

Aus der Abteilung Nuklearmedizin
(Prof. Dr. med. J. Meller)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Präradiotherapeutische Dosimetrie mittels einer einzigen Uptake-Messung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Ulrike Appold

aus

Schweinfurt

Göttingen 2012

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. H. Luig

II. Berichterstatter:

PD Dr. med. H. Wolff

III. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 2014

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Benigne Schilddrüsenerkrankungen	1
1.1.1.	Funktionell relevante Autonomie	1
1.1.2.	Immunogene Hyperthyreose	2
1.2.	Prinzip und Geschichte der Radioiodtherapie	3
1.3.	Indikation zur Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen	4
1.4.	Gesetzliche Bestimmungen	4
1.5.	Dosimetrie nach Marinelli	6
1.6.	Zielsetzung	7
2.	Material und Methoden	8
2.1.	Patientenkohorte	8
2.2.	Definition des Therapieerfolges	9
2.3.	Schilddrüsenultraschall	9
2.3.1.	Apparative Voraussetzung	10
2.3.2.	Durchführung der Untersuchung und Befunddokumentation	11
2.4.	Radioiod-Uptake	12
2.4.1.	Definition des Radioiod-Uptakes	12
2.4.2.	Messtechnik zur Messung des Radioiod-Uptakes	13
2.4.3.	Durchführung der Uptake-Bestimmung	13
2.5.	Schilddrüsenzintigraphie	14
2.5.1.	^{99m} Tc	14
2.5.2.	Szintigraphische Messtechnik	15
2.5.3.	Durchführung der Schilddrüsenzintigraphie	16
2.6.	Dosiskonzepte der Radioiodtherapie	17
2.7.	Radioiodtest.....	18
2.7.1.	¹³¹ Iod	18
2.7.2.	Vorbereitung des Radioiodtests	18
2.7.3.	Radiopharmakon und Geräte	19
2.7.4.	Durchführung der Dosimetrie	19
2.7.4.1.	Konventionelle Dosimetrie	19

2.7.4.2.	Dosimetrie mittels einer einzigen Uptake-Messung.....	20
2.8.	Strahlenexposition.....	25
2.8.1.	Strahlenbelastung des Patienten.....	25
2.8.2.	Strahlenbelastung des Personals.....	26
2.9.	Erfolgskriterien.....	27
2.10.	Datenauswertung und statistische Methoden.....	27
3.	Ergebnisse.....	28
3.1.	Deskriptive Statistik.....	28
3.1.1.	Ergebnisse der Gesamtkohorte.....	28
3.1.2.	Ergebnisse der RIT bei immunogener Hyperthyreose.....	29
3.1.3.	Ergebnisse der Autonomie-Kohorte.....	31
3.2.	Univariate Analyse der Gesamtkohorte.....	33
3.2.1.	Allgemeine Betrachtung.....	33
3.2.2.	Schilddrüsenvolumina.....	34
3.2.3.	^{99m} Technetium-Per technetataufnahme.....	35
3.2.4.	Freies Triiodthyronin.....	36
3.3.	Univariate Analyse der Patienten mit immunogener Hyperthyreose....	37
3.3.1.	Allgemeine Betrachtung.....	37
3.3.2.	^{99m} Technetium-Per technetataufnahme unter Suppressionsbedingungen.....	38
3.3.3.	Posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen.....	39
3.3.4.	Parameter des Radioiodtests und Erfolg.....	39
3.3.5.	Dosiskonzept und Herddosis.....	41
3.4.	Univariate Analyse der Autonomie-Kohorte.....	43
3.4.1.	Allgemeine Betrachtung.....	43
3.4.2.	^{99m} Technetium-Per technetataufnahme.....	44
3.4.3.	Freies Triiodthyronin.....	45
3.4.4.	Posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen.....	46
3.4.5.	Parameter des Radioiodtests und Erfolg.....	47
3.4.6.	Herddosis und Dosiskonzept.....	48
3.5.	Hypothyreoserate der Autonomie-Kohorte.....	49
3.5.1.	Gesamtschilddrüsenvolumen.....	50
3.5.2.	Berechnete kleinstmögliche Halbwertszeit.....	51

4.	Diskussion.....	52
4.1.	Diskussion der Methode	52
4.1.1.	Dosimetrie-konzepte.....	52
4.1.2.	Fehlergrößen in der Dosimetrie	54
4.1.2.1.	Radioiod-Uptake	54
4.1.2.2.	Effektive Halbwertszeit	54
4.1.2.3.	Thyreostatische Medikation	55
4.1.2.4.	Volumenbestimmung der Schilddrüse	55
4.1.2.5.	Veränderung der Radioiodkinetik.....	57
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	59
4.2.1.	Machbarkeit und Effektivität.....	59
4.2.2.	Datenverzerrung	61
4.2.2.1.	Selection-Bias	62
4.2.2.2.	Spectrum-Bias.....	62
4.2.2.3.	Leadtime-Bias	62
4.2.3.	Einflussfaktoren	63
4.2.3.1.	Einfluss der prätherapeutischen Hyperthyreose (fT_3).....	63
4.2.3.2.	Einfluss des TcTUs auf den Therapieerfolg	64
4.2.3.3.	Einfluss von Alter und Geschlecht	65
4.2.3.4.	Einfluss des prätherapeutischen Schilddrüsenvolumens.....	66
4.2.3.5.	Einfluss der thyreostatischen Therapie auf den Therapieerfolg	67
4.2.3.6.	Einfluss der Herddosis auf den Therapieerfolg	68
4.2.3.7.	Einfluss der TSH-Rezeptorautoantikörperkonzentrationen	69
5.	Zusammenfassung	71
6.	Anhang.....	73
6.1.	Abkürzungsverzeichnis.....	73
6.2.	Abbildungsverzeichnis	76
6.3.	Tabellenverzeichnis.....	77
6.4.	Gleichungsverzeichnis.....	78
7.	Literaturverzeichnis.....	79

1. Einleitung

1.1. Benigne Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen sind in der Bundesrepublik Deutschland sehr häufig. Durch den alimentären Iodmangel leidet etwa ein Drittel der Bundesbürger an knotigen, in der Regel adenomatösen, Veränderungen oder an einer Schilddrüsenvergrößerung (Struma) (Luster und Stinzing 2005).

Autoimmunerkrankungen treten in gehäufelter Anzahl auf. So wird beispielsweise geschätzt, dass etwa 15% der Menschen in der Bundesrepublik eine Autoimmunthyreoiditis aufweisen (Hampel et al. 1995). Die häufigsten Ursachen einer Hyperthyreose in Deutschland sind die immunogene Hyperthyreose (Morbus Basedow) und die funktionelle Schilddrüsenautonomie.

1.1.1. Funktionell relevante Autonomie

Die Prävalenz der Schilddrüsenautonomie ist in Iodmangelgebieten 5-10fach höher als in Gebieten mit ausreichender Iodversorgung. Sie entwickelt sich langsam über mehrere Jahre und Jahrzehnte. Über 2 Millionen Menschen in der Bundesrepublik Deutschland sind von der Krankheit betroffen. Bei geringfügiger Autonomie ist der Regelkreis zwischen Schilddrüse und Hypophyse zunächst nicht gestört. Das TSH liegt im Normbereich. Mit Größenzunahme des autonomen Knotens kommt es im weiteren Verlauf zu einer subklinischen Hyperthyreose mit supprimiertem TSH und peripherer Euthyreose und schließlich zur manifesten Überfunktion der Schilddrüse. Die Szintigraphie ist die sensitivste und spezifischste Methode zur Diagnostik der Autonomien, da morphologische Verfahren in der funktionellen Charakterisierung von Schilddrüsenknoten versagen. Die szintigraphische Diagnose der Autonomie wird heute nicht mehr mit ^{131}I od, sondern mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gestellt. Man unterscheidet rein deskriptiv unifokale Autonomien (ca. 25% der Fälle), sowie multifokale und disseminierte Autonomien (ca. 75% der Fälle). Am Beispiel der unifokalen Autonomie konnte in den letzten Jahren die molekulare Pathogenese solcher gutartigen Tumore aufgeklärt werden. Unifokale Autonomien sind, wie übrigens auch Nebenschilddrüsen- und Hypophysenadenome, zu ca. 80% monoklonalen Ursprungs. Diese monoklonalen Knoten weisen in bis zu 80% der Fälle konstitutiv aktivierende, somatische Mutationen am TSH-Rezeptor auf. Die bei der unifokalen Autonomie erhobenen Befunde können zwar nicht automatisch auf die multifokale

Autonomie übertragen werden, trotzdem gelang es durch fortgeschrittene Techniken an mikrodyssezierten Geweben in einzelnen Strumen mit multifokalen Autonomen, unterschiedliche TSH-Rezeptor-Mutationen in den einzelnen autonomen Arealen nachzuweisen (Krohn et al. 1998).

1.1.2. Immunogene Hyperthyreose

Grave und Basedow beschrieben 1835 bzw. 1842 unabhängig voneinander das Krankheitsbild der immunogenen Hyperthyreose. Es handelt sich dabei um eine Autoimmunerkrankung mit globaler Stimulation des Schilddrüsenparenchyms durch TSH-Rezeptorautoantikörper, sogenannte TRAKs oder TRABs. Ursächlich sind eine genetische Disposition, bestimmte bakterielle und virale Infektionen (Yersinien, Retroviren), die alimentäre Iodversorgung und psychosoziale Faktoren (Strieder et al. 2003). In den letzten Jahren konnte eine Anzahl relevanter molekularer und immunologischer Details näher beschrieben werden. Es kommt zur Expression bestimmter HLA-DR-Moleküle (humane Leukozytenantigene) am Thyreozyten und auch im retroorbitalen Gewebe, die dem Thyreozyten das Charakteristikum einer antigenpräsentierenden Zelle geben (Heufelder et al. 1991). Dies führt zur Einwanderung spezialisierter T-Lymphozyten in die Schilddrüse, die einen Entzündungsprozess in Gang setzen, der wiederum zu einer antigenabhängigen Proliferation von B-Lymphozyten und somit zur Bildung von TSH-Rezeptorautoantikörpern führt. TRAKs haben bei Morbus Basedow einen vorwiegend stimulierenden Charakter. Sie binden an den membranständigen TSH-Rezeptor mit höherer Affinität und längerer Wirksamkeit als das TSH selbst, wodurch es zu einer globalen Stimulation der Schilddrüse kommt (Kohn und Harii 2003). Die Erkrankung hat, wie viele Autoimmunerkrankungen, einen phasenhaften Charakter. Ca. 40% der Patienten gelangen nach einjähriger thyreostatischer Therapie in eine dauerhafte Remission. Dafür verantwortlich gemacht wird unter anderem ein Übergang der Häufigkeit von B-Lymphozyten-Populationen, die stimulierende Antikörper produzieren, hin zu einer zunehmenden Häufigkeit von B-Lymphozyten-Populationen, die blockierende TRAKs produzieren.

1.2. Prinzip und Geschichte der Radioiodtherapie

Iod wird mittels des Natrium-Iodid-Symporters (NIS) in Form von Iodid (I^-) aus der Zirkulation über die basolaterale Membran entgegen dem Konzentrationsgefälle in die Follikelzelle aufgenommen. Bei dem NIS handelt es sich um ein Glykoprotein aus 618 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 65,2 kDa. Der aktive Einwärtstransport von Iodid und zwei Natrium-Kationen erfolgt hierbei gegen ein Konzentrationsgefälle. An der apikalen Membran erfolgt der Weitertransport von Iodid über ein weiteres Glykoprotein Pendrin (780 Aminosäuren, 86 kDa), ein Transporter, der auch in Niere und Innenohr exprimiert wird. Im Follikellumen finden sich große Mengen von Kolloid, wobei das Kolloid größtenteils aus humanem Thyreoglobulin (hTG) besteht. Jedes Thyreoglobulin hat etwa 120-140 Tyrosinreste, die potentiell iodierbar sind. Unter dem Einfluss der thyreoidalen Peroxidase wird Iodid zunächst in Iod umgewandelt und in einem weiteren Schritt an die Tyrosinreste des Thyreoglobulins gebunden. Als nächstes erfolgt eine Kopplungsreaktion der Mono- und Diiodytyrosine zum Triiodthyronin (T_3) und Tetraiodthyronin (T_4) (Gärtner und Reincke 2006). Anschließend werden die Schilddrüsenhormone enzymatisch vom Thyreoglobulin abgespalten und per Pinozytose durch die Schilddrüsenzelle in retrograder Richtung in die Blutbahn transportiert.

Das Prinzip der RIT nutzt diesen selektiven Mechanismus für die interne Bestrahlung des Schilddrüsengewebes mit dem radioaktiven Isotop ^{131}I , das sowohl therapeutisch wirksame Betastrahlung als auch hochenergetische Gammastrahlung, die messtechnisch zur Diagnostik verwendet wird, aussendet. Die therapeutische Wirksamkeit dieses Isotops ergibt sich über die Retention im Follikellumen, wobei sämtliche Radioisotope des Iods an die Schilddrüsenhormonvorstufen des humanen Thyreoglobulins gebunden werden.

Emilio Segrè (1905-1989) gelang es 1936 als Erstem ein Iodisotop, nämlich ^{128}I , im Zyklotron zu erzeugen und 1938 erfolgte dann durch Glenn T. Seaborg (1912-1999) die Herstellung von ^{131}I , das auch heute noch zur RIT verwendet wird. Im Jahre 1941 führten die Amerikaner Saul Hertz (1905-1950) und Joseph Hamilton (1907-1957) unabhängig voneinander die ersten RITs mit ^{131}I bei Patienten mit Autonomien durch. 1943 wurde ^{131}I erstmalig zur Therapie eines metastasierten Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt (Samuel M. Seidlin, 1885-1955). Die erste RIT in Europa erfolgte durch Cuno Winkler (1919-2003) im Jahr 1948 (Winkler 1989).

1.3. Indikation zur Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen

Prinzipiell ist sowohl die funktionelle Autonomie als auch die immunogene Hyperthyreose der RIT gut zugänglich. Beide Krankheitsbilder exprimieren entweder lokal oder global den NIS, der, wie oben beschrieben, entscheidend für die Aufnahme von radioaktivem Iod ins Gewebe ist. Die Indikationen zu einer definitiven Therapie (RIT oder Operation) werden in Deutschland enger gestellt als in anderen Ländern. Im Allgemeinen wird die immunogene Hyperthyreose zunächst thyreostatisch über ein Jahr behandelt, eine definitive Therapie erfolgt nur im Rezidivfall (Dietlein et al. 2007). Eine Autonomie wird erst dann als behandlungspflichtig angesehen, wenn es dauerhaft zu einer subklinischen oder manifesten Hyperthyreose kommt. Noch in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts war ein Mindestalter von 40 Jahren für die RIT vorgeschrieben. Diese ist mittlerweile aufgehoben, so dass auch junge Patienten diese Therapieform in Anspruch nehmen können. Kohortenstudien belegen eindeutig, dass eine RIT benigner Schilddrüsenerkrankungen nicht zu einer gesteigerten, strahleninduzierter Malignomrate führt. Auch genetische Schäden sind bei den verabreichten Aktivitäten nicht beschrieben worden (Franklyn et al. 1999; Sawka et al. 2009).

1.4. Gesetzliche Bestimmungen

In Deutschland ist die Anwendung offener radioaktiver Stoffe, zu denen auch das radioaktive ^{131}I zählt, durch die Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) genau geregelt. Der Länderausschuss für Atomenergie wiederum gibt die Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ vor.

Unter Einhaltung der Strahlenschutzgrundsätze vom Juli 2001, §§4 bis 6 StrlSchV und der Vorschriften §§80 und 81 StrlSchV, ist vor jeder Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen von einem Arzt, mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz, die rechtfertigende Indikation zu stellen. Vor jeder Behandlung mit offenen radioaktiven Stoffen, wie beispielsweise der RIT, muss nach §81 Abs. 3 StrlSchV ein Arzt, mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz, zusammen mit einem Medizinphysikexperten, ein auf den individuellen Patienten bezogenen Bestrahlungsplan schriftlich festgelegt werden. Die vom Arzt vorgesehene Dosis im Zielvolumen ist nach den Erfordernissen der medizinischen Wissenschaft individuell festzulegen. Dabei ist die Dosis in den übrigen Organen und Körperteilen so niedrig

wie möglich zu halten, wie dies unter Berücksichtigung des Behandlungszweckes möglich ist (Kemmer 2002).

Die Durchführung der RIT in Deutschland ist nur unter einer stationären Aufnahme möglich. Die nuklearmedizinische Behandlungsstation ist eine in sich abgeschlossene räumliche und funktionelle Einheit (nach DIN 6844-1 und 6844-2).

Eine Entlassung des Patienten ist zum Schutze der Umgebung frühestens nach 48 Stunden und nach einer vom Patienten ausgehenden intrakorporalen Restaktivität <250 MBq erlaubt. Dies entspricht einer Dosisleistung <3,5 μ Sv/h bei einem Abstand unter 2 Metern zum Patienten. Dieser Grenzwert ergibt sich aus dem sogenannten 1mSv-Konzept. Dabei gilt 1 mSv als maximale Dosisbelastung für die Normalbevölkerung (Bell und Grünwald 1999). Auch die Exhalation von 131 Iod in den ersten 48 Stunden ist von großer Bedeutung, weswegen bestimmte Luftwechselraten auf den nuklearmedizinischen Therapiestationen vorgeschrieben sind und gegebenenfalls die verbliebene Abluft über Kohlefilter an die Umwelt abgeleitet wird (Schicha und Scheidhauer 2001; Wellner et al. 1998).

In anderen europäischen Ländern ist eine RIT auch ambulant möglich, allerdings nur bis zu einer gesetzlich definierten maximalen Aktivität.

Ambulante Radioiodtherapie	Max. Therapieaktivität [MBq]
Schweiz, Österreich, Niederlande	185
Polen, Finnland, Griechenland, Ungarn, Belgien	555
Frankreich, Großbritannien	740
Italien, USA	1110

Tabelle 1: Übersicht der Länder mit ambulanter RIT und max. Aktivität (Beckers 1997)

Pro Jahr werden in den USA prozentual mehr Patienten, die an einer Hyperthyreose leiden, mit Radioiod behandelt als in Deutschland. Der Grund liegt in den liberalen Strahlenschutzbestimmungen der USA. Dabei ist eine ambulante Therapie bis zu einer Aktivitätsgabe von 1110 MBq möglich. Dies führt neben der Reduzierung der

Therapiekosten für einen stationären Aufenthalt auch zu einer Förderung der Compliance der Patienten (Dietlein et al. 2007; Reiners 1993).

In Deutschland beträgt die Zahl der stationären Behandlungsfälle mit der Diagnose Hyperthyreose circa 32.000 pro Jahr, allerdings hat in den letzten Jahren die absolute Anzahl der durchgeführten RITs abgenommen. Dies ist Folge der seit 15 Jahren deutlich verbesserten alimentären Iodzufuhr, so dass sich die Anzahl der Iodmangelerkrankungen deutlich reduziert hat. Aktuell gibt es 117 nuklearmedizinische Therapiestationen in Deutschland, in denen eine RIT durchgeführt werden kann (Lorenz et al. 2010).

1.5. Dosimetrie nach Marinelli

Vor jeder RIT ist gesetzlich, wie bereits erwähnt, eine exakte Dosimetrie erforderlich. Dadurch soll eine Überdosierung wegen einer unnötigen Strahlenbelastung, bzw. eine Unterdosierung, die eine nachfolgende RIT in ihrer Wirksamkeit einschränkt, mit dem radioaktiven Isotop vermieden werden, denn die erreichte Herddosis ist für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Das Therapiekonzept kann dabei sowohl ablativ, mit dem Ziel der Herbeiführung einer Hypothyreose als auch nicht-ablativ, mit dem Ziel einer Euthyreose sein. Während ein ablatives Therapiekonzept beim Morbus Basedow heute in Deutschland allgemein akzeptierter Standard ist, ist das Therapiekonzept bei der Autonomie abhängig von weiteren Grunderkrankungen des Patienten.

Der ursprüngliche dosimetrische Ansatz von Leonidas D. Marinelli sah eine Vielzahl von Messungen (zum Beispiel nach 4, 24, 48, 72 und 96 Stunden) vor, um die Iodkinetik in der Schilddrüse möglichst vollständig zu erfassen. Aus diesen Messdaten kann man die effektive Halbwertszeit des intrathyreoidalen ^{131}I sowie den maximalen Uptake ermitteln. Unter Verzicht auf frühe Messungen geht man in der Regel davon aus, dass nach 24 Stunden der Gipfel der Aktivitätsanreicherung erreicht wird. Mit Hilfe dieser Werte, einer krankheits- und konzeptspezifischen Herddosis, die im Zielgewebe erreicht werden soll, und dem meist sonographisch ermittelten Zielvolumen kann dann die zu applizierende Aktivität nach der Marinelli-Formel berechnet werden (Marinelli et al. 1948).

$$\text{Aktivität [MBq]} = \frac{\text{Herddosis[Gy]} \times \text{SDVol.[ml]} \times \frac{24,8}{\ln 2}}{\text{Uptake[\%]} \times \text{Verweildauer[d]}}$$

Gleichung 1: Marinelli-Formel (Marinelli et al. 1948)

$$\text{Verweildauer[d]} = \frac{\text{eff.Halbwertszeit}}{\ln 2} \text{ [d]}$$

Gleichung 2: Verweildauer

Aktivität = verabreichte Aktivität
 Herddosis = leitliniengerechte, erwünschte Zieldosis im Zielvolumen
 SD-Vol. = Volumen der Gesamtschilddrüse
 Uptake = Speichermaximum im Radioiodtest

Da die Dosimetrie von Schilddrüsenerkrankungen bei ambulanten Patienten logistisch aufwändig ist, wurden unterschiedliche Modifikationen vorgeschlagen. Einige Arbeitsgruppen verwenden beispielsweise eine einmalige Uptakebestimmung nach 24 Stunden und eine für die jeweilige Erkrankung spezifische mittlere effektive Halbwertszeit (Bogazzi et al. 2003; Gomez-Arnaiz et al. 2003; Leslie et al. 2003).

1.6. Zielsetzung

Der dosimetrische Ansatz, der von Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. H. Luig gedanklich verfolgt wurde, verwendet eine späte Uptake-Messung und geht von einem krankheitsspezifischen Erreichen der Aktivitätsmaxima in der Schilddrüse aus. Neben der Beschreibung und der methodischen Begründung dieser neuen Technik ist das Ziel der Arbeit, den Nachweis der Machbarkeit und Effektivität eines solchen dosimetrischen Ansatzes zu führen.

In einem weiteren Schritt sollen die klinischen Ergebnisse der hier ausgewerteten Patientendaten mit den publizierten Daten verglichen werden.

Des Weiteren sollen Einflussfaktoren auf Erfolg oder Misserfolg der RIT sowohl bei den Patienten, die an einem Morbus Basedow, als auch den Patienten, die mit einer funktionellen Autonomie erkrankt waren, evaluiert werden.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkohorte

In diese retrospektive Auswertung wurden die Daten aller Patienten aufgenommen, die im Zeitraum von April 2006 bis Dezember 2008 in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG aufgrund einer funktionell relevanten Schilddrüsenautonomie oder eines Morbus Basedow einer präradiotherapeutischen Dosimetrie mittels einer einzigen Uptake-Messung unterzogen wurden.

Die Patienten wurden nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt:

- Erkrankung: Morbus Basedow, unifokale Autonomie, multifokale Autonomie, disseminierte Autonomie
- TSH basal $<0,3 \mu\text{U/ml}$ bei Autonomien
- Mindestens zwei Nachsorgetermine im Zeitraum von 3-6 und 6-12 Monaten
- Therapienaher Radioiodtest mittels einer einzigen Uptake-Messung, wobei der Abstand zwischen Test und Therapie nicht länger als zwei Wochen betragen durfte
- Therapienahe Bestimmung des Schilddrüsenvolumens, wobei der Abstand zur Therapie maximal zwei Wochen betrug
- Therapienahe Bestimmung der Schilddrüsen-Laborparameter mit einem maximalem Abstand zwischen Bestimmung und Therapie von zwei Wochen.

Folgende Parameter wurden prätherapeutisch erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Erkrankung
- Schilddrüsen-spezifische Medikation
- Sonographische Klassifikation der Schilddrüse in knotige oder diffus veränderte Schilddrüsen (knotige Veränderungen wurden bei Nachweis von Herdbefunden $\geq 1 \text{ cm}$ in der Sonographie definiert)
- Sonographisch bestimmtes Schilddrüsenvolumen (gesamt und autonom)
- Technetium-Szintigraphie ggf. unter Suppression (TcTUs)
- Schilddrüsen-In-vitro-Parameter (TSHb, fT3, fT4)
- fallweise Schilddrüsen-Autoantikörper (TPO, TRAK, TAK)

- Radioiodtest mit Dosiskonzept, Zielvolumen, Gipfelebenen, kleinstmöglicher Halbwertszeit, kleinstmöglicher und größtmöglicher Aktivität, Mittelwert-Aktivität, verabreichte Aktivität, 7-Tage-Uptake.

Folgende Parameter wurden posttherapeutisch erhoben:

- Schilddrüsen-spezifische Medikation
- Sonographische Klassifikation der Schilddrüse in knotige oder diffus veränderte Schilddrüsen (knotige Veränderungen wurden bei Nachweis von Herdbefunden ≥ 1 cm in der Sonographie definiert)
- Sonographisch bestimmtes Schilddrüsenvolumen
- fallweise Technetium-Szintigraphie ggf. unter Suppression (TcTUs)
- Schilddrüsen-In-vitro-Parameter (TSHb, fT3, fT4)
- Optional Schilddrüsen-Autoantikörper (TPO, TRAK, TAK).

2.2. Definition des Therapieerfolges

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurden im Wesentlichen die Schilddrüsen-In-vitro-Parameter TSHb, fT3 und fT4 herangezogen.

Als Therapieerfolg wurde gewertet, wenn nach einer RIT ein Patient nach 12 Monaten eine euthyreote Stoffwechsellage ohne thyreostatische Medikation oder eine latente bzw. manifeste Hypothyreose aufwies und es in der Beobachtungszeit zu keiner weiteren RIT, Schilddrüsenoperation oder thyreostatischen Behandlung kam.

