

Aus dem Zentrum der Radiologie
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Klinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. F. Grünwald

**THERAPEUTISCHE KONZEPTE DER RADIOIODTHERAPIE
BEI DER AUTOIMMUNHYPERTHYREOSE VOM TYP MORBUS
BASEDOW**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von Konstantin Zaplatnikov

aus Gorlowka, GUS

Frankfurt am Main, 2004

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	4
1.1	KLINISCHE GRUNDLAGEN DER AUTOIMMUNHYPERTHYREOSE	6
1.1.1	Ätiologie und Pathogenese.....	6
1.1.2	Morphologie der Immunhyperthyreose.....	7
1.1.3	Klinisches Bild, endokrine Orbitopathie.....	8
1.2	KONSERVATIVE UND OPERATIVE THERAPIEVERFAHREN DES M. BASEDOW	10
1.2.1	Medikamentöse Therapie	10
1.2.2	Operative Therapie	13
1.2.3	Langzeitergebnisse der medikamentösen und operativen Therapie.....	14
1.3	RADIOIODTHERAPIE	16
1.3.1	Grundlagen der Radioiodtherapie	17
1.3.2	Einsatz zur Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen	19
1.3.3	Dosisestimation, Radioiodtest und Berechnung der Aktivität.....	20
1.3.4	Aktuelle Dosiskonzepte.....	23
1.3.5	Langzeitergebnisse der Radioiodtherapie.....	24
1.4	FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	24
2	MATERIAL UND METHODEN.....	26
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	26
2.1.1	Basisdaten der Patienten.....	26
2.1.2	Allgemeinangaben.....	27
2.1.3	Anamnese	28
2.1.4	Schilddrüsenvolumen und –funktion vor Therapie.....	30
2.1.5	Endokrine Orbitopathie	34
2.2	THERAPIEVORBEREITUNG	34
2.2.1	Patientenvorbereitung	34
2.2.2	Notwendige klinische Informationen vor der Radioiodtherapie	35
2.2.3	Vorsichtsmaßnahmen	35
2.3	VORBEREITENDE- UND KONTROLLUNTERSUCHUNGEN	36
2.3.1	Schilddrüsen-sonographie.....	36
2.3.2	Schilddrüsenzintigraphie	37
2.3.3	Radioiodtest	38
2.3.4	Labordiagnostik	40
2.4	DURCHFÜHRUNG DER RADIOIODTHERAPIE	40

2.4.1	<i>Therapieüberwachung</i>	40
2.4.2	<i>Dosisberechnung</i>	41
2.4.3	<i>Beurteilung des Therapieerfolges, Kontrolluntersuchungen</i>	42
2.5	DATENANALYSEN	42
3	ERGEBNISSE	44
3.1	VORBEREITUNG DER RADIOIODTHERAPIE	44
3.1.1	<i>Medikation</i>	44
3.1.2	<i>Radioiodtest</i>	44
3.2	THERAPIEERGEBNIS	46
3.2.1	<i>Organdosis</i>	46
3.2.1.1	Zieldosis und erreichte Dosis	46
3.2.1.2	Berechnete und applizierte Therapieaktivität	47
3.2.1.3	Effektive Halbwertszeit (HWZ) und Radioiod-Uptake	48
3.2.1.4	Vergleich der Radioiodkinetik	50
3.2.2	<i>Gesamtergebnis</i>	51
3.3	VERLAUFSBEOBACHTUNG	58
3.3.1	<i>Schilddrüsen-sonographie und -volumetrie</i>	58
3.3.2	<i>Schilddrüsenautoantikörper</i>	60
3.3.3	<i>Nachtherapie</i>	61
3.3.4	<i>Begleittherapie</i>	62
3.3.5	<i>Endokrine Orbitopathie</i>	63
3.3.6	<i>Verlaufsergebnisse nach der Zieldosis</i>	66
3.4	EINFLÜSSE AUF DEN THERAPIEERFOLG	67
3.4.1	<i>Funktionsorientiertes Therapiekonzept</i>	67
3.4.1.1	Univariate Analyse	67
3.4.2	<i>Ablatives Therapiekonzept</i>	70
3.4.2.1	Univariate Analyse	70
3.4.2.2	Multivariate Analyse	73
4	DISKUSSION	75
4.1	UNTERSCHIEDLICHE KONZEPTE UND ZIELDOSEN, EFFEKTIVE ORGANDOSIS	75
4.2	ERKLÄRUNG DER MISSERFOLGE DER RADIOIODTHERAPIE	80
4.3	SCHILDDRÜSENVOLUMEN	86
4.4	THYREOSTATISCHE MEDIKATION	89
4.5	STOFFWECHSELLAGE	92
4.6	RADIOIODKINETIK	96
4.7	ANDERE FAKTOREN UND MULTIVARIATE ANALYSE	100

4.8	VORSCHLÄGE ZUR OPTIMIERUNG DER RADIOIODTHERAPIE	105
4.9	SCHLUSSFOLGERUNG	108
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	110
6	SUMMARY.....	113
7	LITERATURVERZEICHNIS	115
8	ANHANG	129
8.1	VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN	129
9	DANKSAGUNG	133
10	SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG	134
11	LEBENS LAUF	135

1 Einleitung

Zu den häufigsten Ursachen einer Hyperthyreose zählt neben den Schilddrüsenautonomen der Morbus Basedow (syn. immunogene Hyperthyreose, Autoimmunhyperthyreose vom Morbus Basedow Typ). Der Morbus Basedow (M. Basedow) ist eine chronische, oft rezidivierend verlaufende und eine relativ häufige Erkrankung der Schilddrüse. Betroffen wird bis zu 1-6 % der gesamten Bevölkerung. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr. In Deutschland besteht eine Inzidenz von 30:100 000 pro Jahr. Frauen sind im Verhältnis häufiger betroffen als Männer. In Gegenden mit ausreichender oder guter Iodversorgung kann das Geschlechterverhältnis einen Wert von 7:1 (Frauen-Männer) erreichen. In endemischen Strumagebieten ist dieses Verhältnis niedriger (von 5:1) (1). Der M. Basedow zeigt oft auch eine familiäre Häufung. Nach aktueller Vorstellung darf man M. Basedow und andere autoimmunbedingte Schilddrüsenerkrankungen (Hashimoto Thyreoiditis, primäre idiopathische Hypothyreose) in eine Gruppe von nahe miteinander verwandten Erkrankungen zusammenfassen. Es kommt gelegentlich vor, dass M. Basedow in eine Thyreoiditis vom Hashimoto Typ übergeht und umgekehrt. In seltenen Fällen wurden auch Mischformen von idiopathischen primären Hypothyreosen und M. Basedow beschrieben (2). Eine kausale Therapie der immunologischen Störung gibt es derzeit nicht, so dass die Behandlung funktionsorientiert erfolgt. Für die Therapie des M. Basedow werden drei Verfahren eingesetzt: die thyreostatische Therapie mit Thionamiden, die Radioiodtherapie oder eine operative Behandlung. Die initiale medikamentöse Therapie des M. Basedow ist oft nicht ausreichend, um zu einer dauerhaften Remission zu führen.

Die Behandlungsstrategien bei M. Basedow sind je nach Land unterschiedlich. In Deutschland wird eine definitive Therapie (Operation oder Radioiodtherapie) oft erst bei einem Rezidiv nach einjähriger medikamentöser Behandlung durchgeführt. Nach einer Statistik von 4.602 Therapiefällen mit M. Basedow von Meng et al. fand sich einer Rezidivrate der Erkrankung von 50% (3). Die Patienten mit M. Basedow sollten daher rechtzeitig auf dieses relativ hohe Rezidivrisiko hingewiesen werden, damit sie sich evtl. für eine frühzeitige definitive Behandlung entscheiden können, da bei thyre-

ostatischer Therapie zusätzlich auch eine Reihe von verschiedenen Risiken bzw. Nebenwirkungen bekannt ist (4).

Angesichts der 50-jährigen Erfahrung der Therapie mittels Radioiod ist es erstaunlich, dass insbesondere für die Behandlung des M. Basedow ein allgemein akzeptiertes und angewandtes Schema erst seit kurzem besteht. In der Geschichte der Radioiodtherapie des M. Basedow wurden kontroverse und teils sehr unterschiedliches Therapievorgehen vorgeschlagen. Manche Zentren berechneten eine individuelle Schilddrüsendosis anhand der Größe der Struma und der Radioiodkinetik, andere Zentren haben eine Standarddosis von 350 bis 750 MBq verwendet (6). Einige Kliniken berichteten über Radioiodtherapie mit einer Standarddosis von 555 MBq (15 mCi) ¹³¹Iod oder einer Organdosis von 100 Gy; als eine Variante der Berechnung der Organdosis wurde die Verabreichung einer massenbezogenen Schilddrüsendosis (z. B. 3.7 MBq (100 µCi) ¹³¹Iod/g Gewebe) vorgeschlagen (7). Andere Zentren bevorzugten wiederum eine "fraktionierte" Behandlung mit ca. 74 MBq (2 mCi) ¹³¹Iod alle 6 Monate bis zum Eintritt der Euthyreose (8). In der letzter Zeit haben sich bei der Radioiodtherapie des M. Basedow ein funktionsorientiertes (Zieldosis bis 200 Gy zwecks Wiederherstellung der Euthyreose) und ein ablatives Therapiekonzept (>200 Gy mit posttherapeutischer Hypothyreose) etabliert.

Bisherige Untersuchungen über die Ergebnisse der Radioiodtherapie bei M. Basedow beschränkten sich im wesentlichen auf die Berücksichtigung der negativen Faktoren auf den Therapieerfolg in gemischten Patientenkollektiven, oder sie fanden an verschiedenen Kliniken unter unterschiedlichen Bedingungen statt (9-15). Gerade bei M. Basedow beobachtet man in der Praxis eine sehr unterschiedliche „Strahlensensibilität“ der Thyreozyten. Diese ist nach Reiners (5) abhängig von:

- Schilddrüsenmasse
- Konsistenz (diffus, nodös)
- Antikörperaktivität
- Alter
- Vorausgegangenen Schilddrüsenbehandlungen (Operation, Radioiodtherapie)
- Medikamentösen Vorbehandlungen /Iodexposition

-
- Stress und anderen Faktoren

Die vorliegende retrospektive Studie basiert auf der vergleichenden Erhebung der Erfolg- und Misserfolgsrate der aktuellen Konzepte der Radioiodtherapie des M. Basedow und deren Einflussgrößen unter gleichen prä-, und intratherapeutischen Bedingungen. Andere Thema ist die unterschiedliche Strahlensensibilität der Basedow-Strumen in Iodmangelgebieten und in den Ländern mit guter Iodversorgung.

1.1 Klinische Grundlagen der Autoimmunhyperthyreose

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Der M. Basedow ist in Ländern mit ausreichender Iodversorgung die häufigste und in Iodmangelgebieten wie Deutschland die zweithäufigste Ursache für die Entstehung der Hyperthyreose. In der Ätiologie und Pathogenese spielt wie bei der Immunthyreoiditis eine Reihe von genetischen und nicht genetischen Faktoren eine Rolle. Die genetischen Faktoren haben eine nicht allein auslösende Funktion: nur ca. 22 % der Geschwisterkinder von betroffenen eineiigen Zwillingen erkranken ebenfalls; für nichtidentische Zwillinge errechneten Brix et al. (16) sogar ein Zusammentreffen von 0%. Die für die Entwicklung einer endokrinen Orbitopathie (EO) wichtigen Gene sind noch nicht identifiziert. Es scheint aber festzustehen, dass nicht ein Gen, sondern mehrere Gene bei der Entstehung der Krankheit zusammenspielen (16, 17). Die vorhandenen Daten sprechen dafür, dass die HLA Polymorphie eine wichtige, jedoch nicht allein verantwortliche Rolle spielt und dass andere Gene ebenfalls Risikofaktoren darstellen (18). Zu weiteren Risikofaktoren werden nach dem heutigen Wissensstand Infektionen mit Bakterien oder Viren, Iodexpositionen, Zigarettenkonsum und Stress gezählt (19-21). Auf welche Weise diese Risikofaktoren schließlich zur Auslösung der Immunerkrankung M. Basedow führen, ist nicht hinreichend geklärt. Diskutiert wird unter anderem ein Suppressorzelldefekt (22). Am Endpunkt des pathogenethischen Prozesses steht die Sekretion von TSH-Rezeptorantikörpern durch intrathyreoidale Lymphozyten (23), die bei Verwendung eines neueren Assay-Systems mit rekombinanten TSH-Rezeptoren im Radioliganden-Rezeptorversuch in ca. 99% der Fälle von unbehandelten Patienten mit M. Basedow nachweisbar sind (24) und die unkontrolliert die Schilddrüsenfunktion (über das

Adenylcyclase-System und das Phosphatidyl-Inositol-System) stimulieren. Infolge dieser Stimulation kommt es zu einem unkontrollierten Anstieg von Levothyroxin (T4) und/oder Triiodthyronin (T3) in hyperthyreote Bereiche. Der TSH-Spiegel im Serum sinkt auch unter Verwendung von TSH-Meßsystemen der zweiten und dritten Generation auf nicht messbar niedrige Werte ab. Messbare Ergebnisse können noch mit TSH Assays der 3. Generation erzielt werden (analytische Sensitivität von 0,001 mU/l). Allerdings muss beachtet werden, dass die funktionelle Sensitivität dieser Assays nur 0,01 mU/l beträgt. Neben funktionell stimulierenden TRAK lassen sich jedoch auch TRAK ohne stimulierende Aktivität oder sogar blockierende Antikörper am TSH-Rezeptor nachweisen. Es fanden sich Hinweise dafür, dass funktionell stimulierende und blockierende TRAK an unterschiedliche Regionen des Rezeptors binden. Diese Veränderungen im Antikörperspektrum erklären, warum bei bestimmten Verlaufsformen des M. Basedow ein Übergang in einer Hypothyreose möglich ist (weil gleichzeitig eine destruierende Komponente –TPO-AK- vorliegen kann).

1.1.2 Morphologie der Immunhyperthyreose

Die Schilddrüse bei M. Basedow ist meistens mäßiggradig bis deutlich diffus vergrößert. Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen dem Schilddrüsenvolumen und dem Ausmaß der Hyperthyreose. Die Schilddrüsenfollikel zeigen zylindrisch geformte hohe Thyreozyten. Infolge der schnellen Schilddrüsenhormonsekretion ist das stark eingengte Follikellumen kolloidarm. Histologisch finden sich lymphozytäre Infiltrate, die B-Lymphozyten sezernieren TRAK. Die lymphozytären Infiltrate und die Ausbildung des hochzylindrisch geformten Epithels (und die vermehrte Durchblutung) führen im Sonogramm zu einer typischen diffusen Echoarmut. Es wird kontrovers diskutiert, ob die Bildung einer Struma beim M. Basedow durch TRAK (25) oder durch wachstumsstimulierende Antikörper (26) bedingt ist.

Nach längerem klinischem Verlauf können in einer Basedow-Struma auch knotige autonome Bezirke entstehen. Die fortwährende Stimulation durch TRAK führt zur Vermehrung der in jeder normalen Schilddrüse existierenden autonomen Zellen. Diese Ko-

existenz wird auch als Marine-Lenhart-Syndrom bezeichnet. Mehrere Arbeitsgruppen (23, 27) implantierten Schilddrüsengewebe von Basedow-Patienten in "Nacktmäuse". Nach Wegfall der exogenen Stimulation durch TRAK zeigte ein Teil der Follikel wieder ein flaches Epithel mit viel Kolloid (typisches Verhalten von Basedow-Gewebe-Implantation in Nacktmäusen), ein anderer Teil behielt Epithel mit wenig Kolloid bei (typisches Verhalten von autonomem Gewebe bei Nacktmäusen).

1.1.3 Klinisches Bild, endokrine Orbitopathie

Die klassischen Symptome des M. Basedow sind als Merseburger Trias (Exophthalmus, Struma und Tachykardie) bekannt. Die Basedow-Hyperthyreose ist häufig mit extrathyreoidalen Manifestationen wie EO, selten mit einem prätibialen Myxödem und äußerst selten mit einer Akropachie vergesellschaftet.

Der floride M. Basedow hat auch weitere allgemeine Symptome der Hyperthyreose: Tremor, Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Schwitzen, Hitzeintoleranz, Gewichtsverlust, eventuell Atemnot, Palpitationen, bei älteren Patienten Verschlechterung einer Angina pectoris oder der Herzinsuffizienz. Allerdings ist der Beginn der Symptome meist patientenseits gut zu merken, während er bei der funktionellen Autonomie aufgrund der langsamen Entwicklung oft nicht mehr erinnerlich ist. Es können Muskelschwäche, bei prämenopausalen Frauen auch eine Oligo oder Amenorrhoe beobachtet werden. Jüngere Patienten beklagen hauptsächlich Nervosität und ältere Patienten haben meistens kardiovaskuläre und/oder myopathische Beschwerden. Die wichtigsten kardialen Manifestationen sind Vorhofflimmern, Sinustachykardie, systolische Geräusche, ein lauter erster Herzton. Sporadisch kann ein hochfrequentes systolisch-diastolisches Geräusch (Means-Lerman-Reiben) auskultiert werden.

Eine Hyperreflexie und ein feinschlägiger Tremor von Finger und Zunge sind ebenfalls charakteristische Zeichen des M. Basedow. Oft kann man direkt über der Schilddrüse ein Geräusch („Schwirren“) hören, das man allerdings auch bei anderen, mit einer ausgeprägten Schilddrüsenvergrößerung assoziierten Veränderungen hören kann. Die Hautveränderungen treten bei etwa der Hälfte der Patienten, während eine aktive Hyperthyreose besteht, auf; in übrigen Fällen, erst nach deren Behandlung. Diese Verände-

rungen lokalisieren sich meistens auf dem Fußrücken oder prätibial und werden als prä-tibiales Myxödem bezeichnet. Die krankhaften Hautbezirke sind oft umschrieben und verdickt, können jedoch gelegentlich konfluieren und haben noduläre Konfiguration.

Die Augenzeichen bei EO umfassen einen seltenen Lidschlag (Stellwag-Zeichen), eine verzögerte Abwärtsbewegung des Oberlids bei Abwärtsbewegung des Bulbus, so dass die Sklera zwischen Pupille und Lid sichtbar ist (Graefe-Zeichen), einen typischen starren Blick mit weiten Lidspalten (Kocher- und Dalrymple-Zeichen) und ein fehlendes Stirnrunzeln beim Aufwärtsblicken. Als Ursache für diese Zeichen wird eine sympathische Überstimulation gesehen.

In Ätiologie und Pathogenese der EO spielen grundsätzlich die gleichen genetischen und nicht genetischen Faktoren eine Rolle wie bei M. Basedow. Zusätzlich ist einer der relevantesten Faktoren das Rauchen (21, 28). Die pathologische Anatomie ist gekennzeichnet durch eine lymphozytäre Infiltration und Anschwellung der Retroorbitalmuskeln und eine Vermehrung des Fett- und Bindegewebes im Retrobulbärraum. Die Schwellung der Augenmuskeln und die Vermehrung des retroorbitalen Fettgewebes bei EO können zu sämtlichen klinischen Symptomen führen. Die Stadieneinteilung in dieser Klassifikation suggeriert einen konsekutiven Ablauf der in den Stadien genannten Symptome.

Stadieneinteilung nach Werner (modifiziert durch Pfannenstiel) (29):

- 0 Keine Symptomatik
- I Oberlidretraktion (Dalrymple' Zeichen)
- II Bindegewebsbeteiligung (Lidschwellung, Chemosis, Tränenträufeln)
- III Protrusio bulbi (Exophthalmus, Proptosis)
- IV Augenmuskelfunktionsstörung
- V Cornealulceration
- VI Sehnervkompression

Diese Einteilung berücksichtigt den Typ der krankhaften Veränderung. Bei jedem Symptom werden verschiedene Schweregrade (a bis c) unterschieden. Die klinische Praxis zeigt jedoch, dass in der Realität dieser zeitliche Ablauf gewöhnlich nicht eingehalten wird. Im Extremfall kann es z. B. bei einem Patienten mit sonst relativ geringfügiger Symptomatik zu einer alarmierenden Kompression des Sehnervs kommen (30).

1.2 Konservative und operative Therapieverfahren des M. Basedow

1.2.1 Medikamentöse Therapie

Die Thyreostase ist in Deutschland am meisten verbreitete Therapieform bei M. Basedow. Mehrere klinische Beobachtungen und Studien zeigten, dass Thionamide als Hauptmedikation der Behandlung gelten, während Perchlorat ausgeklammert werden soll. Die bisher in Deutschland initial obligate thyreostatische Therapie mit Thiouracil oder Substanzen vom Thionamidtyp wird in der Regel nach anfänglicher Dosisanpassung ca. 1 Jahr durchgeführt. Ziel dieser Therapie ist es, eine euthyreote Stoffwechsellage zu erlangen bzw. zu erhalten, bis der Autoimmunprozess abgeklungen ist und somit die Antikörper vermittelte Stimulation der Hormonsynthese sistiert. Die intrathyre-

oidale Konzentration der Thionamide, die eine höhere Halbwertszeit als die Serumkonzentration hat, scheint maßgeblich zu sein. Neben der Wirkung auf Schilddrüsenhormonsynthese üben die Thionamide noch immunsuppressive Wirkung aus. Die verschiedenen Ansichten über diese „immunsuppressiven Effekte“ sind in mehreren Arbeiten zusammengefasst worden (31-33).

Argumente, die für und gegen das Vorliegen eines immunsuppressiven Effektes sprechen, liegen in den Arbeiten von Meyer-Gessner sowie Weetmann (4, 34) vor. Diese Autoren berichten, dass Thiamazol nicht nur rein symptomatisch, sondern kausal auf den immunologischen Grundprozess beim M. Basedow wirkt. In vitro konnte nachgewiesen werden, dass die Thyreostatika (Thionamide) die Antikörperproduktion hemmen, indem es auf die Antigen-präsentierenden Monozyten wirkt und gleichzeitig die Interleukin-2-Konzentration erhöht. In vivo werden allerdings die erfolgreichen Thyreostatika-Konzentrationen in der Schilddrüse nicht erreicht, und außerdem konnte auch unter Perchlorat (kein Iodisationshemmer) ein Abfall der Antikörper beobachtet werden.

Es bestehen auch kontroverse Ansichten, wie die thyreostatische Therapie durchgeführt werden soll, insbesondere bezüglich der Anfangsdosierung und Dauer der Behandlung. Die Thiamazoldosierung, die in einer angemessenen Frist zur Euthyreose führt, kann nicht generell festgelegt werden, da Thyreostatika vom Thionamidtyp und Iod eine antagonistische Wirkung auf die Aktivität der Schilddrüsenperoxidase ausüben.

Benker et al. (35) beschrieben, dass in Iodmangelgebieten die Anhebung der Iodaufnahme noch innerhalb des physiologischen Bereichs zu einem verzögerten Wirkungseintritt von Thiamazol führte. In der Praxis wird mit einer höheren Dosis begonnen und die Erhaltungstherapie mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt. Als Regel gilt, dass Patienten mit einer höheren Iodausscheidung, die 40 mg Thiamazol pro Tag erhielten, auch nach einer kürzeren Zeitdauer euthyreot wurden, mit der Ausnahme einer sehr kleinen Gruppe, die noch nach 12 Wochen hyperthyreot war. Die „konkurrierende“ Wirkung von Thiamazol und Iodid auf die Aktivität der Schilddrüsenperoxidase lässt eine allgemeingültige Dosisempfehlung für Regionen mit verschiedener alimentärer Iodversor-

gung nicht zu. Die Dosis, die zur maximalen Hemmung der Iodorganifikation führt, liegt in der Größenordnung von ca. 25 mg Thiamazol. Es empfiehlt sich jedoch bei Patienten mit schwerer Hyperthyreose eine Anfangsdosierung von 40 mg Thiamazol pro Tag. Bei ausgeprägter hyperthyreoter Symptomatik und steigenden peripheren Hormonwerten unter oralen Thyreostatika ist nach unserer Erfahrung z.B. bei Patienten mit radioiodinduzierter Immunhyperthyreose eine intravenöse Gabe bis 60-80 mg Thiamazol pro Tag effektiv. Die initiale hoch dosierte Thyreostatikabehandlung dauert in der Regel 3-5 Wochen. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten aber zeigen, dass man mit niedrigeren Dosen, die der Erhaltungstherapie nahe kommen, ebenfalls erfolgreich behandeln kann (36). Dies gelingt jedoch nicht bei allen Patienten. Für die Durchführung der Erhaltungstherapie gelten unterschiedliche Konzepte: eine alleinige Dosisanpassung und Block-and-Replace-Method (37).

Über die Behandlungsdauer gibt es verschiedene Meinungen. Es wird überwiegend etwa 1 Jahr als eine sinnvolle Standardbehandlungsdauer angesehen. Nach Meinung einiger Arbeitsgruppen ist die thyreostatische Therapie über weitere 12 Monaten fortzusetzen; andere Autoren schlagen vor, die Therapie nach anfänglicher Dosisanpassung zwischen 6 und 24 Monaten durchzuführen (31, 32). Bei Ineffektivität der thyreostatischen Therapie sollte allerdings eine definitive Behandlung (OP oder Radioiodtherapie) in Erwägung gezogen werden.

