen und Patienten in Remission waren dabei deutlich höher. Schott kam zu ähnlichen Ergebnissen bei seiner Studie, konnte jedoch keinen signifikanten Unterschied zeigen [12]

In den Monaten 3, 7 und 12 nach Therapiebeginn zeigten die Gruppen Remission Ja und Remission Nein signifikante Unterschiede in den fT3-Werten. Jene Patienten und Patientinnen, welche nicht in Remission kamen, zeigten bereits nach 3 Monaten einen im Median beinahe doppelt so hohen fT3 Wert wie jene, welche in Remission kamen. Hier zeigt sich deutlich das rasche Ansprechen auf die Therapie mit Thiamazol in der Gruppe der Patientinnen und Patienten in Remission. Nach 3 Monaten wird dieser Unterschied jedoch nicht mehr so deutlich, die fT3 Werte jener Patienten und Patientinnen, welche nicht in Remission kommen, sinken ebenfalls ab, bleiben jedoch höher als jene der Gruppe in Remission.

Für die fT4-Werte konnte nur 3 Monate nach Therapiebeginn ein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Die durchschnittliche Thiamazol-Anfangsdosis betrug in der Gruppe, welche nicht in Remission kam 26,43 mg (20,00 mg - 32,86 mg). In der Gruppe, welche in Remission kam, betrug der Median 20 mg (15,00 mg - 36,79 mg). Empfohlen wird eine anfängliche Dosierung von 10-30 mg, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung [22]. Die höhere Anfangsdosis der Gruppe, welche nicht in Remission kam, lässt darauf schließen, dass die Patientinnen und Patienten bereits mit schwerwiegenderen Symptomen zur Erstvorstellung erschienen.

Limitationen dieser Arbeit sind einerseits die niedrige Fallzahl sowie die retrospektive Datenerhebung. Die hier präsentierten Ergebnisse müssen in prospektiven Studien mit größerer Fallzahl überprüft werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Messung der TRAK-Werte bereits nach 3, 6 und 7 Monaten nach Therapiebeginn eine Abschätzung des Krankheitsverlaufs ermöglichen könnte. Mittels der TRAK-Werte könnten so frühzeitig Patientinnen und Patienten mit einem kompliziertem Verlauf identifiziert und die Therapiestrategie neu evaluiert werden.

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] A.P. Weetman, "Graves' Disease," *N.Engl.J.Med.*, vol. 343, no. 17, pp. 1236-1248.
- [2] I. Subekti and L.A. Pramono, "Current Diagnosis and Management of Graves' Disease," *Acta Med.Indones.*, vol. 50, no. 2, Apr, pp. 177-182.
- [3] D.S. Ross, H.B. Burch, D.S. Cooper, M.C. Greenlee, P. Laurberg, A.L. Maia, S.A. Rivkees, M. Samuels, J.A. Sosa, M.N. Stan and M.A. Walter, "2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis," *Thyroid*, vol. 26, no. 10, pp. 1343-1421.
- [4] B. Biondi, L. Bartalena, D.S. Cooper, L. Hegedüs, P. Laurberg and G.J. Kahaly, "The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism," *European thyroid journal*, vol. 4, no. 3, Sep, pp. 149-163.
- [5] T.J. Smith and L. Hegedüs, "Graves' Disease," *N.Engl.J.Med.*, vol. 375, no. 16, pp. 1552-1565.
- [6] G.A. Brent, "Graves' Disease," *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 24, Jun 12, pp. 2594-2605.
- [7] T. Hanafusa, L. Chiovato, D. Doniach, R. Pujol-Borrell, R.C.G. Russell and G.F. Bottazzo, "Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' Disease: Relevance for autoimmunity," *The Lancet*, vol. 322, no. 8359, pp. 1111-1115.
- [8] A.P. Weetman, M.E. Yateman, P.A. Ealey, C.M. Black, C.B. Reimer, J. Williams R C, B. Shine and N.J. Marshall, "Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses," *The Journal of clinical investigation*, vol. 86, no. 3, Sep 01, pp. 723-727.
- [9] S.A. Morshed, R. Latif and T.F. Davies, "Characterization of Thyrotropin Receptor Antibody-Induced Signaling Cascades," *Endocrinology (Philadelphia)*, vol. 150, no. 1, Jan 01, pp. 519-529.
- [10] N. Takasu, K. Yamashiro, I. Komiya, Y. Ochi, Y. Sato and A. Nagata, "Remission of Graves' Hyperthyroidism Predicted by Smooth Decreases of Thyroid-Stimulating Antibody and Thyrotropin-Binding Inhibitor Immunoglobulin During Antithyroid Drug Treatment," *Thyroid (New York, N.Y.)*, vol. 10, no. 10, Oct 01, pp. 891-896.
- [11] M. Stöhr, M. Oeverhaus, S.D. Lytton, M. Horstmann, D. Zwanziger, L. Möller, A. Stark, D. Führer-Sakel, N. Bechrakis, U. Berchner-Pfannschmidt, J.P. Banga, S. Philipp and A. Eckstein, "Predicting the Course of Graves' Orbitopathy Using Serially Measured TSH-Receptor Autoantibodies by Automated Binding

Immunoassays and the Functional Bioassay," *Hormone and metabolic research*, vol. 53, no. 7, Jul, pp. 435-443.