2.3. Schilddrüsen-sonographie

Die Anwendung der Schilddrüsen-sonographie ist begründet in der einfachen Durchführbarkeit und der geringen Belastung der Patienten bei hoher Genauigkeit und Aussagekraft der Morphologie aufgrund der anatomisch oberflächlichen Lage der Schilddrüse, die somit einer Ultraschalluntersuchung gut zugänglich ist.

Die Sonographie beruht auf den Phänomenen Reflexion, Brechung, Streuung und Absorption der Schallwellen im biologischen Gewebe. Reflektierte und gestreute Schallwellen werden als Echos von der Ultraschall-Sonde registriert. Durch die Auswertung der Laufzeiten und Stärken der Schallwellen ist eine Abbildung des durchstrahlten Objektes möglich (Morneburg 1995).

Die heutzutage verfügbaren Ultraschallgeräte besitzen ein ausreichend hohes Auflösungsvermögen und erlauben dem geübten Untersucher somit den sensitiven Nachweis auch diskreter Veränderungen. Herdbefunde bis zu einem Durchmesser von minimal 1 bis 3 mm und kalkdichte Strukturen im μm -Bereich (Mikrokalk) können heute zuverlässig erkannt werden.

Ein weiterer Nutzen dieser Methode ist die Echtzeitdarstellung, d.h. der Untersucher kann während der Untersuchung auf dem Monitor direkt das Ergebnis betrachten und somit die optimale Einstellung unter Sicht wählen. Dadurch ist das Ergebnis aber auch in größerem Umfang von der Erfahrung des Untersuchers abhängig als bei anderen bildgebenden Verfahren. So stellt die Schilddrüsenultraschallsonographie das Mittel der ersten Wahl der bildgebenden Verfahren in der apparativen Schilddrüsendiagnostik dar.

2.3.1. Apparative Voraussetzung

Zur Untersuchung eignet sich jedes moderne B-Mode-Ultraschallgerät mit Linear- oder Sektorschallkopf und einer Schallfrequenz von mindestens 5 bis 12 MHz. Der Einsatz niedriger Sendefrequenzen vermindert zwar das Auflösungsvermögen, erhöht aber die Eindringtiefe. Die hohen Frequenzen sichern die sensitive Erfassung feinstruktureller Veränderungen. Bei der Verwendung von Linearschallköpfen sollte die Länge des Schallkopfes nicht unter 6 cm liegen, damit auch größere Schilddrüsenlappen in ihrer gesamten Ausdehnung abgebildet werden können. Allerdings sind die meisten Strumen größer, als dass sie mit solchen Schallköpfen wirklich in ihrer gesamten Ausdehnung erfasst werden können. Aus diesem Grunde werden zusätzliche Untersuchungen mit 3,5- bis 5-MHz-Schallköpfen zur Bestimmung des Längsdurchmessers durchgeführt.

In der Abteilung Nuklearmedizin der UMG wurde zur sonographischen Untersuchung bei allen Patienten das HD11 XE Ultraschallsystem der Firma Philips, Hamburg, mit einem Linearschallkopf zwischen 5 und 12 MHz verwendet. Dieses Gerät ist zusätzlich mit weiteren Schallköpfen ausgestattet. Somit ist im Prinzip die Messung der gesamten Längsausdehnung der Schilddrüsenlappen in ihren suprasternalen Anteilen möglich.

2.3.2. Durchführung der Untersuchung und Befunddokumentation

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung wird ohne besondere Vorbereitung bei auf dem Rücken liegenden Patienten vorgenommen. Der Kopf des Patienten wird mit Hilfe eines Polsters unter den Schulterblättern rekliniert.

Der Schallkopf wird zuerst in horizontaler Ebene oberhalb des Cartilago cricoidea aufgesetzt und ohne zusätzlichen Druck langsam nach kaudal bewegt. Beide Schilddrüsenlappen lassen sich, wenn sie nicht vergrößert sind, gleichzeitig in ihrem Querschnitt darstellen. In der Bildmitte ist die Trachea gut zu erkennen.

Anschließend erfolgt die Untersuchung der beiden Schilddrüsenlappen im Längsschnitt, wobei der Schallkopf in der Regel etwas schräg von kranial nach mediokaudal aufgesetzt wird. Die benachbarten Gefäße und Muskelgruppen (Arteria carotis, Venae jugulares, Musculus sternocleidomastoideus, sternohyoideus und sternothyroideus) dienen als Referenzen zur Beurteilung der anatomischen Beziehung und der Echogenität des Schilddrüsenparenchyms.

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung allein erlaubt keine sichere Diagnosestellung. Für die genaue Beurteilung der Funktion oder der Histologie ist eine weiterführende Diagnostik (Szintigraphie oder Punktionzytologie) erforderlich.

Das sonographische Bild wird folgendermaßen befundet: Es wird eine suprasternale versus substernale Lage angegeben, die Grundstruktur wird als homogen bzw. inhomogen und echoarm bzw. echonormal bzw. echoreich beschrieben. Auch zystische Komponenten oder Verkalkungen werden dokumentiert. Eventuelle Herdbefunde werden als echoreich, echogleich oder echoarm befundet.

Die Beschreibung und Dokumentation des sonographischen Befundes der Schilddrüse enthalten Angaben über das Schilddrüsenvolumen, wenn möglich unter Angabe von Länge, Breite und Tiefe jedes einzelnen Schilddrüsenlappens, Besonderheiten zur Lage und Form der Schilddrüse, eine Beurteilung der Binnenstruktur des Gewebes und Beurteilung der benachbarten Strukturen im Halsbereich, vor allem zervikaler Lymphknoten, der Nebenschilddrüsenregion sowie Trachea und Ösophagus. Ebenso enthalten sind exakte Beschreibungen von Lokalisation, Größe, Echogenität und Begrenzung umschriebener Herdbefunde.

Die Bestimmung des Schilddrüsenvolumens erfolgt in der Routinediagnostik in Anlehnung an die Volumenformel für das Rotationsellipsoid. Das Gesamtvolumen wird errechnet aus der Summe der Volumina des rechten und des linken Lappens (siehe Abb. 1). Der Anteil des Isthmus ist in der Regel sehr gering.

$$\text{SD-Vol [ml] eines Lappens} = \text{max. Länge [cm]} \times \text{Breite [cm]} \times \text{Tiefe [cm]} \times 0,479$$

$$\text{SD-Vol [ml] Gesamt} = \text{Volumen re. Lappen} + \text{Volumen li. Lappen}$$

Abbildung 1: Schilddrüsenvolumenberechnung (Brunn et al. 1981, S. 1339)

Das Schilddrüsenvolumen ist bei gesunden Menschen sowohl alters-, geschlechts- als auch gewichtsabhängig. In Abb. 2 werden die Referenzwerte angegeben, die an Patienten mit ausreichender Iodversorgung erhoben wurden und dem ermittelten Mittelwert entsprechen. Diese sollen nur als Richtwerte angesehen und dürfen nicht als absolute Grenzen verstanden werden (Pffannenstiel et al. 1999).

<u>Alter/Geschlecht:</u>	<u>Schilddrüsenvolumen</u>
Neugeborene	2 ml
6 Jahre	4 ml
12 Jahre	8 ml
15-18 Jahre	15 ml
Erwachsene Frauen	18 ml
Erwachsene Männer	25 ml

Abbildung 2: Obere Grenzwerte für das normale Schilddrüsenvolumen (Pffannenstiel et al. 1999, S.81)

2.4. Radioiod-Uptake

2.4.1. Definition des Radioiod-Uptakes

Der Radioiod-Uptake ist eine Funktion der Zeit und folgendermaßen definiert: Die Menge von ^{131}I in der Schilddrüse zum Zeitpunkt t als Bruchteil der verabreichten Aktivität in Prozent.

$$\text{RIU (t)} = \frac{\text{Aktivität in der Schilddrüse (t)}}{\text{Applizierte Aktivität}} \times 100$$

Gleichung 3: Radioiod-Uptake

Die Ermittlung des Radioiod-Uptakes erfolgt durch quantitative Bestimmung dieses Anteils, also durch Messung der Aktivität in der Schilddrüse zum Zeitpunkt t .

2.4.2. Messtechnik zur Messung des Radioiod-Uptakes

Die Bestimmung der Menge des radioaktiven Iods wird mit Hilfe eines sogenannten Sondenmessplatzes durchgeführt.

Der Sondenmessplatz besteht aus einem Szintillationsdetektor mit einem auf die Schilddrüse gerichteten Kollimator. Bei dem Szintillationsdetektor handelt es sich um einen mit Thallium dotierten NaI-Einkristall. Der Detektor ist an einem Stativ vertikal und horizontal auf die Schilddrüse ausrichtbar. Das Messergebnis besteht jeweils in der Anzahl der gemessenen Impulse während der vorgegebenen Messzeit. In der Abteilung Nuklearmedizin der UMG wird ein Einsondenmessplatz ISOMED 2101 der Firma MED Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH verwendet.

Dringt ein γ -Quant in den Kristall ein, so tritt es mit einem Hüllenelektron (Photoeffekt) oder mit mehreren Hüllenelektronen (Comptoneffekt) des Detektormaterials in Wechselwirkung unter Energieverlust und entsprechender Energieabgabe an die Elektronen. Durch die Thallium-Dotation des Kristalls erzeugen diese Elektronen letztlich eine Folge von Lichtblitzen (Szintillationen). Die Intensität der Lichtblitze ist proportional zur vom einfallenden γ -Quant an den Detektorkristall abgegebenen Energie. Diese Szintillationen treffen auf die Photokathode eines Photomultipliers, dessen Ausgang ein elektrisches Signal abgibt, das nach weiterer elektronischer Prüfung zu einem Zählereignis führt. Im Photomultiplier selbst, der unter einer Hochspannung von ca. 3000-5000 Volt steht, werden die Elektronen durch Pralldynoden beschleunigt und vervielfacht, so dass an der Photoanode eine Verstärkung von ca. 10^9 erreicht wird. Diese Impulse können dann elektronisch weiter verarbeitet werden. Vor dem Detektorkristall befindet sich ein Kollimator mit einem im Wesentlichen die Schilddrüse erfassenden Öffnungswinkel zur Verminderung der Umgebungsstrahlung (Emrich und Bitter 1979).

2.4.3. Durchführung der Uptakebestimmung

Zu Beginn wird der Detektor über der Schilddrüse des Patienten positioniert.

Misst man nach Applikation von ^{131}I über eine gewisse Zeit die Impulse über der Schilddrüse und vergleicht diese mit den Impulsen, die unmittelbar vor der Verabreichung der Kapsel gemessen wurden, so erhält man den prozentualen Aufnahmewert (= Uptake) zum Zeitpunkt der Messung. Es ist darauf zu achten, dass

die Messung durch die Messgeometrie (Abstand von Detektor und Schilddrüse, Größe des Detektors, Kollimatorform, Streumaterialien) und durch die Eigenschaften der Probe (Absorptionseigenschaften, Größe, Form und Lage) beeinflusst wird. Daher müssen die Bedingungen der Phantommessung den Bedingungen der Messung über der Schilddrüse des Patienten entsprechen.

2.5. Schilddrüsenszintigraphie

2.5.1. ^{99m}Tc Technetium

In der Schilddrüsenszintigraphie wird routinemäßig Technetium-Per technetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) eingesetzt. 1937 entdeckten Perrier und Segré beim Beschuss von Molybdän mit beschleunigten Deuteronen das erste Isotop des Elements 43 (Neumüller und Römpf 1972). Der Name Technetium leitet sich aus dem altgriechischen Wort τεχνητός, übersetzt „künstlich“, ab und gibt zugleich Aufschluss über den Ursprung, denn das Element wurde zum ersten Mal nach labortechnischen Eingriffen nachgewiesen. Es gibt keine stabilen Isotope.

$^{99}\text{Molybdän}$ zerfällt durch β^- -Übergänge in einen isomeren Zustand des ^{99}Tc , als ^{99m}Tc bezeichnet, der überwiegend unter Emission eines γ -Quants mit einer Energie von 140 keV in den Grundzustand des Technetiums übergeht. Der isomere Zustand hat eine HWZ von 6,1 h. Der 140 keV-Peak ist ausschlaggebend für die Bildgebung. ^{99}Tc selbst ist ein β^- -Strahler mit einer HWZ von 2×10^5 Jahren und zerfällt zu stabilem Ruthenium (Haïssinsky und Adloff 1968).

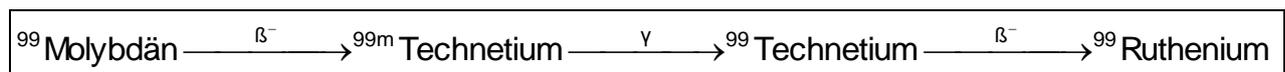


Abbildung 3: Molybdän-Zerfall

Weitere Vorteile des ^{99m}Tc gegenüber anderen Radionukliden liegen in der kurzen HWZ und der damit verbundenen geringen Strahlenbelastung der Patienten, dem Fehlen einer primären Korpuskularstrahlung und der Verfügbarkeit in den nuklearmedizinischen Abteilungen begründet (Pffannenstiel et al. 1999).

Die günstigen physikalischen Eigenschaften des ^{99m}Tc ermöglichen es, Szintigramme mit guter Bildqualität bei geringer Strahlenexposition anzufertigen.

Ein Radionuklidgenerator dient der Gewinnung des ^{99m}Tc . Im Generator liegt an Aluminiumoxid gebundenes $^{99}\text{Molybdän}$ in einer Chromatographiesäule vor, wodurch seine Wanderung mit einem wässrigen Elutionsmittel verhindert wird. Das bei der

radioaktiven Umwandlung entstandene ^{99m}Tc liegt in der Generatorsäule als ungebundenes Pertechnat (TcO_4^-) vor und lässt sich mit einer physiologischen Lösung (physiologische Natriumchloridlösung) aus der Säule herauslösen.

2.5.2. Szintigraphische Messtechnik

Das Grundprinzip der szintigraphischen Abbildung entspricht der des Sondenmessplatzes mit dem Unterschied einer niedrigeren Quantenausbeute mit dem Ergebnis einer Bildgebung. Die Schilddrüsenszintigraphie ist eine Untersuchung zur Beurteilung der Funktionstopographie der Schilddrüse unter Nutzung der γ -Quanten für die Bildgebung. Hierfür sind Kollimatoren mit parallelen, senkrecht zum Detektor ausgerichteten, dicht nebeneinander liegenden Bohrungen erforderlich; auf diese Weise werden die γ -Quanten in Parallelprojektion auf dem Szintillationsdetektor abgebildet. Für die Abbildung mit ^{99m}Tc werden Kollimatoren mit schmaler Bohrung und dünner Wandung benutzt, sogenannte LEHR [Low-Energie-High-Resolution]-Kollimatoren (Kretschko und Berg 1985). Hinter dem Detektorkristall erfolgt eine elektronische Energiediskriminierung mit der die Quanten, die auf dem Weg vom Quellort im Organismus zum Detektorkristall eine Streuung erlitten haben, elektronisch erkannt und von der Registrierung ausgeschlossen werden.

Ziel der Untersuchung ist eine Erkennung von Auffälligkeiten in der Aktivitätsverteilung und deren Ortsbestimmung, entweder durch Mehranreicherung (positiver Kontrast) oder durch Minderanreicherung (negativer Kontrast) gegenüber einer gesunden Schilddrüse. Als Kristalle werden bei der Kameraszintigraphie wie bei einem Sondenmessplatz, NaI-Einkristalle verwendet, jedoch großflächiger und dünner gezüchtet. Durch eine größere Anzahl von Photomultipliern und eine Ortungselektronik ist gewährleistet, dass der jeweils einfallende Impuls ortsgenau detektiert wird (Kretschko und Berg 1985).

Die Rohdaten der Akquisition werden digital in einer Computermatrix gespeichert und können auf verschiedenen Medien (Röntgenfilm, Papiausdruck, Thermoprintverfahren) dokumentiert werden. Schilddrüsenszintigramme werden digital auf einer elektronischen Datenverarbeitungsanlage gespeichert. Dadurch kann man beliebige aktivitätsbelegte Regionen mittels einer ROI-Technik (Region-of-Interest) auf ihren Impulsinhalt hin analysieren. Dazu markiert man mit einem

Dateneingabestift auf dem Bildschirm diejenige Region, von der man diese Information abfragen möchte.

Die dem Patienten zu applizierende Aktivität in der Spritze wird vor der Schilddrüsenmessung gemessen. Somit kann mittels ROI-Technik der TcTU (global ^{99m}Tc pertechnetat thyroid uptake), der prozentuale Anteil der Spritze, den die Schilddrüse aufgenommen hat, nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{TcTU [\%]} = \frac{(\text{Impulse über Schilddrüse-ROI} - \text{Impulse in Hintergrund-ROI}) \times 100}{\text{Impulse der injizierten Aktivität}}$$

Gleichung 4: Technetium-Uptake nach Mahlstedt et al. (1979, S.540)

In früheren Untersuchungen wurde eine enge Korrelation zwischen dem TcTUs und der Radioiodclearance aufgedeckt (Joseph 1979). Die Moleküle ^{99m}Tc -Pertechnetat (Atomradius = 136 pm) und Iodid (Atomradius = 133 pm) haben eine vergleichbare Größe und werden somit beide von der Schilddrüse aufgenommen. Lediglich die Kinetik von Iodid weicht ab, da ^{99m}Tc -Pertechnetat im Schilddrüsenfollikel nicht organifiziert wird, d.h. es kommt zu keiner Aufnahme in den Thyreoglobulinverband. Die maximale Speicherung von ^{99m}Tc -Pertechnetat nach einer intravenösen Injektion ist nach ca. 15 bis 20 Minuten erreicht. Der TcTUs dient der Abschätzung des funktionell aktiven Gewebes, da die ^{99m}Tc -Pertechnetat- und Iodid-Clearance als äquivalent gelten (Büll 1990). Im Gegensatz zur Aufnahmekurve von ^{131}I , die stetig ansteigt, erreicht die Aufnahmekurve von ^{99m}Tc -Pertechnetat zwischen der 15. und 30. Minute ein Plateau (Plateauphase). Dies liegt daran, dass Pertechnetat die Schilddrüse unverändert wieder verlässt. Da der TcTUs während der Frühphase (1-15 Minuten p.i.) besser mit der Radioiodclearance korreliert als bei Messungen in der Plateauphase, sollte die Messung des TcTUs früh erfolgen (Meller und Becker 2002).

2.5.3. Durchführung der Schilddrüsenszintigraphie

Das regelhafte Vorgehen zur Bestimmung des TcTUs sieht eine i.v.-Injektion von 37 – 74 MBq ^{99m}Tc vor, dessen Aktivität, gemessen in Bildimpulsen während der vereinbarten Messdauer, zuvor mit einer Gammakamera ermittelt wurde (Dietlein et al. 2007). Direkt nach der Injektion des ^{99m}Tc beginnt die Szintigraphie. Bei einer Patienten- und der dazugehörigen Spritzeninhaltsmessung muss die Gammakamera gleich eingestellt werden, dieses betrifft insbesondere die Lage und Breite des Energiefensters. Ventrale Bilder der Schilddrüsenregion werden mit einer

Aufnahmezeit von 10 Minuten mit einem CX 250-System (Firma Picker International, Ohio, USA), ausgestattet mit einem „LEHR“-Kollimator und verbunden mit einem Computersystem, online aufgenommen (Bähre et al. 1988; Mahlstedt et al. 1979).

2.6. Dosiskonzepte der Radioiodtherapie

Das Ziel der RIT bei hyperthyreoten Stoffwechsellagen ist die Beseitigung der Hyperthyreose. Dabei werden zwei unterschiedliche Therapiekonzepte verfolgt, das funktionsoptimierte und das ablativ Konzept.

Bei der funktionellen Autonomie kommt häufig das konservative (funktionsoptimierte) Dosiskonzept zur Anwendung. Das Ziel ist es, selektiv das autonome Volumen zu bestrahlen unter Schonung des gesunden Gewebes, um somit eine funktionierende Schilddrüse mit euthyreoter Stoffwechsellage zu erhalten. Dennoch kann posttherapeutisch eine hypothyreote Stoffwechsellage auftreten, vor allem bei Patienten, deren autonomes Volumen im Verhältnis zum normalen Schilddrüsengewebe groß ist.

Im Gegensatz dazu wird bei der immunogenen Hyperthyreose ein primär ablativ Konzept eingesetzt, bei dem das gesamte Schilddrüsengewebe mit dem Ziel einer Hypothyreose bestrahlt wird. Eine solche Maßnahme ist erforderlich, da die postradioiodtherapeutische Höhe des TRAK-Spiegels nicht voraussehbar ist. Es muss sichergestellt werden, dass selbst bei maximal stimulierten TRAK-Werten radioiodtherapeutisch keine Hyperthyreose mehr resultiert.

In den letzten 10 Jahren ist man in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG dazu übergegangen, auch bei bestimmten Patienten mit funktioneller Autonomie ein ablativ Konzept zu verfolgen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die mit dem Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron behandelt werden. Bei diesen Patienten wird bewusst eine Hypothyreose als Therapieziel in Kauf genommen, die dann problemlos substituiert werden kann.

2.7. Radioiodtest

2.7.1. ^{131}I

Das Halogen Iod wurde im Jahr 1811 von dem Franzosen Bernard Courtois entdeckt. Iod hat 36 Isotope, von denen als einziges das Isotop ^{127}I stabil ist. ^{131}I ist für die Nuklearmedizin besonders nützlich, vor allem im Rahmen der RIT und der Schilddrüsenkarzinomnachsorge.

Der β -Strahler ^{131}I zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit von 8,02 d in ^{131}Xe . Die Zerfälle gehen einher mit Neutrinos, γ -Quanten, Röntgen-Quanten, Konversionselektronen und Auger-Elektronen. Die γ -Quanten verlassen die Schilddrüse mit hoher Wahrscheinlichkeit ohne Wechselwirkung und sind der Außenkörpermessung zugänglich, insbesondere im Rahmen der Messung für die Dosimetrie. Besondere Bedeutung hat an dieser Stelle das γ -Quant von 364 keV. Die übrigen genannten Strahlenarten tragen fast ausschließlich zur Strahlendosis der Schilddrüse bei; die Neutrinos bleiben außer Betracht.

2.7.2. Vorbereitung des Radioiodtests

Die RIT wird nach Möglichkeit ohne schilddrüsen-spezifische Medikation, Schilddrüsenhormone oder Thyreostatika, durchgeführt, dem entsprechend muss die Medikation auch zum Radioiodtest abgesetzt werden. Das Absetzen bewirkt eine Erhöhung des Radioiod-Uptakes und eine Verlängerung der individuellen effektiven Halbwertszeit.

61,5% (n=104) unserer Patienten nahmen zum Zeitpunkt des Radioiodtests keine thyreostatische Medikation ein. Bei 38,5% (n=65) konnten die Thyreostatika allerdings nicht abgesetzt werden. Um einer Veränderung des Uptakes und der effektiven Halbwertszeit vorzubeugen, wurde das medikamentöse Regime zwischen Test und Therapie beibehalten.

In der Phase des Radioiodtests und der RIT darf keine Iodbelastung erfolgen, vor allem keine Gabe von iodhaltigem Röntgenkontrastmittel. Hier muss eine Karenzzeit von circa 6 Wochen einkalkuliert werden (Reiners 1993). Aber auch auf iodhaltige Medikamente (z.B. Amiodaron), Nahrungsmittel (z.B. Seetang) und Körperpflegemittel (z.B. Iodzahnpaste) sollte verzichtet werden.

Am Tag des Radioiodtestes müssen die Patienten nüchtern zur Untersuchung kommen und nach der oralen Verabreichung von ^{131}I weitere 2 Stunden nüchtern bleiben, da sonst die Resorption des Radioiods vermindert wird. Eine Schwangerschaft muss vorab ausgeschlossen worden sein.

2.7.3. Radiopharmakon und Geräte

Der Radioiodtest erfolgt mit ^{131}I od.

Am ersten Tag des Radioiodtests wird dem nüchternen Patienten eine Kapsel mit 0,37-1,85 MBq Aktivität ^{131}I od per os verabreicht. Die gegebene Aktivität wurde zuvor zu einem beliebigen Zeitpunkt in einem Schilddrüsen-Phantom gemessen, welches die Situation im Patientenhals simuliert (siehe 2.4.3., S. 13).

2.7.4. Durchführung der Dosimetrie

Die Dosimetrie beruht auf drei Säulen:

1. Aktivitätsart, hier ^{131}I od
2. Aktivitätsmenge
3. Verweildauer.

Der Radioiodtest wird mit der Zielsetzung durchgeführt, die individuelle Aktivitätsgabe zu einer therapeutisch vorgegebenen Zieldosis in der Schilddrüse zu ermitteln.

Seit den 40er Jahren des 19. Jahrhunderts geschieht dies nach dem von Leonidas D. Marinelli (1906-1974) entwickelten Verfahren (Marinelli et al. 1948). Die beiden Säulen der Aktivitätsart und Aktivitätsmenge sind dem Verfahren nach Marinelli und dem in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG im April 2006 eingeführten Verfahren gemeinsam. Allerdings unterscheiden sie sich in der experimentellen Ermittlung der individuellen Verweildauer.

2.7.4.1. Konventionelle Dosimetrie

Bei der konventionellen Dosimetrie nach Leonidas D. Marinelli wird im Rahmen des Radioiodtests die individuelle effektive Halbwertszeit ermittelt, indem mindestens zwei Uptake-Messungen in einem zeitlichen Abstand von 24 Stunden zueinander durchgeführt werden (Rundo 1978), bevorzugt aber drei Messungen nach 24, 48 und 96 Stunden. In der Abteilung Nuklearmedizin der UMG fand bis April 2006 die erste Messung regelmäßig 24 Stunden nach Iodgabe statt und zwei weitere Uptake-Messung nach jeweils 48 bzw. 96 Stunden. Der maximale Uptake in der Schilddrüse wurde ca. 24 Stunden nach der Einnahme von radioaktivem Iod angenommen. Der größte gemessene Wert ging in die Rechnung als maximaler Uptake ein.