Andere Arbeitsgruppen schlagen vor, bei allen Patienten mit zuverlässiger Compliance, die ohne besondere Probleme mit kleinen Thyreostatika-Dosen eingestellt werden könnten, die Therapie länger als 12 Monate durchzuführen (35). Greer et al. hatten trotzdem nach Analyse mehrerer Studien keine rationale Basis für die üblichen Empfehlungen einer mindestens einjährigen Therapie mit Thyreostatika finden können (38).

Ausführlicher Vergleich der medikamentösen Thyreostase und der Operation hinsichtlich Erfolg, Risiken und Nebenwirkungen wird in Kapitel 1.2.3 besprochen.

1.2.2 Operative Therapie

Im Gegensatz zur Hyperthyreose bei thyreoidaler Autonomie ist bei M. Basedow eine ausgedehnte Organresektion i.S. einer definitiven Therapie erforderlich, um das Zielorgan des Autoimmunprozesses weitestgehend zu eliminieren. Ziel der Therapie ist es dabei, eine definitive Beseitigung der Hyperthyreose sowie die Vermeidung eines Rezidivs. Damit wird bewusst eine postoperative, substitutionspflichtige Hypothyreose in Kauf genommen (39). Die operative Sanierung kann sowohl als primäres Therapiekonzept in der Behandlung des M. Basedow (teilweise frühzeitig) als auch als sekundäre Therapie angezeigt werden (2). Indikationen für eine frühzeitige primäre Operation sind:

- große Strumen mit mechanischer Beeinträchtigung
- gleichzeitiges Vorliegen kalter Knoten (Malignomverdacht)
- bei fehlender Kooperation des Patienten zu einer thyreostatischen Therapie oder bei Thyreostatika-Unverträglichkeit und Kontraindikationen zur Radioiodtherapie (z.B. Schwangerschaft).
- ggf. floride EO (40, 41)

Darüberhinaus ist die operative Behandlung als primäre Therapie indiziert bei:

- therapieresistenter Hyperthyreose
- thyreotoxischer Krise
- nicht beherrschbarer Iodkontamination
- auf Wunsch des Patienten

Als sekundäre Therapie kann die Operation zusammen mit Radioiodtherapie erst nach einem Jahr thyreostatischer Behandlung und Auftreten eines Rezidivs nach Auslassphase diskutiert werden. Kontraindikationen für die Operation sind: floride Hyperthyreose, erhöhtes allgemeines Operationsrisiko und Rezidivhyperthyreose nach Operation.

Bei der “unkomplizierten” Hyperthyreose im Rahmen eines M. Basedow (ohne EO, leichte bis moderate Hyperthyreose, gutes Ansprechen auf Thyreostase, kleinere Strumen) spielt eine operative Behandlung zahlenmäßig nur eine sehr geringe Rolle. Nach

einer europäischen Umfrage lag die Operationshäufigkeit in diesem Fall bei nur ca. 1 %. Lediglich bei sehr großen Strumen mit lokalen Komplikationen und/oder Malignitätsverdacht führten die Europäischen Zentren durchschnittlich in ca. 30 % der Fälle eine Operation durch (32). In den USA und Japan wird nach entsprechenden Umfragen ähnlich verfahren. In der operativen Behandlung des M. Basedow kommen hauptsächlich zur Anwendung (42):

- Beidseitige subtotale Thyreoidektomie nach Enderlen-Holz
- Modifizierte Form der Thyreoidektomie mit einseitiger Hemithyreoidektomie und subtotaler Resektion der kontralateralen Seite nach Dunhill
- Near-total Resektion
- Totale Thyreoidektomie.

Die Krankheitsaktivität, das Vorliegen einer Knotenbildung sollten die Wahl des entsprechenden OP-Verfahrens bestimmen. Bei kompliziertem Krankheitsverlauf (u.a progressive EO) wird eine totale Thyreoidektomie bevorzugt. In vielen deutschen Zentren hat sich die Near-total Resektion als Methode der Wahl mit einer Belassung von nur 2 bis 4 ml Restgewebe durchgesetzt (39). Eine Notfallsituation stellt die thyreotoxische Krise dar. Hier hat sich die totale Thyreoidektomie als lebensrettende Maßnahme erwiesen (43, 44).

1.2.3 Langzeitergebnisse der medikamentösen und operativen Therapie

Thyreostatische Behandlung des M. Basedow ist in der Bundesrepublik Therapie der primären Wahl. Ca. 90% aller Patienten werden primär mit Thyreostatika bei Erstmanifestation der Erkrankung anbehandelt. Es wurden in den letzten 15 Jahren sehr unterschiedliche Rezidivraten zwischen 20% bis 80% nach Beendigung der medikamentösen Behandlung in der Literatur angegeben (3, 38, 45-47). In den meisten aktuellen Studien allerdings wird nach Thyreostatika-Therapie von M. Basedow-Patienten über Rezidivquoten zwischen 50-60% innerhalb von 1-4 Jahren berichtet, die Rezidivraten steigen im Laufe der Jahre an (37, 48). Die Rezidivquoten waren erheblich höher bei Patienten, die schon ein Rezidiv hatten. Die Dauer der medikamentösen Therapie hatte keinen

Einfluss auf die Rezidivraten nach 4 Jahren, so die o.g. Arbeiten. Die medikamentöse Therapie mit Thyreostatika stellt daher im Gegensatz zur Operation und Radioiodtherapie keine definitive Therapie dar. Ihre Erfolgsquoten sind erheblich niedriger gegenüber der Radioiodtherapie (insbesondere bei ablativem Konzept) und können auch bei längerer Beobachtungszeit keine wachsende Tendenz aufweisen. Angesichts hoher Rezidivraten haben sehr viele Arbeitsgruppen intensiv nach objektiven Parametern gesucht, die es erlauben sollten, Patienten mit den Chancen einer Remission von denen mit dem Risiko eines Rezidivs nach Beendigung der medikamentösen Therapie des M. Basedow zu unterscheiden. Es wurde zunächst auf die Messung der TRAK, mit Hilfe eines Radioliganden-Rezeptor-Versuches gesetzt. Mehrere in den letzten Jahren durchgeführte prospektive Studien haben gezeigt, dass antikörper-positive Patienten signifikant häufiger Rezidive erleiden als Patienten, die im Laufe der Therapie antikörper-negativ bleiben. Die Bestimmungen der positiven und negativen prädiktiven Werte und der Sensitivität und Spezifität zeigen jedoch, dass die an sich statistisch signifikanten Unterschiede nicht groß genug sind, um für den einzelnen Patienten eine prognostische Bedeutung zu haben (24, 37, 49). Klinische Parameter wie das Schilddrüsenvolumen, begleitende EO, sind wahrscheinlich genauso wichtig für die Prognose wie die Antikörperbestimmung. Laurberg et al. (50) berichten über eine signifikant höhere Remissionsrate bei Patienten mit kleinen Strumen im Vergleich zu Patienten mit großen Strumen (87% vs. 37%; $p < 0,025$). Schleusener et al. (37) berichteten über ähnliche Ergebnisse.

Unterschiedliche Nebenwirkungen der antithyreoidalen Therapie mit Thyreostatika (Thiamazol und Propylcil) sind gut bekannt. In der Literatur (51-54) wurden teilweise sehr unterschiedliche Nebenwirkungsraten der thyreostatischen Therapie angegeben, die von 4,4% für Carbimazol bis zum 35% für Propylthiouracil reichen. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören:

- Hautreaktionen (ca. 4%)
- Hämatologische Reaktionen, z.B. Agranulozytose (bis 0,4%)
- Cholestase (ca. 1 %)
- Arthritiden (ca. 1,5 %)
- Andere (<0,5 %)

Im Gegensatz zur Thyreostase stellt die chirurgische Behandlung des M. Basedow eine definitive Therapiemaßnahme dar. Der Wirkungseintritt nach Operation ist wesentlich schneller als nach Radioiodtherapie. Das Risiko der Operation liegt nach Angabe von Röher insgesamt unter 1 % (55, 56).

Die hauptsächlichen Nebenwirkungen der operativen Behandlung sind (57):

- Nachblutungen (bis zu 1,3%)
- Eine passagere oder permanente Hypokalziämie (bis zu 1,6%)
- Reccurensparese (bis zu 1,0-4,5%)

In Deutschland hat sich analog zu der Situation bei der Radioiodtherapie der Hyperthyreose auch hier das Prinzip einer eher radikalen Behandlung mit einer Belassung von nur 2 bis 4 ml Restgewebe durchgesetzt (58). So fand sich bei Patienten mit M. Basedow, bei denen ein Rest < 4 ml belassen wurde, nach der Operation in keinem Fall eine Resthyperthyreose, während in 48% der Fälle konnte eine postoperative Hypothyreose beobachtet konnte. Bei einer Restgröße zwischen 4 und 7 ml betrug die Hyperthyreose-rate 0,4% und die Hypothyreoserate 33%. Bei beidseitigen subtotalen Thyreidektomie entwickelten 30% der Patienten mit einem Schilddrüsenrest von 8-12 ml ein Hyperthyreoserezidiv, 66% der Patienten eine Rezidivstruma oder beides bei einer Restgröße über 12 ml. Über eine ähnliche Korrelation zwischen Restgewebewolumen und der Entstehung der postoperativen Hypothyreose berichteten auch andere Autoren (40, 58). Die Ergebnisse der operativen Sanierung hängen jedoch oft von der Erfahrung des Operateurs ab, und aus diesem Grunde kann man die Langzeitergebnisse bestimmter Studien hinsichtlich Erfolg und Komplikationen sowie der Nebenwirkungen nicht uneingeschränkt miteinander vergleichen.

1.3 Radioiodtherapie

Die Radioiodtherapie ist neben der Thyreidektomie und der medikamentösen Behandlung ein etabliertes Verfahren zur funktionellen Beseitigung von M. Basedow. Radioiod wird in der Schilddrüse angereichert und führt zu einer selektiven Bestrahlung des Or-

gans. Diese vermindert dosisabhängig die funktionelle und generative Aktivität der Thyreozyten. Die Schilddrüse wird verkleinert, ähnlich wie bei der Operation. Während in den USA die Radioiodtherapie eine primäre Therapieoption für ca. 70% M. Basedow-Patienten darstellt, wird sie in Europa bei 35% und speziell in Deutschland bei ca. 20-25% aller Patienten durchgeführt (5, 59).

In Deutschland besteht ein Konsens darüber, dass eine Indikation zur definitiven Therapie des M. Basedow erst dann gegeben ist, wenn nach Auslassversuch einer Thyreostase ein Rezidiv der Hyperthyreose auftritt. Die typische Indikationen für die Radioiodtherapie bei M. Basedow, die durch die Sektion der Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und die Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) erarbeitet wurden, sind daher (48, 60):

- Mehr als einjährige erfolglose thyreostatische Therapie
- Unverträglichkeit der thyreostatischen Medikation
- Ein erhöhtes Operationsrisiko

Allgemeine Nebenwirkungen und Folgeschäden der Radioiodtherapie sind nicht bekannt, können jedoch durch Extrapolation berechnet werden (weniger als 0,01%). Das genetische Risiko ist extrem klein und kann vernachlässigt werden (61).

Eine lokale Nebenwirkung (ca. 1%) ist die Strahlenthyreoiditis, die mittels Eiskrawatte erfolgreich therapiert wird, in seltenen Fällen müssen jedoch Schmerzmittel oder Glukocorticoide verordnet werden. In 15 bis 30% der Fälle kann die Radioiodtherapie zur Verschlechterung einer vorbestehenden EO führen, wenn keine begleitende Cortisontherapie vorgenommen wird (62). Unter begleitenden Cortisonschutz findet sich eine Verschlechterung der EO im Rahmen der Radioiodtherapie nur in Ausnahmefällen.

1.3.1 Grundlagen der Radioiodtherapie

Radioaktives Iod wird in die Schilddrüse genau wie das stabile Iodisotop (¹²⁷Iod) aufgenommen und ebenso verstoffwechselt. ¹³¹Iod wird selektiv in der Schilddrüse ange-

reichert, unabhängig davon, ob es intravenös oder per os appliziert wird. Die Resorption von Iod aus dem Darm erfolgt physiologisch in Form eines anorganischen Iodids, welches den größten Anteil des im Blut befindlichen Iodids bildet. Es wird gegen ein Konzentrationsgefälle aktiv, d.h. energieabhängig durch den Na⁺/Iodid-Symporter (lokalisiert an der basalen Zellmembran) von den Thyreozyten ins Zellinnere transportiert und an die apikale Membran, an der die eigentliche Synthese der Hormone stattfindet, befördert (63). Unter Zuhilfenahme der Thyroid-Peroxidase (TPO) wird Iodid zu dem elementaren Iod oxidiert und organisch an die Tyrosylreste des Thyreoglobulins gebunden.

Das radioaktive Isotop ¹³¹Iod wird von der radiopharmazeutischen Industrie in Form von Kapseln oder in flüssiger Form geliefert. Das Präparat wird oral verabreicht, über den Gastrointestinaltrakt resorbiert und von der Schilddrüse (und in geringerer Menge von anderen Organen) aus dem Blut aufgenommen. Der nicht gespeicherte Rest wird renal bzw. intestinal ausgeschieden. Der Anteil des verabreichten radioaktiven Iods, der von der Schilddrüse aufgenommen wird, ist von der Anzahl der Schilddrüsenzellen, deren Funktionslage (entweder gesteuert durch das Hypophysenhormon Thyreotropin (TSH) oder regelkreisunabhängig bei den Autonomien) und von medikamentöser Beeinflussung des Schilddrüsenstoffwechsels (z.B. durch Thyreostatika oder Iodkontamination) abhängig. Bei dem radioaktiven Nuklid ¹³¹Iod handelt es sich um einen Beta- und Gammastrahler, wobei Betaenergie im Mittel mit 188 keV und Gammaenergie im Mittel mit 385 keV abgegeben werden. Die physikalische HWZ beträgt 8,02 Tage. Da auch die Gammastrahlung einen – wenn auch geringen – Effekt auf das Schilddrüsen-gewebe bewirkt, müssen bei der Berechnung der absorbierten Energie auch die absorbierten Gammastrahlen berücksichtigt werden, so dass Schilddrüsen-gewebe von dem Zerfall eines einzelnen ¹³¹-Iod Isotops im Mittel durch die Betastrahlung mit 188 keV, insgesamt (unter Berücksichtigung aller Strahlenqualitäten) aber mit bis zu 573 keV exponiert werden kann. Durch die Betateilchen mit einer Energie von 188 keV (mittlere Bahnlänge im Gewebe 0,5 mm) werden Atome der Umgebung ionisiert. Bei Freisetzung der Strahlenenergie innerhalb der aktiven Bezirke werden dort dosisabhängige Zellschädigungen bewirkt. Die Strahlung verursacht eine Zellnekrose, die eine entzündliche Reaktion hervorruft. Durch die Follikelzerstörung gelangt das in der Schilddrüse

gespeichertes Hormon vorübergehend in den Blutkreislauf. Später kommt es zu einer Atrophie und Fibrose in der Schilddrüse (64). Kleine Schilddrüsenfollikel enthalten weniger Kolloid und haben demnach einen schnelleren Iodumsatz, dagegen größere Follikel enthalten mehr Kolloid. Hier erreicht ein Teil der Strahlung nicht mehr alle Schilddrüsenzellen. Dies ist bei stark regressiven veränderten Strumen der Fall. So kommt es bei einer solch inhomogenen Dosisverteilung nur bei einer gewissen Anzahl von Zellen zum Verlust des Proliferationsvermögens, man spricht hier von einem Radioiodresektionseffekt (65).

1.3.2 Einsatz zur Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen

Aufgrund der erwähnten selektiven „Radioiodresektion“ in den funktionell aktiven Thyreozyten ist die Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose weltweit als effektive, kostengünstige und nebenwirkungsarme Behandlungsmethode anerkannt (66-68). Ferner resultiert die Radioiodbehandlung eine nicht unbeträchtliche Größenabnahme von aktiven Knoten, auch das gesamte Organ wird durch die Therapie deutlich kleiner (30-60%). Die Indikation zur Radioiodtherapie besteht daher außer immunogener Hyperthyreose auch bei unifokalen, multifokalen und disseminierten Schilddrüsenautonomien. Weitere häufige Indikation ist die Verkleinerung des Organs bei großen knotigen Strumen bei älteren Patienten oder Rezidivstrumen. Insbesondere bei Risikopatienten ist die Radioiodtherapie eine unter wirtschaftlichen und Nutzen-Risiko-Gesichtspunkten günstige Alternative zur Operation, oft sogar die einzige vertretbare Therapiemöglichkeit. Während noch 1994 in Deutschland etwa 35.000 Radioiodtherapien (benigne und maligne Schilddrüsenerkrankungen) durchgeführt wurden, wird diese Zahl heute auf etwa 60.000 pro Jahr geschätzt, mehr als die Hälfte davon sind die Behandlungen der gutartigen Schilddrüsenerkrankungen (69). In der Mehrzahl der europäischen Länder, in den USA, Kanada und Australien darf die Radioiodtherapie bis zu bestimmten applizierten Aktivitäten ambulant durchgeführt werden. Die Bundesrepublik Deutschland gehört zu den Ländern, in denen aus Strahlenschutzgründen eine stationäre Aufnahme verlangt wird. Hierdurch wird nämlich ei-

nerseits die Therapie selbst optimiert (Qualitätssicherung durch Dosimetrie unter stationären Bedingungen) und andererseits ein notwendiger Strahlenschutz der Bevölkerung gewährleistet. Notwendig sind für eine Radioiodtherapie in Deutschland entsprechende fachliche und räumliche Voraussetzungen (Fachkunde, Strahlenschutzvorrichtungen, Rückhaltevorrichtungen für Abwasser etc). Es ist eine stationäre Aufnahme bis zum Unterschreiten der vorgegebenen Entlassungsaktivität (250 MBq), mindestens aber für 48 Stunden vorgeschrieben (70). Es besteht somit in der Nuklearmedizin eine besondere Verpflichtung beste Voraussetzungen für die Radioiodtherapie der benignen Schilddrüsenerkrankungen einschließlich einer optimalen Qualität der Behandlung zu schaffen und gleichzeitig den Strahlenschutz der Bevölkerung und der Umwelt zu gewährleisten.

1.3.3 Dosisestimation, Radioiodtest und Berechnung der Aktivität

Nach Strahlenschutzvoraussetzungen (Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin) und den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission in Deutschland ist eine individuelle Dosiskalkulation mittels Radioiodtest vorgeschrieben (71). Diese sollte je nach Möglichkeit zeitnah vor der Durchführung der Radioiodtherapie erfolgen, damit die Radioiodkinetik möglichst wenig verändert sein sollte. Dies gilt besonders für Patienten, die mit Thyreostatika aufgrund der hyperthyreoten Stoffwechsellage behandelt werden müssen. Manche Arbeitsgruppen setzen die antithyreoidale Medikation unmittelbar vor dem Radioiodtest bzw. der Radioiodtherapie ab, um eine Beeinflussung der Radioiodaufnahme durch diese Medikamente zu vermeiden (72, 73). Andere Autoren wiederum (74, 75) sehen keine Beeinflussung der Radioiodkinetik durch niedrig dosierte Thyreostatika. Meist wird zum Radioiodtest ¹³¹Iod verwendet. Alternativ kann ¹²³Iod eingesetzt werden, welches den Vorteil bietet, dass die Strahlenexposition des Schilddrüsensparenchyms wesentlich geringer ist als bei ¹³¹Iod, und damit eine intrinsische Beeinflussung der Radioiodkinetik durch die Testdosis ausgeschlossen werden kann. Allerdings das ¹²³Iod ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit in der Praxis schwerer zu handhaben. Durch den Radioiodtest wird vor der Behandlung individuell der maximale Uptake und die effektive HWZ (eff. HWZ) bestimmt. Besonders wichtig ist die Be-

stimmung des Aufnahmewertes über die Schilddrüse nach 24 Stunden. Bei ausgeprägter Hyperthyreose im Rahmen des M. Basedow kann das Maximum der Speicherung allerdings schon nach wenigen Stunden vorliegen, so dass frühere Messzeitpunkte erforderlich sind (76).

In der Literatur wurden teilweise deutliche Unterschiede zwischen dem maximalen Uptake unter Testbedingungen und während der Behandlung gemessen, die Abweichungen, die durch eine multizentrische Studie untersucht sind, liegen bei etwa +/- 20% (77).

In der Phase des Radioiodtests sollten möglichst keine Iodbelastungen erfolgen, insbesondere keine Gabe von wasserlöslichen Kontrastmitteln. Hier müsste eine Karenzzeit von ca. 6-8 Wochen einkalkuliert werden. Auch der Iodgehalt in der Nahrung sollte berücksichtigt werden, so dass eine iodarme Ernährung eingehalten werden sollte. Vor Radioiodtestbeginn ist eine Uroiodkontrolle zu empfehlen.

Für die exakte Bestimmung der eff. HWZ sind tägliche Uptake-Messungen über einen Zeitraum von bis zu 7-10 Tagen nach Beginn des Radioiodtests notwendig (78, 79). Da aus logistischen Gründen diese langzeitige Messungen nicht immer einfach sind, sind in der Praxis vereinfachte Methoden gefragt. Es wurden empirische, diagnosespezifische Halbwertzeiten oder die Verwendung von Radioiod-2-Phasen-Tests vorgeschlagen (80). Die Volumetrie des Organs mittels Sonographie ist ebenfalls ein wesentlicher Parameter bei der Dosiskalkulation. Bei großen Strumen sollten jedoch sonographische Ergebnisse mit dem Szintigramm korreliert werden und im Falle nachweisbarer regressiven zystischen Veränderungen deren Größe vom Zielvolumen abgezogen werden (81). Unter Berücksichtigung der wesentlichen Parameter (maximaler Uptake, Zielvolumen, HWZ) wird die erforderliche Aktivitätsmenge nach der folgenden Basis-Formel von Marinelli berechnet (82):

$$\text{Therapieaktivität (MBq)} = \frac{D \times V \times K}{\text{RIU} \times \text{effektive HWZ}} \quad (\text{Formel 1.1})$$

mit

V = Zielvolumen in ml

D = Zieldosis in Gy

RIU = maximaler Radioiod-Uptake in %

HWZ = effektive Halbwertszeit in Tagen

K = Konstante

Im Faktor K sind die Konstanten, Umrechnungsfaktoren sowie die mittlere im Zielorgan deponierte Energie pro Zerfall enthalten. Für ein Schilddrüsenvolumen von 20 ml ist z.B. $K = 24,7 \cdot \text{MBq} \cdot \text{d} \cdot \% \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$ (83). Dieser Faktor berücksichtigt eine Schilddrüse von 20 g (5% Anteil der Gammastrahlung). Im Einzelfall können volumenabhängige Korrekturen angebracht werden.

Als eine alternative Methode zur Bestimmung des Radioiod-Uptakes wurde die Berechnung mit einem Messpunkt nach langer Zeit (4-8 Tage) entwickelt (79), die bei der Therapieplanung in dieser Arbeit verwendet wurde. Nach der sog. Bockisch-Methode berechnet man die Therapieaktivität aus dem Uptake zu nur einem Zeitpunkt und einer experimentellen Konstante, die aus dem Vergleich der Therapieaktivität, die sich aus Marinelli-Formel ergibt, optimiert wurde. Die Qualität der Konstanten wird mit $\pm 10\%$ bei einer Messung nach 4 und $\pm 8\%$ bei einer Messung nach 8 Tagen angegeben. Somit ist im Vergleich der berechneten Dosen durch die beiden Formeln möglich (79, 84).

1.3.4 Aktuelle Dosiskonzepte

Ziel der Radioiodtherapie bei M. Basedow ist in erster Linie die dauerhafte Beseitigung der Hyperthyreose. Hierauf werden zunehmend Dosiskonzepte angewandt, die eine sichere Vermeidung eines Hyperthyreoserezidivs zum Ziel haben und dabei eine höhere Rate von Hypothyreosen bewusst in Kauf nehmen. Hierfür werden Organdosen ab 200 Gy angestrebt. In jüngster Zeit werden sogar die Organdosen in der Größenordnung bis zu 300 Gy gefordert (85). Eine adäquate und frühzeitige Substitutionsmedikation ist dabei fast immer notwendig. Bei anderem Konzept wird zur Wiederherstellung der euthyreoten Stoffwechsellage eine Zielorgandosis um 150 bis 200 Gy ausreichend angesehen (86). Das mögliche Unterschreiten der geplanten Dosis ist bei diesem Konzept trotz einer entsprechender Diagnostik im Vorfeld und einer individuellen Dosisanpassung oft mit einem signifikant erhöhtem Rezidivrisiko verbunden mit der Notwendigkeit einer zweiten Radioiodbehandlung und damit einer höheren Strahlenexposition des Patienten. Eine Überschreitung der Zieldosis bei höheren Aktivitätsapplikationen hat dagegen ein frühes Auftreten der Hypothyreose zur Folge und führt ebenfalls zu einer erhöhten Strahlenexposition. Beide aktuell verwendete Behandlungskonzepte des M. Basedow können damit folgend zusammengefasst werden:

1. Radioiodtherapie mit niedrigeren Zielorgandosen bis 200 Gy mit der Überlegung, dass die Behandlung zu einer niedrigen Hypothyreoserate und Wiederherstellung der Euthyreose führen soll (so genanntes funktionsoptimiertes Konzept).
2. Radioiodtherapie mit höheren Zielorgandosen (ab 200 Gy), weil damit eine ablative Behandlung (ähnlich wie bei der Operation) erzielt werden kann, was sicherlich weitere Rezidive vermeiden wird. Diese Therapieform (ablatives Konzept) führt zu einem schnellen Erfolg mit angestrebter posttherapeutischer Hypothyreose.