[12] M. Schott, N.G. Morgenthaler, R. Fritzen, J. Feldkamp, H.S. Willenberg, W.A. Scherbaum and J. Seissler, "Levels of Autoantibodies against Human TSH Receptor Predict Relapse of Hyperthyroidism in Graves' Disease," *Hormone and metabolic research*, vol. 36, no. 2, Feb 01, pp. 92-96.

[13] J.M. Heward, A. Allahabadi, S.C.L. Gough, J. Daykin, J. Carr-Smith, A. Daly, M. Armitage, P.M. Dodson, M.C. Sheppard, A.H. Barnett and J.A. Franklyn, "Linkage Disequilibrium between the Human Leukocyte Antigen Class II Region of the Major Histocompatibility Complex and Graves' Disease: Replication Using a Population Case Control and Family-Based Study," *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 83, no. 10, Oct 01, pp. 3394-3397.

[14] D.-. Chen, L.T. Pastucha, E.D. Albert, I. Seibert, A. Volgger, Z. Yao, C.-. Pein, H.L. Tillmann, M.P. Manns and W. Stangel, "A novel DRB10801 haplotype carrying DRB30202 found in a german pedigree," *European journal of immunogenetics*, vol. 24, no. 6, Dec, pp. 435-437.

[15] K. Boelaert, B. Torlinska, R.L. Holder and 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, no. 6, June 1, pp. 2715-2726.

[16] I. Klein and S. Danzi, "Thyroid Disease and the Heart," *Circulation*, vol. 116, no. 15, Oct 09, pp. 1725-1735.

[17] G. Nakazawa, K. Tanabe and K. Hara, "Reply to Letter Regarding Article, Sirolimus-Eluting Stents Suppress Neointimal Formation Irrespective of Metallic Allergy," *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, vol. 72, no. 10, pp. 1725-1735.

[18] V. Theiler-Schwetz, C. Trummer and S. Pilz, "Hyperthyreose – Fokus Immunthyreopathie Basedow," *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, vol. 13, no. 3, pp. 96-105.

[19] T. Rago, V. Cantisani, F. Ianni, L. Chiovato, R. Garberoglio, C. Durante, A. Frasoldati, S. Spiezia, R. Farina, G. Vallone, A. Pontecorvi and P. Vitti, "Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid Association (AIT), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology (SIUMB) and Ultrasound Chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM)," *J Endocrinol Invest*, vol. 41, no. 12, Dec 01, pp. 1435-1443.

[20] F. Menconi, C. Marcocci and M. Marinò, "Diagnosis and classification of Graves' disease," *Autoimmunity Reviews*, vol. 13, no. 4, pp. 398-402.

[21] T.K. Kim and E.J. Lee, "The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis," *Ultrasonography*, vol. 34, no. 4, Oct 01, pp. 292-296.

- [22] G. Kahaly, L. Bartalena, L. Hegedüs, L. Leenhardt, K. Poppe and S. Pearce, "2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism," *European thyroid journal*, vol. 7, no. 4, Aug 01, pp. 167-186.
- [23] M. Abraham-Nordling, O. Törring, B. Hamberger, G. Lundell, L. Tallstedt, J. Calissendorff and G. Wallin, "Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery," *Thyroid*, vol. 15, no. 11, Nov, pp. 1279-1286.
- [24] E. Piantanida, A. Lai, L. Sassi, D. Gallo, E. Spreafico, M.L. Tanda and L. Bartalena, "Outcome Prediction of Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs," *Horm Metab Res*, vol. 47, no. 10, pp. 767.
- [25] Ove Törring, Leif Tallstedt, Göran Wallin, Göran Lundell, Jan-Gustaf Ljunggren, Adam Taube, Maria Sääf, Bertil Hamberger and the thyroid study group, "Graves' Hyperthyroidism: Treatment with Antithyroid Drugs, Surgery, or Radioiodine-A Prospective, Randomized Study ", pp. 2986–2993.
- [26] P. Laurberg, G. Wallin, L. Tallstedt, M. Abraham-Nordling, G. Lundell and 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, no. 1, Jan, pp. 69-75.
- [27] V. Sundaresh, J.P. Brito, Z. Wang, L.J. Prokop, M.N. Stan, M.H. Murad and R.S. Bahn, "Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis," *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 98, no. 9, Sep, pp. 3671-3677.
- [28] A. Allahabadi, J. Daykin, R.L. Holder, M.C. Sheppard, S.C.L. Gough and J.A. Franklyn, "Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism," *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 85, no. 3, Mar 01, pp. 1038-1042.
- [29] L.E. Kimball, E. Kulinskaya, B. Brown, C. Johnston and N.R. Farid, "Does smoking increase relapse rates in Graves' disease?" *J.Endocrinol.Invest.*, vol. 25, no. 2, pp. 152-157.
- [30] T. Struja, H. Fehlberg, A. Kutz, L. Guebelin, C. Degen, B. Mueller and P. Schuetz, "Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis," *European Journal of Endocrinology*, vol. 176, no. 1, pp. 87.