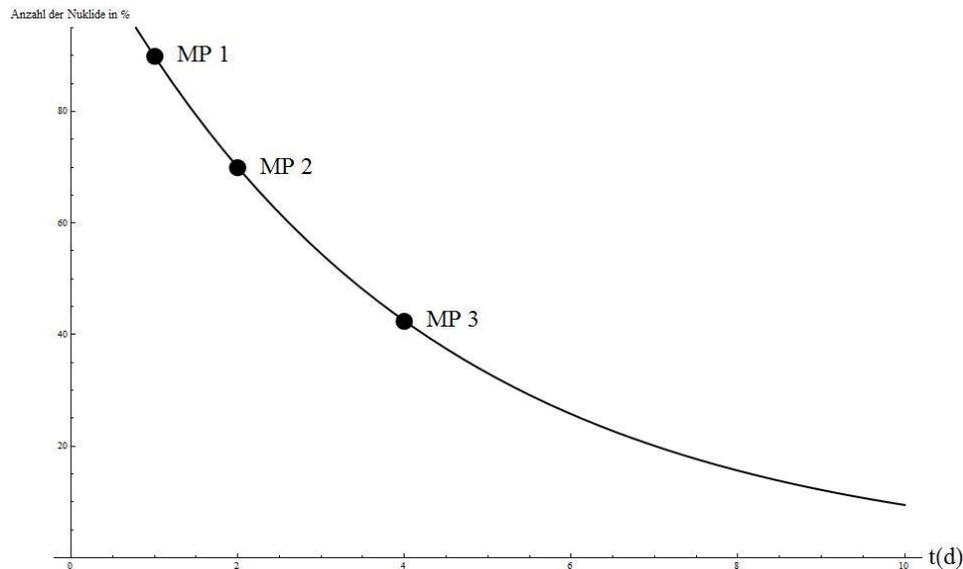


Abbildung 4: konventionelle Dosimetrie

Die erste Uptake-Messung nach Iodgabe erfolgt, wie bereits erwähnt, nach ca. 24 Stunden in zeitlicher Nähe zum Zeitpunkt des erwarteten maximalen Uptakes; denn erst danach kann von einem Abfall der Aktivität ausgegangen werden. Der zweite und dritte Messzeitpunkt tragen dazu bei, den Verlauf der abfallenden Exponentialfunktion zu ermitteln. Der Abfall der e-Funktion entspricht der individuellen effektiven Halbwertszeit. Die gegebene Aktivität, die effektive HWZ und das Volumen der Schilddrüse gehen in die Marinelli-Formel ein, die als Ergebnis die Therapiedosis liefert.

Bei dieser üblichen Anwendung der Marinelli-Formel wird davon ausgegangen, dass die interne Bestrahlung der Schilddrüse 24 Stunden nach Verabreichung der Aktivität beginnt und sich im Folgenden durch eine exponentiell abfallende Funktion fortschreiben lässt. Bei Verzicht auf eine frühe Uptake-Messung ist der Verbleib der verabreichten Aktivität zwischen 0 und 24 Stunden unbekannt. Somit wird der Schilddrüse ein schlagartiges Erreichen des maximalen Uptakes und dann ein Abfall gemäß einer monoexponentiellen Funktion unterstellt.

2.7.4.2. Dosimetrie mittels einer einzigen Uptake-Messung

Seit April 2006 wird in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG der Radioiodtest mittels einer einzigen Uptake-Messung durchgeführt. Der Grundgedanke basiert auf einer Veröffentlichung von einer Arbeitsgruppe um Prof. Bockisch, Nuklearmedizin Universität Essen (Bockisch et al. 1993).

Während Marinelli als Modell für den Aktivitätsverlauf in der Schilddrüse alleinig die abfallende e-Funktion verwendet, sehen wir zusätzlich eine Beschreibung des frühen Aktivitätsverlaufs vor.

Unser Verfahren lässt die interne Bestrahlung der Schilddrüse mit dem Zeitpunkt der Verabreichung von ^{131}I od beginnen. Es wird anschließend ein linearer Anstieg bis zum Beginn einer Gipfelebene zum Zeitpunkt t_1 vermutet, daran schließt sich eine Konstanz der Aktivität bis zum Zeitpunkt t_2 und im Anschluss der bekannte monoexponentielle Abfall an.

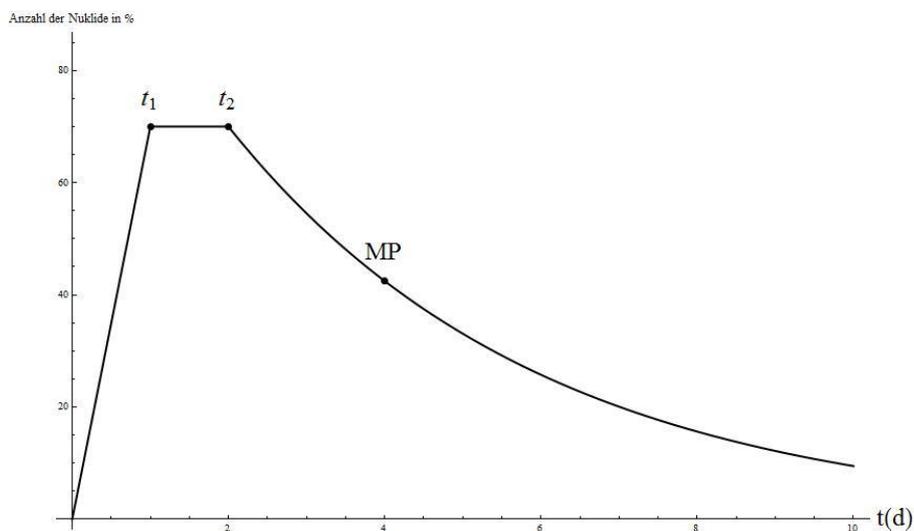


Abbildung 5: Modellkurve

Es gibt die vernünftige Annahme, dass in der Zeit-Aktivitäts-Kurve der Abfall der e-Funktion nicht zum Zeitpunkt t_0 (Einnahme des Radiopharmakons) beginnt, sondern erst nach Ende der Gipfelebene. Das Integral der Modellkurve beschreibt die Verweildauer. Die Verweildauer entspricht dem Verlauf der Aktivität innerhalb einer Messung von Beginn des Anstieges, über die Plateauphase einschließlich des monoexponentiellen Abfalls, wobei der exponentielle Abfall der effektiven HWZ entspricht.

Der im Modell lineare Anstieg entspricht der Anreicherung von ^{131}I od in der Schilddrüse. Das radioaktive Iod muss mittels des NaI-Symporters in die Thyreozyten aufgenommen und an Thyreoglobulin gebunden werden. Den Verlauf der Aktivität in der Schilddrüse um das Maximum herum beschreiben wir im Modell durch einen Abschnitt flachverlaufender Aktivität, die sogenannte Gipfelebene. Auf dieser Ebene befindet sich die maximale Aktivität ^{131}I od in der Schilddrüse. Die Gipfelebene, deren

Beginn mit dem Zeitpunkt t_1 und deren Ende mit Zeitpunkt t_2 definiert wird, unterscheidet sich bei den verschiedenen Erkrankungsformen unseres Patientengutes im Startpunkt und in der Dauer.

Bei den Grenzen der Gipfelebenen handelt es sich um Erfahrungswerte.

Bei der Autonomie liegt der maximale Uptake zwischen Tag 1 und Tag 2. Bei Struma-Patienten ist die Dauer des maximalen Uptakes geringer (Luig et al., unpublizierte Daten).

Erkrankung	t_1 (in Tagen)	t_2 (in Tagen)
Morbus Basedow	0,2	1,5
Autonomen	1,0	2,0
Struma	1,0	1,1

Tabelle 2: Grenzen der Gipfelebene

Marinelli benutzt als einzige, die Verweildauer bestimmende physikalische Größe, die effektive Halbwertszeit. Bei unserem dosimetrischen Konzept hängt die Verweildauer von drei Parametern ab, den Zeitpunkten t_1 und t_2 sowie insbesondere von einer Schar unterstellter Halbwertszeiten, HWZ_i , da der einzige Uptake-Messpunkt am Tag 7 keine Halbwertszeit vorschreibt (siehe Abb.6). So ist auch der maximale Uptake eine Funktion der Halbwertszeit.

$$\text{Aktivität (HWZ)[MBq]} = \frac{\text{Herddosis[Gy]} \times \text{SDVol.[ml]} \times \frac{24,8}{\ln 2}}{\text{max .Uptake(HWZ)[\%]} \times \text{Verweildauer(HWZ)[d]}}$$

Gleichung 5: Formel nach Luig

$$\text{max .Uptake (HWZ)} = \text{Uptake}(t_{MP}) \times \exp\left[\frac{HWZ}{\ln(2)} \times (t_{MP} - t_2)\right] [\%]$$

mit : $\text{Uptake}(t_{MP}) = \text{Uptake}$ zum Zeitpunkt der einzigen Messung

Gleichung 6: maximaler Uptake in Abhängigkeit der Halbwertszeit

$$\text{Verweildauer(HWZ)} = \left(\frac{t_1}{2} + (t_2 - t_1) + \frac{HWZ}{\ln(2)} \right) [\text{d}]$$

Gleichung 7: Verweildauer in Abhängigkeit der Halbwertszeit

Vor der Dosimetrie findet wie gewohnt eine sonographische Volumenbestimmung der Schilddrüse statt. Sowohl das Zielvolumen als auch die Herddosis werden in bekannter Weise festgelegt.

Der nüchterne Patient erhält wie bei der Mehrpunkt-Messung am Tag 0 eine definierte Menge Aktivität von ^{131}Iod p.o. und geht im Anschluss wieder nach Hause. Die einzige Uptake-Messung findet am Tag 7 statt. Da die Patienten teilweise früh morgens oder erst gegen Abend gemessen werden, liegt die Spannweite der Uptake-Messung zwischen 6,5 und 7,5 Tagen.

Da bei dem Verfahren der 1-Punkt-Dosimetrie nur ein Messpunkt (Uptake nach 7 Tagen) bekannt ist, kann der abfallenden e-Funktion eine große Anzahl von Halbwertszeiten unterstellt werden. Somit ergibt sich eine Schar von abfallenden e-Funktionen durch diesen einen Punkt. Jede abfallende e-Funktion hat ihre eigene Halbwertszeit.

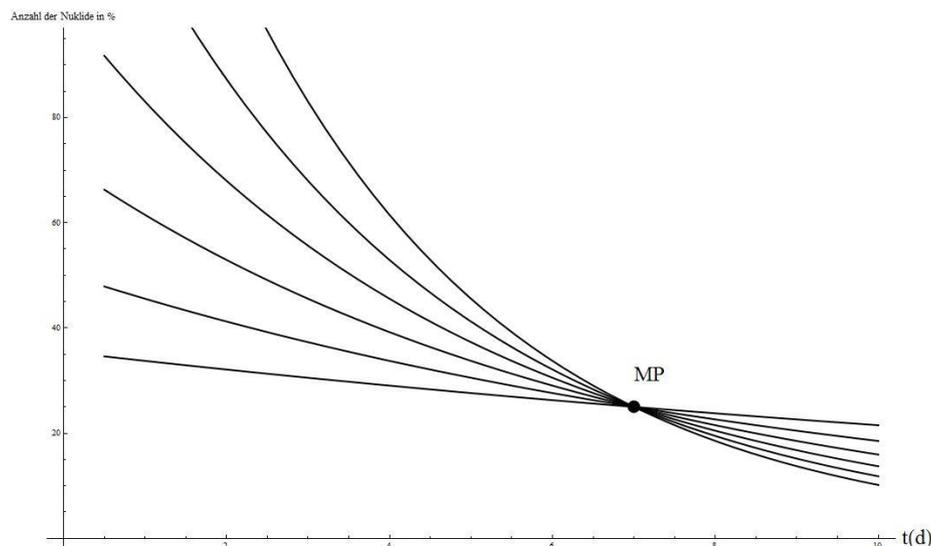


Abbildung 6: Ausschnitt der möglichen eff. HWZ bei der 1-Punkt-Dosimetrie

Die Menge der unterstellten Halbwertszeiten kann jedoch eingeschränkt werden. Berücksichtigt man die physikalische Halbwertszeit von 8,02 Tagen, zeichnet sich hier eine Obergrenze ab. Es ist die größtmögliche effektive Halbwertszeit. Die untere Grenze bildet die rechnerisch kleinstmögliche effektive Halbwertszeit. Diese lässt sich auch mit Hilfe eines einzigen Messpunktes errechnen, da der Uptake des $^{131}\text{Iods}$ in der Schilddrüse zu keinem Zeitpunkt mehr als 100% der zu Anfang gegebenen Aktivität betragen kann. D.h., sehr kleine Halbwertszeiten können außer Acht gelassen werden, sobald der maximale Uptake rechnerisch über 100% beträgt. Im

Durchschnitt liegt die so berechnete kleinstmögliche effektive Halbwertszeit bei 3,0 Tagen (siehe 3.2.1., S.33).

Zu jeder unterstellten effektiven Halbwertszeit (im Bereich zwischen der kleinstmöglichen berechneten Halbwertszeit und 8,02 Tagen) lässt sich unserem Modell entsprechend genau eine Aktivitäts-Zeit-Kurve zeichnen. Ebenso lässt sich auch zu jeder unterstellten effektiven Halbwertszeit die jeweilige für die RIT zu verabreichende Aktivität von ^{131}Iod errechnen. In der Abteilung Nuklearmedizin der UMG wurde unter Zuhilfenahme eines eigens geschriebenen PC-Programms für jede mögliche unterstellte effektive Halbwertszeit die Aktivitätsgabe, die zu verabreichende Aktivität an ^{131}Iod , berechnet.

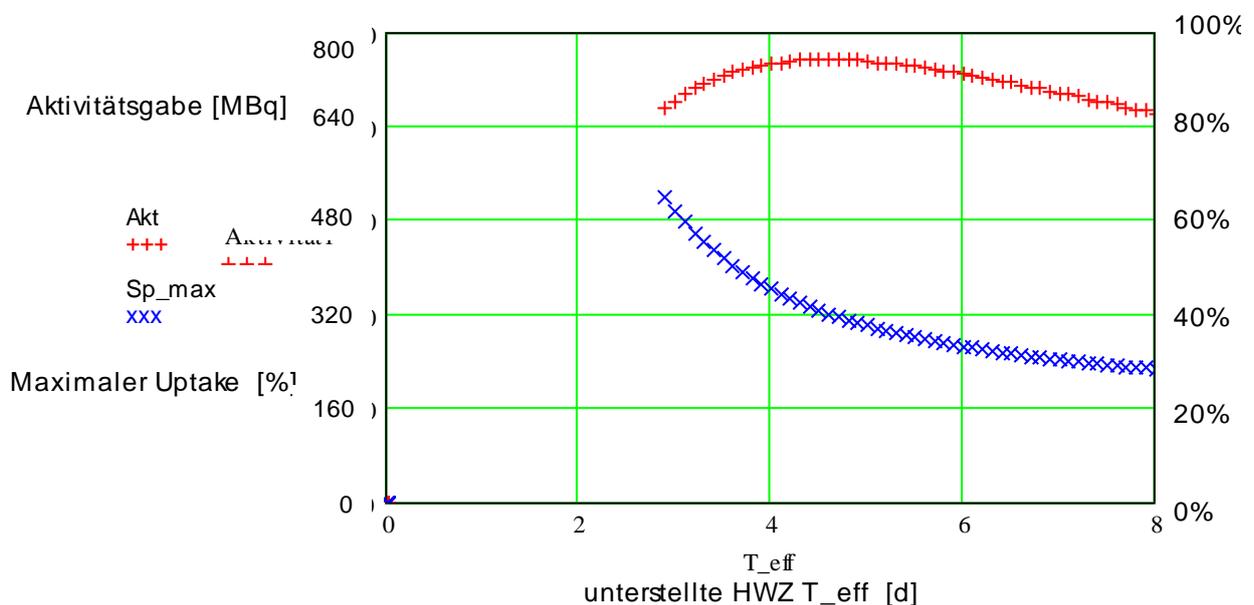


Abbildung 7: graphische Darstellung der Aktivitätsberechnung

Abb. 7 zeigt die Höhe der Aktivitätsgabe für eine Patientin, in Abhängigkeit von der unterstellten effektiven Halbwertszeit. Die einzige Uptake-Messung nach 7,04 Tagen ergab $\text{RIU} = 24,57\%$. Aus diesem Wert wurde der Aktivitätsverlauf in der Schilddrüse der Modellkurve (siehe Abb.5, S.21) entsprechend entwickelt, und zwar mit den Zeitpunkten $t_1 = 1,0$ [d] und $t_2 = 2,0$ [d] (Diagnose: Bifokale Autonomie; siehe Tab.2, S.22).

Die Kurve der Aktivitätsgaben hat ein flaches Maximum bei einer effektiven HWZ von $\text{HWZ} = 4,33$ d, mit einer Gabe von 765 MBq. Unterstellt man eine effektive HWZ von 8,02 d, so ergibt sich eine Gabe von 657 MBq. Dem Patienten wird der Mittelwert verabreicht: 711 MBq. Die gleiche Gabe ergäbe sich bei einer effektiven HWZ von

3,2 d. In der effektiven HWZ-Spanne von 3,2 d bis 8,02 d variieren die möglichen Aktivitätsgaben bezogen auf die tatsächliche Gabe um lediglich $\pm 7\%$.

Eine Halbwertszeit $\leq 3,2$ d ist unwahrscheinlich, eine von $\leq 2,6$ d nicht möglich.

Das hier dargestellte Verfahren wurde durch Prof. Dr. Dr. H. Luig, Professor für medizinische Physik entwickelt.

2.8. Strahlenexposition

2.8.1. Strahlenbelastung des Patienten

Die errechnete absorbierte Dosis lässt keinen direkten Schluss auf biologische Folgen zu. Sie beschreibt nur die reine Energieabsorption pro kg Materie ($1 \text{ [Gy]} = 1 \text{ J/kg}$). Die Äquivalenzdosis jedoch berücksichtigt die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit von α -, β - und γ -Strahlen. Im Strahlenschutz wird durch den Begriff der Äquivalenzdosis (H ; $1 \text{ Sievert [Sv]} = 1 \text{ J/kg}$) ein Zusammenhang zwischen Energiedosis und gesundheitlichem Risiko des Menschen durch die Verwendung eines Strahlenwichtungsfaktors q ($H = q \times D$) hergestellt. Röntgen-, Elektronen-, Positronen- und γ -Strahlung ist der Strahlungswichtungsfaktor 1 zugeordnet, Neutronen der Faktor 10 und α -Strahlung der Wert 20. Das bedeutet, dass α -Strahlung 20fach biologisch wirksamer ist als γ -Strahlung (Kretschko und Wellner 1994).

Die effektive Dosis (Einheit: Sievert) entspricht der Summe der mit entsprechenden Gewebewichtungsfaktoren multiplizierten mittleren Äquivalenzdosis über den Organen (Kretschko und Wellner 1994) und berücksichtigt somit noch zusätzlich die Strahlenempfindlichkeit des einzelnen Gewebes. Beispielsweise ist die Haut des Menschen wesentlich weniger strahlensensibel als innere Organe.

Die effektive Dosis (Ganzkörperstrahlenbelastung) bei Applikation von $37 \text{ MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ wird beim Erwachsenen mit weniger als 1 mSv angegeben (Becker 1998; Pfannenstiel et al. 1999).

Die effektive Dosis bei der Applikation von $3,65 \text{ MBq } ^{131}\text{I}$ od beim Radioiodtest wird mit 2 mSv angegeben. Bei der RIT mit einer mittleren Aktivitätsmenge von $500\text{-}750 \text{ MBq}$ liegt die Ganzkörperstrahlenexposition bei $30\text{-}50 \text{ mSv}$ und somit im Bereich röntgendiagnostischer Maßnahmen.

Aufgrund des Vorherrschens von substantiell zytotoxischen Effekten der RIT bei Herddosen $>50 \text{ Gy}$ geht dieses Therapieverfahren mit einem lediglich theoretischen

Risiko für Neoplasien der Schilddrüse einher (Becker 1998; Dobyns et al. 1974). Bislang wurden zahlreiche Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen mit ^{131}I od therapiert, wobei keine Zunahme an stochastischen Spätfolgen (hämatologische Neoplasien und solide Malignome bzw. genetische Fehlbildungen) beobachtet wurde (Franklyn et al. 1999; Sawka et al. 2009).

Die Gonaden werden während der RIT nur einer geringen Strahlenbelastung (für 185 MBq: Mann 0,01 Gy; Frau 2 Gy) ausgesetzt. Bisher sind keine teratogenen Komplikationen bekannt. Ursächlich für die Aufnahme von ^{131}I od in Zellen der Gonaden, der Speicheldrüsen und der Magenschleimhaut ist die Expression des NaI-Symporters in den Geweben (Spitzweg 2004).

Schwangerschaft und Stillzeit gelten als absolute Kontraindikationen, um eine Strahlenexposition des Ungeborenen bzw. Neugeborenen zu vermeiden (Becker 1998). Ab der 10.-12. Schwangerschaftswoche ist die fetale Schilddrüse bereits ausgebildet und würde bei einer RIT der Mutter ebenfalls bestrahlt werden, was eine Athyreose des Kindes zur Folge haben könnte.

Bei einer effektiven Dosis von 1 mSv, die der Patient im Rahmen der Schilddrüsenszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ und beim Radioiodtest erfährt, sollte man berücksichtigen, dass die mittlere jährliche effektive Dosis aus natürlicher und zivilisatorischer Strahlenexposition in Deutschland bei ca. 3-4 mSv liegt (Krieger und Petzold 1992). Beispielsweise führt eine CT-Untersuchung des Abdomens zu einer effektiven Dosis zwischen 5,3 und 10 mSv (Shrimpton et al. 2006).

2.8.2. Strahlenbelastung des Personals

Die durchschnittliche Strahlenbelastung des Pflegepersonals in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG beträgt jährlich maximal 3 mSv. Dieser niedrige Wert erklärt sich durch die Schulung des Personals und den adäquaten Umgang mit radioaktiven Patienten.

2.9. Erfolgskriterien

Um ein Verfahren zu evaluieren, müssen Erfolg und Misserfolg der Therapie zunächst definiert sein. In dieser Arbeit wurde als Erfolg gewertet, wenn der mittels ^{131}I od therapierte Patient bis zum Zeitpunkt der zweiten Nachsorgeuntersuchung nach 12 Monaten eine Euthyreose oder eine Hypothyreose ohne thyreostatische Therapie erreicht hat. Eine posttherapeutische Persistenz der Hyperthyreose bis zur zweiten Nachsorge wurde als Misserfolg definiert. Dieser Zeitraum wurde vor Studienbeginn festgelegt. Es ist jedoch bekannt, dass sich beispielsweise das Volumen nach einer RIT über vier Jahre weiterhin reduzieren kann (Dietlein et al. 2007) und somit auch nach mehreren Jahren noch eine Eu- bzw. Hypothyreose einsetzen kann (Kahraman et al. 2012).

2.10. Datenauswertung und statistische Methoden

Die Erfassung und Speicherung der erhobenen Daten erfolgte unter Berücksichtigung der Datenschutzbestimmungen auf einem PC. Teile der Auswertung der Krankenblätter wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (für Windows Version XP der Firma MicrosoftTM) vorgenommen.

Die einzelnen Parameter wurden zunächst deskriptiv mittels Box&Whisker Plot auf das Vorliegen einer Normalverteilung hin überprüft.

Quantitative Aussagen erfolgten derart: Mittelwerte \pm Standardabweichung bzw. Median und oberes und unteres Quartil (25.Perzentil und 75.Perzentil).

Die univariate Analyse wurde mit dem Programm StatSoft Statistica Version 10 2012 durchgeführt.

Bei den Tests wurde das Signifikanzniveau für die zweiseitige Prüfung bei $\alpha = 5\%$ festgelegt. Für die Angabe der Signifikanz p gilt folgende Vereinbarung:

$p > 0,05$ nicht signifikant, d.h. es konnte kein Einfluss nachgewiesen werden,

$p < 0,05$ signifikant, d.h. es konnte ein Einfluss nachgewiesen werden.

Um Erfolgswahrscheinlichkeiten zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Für die Analyse qualitativer Ergebnisse wurde, bei Vorliegen einer Normalverteilung, der T-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet.

Da für einige Parameter keine Normalverteilung vorlag, wurde die Prüfung des Signifikanzniveaus mit einem nichtparametrischen Testverfahren, dem U-Test nach Mann-Whitney, durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Ergebnisse der Gesamtkohorte

Im Beobachtungszeitraum von April 2006 bis Dezember 2008 wurden in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG 169 Patienten wegen verschiedener Formen der Hyperthyreose präradiotherapeutisch einem Radioiodtest mittels einer einzigen Uptake-Messung unterzogen und anschließend mit ^{131}I od therapiert.

Die Gesamtkohorte bestand aus 124 weiblichen und 45 männlichen Patienten, von denen 56 Patienten (33,1%) an einem Morbus Basedow litten. Die übrigen 113 Patienten (66,9%) waren an einer autonomiebedingten Hyperthyreose erkrankt. Die Patienten waren im Durchschnitt $61,16 \pm 15,09$ Jahre alt.

Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet. Die erste Nachsorge fand 3 bis 6 Monate nach der RIT und die zweite Nachsorge 6 bis 12 Monate nach der RIT statt. Insgesamt konnten 153 Patienten (90,5%) erfolgreich mit einer einzigen RIT therapiert werden (latente/ manifeste Hypothyreose oder Euthyreose).

Stoffwechsellage	n	Prozent
hyperthyreot	16	9,5
euthyreot	84	49,7
hypothyreot	69	40,8

Tabelle 3: posttherapeutische Stoffwechsellage der Gesamtkohorte

12 Monate nach der RIT befanden sich 16 Patienten (9,5%) weiterhin in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage und galten somit als nicht erfolgreich therapiert.

84 Patienten (49,7%) erreichten nach Abschluss der RIT eine Euthyreose und 69 Patienten (40,8%) befanden sich in einer hypothyreoten Stoffwechsellage. Die Patienten mit einer Hypothyreose wurden mit Levothyroxin behandelt (Zielwert für TSH 1-2 $\mu\text{g}/\text{dl}$).