1.3.5 Langzeitergebnisse der Radioiodtherapie

Ergebnisse aus dem deutschen Iodmangelgebiet haben gezeigt, dass nur mit einer hohen, nahezu ablativen Dosis ein zufrieden stellender Therapieeffekt zu erwarten ist. Nach Radioiodtherapie mit niedrigeren Dosen (60 bis 80 Gy) zeigen sich mangelhafte Ergebnisse: 13-72% Patienten hatten eine Rest- bzw. Rezidivhyperthyreose (74). Die Erfolgsrate bei 150 Gy liegt bei etwa 70% nach 1 Jahr (12), bei höheren Organdosen von 200 Gy betrug die Erfolgsrate 75-80% (80). Bei 300 Gy waren es 86% Patienten nach 3 Monaten und 100% nach 12 Monaten erfolgreich radioiodtherapiert (85). Alle Ergebnisse sollten grundsätzlich in Korrelation mit der Zeitdauer nach Therapie gewertet werden, da auch die Hypothyreoserate mit der Nachbeobachtungszeit zunimmt (anhaltende Wirkung) (67). Abzugrenzen hiervon sind milde, transiente Hypothyreosen in den ersten 2 Monaten nach Radioiodtherapie, die in Folge einer unzureichenden Gegenregulation der Hypophyse auftreten können (87). Ähnliche Fälle wurden in einer Gruppe von insgesamt 22 hypothyreoten Patienten 4 Monaten nach Abschluss der Radioiodtherapie beobachtet. Diese Patienten wurden im Verlauf wieder hyperthyreot und mussten erneut mittels Radioiod behandelt werden (88). Die mit der Radioiodtherapie erreichbare Volumenreduktion steht in direkter Beziehung zur erzielten Dosis und kann nach Angabe von Reiners 20-50% in den ersten 6 Monaten nach der Radioiodtherapie betrachtet werden (5). Nach einer Organdosis von < 100 Gy werden 45%, zwischen 100-200 Gy 56% und >200 Gy 67% Volumenreduktion gemessen (89). Die Ergebnisse unterschiedlicher Studien (89, 90) zeigen, dass eine deutliche Volumenreduktion bei M. Basedow die Voraussetzung für einen Therapieerfolg bei Patienten mit einer Struma ist. Nur so kann die Hyperthyreose und die oft begleitende EO ausgeschaltet werden.

1.4 Fragestellung der Arbeit

In der Literatur wurden unterschiedliche Dosiskonzepte zur Behandlung des M. Basedow mit Iod-131 vorgeschlagen (3, 5, 8, 11, 14, 30, 31, 77). Einige Zentren propagieren eher niedrigere Dosen, andere wiederum höhere Organdosen. In einigen Studien wurden ihre Ergebnisse nicht nach Ätiologie der Hyperthyreose (M. Basedow oder Schild-

drüsenautonomie) detailliert aufgeschlüsselt. Es erfolgte daher im Rahmen der vorliegenden Arbeit die retrospektive Auswertung der Behandlungsergebnisse von Radioiodtherapie bei M. Basedow, um:

1. Die Effektivität funktionsorientierter Konzepte versus primär ablativen Konzepten zu untersuchen
2. Mögliche Einflussfaktoren für das Erreichen bzw. Verfehlen des initial geplanten Therapieansatzes zu definieren.

Hinsichtlich des Zieles 1 ist die zu untersuchende Hauptvariable beim funktionsorientierten Konzept das Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage bzw. beim ablativen Konzept das Erreichen einer hypothyreoten Stoffwechsellage. Bezogen auf die Definition von Einflussfaktoren nach Ziel 2 in diesem Zusammenhang folgende Nebenvariablen maßgeblich sind:

- Alter
- Geschlecht
- Thyreostase
- Volumen der Schilddrüse
- Schilddrüsenfunktion
- Vorliegen einer EO
- Antikörper (TRAK und TPO)
- Testverlauf (Radioiod-Uptake), eff. HWZ
- Therapieaktivität
- Erreichte Dosis

Diese Daten sollten beantworten:

- ob die geprüften Parameter in Zukunft eine begründbare Entscheidungshilfe für die Auswahl der Konzeption (Zieldosis) darstellen kann
- eine prognostische Hilfe bezüglich des weiteren Verlaufs der Erkrankungen zu finden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Basisdaten der Patienten

Eingeschlossen wurden 126 konsekutive Patienten, die sich in den Jahren 1992-2001 an der Uniklinik Mainz (Klinik für Nuklearmedizin) wegen eines M. Basedow eine Radioiodtherapie unterzogen. Diagnose eines M. Basedow wurde klinisch Anhand folgender Parameter gestellt:

- eine behandelte oder noch bestehende Hyperthyreose
- weitgehend homogene und kräftige Speicherung im ^{99m}Tc Schilddrüsenszintigramm
- und/oder ein echoarmes Schallmuster des Schilddrüsenparenchyms ohne Nachweis malignitätsverdächtiger Knoten
- und/oder ein positiver Titer für TRAK ($> 9 \text{ U/l}$)
- das Vorliegen einer EO

Nach Zielsetzung der Arbeit wurden Patienten, die mit einer Zieldosis bis 199 Gy behandelt wurden, dem funktionsorientierten (funktionsoptimierten) Therapiekonzept zugeordnet. Die Patienten mit einer Zieldosis $\geq 200 \text{ Gy}$ wurden dem ablativen Therapiekonzept zugeteilt. Das funktionsorientierte Therapiekonzept wurde überwiegend 1992-1998 angewendet, das ablative Therapiekonzept 1998-2001 (siehe Tabelle 1).

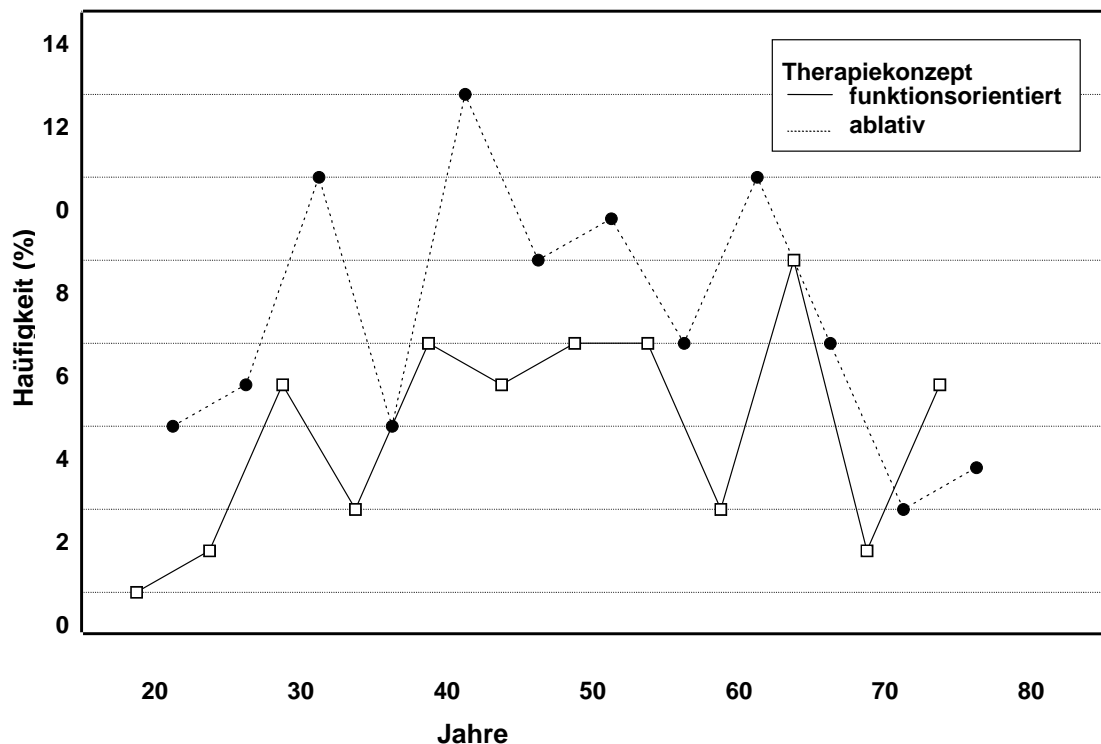
Tabelle 1: Chronologische Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Radioiodtherapien mit funktionsorientiertem und ablativem Therapiekonzept

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
1992	1 (0,8%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)
1993	1 (0,8%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)
1994	1 (0,8%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)
1995	5 (4,0%)	5 (10,6%)	0 (0,0%)
1996	14 (11,1%)	14 (29,8%)	0 (0,0%)
1997	17 (13,5%)	16 (34,0%)	1 (1,3%)
1998	22 (17,5%)	8 (17,0%)	14 (17,7%)
1999	18 (14,3%)	0 (0,0%)	18 (22,8%)
2000	28 (22,2%)	1 (2,1%)	27 (34,2%)
2001	19 (15,1%)	0 (0,0%)	19 (24,1%)

2.1.2 Allgemeinangaben

Es wurden 19 Männer (15,1%) und 107 Frauen (84,9%) eingeschlossen. Die Geschlechtsverteilung war bei den Patienten mit funktionsorientiertem Therapiekonzept (10 Männer, 36 Frauen) und ablativem Therapiekonzept (9 Männer, 71 Frauen) nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Patienten waren zwischen 23 Jahren und 79 Jahren alt, im Mittel $50,9 \pm 14,6$ Jahre (Median 51,5 Jahre). Die Altersverteilung war in den Gruppen der beiden Therapiekonzepte nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test, siehe folgende Abbildung).

Abbildung 2.1: Altersverteilung der Patienten bei funktionsorientiertem und ablativem Therapiekonzept



Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Patienten der beiden Therapiekonzepte. 11 Patienten (8,7%) waren mit einem BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ untergewichtig, 55 Patienten (43,7%) normgewichtig (BMI $20-<25 \text{ kg/m}^2$). 60 Patienten (47,6%) waren übergewichtig: 39 Patienten (31,0%) wiesen einen BMI von $25-<30 \text{ kg/m}^2$ auf, 16 Patienten (12,7%) einen BMI von $30-<35 \text{ kg/m}^2$, 3 Patienten (2,4%) von $35-<40 \text{ kg/m}^2$ und 2 Patienten (1,6%) einen BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ auf.

2.1.3 Anamnese

Bei 27 Patienten (21,4%) wurde die Radioiodtherapie bei der Erstmanifestation des M. Basedow durchgeführt. Neunzehn Patienten (15,1%) kamen bei dem 1. Rezidiv, 80 Pa-

tienten (63,5%) bei dem 2. Rezidiv des M. Basedow zur Radioiodtherapie. In der Anamnese war bei drei Viertel der Patienten noch keine definitive Therapie durchgeführt worden (n=91, 72,2%). Bei 23 Patienten (18,3%) war bereits eine Radioiodtherapie durchgeführt worden, bei 3 Patienten (2,4%) eine Radioiodtherapie und eine Schilddrüsenoperation, bei 9 Patienten (7,1%) nur eine Schilddrüsenoperation. Bei 100 Patienten (79,4%) erfolgte die erste Radioiodtherapie, bei 24 Patienten (19,0%) die zweite und bei 2 Patienten (1,6%) die dritte Radioiodtherapie. Die Patienten mit funktionsorientiertem und ablativem Therapiekonzept unterschieden sich in diesen Parametern nicht (siehe folgende Tabelle).

Tabelle 2: Anamnestische Angaben

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
Therapiezeitpunkt (p=0,777)*			
Erstmanifestation	27 (21,4%)	11 (23,4%)	16 (20,3%)
1. Rezidiv	19 (15,1%)	8 (17,0%)	11 (13,9%)
2. Rezidiv	80 (63,5%)	28 (59,6%)	52 (65,8%)
Vorhergehende definitive Therapie (p=0,866)*			
keine	91 (72,2%)	35 (74,5%)	56 (70,9%)
Radioiodtherapie	23 (18,3%)	7 (14,9%)	16 (20,3%)
Radioiodtherapie und Schilddrüsenoperation	3 (2,4%)	1 (2,1%)	2 (2,5%)
Schilddrüsenoperation	9 (7,1%)	4 (8,5%)	5 (6,3%)
Anzahl der Radioiodtherapien vor Therapiebeginn (p=0,713)*			
keine	100 (79,4%)	39 (83,0%)	61 (77,2%)
1 Radioiodtherapie	24 (19,0%)	7 (14,9%)	17 (21,5%)
2 Radioiodtherapien	2 (1,6%)	1 (2,1%)	1 (1,3%)

*Chi-Quadrat-Test

2.1.4 Schilddrüsenvolumen und – funktion vor Therapie

Das Schilddrüsenvolumen im gesamten Kollektiv lag zwischen 6 ml und 80 ml, im Mittel bei $28,2 \pm 15,9$ ml (Median 15 ml).

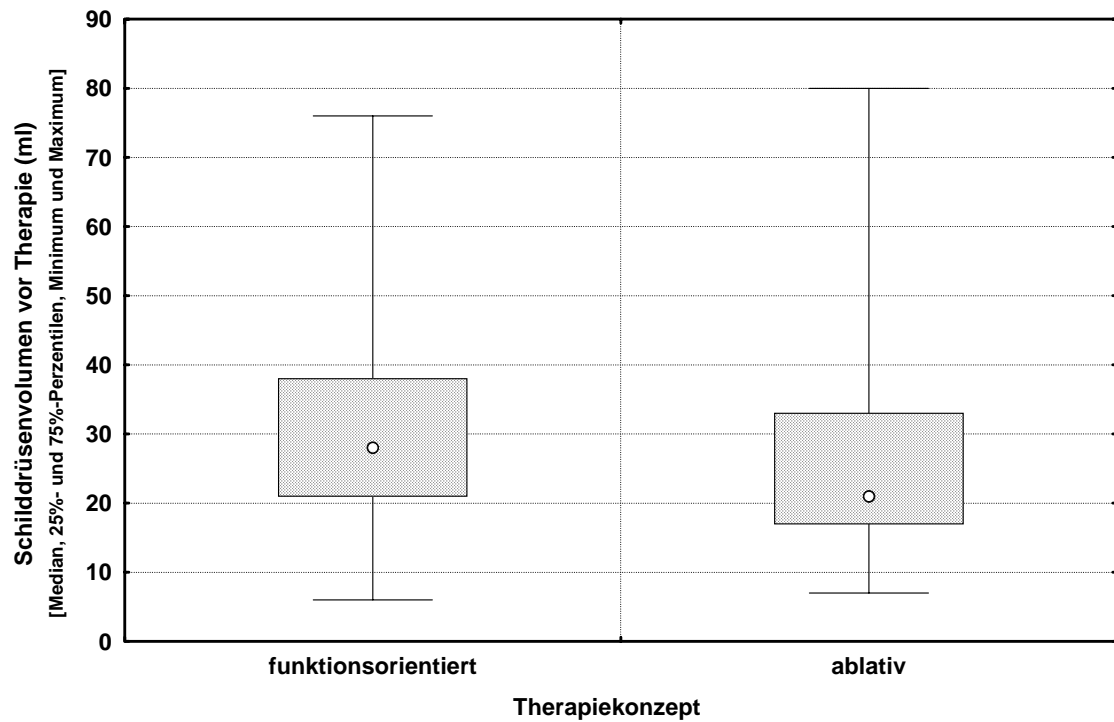
Tabelle 3: Schilddrüsenvolumen vor Therapie

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
Volumen (ml, p=0,025*)			
Median (MW±SD)	25 ($28,2 \pm 15,9$)	28 ($31,3 \pm 15,8$)	21 ($26,4 \pm 15,8$)
Spannweite	6-80	6-76	7-80

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wilcoxon-Tests für unverbundene Stichproben, * = grenzwertig statistisch signifikant

In der Gruppe der Patienten mit funktionsorientiertem Therapiekonzept war das Organvolumen etwas größer als in der Gruppe der Patienten mit ablativem Therapiekonzept (siehe folgende Abbildung).

Abbildung 2.2: Schilddrüsenvolumen vor Therapie bei den beiden Therapiekonzepten



Die Unterschiede waren statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, $p < 0,05$)

Vor Therapie wurden 88 Patienten (69,8%) mit Thyreostatika behandelt, davon 32 mit Thiamazol, 49 mit Carbimazol und 5 mit Propylthiouracil (PTU). Die Tagesdosis in Milligramm (mg) Carbimazol lag zwischen 2,5 mg und 90 mg, im Mittel bei 13,2±12,5 mg (Median 10 mg, siehe folgende Tabelle).

Tabelle 4: Schilddrüsenspezifische Medikation vor Therapie

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
Therapie mit Thyreostatika (p=0,637)			
Anzahl (%)	88 (69,8%)	35 (74,5%)	53 (67,1%)
Mittlere Tagesdosis in mg Carbimazol ^a (p=0,574)			
Median (MW±SD)	10 (13,2±12,5)	10 (12,1±9,8)	10 (13,9±14,0)
Spannweite	2,5-90,0	2,5-45,0	2,5-90,0

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Chi-Quadrat-Test und Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, a = Umrechnungsfaktoren: für Thiamazol 1,5; für PTU 0,1

53 der 126 Patienten (42,1%) waren vor Therapiebeginn euthyreot, die Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant. Die Konzentration des freien T3 (fT3) lag bei 106 Patienten (84,1%) im Normbereich, bei 20 Patienten (15,9%) war das fT3 leicht erhöht. In der Gruppe mit funktionsorientierter Therapie war sowohl das TSH als auch das fT3 im Median statistisch signifikant höher als in der Gruppe mit ablativer Therapie, befand jedoch im Median im oberen Normbereich. Die Konzentrationen von fT4, TRAK und TPO-AK waren dagegen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (siehe folgende Tabelle und Abbildung).

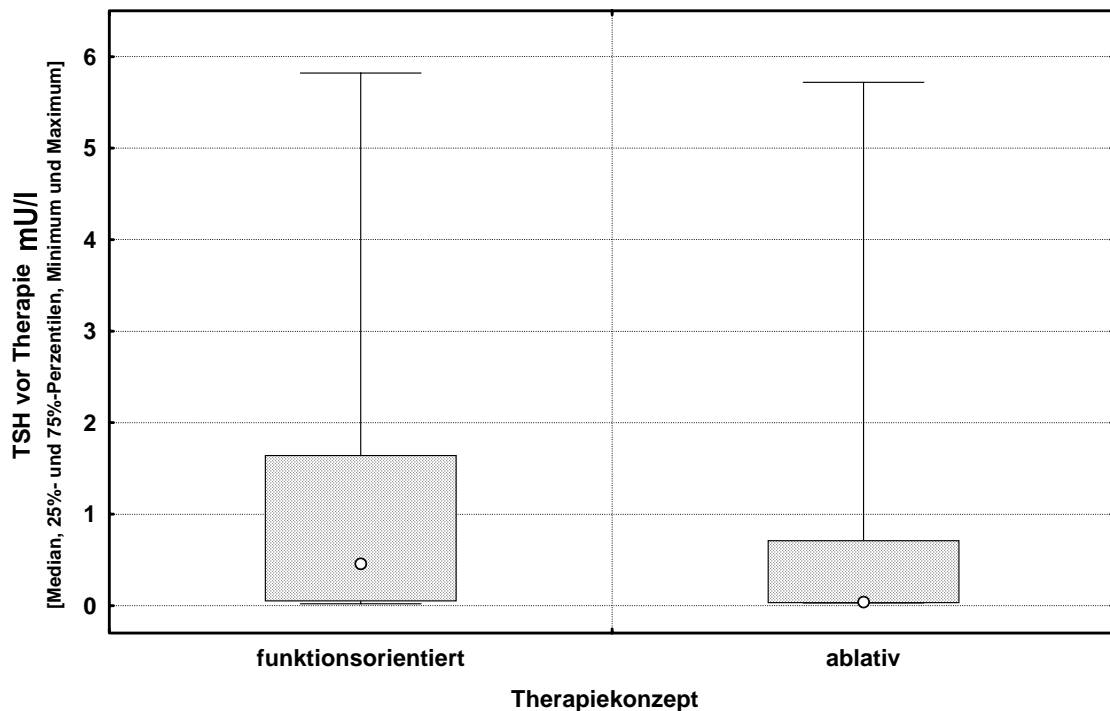
Tabelle 5: Schilddrüsenhormone und -autoantikörper vor Therapie

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablative (n= 79)
TSH (mU/l, p=0,0028*) ¹			
Median (MW±SD)	0,13 (0,70±1,16)	0,46 (0,96±1,28)	0,04 (0,55±1,06)
Spannweite	0,02-5,82	0,03-5,72	0,02-5,82
fT3 (pg/ml, p=0,0020*) ²			
Median (MW±SD)	3,68 (4,40±2,71)	4,44 (5,24±3,71)	3,43 (3,90±1,73)
Spannweite	2,20-26,15	2,43-26,15	2,20-13,60
fT4 (ng/ml, p=0,650) ³			
Median (MW±SD)	1,21 (1,45±1,37)	1,22 (1,50±1,43)	1,19 (1,42±1,34)
Spannweite	0,36-12,45	0,62-9,42	0,36-12,45
TRAK (U/l, p=0,788) ⁴			
Median (MW±SD)	17,9 (71,5±138,3)	16,6 (80,1±170,0)	20,3 (66,5±117,3)
Spannweite	0-1021	3-1021	0-520
TPO-AK (IU/ml, p=0,080) ⁵			
Median (MW±SD)	145 (775±2135)	166 (1554±3372)	124 (323±378)
Spannweite	0,05-16164	0,05-16164	3,84-1000

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, * = statistisch signifikant. ¹Referenzbereich (0,3-4,2 mU/l), ²Referenzbereich (1,8-6,4 ng/dl), ³Referenzbereich (0,9-1,7 ng/dl), ⁴Referenzbereich (<1 U/l), ⁵Referenzbereich (< 35 IU/ml)

74 Patienten (58,7%) wiesen ein supprimiertes TSH auf. Bei 49 Patienten (38,9%) lag das TSH im Normbereich, bei 3 Patienten (2,4%) war das TSH diskret erhöht.

Abbildung 2.3: TSH vor Therapie (mU/l) bei den beiden Therapiekonzepten



Die Unterschiede waren statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, $p < 0,01$)

2.1.5 Endokrine Orbitopathie

Eine EO bestand bei 43 Patienten (34,1%). Unter den Patienten mit funktionsorientiertem Therapiekonzept lag bei 23,4% ($n=11$) eine EO vor, unter den Patienten mit ablativem Therapiekonzept bei 40,5% ($n=32$). Dieser Unterschied war gerade nicht statistisch signifikant nachweisbar ($p=0,050$ im Chi-Quadrat-Test).

2.2 Therapievorbereitung

2.2.1 Patientenvorbereitung

Im Rahmen der Therapieplanung wurden alle Patienten einer Vorbereitung nach einem einheitlichen Schema unterzogen:

-
- Die Erstvorstellung der Patienten zur Therapieplanung erfolgte etwa 14 Tage vor Behandlung mit einem Aufklärungsgespräch.
 - Da eine thyreostatische Medikation den Radioiod-Uptake beeinflussen kann, wurde die Thyreostase je nach Möglichkeit entweder 2-3 Tage vor dem Radioiodtest (sowie 2-3 Tage vor der Radioiodtherapie) abgesetzt oder maximal niedrig dosiert. In der Vorbereitung der Stoffwechsellage zur Therapie wurde als Ziel eine latent hyperthyreote oder euthyreote Stoffwechsellage bei möglichst niedrigster Dosis der Thyreostase im Radioiodtest und während der Radioiodtherapie, optimal ohne Thyreostase, angestrebt.

2.2.2 Notwendige klinische Informationen vor der Radioiodtherapie

- Im Rahmen der Patientenvorstellung erfolgte Schilddrüsenultraschalluntersuchung mit Volumetrie des Organs, Schilddrüsenzintigraphie mit Tc-99m-Pertheneat (TcTU) und eine initiale Überprüfung der Stoffwechsellage zwecks Anpassung der Thyreostasemedikation sowie eine Dokumentation des Schilddrüsenantikörperstatus.
- Bei bekannter EO oder V.a. EO wurde eine ophthalmologisches Konsil durchgeführt.

2.2.3 Vorsichtsmaßnahmen

Diese Vorsichtsmaßnahmen wurden beim Radioiodtest (Radioiodtherapie) berücksichtigt:

- Ausschluss Schwangerschaft bei weiblichen Patienten
- im Verlauf des Radioiodtests wurden weitere Stoffwechselkontrollen angefertigt, um eine massive, manifeste Hyperthyreose auszuschließen, da eine zu nied-

rig angesetzte Thyreostase bei einigen Patienten zu einer Exazerbation der Hyperthyreose führen kann.

- Reichliche Mahlzeiten können die Resorption des oral applizierten Radioiods vermindern oder verzögern und damit Uptake –Messungen beeinflussen. Die Patienten waren daher 4 Stunden vor sowie 1 Stunde nach oralen Radioiodapplikation im Test sowie bei Therapie nüchtern.
- Die Patienten wurden vor der Radioiodtherapie über die Einnahme iodhaltiger Speisen oder Nahrungszusatzmittel gezielt gefragt. Ebenso wurden eine vorherige Gabe iodhaltiger Röntgenkontrastmittel oder anderer Medikamente (z.B. Amiodaron) ausgeschlossen.
- Ab Mitte 1999 haben alle Patienten zur Verhütung des Auftretens bzw. Verschlechterung einer EO unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Cortisonmedikation zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie (beginnend mit 50 mg Decortin/die, dann 4-6 Wochen ausschleichend) bekommen.