3.1.2. Ergebnisse der RIT bei immunogener Hyperthyreose

46 Frauen und 10 Männer mit einer immunogenen Hyperthyreose wurden zu 85,6% (48 Patienten) erfolgreich therapiert.

Das Alter der Patienten betrug im Mittel $51,1 \pm 15,4$ Jahre.

Der präradiotherapeutische TcTUs betrug im Mittel $2,5 \pm 1,5\%$ und lag somit deutlich über dem Normbereich von $<1,0\%$.

Stoffwechsellage	n (56 = 100%)	davon Thyreostase
hyperthyreot	38 = 67,9%	12 = 31,6%
euthyreot	15 = 26,8 %	10 = 66,7%
hypothyreot	3 = 5,4%	3 = 100

Tabelle 4: prätherapeutische Stoffwechsellage der Patienten mit immunogener Hyperthyreose

Zum Zeitpunkt des Radioiodtests befanden sich 38 Patienten (67,9%) in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage, von denen 12 Patienten (31,6%) eine thyreostatische Therapie erhielten. 15 Patienten (26,8%), davon 10 (66,7%) unter thyreostatischer Medikation, wiesen eine euthyreote Stoffwechselfunktion auf. Die 3 hypothyreoten Patienten waren prätherapeutisch mit Thyreostatika in ihrer Stoffwechsellage überkompensiert. Die Medikation wurde innerhalb einiger Wochen nach der RIT abgesetzt.

Zum Zeitpunkt der ersten Nachsorge (3 bis 6 Monate nach RIT) waren bereits 24 Patienten (42,9%) erfolgreich therapiert (latente/ manifeste Hypothyreose oder Euthyreose).

Stoffwechsellage	n (56 = 100%)
hyperthyreot	8 = 14,3 %
euthyreot	7 = 12,5%
hypothyreot	41 = 73,2%

Tabelle 5: posttherapeutische Stoffwechsellage der Patienten mit immunogener Hyperthyreose

Im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach der RIT stellte sich bei 48 Patienten (85,7%) ein Therapieerfolg ein. Zu diesem Zeitpunkt fand sich bei 7 Patienten (12,5%) eine Euthyreose und bei 41 Patienten (73,2%) eine latente/ manifeste Hypothyreose (TSH basal $>3,2\mu\text{g/ml}$). Diese Patienten wurden posttherapeutisch mit Levothyroxin substituiert.

8 Patienten (14,3%) zeigten posttherapeutisch weiterhin eine Hyperthyreose.

Bei allen Patienten konnten während des Behandlungszeitraums erhöhte TSH-Rezeptor-Antikörper-(TRAK)-Titer (6,0 mU/ml; 25.Perz. 2,4, 75.Perz. 16,4 mU/ml) nachgewiesen werden. Im Allgemeinen zeigte sich zum Zeitpunkt der ersten Nachsorge (3 bis 6 Monate nach RIT) ein Anstieg der TRAK um 25% (7,5 mU/ml; 25.Perz. 2,7, 75.Perz. 11,1 mU/ml), der bis zur zweiten Nachsorge (6 bis 12 Monate nach RIT) auf 68,3% (4,1 mU/ml; 25.Perz. 1,3, 75.Perz. 7,9 mU/ml) des Ausgangswertes abfiel.

Typischerweise werden beim Morbus Basedow normalgroße (weiblich bis zu 18ml, männlich bis zu 25ml) bis mäßig stark vergrößerte Schilddrüsen gefunden. Das prätherapeutische Schilddrüsenvolumen der Patienten betrug median 17,5 ml (25.Perz. 14,5, 75.Perz. 25,0 ml) (weiblich: 16,0ml; 25.Perz. 14,0, 75.Perz. 25,0ml; männlich: 27,0 ml; 25.Perz. 19,0, 75.Perz. 31,0ml).

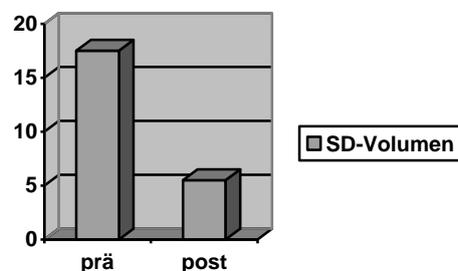


Abbildung 8: durchschnittliches prä- und posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen der Patienten mit immunogener Hyperthyreose

In der beobachteten Patientenkohorte lag zum Zeitpunkt des Radioiodtestes bei 37 Patienten (66,1%) ein Schilddrüsenvolumen <25 ml vor. Bei 17 Patienten (30,4%) lag das Volumen der Schilddrüse zwischen 25 und 50 ml und lediglich 2 Patienten (3,6%) wiesen ein Schilddrüsenvolumen >50 ml auf. Nach der RIT nahmen die Schilddrüsenvolumina der behandelten Patienten in erheblichem Maß ab. So sank das Schilddrüsenvolumen nach der RIT bis zum Zeitpunkt der zweiten NS median auf 5,5 ml (25.Perz. 4,0, 75.Perz. 10,5ml) (entspricht ca. 31,4% der Ausgangsgröße).

Nur zwei Patienten (3,6%) hatten posttherapeutisch noch ein erhöhtes Schilddrüsenvolumen (>25 ml).

3.1.3. Ergebnisse der Autonomie-Kohorte

Die Gruppe der Autonomien bestand insgesamt aus 113 Patienten. Diese konnten unterteilt werden in 43 Patienten mit einer unifokalen Autonomie (38,1%), 47 Patienten mit einer multifokalen Autonomie (41,6%) und 23 Patienten mit einer disseminierten Autonomie (20,4%).

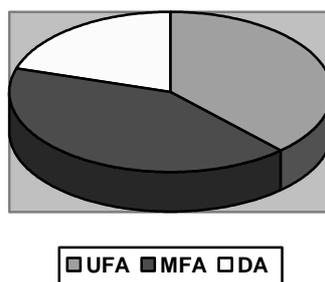


Abbildung 9: Verteilung der Autonomieformen

Die 78 weiblichen und 35 männlichen Patienten wurden zu 92,9% (105 Patienten) erfolgreich therapiert.

Die Patienten waren durchschnittlich $66,1 \pm 12,3$ Jahre alt.

Stoffwechsellage	n (113 = 100%)
hyperthyreot	104 = 92,0%
euthyreot	9 = 7,9%

Tabelle 6: prätherapeutische Stoffwechsellage der Patienten mit Autonomie

Am Tag des Radioiodtests befanden sich 104 Patienten (92,0%) in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage, von denen 23 (22,1%) eine thyreostatische Therapie erhielten. 9 Patienten (7,9%) wiesen eine euthyreote Stoffwechselfunktion auf.

Stoffwechsellage	n (113 = 100%)
hyperthyreot	8 = 7,1%
euthyreot	77 = 68,1%
hypothyreot	28 = 24,8%

Tabelle 7: posttherapeutische Stoffwechsellage der Patienten mit Autonomie

Zum Zeitpunkt der zweiten Nachsorge (6 bis 12 Monate nach RIT) stellte sich bei insgesamt 105 Patienten (92,9%) ein Therapieerfolg ein, wobei 77 Patienten (68,1%) ein Euthyreose und 28 Patienten (24,8%) eine latente/ manifeste Hypothyreose (TSH basal $>3,2\mu\text{g/ml}$) aufwiesen. Diese wurden postradiotherapeutisch mit Levothyroxin versorgt.

Lediglich 8 Patienten (7,1%) blieben weiterhin hyperthyreot.

Bei Patienten mit einer funktionellen Autonomie lagen teilweise stark vergrößerte noduläre Strumen vor. Das prätherapeutische Schilddrüsenvolumen der Patienten betrug median 42,0 ml (25.Perz. 26,0, 75.Perz. 60,0 ml) (weiblich 36,0 ml; 25.Perz. 21,0, 75.Perz. 58,0 ml, männlich 45,0 ml; 25.Perz. 34,0, 75.Perz. 70,0 ml). 26 Patienten (23,0%) wiesen zum Zeitpunkt des Radioiodtestes ein Schilddrüsenvolumen <25 ml auf. Bei 52 Patienten (46,0%) betrug das Volumen der Schilddrüse zwischen 25 und 50 ml und bei 35 Patienten (31,0%) lag ein Schilddrüsenvolumen >50 ml vor.

6 bis 12 Monate nach der RIT sank das mittlere Schilddrüsenvolumen um 50% der Ausgangsgröße auf 21,0 ml (25.Perz. 14,0, 75.Perz. 39,0 ml).

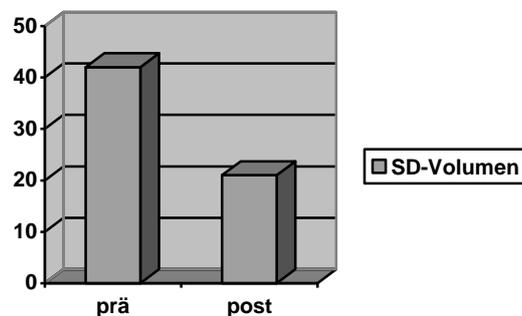


Abbildung 10: durchschnittliches prä- und posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen der Patienten mit Autonomie

Posttherapeutisch hatten 80 Patienten (70,8%) ein Schilddrüsenvolumen <25 ml, 25 Patienten (22,1%) ein Schilddrüsenvolumen zwischen 25 und 50 ml und 10 Patienten (8,8%) ein Schilddrüsenvolumen >50 ml.

3.2. Univariate Analyse der Gesamtkohorte

3.2.1. Allgemeine Betrachtung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Risikofaktoren zu ermitteln, die zum Erfolg bzw. Misserfolg einer RIT beitragen. Hierzu wurden die erhobenen Parameter primär in einer univariaten Analyse beobachtet.

Um eine multivariate Analyse noch sinnvoll durchführen zu können, steigt der Datenbedarf für eine Schätzung der erhobenen Parameter stark an. In dieser Arbeit ist der Datensatz der Patienten ohne erfolgreiche Therapie zu geringfügig, um durch eine multivariate Analyse verwertbare Ergebnisse zu erhalten.

Die folgenden Tabellen zeigen eine Zusammenfassung der prätherapeutischen Messdaten und ihren Einfluss auf die Ergebnisse der RIT aller Patienten ungeachtet der Erkrankungsform. Gruppe A beinhaltet alle erfolgreich therapierten Patienten (latente/ manifeste Hypothyreose oder Euthyreose) und Gruppe B alle Patienten, bei denen die Hyperthyreose persistierte.

Bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. um den Median und die 25. und 75. Perzentile.

Prätherapeutische Werte	Gruppe A n = 153	n	Gruppe B n = 16	n	Signifikanz
Erkrankung (Morbus Basedow / Autonomie)	48/105		8/8		nein
Geschlecht (w/m)	112/41		12/4		nein
Alter (Jahre)	61,4 \pm 15,2	153	59,1 \pm 14,1	16	nein
TcTUs	1,77 \pm 0,88	88	3,33 \pm 0,99	14	p <0,0001
TSH basal (μ g/dl)	0,36 \pm 1,28	153	0,199 \pm 0,66	16	nein
fT3 (μ g/dl)	4,27 \pm 2,1	149	5,78 \pm 3,9	16	p = 0,0166
fT4 (μ g/dl)	14,8 \pm 4,8	149	16,3 \pm 7,6	16	nein
HWZkl	2,94 \pm 0,9	152	3,13 \pm 0,8	16	nein
verabreichte Akt	868,6 \pm 523,03	153	800,1 \pm 481,4	16	nein
AQ	18,31 \pm 8,6	153	20,55 \pm 8,0	16	nein
AS	127,2 \pm 1154,5	149	37,7 \pm 14,7	16	nein

Tabelle 8: normalverteilte prätherapeutische Parameter der Gruppe A und B der Gesamtkohorte

Prätherapeutische Werte	Gruppe A n = 153	n	Gruppe B n = 16	n	Signifi- kanz
gesamtes SD-Volumen (ml)	28,0 (19,0; 46,0)	153	34,0 (20,0; 44,0)	16	nein
autonomes SD-Volumen (ml)	23,0 (13,0; 41,0)	153	25,0 (16,0; 35,0)	16	nein
TPO	10,0 (6,0; 62,0)	98	34,5 (12,0; 331,0)	13	nein
TRAK	1,0 (0,4; 3,8)	102	2,1 (1,0; 9,2)	13	nein
TAK	20,0 (11,0; 22,4)	86	64,5 (11,0; 320,0)	6	nein
klAkt	630,8 (374,9; 1077,7)	150	638,0 (334,2; 847,6)	16	nein
grAkt	758,9 (449,7; 1375,6)	151	813,4 (390,2; 961,6)	16	nein
MittelwertAkt	681,6 (420,2; 1201,5)	153	757,5 (362,2; 904,6)	16	nein
verabreichte Akt	703,0 (407,0; 1200,0)	153	740 (370; 900)	16	nein

Tabelle 9: nicht-normalverteilte prätherapeutische Parameter der Gruppe A und B der Gesamtkohorte

w= weiblich; m= männlich, TcTUs= ^{99m}Tc -Pertechnetataufnahme; HWZkl= rechnerisch kleinstmögliche effektive Halbwertszeit; klAkt= rechnerisch kleinstmögliche Aktivitätsgabe; grAkt= rechnerisch größtmögliche Aktivitätsgabe; MittelwertAkt= Mittelwert der grAkt und klAkt; verabreichte Akt = tatsächlich verabreichte Aktivität am Tag der RIT; AQ= Aktivitätsaufnahme in der Schilddrüse nach 7 Tagen in % der anfänglich verabreichten Aktivität; AS= Aktivität in der Schilddrüse in % des nach radioaktivem Zerfall noch verbliebenen Restes der anfänglichen Aktivität; Dosiskonzept= angestrebte Herddosis in Gy.

3.2.2. Schilddrüsenvolumina

Hohe Schilddrüsenvolumina stellten sich in der vorliegenden Untersuchung nicht als Risikofaktor für den Erfolg der RIT dar ($p=0,48$).

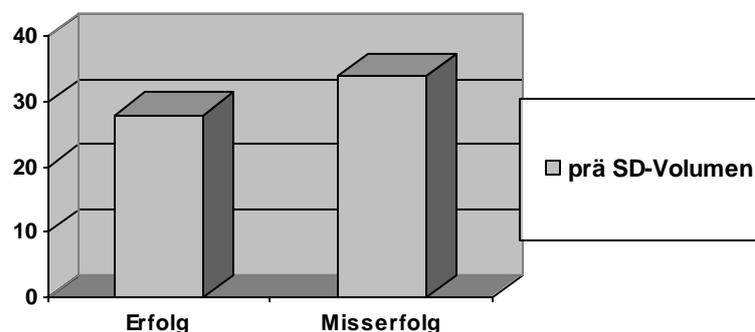


Abbildung 11: prätherapeutische Schilddrüsenvolumina der Gesamtkohorte

In beiden Gruppen konnte eine Verringerung des Uptakes auf durchschnittlich 60% (Gruppe A: 56,5%; Gruppe B: 63,1%) des Ausgangswertes in den ersten 6 Monaten nach der RIT erzielt werden.

Bei der zweiten NS wurde bei 71 Patienten (n=66 aus Gruppe A; n=5 aus Gruppe B) ein TcTUs bestimmt, bei 15 Patienten (21,1%) war dies die erste Szintigraphie.

In Gruppe A sank der TcTUs auf durchschnittlich $0,9 \pm 0,5\%$ (50,9% des Ausgangswertes) und in Gruppe B auf durchschnittlich $1,6 \pm 0,9\%$ (48,0% des Ausgangswertes). Der posttherapeutische TcTUs blieb somit in Gruppe B signifikant ($p=0,0129$) höher als in Gruppe A. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Reduktion des TcTUs. Das bedeutete, je niedriger der TcTUs vor der RIT war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg.

3.2.4. Freies Triiodthyronin

Neben den erhöhten Uptake-Werten stellten sich auch erhöhte Werte von freiem Triiodthyronin als ein Risikofaktor für Therapieversagen heraus. Patienten der Gruppe A hatten durchschnittliche fT_3 -Werte von $4,27 \pm 2,1 \mu\text{g/dl}$, während die Werte der Gruppe B mit im Mittel $5,78 \pm 3,9 \mu\text{g/dl}$ signifikant ($p=0,0166$) höher lagen. Je kleiner die Werte des fT_3 , umso wahrscheinlicher ist ein Erfolg nach der RIT.

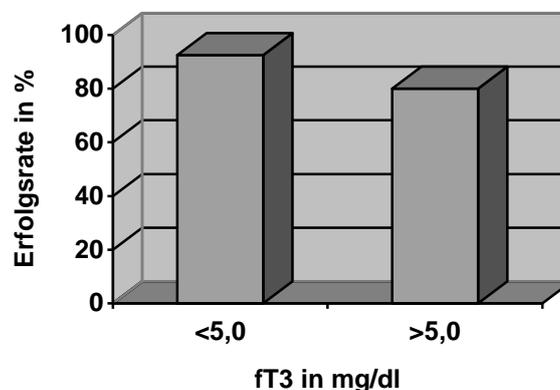


Abbildung 13: fT_3 und Erfolgsrate der Gesamtkohorte

3.3. Univariate Analyse der Patienten mit immunogener Hyperthyreose

3.3.1. Allgemeine Betrachtung

Um Einflussfaktoren der verschiedenen Erkrankungsformen auf den Erfolg der RIT zu ermitteln, wurde die Gesamtkohorte aufgeteilt in Patienten, die an einer immunogenen Hyperthyreose erkrankt waren und Patienten mit einer funktionellen Autonomie.

Die folgenden Tabellen zeigen eine Zusammenfassung der prätherapeutischen Messdaten und ihren Einfluss auf die RIT der Patienten mit einer immunogenen Hyperthyreose. Gruppe A (n= 48) enthält alle erfolgreich therapierten Morbus-Basedow-Patienten und Gruppe B (n=8) die Patienten, die ohne Erfolg behandelt wurden.

Prätherapeutische Werte	Gruppe A n = 48	n	Gruppe B n = 8	n	Signifikanz
Geschlecht (w/m)	38/ 10		8/ 0		
Alter (Jahre)	50,7 ±15,6	48	54,0 ±14,6	8	nein
TcTUs	2,07 ±1,44	14	3,47 ±1,33	7	p =0,0459
TSH basal (µg/dl)	0,94 ±2,16	48	0,36 ±0,94	8	nein
fT3 (µg/dl)	4,65 ±3,48	47	5,16 ±2,4	8	nein
fT4 (µg/dl)	12,19 ±4,82	47	13,38 ±5,22	8	nein
HWZkl	3,47 ±1,3	45	3,5 ±0,5	8	nein
AQ	22,2 ±10,4	48	24,1 ±5,2	8	nein
AS	39,7 ±16,1	45	44,3 ±9,6	8	nein
Dosiskonzept 150 Gy	1		0		-
Dosiskonzept 300 Gy	43		7		-
Dosiskonzept 400 Gy	4		1		-

Tabelle 10: normalverteilte Prätherapeutische Parameter der Gruppen A und B der immunogenen Hyperthyreose-Kohorte

Prätherapeutische Werte	Gruppe A n = 48	n	Gruppe B n = 8	n	Signifi- kanz
gesamtes SD-Volumen (ml)	16,5 (14,0; 25,0)	48	20,0 (16,0; 34,0)	8	nein
autonomes SD-Volumen (ml)	16,5 (14,0; 25,0)	48	20,0 (16,0; 34,0)	8	nein
TPO	229,0 (12,0; 426,0)	34	242,0 (35,0; 552,0)	8	nein
TRAK	6,2 (2,5; 16,4)	41	2,9 (1,8; 18,0)	8	nein
TAK	34,6 (20,0; 170,0)	29	85,0 (44,0; 320,0)	5	nein
klAkt	482,6 (349,1; 669,5)	45	406,5 (300,9; 847,6)	8	nein
grAkt	566,1 (398,1; 805,1)	46	459,4 (340,2; 961,6)	8	nein
MittelwertAkt	538,5 (373,1; 765,5)	48	432,9 (320,6; 904,6)	8	nein
verabreichte Akt	536,5 (370; 791,8)	48	444,0 (333,0; 900,0)	8	nein

Tabelle 11: nicht-normalverteilte Prätherapeutische Parameter der Gruppen A und B der immunogenen Hyperthyreose-Kohorte

w= weiblich; m= männlich, TcTUs = ^{99m}Tc -Perthetataufnahme; HWZkl = rechnerisch kleinstmögliche effektive Halbwertszeit; klAkt = rechnerisch kleinstmögliche Aktivitätsgabe; grAkt = rechnerisch größtmögliche Aktivitätsgabe; MittelwertAkt = Mittelwert der grAkt und klAkt; verabreichte Akt = tatsächlich verabreichte Aktivität am Tag der RIT; AQ = Aktivität in der Schilddrüse nach 7 Tagen in % der anfänglich verabreichten Aktivität; AS= Aktivität in der Schilddrüse in % des nach radioaktivem Zerfall noch verbliebenen Restes der anfänglichen Aktivität; Dosiskonzept= angestrebte Herddosis in Gy

3.3.2. ^{99m}Tc Technetium-Perthetataufnahme unter Suppressionsbedingungen

Wie bereits in der univariaten Analyse der Gesamtkohorte stellten sich hohe TcTUs-Werte auch bei Patienten mit einer immunogenen Hyperthyreose als ein Risikofaktor für den Erfolg einer RIT dar. Hohe TcTUs-Werte gingen signifikant häufiger mit einem Misserfolg ($p=0,0459$) einher.

Insgesamt wurde bei 21 Patienten (37,5%) vor dem Radioiodtest eine szintigraphische Untersuchung durchgeführt. Die Patienten der Gruppe A ($n=14$) hatten einen durchschnittlichen TcTUs von $2,07 \pm 1,44\%$ und Gruppe B ($n=7$) im Mittel $3,47 \pm 1,33\%$.

Bei einer Gegenüberstellung der Erfolgsquote bei Patienten mit einem TcTUs $<2,5\%$ und Patienten mit Werten $\geq 2,5\%$ ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0158$).

Patienten mit einem niedrigeren Uptake-Wert ($n=12$) hatten eine Erfolgsrate von 91,7%, während die Patienten mit einer Aufnahme $\geq 2,5\%$ nur zu 33,3% erfolgreich therapiert werden konnten.

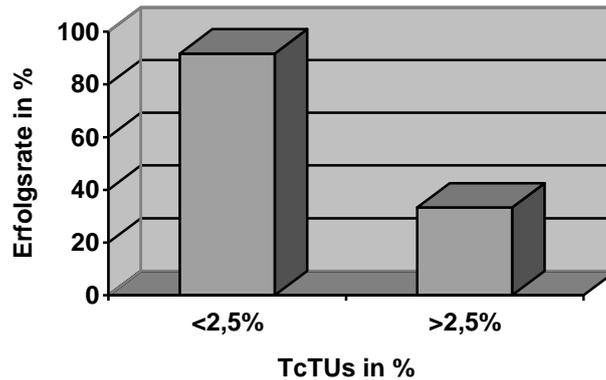


Abbildung 14: TcTUs und Erfolgsrate bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose

Im Rahmen der zwei NS wurde bei 16 Patienten (n=12 in Gruppe A; n= 4 in Gruppe B) eine Szintigraphie durchgeführt. Dabei zeigte sich in Gruppe A eine Abnahme des TcTUs um 75,9% des Ausgangswertes auf durchschnittlich $0,5 \pm 0,43\%$ und in Gruppe B um 60,0% auf $1,39 \pm 1,24\%$.

3.3.3. Posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen

Für die Abnahme des Schilddrüsenvolumens innerhalb von 3 bis 6 Monate nach einer RIT konnte keine signifikante Verbindung zwischen postradiotherapeutischem Schilddrüsenvolumen und Therapieerfolg nachgewiesen werden. Das Schilddrüsenvolumen der Gruppe A wurde um circa 8,5 ml (48,5%) und das der Gruppe B um circa 10,5 ml (52,5%) reduziert.

Das verbleibende Schilddrüsengewebe zum Zeitpunkt der zweiten NS (6 bis 12 Monaten nach RIT) zeigte dagegen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zum Therapieerfolg. Das Schilddrüsenvolumen betrug postradiotherapeutisch in Gruppe A im Median 5,0 ml (25.Perz. 3,8, 75.Perz. 9,0 ml) und in Gruppe B median 14,5 ml (25.Perz. 7,0, 75.Perz. 16,0 ml) ($p= 0,021$). Das bedeutet, je größer das verbleibende Schilddrüsenrestvolumen 6 bis 12 Monaten nach der RIT war, desto größer war die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen.

3.3.4. Parameter des Radioiodtests und Erfolg

Weiterhin wurde untersucht, ob die aktuelle prätherapeutische Stoffwechsellage der Schilddrüse den 7-Tage-Uptake (AQ), die berechnete kleinstmögliche Halbwertszeit (klHWZ) und die Mittelwertaktivität des Radioiodtests beeinflusst.

Stoffwechsellage	n	AQ (%)	kIHWZ (Tage)	MittelwertAkt (MBq)
Hyperthyreot	38	24,3 ±10,2	3,6 ±1,2	514,13 (356,7, 769,1)
Euthyreot	15	18,7 ±8,4	3,3 ±1,3	543,84 (387,9, 705,2)
Hypothyreot	3	17,6 ±6,1	2,8 ±0,6	904,6 (383,1, 1193,9)

Tabelle 12: Stoffwechsellage der Schilddrüse und Ergebnisse des Radioiodtests bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose

Die Aktivität in der Schilddrüse nach 7 Tagen in Prozent der anfänglich verabreichten Aktivität (AQ) war bei prätherapeutisch hyperthyreoten Patienten nicht signifikant ($p=0,066$) höher als bei Patienten mit prätherapeutischer Euthyreose oder Hypothyreose.

Für die kleinstmögliche rechnerische Halbwertszeit zeigte sich, dass hyperthyreote Patienten eine längere HWZ aufwiesen als euthyreote Patienten und diese wiederum eine längere HWZ als hypothyreote. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant. Auch für die berechneten Mittelwertaktivitäten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Wir betrachteten die gleichen Parameter in Abhängigkeit von der Schilddrüsen-Stoffwechsellage und der Einnahme von Thyreostatika. Insgesamt wurden 25 Patienten (44,6%) zum Zeitpunkt des Radioiodtests mit einer thyreostatischen Medikation behandelt. 31 Patienten (55,4%) erhielten keine schilddrüsen-spezifischen Medikamente.

Stoffwechsel-lage	AQ (%)		kIHWZ (Tage)		Mittelwert Akt (MBq)	
	Mit TM	Ohne TM	Mit TM	Ohne TM	Mit TM	Ohne TM
Hyperthyreot	23,2 ±10,7 (n=12)	24,8 ±10,1 (n=26)	3,5 ±1,3 (n=12)	3,7 ±1,1 (n=26)	356,7 (276,3, 769,1) (n=12)	587,4 (374,6, 761,9) (n=26)
Euthyreot	16,7 ±7,6 (n=10)	22,8 ±9,1 (n=5)	2,7 ±0,7 (n=10)	4,3 ±1,6 (n=5)	544,1 (511,3, 705,2) (n=10)	387,9 (320,6, 583,9) (n=5)
Hypothyreot	17,6 ±6,1 (n=3)	- (n=0)	2,8 ±0,6 (n=3)	- (n=0)	904,6 (383,1, 1193,9) (n=3)	- (n=0)

Tabelle 13: Stoffwechsellage der Schilddrüse und Ergebnisse des Radioiodtestes unter Berücksichtigung der thyreostatischen Medikation bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose

Trotz thyreostatischer Medikation befanden sich 48% der thyreostatisch behandelten Patienten (n=12) in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage, während die nicht

thyreostatisch behandelten Patienten in 83% der Fälle hyperthyreot waren. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,0302$).

Des Weiteren zeigte sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen der rechnerisch kleinstmöglichen Halbwertszeit und der Gabe von Thyreostatika bei euthyreoter Stoffwechsellaage ($p= 0,0256$). Euthyreote Patienten ohne thyreostatische Medikation zeigten eine längere kleinstmögliche Halbwertszeit ($4,3 \pm 1,6$ Tage) als Patienten mit Thyreostatika ($2,7 \pm 0,7$ Tage). Bezüglich des 7-Tage-Uptakes und der Mittelwertaktivität konnte kein relevanter Unterschied ausgemacht werden.

Einige Patienten erhielten präradiotherapeutisch eine thyreostatische Medikation zur Reduzierung der Hyperthyreose. Manche von ihnen befanden sich somit zum Zeitpunkt des Radioiodtests in einer euthyreoten bzw. hypothyreoten Stoffwechsellaage. Bei unzureichender Dosierung der Thyreostase blieben die Patienten weiterhin hyperthyreot. Bei einem Vergleich zwischen Patienten in einer prätherapeutisch hyperthyreoten Stoffwechsellaage mit und ohne Gabe von thyreostatischer Medikation konnte in Bezug auf die kleinstmögliche Halbwertszeit, die 7-Tage-Aktivitätsaufnahme und die Mittelwertaktivität kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.3.5. Dosiskonzept und Herddosis

In der vorliegenden Untersuchung wurde die zu applizierende Aktivität von radioaktivem Iod durch eine individuelle Dosimetrie mittels einer einzigen Uptake-Messung ermittelt. Das Dosiskonzept wurde leitliniengerecht gewählt, d.h. bei Patienten mit einer immunogenen Hyperthyreose wurde zum ablativen Therapieansatz eine Herddosis von 300 Gy auf das Schilddrüsenvolumen angestrebt. In Einzelfällen wurde aufgrund individueller Faktoren, z.B. stark vergrößertes Schilddrüsenvolumen oder hoher TRAK-Titer, eine höhere Dosis verwendet.

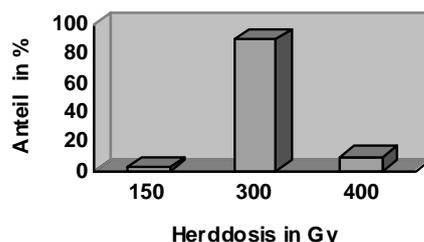


Abbildung 15: applizierte Herddosen bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose

So erhielten 5 Patienten (8,9%) eine Herddosis von 400 Gy. Lediglich ein Patient (1,8%) erhielt eine Herddosis von 150 Gy im Rahmen eines funktionsoptimierten Konzeptes bei einem niedrigen Rezidivrisiko.

Median wurde eine Aktivität von 536,5 MBq (25.Perz. 370,0; 75.Perz. 800,0 MBq) verabreicht.

In der univariaten Analyse konnte keine statistische Signifikanz zwischen den Erfolgsquoten der Herddosen 300 und 400 Gy ermittelt werden. In beiden Dosiskonzept-Gruppen lag die Erfolgsquote über 80%.

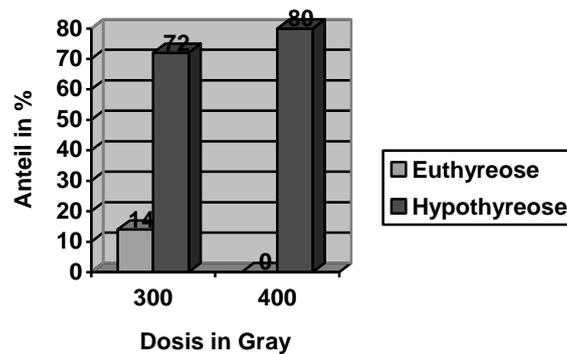


Abbildung 16: Hypothyreose- und Euthyreoserate der verschiedenen Dosiskonzepte bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose

Die Hypothyreoserate in der Gruppe „300 Gy“ betrug 72% (n=36), die Rate für Euthyrose lag bei 14% (n=7). Somit ergab sich in dieser Gruppe eine Erfolgsquote von 86% und eine Misserfolgsquote von 14% (n=7).

Aufgrund der geringen Patientenanzahl in den Gruppen „150 Gy“ und „400 Gy“ konnten zu diesen Gruppen keine statistisch sinnvollen Aussagen erfolgen.

3.4. Univariate Analyse der Autonomie-Kohorte

3.4.1. Allgemeine Betrachtung

Die Gruppe der Patienten mit funktioneller Autonomie wurde ebenfalls analysiert, um Einflussfaktoren auf den Erfolg der RIT zu ermitteln.

Die folgenden Tabellen zeigen eine Zusammenfassung der prätherapeutischen Messdaten und ihren Einfluss auf den Erfolg der RIT. Gruppe A (n=105) enthält alle erfolgreich therapierten Autonomie-Patienten und Gruppe B (n=8) die nicht erfolgreich therapierten.

Prätherapeutische Werte	Gruppe A n = 105	n	Gruppe B n = 8	n	Signifi-kanz
Erkrankung (UFA/ MFA/ DA)	40/ 43/ 22	105	3/ 4/ 1	8	nein
Geschlecht (w/m)	74/ 31	105	4/ 4	8	nein
Alter (Jahre)	66,3 ±12,3	105	64,1 ±12,5	8	nein
TcTUs	1,71 ±0,73	74	3,19 ±0,56	7	p <0,0001
TSH basal (µg/dl)	0,09 ±0,21	105	0,04 ±0,06	8	nein
ft3 (µg/dl)	4,01 ±1,05	102	6,40 ±5,19	8	p =0,00027
ft4 (µg/dl)	15,96 ±4,26	102	19,30 ±8,77	8	nein
HWZkl	271 ±0,65	105	2,76 ±0,93	8	nein
AQ	16,6 ±7,1	105	17,0 ±9,0	8	nein
AS	165,0 ±1382,1	104	31,01 ±16,4	8	nein
Dosiskonzept 150 Gy	33		4		-
Dosiskonzept 200 Gy	21		-		-
Dosiskonzept 250 Gy	3		-		-
Dosiskonzept 300 Gy	12		1		-
Dosiskonzept 400 Gy	36		3		-

Tabelle 14: normalverteilte prätherapeutische Parameter der Gruppen A und B der Autonomie-Kohorte

Prätherapeutische Werte	Gruppe A n = 105	n	Gruppe B n = 8	n	Signifi- kanz
gesamtes SD-Volumen (ml)	40,0 (25,0; 58,0)	105	44,0 (34,0; 70,0)	8	nein
autonomes SD-Volumen (ml)	27,0 (10,0; 55,0)	105	28,0 (11,0; 44,0)	8	nein
klAkt	912,3 (432,4; 1264,2)	105	698,1 (539,4; 968,7)	8	nein
grAkt	1074,9 (507,5; 1500,9)	105	957,2 (627,7; 1133,0)	8	nein
MittelwertAkt	993,7 (470,3; 1394,0)	105	889,4 (583,5; 1051,0)	8	p = 0,029
verabreichte Akt	1000,0 (481,0; 1480,0)	105	900,0 (592,0; 1000,0)	8	nein

Tabelle 15: nicht-normalverteilte prätherapeutische Parameter der Gruppen A und B der Autonomie-Kohorte

w= weiblich; m=männlich, TcTUs = ^{99m}Tc -Perchnetataufnahme; HWZkl = rechnerisch kleinstmögliche effektive Halbwertszeit; klAkt = rechnerisch kleinstmögliche Aktivitätsgabe; grAkt = rechnerisch größtmögliche Aktivitätsgabe; MittelwertAkt = Mittelwert der grAkt und klAkt; verabreichte Akt = tatsächlich verabreichte Aktivität am Tag der RIT; AQ = Aktivität in der Schilddrüse in % der anfänglich verabreichten Aktivität; AS= Aktivität in der Schilddrüse in % des nach radioaktivem Zerfall noch verbliebenen Restes der anfänglichen Aktivität

3.4.2. ^{99m}Tc Technetium-Perchnetataufnahme

Wie in den univariaten Analysen zuvor stellten sich auch in der Kohorte der Autonomie-Patienten hohe präradioiodtherapeutische TcTUs-Werte als ein signifikanter Risikofaktor für den Erfolg der RIT dar ($p < 0,0001$).

Insgesamt wurde bei 81 Patienten (71,7%) vor dem Radioiodtest eine szintigraphische Darstellung der Schilddrüse angefertigt. Gruppe A (n=74) zeigte einen durchschnittlichen Uptake von $1,71 \pm 0,73\%$ und Gruppe B (n=7) einen Wert von $3,19 \pm 0,56\%$.

In der Gegenüberstellung der Erfolgsquoten in Abhängigkeit der Höhe des TcTUs $< 2,5\%$ oder $\geq 2,5\%$ zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,0005$).

Patienten mit einem TcTUs $< 2,5\%$ (n=62) hatten eine Erfolgsquote von 98,4% (n=61). Im Gegensatz dazu erreichten nur 68,4% (n= 13) der Patienten mit einem TcTUs $> 2,5\%$ (n=19) eine hypothyreote oder euthyreote Stoffwechsellage.

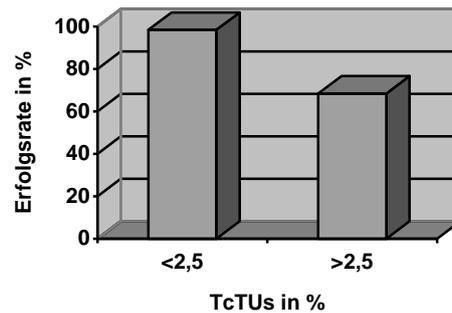


Abbildung 17: TcTUs und Erfolgsraten bei Patienten mit Autonomie

Auch im Rahmen der NS blieb der TcTUs der Gruppe B signifikant höher als der in Gruppe A. Bei der ersten NS wurde bei 53 Patienten (n= 51 in Gruppe A; n=2 in Gruppe B) eine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass der TcTUs in Gruppe A um 38,0% auf durchschnittlich $1,06 \pm 0,67\%$ sank. Aufgrund der geringen Anzahl der durchgeführten Szintigraphien in Gruppe B im Rahmen der ersten NS wurde auf eine weiterführende Analyse verzichtet.

Zum Zeitpunkt der zweiten NS erhielten 62 Patienten (n=59 in Gruppe A; n=3 in Gruppe B) eine Szintigraphie. Der TcTUs in beiden Gruppen nahm weiterhin ab auf $0,98 \pm 0,49\%$ in Gruppe A (entspricht 57,3% des präradiotherapeutischen TcTUs) und $1,67 \pm 0,91\%$ in Gruppe B (entspricht 52,4% des präradiotherapeutischen TcTUs). Somit sank in beiden Gruppen der TcTUs um durchschnittlich 45,2%. Der TcTUs blieb bei den erfolgreich therapierten Patienten signifikant ($p=0,0249$) niedriger als in der Misserfolgsgruppe.

3.4.3. Freies Triiodthyronin

Wie bereits in der Gesamtkohorte festgestellt wurde, konnte auch bei den Autonomie-Patienten ein Einfluss des fT_3 auf den Erfolg der RIT beobachtet werden. Je niedriger die prätherapeutische Hormonkonzentration, desto größer die Erfolgsrate. Die Konzentrationen an fT_3 der Gruppe A und B unterschieden sich signifikant ($p= 0,00027$). Während Gruppe A präradiotherapeutisch im Mittel $4,0 \pm 1,0 \mu\text{g/dl}$ fT_3 im Blut aufwies, lag die Konzentration von fT_3 der Gruppe B durchschnittlich bei $6,4 \pm 5,2 \mu\text{g/dl}$. Im Laufe der RIT konnten die Ausgangswerte der Gruppe B stärker gesenkt werden als die Werte in Gruppe A. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Die fT_3 -Konzentration der Erfolgsgruppe lag nach der RIT um 23% niedriger als vor der Therapie bei $3,1 \pm 0,6 \mu\text{g/dl}$ und das fT_3 der Gruppe B konnte um

30% auf $4,46 \pm 1,2 \mu\text{g/dl}$ gesenkt werden. Der Unterschied der fT_3 -Konzentration blieb weiterhin signifikant ($p < 0,0001$).

3.4.4. Posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen

In der weiteren Analyse fiel ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0453$) zwischen postradioiodtherapeutischem Schilddrüsenvolumen und Therapieerfolg auf. Je größer der Schilddrüsenrest, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen.

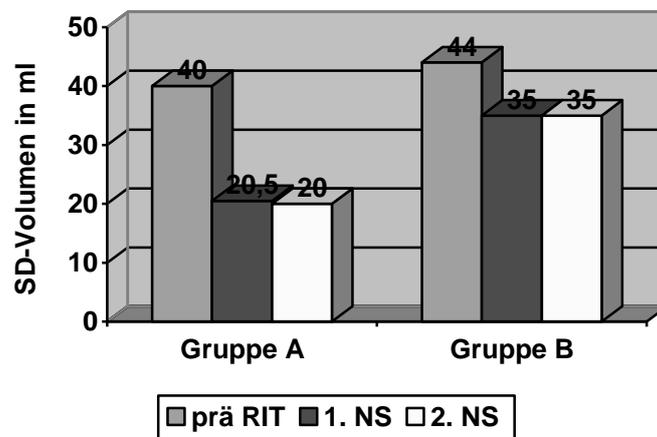


Abbildung 18: Schilddrüsenvolumen im Verlauf bei Patienten mit Autonomie

3 bis 6 Monate nach der RIT betrug das Schilddrüsenrestvolumen in Gruppe A median 20,5 ml (25.Perz. 15,0, 75.Perz. 35,5 ml) und in Gruppe B 35,0 ml (25.Perz. 14,0, 75.Perz. 140 ml). Zum Zeitpunkt der zweiten NS nahm das Schilddrüsenvolumen geringfügig ab auf 20,0 ml (25.Perz. 14,0, 75.Perz. 37,0 ml) in Gruppe A und 39,0 ml (25.Perz. 22,0, 75.Perz. 56,0 ml) in Gruppe B.

Das Schilddrüsenvolumen wurde in den ersten 6 Monaten nach der RIT in Gruppe A ($n=64$) um median 48,7% (19,5 ml) reduziert und in Gruppe B ($n=4$) um 20,5% (9 ml). In den zweiten 6 Monaten sank das Restvolumen der Schilddrüse bei den erfolgreich therapierten Patienten unmerklich (0,02%). Auch bei Patienten der Gruppe B konnte aufgrund der geringen Anzahl keine Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens verzeichnet werden.

Insgesamt konnte das Schilddrüsenvolumen der Gruppe A um 50% (20 ml) und in Gruppe B um 20,5% (9 ml) reduziert werden.

Für die prozentuale Abnahme des Schilddrüsenvolumens nach der RIT bis zum Zeitpunkt der 1. und der 2. NS konnte keine signifikante Verbindung zum Therapieerfolg nachgewiesen werden.

3.4.5. Parameter des Radioiodtests und Erfolg

Der Einfluss der aktuellen Stoffwechsellage der Schilddrüse auf den 7-Tage-Uptake (AQ), die berechnete kleinstmögliche Halbwertszeit (kIHWZ) und die Mittelwert-Aktivität des Radioiodtests wurde gesondert untersucht. 96,5% aller Patienten (n=109) befanden sich präradiotherapeutischen in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage und 3,5% (n=4) in einer euthyreoten Stoffwechsellage.

Alle drei Parameter des Radioiodtests zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen hyper- und euthyreoten Patienten.

Stoffwechsellage	n	AQ (%)	kIHWZ (Tage)	Mittelwert Akt (MBq)
Hyperthyreot	109	16,6 ±7,2	2,7 ±0,7	889,8 (470,3; 1393,7)
Euthyreot	4	16,7 ±6,9	2,8 ±0,6	1135,8 (987,8; 1560,1)
Hypothyreot	0	-		-

Tabelle 16: Stoffwechsellage und Radioiodtest bei Patienten mit Autonomie

Zur Reduzierung der Hyperthyreose wurden präradiotherapeutisch 25 Patienten mit einer thyreostatischen Medikation behandelt. 23 dieser Patienten (92%) blieben dennoch weiterhin hyperthyreot. Patienten ohne Thyreostase (n=88) befanden sich zu 98% (n=86) in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage.

Die Ergebnisse des Radioiodtests sowohl für den 7-Tage-Uptake als auch für die berechnete kleinstmögliche Halbwertszeit und die Mittelwertaktivität zeigten keine statistisch signifikante Abhängigkeit von der thyreostatischen Medikation.

Stoffwechsellage	AQ (%)		kIHWZ (Tage)		Mittelwert Akt (MBq)	
	Mit TM	Ohne TM	Mit TM	Ohne TM	Mit TM	Ohne TM
Hyperthyreot	16,1 ±10,5 (n=23)	16,7 ±6,1 (n=86)	2,5 ±0,9 (n=23)	2,8 ±0,6 (n=86)	1142,8 (929,7; 1543,6) (n=23)	738,9 (430,2; 1393,7) (n=86)
Euthyreot	20,2 ±7,6 (n=2)	13,3 ±6,1 (n=2)	3,1 ±0,7 (n=2)	2,5 ±0,5 (n=2)	1541,6 (1117,3; 1965,9) (n=2)	1006,3 (858,2; 1154,3) (n=2)

Tabelle 17: Stoffwechsellage und Radioiodtest unter Berücksichtigung der thyreostatischen Medikation bei Patienten mit Autonomie

Die präradioiodtherapeutische Gabe von thyreostatischer Medikation bei Patienten mit einer funktionell relevanten Autonomie zeigte keinen Einfluss auf die Ergebnisse des Radioiodtests.

3.4.6. Herddosis und Dosiskonzept

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin sieht das funktionsoptimierte Dosiskonzept für Patienten mit einer unifokalen Autonomie eine Herddosis von etwa 300 - 400 Gy auf das autonome Schilddrüsenvolumen und für Patienten mit einer multifokalen oder disseminierten Autonomie eine Herddosis von etwa 150 - 200 Gy auf das gesamte Schilddrüsenvolumen vor. In einzelnen Fällen wurde aufgrund der individuellen Risikofaktoren ein abweichendes Dosiskonzept angewandt.

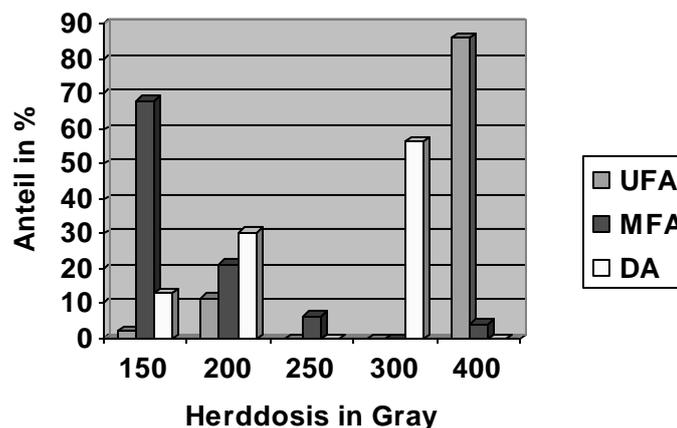


Abbildung 19: angestrebte Herddosen bei Patienten mit Autonomie

Ein Großteil der Patienten (86%, n=37) mit einer unifokalen Autonomie bekam eine Herddosis von 400 Gy auf das autonome Schilddrüsenvolumen appliziert, 12% (n=5) erhielten 200 Gy und nur ein Patient (2%) wurde mit einer Herddosis 150 Gy behandelt.

Im Gegensatz dazu wurden 68% (n=32) der Patienten mit multifokaler Autonomie nach dem Dosiskonzept von 150 Gy auf das gesamte Schilddrüsenvolumen therapiert. 22% (n=10) erhielten eine Herddosis von 200 Gy, 6% (n=3) bekamen 250 Gy und zwei Patienten (4%) 400 Gy.

In der Gruppe der Patienten mit disseminierter Autonomie wurde die Mehrzahl (57%, n=13) mit einer Dosis von 300 Gy auf das gesamte Schilddrüsenvolumen behandelt, 30% (n=7) erhielten eine Herddosis von 200 Gy und 13% (n=3) 150 Gy.

Im Median wurde den Patienten mit unifokaler Autonomie eine Aktivität von 518,0 MBq (25.Perz. 333,0, 75.Perz. 1147,0 MBq) verabreicht. Patienten mit multifokaler Autonomie bekamen 1073,0 MBq (25.Perz. 629,0, 75.Perz. 1400,0 MBq). Die höchste Aktivität mit median 1495 MBq (25.Perz. 777,0, 75.Perz. 1850,0 MBq) erhielten die Patienten mit disseminierter Aktivität.

In der Gruppe der mit einer Herddosis von 150 Gy therapierten Patienten war bei 88,8% der Patienten (n= 32) nach einem Jahr ein Erfolg der Therapie zu verzeichnen. Die Gruppen „200 Gy“ und „250 Gy“ wurden zusammengefasst und die Erfolgsquote lag bei 100% (n₂₀₀₊₂₅₀= 25). Bei den Dosiskonzepten 300 Gy und 400 Gy konnten jeweils 92,3% (n₃₀₀= 12; n₄₀₀=36) der Patienten erfolgreich therapiert werden. Demnach gab es bei einer Therapie mit 200 bzw. 250 Gy keine Therapieversager.

3.5. Hypothyreoserate der Autonomie-Kohorte

So wie keine Auswirkung der verschiedenen Dosiskonzepte auf die Erfolgsquote, so konnte auch kein signifikanter Einfluss der verschiedenen Dosiskonzepte auf die Hypothyreoserate in der Erfolgsgruppe nachgewiesen werden.

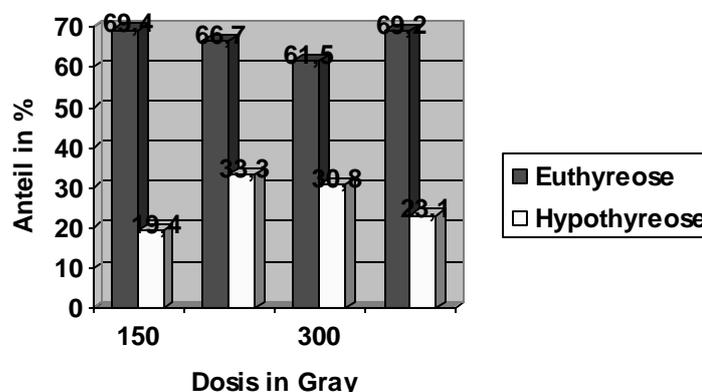


Abbildung 20: Hypothyreose- und Euthyreoserate der verschiedenen Dosiskonzepte bei Patienten mit Autonomie

Die Hypothyreoserate lag nach Therapieende (12 - 24 Monate nach RIT) in allen Herddosisgruppen etwa zwischen 20 und 30%.

Die Hypothyreoserate unter allen erfolgreich therapierten Patienten (n=105) des Autonomiekollektives liegt durchschnittlich bei 26,7% (n=28).

Die folgenden Tabellen zeigen eine Zusammenfassung der prätherapeutischen Messdaten und ihren Einfluss auf die Hypothyreoserate nach der RIT.

Prätherapeutische Werte	Hypothyreose n = 28	n	Euthyreose n = 77	n	Signifi- kanz
Alter (Jahre)	65,6 ±11,8	28	66,5 ±12,5	77	nein
TcTUs	1,5 ±0,9	15	1,8 ±0,7	59	nein
TSH basal (µg/dl)	0,13±0,3	28	0,08 ±0,15	77	nein
ft3 (µg/dl)	4,2 ±1,2	26	4,1 ±1,0	76	nein
ft4 (µg/dl)	16,0 ±3,4	26	15,9 ±4,5	76	nein
HWZkl	2,5 ±0,7	28	2,8 ±0,6	77	p=0,0458
AQ	15,4 ±8,8	28	17,0 ±6,4	77	nein
AS	25,9 ±13,1	28	216,3 ±1616,6	76	nein

Tabelle 18: normalverteilte prätherapeutische Werte der Erfolgsgruppe

Prätherapeutische Werte	Hypothyreose n = 28	n	Euthyreose n = 77	n	Signifi- kanz
gesamtes SD-Volumen (ml)	28,0 (20,0; 45,0)	28	43,0 (27,0; 68,0)	77	p=0,0121
klAkt	955,1 (513,7; 1218,3)	28	703,6 (419,4; 1276,0)	77	nein
grAkt	1132,0 (653,3; 1652,5)	28	924,7 (479,2; 1493,0)	77	nein
MittelwertAkt	1052,0 (583,5; 1535,2)	28	858,0 (444,9; 1385,0)	77	nein
verabreichte Akt	1016,0 (592,0; 1554,0)	28	925,0 (444,0; 1400,0)	77	nein

Tabelle 19: nicht-normalverteilte prätherapeutische Werte der Erfolgsgruppe

TcTUs = ^{99m}Tc -Perchnetataufnahme; HWZkl = rechnerisch kleinstmögliche effektive Halbwertszeit; klAkt = rechnerisch kleinstmögliche Aktivitätsgabe; grAkt = rechnerisch größtmögliche Aktivitätsgabe; MittelwertAkt = Mittelwert der grAkt und klAkt; verabreichte Akt = tatsächlich verabreichte Aktivität am Tag der RIT; AQ = Aktivität in der Schilddrüse in % der anfänglich verabreichten Aktivität; AS= Aktivität in der Schilddrüse in % des nach radioaktivem Zerfall noch verbliebenen Restes der anfänglichen Aktivität

3.5.1. Gesamtschilddrüsenvolumen

Das prätherapeutische Gesamtschilddrüsenvolumen der erfolgreich therapierten Patienten zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zum Ergebnis der RIT (p=0,00121).