2.3 Vorbereitende- und Kontrolluntersuchungen

2.3.1 Schilddrüsenultrasonographie

Sonographische Diagnostik war obligat bei Erstvorstellung der Patienten und bei der posttherapeutischen Kontrolle nach 6 Monaten. Bei der Schilddrüsenultrasonographie kam ein Ultraschallgerät der Fa. Hitachi (EUB-525) mit einem 7 cm Linearschallkopf (7,5 MHz) zum Einsatz. Die Untersuchungen erfolgten am liegenden Patienten bei reclinier-tem Kopf. Beide Schilddrüsenlappen wurden separat in Längs- und Querrichtung ges-kannt, um fokale Läsionen nachzuweisen. Zur Volumetrie wurden die größten Lappen-Längs sowie Quer- und Tiefendurchmesser eingestellt und markiert, ebenso bei allen größeren (ab etwa 1 cm) Knoten. Bestimmung des Schilddrüsenvolumens erfolgte als Summe der Volumina beider Schilddrüsenlappen. Das Lappenvolumen wurde nach der Formel für das Rotationsellipsoid bestimmt (91):

$$V = L \times T \times B \times 0,5$$

(Formel 2.1)

mit V = Volumen in ml

L = Länge in cm

T = Tiefe in cm

B = Breite in cm

Die Dokumentation der Ultraschall-Schnittbilder mit Volumetriemaßen erfolgte mit einem Thermoprinter.

2.3.2 Schilddrüsenszintigraphie

Bei allen Patienten wurde am Tag der Erstvorstellung in der Klinik und im Rahmen der Nachsorgekontrolle 4-6 Monaten posttherapeutisch ein quantitatives Schilddrüsenszintigramm mit TcTU-Messung 20 min. nach intravenöser Applikation von 40-74 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetat an der Kleinfeldkamera angefertigt (30 cm Gesichtsfeld, hochauflösender Kollimator, Fa. Picker). Sofern nicht bereits eine zeitnah angefertigten und quantitativ ausreichenden Schilddrüsenszintigraphie vorlag.

Die Untersuchung erfolgte am sitzenden Patienten bei Aufnahmedauer von 5 Minuten. Der quantitative TcTU (% der applizierten Aktivität, zerfallskorrigiert) wurde nach Korrektur der Untergrundstrahlung global für die Gesamtschilddrüse, den rechten und linken Schilddrüsenlappen bestimmt.

2.3.3 Radioiodtest

Alle Testen wurden am Gerät „Iod-Uptake Messplatz“ mit kollimiertem NaI(Tl)-Detektor (Größe: 2x2 Zoll) und fahrbarem Stativ durchgeführt (Fa. Stratec Elektronik). Bei unveränderter Messgeometrie am Sondenmessplatz (25 cm Abstand zwischen der Kristalloberfläche und der Halskontur) wurde die Zählrate über der Schilddrüse ermittelt, ebenso ein Szintigramm am Ende des Radioiodtests zur Dokumentation geschrieben. Der Radioiod-Uptake wurde unmittelbar prätherapeutisch durch den Radioiodtest mit einem Messpunkt meistens nach 8 Tagen (n=110), wenn nicht möglich nach 4 Tagen (n=9) oder nach 24 Stunden (n=7) nach oraler Applikation der diagnostischen Kapsel mit Standardaktivität (3,7 MBq I-131) bestimmt.

Die Messung der Aktivität in der Schilddrüse erfolgte im 364 KeV Photopeak mit einer Fensterbreite von $\pm 10\%$. Die Verarbeiten der gemessenen Impulsrate erfolgte mittels Software „Uptake01“ (Fa. Stratec Elektronik). Kapselaktivität zum Zeitpunkt der Applikation ergibt sich der Uptake zur Zeit der Messung. Die gleich bleibende Effizienz der Messanordnung wurde mit einer Referenzkapsel überprüft. Diese Methode erlaubt auch die Messung an einem anderen Uptakemessplatz während eines laufenden Tests. Die Berechnung der individuellen Therapieaktivität erfolgte nach modifizierten Bockisch-Formel (79, 81):

$$\text{Therapieaktivität} = \frac{K \times m \times D}{U_{\text{neu}}} \quad (\text{Formel 2.2})$$

mit $K = 3,262 \text{ MBq/g} \times \text{Gy}$

$m =$ Schilddrüsenmasse in g

$D =$ gewünschte Dosis in Gy

U_{neu} nach Formel 2.3

wobei

$$\text{Uptake}_{\text{neu}} = \frac{N_{SD}(t) \times N_{KP}(0)}{N_{KP}(t) \times N_{KV}(0)} \quad (\text{Formel 2.3})$$

mit $N_{SD}^{(0)} =$ Zählrate der Schilddrüse zum Zeitpunkt der Uptakemessung

$N_{KP}^{(0)} =$ Zählrate der Referenzkapsel zum Zeitpunkt der Applikation

$N_{KP}^{(t)} =$ Zählrate der Referenzkapsel zum Zeitpunkt der Uptakemessung

$N_{KV}^{(0)} =$ Zählrate der Testkapsel zum Zeitpunkt der Applikation

Durch den Quotienten Referenzkapsel Vormessung /Referenzkapsel zur Zeit $t = 8 \text{ d}$ nach Vormessung wird nicht HWZ korrigierte Verhältnis der Geräteempfindlichkeit zum Zeitpunkt der Kapsel-Messung und der Uptakemessung angegeben. Die Aktivitätsberechnung erfolgte durch eine Änderung des Faktors 1,62 in der Bockisch-Formel auf 3,257 in der hier angewandten Formel 2.2, da wir Uptake mit einer Referenzkapsel verrechnen, die mit der Halbwertszeit von 8,04 Tagen zerfällt (siehe auch Kapitel 2.4.2).

2.3.4 Labordiagnostik

Routinemäßig wurden die folgenden Schilddrüsenhormonparameter fT3, fT4, TSH mit einem hormonanalytischer Arbeitsplatz bzw. Luminiszenzgerät (CIBA-Corning ACS 180) oder mit Diagnostik-Station ADVIA[®] Centaur- (Fa. Bayer Vital Diagnostika) untersucht. Die TRAK-Parameter und TPO-AK wurden nach RIA-Methode (Fa. Brahms) und mittels Random Access Immunoassay Analyzer-System (Fa. DPC Biermann) bestimmt. Die Messungen erfolgten bei Erstvorstellung in der Klinik, nach Bedarf während des Radioiodtests, am Tag der Radioiodapplikation, in weiterem Verlauf posttherapeutisch meistens hausärztlicherseits und einschließlich im Rahmen einer Nachuntersuchung nach 6 Monaten.

2.4 Durchführung der Radioiodtherapie

Die Applikation erfolgte oral in Kapselform unter Aufsicht des Arztes. Nach Einnahme der Therapiekapsel wurde in regelmäßigen Abständen im Rahmen der stationären Dosimetrie die Restaktivität mittels Gammastrahlenmessung mit einer Sonde 2-mal täglich erfasst. Die Patienten-Aktivitätsmessung erfolgte durch Patientenmonitor-System Typ 60.30 (kollimierte NaI(Tl)-Detektoren, (je 1,5 x 2 Zoll Größe, Fa Stratec Elektronik) und Auswertesoftware „Patmon 01“. Die Detektoren wurden über den Patientenbetten in der Decke eingebaut, Abstand zum Patient - 2,5 m. Die Messwerte stellen die Grundlage zur Entscheidung dar, ab wann der Patient die Therapiestation verlassen darf und sind zum anderen notwendig, um eine eff. HWZ zu errechnen.

2.4.1 Therapieüberwachung

Die erste Messung erfolgt dabei in der Regel 12 h nach Verabreichung des Iod-131 und anschließend in Intervallen von etwa 12 h. Zudem wurde bei Patienten nach Bedarf unter der Therapie die Stoffwechsellage und Augenbefund überwacht. Im Falle einer

strahlungsinduzierten Thyreoiditis erfolgte lokale (Eiskrawatte) und medikamentöse (Antiphlogistika) Therapie.

2.4.2 Dosisberechnung

Die Dosisberechnung nach Therapie erfolgte durch eine numerische Integration der Schilddrüsenkurve. Das Messprogramm „Patmon“ stellt aufgrund der gemessenen Schilddrüsenaktivitäten (2 Messwerte pro Tag) die eff. HWZ und die extrapolierte Aktivität (logarithmische Auftragung der Messwerte) auf den 1. Messzeitpunkt ($t=0$), der ca. 7 h nach Applikation gemessen wird, zur Verfügung. Aus diesem Aktivitätswert wird der maximale Uptake nach 24 h berechnet unter Berücksichtigung der effektiven HWZ (= Faktor für eff. HWZ). Es erfolgt eine Integration der Kurvenfläche, wobei die Anflutung bis zum max. Uptake (24 h p.o.) durch Dreiecke angenähert wird und durch den Summand 15,6 ausgedrückt wird. Der exponentielle Abfall der Schilddrüsenaktivität wird durch eff. HWZ x 34,5 erfasst. Die Energie pro Zerfall und durch Einheitenrechnung entstehenden Faktoren ist durch den Faktor 0,115 berücksichtigt, siehe Formel 2.3 und 2.4 (79, 82).

$$D = \frac{(HWZ\ eff. \times 34,5 + 15,6) \times (AW \times Faktor\ für\ HWZ\ eff. \times 0,115)}{V} \quad (Formel\ 2.4)$$

mit HWZ eff = effektive HWZ in Tagen

AW = Ausgangswert ($t=0$) in MBq

Faktor für eff. HWZ

V = Volumen in ml

2.4.3 Beurteilung des Therapieerfolges, Kontrolluntersuchungen

Die Beurteilung des Therapieerfolges wurde bei einer Kontroll-Untersuchung 6 Monate posttherapeutisch durchgeführt (Sonographie, Schilddrüsenszintigraphie, Labordiagnostik):

- Beim funktionsorientiertem Konzept als Erfolg wurde eine stabile (native) euthyreote Stoffwechsellage ohne Schilddrüsenmedikation bezeichnet. Hypothyreose (latente Hypothyreose) und Hyperthyreose (inkl. latente Hyperthyreose), Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten (z.B. Schilddrüsenhormone oder Thyreostase) ist als Misserfolg zu sehen.
- Bei ablativem Konzept ist als Erfolg der Therapie eine sichere Beseitigung der Hyperthyreose (dazu gehören hypothyreote Stoffwechsellage, Euthyreose mit LT4-Medikation und stabile Euthyreose ohne Substitutionsmedikation). Als Misserfolg wurde eine rezidivierende Hyperthyreose oder die Notwendigkeit einer Thyreostase definiert.

Die klinische und laborchemische Beurteilung wurde unterstützt durch die sonographisch nachweisbare Volumenreduktion der Schilddrüse, sowie die szintigraphisch dokumentierte Abnahme des globalen Tc-TUs.

2.5 Datenanalysen

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte im Institut für medizinische Biometrie der Universität Mainz und in der Klinik für Nuklearmedizin, Universität Frankfurt auf einem PC unter Verwendung des Programmsystems SAS (SAS Institute Inc., NC, USA; Release 6.12). Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse in den beiden Gruppen wurden für kategoriale Variablen absolute und prozentuale Häufigkeiten und für quantitative und ordinale Variablen Median, Mittelwert, Minimum, Maximum bestimmt. Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden mit Hilfe von Kontingenztafeln und Fischers exaktem Test (zweiseitig) untersucht. Zur Prüfung der zeitlichen Veränderungen der Werte wurde für quantitative und ordinale Variablen der Vorzeichentest

herangezogen. Für den Gruppenvergleich quantitativer und ordinaler Variablen wurde der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Um zu beurteilen, welche Variablen bei jedem Therapiekonzept einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben, wurden univariate und multivariate (schrittweise vorwärts) logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Bei der univariaten Analyse wird der Einfluss jeder einzelnen Variablen auf die Zielgröße untersucht. Demgegenüber werden bei der multivariaten Regression die Variablen schrittweise in der Reihenfolge ihrer Bedeutung selektiert. Als erste Variable wird bei der multivariaten Analyse diejenige in das Modell aufgenommen, welche univariat die beste Beziehung zur Zielgröße zeigt. Danach gehen die Variablen in das Modell ein, welche jeweils die größte „Zusatzinformation“ bringen, d.h., es wird bei jedem Schritt die Korrelation der im Modell befindlichen Einflussgrößen zu der aufzunehmenden Variablen berücksichtigt. Alle statistischen Tests wurden im Sinne einer deskriptiven Datenanalyse verwendet. Eine Korrektur der p-Werte wurde nicht durchgeführt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Werte $0,05 < p < 0,1$ wurden als grenzwertig interpretiert.

3 Ergebnisse

3.1 Vorbereitung der Radioiodtherapie

3.1.1 Medikation

Bei 38 Patienten (30,2%) konnte die thyreostatische Therapie vor Radioiodtherapie abgesetzt werden. Bei 88 Patienten (69,8%) wurde die Radioiodtherapie unter Einnahme von Thyreostatika durchgeführt. Die Tagesdosis in mg Carbimazol lag zwischen 2,5 und 90 mg, im Mittel bei $13,2 \pm 12,5$ mg (Median 10 mg). Signifikante Unterschiede bezüglich der Medikation bestanden zwischen den Patienten mit funktionsorientiertem und ablativem Therapiekonzept nicht.

3.1.2 Radioiodtest

Alle Patienten erhielten einen prätherapeutischen Radioiodtest. Der Radioiod-Uptake wurde bei der überwiegenden Zahl der Patienten nach 8 Tagen gemessen, in beiden Therapiekonzepten wurde der Uptake bei wenigen Patienten auch nach 24 Stunden oder nach 4 Tagen bestimmt (Tabelle 6).

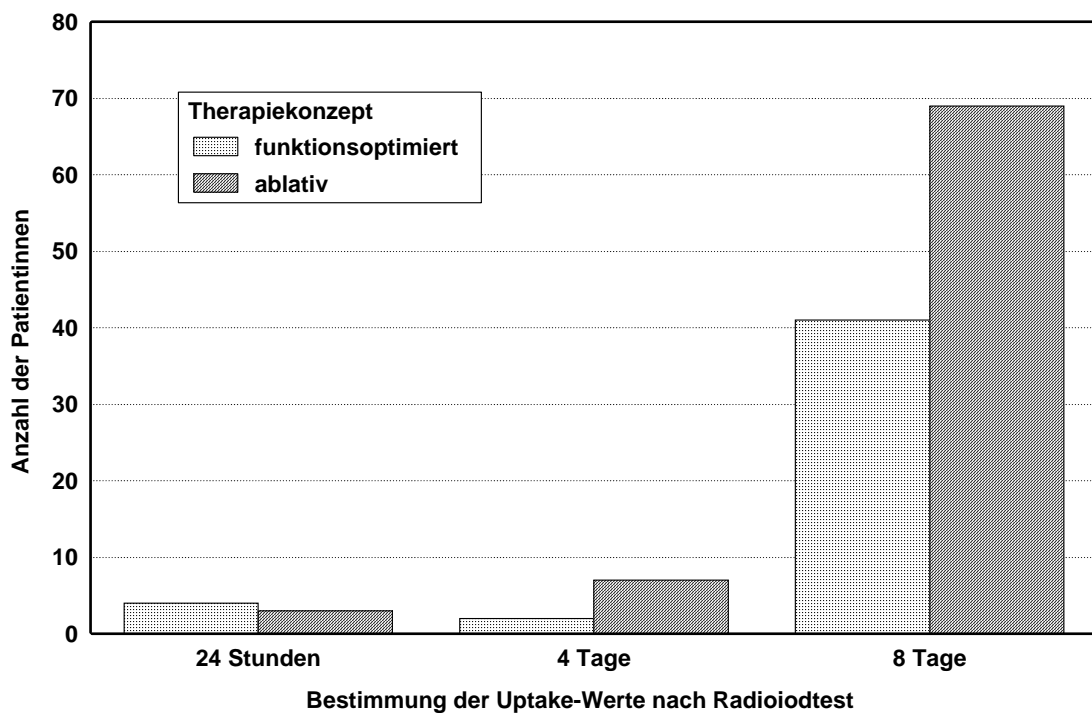
Tabelle 6: Radioiod-Uptake im Radioiodtest

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
Radioiod-Uptake nach 8 Tagen (%) (p=0,380)			
Median (MW±SD)	35,2 (36,4±16,8)	38,4 (38,5±18,2)	33,7 (35,2±16,0)
Spannweite	5,8-82,7	8,5-82,7	5,8-77,5
Radioiod-Uptake pro ml Schilddrüsenvolumen im Radioiodtest (%/ml) (p=0,614)			
Median (MW±SD)	1,2 (1,4±1,1)	1,2 (1,3±1,1)	1,2 (1,4±1,0)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben

Die Uptake-Werte nach 8 Tagen waren bei den Patienten der Therapiekonzepte vergleichbar (siehe folgende Abbildung).

Abbildung 3.1: Zeitpunkt der Bestimmung der Uptake-Werte nach Radioiodtest



Der Radioiod-Uptake wurde unmittelbar prätherapeutisch durch den Radioiodtest mit einem Messpunkt meistens nach 8 Tagen (n=110), wenn nicht möglich nach 4 Tagen (n=9) oder nach 24 Stunden (n=7) nach oraler Applikation der diagnostischen Kapsel mit Standardaktivität (3,7 MBq I-131) bestimmt.

3.2 Therapieergebnis

3.2.1 Organdosis

3.2.1.1 Zieldosis und erreichte Dosis

Die Zieldosis lag bei allen Patienten mit funktionsorientiertem Therapiekonzept bei 150 Gy. Erreicht wurden Organdosen zwischen 80 und 380 Gy, im Median 180 Gy. Bei 33 Patienten (70,2%) wurde der angestrebte Bereich mit einer effektiven Organdosis unter 200 Gy erreicht, bei 14 Patienten (29,8%) wurde der Bereich überschritten. Der Variationskoeffizient lag bei 52%.

Tabelle 7: Zieldosis und erreichte Organdosis in beiden Therapiekonzepten

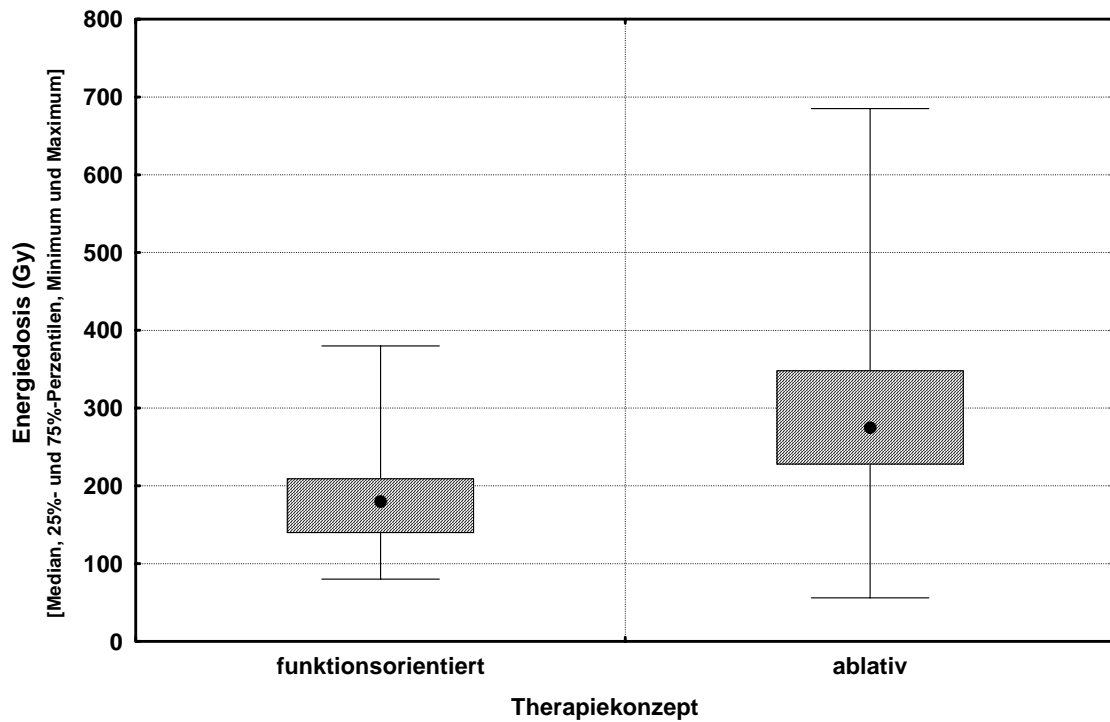
	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
Zieldosis (Gy) (p<0,000001*)			
Median (MW±SD)	200 (215±58)	150 (150±0)	250 (253±36)
Spannweite	150-350	150	200-350
Erreichte Dosis (Gy) (p<0,000001*)			
Median (MW±SD)	236 (253±111)	180 (182±62,6)	275 (296±112)
Spannweite	56-685	80-380	56-685

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, * = statistisch signifikant

Bei den Patienten mit ablativem Therapiekonzept lag die Zieldosis zwischen 200 Gy und 350 Gy, erreicht wurden hier 56 Gy bis 685 Gy, im Median 275 Gy (siehe Abbildung 3.2). Bei 67 der 79 Patienten (84,8%) lag die erreichte Dosis wie geplant bei 200 Gy und höher, bei 12 Patienten (15,2%) wurde die angestrebte Dosis nicht erreicht (Spannweite: ±10%). Der Variationskoeffizient lag bei den Patienten mit Zieldosis 200

Gy bei 19%, bei 250 Gy und 300 Gy entsprechend bei 19% und 16%. Bei 3 dieser Patienten wurde eine Nachtherapie angeschlossen.

Abbildung 3.2: Erreichte Dosis (Gy) bei den Patienten mit funktionsorientiertem und ablativem Therapiekonzept



3.2.1.2 Berechnete und applizierte Therapieaktivität

Die berechnete individuelle Therapieaktivität lag im gesamten Patientenkollektiv zwischen 70 und 3380 MBq, im Mittel bei 619 ± 475 MBq (Median 438 MBq). Die applizierte Aktivität lag zwischen 200 und 1800 MBq, Mittelwert (669 ± 404 MBq) und Median (519 MBq) lagen höher als die errechnete Therapieaktivität, um verminderte Aufnahme unter Therapie auszugleichen.

Entsprechend den unterschiedlichen Therapiekonzepten ergaben sich für beide Gruppen statistisch signifikant unterschiedliche Aktivitätswerte (siehe folgende Tabelle). Bei

dem funktionsorientierten Therapiekonzept wurden im Median 372 MBq errechnet und 400 MBq appliziert. Damit wurden im Median 14,3 MBq pro ml Schilddrüsenvolumen appliziert. Für die Patienten mit ablativem Therapiekonzept wurden im Median 514 MBq errechnet, appliziert wurden im Median 600 MBq. Bezogen auf das Schilddrüsenvolumen wurden bei diesem Therapiekonzept 28,6 MBq/ml appliziert.

Tabelle 8: Berechnete und applizierte Therapieaktivität

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
Berechnete Therapieaktivität (MBq) (p=0,00053*)			
Median (MW±SD)	438 (619±475)	372 (443±278)	514 (723±534)
Spannweite	70-3380	70-1366	197-3380
Applizierte Therapieaktivität (MBq) (p<0,000001*)			
Median (MW±SD)	519 (669±404)	400 (457±230)	600 (796±433)
Spannweite	200-1800	200-1000	250-1800
Applizierte Therapieaktivität pro ml Schilddrüsenvolumen (MBq/ml) (p<0,000001*)			
Median (MW±SD)	23,1 (28,2±21,2)	14,3 (16,5±7,7)	28,6 (35,1±23,6)
Spannweite	6,1-163,6	6,3-34,6	11,3-163,6

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, * = statistisch signifikant

3.2.1.3 Effektive Halbwertszeit (HWZ) und Radioiod-Uptake

Die eff. HWZ lag zwischen 2,1 und 7,5 Tage, im Mittel bei 4,9±1,2 Tagen (Median 5 Tage) und zeigte in den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der unter Therapie bestimmte Radioiod-Uptake war bei den Patienten der beiden Therapiekonzepte vergleichbar. Der im Vergleich des gesamten intratherapeutischen Radioiod-Uptakes festgestellte Unterschied war nach Berücksichtigung des Ausgangsvolu-

mens der Schilddrüse nicht mehr nachweisbar (siehe Tabelle 6). Er wurde am ehesten durch das unterschiedliche prätherapeutische Schilddrüsenvolumen vorgetäuscht (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Effektive Halbwertszeit und Radioiod-Uptake unter Therapie

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablative (n= 79)
Effektive Halbwertszeit (Tage) (p=0,644)			
Median (MW±SD)	5,0 (4,9±1,2)	5,0 (5,0±1,2)	4,9 (4,9±1,2)
Spannweite	2,1-7,5	2,5-7,5	2,1-7,1
Patienten mit Thyreostase (n=88)	4,56 (4,88±1,3)		
Patienten ohne Thyreostase (n=38)	5,06 (5,03±1,3)		
24h-Radioiod-Uptake therapeutisch (%) (p=0,0025*)			
Median (MW±SD)	49,5 (50,5±17,4)	54,5 (57,0±17,1)	45,3 (46,7±16,6)
Spannweite	3,0-97,4	21,7-97,4	3,0-88,5
Relativer 24h-Radioiod-Uptake therapeutisch ¹ (MBq/ml)			
Patienten mit Thyreostase (n=88)	12,0 (12,0±1,1)		
Patienten ohne Thyreostase (n=38)	14,5 (13,7±1,4)		

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, * = statistisch signifikant. ¹Nach Bockisch-Formel wird die Radioiod-Uptake mit MBq angegeben

In Tabelle 10 ist das Gesamtkollektiv bezüglich des Schilddrüsenvolumens in 4 Gruppen eingeteilt. In diesen Subgruppen wurde der relative 24 h-Radioiod-Uptake unter Therapie (%/ml) untersucht. Zunehmende Schilddrüsenvolumina zeigen einen statistisch signifikant geringeren Radioiod-Uptake. Kleine Schilddrüsen (20 ml) wiesen den höchsten Radioiod-Uptake auf, der im Vergleich zu den Gruppen mit größerem Schild-

drüsenvolumen signifikant höher liegt (siehe Tabelle 10). Die Patienten im gesamten Kollektiv, die während der Radioiodtherapie thyreostatisch behandelt waren zeigten eine kürzere eff. HWZ und ein niedrigerer Radioiod-Uptake im Vergleich zu den Patienten ohne thyreostatische Medikation.