Das Schilddrüsenvolumen vor Therapiebeginn lag bei den posttherapeutisch hypothyreoten Patienten median bei 28,0 ml (25.Perz. 20,0; 75.Perz. 45,0 ml), während die posttherapeutisch euthyreoten Patienten im Schnitt ein deutlich

größeres Gesamtvolumen der Schilddrüse aufwiesen (Median 43,0 ml; 25.Perz. 27,0; 75.Perz. 68,0 ml).

3.5.2. Berechnete kleinstmögliche Halbwertszeit

Für die posttherapeutisch hypothyreoten Patienten wurde in der individuellen Dosimetrie eine durchschnittliche kleinstmögliche Halbwertszeit von $2,5 \pm 0,7$ Tagen errechnet. Posttherapeutisch euthyreote Patienten zeigten eine längere kleinstmögliche Halbwertszeit im Durchschnitt von $2,8 \pm 0,6$ Tagen. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,0458$). Das heißt, je länger die berechnete kleinstmögliche Halbwertszeit war, umso größer war die Wahrscheinlichkeit für eine Euthyreose. Je schneller die Schilddrüse das radioaktive Iod verstoffwechselt und wieder ausscheidet, desto mehr Drüsengewebe geht zugrunde.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methode

4.1.1. Dosimetrieconzepte

Bei der Therapie mit ^{131}I werden prinzipiell zwei dosimetrische Vorgehensweisen unterschieden: Die Verabreichung einer empirisch ermittelten, krankheitsspezifischen Standardaktivität unabhängig von den individuellen Gegebenheiten des Patienten und die individuelle Dosimetrie zur Ermittlung der zu applizierenden Aktivität. Die Verwendung von Standardaktivitäten hat nach dem heutigen Stand der Forschung und nach den gesetzlichen Vorgaben in Deutschland keine Berechtigung mehr (Bockisch et al. 1997).

Unter Verzicht auf eine individuelle Dosimetrie wird bei der immunogenen Hyperthyreose von Therapieerfolgen bis zu 91% berichtet (Bonnema et al. 2003; Leslie et al. 2003; Metso et al. 2004). Allerdings führt die Verabreichung einer Standardaktivität ohne Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten häufig zu einer Überdosierung des Radiopharmazeutikums (Peters et al. 1995).

Zur Individualisierung der Therapie wurde das Konzept der angepassten Aktivität entwickelt. Dieses Konzept bildet einen Kompromiss zwischen der Gabe einer Standardaktivität und der individuellen Berechnung der Aktivität durch eine Dosimetrie. Im Rahmen dieses Konzepts hat man beispielsweise Aktivitäten von ^{131}I auf das individuelle Schilddrüsenvolumen des Patienten bezogen ohne Berücksichtigung der Halbwertszeiten oder des maximalen Uptakes. Einzelne Arbeitsgruppen korrigierten die zu applizierende Aktivität zusätzlich auf den 24h-Uptake, berücksichtigten aber nicht die Halbwertszeit. Bei diesem Vorgehen liegen die verwendeten Aktivitäten zwischen 3,5 MBq/g und 7 MBq/g (Bogazzi et al. 2003; Gomez-Arnaiz et al. 2003; Leslie et al. 2003).

In Deutschland wird vom Gesetzgeber aus strahlenhygienischen Gründen eine individuelle Dosimetrie anhand eines Radioiodtestes vorgeschrieben (siehe 1.4., S.4). Über die Durchführung und Verwertung der Testdaten bestehen allerdings unterschiedliche Auffassungen.

Berg et al. stellten fest, dass die individuelle Halbwertszeitbestimmung einen wichtigen Faktor bei der Dosisberechnung darstellt und auf diese nicht verzichtet werden kann, weder aus strahlenhygienischer Sicht noch in Bezug auf den Therapieerfolg (Berg et al. 1996). Moka et al. halten die Ermittlung des maximalen

Radioiod-Uptakes und der effektiven Halbwertszeit zur Dosisberechnung ebenfalls für notwendig und begründen dies mit der hohen Variabilität der effektiven Halbwertszeit von 1 bis 8 Tagen und dem sehr variablen Uptake, der zwischen 10% bis über 80% betragen kann (Moka et al. 2002).

Ähnlich uneinheitlich wie die grundlegenden Konzepte zur Dosisplanung sind die einzelnen Messprotokolle der verschiedenen Arbeitsgruppen.

Die Arbeitsgruppe um Berg ermittelt den Radioiod-Uptake einer Testdosis zur Berechnung von maximalem Uptake und Halbwertszeit nach 24, 48, 96 oder 144 Stunden (Berg et al. 1996). Catargi et al. messen, ebenfalls zur Bestimmung dieser beiden Parameter nach 3, 6, 24 und 48 Stunden (Catargi et al. 1999). An der Klinik der Universität Köln werden zur Ermittlung des maximalen Uptakes Messungen 6 und 24 Stunden nach Verabreichung durchgeführt, die Halbwertszeit ist standardisiert (Nüchel et al. 1993; Urbanek et al. 2001). Als Wert für die maximale Radioiodaufnahme wird je nach Arbeitsgruppe entweder der 24-Stunden-Uptake oder der höchste gemessene Uptake eingetragen (Bockisch et al. 1997). Die deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin sieht in einer Verfahrensanweisung zum Radioiodtest eine einzelne Messung nach 5 bis 8 Tagen prinzipiell als ausreichend an zur Berechnung der zu applizierenden Aktivität für die RIT (Dietlein et al. 2007).

Der Radioiodtest der Abteilung Nuklearmedizin der UMG mittels einer einzelnen Messung basiert auf der Grundlage der Formel von Marinelli (siehe 1.5. Gleichung 1, S. 7) und der Veröffentlichung von Bockisch et al. (Bockisch et al. 1993).

Die Gefahr einer deutlichen Differenz zwischen den Messwerten im Radioiodtest und während der RIT steigt mit zunehmendem zeitlichen Abstand der Dosimetrie zur stationären Aufnahme des Patienten (van Isselt et al. 2003). Dieser beträgt im ausgewerteten Patientenkollektiv im Median 8 Tage (max. 12 Tage), sodass dieser Einflussfaktor weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Es kann festgehalten werden, dass der Radioiodtest, sofern Details überhaupt veröffentlicht wurden, in seiner Durchführung sehr unterschiedlich gehandhabt wird und somit die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt ist. Für einen Vergleich kann lediglich der Nachweis von Erfolg oder Misserfolg herangezogen werden. Hierbei müssen insbesondere die unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträume nach einer RIT berücksichtigt werden, da sich die Hypothyreoserate mit zeitlichem Abstand zur RIT ändert (Kahraman et al. 2012).

4.1.2. Fehlergrößen in der Dosimetrie

4.1.2.1. Radioiod-Uptake

Bei der Ermittlung des maximalen thyreoidalen Uptakes liegt die Schwierigkeit darin, dass sein genauer Zeitpunkt individuell variabel und somit primär unbekannt ist. Das Speichermaximum ist u.a. abhängig von der Stoffwechsellage und der intrathyreoidalen Umsatzgeschwindigkeit des ^{131}I . So ist z.B. der Iodumsatz bei Patienten mit Morbus Basedow, die thyreostatisch nicht vorbehandelt wurden, in der Hyperthyreose gesteigert, zudem wird die maximale Speicherung zu einem sehr frühen Zeitpunkt (innerhalb der ersten 8 Stunden) erreicht (Dressler 1997; Schicha und Scheidhauer 2001). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine zeitlich terminierte Uptake-Messung zum Zeitpunkt des Uptake-Maximums erfolgt, ist insgesamt gering. Zur exakten Erfassung wären sehr engmaschige Messungen nach Applikation der Testdosis erforderlich, die aber in der Praxis nur schwer zu realisieren sind.

Zur Errechnung des maximalen Uptakes wurden deshalb praktikablere Lösungen vorgeschlagen. Die einfachste Variante sieht keine individuelle Bestimmung vor und nutzt diagnosespezifische empirische Werte. Diesen Ansatz hat auch Prof. Luig für die Gipfelebene der Zeit-Aktivitäts-Kurve gewählt. Eine andere Möglichkeit der Vereinfachung wäre die Annahme des 24-Stunden-Uptakes als maximalen Uptakes (Dietlein et al. 2007; Nüchel et al. 1993), was aber nach unserem Erachten eine unzulässige Vereinfachung der Dosimetrie darstellt.

4.1.2.2. Effektive Halbwertszeit

Der zweite wichtige Parameter des Radioiodtests ist die Bestimmung der effektiven Halbwertszeit. Diese kann durch eine individuelle Dosimetrie bestimmt werden oder als krankheitsspezifische Halbwertszeit in die Marinelli-Formel eingesetzt werden. Die Fehler in der Bestimmung der effektiven Halbwertszeit hängen bei einer direkten Messung in erster Linie von der Anzahl der Messpunkte und der Länge des Messintervalls ab. Bei der Verwendung krankheitsspezifischer mittlerer effektiver Halbwertszeiten ergibt sich der Fehler aus der relativen Standardabweichung der Unterkollektive (Berberich 1990). In einer Studie konnte bei der Verwendung krankheitsspezifischer Halbwertszeiten in der RIT bei Patienten mit Morbus Basedow keine Einbuße an therapeutischer Effektivität nachgewiesen werden (Schneider et al. 2002). Hier fand sich kein signifikanter Unterschied in den Erfolgsquoten einer Gruppe, in der eine krankheitsspezifische effektive Halbwertszeit zum Einsatz kam

im Vergleich zu einer Gruppe, bei der individuell bestimmte effektive Halbwertszeiten verwendet wurden (Nüchel et al. 1993; Sabri et al. 1998).

Bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten wurde eine einzige Uptake-Messung nach 7 Tagen durchgeführt und mittels eines computer-gestützten Verfahrens die kleinstmögliche effektive Halbwertszeit errechnet unter der Voraussetzung eines monoexponentiellen Abfalls. Als größtmögliche Halbwertszeit gilt die Halbwertszeit von ^{131}I mit 8,02 Tagen. Die Abweichung der verabreichten Aktivität nach Dosisberechnung zwischen diesen beiden Halbwertszeiten liegt bei $\pm 7\%$ und wurde in Kauf genommen, da sich Messungen in der Nuklearmedizin aufgrund der Stochastik des radioaktiven Zerfalls generell im Bereich dieser Fehlerbreiten bewegen.

4.1.2.3. Thyreostatische Medikation

Thyreostatika, wie beispielsweise Methimazol, Carbimazol und Propylthiouracyl, hemmen die Schilddrüsenperoxidase kompetitiv und somit die Iodisation (Einbau von Iod in Thyrosylreste des Thyreoglobulins). Hieraus ergibt sich, dass Thyreostatika sowohl zu einer Verminderung des Uptakes als auch zu einer verkürzten effektiven Halbwertszeit führen (Berg et al. 1996; Gimlette et al. 1981; Moka et al. 1997; Pirnat et al. 2004).

Einerseits wurde eine erhebliche Reduktion des 24-h-Uptakes unter Thyreostase festgestellt und andererseits ein Wiederangleichen des Radioiod-Uptakes nach Absetzen der thyreostatischen Medikamente beobachtet (Pirnat et al. 2004). Ebenso kann nach Absetzen der Thyreostatika ein Wiederanstieg der effektiven Halbwertszeit vermerkt werden (Gimlette et al. 1981). Daraus wird ersichtlich, dass durch die Verschreibung thyreostatischer Medikation ein starker Einfluss auf die Ergebnisse des Radioiodtests genommen wird. Ändert sich die Medikation zwischen Test und Therapie, ist eine Unter- bzw. Überschreitung der gewünschten Herddosis möglich.

4.1.2.4. Volumenbestimmung der Schilddrüse

Das Schilddrüsenvolumen ist ein entscheidender Parameter bei der Aktivitätsberechnung. Durch Einsetzen des Volumens in die Marinelli-Formel erhöht sich die zu applizierende Aktivität proportional zu diesem. Im Gegensatz zur RIT mit Standardaktivitäten soll auf diesem Weg eine Unterdosierung bei Patienten mit

größeren bzw. eine Überdosierung bei Patienten mit kleineren Schilddrüsen kompensiert werden (Peters et al. 1995).

Die Volumenbestimmung der Schilddrüse mittels Sonographie hat in zahlreichen diagnostischen und therapeutischen Anwendungen einen hohen Stellenwert und ist somit ein wichtiger Bestandteil der individuellen Dosimetrie.

Die Palpation der Schilddrüse stellte früher ein einfaches und günstiges Verfahren zur Ermittlung der Schilddrüsengröße da. Das sogenannte Schilddrüsenschätzvolumen gilt heute als nicht mehr zeitgemäß, insbesondere aufgrund der erheblichen Abweichungen vom tatsächlichen Schilddrüsenvolumen (Brunn et al. 1981; Reiners 2004).

Brunn et al. untersuchten die Genauigkeit der Bestimmung des Schilddrüsenvolumens mittels eines B-Mode-Ultraschalls an 25 Leichen. Sie ermittelten neben der Länge und Breite auch die Tiefe der beiden Schilddrüsenlappen mit einem 3,5 MHz-Schallkopf und mit einem Lineal. Zwischen diesen beiden Verfahren ergaben sich nur geringfügige Abweichungen von 1-2 mm. Zur Volumenberechnung wurde das Modell des Rotationsellipsoids herangezogen (siehe 2.3.2. Abb.1, S.12). Zur Kontrolle erfolgte die Größenbestimmung des Gewebes anhand eines Wasserbades. Beide Ergebnisse korrelierten eng miteinander ($r= 0,88$). Die durchschnittliche Fehlerabweichung betrug 16%. Daraus schlossen sie, dass die Volumetrie mittels Sonografie ein einfach durchzuführendes und relativ genaues Verfahren ist (Brunn et al. 1981).

Andermann et al. führten eine prospektive Studie mit zehn Probanden und neun erfahrenen Ultraschall-Untersuchern durch. Die Intraobserver-Variabilität (ein Untersucher und mehrere Messungen) lag bei 14%, die Interobserver-Variabilität (unterschiedliche Untersucher und mehrere Messungen) bei 17%. Daraus folgerten sie, dass die 2D-Sonographie ein geeignetes Mittel für die thyreoidale Volumenbestimmung in der Routineanwendung ist. Allerdings sollte der zufällige Fehler (Faktor Mensch) nicht außer Acht gelassen und zudem berücksichtigt werden, dass methodische Abweichungen (systematische Fehler) eine Fehlerkorrektur erfordern (Andermann et al. 2007).

In weiteren Studien wurden auch Verfahren wie planare Szintigraphie, SPECT (single photon emissioned computed tomography), CT und MRT mit der Sonografie verglichen. Keines dieser Verfahren zeigte eine eindeutige Überlegenheit in der Genauigkeit der Volumenbestimmung gegenüber der Sonografie (Pant et al. 2002;

Silverman et al. 1984; van Isselt et al. 2003). Eine Ausnahme stellt die Beurteilung der retrosternalen Struma dar, bei der die CT-Untersuchung der Ultraschallbestimmung überlegen ist (Silverman et al. 1984). Für die Routinediagnostik ist dieses Verfahren jedoch zu kostenintensiv und zu langwierig (Reiners 2004).

Aus Gründen der Verfügbarkeit, der Wirtschaftlichkeit und der Benutzerfreundlichkeit wird in Deutschland, trotz der oben genannten Limitationen, die Sonographie mittels B-Mode-Ultraschall als Referenzverfahren zur Volumenbestimmung der Schilddrüse verwendet (Becker und Börner 1986; Berberich 1990; Brunn et al. 1981). Der vom Untersucher abhängige Fehler der Volumenbestimmung liegt für normale oder gering vergrößerte Schilddrüsen etwa bei 10% und steigt bei großen Schilddrüsen bis auf ca. 40% an. Ursächlich hierfür sind die zunehmende Abweichung der Schilddrüsenform vom Modell des Rotationsellipsoids oder Veränderungen im Bereich des Schilddrüsenisthmus, die normalerweise nicht mit in die Volumetrie eingehen (Berberich 1990; Haase et al. 2000; Reinhardt et al. 2002).

Neben der Volumetrie stellen auch der ermittelte Uptake und die berechnete effektive Halbwertszeit Fehlerquellen dar. Die Fehlerbetrachtung der in die Dosisberechnung eingehenden Parameter führt nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz zu Fehlern, die bis zu 100% zwischen berechneter und tatsächlich erzielter Dosis liegen können (Berberich 1990).

In der vorliegenden Arbeit wurde an allen ausgewerteten Patienten die Volumenbestimmung mit dem gleichen Ultraschallgerät durchgeführt. Die Untersuchung wurde jedoch von mehreren Mitarbeitern der Abteilung Nuklearmedizin der UMG vorgenommen. Aus diesem Grund ist neben der Intraobserver-Variabilität auch die Interobserver-Variabilität zu berücksichtigen. Dies sind Faktoren, die in dieser retrospektiven Auswertung nicht evaluiert werden können.

4.1.2.5. Veränderung der Radioiodkinetik

Es gibt Hinweise darauf, dass der Abbau des Radioiods aus der Schilddrüse nicht in jedem Fall einer einfachen abfallenden Exponentialfunktion folgt. In dieser Arbeit gingen wir davon aus, dass nach Erreichen des Speichermaximums die Aktivitätsabnahme einer abfallenden e-Funktion folgt. Kimmig zeigte jedoch, dass es bei der Radioiodkinetik mehrphasige exponentielle Verläufe gibt, die möglicherweise durch akute Veränderungen des Schilddrüsenvolumens unter dem Einfluss der

ionisierenden Strahlung auftreten (Kimmig 1982). Strahleninduzierte veränderte Kinetik lässt sich durch mehrere Mechanismen erklären. Zum einen erhöht sich die Permeabilität der Thyreozytenzellmembran, wodurch sich die Übergangsrate des Radioiods zwischen Schilddrüsengewebe und Blutplasma erhöht. Zum anderen kommt es zu einem strahlenbedingten Zelluntergang, der wiederum zu einer vermehrten Ausschwemmung von Iod und Schilddrüsenhormonen in das Blut führt (Bruckmaier 2009). Die beschriebene strahleninduzierte Veränderung der Speicherfähigkeit des Schilddrüsengewebes führt in diesem Fall zu einer akuten Abnahme des Volumens gegenüber dem zur Aktivitätsberechnung verwendeten Ausgangsvolumen und damit zu einer Überhöhung der tatsächlich erreichten Herddosis. Andererseits kann das Schilddrüsenvolumen durch die entzündliche Reaktion, die durch ionisierende Strahlung intrathyreoidal erzeugt wird, in den ersten Wochen nach Applikation von ^{131}I zunehmen. In diesem Fall wäre mit einer zu niedrigen Herddosis bzw. mit einer inhomogenen Aktivitätsverteilung in der Schilddrüse zu rechnen.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Machbarkeit und Effektivität

Der Radioiodtest mittels 1-Punktmessung erwies sich im Vergleich zum herkömmlichen Ansatz mit drei oder vier Messpunkten sowohl für die Patienten als auch für das Personal der Abteilung Nuklearmedizin der UMG als zeitsparend, unkompliziert und gut durchführbar. Entscheidend für die Übernahme des neuen Messprotokolls in die Klinik ist jedoch die klinische Effektivität des Verfahrens, die im Folgenden im Vergleich mit publizierten Daten zu diesem Thema diskutiert werden soll.

Autoren	n	Autonomieform	Ziel-Vol.	Herd-Dosis (Gy)	Erfolgsrate	Hypothyreose-rate	Nachsorgezeitraum
Eigene Daten	113	UFA MFA DA	AV GV GV	200-400 150-250 150-300	93% 91% 96%	30% 23% 27%	1 J.
(Kahraman et al. 2012)	265	UFA/MF A	GV	150	85% 98%	32% 73%	3 Mon. 1 J.
(Ceccarelli et al. 2005)	346	UFA	AV			7,6% 28% 46% 60%	1 J. 5 J. 10 J. 20J.
(Berding und Schicha 1990)	152	UFA MFA/DA	AV GV	300-400 167	78-100% 67-89%	24% 9%	1 J.
(Debrand-Passard et al. 1994)	126	UFA MFA DA	AV AV GV	300 120-200 120-200	95% 80% 98%	36% 21% 56%	5-7 Mon.
(Guhlmann et al. 1995a)	230	UFA MFA	GV GV	300		5%	6 Mon
(Hoeschel und Heinze 1984)	130	UFA MFA	GV	60-150	74%	3,8%	6 Mon.
(Moser et al. 1988)	448	UFA MFA	AV GV	400 150-400	95% 88-95%	23% 12-40%	> 5 J. < 5 J.
(Seeger et al. 1995)	131	UFA MFA	AV	<350 >350	57% 90%	<1%	9 Mon.
(Meller und Wisheu 2000)	370	UFA MFA/DA	AV	350-450	97% 78%	3%	1,5 J.
(Dunkelmann et al. 1999)	641	UFA MFA/DA	GV	150-330	91%	3,4%	1,5 J.

Tabelle 20: Ergebnisse nach RIT bei Patienten mit funktioneller Autonomie

n = Patientenzahl, UFA= unifokale Autonomie, MFA= multifokale Autonomie, DA = disseminierte Autonomie, AV= autonomes Volumen, GV = Gesamtvolumen, J = Jahre, Mon= Monate

Nach der RIT bei einer funktionellen Autonomie finden sich publizierte Erfolgsraten zwischen 57 und 100%. Die Erfolgsrate durch die RIT nach Dosimetrie mittels einer einzigen Uptake-Messung in unserer retrospektiven Auswertung betrug 93% und liegt somit im Bereich der publizierten Daten.

Ziel der RIT bei der Autonomie ist prinzipiell die Herbeiführung einer Euthyreose und die Vermeidung einer Hypothyreose. In der hier retrospektiv ausgewerteten Patientenkohorte gab es allerdings eine Vielzahl von Patienten, bei denen ein ablatives Vorgehen bevorzugt wurde. Es handelt sich vor allem um Patienten, die nach der RIT Amiodaron erhalten sollten oder bei denen kardiale Interventionen wegen Herzrhythmusstörungen oder einer koronaren Herzkrankheit voraussehbar waren.

Die Hypothyreoseraten nach RIT einer funktionellen Autonomie liegen in der Literatur zwischen <1 und 56%. Somit ist die hier mitgeteilte Hypothyreoserate von durchschnittlich 26,7% mit den oben dargestellten Ergebnissen vergleichbar.

Die Varianz der Hypothyreoserate in der Literatur lässt sich über mehrere Determinanten erklären. Zunächst ist die Inzidenz der postradioiodtherapeutischen Hypothyreose abhängig vom Verhältnis zwischen autonomen und nichtautonomen Volumina. Ist dieses Verhältnis hoch, so ist selbst bei ausreichender Suppression des perinodulären Gewebes eine Hypothyreose voraussehbar (Seeger et al. 1995).

Einen großen Einfluss auf die mitgeteilten Hypothyreoseraten nimmt die Nachbeobachtungszeit. Aus früheren Studien weiß man, dass nahezu alle Patienten im Verlauf der Therapie letztendlich eine (subklinische) Hypothyreose entwickeln (Holm et al. 1982; Kahraman et al. 2012).

Ein weiterer Einflussfaktor auf die veröffentlichten Hypothyreoseraten ist die Tatsache, dass aus den Daten häufig nicht ersichtlich ist, ob die Patienten in der Nachsorge mit L-Thyroxin substituiert wurden oder nicht, im Vergleich zu den von der eigenen Arbeitsgruppe publizierten Daten zur Hypothyreoserate.

Autoren	n	Herd-Dosis (Gy)	Erfolgsrate	Hypothyreose-rate	Nach-sorge-zeitraum
Eigene Daten	56	300-400	86%	85%	1 J.
(Markovic und Eterovic 2007)	177	200 100-120	86%	61%	1 J.
(Hoeschel und Heinze 1984)	38	60	87%	12%	7 J.
(Guhlmann et al. 1995a)	65	150	80%	46%	6 Mon.
(Moser et al. 1988)	58	60 150	54% 86%	16% 49%	1,5 J.
(Reiners 1991)	52	100	85%	15%	
(Bell et Grünwald. 1999)	86	200	80%	69%	
(Reinhardt et al. 2002)	224	150 300	73% 92%	27% 68%	1 J.
(Sabri et al. 1999)	226	250	94%		6 Mon.

Tabelle 21: Ergebnisse nach RIT bei Morbus Basedow
n = Patientenzahl, J = Jahre, Mon= Monate

Bei der immunogenen Hyperthyreose muss nach heutigen Vorstellungen das ablativ Dosiskonzept als alleinig sinnvolles Konzept angesehen werden. Dies ist u.a. Folge der relativ geringen Erfolgsraten bei Herddosen unter 250 Gy (siehe Tab. 21). In Abhängigkeit von den verwendeten Herddosen wird in der Literatur von Hypothyreoseraten zwischen 46% und 91% berichtet (Bell und Grünwald 1999). Bei unseren Patienten mit Morbus Basedow lag die Erfolgsrate bei 86% bei einer Hypothyreoserate von 73,2%. Diese Daten sind gut vergleichbar mit neueren Arbeiten zu diesem Thema und gleichem, ablativen Ansatz (Markovic und Eterovic 2007; Reinhardt et al. 2002; Sabri et al. 1999).

4.2.2. Datenverzerrung

Unter Bias versteht man die Verzerrung von Ergebnissen durch eine fehlerhafte Datenerhebung. Ein Bias kann auf unterschiedliche Art und Weise entstehen. In der vorliegenden Arbeit gab es mehrere Prozessebenen, auf denen diese potentiellen Verzerrungsarten stattfinden konnten.

4.2.2.1. Selection-Bias

Die retrospektive Erfassung stellt in der Forschung über Therapie und Nachsorge der benignen Schilddrüsenerkrankungen die verbreitetste Art der Datenerhebung dar.

Auch bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung. Es wurden circa 324 Patienten im Zeitraum von April 2006 bis Dezember 2008 in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG mittels einer einzigen Uptake-Messung im Radioiodtest dosimetrisch vorbereitet, von denen aber nur 169 Patienten in die Auswertung aufgenommen wurden. Ein Selection-Bias entsteht immer dann, wenn Einschlusskriterien durch relevante Eigenschaften der Patienten oder ihrer Erkrankung beeinflusst werden. Aus theoretischen Überlegungen spielt ein Selection-Bias in der vorliegenden retrospektiven Auswertung keine wesentliche Rolle. Das Spektrum der Schilddrüsenerkrankungen, die in der Universitätsklinik oder in niedergelassenen Praxen nachgesorgt werden, unterscheidet sich nicht.

4.2.2.2. Spectrum-Bias

Die Arbeitsgruppe der Nuklearmedizin der UMG hat bereits im Jahre 2000 eine Arbeit zur RIT von Autonomien vorgelegt. In dieser Arbeit wurde deutlich, dass die Ergebnisse bei multifokaler oder disseminierter Autonomie im Wesentlichen vom Schilddrüsenvolumen und vom Suppressions-Uptake in der Technetiumszintigraphie abhängig waren. Bei hohen Schilddrüsenvolumina und/ oder hohen TcTUs-Werten sank die Erfolgsquote nach einer RIT. Dies wurde einerseits durch eine inhomogene Dosisverteilung von ^{131}I bei großen Strumen mit einem überproportional hohen relativen Anteil an regressiven Veränderungen erklärt und andererseits wurde der TcTUs als Ausdruck einer hohen Krankheitsaktivität angesehen (Meller und Wisheu 2000). Diese Erfahrungen gingen in die Dosiskonzepte der Abteilung ein, so dass bei großen Schilddrüsenvolumina (>50 ml) und hohen Uptake-Werten (>2%) bewusst höhere Dosen als 150-250 Gy bezogen auf das Schilddrüsengesamtvolumen verwendet wurden.

4.2.2.3. Leadtime-Bias

Ein Leadtime-Bias entsteht durch den zeitlich begrenzten Nachbeobachtungszeitraum. Scheinbar erfolglos therapierte, weiterhin hyperthyreote Patienten können, wie bereits beschrieben, auch noch nach einem längeren

Zeitraum als 12 Monate eine Eu- oder Hypothyreose entwickeln. Holm et al. zeigen, dass der Nachbeobachtungszeitraum eine entscheidende Determinante bei der Beschreibung der Hypothyreoserate in der RIT ist. Mit zunehmender Zeitdauer der Nachbeobachtung steigt die Anzahl der hypothyreoten Patienten (Holm et al. 1982; Kahraman et al. 2012). In den Ergebnissen größerer Studien, die sich mit dem Thema beschäftigt haben, ist dies nicht unmittelbar abzuleiten, da in vielen dieser Studien die Anzahl der unter Thyroxin stehenden Patienten nicht exakt angegeben ist. In einer Langzeitstudie von Metso et al. wird deutlich, dass 80% der Patienten mit einer immunogenen Hyperthyreose oder einer Hyperthyreose bei Autonomie im Verlauf von 25 Jahren nach einer durchgeführten RIT eine Hypothyreose entwickeln (Metso et al. 2004). Während sich diese hohe Hypothyreoserate beim Morbus Basedow über das weltweit favorisierte ablative Dosiskonzept erklärt, sind diese Ergebnisse bei der Autonomie, bei der der Anspruch besteht nur das autonome Volumen zu bestrahlen, zunächst nicht verständlich. Dabei muss bedacht werden, dass geringe Mengen des ^{131}I ods auch bei vollständiger Suppression des TSH basal in nichtautonomes Gewebe aufgenommen werden. Dosimetrische Überlegungen zeigen, dass das nichtautonome Gewebe trotz TSH-Suppression etwa 8% der Gesamtdosis erhält. Diese Dosis reicht aus, die Mikrozirkulation des nichtautonomen Gewebes dauerhaft zu schädigen, was einerseits die Volumenreduktion, die über viele Jahre anhält, und andererseits die hohe Hypothyreoserate hinreichend erklären kann.

4.2.3. Einflussfaktoren

4.2.3.1. Einfluss der prätherapeutischen Hyperthyreose (fT_3)

Der Einfluss einer prätherapeutisch erhöhten fT_3 -Konzentration im Serum bzw. einer hyperthyreoten Stoffwechsellage auf den Erfolg der RIT ist in der Literatur umstritten. Zahlreiche Studie belegen keine Einflussnahme der prätherapeutischen Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg (Korber et al. 2001; Luster et al. 1995; Seeger et al. 1995; Walter et al. 2006). Sabri et al. berichtet jedoch bei Patienten mit Morbus Basedow über eine signifikant höhere Therapieversagerquote nach der RIT bei prätherapeutisch hyperthyreoter Stoffwechsellage (Sabri et al. 1998).

In unserem Patientenkollektiv ging sowohl bei Patienten mit Morbus Basedow als auch bei Patienten mit funktioneller Autonomie eine prätherapeutisch erhöhte fT_3 -Konzentration mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Therapieversagen einher.

Andere Arbeitsgruppen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (Allahabadia et al. 2001; Berding und Schicha 1990; Pfeilschifter et al. 1997). Die eigentliche Ursache für diese Beobachtung ist zurzeit nicht geklärt. Laut Erem et al. ist die erhöhte Konzentration von fT3 einer der beiden wichtigsten Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg, sowohl bei Morbus Basedow als auch bei uni- und multifokaler Autonomie (Erem et al. 2004).

Patienten mit einer prätherapeutisch hyperthyreoten Stoffwechsellage weisen im Radioiodtest meist niedrigere effektive Halbwertszeiten auf (Sabri et al. 1998; Urbanek et al. 2001). Aufgrund der verkürzten effektiven Halbwertszeit wird eine geringere Herddosis erreicht. Theoretisch wird diese Variable aber in der Marinelli-Formel adäquat berücksichtigt.

Allgemein gilt die Empfehlung, die RIT, vor allem bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose, in euthyreoter Stoffwechsellage durchzuführen. Ziel ist eine Verlängerung der effektiven Halbwertszeit während der RIT, um mit möglichst wenig ¹³¹Iod einen maximalen Effekt zu erzielen und gleichzeitig die Strahlenbelastung des Patienten und der Umwelt zu minimieren (Sabri et al. 1998; Urbanek et al. 2001).

4.2.3.2. Einfluss des TcTUs auf den Therapieerfolg

Sowohl bei Patienten mit funktioneller Autonomie als auch bei Patienten mit Morbus Basedow erwies sich der TcTU als signifikanter Einflussfaktor auf Erfolg bzw. Misserfolg der RIT. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus früheren Studien (Meller et al. 2002; Seeger et al. 1995). Der TcTU darf als indirektes Mass für die Krankheitsaktivität angesehen werden. Unter Suppressionsbedingungen ist nämlich der TcTUs-Uptake ein sehr genaues Schätzmass für die Anzahl der funktionell intakten NIS (Meller und Becker 2002).

Im Falle der fokalen Autonomie handelt es sich um monoklonale Tumoren, die sich von einer Zelle mit einer aktivierenden TSH-Rezeptor-Mutation ableiten. Die NIS-Expression dieser Zelle und ihrer Tochterzellen ist direkt abhängig von der intrinsischen Aktivität der jeweiligen TSH-Rezeptor-Mutation (Paschke 1996).

Bei dem TSH-Rezeptor handelt es sich um einen G-Protein-gekoppelten, membranständigen Rezeptor von 84,5 kDa, der aus zwei Untereinheiten und sieben Transmembrandomänen besteht. Auch ohne Stimulation durch TSH besteht eine basale Aktivität des Rezeptors, der im übrigen Merkmale eines sogenannten Noisy-Receptors aufweist, bei dem die aktivierende und inaktivierende Konformation

ständig wechselt. Diese basale Aktivität der thyreoidalen TSH-Rezeptoren erklärt u.a. dass ein Suppressions-Uptake in der Technetiumszintigraphie niemals 0% ist, sondern im Göttinger Einzugsgebiet Werte bis 1% der applizierten Aktivität annehmen kann.

Die TSH-Rezeptor-Mutationen können unterschiedliche Aktivitäten aufweisen, die um den Faktor 10 differieren können. Hieraus ergibt sich, dass bei gleicher Größe eines autonomen Adenoms der TcTUs als Ausmaß der unterschiedlichen Aktivierung variieren kann. Insgesamt ist aber nicht geklärt, warum Autonomien mit hoher intrinsischer Aktivität eine höhere Strahlenresistenz aufweisen als Autonomien mit einer niedrigen intrinsischen Aktivität. Hier wären entsprechende experimentelle, strahlenbiologische Arbeiten wünschenswert. Insgesamt deckt sich die Beobachtung der vorliegenden Arbeit mit früheren Erkenntnissen (Meller und Wisheu 2000).

Auch beim Morbus Basedow scheint die Höhe des TcTUs mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren. Hier nehmen die TSH-Rezeptorautoantikörper eine stimulierende Wirkung auf die TSH-Rezeptoren, so dass eine direkte Korrelation zwischen TcTUs und Krankheitsaktivität besteht. Ob eine höhere Krankheitsaktivität mit einer verminderten Strahlensensibilität der Thyreozyten einhergeht, ist nach unserem Wissen bislang nicht weiter untersucht worden. Die Tatsache, dass hohe TcTUs-Werte einen signifikanten Risikofaktor für einen Misserfolg der Therapie darstellen, könnte unabhängig von der Strahlenresistenz darauf zurückzuführen sein, dass bei hoher Krankheitsaktivität das Ausmass der Volumenreduktion einer erfolgreichen Therapie höher sein muss als bei einer geringen Krankheitsaktivität.

4.2.3.3. Einfluss von Alter und Geschlecht

Das Alter und das Geschlecht der Patienten stellten keinen statistisch signifikanten prognostischen Faktor für den Therapieerfolg dar. Dies gilt sowohl für Patienten mit einer funktionellen Autonomie als auch für Patienten mit immunogener Hyperthyreose. Dieses Ergebnis entspricht dem Resultat mehrerer großer Studien (Erem et al. 2004; Sabri et al. 1999; Walter et al. 2006). Allerdings sind in der Literatur auch gegenteilige Beobachtungen vermerkt (Allahabadia et al. 2001; Pfeilschifter et al. 1997; Vogt et al. 2006).

Im Vergleich der beiden Schilddrüsenerkrankungen zeigte sich, dass Patienten mit Morbus Basedow mit durchschnittlich 51,1 Jahren signifikant jünger waren als Patienten mit einer funktionellen Autonomie (66,1 Jahre). Dieser Altersunterschied

erklärt sich durch die unterschiedliche Ätiologie der beiden Schilddrüsenerkrankungen. Bei der Autonomie handelt es sich um eine Iodmangelerkrankung, wobei das autonome Volumen über die Zeit graduell zunimmt. Deswegen ist ein Altersgipfel bei 60-70 Jahren zu beobachten. Hingegen handelt es sich beim Morbus Basedow um eine Autoimmunerkrankung mit einem wesentlich früheren Altersgipfel bei 20-40 Jahren.

Der Einfluss des Alters auf den Therapieerfolg ist weiterhin umstritten. In Bezug auf die Therapieentscheidung in der alltäglichen Praxis nimmt das Alter des Patienten unabhängig von seinem Einfluss eine untergeordnete Rolle ein.

In Bezug auf das Geschlecht war auffallend, dass deutlich mehr Frauen als Männer (3:1) therapiert wurden. Diese Verteilung entspricht den epidemiologisch zu erwartenden Verhältnissen (Guhlmann et al. 1995b).

4.2.3.4. Einfluss des prätherapeutischen Schilddrüsenvolumens

Die Volumina der erfolgreich therapierten Patienten (37,2 ml) waren durchschnittlich etwas kleiner als bei den Therapieversagern (39,1 ml). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Auch bei Patienten mit großen Schilddrüsenvolumina (>50 ml) betrug die Erfolgsquote 81%. Zu dieser hohen Erfolgsrate bei großen Volumina trägt die individuelle Dosimetrie bei. Peters et al. führten eine prospektive Studie mit zwei unterschiedlichen Dosisprotokollen durch. Ein Studienarm erhielt eine Standardaktivität von 555 MBq ^{131}I (n= 98), während der zweite Arm eine individuelle Dosimetrie (mediane Herddosis = 119 Gy) erhielt (n= 107). Bei der Verwendung der Standardaktivität zeigte sich, dass mit zunehmendem thyreoidalen Volumen die Häufigkeit des Therapieerfolges abnahm. Im zweiten Arm der Studie lagen die Erfolgsraten für vergleichbare Volumina deutlich höher, was darauf hindeutet, dass die individuelle Dosimetrie einer Gabe von Standardaktivitäten vorzuziehen ist (Peters et al. 1995). Trotz der Verwendung einer individuellen Dosimetrie wird in der Literatur mehrfach der negative Einfluss großer prätherapeutischer Schilddrüsenvolumina auf den Therapieerfolg beschrieben und belegt (Alexander und Larsen 2002; Meller und Wisheu 2000; Schneider et al. 2002). In der vorliegenden retrospektiven Auswertung konnte kein Einfluss des prätherapeutischen Schilddrüsenvolumens auf den Erfolg/ Misserfolg der RIT beobachtet werden. Dies ist Folge einer Therapiemodifikation als Konsequenz auf die von der Arbeitsgruppe in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG publizierten

Daten, die zeigen, dass bei der Verwendung konventioneller Konzepte bei der RIT hohe Schilddrüsenvolumina und hohe Uptake-Werte signifikant mit einem Misserfolg korrelieren. Seit 2000 wird aus diesem Grund in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG bei allen Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen > 50 ml die Dosis um 25-50 Gy über der für kleinere Strumen gewählten Herddosis festgesetzt, um den bekannten Einflussfaktor zu kompensieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass dies gelungen ist.

4.2.3.5. Einfluss der thyreostatischen Therapie auf den Therapieerfolg

Die thyreostatische Medikation kann die Radioiodkinetik wesentlich beeinflussen.

Bereits frühzeitig wurde diskutiert, dass die Gabe von Thionamiden während der RIT sowohl die Hypothyreoserate als auch den Therapieerfolg einer RIT reduzieren kann (Rendl und Borner 1991). Thionamide, insbesondere wenn sie in hohen Dosen gegeben werden, erniedrigen den Radioiod-Uptake und verändern die intrathyreoidale Iodkinetik durch eine Verkürzung der intrathyreoidalen effektiven Halbwertszeit von ^{131}I od. Thionamide enthalten Sulfhydrylgruppen, die nach Metabolisierung als Radikalfänger dienen können (Connell et al. 1984).

Die frühen, zu diesem Thema durchgeführten Studien, erbrachten unterschiedliche Resultate, da sie nicht prospektiv randomisiert angelegt waren. Die erste große prospektive, allerdings nicht randomisierte Studie wurde von Sabri et al. 1999 publiziert. Hier konnte in einer multivariaten Analyse gezeigt werden, dass die gleichzeitige Gabe von Thyreostatika während der RIT der wichtigste unabhängige Risikofaktor für ein Therapieversagen ist. In diese Studie wurden 207 Patienten (101 ohne Thyreostatika und 106 mit Thyreostatika) eingeschlossen. Bei den Patienten ohne Thyreostatika wurde Carbimazol median 17 Tage vor RIT abgesetzt, während die Patienten mit Thyreostatika durchgehend Carbimazol erhielten. Patienten ohne thyreostatische Medikation wurden zu 93,1% erfolgreich therapiert, während die Erfolgsquote bei Patienten unter thyreostatischer Medikation bei 49,1% lag. Aufgrund des Wissens um die Reduzierung des 24-h-Uptakes und der effektiven Halbwertszeit während einer thyreostatischen Behandlung wurden im Vorfeld bereits signifikant höhere Dosen von ^{131}I od verabreicht. Die logistische Regression zeigte, dass nur die Einnahme von thyreostatischer Medikation und die Höhe der absorbierten Dosis einen negativen Einfluss aufweisen, nicht aber alle anderen Faktoren (TSH, fT3, fT4, TRAB, Volumen) (Sabri et al. 1999).

Körper et al. untersuchten prospektiv 141 Patienten mit Morbus Basedow und 418 Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie, die radioiodtherapiert wurden. Eine individuelle Dosimetrie erfolgte bei allen Patienten. Hier fand sich kein Einfluss einer gleichzeitigen Thionamid-Medikation in der Gruppe der an Morbus Basedow Erkrankten, während die Gabe von Thyreostatika während der RIT von Autonomien ein Risikofaktor für ein Therapieversagen war (Korber et al. 2001). Allerdings muss einschränkend zu dieser Studie gesagt werden, dass sie nicht randomisiert angelegt war und nicht alle Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie eine adäquate TSH-Suppression aufwiesen. In einer 2007 erschienen Metaanalyse gingen 14 randomisierte prospektive Studien zur RIT von hyperthyreoten Patienten ein. Dabei wurden die Patienten in Gruppen mit oder ohne Thyreostatika randomisiert. In dieser Metaanalyse zeigte sich, dass eine begleitende thyreostatische Medikation das relative Risiko eines Therapieversagens geringgradig erhöhte (Relatives Risiko 1,28, 95% Konfidenzintervall 1,07 – 1,52, $p=0,006$) (Walter et al. 2007). In keiner der in die Metaanalyse eingehenden Studien, die einen Zeitraum von 1952 bis 2006 umfassen, wurde ein Radioiodtest zur Dosimetrie verwendet, so dass die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt auf die Situation in Mitteleuropa übertragbar sind. Es bleibt festzuhalten, dass unserem Erachten nach bis heute keine große randomisiert prospektive Studie zu diesem Thema existiert. Allerdings sprechen sämtlich verfügbare Daten und auch die theoretischen Überlegungen dafür, dass Thyreostatika vor einer geplanten RIT, wenn dies klinische vertretbar ist, abgesetzt werden sollten.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Erfolgsrate bei Patienten ohne thyreostatische Vortherapie im Vergleich zu Patienten mit thyreostatischer Vortherapie. Auch in diesem Fall wurden die Herddosen, ähnlich wie Patienten mit großen Schilddrüsenvolumina, in bereits oben beschriebener Weise angepasst.

4.2.3.6. Einfluss der Herddosis auf den Therapieerfolg

Prospektive Studien zur RIT zeigen eine enge Korrelation zwischen Therapieerfolg und angestrebter Herddosis (Peters et al. 1995; Reiners 1991; Sabri et al. 1999). Bei Sabri et al. betrug bei Patienten mit Morbus Basedow die Erfolgsrate 12,5% bei einer Dosis <200 Gy, während bei einer Dosis ≥ 200 Gy 100% der Patienten erfolgreich therapiert werden konnten, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen nach subtotaler

Thyreoidektomie (Torrington et al. 1996). Peters et al. beschrieben ebenfalls eine Zunahme der Erfolgsrate mit steigender Herddosis. Der Anteil der Patienten, die hypothyreat wurden, betrug 15% für eine Dosis von 100 Gy, 30% für 150 Gy, 44% für 200 Gy, 66% für 300 Gy und 79% für 400 Gy (Peters et al. 1995). In dieser Arbeit erhielten 90% der Patienten mit Morbus Basedow eine Herddosis von 300 Gy. Die Erfolgsrate lag bei diesen Patienten bei 86% mit einer Hypothyreoserate von 72%, die mit den oben genannten publizierten Daten vergleichbar ist.

Eine positive Korrelation zwischen Herddosis und Erfolgsquote konnte auch bei der funktionellen Autonomie nachgewiesen werden. So weit konnte gezeigt werden, dass eine Dosis >350 Gy bezogen auf das autonome Volumen zu höheren Erfolgsraten führt als niedrigere Zieldosen, so dass sich in Deutschland Herddosen von 400 Gy in der Autonomie-Therapie durchgesetzt haben.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein Hinweis auf einen Einfluss der Herddosis auf den Therapieerfolg. Dies ist insofern gut nachvollziehbar, da sich die Herddosen beim Morbus Basedow bereits im Bereich der als ablativ bekannten Herddosen bewegen, so dass eine höhere Erfolgsquote auch bei Steigerung dieser Herddosen nicht mehr möglich ist. Ähnlich können die Ergebnisse bei den Autonomie-Patienten diskutiert werden, da sich das Dosiskonzept der Abteilung Nuklearmedizin der UMG in vielen Fällen mittlerweile vom funktionskritischen Konzept hin zu einem ablativen Konzept entwickelt hat. Wie bereits erwähnt, wurde bei Patienten mit Schilddrüsenvolumina >50 ml eine höhere Herddosis angestrebt. Eine Ablation der Schilddrüse wurde insbesondere bei Patienten mit einer Autonomie und einer geplanten Amiodaron-Therapie angestrebt.

4.2.3.7. Einfluss der TSH-Rezeptorautoantikörperkonzentrationen

In dieser retrospektiven Auswertung konnte kein signifikanter Einfluss der TSH-Rezeptorautoantikörperkonzentration auf den Therapieerfolg aufgezeigt werden. Dies steht in Übereinstimmung mit den zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen der Literatur. Andrade et al. und Catargi et al. berichteten, dass der Ausgang der RIT unabhängig von der TSH-Rezeptorautoantikörperkonzentration ist (Andrade et al. 2001; Catargi et al. 1999), während Chiovato et al. und Kaise et al. eine signifikante Korrelation des prätherapeutischen TSH-Rezeptorautoantikörpertiters mit dem Ergebnis der RIT zeigten (Chiovato et al. 1998; Kaise et al. 1991). Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass Patienten mit hohen TRAK-Werten eine signifikant

niedrigere intrathyreoidale effektive Halbwertszeit im Vergleich zu Patienten ohne nachweisbare TRAK- oder nur gering erhöhten TRAK-Werten aufweisen (Sabri et al. 1998). Dieser Effekt wird aber, zumindest theoretisch, in der Marinelli Formel berücksichtigt.

Des Weiteren sind die im Plasma nachweisbaren TSH-Rezeptorautoantikörperwerte Ausdruck eines variablen „Overflow“-Phänomens der Autoantikörper aus der Schilddrüse in das intravasale Kompartiment. Die im Plasma messbaren Autoantikörperwerte korrelieren nicht direkt mit der für die Pathophysiologie des Morbus Basedow entscheidenden intrathyreoidalen Konzentrationen der Autoantikörper.

Der Verlauf der TSH-Rezeptorautoantikörper in den ersten 6 Monaten nach RIT zeigte in der vorliegenden Arbeit ein aus der Literatur gut bekanntes Phänomen. Zunächst kam es zu einem Anstieg der TSH-Rezeptorautoantikörper um durchschnittlich 61,1% und im weiteren Verlauf wurde wieder der Ausgangswert vor der RIT erreicht (Atkinson et al. 1982; Laurberg et al. 2008). Es wird vermutet, dass dieser Anstieg der TRAK-Werte durch eine Freisetzung thyreoidaler Antigene nach der RIT bedingt ist.

Im Unterschied zu einem operativen Vorgehen kommt es nach einer RIT initial somit zu einer Zunahme der autoimmunologischen Aktivität, die u.a. assoziiert ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung bzw. Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie (Wiersinga und Bartalena 2002). Dieses Risiko ist durch die routinemäßige Verabreichung von Prednisolon während und nach der RIT vermeidbar (Laurberg et al. 2008).

5. Zusammenfassung

Vor einer RIT sowohl bei funktionell relevanter Autonomie als auch bei Morbus Basedow ist ein Radioiodtest zur Ermittlung der zu applizierenden Aktivität vorgeschrieben. Ziel ist eine möglichst genaue Vorhersage der Radioiodkinetik während der RIT.

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 169 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von April 2006 bis Dezember 2008 in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG aufgrund einer funktionellen Schilddrüsenautonomie oder einer immunogenen Hyperthyreose einer präradioiodtherapeutischen Dosimetrie mittels einer einzigen Uptake-Messung unterzogen wurden. Dieser neue Ansatz verwendet eine späte Uptake-Messung nach 7 Tagen und modelliert ausgehend von krankheitsspezifischen Aktivitätsmaxima mögliche monoexponentielle thyreoidale Aktivitätsabfälle bei einer maximalen Halbwertszeit von 8,02 Tagen. Neben der Beschreibung und der methodischen Begründung dieser neuen Technik wurde in der retrospektiven Auswertung der empirische Nachweis der Machbarkeit und Effektivität eines solchen dosimetrischen Ansatzes überprüft. Des Weiteren wurde die statistische Signifikanz folgender Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis überprüft: Alter, Geschlecht, TcTUs, prätherapeutische Stoffwechsellage, effektive Halbwertszeit, verabreichte Aktivität, Schilddrüsenvolumen, Schilddrüsen-autoantikörper (TPO, TRAK, TAK) und Herddosis. Als Erfolg wurde eine Beseitigung der Hyperthyreose definiert.

Dazu wurde mit dem Programm Microsoft Excel eine Datenbank angelegt, in die sämtliche Patientendaten eingefügt wurden. Anschließend wurde mit dem Programm StatSoft Statistica Version 10 2012 eine univariate Analyse oben genannter Parameter durchgeführt. Für normalverteilte Daten wurde zur Berechnung der Signifikanz der T-Test verwendet. Lag keine Normalverteilung vor, so wurde der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt. Bei den Tests wurde das Signifikanzniveau für die zweiseitige Prüfung bei $\alpha = 5\%$ festgelegt, d.h. bei $p < 0,05$ konnte ein signifikanter Einfluss festgestellt werden.