Tabelle 10: Relativer 24h-Radioiod-Uptake unter Therapie bei unterschiedlicher Schilddrüsenvolumina im gesamten Kollektiv

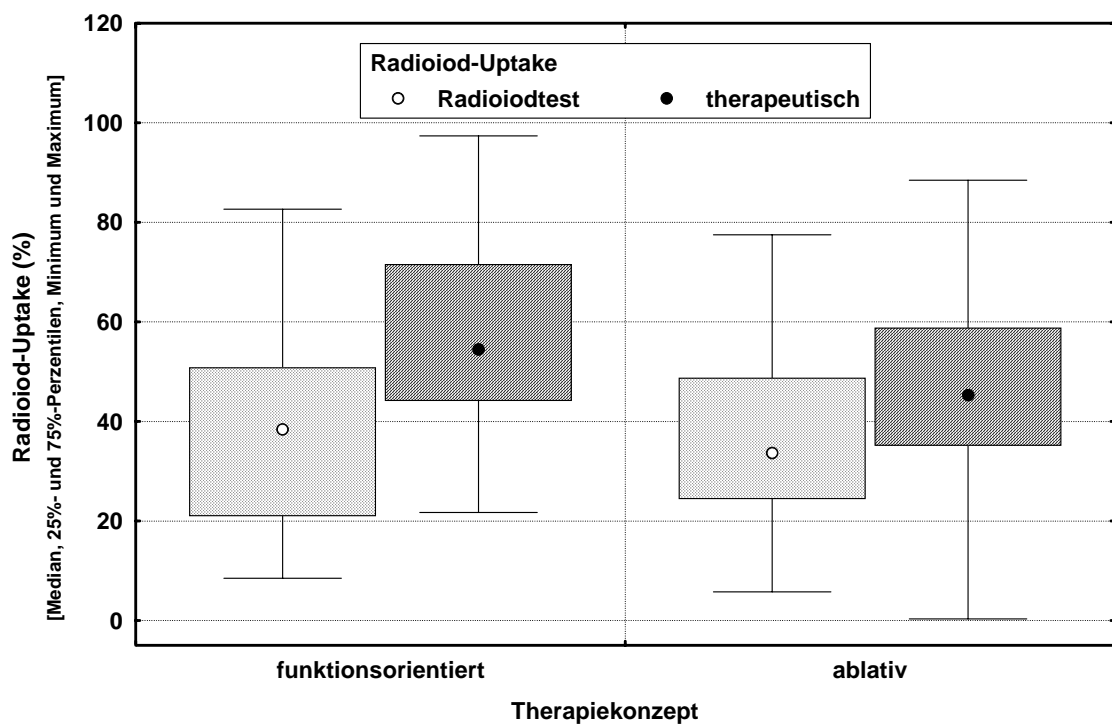
Schilddrüsen-Vol. (ml)	0-20	21-40	41-60	> 60
	Relativer 24h- Radioiod-Uptake (%/ml)			
Median (MW±SD)	13,0 ^a (15,65±7,0)	10,8 ^b (10,0±4,0)	10,5 ^c (10,0±3,2)	9,5 ^d (10,08±4,7)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, a-b, a-c, und a-d - statistisch signifikant (p < 0,000008 ; p<0,002 ; p< 0,0002)

3.2.1.4 Vergleich der Radioiodkinetik

Auch in der Zunahme des therapeutischen Radioiod-Uptakes gegenüber dem prätherapeutischen Radioiod-Uptake war zwischen den Patienten der beiden Therapiekonzepte kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar (siehe Abbildung 3.3). Dazu wurde der jeweilige prätherapeutisch berechnete Radioiod-Uptake, der auch bei der Therapieplanung konsequenterweise verwendet wurde, als 100% gesetzt. Der Radioiod-Uptake unter Therapie war höher als im Radioiodtest und betrug bei den Patienten mit funktionsorientiertem Therapiekonzept im Mittel 169,7±87,0% dieses Ausgangswertes (Median 139,2%, Spannweite 63,7% - 547,5%), bei den Patienten mit ablativem Therapiekonzept dagegen im Mittel bei 147,2±61,4% des Ausgangswertes (Median 132,3%, Spannweite 3,2% - 332,4%).

Abbildung 3.3: Vergleich der Radiokinetik



3.2.2 Gesamtergebnis

Aus den klinischen und laborchemischen Befunden wurde das Gesamtergebnis der Radioiodtherapie beurteilt. Insgesamt war ein Drittel der Patienten 6 Monate nach Radioiodtherapie hyperthyreot. Der Anteil der Patienten mit Hyperthyreose war nach

funktionsorientierter Therapie höher als nach ablativer Therapie (siehe folgende Tabelle und Abbildung).

Definiert man eine native Euthyreose als Ziel der funktionsorientierten Therapie, so wurde dieses Ziel nur bei 3 der 47 Patienten (6,4%) erreicht. Eine Hyperthyreose nach der Behandlung lag dagegen bei 22 Patienten (46,8%) vor. Ebenfalls 22 Patienten wiesen eine Hypothyreose auf, von denen 15 Patienten ausreichend substituiert waren.

Alle 3 Patienten mit einer erreichten Therapiedosis bis maximal 100 Gy wiesen bei der Nachuntersuchung eine Hyperthyreose auf. Bei den Patienten, die eine Therapiedosis zwischen 101 und 200 Gy oder über 200 Gy erreichten, war das Therapieergebnis dagegen vergleichbar.

Tabelle 11: Therapieergebnis 6 Monate nach Radioiodtherapie bei funktionsorientiertem Therapiekonzept (n=47) je nach erreichter Therapiedosis

Erreichte Therapiedosis	Therapieziel erreicht	Hyperthyreose	Hypothyreose
bis 100 Gy (n=3)	0 (0,0%)	3 (6,0%)	0 (0,0%)
101-200 Gy (n=31)	2 (4,3 %)	13 (28,1%)	16 (34,1%)
>200 Gy (n=13)	1 (2,1%)	6 (12,7%)	6 (12,7%)
Gesamt	3 (6,4%)	22 (46,8%)	22 (46,85)

Chi-Quadrat-Test, $p=0,440$; das Therapieziel war die substitutionsfreie Euthyreose

Bei 15 Patienten erfolgte die Therapie in euthyreoter und bei 32 Patienten in latent hyperthyreoter Stoffwechsellaage. Dabei wurde bei 13 Patienten (86%) aus der ersten (euthyreoten) Gruppe und bei 31 Patienten (96%) in der zweiten (hyperthyreoten) Gruppe ein Misserfolg der Radioiodtherapie nachgewiesen. Der Unterschied war statis-

tisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$). Die Charakteristika von 3 Patienten, bei denen das Therapieziel erreicht wurde, sind in der Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Charakterisierung der einzelnen Patienten mit Erreichen des Therapieziels bei funktionsorientiertem Therapiekonzept (n=3)

Pat	Geschl.	Alt.	Thyreo	EO	SDVI	ft4	ft3	TSH	TRAK	Aktiv.	RIU	HWZ	ED
1	w	71	nein	nein	38	1,20	7,20	0,47	-	300	72,3	6,1	149
2	w	43	ja	nein	28	0,87	2,55	0,03	39,2	400	57,8	5,0	180
3	w	66	ja	nein	6	0,85	2,46	2,13	4,78	200	39,1	3,9	226
MW		60			24					300	48,5	5,0	185

Geschlecht: w=weiblich; Alt.=Alter in Jahren; Thyreo=Thyreostatika; EO=Endokrine Orbitopathie; SDVI=sonographisch bestimmtes Schilddrüsenvolumen in ml; ft4 in ng/ml (Referenzbereich 0,9-1,7ng/ml); ft3 in pg/ml (Referenzbereich 1,8-6,4 pg/ml); TSH in mU/l (Referenzbereich 0,3-4,2 mU/l); TRAK: TSH-Rezeptor-Antikörper in U/l (Referenzbereich <1 U/l); Aktivität: applizierte Aktivitätsmenge in MBq; RIU: therapeutischer 24-h-Radioiod-Uptake in %; HWZ: effektive Halbwertszeit in Tagen; ED: erreichte Organdosis in Gy; das Therapieziel war die Euthyreose ohne Schilddrüsenmedikation; MW= Mittelwert

Das Therapieziel des ablativen Therapiekonzepts war die substitutionspflichtige Hypothyreose. Das Therapieziel wurde bei zwei Drittel der Patienten mit einer erreichten Therapiedosis zwischen 101 und 200 Gy und bei drei Viertel aller Patienten mit einer erreichten Therapiedosis über 200 Gy erreicht.

**Tabelle 13: Therapieergebnis 6 Monate nach Radioiodtherapie bei ablativem Therapie-
konzept (n=79) je nach Zieldosis**

Zieldosis	Therapieziel erreicht	Hyperthyreose
200-274 Gy (n=48)	34 (43,0%)	14 (17,7%)
275 Gy (n=15)	12 (15,1%)	3 (3,7%)
300 Gy (n=16)	15 (18,9%)	1 (1,2%)
Gesamt	61 (77,3%)	18 (22,6%)

Chi-Quadrat-Test, p=0,160; das Therapieziel war die Hypothyreose oder Euthyreose

Nach Gruppierung der Patienten nach erreichter Therapiedosis zeigt sich, dass in der Gruppe mit erzielter Dosis von > 300 Gy insgesamt 7 Patienten mit Resthyperthyreose, (siehe Tabelle 13) verbleiben.

**Tabelle 14: Therapieergebnis 6 Monate nach Radioiodtherapie bei ablativem Therapie-
konzept (n=79) je nach erreichter Therapiedosis**

Erreichte Therapiedosis	Therapieziel erreicht	Hyperthyreose
< 200 Gy (n=12)	8 (66,7%)	4 (33,3%)
200-274 Gy (n=27)	20 (74,1%)	7 (25,9%)
275-299 Gy (n=8)	8 (100,0%)	0 (0,0%)
≥300 Gy (n=32)	25 (78,1%)	7 (21,9%)

Chi-Quadrat-Test, p=0,359; das Therapieziel war die Hypothyreose oder Euthyreose

Die Charakteristika der 18 Patienten, bei denen das Therapieziel nicht erreicht wurde, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Auffallen ist, dass bis auf 6 alle diese Patienten Thyreostase erhielten und relativ hohe Schilddrüsenvolumen hatten (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Charakterisierung der Therapieversager bei ablativem Therapiekonzept

Pat	Geschl.	Alt.	Thyreo	EO	SDVI	ft4	ft3	TSH	TRAK	Aktiv.	RIU	HWZ	ED
1	m	55	ja	ja	50	1,16	3,70	0,03	65,0	1000	64,2	4,4	248
2	w	66	nein	ja	26	1,04	3,79	0,03	7,0	900	34,5	4,8	250
3	w	42	ja	nein	19	0,95	3,22	1,26	5,5	518	40,3	6,6	307
4	w	23	ja	nein	33	2,18	5,26	0,03	12,1	1100	13,0	2,8	56
5	m	52	nein	-	28	1,32	3,15	0,40	8,2	400	59,2	5,0	184
6	w	50	ja	nein	14	1,37	4,04	0,03	22,4	350	37,7	4,1	170
7	w	54	nein	ja	74	1,11	3,52	0,94	21,6	1300	58,8	7,1	311
8	m	30	ja	nein	34	0,77	2,49	0,71	27,6	900	41,7	5,1	242
9	m	62	ja	nein	40	1,96	5,25	0,03	14,3	700	64,6	5,5	267
10	w	58	ja	nein	17	1,35	4,60	0,03	27,0	500	56,5	5,8	415
11	w	63	ja	nein	35	0,81	2,75	0,13	520	500	61,8	6,7	251
12	w	32	nein	nein	49	1,21	3,37	0,21	5,1	1600	39,0	6,5	352
13	w	32	ja	ja	37	0,36	2,53	0,03	210	1500	34,0	4,4	266
14	m	26	ja	nein	70	1,38	5,66	0,03	405	1500	56,4	6,8	348
15	w	63	nein	nein	38	1,23	3,25	0,14	3,5	800	34,6	4,8	152
16	w	76	ja	nein	70	0,80	2,85	2,89	1,2	1100	79,2	6,2	331
17	w	33	nein	ja	33	1,83	5,69	0,30	11,0	600	69,8	6,2	335
18	m	30	ja	nein	34	0,77	2,49	0,71	27,0	900	41,7	5,1	242
MW		47,0			38,9					898	49,2	5,4	262

Geschlecht: w=weiblich; Alt.=Alter in Jahren; Thyreo=Thyreostatika; EO=Endokrine Orbitopathie; SDVI: sonographisch bestimmtes Schilddrüsenvolumen in ml; ft4 in ng/ml (Referenzbereich 0,9-1,7ng/ml); ft3 in pg/ml (Referenzbereich 1,8-6,4 pg/ml); TSH in mU/l (Referenzbereich 0,3-4,2 mU/l); TRAK:TSH-Rezeptor-Antikörper in U/l (Referenzbereich <1U/l); Aktiv.: applizierte Aktivitätsmenge in MBq; RIU: therapeutischer 24-h-Radioiod-Uptake in %; HWZ: effektive Halbwertszeit in Tagen; ED: erreichte Organodosis in Gy; das Therapieziel war die substituionspflichtige Hypothyreose und die Euthyreose ohne Medikation. MW=Mittelwert

Patienten, die nach der ablativen Radioiodtherapie eine erwünschte Hypothyreose erreichten, hatten eine kürzere eff. HWZ und ein höheren Radioiod-Uptake (4,7 Tage; 52%) als Therapieversager (5,4 Tage; 49%) sowie ein geringeres Schilddrüsenvolumen (siehe zusätzlich Tabelle 15). Bei der Radioiodtherapie wiesen die erfolgreich therapierten Patienten ebenso eine höhere effektive Organdosis auf (273 Gy vs. 262 Gy); nach der Therapie war das Schilddrüsenvolumen bei diesen Patienten deutlich kleiner (siehe folgende Tabelle). Von 52 prätherapeutisch hyperthyreoten Patienten wiesen 10 (19%) keinen Therapieerfolg bei ablativem Konzept auf. Bei 27 Patienten erfolgte die Radioiodtherapie in euthyreoter Stoffwechsellage, dabei zeigte sich keinen Therapieerfolg bei 6 Patienten (22%).

Eine weitere Analyse der Einflüsse auf den Therapieerfolg bei diesen Patienten ist in Abschnitt 3.3 dargestellt. Tabelle 16 stellt die prä- und intratherapeutische Charakteristika im gesamten Kollektiv.

Tabelle 16: Prä - und intratherapeutische Charakteristika nach dem Gesamtergebnis der Radioiodtherapie nach 6 Monaten im gesamten Kollektiv

Ergebnisse	Hypothyreose	Euthyreose	Hyperthyreose
Patienten	80	6	40
Alter	51±14 (23-79)	59±13 (43-71)	50±15 (23-77)
Prätherapeutischer Radioiod-Uptake (%)	33±16 (6-78) ^c	40±15 (20-62) ^c	43±17 (18-83) ^c
TSH (U/ml)	0,8±1,3 (0,02-5,8)	0,8±0,8 (0,03-2,1)	0,6±0,8 (0,02-3,0)
Prätherapeutisches Schilddrüsenvolumen (ml)	23±13 (7-80) ^d	23±11 (6-38) ^d	39±16 (14-76) ^d
Posttherapeutisches Schilddrüsenvolumen (ml)	7,2±4,7 (1,3-33) ^e	11,7±7,4 (5-22) ^e	21,5±13,3 (8-77) ^e
Therapeutischer Radioiod-Uptake (%)	52±17 (20-97)	51±15 (35-74)	47±18 (0,3-88)
Effektive Halbwertszeit (Tage)	4,7±1,1 (2,1-7,5) ^f	5,0±1,0 (3,9+-6,2) ^f	5,4±1,1 (2,8-7,3) ^f
Effektive Organdosis (Gy)	273±120 (111-685) ^g	240±87 (149-357) ^g	215±85 (56-415) ^g

a=einschließlich euthyreoter Patienten unter Hormonsubstitution;

b=einschließlich euthyreoter Patienten unter Thyreostatika;

c=Hypo- vs. Hyperthyreose p=0,0027, sonstige Vergleiche ns;

d=Hypo- vs. Euthyreose ns, Hypo- vs. Hyperthyreose p<0,000001, Eu- vs. Hyperthyreose p=0,020;

e= Hypo- vs. Euthyreose ns, Hypo- vs. Hyperthyreose p<0,000001, Eu- vs. Hyperthyreose p=0,026;

f=Hypo- vs. Hyperthyreose p=0,0022, sonstige Vergleiche ns;

g=Hypo- vs. Hyperthyreose p=0,016, sonstige Vergleiche ns;

3.3 Verlaufsbeobachtung

3.3.1 Schilddrüsenultraschall und -volumetrie

Das sonographisch bestimmte Schilddrüsenvolumen lag 6 Monate nach Radioiodtherapie zwischen 1,3 und 77 ml, im Mittel bei 11,6±10,6 ml (Median 8,3 ml). Die Volumenreduktion war bei funktionsorientiertem Therapiekonzept geringer als bei ablativem Therapiekonzept, das resultierende Schilddrüsenvolumen war bei funktionsorientiertem Therapiekonzept diskret größer als bei ablativem Therapiekonzept. Der Unterschied war statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$), (siehe folgende Tabelle).

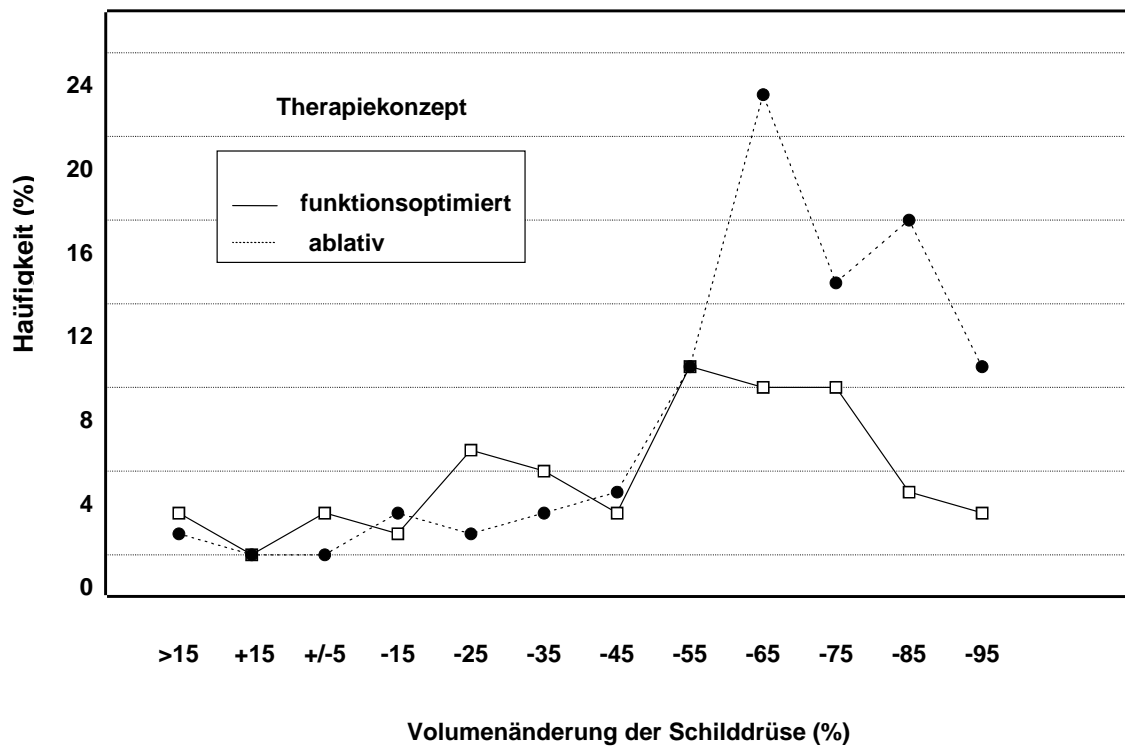
Tabelle 17: Schilddrüsenvolumen 6 Monate nach Radioiodtherapie und Reduktion des Volumens gegenüber dem Ausgangswert

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n=79)
Schilddrüsenvolumen (ml) ($p=0,000091^*$)			
Median (MW±SD)	8,3 (11,6±10,6)	11,5 (16,2±13,7)	7,0 (9,2±7,1)
Spannweite	1,3-77,0	3,0-77,0	1,3-33,0
Reduktion gegenüber dem Ausgangsvolumen (%) ($p=0,00059^*$)			
Median (MW±SD)	-61,1 (57,6±24,4)	-54,4 (47,5±27,3)	-64,9 (63,5±20,4)
Spannweite	+28,6 - -92,0	+28,3 - -91,9	+28,6 - -92,0

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, * = statistisch signifikant

Deutliche Reduktionen des Schilddrüsenvolumens wurden beim ablativen Konzept häufiger beobachtet als bei funktionsoptimiertem (siehe Abbildung 3.4). Es zeigt sich in der Abbildung 3.4., dass die Häufigkeit der Reduktion der Schilddrüse um > 50% beim ablativem Konzept deutlich öfter zu beobachten ist. Demgegenüber liegt eine Volumenänderung um ca. 45% in beiden Gruppen gleich häufig vor.

Abbildung 3.4: Häufigkeitsverteilung der Reduktion des Schilddrüsenvolumens 6 Monate nach Radioiodtherapie gegenüber dem Ausgangswert (%)



3.3.2 Schilddrüsenautoantikörper

Die Schilddrüsenautoantikörpertiter (TRAK und TPO-AK) waren in beiden Gruppen gegenüber dem Ausgangswert vor Radioiodtherapie im Mittel angestiegen.

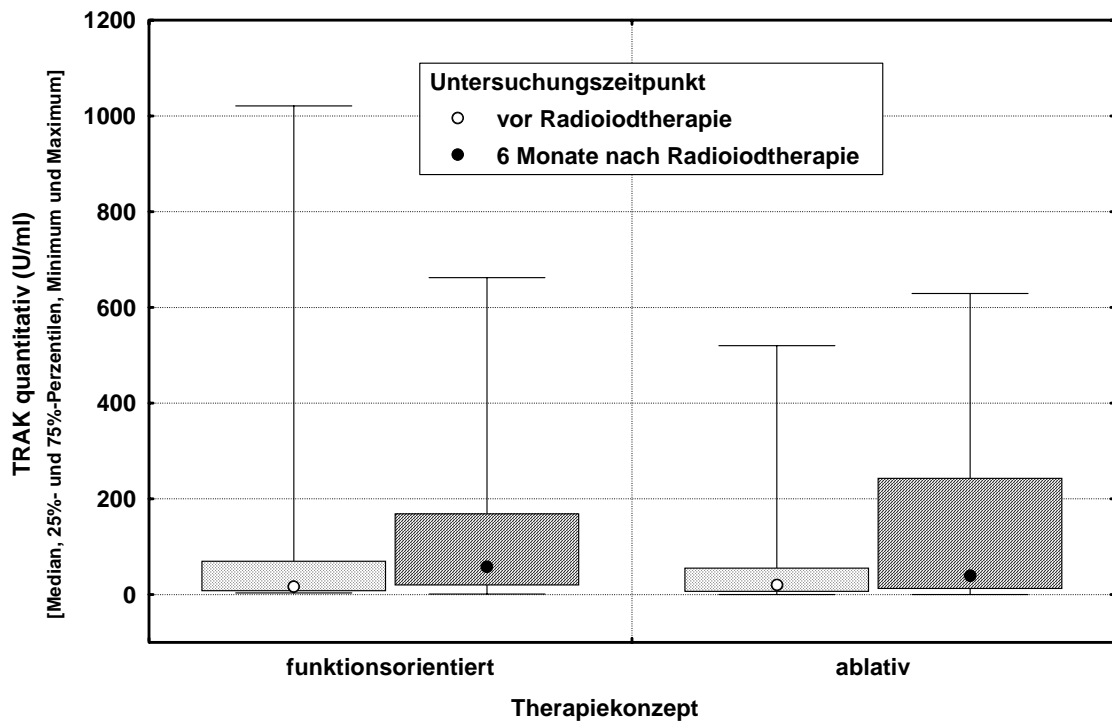
Tabelle 18: Schilddrüsenautoantikörper 6 Monate nach Radioiodtherapie

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
TRAK ¹ (U/l, p=0,788)			
Median (MW±SD)	47,0 (136±169)	58,5 (118±155)	39,3 (144±176)
Spannweite	0,05-662	1,23-662	0,05-629
TPO-AK ² (IU/ml, p=0,080)			
Median (MW±SD)	602 (934±2020)	564 (1581±3375)	799 (605±412)
Spannweite	3-17653	10-17653	3-1000

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, * = statistisch signifikant. ¹Referenzbereich (<1 U/l); ²Referenzbereich (<35 IU/ml)

Dabei waren die posttherapeutischen Konzentrationen der TRAK in beiden Gruppen vergleichbar hoch, die Konzentrationen der TPO-AK dagegen nach ablativer Therapie tendenziell höher (siehe Abbildung 3.5). Die Unterschiede waren nicht signifikant (Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben).

Abbildung 3.5: TRAK bei funktionsorientiertem und ablativem Therapiekonzept vor und nach Therapie



3.3.3 Nachtherapie

Eine Nachtherapie bedeutet eine zusätzliche therapeutische Gabe des Radioiods bei gleichem stationärem Aufenthalt, wenn intratherapeutisch eine starke Abweichung vom prätherapeutischen Radioiod-Uptake vorlag. Sie wurde bei 12 der 126 Patienten (9,5%) durchgeführt, davon 3 Patienten (6,4%) mit funktionsorientiertem und 9 Patienten (11,4%) mit ablativem Therapiekonzept. Die Unterschiede zwischen den Therapiekonzepten waren nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 19). Nur ein Patient, der primär ablativ radioiodtherapiert war, blieb trotz dieser Behandlung posttherapeutisch hy-

perthyreat. Alle anderen, davon 3 Patienten mit funktionsorientiertem Therapiekonzept zeigten eine hypothyreote Stoffwechsellage nach Radioiodtherapie.

Tabelle 19: Nachtherapie

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
Nachtherapie (p=0,354)			
Anzahl (%)	12 (9,5%)	3 (6,4%)	9 (11,4% ^S)
Gesamte Aktivität einschließlich der Nachtherapie (MBq) (p=0,404)			
Median (MW±SD)	850 (906±397)	600 (892±663)	850 (911±328)
Spannweite	425-1700	425-1650	550-1700
Effektive Halbwertszeit (Tage) (p=0,644)			
Median (MW±SD)	4,1 (4,7±1,2)	4,0 (4,2±0,9)	4,2 (4,6±1,3)
Spannweite	3,3-7,6	3,3-5,2	3,4-7,6

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Chi-Quadrat-Test und Wilcoxon-Tests für unverbundene Stichproben

3.3.4 Begleittherapie

53 Patienten (42,1%) erhielten therapiebegleitend Cortison mit maximalen initialen Dosen bis 100 mg. Die Cortison-Begleittherapie wurde bei 63,6% der Patienten mit ablativem Therapiekonzept, aber nur bei 8,5% der Patienten mit funktionsorientiertem Therapiekonzept durchgeführt.

Beschwerden durch eine strahleninduzierte Thyreoiditis während der Behandlung wurden bei 4 Patienten (3,2%) mit Eis gelindert, 9 Patienten (7,1%) erhielten nichtsteroidale Antiphlogistika (siehe folgende Tabelle).

Tabelle 20: Cortisonbegleittherapie und Therapie bei posttherapeutischen Beschwerden

	Gesamt (n=126)	Therapiekonzept	
		funktionsorientiert (n=47)	ablativ (n= 79)
Cortisontherapie (p<0,00001*)			
Anzahl (%)	53 (42,1%)	4 (8,5%)	49 (63,6%)
Cortisondosis (%) (p=0,085)			
Median (MW±SD)	50 (47,3±13,0)	30 (30,0±28,3)	50 (48,0±12,1)
Spannweite	5-100	10-50	5-100
Eiskrawatte (p=0,603)			
Anzahl (%)	4 (3,2%)	2 (4,3%)	2 (2,6%)
Nichtsteroidale Antiphlogistika (p=0,323)			
Anzahl (%)	9 (7,1%)	2 (4,3%)	7 (9,0%)

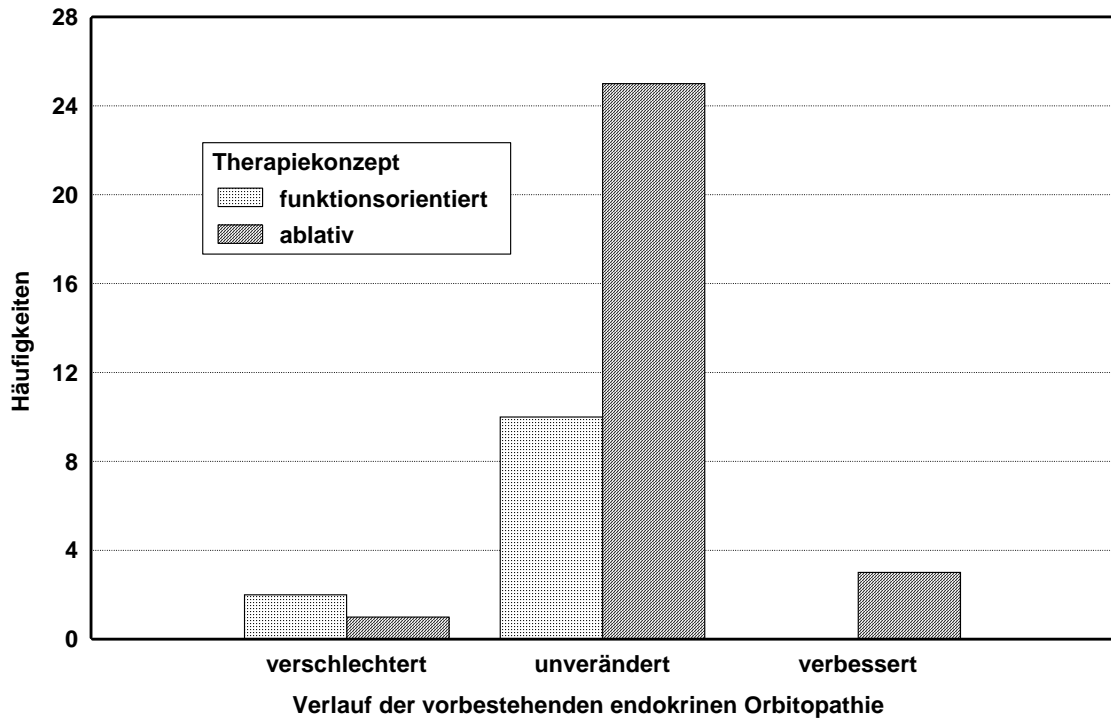
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Chi-Quadrat-Test und Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben,
* = statistisch signifikant

3.3.5 Endokrine Orbitopathie

Eine EO bestand vor Radioiodtherapie bei 43 Patienten, bei 39 dieser Patienten lagen Angaben zum Verlauf 6 Monate nach Radioiodtherapie vor. Die EO war klinisch bei 33 Patienten (84,6%) unverändert und bei jeweils 3 Patienten (7,7%) verbessert bzw. verschlechtert.

Nach einer funktionsorientierten Therapie trat bei 2 von 10 Patienten (20,0%) mit EO eine Verschlechterung auf, eine Verbesserung wurde in dieser Gruppe nicht beobachtet. Nach ablativer Therapie trat dagegen nur bei einem von 29 Patienten (3,5%) mit EO eine Verschlechterung auf, 3 Patienten (10,3%) zeigten dagegen eine Verbesserung, bei 25 Patienten (86,2%) war die Symptomatik gleich geblieben. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, p=0,156, siehe folgende Abbildung).

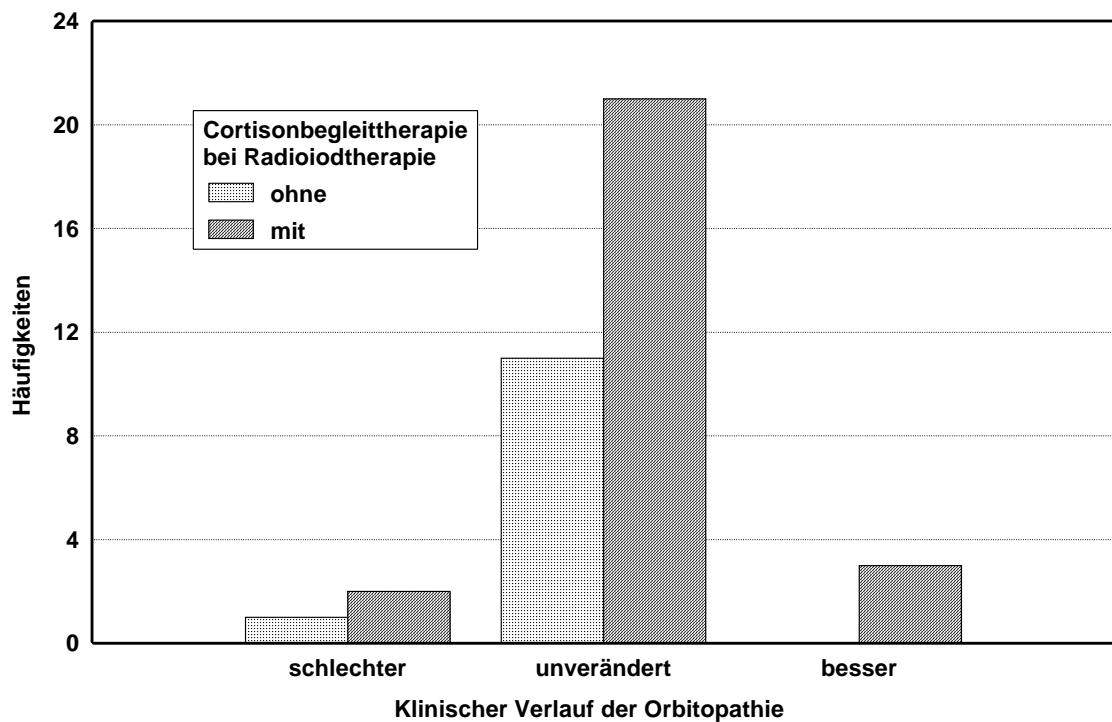
Abbildung 3.6: Klinischer Verlauf der vorbestehenden endokrinen Orbitopathie



Die Unterschiede waren bei Patienten mit funktionsorientiertem (n=10) und ablativem (n=29) Therapiekonzept nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p > 0,05$)

Der klinische Verlauf der EO war bei den Patienten mit und ohne Begleitmedikation mit Cortison während der Radioiodtherapie nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,471$, siehe folgende Abbildung)

Abbildung 3.7: Klinischer Verlauf der vorbestehenden endokrinen Orbitopathie



Bei 3 der 83 Patienten (3,6%) ohne EO war 6 Monate nach Radioiodtherapie eine EO neu aufgetreten. Nach einer funktionsorientierten Therapie trat die endokrine Orbitopathie in den ersten 6 Monaten bei 2 von 36 Patienten (5,6%) neu auf, nach ablativer Therapie bei einem von 47 Patienten (2,1%). Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p=0,407$).

3.3.6 Verlaufsresultate nach der Zieldosis

Analysiert man die Verlaufsdaten und die Therapieergebnisse in Abhängigkeit von der Zieldosis, so zeigt sich erwartungsgemäß, dass der Anteil der hypothyreoten Patienten mit steigender Zieldosis zunimmt, der Anteil der hyperthyreoten Patienten dagegen deutlich abnimmt. Entsprechend unterscheiden sich die posttherapeutische TSH-Werte (siehe folgende Tabelle). Daneben zeigt sich mit steigender Zieldosis ein deutlicher Rückgang des Schilddrüsenvolumens, sowohl des absoluten gemessenen posttherapeutischen Volumens als auch der Volumenreduktion in % des Ausgangsvolumens.

Tabelle 21: Verlaufsresultate nach der Zieldosis

	Zieldosis			
	funktions-orientiert	ablativ		
	150 Gy	200 Gy	250 Gy	300 Gy
Anzahl Patienten	47	19	29	30
TSH posttherapeutisch (mU/l)	6,0±17,7 (0,03-101) ^d	3,5±4,1 (0,03-13) ^d	19,4±35,6 (0,03-133) ^d	12,0±26,8 (0,03-104) ^d
Schilddrüsenvolumen (ml)	16,2±13,7 (3-77) ^e	10,7±7,5 (2-27) ^e	9,0±6,7 (1,5-28) ^e	8,8±7,5 (1,3-33) ^e
Relative Volumenreduktion (%) ^a	47±27 (+28 – 92) ^f	63±13 (26-82) ^f	63±27 (+29-92) ^f	64±18 (19-91) ^f
Hypothyreose ^b	22 (46,8%) ^g	13 (68,4%) ^g	19 (65,5%) ^g	25 (83,3%) ^g
Euthyreose	3 (6,4%)	1 (5,3%)	1 (3,4%)	1 (3,3%)
Hyperthyreose ^c	22 (46,8%) ^h	5 (26,3%) ^h	9 (31,0%) ^h	4 (13,3%) ^h
Erreichte Organdosis (Gy)	182±63 (80-380)	227±43 (150-330)	285±83 (56-433)	344±138 (158-685)

a=Werte mit + entsprechen einer Volumenzunahmen;

b=einschließlich euthyreoter Patienten unter Hormonsubstitution;

c=einschließlich euthyreoter Patienten unter Thyreostatika;

d= 150Gy vs. 300Gy p=0,0048, sonstige Vergleiche ns;

e=150Gy vs. 250Gy p=0,0018, 150Gy vs. 300Gy p=0,0087, sonstige Vergleiche ns;

f=150Gy vs. 200Gy p=0,031, 150Gy vs. 250Gy p=0,0072, 150Gy vs. 300Gy p=0,049, sonstige Vergleiche ns;

g=150Gy vs. 300Gy p=0,0014, sonstige Vergleiche ns;

h= 150Gy vs. 200Gy p=0,047, 150Gy vs. 300Gy p=0,00043, sonstige Vergleiche ns

3.4 Einflüsse auf den Therapieerfolg

3.4.1 Funktionsorientiertes Therapiekonzept

3.4.1.1 Univariate Analyse

Nur bei 3 von 47 Patienten wurde das Therapieziel einer Euthyreose ohne Schilddrüsenmedikation 6 Monaten nach der Behandlung erreicht. Keiner der getesteten Parame-

ter zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Erreichen des Therapieziels, eine multivariate Analyse war daher nicht möglich. Nur Geschlecht, endokrine Orbitopathie, TPO-AK, Dosis der Thyreostatika bei Radioiodtherapie und Wiederholung der Radioiodtherapie wiesen als Korrelationskoeffizient $R > 0,1$ auf (siehe Tabelle 22). Die univariate Analyse wurde unter Einschluss aller Patienten wiederholt ($n=126$, 6 Patienten mit Euthyreose ohne Medikation). Die Ergebnisse in der Gesamtgruppe waren vergleichbar. Es bestanden ebenfalls keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit dem Erreichen einer Euthyreose 6 Monate nach Radioiodtherapie, auch hier war eine multivariate Analyse nicht möglich. In der univariaten Analyse zeigten Alter, TRAK und Dosis der Thyreostase bei Radioiodtherapie Korrelationskoeffizienten von $R > 0,1$.

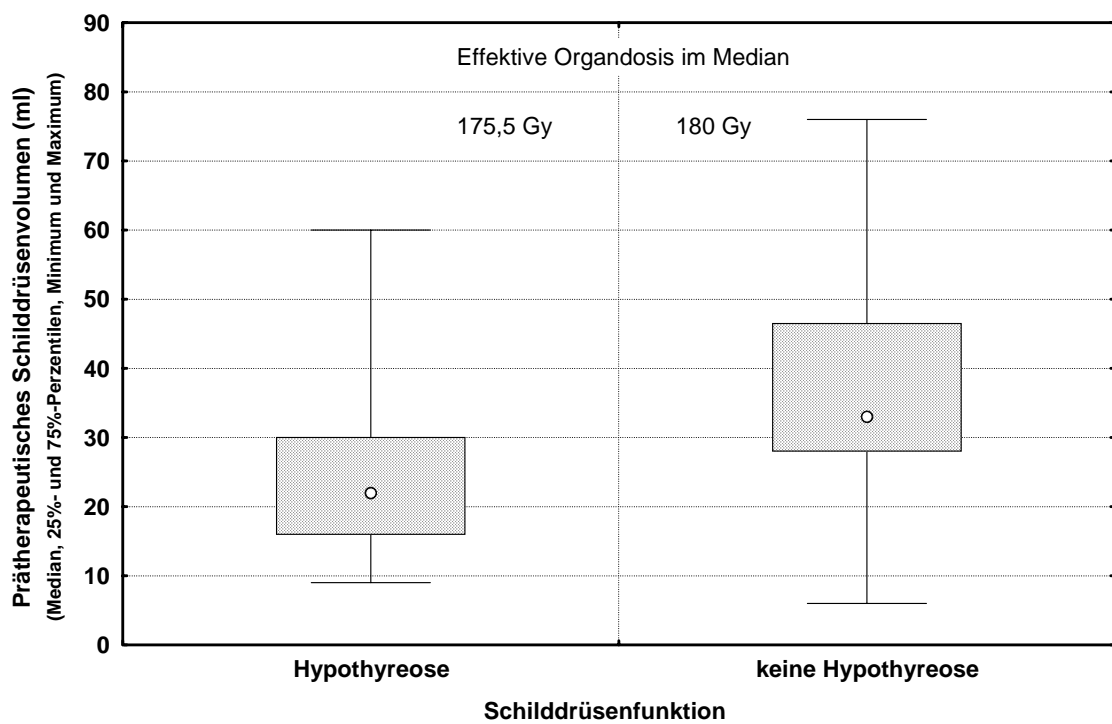
Tabelle 22: Univariate Analyse der Einflüsse auf das Erreichen des Therapieziels

	Anzahl	Korrelationskoeffizient R	Signifikanzniveau p
Alter (Jahre)	47	0,096	0,519
Geschlecht ^a	47	0,127	0,395
Endokrine Orbitopathie ^b	47	-0,144	0,333
Schilddrüsenvolumen (ml)	47	-0,080	0,592
TRAK (U/l)	44	-0,095	0,542
TPO-AK (IU/ml)	43	0,249	0,107
Thyreostatika ^b	47	-0,033	0,825
Dosis der Thyreostatika (mg Carbimazol/d)	34	-0,193	0,274
Relativer 24h-Radioiod-Uptake (%/ml Schilddrüsenvolumen)	47	0,006	0,966
Stoffwechsellage ^c	47	0,004 ^{1c} 0,076 ^{2c}	0,411 ^{1c} 0,906 ^{2c}
Erreichte Organdosis (Gy)	47	0,055	0,716

a: 1=männlich, 2=weiblich, b: 0=nein, 1=ja, c: Stoffwechsellage (nach 1c-Euthyreose; 2c-Hyperthyreose verschlüsselt); Therapieziel: Euthyreose 6 Monate nach Radioiodtherapie bei Patienten mit funktionsorientiertem Therapiekonzept

Beim Erreichen einer effektiven Organdosis von 175,5 Gy (Median-Wert) im Rahmen des funktionsoptimierten Konzeptes (mit Zieldosis 150 Gy) zeigen die Patienten mit einem Volumen bis 20 ml bereits eine Hypothyreose.

Abbildung 3.8: Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Schilddrüsenvolumen und dem Erreichen einer Hypothyreose bei funktionsorientiertem Konzept



3.4.2 Ablatives Therapiekonzept

3.4.2.1 *Univariate Analyse*

Das Therapieziel des ablativen Therapiekonzepts war die substitutionspflichtige Hypothyreose oder eine Euthyreose ohne Medikation, dieses Ziel wurde bei 61 der 79 Patienten (77,2%) erreicht. Den deutlichsten Zusammenhang mit dem Erreichen des Therapieziels zeigte das Schilddrüsenvolumen. Je größer das Schilddrüsenvolumen, desto seltener wurde das Therapieziel erreicht. Frauen erreichten das Therapieziel häufiger als Männer. Je höher die verabreichte Aktivität pro ml Schilddrüsen gewebe, desto eher wurde das Therapieziel erreicht. Bei Wiederholungstherapien wurde das Therapieziel häufiger erreicht als bei Ersttherapien. Auffällig war, dass der inverse Zusammenhang zwischen dem Schilddrüsenvolumen und dem Erreichen des Therapieziels enger war als der direkte Zusammenhang zwischen der verabreichten Aktivität/ml Schilddrüsenvolumen und dem Erreichen des Therapieziels. Die erreichte Organdosis wies dagegen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Erreichen des Therapieziels auf (siehe Tabelle 23).

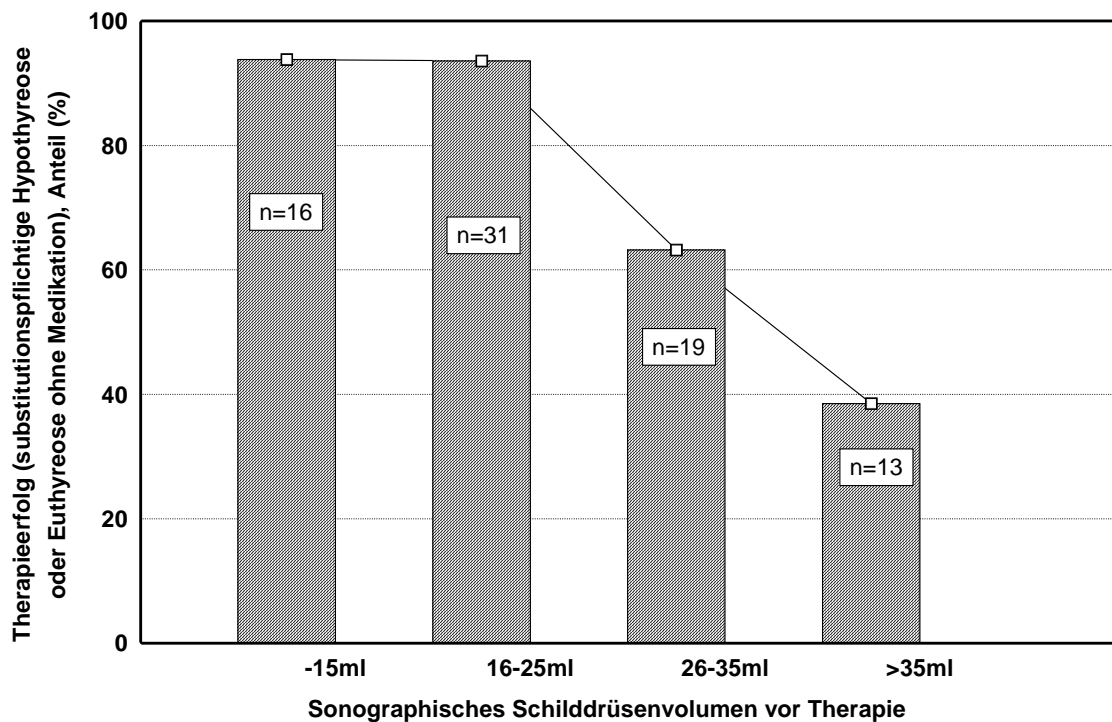
Tabelle 23: Univariate Analyse der Einflüsse auf das Erreichen des Therapieziels

	Anzahl	Korrelationskoeffizient R	Signifikanzniveau p
Alter (Jahre)	79	0,070	0,543
Geschlecht ^a	79	0,338	0,0023*
Endokrine Orbitopathie ^b	79	0,079	0,487
Schilddrüsenvolumen (ml)	79	-0,466	0,000015*
TRAK (U/l)	77	0,024	0,835
TPO-AK (IU/ml)	74	0,164	0,163
Thyreostatika ^b	79	0,020	0,863
Dosis der Thyreostatika (mgCarbimazol/d)	53	-0,193	0,167
Relativer 24h-Radioiod-Uptake (%/ml Schilddrüsenvolumen)	79	0,300	0,0071*
Stoffwechsellage ^c	79	0,081 ^{1c} 0,065 ^{2c}	0,291 ^{1c} 0,124 ^{2c}
Erreichte Organdosis (Gy)	79	0,097	0,397

a: 1=männlich, 2=weiblich, b: 0=nein, 1=ja, c: Stoffwechsellage (nach 1c-Euthyreose; 2c-Hyperthyreose verschlüsselt), Spearman'sche Korrelationskoeffizienten, *=statistisch signifikant; Therapieziel: Hypothyreose 6 Monate nach Radioiodtherapie bei Patienten mit ablativem Therapiekonzept

Für die multiple Analyse ist auch zur sicheren Interpretation der Odds Ratio eine Teilung stetiger Variabler in dichotome Kategorien wünschenswert. Das sonographisch bestimmte prätherapeutische Schilddrüsenvolumen wurde zunächst anhand von Median und Quartilen in Kategorien eingeteilt (siehe folgende Abbildung). Auch im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Erreichen des Therapieziels ($p=0,00076$). Als Trennpunkt für die multivariate Analyse wurde ein Schilddrüsenvolumen von bis/über 25ml gewählt.