Die Erfolgsrate nach einmaliger RIT lag nach 6-12 Monaten Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie bei 92,2% und bei Patienten mit Morbus Basedow bei 85,7%. Signifikante Risikofaktoren für ein Therapieversagen bei Patienten mit Schilddrüsenautonomie waren: eine prätherapeutisch erhöhte

Konzentration von fT_3 ($p= 0,00027$), ein erhöhter TcTUs ($p=<0,0001$) und eine erhöhtes posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen ($p=0,021$).

Im Kollektiv der Patienten mit immunogener Hyperthyreose zeigten die Parameter „erhöhter TcTUs“ ($p= 0,0459$) und „erhöhtes posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen“ ($p= 0,021$) einen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg. Keinen Einfluss auf das Therapieergebnis bei Patienten mit Morbus Basedow oder funktioneller Schilddrüsenautonomie hatten die folgenden Parameter: Alter, Geschlecht, effektive Halbwertszeit, verabreichte Aktivität, Schilddrüsenvolumen, Schilddrüsen-Autoantikörper (TPO, TRAK, TAK) und Herddosis.

Zusammenfassend ist die Uptake-Messung mit einem einzigen Messzeitpunkt nach 7 Tagen gut durchführbar, unkompliziert und zeitsparend. Die mit diesem neuen dosimetrischen Ansatz errechneten Aktivitäten führen zu Therapieergebnissen, die gleichwertig sind mit den Ergebnissen einer Therapie, die auf einer individuellen Dosimetrie mit Mehr-Punkt-Messung basieren.

6. Anhang

6.1. Abkürzungsverzeichnis

$^{99m}\text{Tc}(\text{O}_4^-)$	Radionuklid, metastabiles ^{99}Tc -Technetium-Per technetat
Abb.	Abbildung
Akt	Aktivität
AQ	Aktivitätsaufnahme in % der anfänglich verabreichten Aktivität
AS	Aktivität in % des nach radioaktivem Zerfall noch verbliebenen Restes der anfänglichen Aktivität
aV	autonomes Volumen
bzw.	beziehungsweise
ca	circa
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Ci	Curie
cm	Zentimeter
CT	Computertomogramm
D	Energiedosis
d	Tag(e)
DA	disseminierte Autonomie
d.h.	das heisst
DIN	Deutsches Institut für Normung
dl	Deziliter
Eff. HWZ	Effektive Halbwertszeit
e-Funktion	Exponentialfunktion
(f)T ₃	(freies) Triiodthyronin
(f)T ₄	(freies) Thyroxin
g	Gramm
gr	größtmöglich
Gy	Gray
H	Äquivalenzdosis
h	Stunde(n)
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
hTG	humanes Thyreoglobulin
HWZ	Halbwertszeit
I	Iodid
i.v.	intravenös
kDa	Kilodalton

keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
kl	kleinstmöglich
m	männlich
Max.	Maximum
MBq	Megabecquerel
μCi	Mikrocurie
MFA	multifokale Autonomie
MHz	Megahertz
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
ml	Milliliter
mm	Millimeter
μm	Mikrometer
MP	Messzeitpunkt
MRT	Magnetresonanztomogramm
mSv	Millisievert
μSv	Mikrosievert
μU	Mikroeinheit
n	Patientenanzahl
NaI	Natrium-Iodid
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
NS	Nachsorgeuntersuchung
PC	Personal-Computer
p.i.	Post injectionem
Perz.	Perzentil
pm	Pikometer
p.o.	per os
RIT	Radioiodtherapie
RIU	Radioioduptake
ROI	Region of Interest
SD	Schilddrüse
SD-Vol.	Schilddrüsenvolumen
Sp. max	Speichermaximum
SPECT	single photon emission computed tomography
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung

t	Zeit
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TcTU	^{99m} Techneium-Per technetat-Uptake
TcTUs	^{99m} Techneium-Per technetat-Uptake unter Suppressionsbedingungen
TM	thyreostatische Medikation
TPO	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK/ TRAB	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TSHb	basales TSH
U	Unit= Enzymeinheit
u.a.	unter anderem
UFA	unifokale Autonomie
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
w	weiblich
Xe	Edelgas Xenon
z.B.	zum Beispiel

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schilddrüsenvolumenberechnung (Brunn et al. 1981)	12
Abbildung 2: Obere Grenzwerte für das normale Schilddrüsenvolumen (Pfannenstiel et al. 1999)	12
Abbildung 3: Molybdän-Zerfall	14
Abbildung 4: konventionelle Dosimetrie	20
Abbildung 5: Modellkurve	21
Abbildung 6: Ausschnitt der möglichen eff. HWZ bei der 1-Punkt-Dosimetrie	23
Abbildung 7: graphische Darstellung der Aktivitätsberechnung	24
Abbildung 8: durchschnittliches prä- und posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen der Patienten mit immunogener Hyperthyreose	30
Abbildung 9: Verteilung der Autonomieformen	31
Abbildung 10: durchschnittliches prä- und posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen der Patienten mit Autonomie	32
Abbildung 11: prätherapeutische Schilddrüsenvolumina der Gesamtkohorte	34
Abbildung 12: TcTUs-Werte und Erfolgsraten der Gesamtkohorte	35
Abbildung 13: fT ₃ und Erfolgsrate der Gesamtkohorte	36
Abbildung 14: TcTUs und Erfolgsrate bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose	39
Abbildung 15: applizierte Herddosen bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose	41
Abbildung 16: Hypothyreose- und Euthyreoserate der verschiedenen Dosiskonzepte bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose	42
Abbildung 17: TcTUs und Erfolgsraten bei Patienten mit Autonomie	45
Abbildung 18: Schilddrüsenvolumen im Verlauf bei Patienten mit Autonomie	46
Abbildung 19: angestrebte Herddosen bei Patienten mit Autonomie	48
Abbildung 20: Hypothyreose- und Euthyreoserate der verschiedenen Dosiskonzepte bei Patienten mit Autonomie	49

6.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Länder mit amb. RIT und max. Aktivität (Beckers 1997)	5
Tabelle 2: Grenzen der Gipfelebene	22
Tabelle 3: posttherapeutische Stoffwechsellage der Gesamtkohorte	28
Tabelle 4: prätherapeutische Stoffwechsellage der Patienten mit immunogener Hyperthyreose	29
Tabelle 5: posttherapeutische Stoffwechsellage der Patienten mit immunogener Hyperthyreose	29
Tabelle 6: prätherapeutische Stoffwechsellage der Patienten mit Autonomie	31
Tabelle 7: posttherapeutische Stoffwechsellage der Patienten mit Autonomie	31
Tabelle 8: normalverteilte prätherapeutische Parameter der Gruppe A und B der Gesamtkohorte	33
Tabelle 9: nicht-normalverteilte prätherapeutische Parameter der Gruppe A und B der Gesamtkohorte	34
Tabelle 10: normalverteilte Prätherapeutische Parameter der Gruppen A und B der immunogenen Hyperthyreose-Kohorte	37
Tabelle 11: nicht-normalverteilte Prätherapeutische Parameter der Gruppen A und B der immunogenen Hyperthyreose-Kohorte	38
Tabelle 12: Stoffwechsellage der Schilddrüse und Ergebnisse des Radioiodtests bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose	40
Tabelle 13: Stoffwechsellage der Schilddrüse und Ergebnisse des Radioiodtestes unter Berücksichtigung der thyreostatischen Medikation bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose	40
Tabelle 14: normalverteilte prätherapeutische Parameter der Gruppen A und B der Autonomie-Kohorte	43
Tabelle 15: nicht-normalverteilte prätherapeutische Parameter der Gruppen A und B der Autonomie-Kohorte	44
Tabelle 16: Stoffwechsellage und Radioiodtest bei Patienten mit Autonomie	47
Tabelle 17: Stoffwechsellage und Radioiodtest unter Berücksichtigung der thyreostatischen Medikation bei Patienten mit Autonomie	47
Tabelle 18: normalverteilte prätherapeutische Werte der Erfolgsgruppe	50
Tabelle 19: nicht-normalverteilte prätherapeutische Werte der Erfolgsgruppe	50
Tabelle 20: Ergebnisse nach RIT bei Patienten mit funktioneller Autonomie	59
Tabelle 21: Ergebnisse nach RIT bei Morbus Basedow	61

6.4. Gleichungsverzeichnis

Gleichung 1: Marinelli-Formel (Marinelli et al. 1948)	7
Gleichung 2: Verweildauer	7
Gleichung 3: Radioiod-Uptake	12
Gleichung 4: Technetium-Uptake nach Mahstedt et al. (1979)	16
Gleichung 5: Formel nach Luig	22
Gleichung 6: maximaler Uptake in Abhängigkeit der Halbwertszeit	22
Gleichung 7: Verweildauer in Abhängigkeit der Halbwertszeit	22

7. Literaturverzeichnis

- Alexander EK, Larsen PR (2002): "High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease." *J Clin Endocrinol Metab* 87(3): 1073-1077
- Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA (2001): "Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome." *J Clin Endocrinol Metab* 86(8): 3611-3617
- Andermann P, Schlogl S, Mader U, Luster M, Lassmann M, Reiners C (2007): "Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound." *Nuklearmedizin* 46(1): 1-7
- Andrade VA, Gross JL, Maia AL (2001): "The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study." *J Clin Endocrinol Metab* 86(8): 3488-3493
- Atkinson S, McGregor AM, Kendall-Taylor P, Peterson MM, Smith BR (1982): "Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins." *Clin Endocrinol (Oxf)* 16(6): 537-543
- Bähre M, Hilgers R, Lindemann C, Emrich D (1988): "Thyroid autonomy: sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy." *Acta Endocrinol (Copenh)* 117(2): 145-153
- Becker W: Radiojodtherapie des Morbus Basedow, in: Autoimmune Hyperthyreose. Meng W, Pinchera A; Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien 1998,41-49
- Becker W, Börner W (1986): "Stellenwert der Sonographie in der Schilddrüsendiagnostik." *Nuklearmediziner* 9: 27-42
- Beckers C (1997): "Regulations and policies on radioiodine 131I therapy in Europe." *Thyroid* 7(2): 221-224
- Bell E, Grünwald F: Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. 1. Auflage; Springer Verlag, Berlin 1999
- Berberich R (1990): "Möglichkeiten und Grenzen der Dosisabschätzung bei der Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen." *Nuklearmediziner* 13: 263-267
- Berding G, Schicha H (1990): "Ergebnisse der Radioiodtherapie der manifesten Hyperthyreose und der autonomen Struma mit Euthyreose." *Nuklearmedizin* 29(4): 158-165
- Berg GE, Michanek AM, Holmberg EC, Fink M (1996): "Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements." *J Nucl Med* 37(2): 228-232
- Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R, Biersack HT (1993): "Optimized Dose Planning of Radioiodine Therapy of Benign Thyreoidal Disease." *J Nucl Med* 34: 1632-1638
- Bockisch A, Brandt-Mainz K, Görges R (1997): "Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radiojodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen." *Nuklearmediziner* 20: 315-322
- Bogazzi F, Martino E, Bartalena L (2003): "Antithyroid drug treatment prior to radioiodine therapy for Graves' disease: yes or no?" *J Endocrinol Invest* 26(2): 174-176

- Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L (2003): "Resumption of methimazole after ¹³¹I therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial." *Eur J Endocrinol* 149(6): 485-492
- Bruckmaier I: Differenz der effektiven Halbwertszeit nach Radiojodtest und -therapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. Med. Diss. Regensburg 2009
- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze W, Scriba P (1981): "Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonografie." *Dtsch Med Wochenschr* 106: 1338-1340
- Büll U: Klinische Nuklearmedizin. Ed. Medizin VCH. Weinheim 1990
- Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A (1999): "Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome." *Eur J Endocrinol* 141(2): 117-121
- Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A (2005): "Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study." *Clin Endocrinol (Oxf)* 62(3): 331-335
- Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F, Ceccarelli C, et al. (1998): "Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage." *J Clin Endocrinol Metab* 83(1): 40-46
- Connell JM, Hilditch TE, McCrudden DC, Robertson J, Alexander WD (1984): "Effect of pretreatment with carbimazole on early outcome following radio-iodine (¹³¹I) therapy." *Eur J Nucl Med* 9(10): 464-466
- Debrand-Passard A, Barzen G, Richter W, Wenzel KW, Felix R (1994): "Therapieergebnisse der Radiojodtherapie hyperthyreoter Schilddrüsenerkrankungen." *Med Klin (Munich)* 89(6): 319-323
- Dietlein M, Dressler J, Grunwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, et al. (2007): "Guideline for in vivo- and in vitro procedures for thyroid diseases (version 3)." *Nuklearmedizin* 42(3): 109-115
- Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV (1974): "Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study." *J Clin Endocrinol Metab* 38(6): 976-998
- Dressler J (1997): "Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen: ambulante Vorbereitung und Nachsorge." *Nuklearmediziner* 20: 173-180
- Dunkelmann S, Endlicher D, Prillwitz A, Rudolph F, Groth P, Schumichen C (1999): "Ergebnisse der TcTUs-optimierten Radioiodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie." *Nuklearmedizin* 38(5): 131-139
- Emrich D, Bitter F: Nuklearmedizin Funktionsdiagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart 1979
- Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoglu A, Ersoz HO, Ukinç K, Kocak M (2004): "Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome." *Endocrine* 25(1): 55-60
- Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P (1999): "Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study." *Lancet* 353(9170): 2111-2115
- Gärtner R, Reincke M: Schilddrüse; in: Klinische Pathophysiologie; W. Siegenthaler and H. E. Blum; 9. Auflage; Thieme, Stuttgart 2006, 271-290

- Gimlette TM, Kocak R, Herbert RG, Squire CR (1981): "The effect of carbimazole following radioiodine therapy on radiation dose to the thyroid." *Nuklearmedizin* 20(2): 72-75
- Gomez-Arnaiz N, Andia E, Guma A, Abos R, Soler J, Gomez JM (2003): "Ultrasonographic thyroid volume as a reliable prognostic index of radioiodine-131 treatment outcome in Graves' disease hyperthyroidism." *Horm Metab Res* 35(8): 492-497
- Guhlmann CA, Rendl J, Börner W (1995a): "Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie und des Morbus Basedow." *Nuklearmedizin* 34(1): 20-23
- Guhlmann C, Seybold S, Rendl J, Börner W (1995b): "Epidemiologie und Diagnostik der funktionellen thyreoidalen Autonomie." *Nuklearmedizin* 5: 251-256
- Haase A, Bahre M, Lauer I, Meller B, Richter E (2000): "Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(2): 133-137
- Haïssinsky M, Adloff J-P: *Radiochemisches Lexikon der Elemente und ihrer Isotope - wichtige Eigenschaften und Anwendungen*; Dümmlers Verlag, Bonn 1968, 184-87
- Hampel R, Kulberg T, Klein K, Jerichow JU, Pichmann EG, Clausen V, Schmidt I (1995): "Goiter incidence in Germany is greater than previously suspected." *Med Klin (Munich)* 90(6): 324-329
- Heufelder AE, Smith TJ, Gorman CA, Bahn RS (1991): "Increased induction of HLA-DR by interferon-gamma in cultured fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermopathy." *J Clin Endocrinol Metab* 73(2): 307-313
- Hoeschel M, Heinze HG (1984): "131-Jodtherapie bei Morbus Basedow und nicht-immunogener Hyperthyreose." *Nuklearmedizin* 23(3): 143-149
- Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I (1982): "Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism." *J Nucl Med* 23(2): 103-107
- Joseph K (1979): "Statische, dynamische und quantifizierte Schilddrüsenszintigraphie." *Nuklearmedizin* 2: 83-101
- Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, Schicha H, Dietlein M, Kobe C (2012): "Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy." *Clin Endocrinol (Oxf)* 76(2): 297-303
- Kaise K, Kaise N, Yoshida K, Fukazawa H, Mori K, Yamamoto M, Sakurada T, Saito S, Yoshinaga K (1991): "Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (131I) therapy for hyperthyroid Graves' disease." *Endocrinol Jpn* 38(4): 429-433
- Kemmer W: *Die neue Strahlenschutzverordnung : Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrSchV) ; vom 20. Juli 2001 ; Ausgabe mit Erläuterungsteil, Verordnungstext und amtlicher Begründung*, Hoffmann, Berlin 2002
- Kimmig B: *Ein Verfahren zur Dosimetrie bei der therapeutischen Anwendung von J-131*. 1. Auflage; Springer Verlag, Berlin 1982
- Kohn LD, Harii N (2003): "Thyrotropin receptor autoantibodies (TSHRAs): epitopes, origins and clinical significance." *Autoimmunity* 36(6-7): 331-337
- Korber C, Schneider P, Korber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C (2001): "Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre?" *Eur J Nucl Med* 28(9): 1360-1364

- Kretschko J, Berg D: Meßgeräte in Radioisotopenlaboratorien und in der Nuklearmedizin; in: Handbuch der Nuklearmedizin. 1/1; H. Pabst, W. Adam, G. Hör, H. Kriegel, K. Oeff; Gustav Fischer, Stuttgart-New York 1985, 139-170
- Kretschko J, Wellner U: Dosimetrie und Strahlenschutz; in Nuklearmedizin: U. Büll, H. Schicha, H. Biersack et al.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York 1994, 139-156
- Krieger H, Petzold W: Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz, Band 2; Teubner-Verlag, Stuttgart 1992
- Krohn K, Fuhrer D, Holzapfel HP, Paschke R (1998): "Clonal origin of toxic thyroid nodules with constitutively activating thyrotropin receptor mutations." J Clin Endocrinol Metab 83(1): 130-134
- Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Topping O (2008): "TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study." Eur J Endocrinol 158(1): 69-75
- Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA (2003): "A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism." J Clin Endocrinol Metab 88(3): 978-983
- Lorenz R, Dietlein M, Reiners C (2010): "Stationäre nuklearmedizinische Therapie in Deutschland - Analyse der strukturierten Qualitätsberichte 2004 bis 2008." Nuklearmedizin 49(2): 49-57
- Luster M, Stinzing A C R (2005): "Inzidentalome der Schilddrüse beim Ultraschall-Screening: Initiative Papillon." Der Nuklearmediziner 28: 92-95
- Luster M, Jacob M, Thelen M, Michalowsik U, Deutsch U C R (1995): "Reduktion des Schilddrüsenvolumens nach Radiojodtherapie wegen funktioneller Autonomie." Nuklearmedizin 34: 57-60
- Mahlstedt J, Schmidt H Joseph K (1979): "Studies on the reliability of the 99mTc-uptake as a measure of thyroidal stimulation" Rofo 131(5): 536-544
- Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ (1948): "Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection." Am J Roentgenol Radium Ther 59(2): 260-281
- Markovic V, Eterovic D (2007): "Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease." J Clin Endocrinol Metab 92(9): 3547-3552
- Meller J, Wisheu S (2000): "Eine retrospektive Studie zur Evaluation des TCTUs-basierten Therapiekonzeptes der Radioiodtherapie bei der funktionellen Schilddrüsenautonomie." Eur J Nucl Med 27: 1286-1291
- Meller J, Becker W (2002): "The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound." Eur J Nucl Med Mol Imaging 29 Suppl 2: 425-438
- Meller J, Sahlman CO, Becker W (2002): "Radioiodine-treatment (RIT) of functional thyroidal autonomy." Nucl Med Rev Cent East Eur 5(1): 1-10
- Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J (2004): "Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism." Clin Endocrinol (Oxf) 61(5): 641-648
- Moka D, Voth E, Schicha H (1997): "Einfluss von thyreostatischer Medikation auf die effektive Halbwertszeit und den Uptake von 131 Iod während einer Radioiodtherapie." Nuklearmedizin 36(3): 87-92
- Moka D, Dietlein M, Schicha H (2002): "Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine." Eur J Nucl Med Mol Imaging 29 Suppl 2: 486-491

- Morneburg H: Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik: Röntgendiagnostik und Angiographie, Computertomographie, Nuklearmedizin, Magnetresonanztomographie, Sonographie, integrierte Informationssysteme; Publicis-MCD-Verl., München 1995
- Moser E, Pickardt CR, Mann K, Engelhardt D, Kirsch CM, Knesewitsch P, Tatsch K, Kreisig T, Kurz C, Saller B (1988): "Ergebnisse der Radiojodtherapie von Patienten mit immunogener und nicht immunogener Hyperthyreose bei Anwendung unterschiedlicher Herddosen." *Nuklearmedizin* 27 (3): 98-104
- Neumüller O-A, Römpp H: Römpps Chemie-Lexikon; 1.Auflage; Franckh'sche Verlag, Stuttgart 1972
- Nüchel C, Boddenberg B, Schicha H (1993): "Die Bedeutung des Radiojodtests für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenerkrankungen." *Nuklearmedizin* 32: 91-98
- Pant G, Kumar R, Gupta A, Sharma S, Pandey A (2002): "Estimation of thyroid mass in Graves' disease by a scintigraphic method." *Nucl Med Comm* 24: 743-748
- Paschke R (1996): "Constitutively activating TSH receptor mutations as the cause of toxic thyroid adenoma, multinodular toxic goiter and autosomal dominant non autoimmune hyperthyroidism." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104 Suppl 4: 129-132
- Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H (1995): "Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study." *Eur J Clin Invest* 25(3): 186-193
- Pfannenstiel P, Hotze L-A, Saller B: Schilddrüsenerkrankheiten - Diagnose und Therapie : 126 Tabellen; Berliner Med. Verl.-Anst., Berlin 1999
- Pfeilschifter J, Elser H, Haufe S, Ziegler R, Georgi P (1997): "Einfluß prätherapeutischer Variablen auf die Wirkung einer standardisierten ¹³¹I-Therapie mit 150 Gy beim Morbus Basedow." *Nuklearmedizin* 36: 81-86
- Pirnat E, Zaletel K, Gaberscek S, Fidler V, Hojker S (2004): "Early changes of thyroid hormone concentrations after (¹³¹I) therapy in Graves' patients pretreated or not with methimazole." *Nuklearmedizin* 43(4): 129-134
- Reiners C (1991): "Radioiodine treatment of Basedow's disease: interference and influence factors, risk estimation." *Exp Clin Endocrinol* 97(2-3): 275-285
- Reiners C (1993): "Radiojodtherapie." *Dtsch Arztebl* 90: 2996-3003
- Reiners C (2004): "Radioiodine therapy for Graves' disease: problems and new developments." *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 98 Suppl 5: 55-62.
- Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, Krause TM (2002): "Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29(9): 1118-1124
- Rendl J, Borner W (1991): "Einfluß vorausgegangener diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen auf die Radioiodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen." *Nuklearmedizin* 14(1): 29-36
- Rundo J (1978): "In memoriam: Leonidas D. Marinelli, 28 November 1906 - 13 September 1974." *Health Phys* 35(1): 5-6
- Sabri O, Schulz G, Zimny M, Schreckenberger M, Zimny D, Wagenknecht G, Kaiser H, Dohmen B, Bares R, Büll U (1998): "Bestimmung von Einflußgrößen für den Therapieerfolg der Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow." *Nuklearmedizin* 37: 83-89

- Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U (1999): "Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication." *J Clin Endocrinol Metab* 84(4): 1229-1233
- Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP (2009): "Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis." *Thyroid* 19(5): 451-457
- Schicha H, Scheidhauer K: Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen; in: Nuklearmedizin : 122 Tabellen; U. Büll, H. Schicha, H. Biersack et al., Thieme, Stuttgart 2001, 460
- Schneider P, Korber C, Korber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C (2002): "Does an individual estimation of halflife improve the results of radioiodine therapy of Graves' disease?" *Nuklearmedizin* 41(6): 240-244
- Seeger T, Emrich D, Sandrock D (1995): "Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie unter Verwendung des funktionellen autonomen Volumens." *Nuklearmedizin* 34: 135-140
- Shrimpton PC, Hillier MC, Lewis MA, Dunn M (2006): "National survey of doses from CT in the UK: 2003." *Br J Radiol* 79(948): 968-980
- Silverman PM, Newman GE, Korobkin M, Workman JB, Moore AV, Coleman RE (1984): "Computed tomography in the evaluation of thyroid disease." *AJR Am J Roentgenol* 142(5): 897-902
- Spitzweg C (2004): "The practical relevance of the sodium iodide symporter." *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 98 Suppl 5: 25-32
- Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM (2003): "Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease." *Clin Endocrinol (Oxf)* 59(3): 396-401
- Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B (1996): "Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group." *J Clin Endocrinol Metab* 81(8): 2986-2993
- Urbanek V, Voth E, Moka D, Schicha H (2001): "Radioiodtherapie des Morbus Basedow - dosimetrischer Vergleich verschiedener Therapieregime bezüglich der Thyreostatikagabe." *Nuklearmedizin* 40(4): 111-115
- van Isselt JW, de Klerk JM, van Rijk PP, van Gils AP, Polman LJ, Kamphuis C, Meijer R, Beekman FJ (2003): "Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(4): 525-531
- Vogt H, Wengenmair H, Kopp J, Dorn R, Otto I J S (2006): "Radioiodtherapie bei kombinierten Schilddrüsenautonomen: Ergebnisse nach Korrektur für disseminierte Anteile." *Nuklearmedizin* 45: 101-104
- Walter MA, Christ-Crain M, Schindler C, Müller-Brand, J Müller B (2006): "Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33(6): 730-737
- Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, Bucher HC, Müller-Brand J, Müller B (2007): "Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials." *BMJ* 334(7592): 514

- Wellner U, Eschner W, Hillger H, Schicha H (1998): "Strahlenexposition Angehöriger von Patienten nach stationärer Radiojodtherapie durch Inhalation von ¹³¹Jod in der Wohnung." *Nuklearmedizin* 37: 113-119
- Wiersinga WM, Bartalena L (2002): "Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy." *Thyroid* 12(10): 855-860
- Winkler C (1989): Nuklearmedizin in Deutschland: Ein Rückblick auf die Anfänge. Festvortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin am 21./22. März 1988 in Aachen. *Nucl Med* 28: 1-10

Danksagung

Ich danke recht herzlich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. rer. nat. Dr. med. habil. H. Luig für die Überlassung dieses Themas, seine wissenschaftliche und vor allem physikalische Betreuung sowie seine geduldige Unterstützung.

Auch möchte ich Herrn Professor Dr. med. J. Meller für seine stets freundliche, engagierte und intensive Betreuungsarbeit danken, sowie für die Tatsache, dass ich ihn jederzeit um Rat fragen durfte.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der Abteilung Nuklearmedizin, allen voran Ortrud Gerke, für die stetige Motivation und Anteilnahme am Werdegang dieser