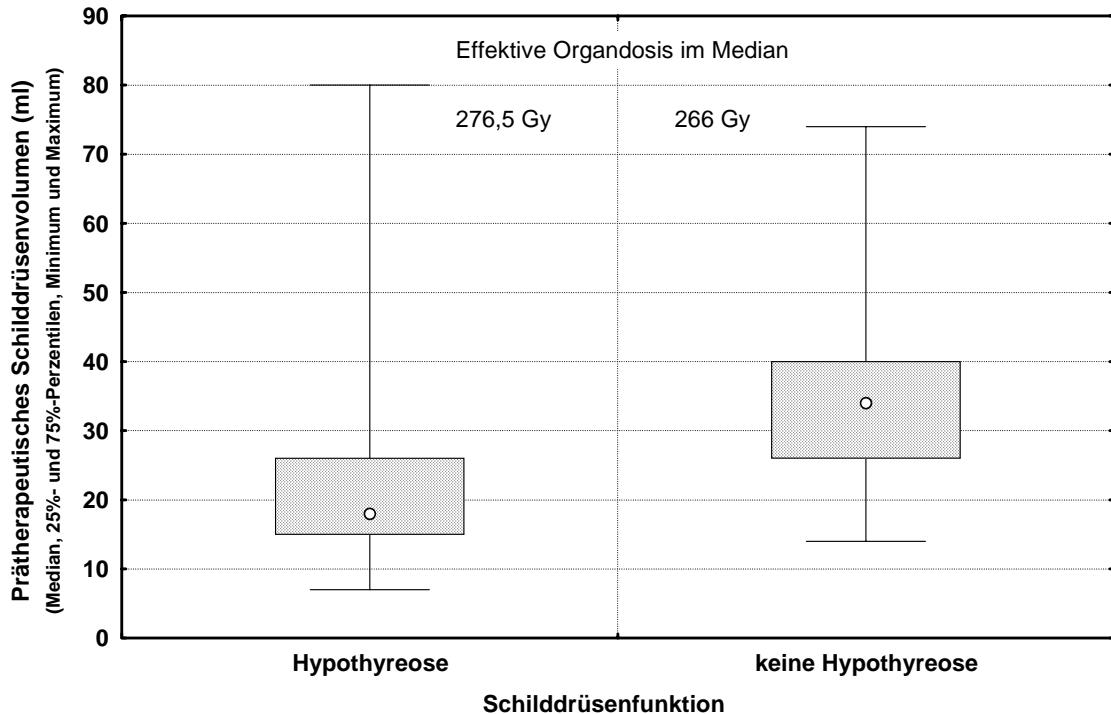
Abbildung 3.9: Erreichen des Therapieziels des ablativen Therapiekonzepts bei Patienten mit unterschiedlichem sonographisch bestimmtem Schilddrüsenvolumen vor Therapie (% von n).



Die Unterschiede waren statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,001$)

Patienten, die mittels ablativen Konzept therapiert wurden erreichen eine Hypothyreose mit einer effektiven Organdosis von 266 Gy und einem prätherapeutischen Volumen bei 35-40 ml (siehe folgende Abbildung).

Abbildung 3.10: Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Schilddrüsenvolumen und dem Erreichen einer Hypothyreose bei ablativem Therapiekonzept



3.4.2.2 Multivariate Analyse

Der Erfolg der Therapie wird jedoch nicht durch einen einzelnen Faktor allein bestimmt, sondern ist Resultat eines multifaktoriellen Einflusses. Neben den angeführten univariaten Analysen, die jeden Faktor für sich allein und ohne Einfluss möglicher Wechselwirkungen zwischen der Gruppe der Therapieversager und Therapieerfolge vergleichen, wurde deshalb im folgenden Abschnitt eine explorative multiple Einflussanalyse verschiedener Faktoren auf den Therapieerfolg durchgeführt. Bei dieser Art von Analyse wird versucht, eine Art mathematische Formel zu erstellen, mit der das Therapieergebnis berechnet und damit vorausgesagt werden kann. Eingeschlossen werden dabei die Parameter, die im univariaten statistischen Test einen signifikanten Unterschied zeigten. Die logistische Regression eliminiert Faktoren sequentiell, bis eine möglichst hinreichendes Modell zur Beschreibung des Therapieerfolges entsteht, d.h. es

wird eine Formel aufgestellt, mit der der Therapieerfolg vorausgesagt werden kann. Jedem in der Analyse verbleibenden Faktor wird dabei eine Gewichtung in Form des relativen approximierten Risikos (Odds Ratio) zugewiesen.

In die multivariate Analyse wurden nur das Schilddrüsenvolumen und das Geschlecht aufgenommen. Der relative Radioiod-Uptake (%/ml Schilddrüsenvolumen) ist auf das Schilddrüsenvolumen bezogen, so dass hier bei Einbeziehung beider Variablen eine Interrelation zu erwarten war. Unter Berücksichtigung der Schilddrüsengröße war der Einfluss des Geschlechts auf das Erreichen des Therapieziels nicht mehr statistisch signifikant nachweisbar (siehe Tabelle 24).

In der multivariaten Analyse erwies sich das prätherapeutische Schilddrüsenvolumen als einziger signifikanter prognostischer Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, das Therapieziel zu erreichen. Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen von über 25 ml hatten gegenüber Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen von maximal 25 ml eine Odds Ratio von 0,10 (Konfidenzintervall 0,02-0,40). Die Wahrscheinlichkeit, nach Radioiodtherapie eine Hypothyreose zu erreichen, war bei Patienten mit großen Schilddrüsen 10-fach niedriger als bei Patienten mit kleineren Schilddrüsen.

Tabelle 24: Multivariate Analyse der Einflüsse auf das Erreichen des Therapieziels

	Schilddrüsenvolumen (über 25ml bezogen auf bis 25ml)	Geschlecht (Frauen bezogen auf Männer)
Signifikanzniveau p	0,0015*	0,106
Adjusted Odds Ratio	0,10	3,7
95% Konfidenzintervall	0,02-0,40	0,8-18,2

Schrittweise logistische Regression, *=statistisch signifikant, Therapieziel: substituionspflichtige Hypothyreose oder Euthyreose ohne Medikation,(n=61) 6 Monate nach Radioiodtherapie bei Patienten mit ablativem Therapiekonzept

4 Diskussion

Die Radioiodtherapie des M. Basedow hat sich neben der operativen Sanierung weltweit als definitive Behandlung dieser Erkrankung etabliert. Im Gegensatz zu der thyreostatischen Therapie mit einer Rezidivrate von ca. 50-60% innerhalb des ersten Jahres nach Absetzen der Thyreostase (92, 93) zeigt sich die Radioiodtherapie des M. Basedow mit höheren Zieldosen als eine definitive und kosteneffektive Therapieform (94, 95). Wie im vorangegangenen Ergebnisteil dargestellt wurde, hat die Radioiodtherapie des M. Basedow in Abhängigkeit von dem angewandten Therapiealgorithmus eine sehr unterschiedliche Erfolgsquote. Zu einer weiteren Optimierung und Standardisierung der Radioiodtherapie wäre es daher wichtig zu klären, welche Therapiekonzepte am besten geeignet sind und welche Faktoren den Therapieerfolg beeinflussen. Viele bereits publizierte Arbeiten beschrieben einige Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg bei der Radioiodbehandlung des M. Basedow (7, 75, 96, 97). Andere potenzielle Einflussparameter wurden immer wieder auf ihre Wirkung bezüglich der Radioiodtherapie untersucht, jedoch lässt sich weder mit einem einzigen Faktor noch mit einer Kombination mehrerer möglicher Einflussfaktoren jeder einzelne Therapieversager eindeutig erklären (61, 98). Die Ursache für ein Versagen der Therapie trotz erreichter Zieldosis ist offensichtlich ein multifaktorielles Geschehen. Ziel dieser Studie war es, ein optimales Therapiekonzept zur Behandlung des M. Basedow und dabei mögliche Einflüsse auf das Therapieergebnis detailliert abzugrenzen. Die vorliegende Arbeit versucht darüberhinaus, eine prognostische Bedeutung einzelner Einflussfaktoren zu ermitteln. Die Tatsache, dass der prognostische Wert vieler Faktoren bisher entweder unbekannt ist oder widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht wurden, ist vermutlich unter anderem durch die noch nicht vollständig geklärten Zusammenhänge dieser Faktoren zu begründen.

4.1 Unterschiedliche Konzepte und Zieldosen, effektive Organdosis

Die von Marinelli et al. (82) eingeführte Berechnungsformel stellt auch heute nach einigen unwesentlichen Modifikationen z.B. von Bockisch, Körber und Meier (79, 99,

100) die Grundlage für die Berechnung der Therapieaktivität für die Radioiodtherapie dar. In die Berechnungsformel gehen der maximale Radioiod-Uptake aus dem Radioiodtest, die HWZ, die gewünschte Herddosis und das Volumen (bzw. Masse) der Schilddrüse ein. Es ist also nahe liegend, dass die Abweichungen dieser Parameter zwischen Therapie und Radioiodtest zu den Abweichungen der erreichten Dosis führen. Aus mehreren Studien lässt sich nachvollziehen, dass bei der Radioiodbehandlung des M. Basedow die erreichte Herddosis wohl den entscheidenden Einflussfaktor auf das Gelingen der Therapie darstellt (74). Man spricht dabei von dem so genannten Dosiswirkungsprinzip. Vor einigen Jahren wurde noch eine Zieldosis von 150 Gy zur Behandlung des M. Basedow verwendet. Eine Therapie mit der Zieldosis ab 200 Gy wurde nur für Patienten mit rezidivierender Hyperthyreose und/oder Thyreostatikaunverträglichkeit empfohlen (85). Die Zieldosis wurde jedoch, wie die Arbeit von Schümichen zeigt, dann in den folgenden Jahren für alle Basedow-Patienten weiter gesteigert, um die Anzahl der Therapieversager, d.h. der Patienten, die eine weitere Therapie benötigen, zu vermindern (101).

Ein bisheriger Vergleich unterschiedlicher Radioiodtherapiekonzepte bei M. Basedow und Schilddrüsenautonomen wurde bereits in mehreren Studien durchgeführt. Diese sehr schwer zu vergleichenden Daten, die aus unterschiedlichen Ländern mit differenter Iodversorgung und unterschiedlicheren Radioiodtherapie-Zentren stammen, wurden kontrovers diskutiert (10, 14, 77, 79, 80, 85, 94, 96, 102-110). Aus allen diesen Studien lässt sich allgemein ableiten, dass unabhängig vom Konzept der Therapie eine einmalige Radioiodbehandlung anzustreben ist. Fraktionierte Therapien sind - von Ausnahmen abgesehen - abzulehnen, da sie eine erhöhte Strahlenexposition für den Patienten bedeuten und einen unnötigen logistischen und finanziellen Aufwand nach sich ziehen. Die Radioiodtherapie der fokalen aber auch der disseminierten Autonomie erfolgt mit dem Ziel, die Autonomie funktionell auszuschalten. Die posttherapeutische Funktionslage soll euthyreot sein. Die Hypothyreose als Folge der Therapie ist unerwünscht, stellt sich aber bei der fokalen Autonomie in etwa 10% und disseminierten Autonomie etwa 15% der Fälle innerhalb von einem Jahr nach der Radioiodtherapie dauerhaft ein (110).

Bei uni(bi)fokaler Autonomie wird aktuell ein Dosiskonzept mit 400 Gy und bei disseminierter Autonomie 150 Gy eingesetzt (111). Bei der Radioiodtherapie des M. Basedow bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Volumen >40 ml, TRAK >30 U/l, Nachweis einer EO, Alter <40 Jahre) eine funktionsoptimierte Radioiodtherapie nicht immer möglich, da sie mit einer hohen Therapieversagensrate und Hypothyreose vergesellschaftet ist (112, 113). Für eine Organdosis von 150 Gy bei Patienten mit Strumen über 50 ml oder Patienten, die älter als 50 Jahre waren, zeigte sich ein in der Arbeit vom Gimlette ein unzureichender Therapieerfolg dieses Therapieeinsatzes (nur in 27-60% der Fälle) (114). Daher wird es zunehmend empfohlen, eine Hypothyreose bereits nach einmaliger Radioiodtherapie anzustreben. Nur diese schützt den Patienten sicher vor einem Hyperthyreosereizidiv (61, 94).

Ziel der Radioiodbehandlung des M. Basedow ist - laut aktueller Definition der Leitlinie der DGN - eine sichere Beseitigung der Hyperthyreose (111). Unter dem Begriff „Beseitigung der Hyperthyreose“ versteht man eine Wiederherstellung der stabilen Funktion der Schilddrüse. Diskussionswürdig bleibt der Sachverhalt dieser Definition, ob auch eine gut substituierte Hypothyreose zu einer stabilen posttherapeutischen Stoffwechsellage i.S. einer definitiven Beseitigung der Immunhyperthyreose gehört. Nach Meinung von mehreren Autoren in den letzten zehn Jahren (94, 101) sollte, da prinzipiell keine kausalen Behandlungsprinzipien des M. Basedow bekannt sind, diese Frage mit „ja“ beantwortet werden. Wird nach diesem Konzept therapiert, so muss bei einem nicht unbeträchtlichen Teil der Patienten eine posttherapeutische Hypothyreose nicht nur akzeptiert, sondern auch als Ziel der Behandlung gesehen werden, insbesondere bei Patienten mit EO (13, 67, 90, 115, 116). Die Steigerung der Organdosen mit dem Ziel der Reduktion der Misserfolgsrate in Deutschland geht in den letzten Jahren eindeutig in Richtung ablative Radioiodtherapie mit einer Zieldosis zwischen 250-300 Gy. Die Erfolgsquote bei 90% allen Patienten aus der Arbeit vom Schümichen (101) bestätigt höhere Erfolgsquote des ablativen Konzeptes. Ähnliche Resultate (83% der Erfolge bei ablativen Konzept mit Zieldosis 300 Gy (siehe Tabelle 13 und 14; S.45, 46) zeigt auch unsere Arbeit. Es wurde bis vor wenigen Jahren in Deutschland (bis ca. 1997-98) noch eine maximale Herddosis von 150 Gy zur Behandlung des M. Basedow mit einem Ziel der Wiederherstellung einer Euthyreose verabreicht. Eine Behandlung

mit ablativer Zieldosis wurde zu diesem Zeitpunkt nur für Patienten wie bereits erwähnt mit rezidivierender Hyperthyreose und Thyreostatikaunverträglichkeit (85) empfohlen. Wie die Publikation von Schümichen, Heidenreich, Moser, Schicha und Reiners zeigten (5, 61, 62, 94, 101, 113), erfolgte in den folgenden Jahren eine kontinuierliche Steigerung der Herddosis bei Basedow-Patienten, um die Therapieversagerrate zu vermindern. Derzeit haben sich in den meisten Therapiezentren höhere Herddosen zur Behandlung des M. Basedow durchgesetzt. Nach den aktuellen Empfehlungen der DGN wird die Zieldosis auf 250 Gy angehoben (60). Dieses Konzept geht mit der sicheren Entstehung einer Hypothyreose einher, dass beim M. Basedow mittlerweile akzeptiert wird. In den früheren Arbeiten aus der Zeit, in der das funktionsoptimierte Konzept befolgt wurde, galt eine posttherapeutische hypothyreote Stoffwechsellage als ein Misserfolg der Radioiodbehandlung des M. Basedow. In einer früheren Arbeit von Holm et al. wurde die Häufigkeit einer unerwünschten posttherapeutischen Hypothyreose im ersten Jahr nach der Radioiodbehandlung bei niedrigeren, funktionsoptimierten Organdosen (bis 100 -150 Gy) mit 6-10% und einer Späthypothyreoserate im weiteren Verlauf von ca. 3% pro Jahr angegeben (117).

Die Literaturdaten bezüglich der Erfolgsraten der funktionsorientierten Radioiodtherapie (Zieldosen bis 200 Gy) beim M. Basedow sind sehr inhomogen. Es liegen teilweise sehr gemischte Patientengruppen mit unterschiedlichen prätherapeutischen Ausgangsbefunden vor, auch geographische Unterschiede in der natürlichen Iodversorgung der untersuchten Kollektive spielen in Hinblick auf das Therapieergebnis eine entscheidende Rolle (105). Über die höchste Erfolgsrate der Radioiodtherapie mit einer Zieldosis 200 Gy (ca. 80%) berichteten Reiners und andere Autoren (61, 62, 80). Die aus der Universitätsklinik Freiburg publizierten Ergebnisse zeigten dagegen eine Erfolgsrate von nur 45% bei Zieldosen von 150 Gy, von 36% bei 100-120 Gy und lediglich 28% bei 60-80 Gy. (110, 118). Unsere Daten stimmen mit diesen Ergebnissen überein: die Hypo- und Hyperthyreoseraten nach 6 Monaten betragen bei Patienten, die funktionsoptimiert behandelt wurden, 48% und nur 6% zeigten eine erwünschte native Euthyreose. Bockisch et al. argumentierte, dass ein funktionsoptimiertes Konzept nicht Erfolg versprechend sei, da mit einer akzeptablen Therapieerfolgsrate auch eine permanent hohe Hypothyreoserate vergesellschaftet ist (79). Bei einer Organdosis bis 200 Gy bei Patienten

mit Strumen über 50 ml oder Patienten, die älter als 50 Jahre waren, zeigte dieses Therapiekonzept einen unzureichenden Erfolg (27%-60%) (12). In der Studie von Haase et al. betrug 6 Monaten nach der Therapie der Anteil an den euthyreoten Patienten lediglich 21% bei einer mittleren erreichten Organdosis von 190 Gy während 35% Patienten aus dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt bereits hypothyreot waren (108).

Vergleichbar niedrige Erfolgsraten beobachtete Reinhardt et al. bei der funktionsoptimierten Radioiodbehandlung in einem Patientenkollektiv von 84 Basedow-Patienten, die mit einer Zieldosis von 150 Gy therapiert wurden (45% Patienten mit Euthyreose, 27% mit Hypothyreose und 28% mit Hyperthyreose 16 Monaten nach der Therapie) (105). Akzeptable Erfolgsquoten bei dem funktionsorientierten Konzept in den Regionen mit nicht suffizienter Iodversorgung wurden in der Literatur nicht beschrieben, da sich über die individuelle Anpassung der Dosis nur die Wahrscheinlichkeit für das eine oder andere Risiko ändert.

Studien zur Kosteneffektivität favorisieren eine ablative Therapie des M. Basedow, weil das Patientenmanagement bei zeitnah hypothyreot werdenden Patienten einfacher ist, eine lebenslange Substitutionstherapie im Vergleich zu einer langfristigen Thyreostase/ wiederholten Radioiodbehandlungen kostengünstig ist und zu einer höheren Patientenzufriedenheit führt (119, 120). Dagegen Patienten, die während des posttherapeutischen Follow-ups grenzwertig euthyreot werden, stufen subjektiv das eigene Befinden als schlechter im Vergleich zu normaler Bevölkerung ein (aufgrund intensiverer Nachuntersuchungen wegen erhöhtem Rezidivrisiko) (67). Die permanente Hypothyreose als Konsequenz aus einer ablativen Therapie - lässt sich mit labortechnischen Mitteln einfach diagnostizieren und führt zu einer kostengünstigeren lebenslangen Substitutionstherapie mit ebenfalls zu einer höheren subjektiven Patientenzufriedenheit (116).

Da verschiedene Langzeitstudien bisher keinen Hinweis auf ein karzinogenes oder genetisches Risiko ergaben (61, 121) und andere Autoren lediglich über ein vernachlässigbar geringes theoretisches Risiko bezüglich einer Entwicklung eines Schilddrüsen- bzw. Blasenkarzinoms durch Strahlenwirkung diskutiert haben (122-124), wird diese Therapieform zunehmend auch bei jüngeren Patienten mit erhöhter Rezidivbereitschaft

eingesetzt. Um dieses theoretisches Risiko einer Karzinogenese zumindest von Seiten der Schilddrüse vollständig zu eliminieren, erscheint eine ablativ Behandlung bei M. Basedow günstiger als die funktionsorientierte Therapie, da dabei fast kein vitales Schilddrüsengewebe verbleibt (125).

Die Patienten aus unseren Arbeit wurden initial mit einer Zieldosis von 150 Gy behandelt, dann jedoch auf 200 Gy, 250 Gy, 275 Gy und einschließlich sogar 300 Gy umgestellt (siehe Kapitel 2.1). Dadurch stehen zur Auswertung Therapieprotokolle in zwei konsekutiven Kollektiven mit einer Zieldosis von 150 Gy (entspricht einem funktionsorientierten Konzept) und ≥ 200 Gy (ablatives Konzept) zur Verfügung, an denen sich ein Unterschied in einer Effektivität der Behandlung aufzeigen lässt. Bei Analyse des Therapieerfolgs in unserem Patientengut in Abhängigkeit von der Herddosis beobachtet man eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. So lässt es sich verfolgen, dass eine Erhöhung der Zieldosis von 150 Gy auf 200 Gy, 250 Gy, 275 Gy und einschließlich 300 Gy (bei unverändertem Schema der prätherapeutischen Dosisplanung) den entscheidenden, statistisch signifikanten Einfluss auf das Gelingen der Therapie darstellt (entsprechend 6%, 50%, 71%, 75% und 80% der Erfolgsrate). Ähnliche Korrelationen zwischen einer Erhöhung der Zieldosis und dem Therapieerfolg zeigten auch andere Publikationen (5, 10, 77, 109). In der abschließend durchgeführten univariaten und multivariaten statistischen Einfluss-Analyse ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der erreichten Organdosis und Therapieergebnis bei ablativem Konzept. In der Gruppe die nach dem funktionsoptimierten Konzept behandelten Patienten war eine zuverlässige statistische Analyse aufgrund der geringeren Zahl der Erfolge nicht möglich.

4.2 Erklärung der Misserfolge der Radioiodtherapie

Die beiden untersuchten Therapiegruppen in der aktuellen Arbeit waren durchaus vergleichbar: in beiden Gruppen wurden Patienten konsekutiv rekrutiert und nach gleichem Schema zur Radioiodtherapie vorbereitet. Es wurde keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Alters, der Körpergröße und des Körpergewichts gefunden. Das Ausgangsvolumen der Schilddrüse war in der Gruppe mit funk-

tionsoptimiertem Konzept etwas größer (siehe Abbildung 2.2; S.25). Bis auf einen diskreten Unterschied der TSH und FT3-Werte ($p=0,002$ bzw. $p=0,0028$), waren übrige Laborparameter, Schilddrüsenmedikation, Nachweis einer EO statistisch vergleichbar (siehe Kapitel 2.1.1). Allerdings lag in der funktionsoptimierten Gruppe der FT3-Wert in peripher euthyreoten Bereich und der TSH war lediglich diskret erniedrigt (s. Tabelle 5; S.27). Es wurden im Vergleich zu anderen Studien zusätzlich einige anamnestiche Daten retrospektiv ermittelt, um genauer der Zeitpunkt der Radioiodtherapie zu verifizieren. Ähnliche Angaben bezüglich des Zeitpunkts der Radioiodtherapie wurden bis jetzt nur in einer Arbeit von Catargi berücksichtigt (109). Nur bei 21% aller Patienten in unserer Studie erfolgte die Therapie während Erstmanifestation des M. Basedow, bei 15% nach dem 1. Rezidiv und bei 80% (in beiden Gruppen gleich) nach dem 2. Rezidiv. Ein kleiner Anteil der Patienten erhielt bereits eine Radioiodtherapie oder Schilddrüsenoperation in anderen Einrichtungen (18% und 7% entsprechend). So kann man die Ergebnisse unserer Studie am ehesten nur mit anderen deutschen Zentren bzw. Publikationen vergleichen, da nur in Deutschland die Radioiodtherapie standardisiert nach einjähriger thyreostatischer Vorbehandlung und im Falle eines Rezidivs eingesetzt wird. Dadurch wird ein Patientenkollektiv therapiert, das eine möglicherweise schon initial erhöhte Rezidivneigung und einen ungünstigeren Krankheitsverlauf aufweist. Der Misserfolg der Radioiodtherapie im Falle des funktionsoptimierten Konzeptes könnte durch eine erhöhte Strahlenresistenz des Schilddrüsengewebes bei langwierigem Krankheitsverlauf, niedrigeren Ziel -und, tatsächlichen Dosen sowie im Vergleich zur ablativen Gruppe ausgeprägter Krankheitsfloridität erklärt werden.

Eine weitere Ursache des Therapieversagens besteht in der Tatsache, dass die gewünschte Herddosis zwar tatsächlich erreicht wird, jedoch nicht für eine erfolgreiche Therapie ausreicht. Vielmehr spielen hier wahrscheinlich weitere, nicht vollständig geklärte Faktoren eine wesentliche Rolle, u.a. die oben genannte Strahlenresistenz der Schilddrüsenzellen. Als mögliche Erklärung dieses Phänomens nennen manche Autoren (79, 126) auch eine inhomogene Dosisverteilung des Radioiods in der Organmasse bedingt durch Gewebsinhomogenitäten und den heterogenen Gesamtaufbau der Basedow-Struma. Oeser et al. (127) hat darauf hingewiesen, dass herkömmliche Dosisberechnungen sich auf der Annahme einer homogenen Aktivitätsbelegung der Schilddrüse beru-

hen. Creutzig und Hundeshagen konnten zeigen, dass mikroskopische Dosisunterschiede bei Iodmangelstrumen bis zu einem Faktor von 100 auftreten können (128). Diese Variabilität der intrathyreoidalen Iodverteilung ist insbesondere bei Basedow-Strumen anzunehmen, da eine zeitweise schon länger bestehende antikörpervermittelte Proliferation von sowohl Thyreozyten als auch Bindegewebszellen zu einem ausgesprochen heterogenen Schilddrüsengesamtaufbau führt (29).

So könnte auch in der Übereinstimmung mit unterschiedlichen Publikationen auch in dieser Arbeit bei größeren Strumen ein kontinuierlicher Rückgang des relativen Radioiod-Uptakes festgestellt werden, als Folge der zunehmenden degenerativen und bindegewebigen Veränderungen in Iodmangelgebieten (siehe Tabelle 10; S.42). Es gibt weitere Hinweise auf erhebliche Unterschiede in der Reaktion von normalen und hyperplastischen Follikeln auf die Radioiodtherapie: während Radioiodtherapien bei nicht Basedow-Strumen gehäuft zu atrophischen Veränderungen führen, zeigen Basedow-Schilddrüsen nach Radioiodbehandlung adenomatöse und Hashimoto-ähnliche Läsionen sowie auch variable Kerntypen (129, 130). Dies bestätigt, dass der heterogene Aufbau aus unterschiedlich stimulierten Zellverbänden in einer Basedowstruma zu regional völlig differenzierten lokalen Organdosen führen kann. Es bestehen daher deutliche Unterschiede zwischen Ländern mit ausreichender und defizitärer Iodversorgung bezüglich der therapeutischen Aktivitäten und absorbierten Dosen bei der Radioiodtherapie des M. Basedow. In den Regionen mit ausreichender Iodversorgung (z.B. USA und Kanada) führen Standardaktivitäten von 370 MBq innerhalb eines Jahres bei 50 % Patienten zu einer Hypothyreose als Behandlungsziel (102). Berechnet man die Aktivitäten auf die Masse der therapierten Schilddrüse, so berichteten de Bruin et al.(7), dass 3,7 MBq/g Schilddrüsengewebe bei ca. 90% aller Patienten mit einer Schilddrüse kleiner als 20 ml eine stabile Hypothyreose in 6 Monaten erreichen kann. Um in diesen Regionen innerhalb 1-5 Jahren eine Hypothyreose bei 90% Patienten zu erlangen, sollte eine Zieldosis von 100 Gy kalkuliert werden (131). Bei Vergleich dieser Daten mit Ergebnissen der Radioiodbehandlung in unserer Studie lässt sich feststellen, dass beim funktionsorientierten Konzept im Median deutlich mehr Radioiod appliziert wurde (14,3 MBq/g), erwartungsgemäß wurde auch bei ablativen Vorgehen im Median mit

28,6 MBq/g therapiert, einem statistisch signifikanten ($p < 0,000001$) Aktivitätsunterschied entsprechend.

Verschiedene Studien berichten, dass mittelgroße und große Basedow-Strumen mit einer einzigen Radioiodtherapie meist nicht aus der hypothyreoten Stoffwechsellaage geführt werden können. Andere Autoren können dagegen zeigen, dass bei mittleren bis hohen Schilddrüsenvolumina eine geringere Wahrscheinlichkeit bestand, durch eine Einzeldosis Radioiod eine hypothyreote Stoffwechsellaage zu erreichen (7, 132). In Iodmangelgebieten sind Aktivitäten bis 3100 MBq und Herddosen von 200-300 Gy notwendig, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen (14, 77, 105). Ein Grund hierfür kann das größere mittlere Schilddrüsenvolumen in Iodmangelgebieten sein, das natürlich auch Basedow-Patienten betrifft. Die Dosis bei massiv größeren Schilddrüsen kann aus Strahlenschutzgründen nicht unbegrenzt gesteigert werden und die Patienten mit größeren Strumata systematisch untertherapiert werden. Eine weitere Ursache für die besseren Therapieergebnisse kann die eigentliche Iodexposition in diesen Gebieten (USA usw.) sein, denn es wurde berichtet, dass zusätzlich appliziertes kaltes Iod während des Radioiodtests bzw. der Radioiodtherapie die eff. HWZ des Radioiods in 56% der Patienten verlängerte (15).

Zusammenfassend, sind in unserem Patientenkollektiv folgende negative Faktoren, die zu einer Strahlenresistenz und möglichen Misserfolgen führen können, zu beobachten:

- größere Strumen mit kleinknotig-regressiven Veränderungen (die in einem Iodmangelgebiet gehäuft auftreten)
- mögliche zusätzliche disseminierte Teilautonomien als Mischformen mit M. Basedow, die dabei schwer verifizierbar sind
- rezidivierender Verlauf der Erkrankung (als Hinweis für einen aggressiven Krankheitsverlauf).

Bevor eine Aussage erfolgen kann, welche Faktoren den Erfolg beeinflussen, muss geklärt werden, ob eine angestrebte Herddosis tatsächlich erreicht wurde, oder ob das

Versagen der Therapie einfach durch eine zu niedrige erreichte Organdosis bedingt war. Es könnte tatsächlich nachgewiesen werden durch intratherapeutische Dosimetrie, dass bei 8 Patienten in unserer Studie (von insgesamt 18 Versagern) eine unzureichende Organdosis bei ablativem Konzept erreicht wurde. Es gab jedoch einen geringen Anteil von Patienten in der Gruppe mit ablativer Aktivität (n=10), bei denen trotz erreichter notwendiger Dosis (> 250 Gy) zum Zeitpunkt der Therapiebeurteilung eine Resthyperthyreose vorlag (siehe Tabelle 15; S.47). Das Schilddrüsenvolumen lag bei diesen Patienten zwischen 14 und 70 ml (Mittelwert: 29,5 ml). Prätherapeutisch waren 6 Patienten zum Zeitpunkt der Therapie euthyreot und andere 4 Patienten latent hyperthyreot. Bis auf einen Patienten benötigten alle Therapieversager eine thyreostatische Therapie, 3 Patienten hatten eine EO, 6 Patienten wiesen deutlich erhöhte TRAK-Werte auf. Alle Therapieversager beim ablativen Konzept wurden schon 2-mal thyreostatisch vorbehandelt mit nachfolgenden kurzfristig entstandenen Rezidiven.

Nur 3 (6%) Patienten von insgesamt 47 aus der Gruppe mit funktionsoptimiertem Konzept wurden 6 Monaten nach Therapie nativ euthyreot, 22 (47%) Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt bereits eine hypothyreote und ebenfalls 22 (47%) Patienten eine hyperthyreote Stoffwechsellaage. In diesen Fällen hätte die Dosis bereits in der Planung bei einigen Patienten individuell höher angesetzt werden müssen, um alle Patienten erfolgreich zu therapieren.

Der Misserfolg einer Radioiodtherapie kann auch durch andere Einflüsse erklärt werden. Das sonographisch bestimmte Schilddrüsenvolumen kann bei den Therapieversagern beispielsweise zu niedrig gemessen worden sein. Da das Schilddrüsenvolumen auch für die Rückrechnung auf die effektiv erreichte Dosis übernommen werden muss, könnte ein zu niedrig angesetztes Volumen zu einer zu niedrigen verabreichten Therapieaktivität und damit einer unzureichenden erreichten Organdosis führen. Um diese Fehlermöglichkeit zu minimieren, wurden alle sonographischen Befunde visuell mit den Szintigrammen verglichen, um eine Diskrepanz zu prüfen. Als ein möglicher Ansatz zur Kontrolle der sonographischen Volumenbestimmung, insbesondere bei größeren Strumen, wurde von einigen Autoren der Einsatz der CT beschrieben. Das Volumen der Schilddrüse wurde dabei per nativen CT ermittelt. In der Arbeit von de Klerk et al.

wurde die Volumenbestimmung mittels CT mit zwei verschiedenen Methoden der szintigraphischen Volumenbestimmung verglichen (133). Die interindividuelle Abweichung des mit CT bestimmten Volumens lag hier bei nur 5%.

Um einen Vergleich bezüglich der Ergebnisse in beiden Patientengruppen durchführen zu können, wurde zur Prüfung der erreichten Organdosis der prozentual erreichte Anteil im Vergleich zur geplanten Dosis ($\pm 10\%$) errechnet und Therapieerfolge mit den Therapiemisserfolgen verglichen. Die errechnete effektive Organdosis beruht dabei auf der Annahme, dass das sonographisch errechnete Schilddrüsenvolumen mit dem tatsächlichen Volumen des Organs übereinstimmt. Bei genauer Betrachtung der durchgeführten Analysen stellt sich heraus, dass es sich in der erreichten Herddosis statistisch signifikante Unterschiede zwischen Therapieversagern und jenen, die einen Therapieerfolg aufwiesen, fanden ($p= 0,016$) (siehe Tabelle 15; S.47, Tabelle 7 und Abbildung 3.2, S.38 und S.39).

Eine Unterschreitung der gewünschten Herddosis um ca. 20% fand sich bei den Therapieerfolgen in nur 15% der Fälle; bei den Therapiemisserfolgen in etwa 30 % der Fälle. Die Zieldosis lag bei allen Patienten mit funktionsorientiertem Therapiekonzept bei 150 Gy, erreicht wurden Organdosen zwischen 80 und 380 Gy, in Median 180 Gy. Bei 33 Patienten (70,2%) wurde der angestrebte Bereich mit einer effektiven Organdosis unter 200 Gy erreicht, bei 14 Patienten (29,8%) wurde der Bereich überschritten. Nur 2 Patienten von 33 hatten 6 Monaten nach Abschluss der Therapie eine native euthyreote Stoffwechsellaage.

Bei Patienten mit ablativem Therapiekonzept lag die Zieldosis zwischen 200 Gy und 350 Gy, erreicht wurden hier 56 bis 685 Gy, in Median 275 Gy. Bei 67 der 79 Patienten (84,8%) lag die erreichte Dosis wie geplant bei 200 Gy und höher, bei 12 Patienten (15,2%) konnte die angestrebte Dosis nicht erreicht. Die Resultate dieser Studie bezüglich der posttherapeutischen Dosimetrie stimmen mit den Arbeiten von Reinhardt und Catargi gut überein. In diesen fand sich ein Variationskoeffizient von 18-45% zwischen den erwünschten und tatsächlich erreichten Organdosen (105, 109). In unserer Studie finden sich ähnliche Variationskoeffizienten: 50% bei Zieldosis 150 Gy, 19% jeweils

bei 200 Gy, 250 Gy sowie 300 Gy. Gründe für diese hohe Variationsbreite können in einem sich veränderten Iodturnover im Vergleich zum Test, sowie die Veränderung der laufenden Schilddrüsenmedikation begründet liegen (134, 135). Hier ist besonders Thyreostatikaeinfluss zu nennen, der bekanntermaßen die effektive intrathyreoidale HWZ des Radioiods reduzieren, was wiederum zu einer unzureichenden Herddosis führen kann (15, 132, 136).

Welche Grundparameter einzeln oder in Kombination mögliche Prädiktoren darstellen, bzw. wie daraus eine Verbesserung der Therapieergebnisse erreicht werden kann, soll nun näher diskutiert werden.

4.3 Schilddrüsenvolumen

Dass die Schilddrüsenvolumina einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der Radioiodtherapie haben, wurde schon nach Einführung dieser Behandlung festgestellt. Bei den früheren Therapien wurde die applizierte Aktivität noch nicht individuell für jeden berechnet, sondern es wurde in der Regel eine standardisierte Aktivität (z.B. 180 oder 555 MBq) verabreicht. Da das Schilddrüsenvolumen nicht berücksichtigt wurde, zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Erfolg und Schilddrüsenvolumen. Auch in letzter Zeit wurden noch Studien veröffentlicht, die die Ergebnisse einer Standardaktivität mit denen einer individuell berechneten Aktivität verglichen. So konnten Turner et al. (98) einen signifikanten Unterschied zwischen Erfolgen und Versagern in Hinblick auf das Schilddrüsenvolumen der Schilddrüse bei Anwendung einer Standardaktivität feststellen.

In der Studie von Peters et al. zeigte bei Verwendung einer Standardaktivität bei Schilddrüsenvolumina von 555 MBq unter 15 ml eine Erfolgsquote von 100% im Vergleich zu nur noch 20% Erfolgen bei einem Schilddrüsenvolumen um 60 ml (77). Wie erwartet, wurde dieser große Unterschied bei Verwendung der individuell nach Marinelli oder Bockisch –Formeln berechneten Therapieaktivität nicht mehr gesehen, da das Schilddrüsenvolumen jetzt in die Berechnung mit einbezogen wurde. Watson et al. ver-

öffentlichten Ergebnisse ihrer Radioiodtherapien mit einer Standardaktivitäten von 185 MBq, bei denen in multivariater Einflussbetrachtung das Schilddrüsenvolumen als ein entscheidender Erfolgsbestimmender Faktor bei Therapien mit Standardaktivität beschrieben wurde (137). Dennoch wurde auch in Studien, bei denen die berechnete Aktivität nach der Marinelli-Formel festgestellt wurde, eine Abhängigkeit der Therapieerfolge vom Schilddrüsenvolumen beschrieben: bei Pfeilschifter et al. wurde das Schilddrüsenvolumen neben dem Alter als einer der Hauptfaktoren für das Gelingen der Therapie bei M. Basedow-Patienten genannt (12). Durch diese beiden Faktoren konnten 35% der Therapieergebnisse erklärt werden. In anderer Studie, die sich näher mit dem Einfluss des Schilddrüsenvolumens auf den Therapieerfolg beschäftigt, wurde in einer Gruppe von 148 Patienten die Inzidenz von Hypo-, Eu- und Hyperthyreose nach der Therapie untersucht. Während Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen von unter 60 ml eine mittlere Versagerquote von 25% auswies, stieg der Anteil der Misserfolge bei den Patienten mit einem Volumen größer oder gleich 60 ml auf das Doppelte an (7). Bei sehr großen Strumen fanden sich nur ausschließlich Therapieversager. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass sich die Therapieversager und die Therapieansprecher bezüglich des Schilddrüsenvolumens in dieser Arbeit signifikant voneinander unterschieden: Patienten, die nach der Therapie hypothyreot wurden, hatten ein mittleres Schilddrüsengewicht von 38,9 g; bei den nach der Therapie euthyreoten Patienten fand sich ein mittleres Schilddrüsengewicht von 44,8 g und bei den Therapieversagern schließlich 57,6 g.

Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich auch in den anderen Studien (13, 115). Sabri et al. ermittelten einen statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ansprechern und den Versagern in Bezug auf das Schilddrüsenvolumen (41,3 ml durchschnittliches Schilddrüsenvolumen bei den Versagern im Vergleich zu 28,6 ml bei den Erfolgen)(13). Der Unterschied des Schilddrüsenvolumens schien aber mehr in Verbindung mit höheren Radioiod-Uptake-Werten auf das Therapieergebnis zu wirken.

Im unseren Kollektiv zeigte sich, dass das Schilddrüsenvolumen zum Zeitpunkt der Therapie ebenfalls als ein signifikant Einflussnehmender Faktor auf den Therapieerfolg in beiden Therapiekonzepten (Abbildung 3.8; S.59; Abbildung 3.10; S.62; Kapitel

3.4.2) ist. Bereits eine leichtgradige Schilddrüsenvergrößerung in unserer Studie (auf 21-40 ml) führte zu einer signifikanten Reduktion der relativen Radioiod-Uptakes und des Therapieerfolges ($p < 0,0002$). Bei der Schilddrüsengröße über 35-40 ml zeigte sich Therapieerfolge bei lediglich 40% der Patienten, demgegenüber bei Schilddrüsengröße 26-35 ml - bei 60%. Dieser in Einklang mit weiteren Arbeiten (13, 105, 115) stehende Ergebnis, dass es bei größeren Strumen - trotz der Berücksichtigung des Schilddrüsenvolumens - in der individuellen Berechnung der Therapieaktivität zu Problemen in der exakten Berechnung der Zieldosis kommen kann. Eine mögliche Erklärung hierfür beinhaltet die bereits erwähnte Strukturinhomogenität der Basedow-Strumen aufgrund einer länger bestehenden iodmangelinduzierten aber auch Antikörpervermittelten Stimulation der Thyreozyten und der Bindegewebszellen. Da bei einer Strumabildung eine parallele Follikelhyperplasie und, -atrophie sowie eine Proliferation der Fibroblasten und Gefäße zu konstatieren ist, ist eine Abnahme des relativen Ioduptakes pro Milliliter Schilddrüsen-gewebe eine mögliche Konsequenz zunehmender Bindegewebeinlagerungen und degenerativer Veränderungen (116).

In unserer Studie lag bei den Ansprechern ein im Mittel 16 ml kleineres Schilddrüsen-volumen vor als bei den Versagern (sowohl bei den funktionsoptimiertem als auch ablativen Konzept) (Tabelle 15, 16 und 21; S.47, 48, 57). Im U-Test erwies sich dieser Unterschied als statistisch signifikant ($p < 0,0007$).

Es zeigte sich, dass nach Festlegung eines Schwellenwertes des prätherapeutischen Schilddrüsenvolumens im Bereich vom 35 bis 40 ml, um eine Abgrenzung zwischen den Therapieversagern und -erfolgen zu ermöglichen, dass dieser Schwellenwert prognostisch das Therapieergebnis beeinflusst. Bei Patienten mit einem Schilddrüsen-volumen von über 35-40 ml versagte die ablativ Therapie in 60 % der Fälle im Vergleich zu nur 25 % bei den Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen kleiner oder gleich 35-40 ml. (siehe Abbildung 3.9; S.61). 64% der Therapieversager hatten ein Schilddrüsenvolumen von mehr als 40 ml. Der Grenzwert von 40 ml deckt sich nicht mit der von de Bruin festgesetzten Grenze bei 60 ml (7). Nur der Anteil der Therapieversager im Volumenbereich >60 ml lässt sich in unserer Arbeit gut mit den Aussagen von de Bruin in Einklang bringen. In der abschließend durchgeführten sowohl univariaten als auch multivariaten explorativen Einflussanalyse ergab sich ein

tivariaten explorativen Einflussanalyse ergab sich ein signifikanter Beitrag des Schilddrüsenvolumens zur Prognose des Therapieergebnisses. In der multivariaten Analyse erwies sich das prätherapeutische Schilddrüsenvolumen als einziger signifikanter prognostischer Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, das Therapieziel zu erreichen. Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen von über 25 ml hatten gegenüber Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen von maximal 25 ml eine Odds Ratio von 0,10 (Konfidenzintervall 0,02-0,40). Die Wahrscheinlichkeit, nach Radioiodtherapie eine Hypothyreose zu erreichen, war bei Patienten mit großen Schilddrüsen 10-fach niedriger als bei Patienten mit kleineren Schilddrüsen (siehe Tabelle 24; S.63). Der Einfluss des Schilddrüsenvolumens scheint somit erstrangig zu sein. Der von Sabri et al. beschriebener Zusammenhang von Schilddrüsenvolumen und Iod-131-Uptake bzw. relativem Radioiod-Uptake bei Patienten mit M. Basedow (13, 14) fand sich auch bei unseren Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass bei niedrigen Schilddrüsenvolumina größere Radioiod-Uptake-Werte vorkommen können als bei großen Schilddrüsenvolumina (siehe Tabelle 10; S.42). Die Bedeutung des Radioiod-Uptakes für den Therapieerfolg wird später ausführlicher diskutiert.

Das Ausmaß der posttherapeutische Volumenreduktion nach 6 Monaten steht in Einklang mit Angaben der Literatur (138) und betrug im Mittel 65% bei ablativem und 55% bei funktionsoptimiertem Konzept mit einer Tendenz zur verstärkter Volumenreduktion bei höheren Organdosen. Hier muss allerdings einschränkend die individuelle Variabilität der sonographischen Schilddrüsenvolumenbestimmung in der Verlaufskontrolle berücksichtigt werden. Bemerkenswert ist, dass in unserer Studie Therapieversager im gesamten Kollektiv eine signifikant geringere Volumenreduktion (um 21,3%) als die Ansprecher (um 50%) (siehe Tabelle 15; S.47).

4.4 Thyreostatische Medikation

Ein weiterer wichtiger Faktor, der auf den Therapieerfolg Einfluss nehmen kann, ist die Thyreostase zum Therapiezeitpunkt, da in diesem Fall die Iodkinetik beeinflusst und dadurch die erreichte Herddosis gesenkt werden könnte. Diese Einflüsse werden von

vielen Autoren bejaht (67, 73, 131, 136, 139, 140); von genauso vielen jedoch verneint (12, 74, 141, 142). Ein Beispiel für die veränderte Iodkinetik durch Thyreostase beschrieb in seiner retrospektiven Studie an 115 Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen Müller et al. (140). Die eff. HWZ betrug bei den während der Therapie nicht thyreostatisch behandelten Patienten im Mittel 6,3 Tage, bei den thyreostatisch behandelten Patienten dagegen lag der Mittelwert mit 5,0 Tagen signifikant niedriger. Diese Ergebnisse bestätigen Resultate anderen Studien, die ein erhöhtes Risiko für das Versagen der Therapie bei der Notwendigkeit der Gabe eines Thyreostatikums während der Therapie festgestellt haben (13, 14, 66). In der univariaten Analyse wurde im Rahmen unserer Studie der Thyreostase sowie seiner Dosierung bei ablativer Therapie ein p-Wert 0,863 bzw. 0,167 zugewiesen. Das bedeutet, dass die Einnahme des Thyreostatikums keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Erfolg der Radioiodtherapie hatte (siehe Tabelle 22; S.58). Dennoch wurde bei der Analyse des Einflusses der Thyreostatikaeinnahme während der ablativen Radioiodtherapie beobachtet, dass immerhin 65% aller Therapieversager thyreostatisch behandelt waren. Eine exakte Interpretation des Ergebnisses fällt daher sehr schwer.

Der Patientengut mit und ohne thyreostatischer Medikation während der Therapie – ist sehr inhomogen und unterscheidet sich bezüglich weiterer wichtiger Parameter z.B. Stoffwechsellage, Schilddrüsenvolumen etc. Als Ausdruck der erhöhten Stoffwechselaktivität der Schilddrüse ist auch der Radioiod-Uptake während der Therapie bei Patienten unter Thyreostase mit einem Median von 49,2% höher als bei den unbehandelten Patienten (Median 43,0%) (siehe Tabelle 14; S.46). Schließlich hatten Therapieversager, die unter der Radioiodtherapie mit Carbimazol behandelt wurden, ein etwas höheres Schilddrüsenvolumen als Patienten, bei denen eine Thyreostase während der Therapie nicht notwendig war (41 ml vs. 37 ml). Die Einnahme eines Thyreostatikums während der Therapie scheint die Iodkinetik zumindest in Hinsicht auf die Speicherung nicht wesentlich zu beeinflussen. In einer Arbeit von Marcocci et al. (115) an 274 Patienten wurde empfohlen, während der Radioiodtherapie auf Thyreostatika zu verzichten und zu versuchen, die Stoffwechsellage vor der Therapie zu normalisieren, da in der Thyreostatikagruppe nach der Therapie mehr persistierende Hyperthyreosen (46,4% im Vergleich zu 16,9%) aufgetreten waren. In der Studie von Kung et al. wurde hingegen

eine fehlende Wirkung von Thyreostatika auf den Therapieerfolg beschrieben (136). Die Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe erhielt Thyreostatika ab dem 4 Tag nach der Therapie in einer Dosierung von 30 mg täglich und zusätzlich L-Thyroxin; die zweite Gruppe wurde nicht thyreostatisch behandelt. Die Gesamterfolgsquote lag bei etwa 58% und setzte sich aus einem Erfolgsanteil von 61,2% bei den Patienten ohne thyreostatische Behandlung und 55,5% bei Patienten mit Thyreostase während der Therapie zusammen. Die Autoren fanden somit keinen negativen Einfluss der Thyreostatikaeinnahme auf die Therapie. Die Erfolgsrate wurde durch Thyreostase nicht wesentlich gesenkt, jedoch der Anteil der nach der Therapie entstandenen Hypothyreosen nahm unter Thyreostase signifikant ab. Bezogen auf unsere Daten könnten die Ergebnisse von Kung einen Hinweis darauf geben, dass das Versagen der Radioiodtherapie nicht unbedingt von der Thyreostatikaeinnahme während der Therapie, als evtl. vielmehr von anderen Faktoren wie z.B. der Stoffwechsellaage oder der 24h-Radioiod-Speicherung abhängt.

De Bruin et al. (7) stellten ebenfalls fest, dass die Erfolgsrate bei den während der Therapie mit Carbimazol behandelten Patienten nicht eingeschränkt ist. In der letztgenannten Studie wurden Patienten, die kurz nach der Radioiodtherapie eine thyreostatische Medikation erhielten, mit einer Gruppe ohne thyreostatische Therapie verglichen. Bei den thyreostatisch behandelten Patienten fanden sich 24 Therapieversager, im Vergleich zu 21 Therapieversager bei den unbehandelten Patienten. In einer Studie von Moka et al. (40) wurde hingegen versucht, durch Absetzen der Thyreostase während der bereits begonnenen Therapie eine sich andeutende zu niedrige erreichte Herddosis zu korrigieren. Eine begonnene Thyreostase wurde zunächst unverändert fortgeführt und dann je nach erreichter Herddosis (festgestellt durch zu niedrige Halbwertszeit unter Therapie) bei einem Teil der Patienten abgesetzt. Etwa 2-3 Tage nach Beendigung der Einnahme eines Thyreostatikums stiegen die HWZ und der Radioiod-Uptake an. Die HWZ nahm dabei von 3,2 Tagen auf 5,7 Tage signifikant zu. Die genannten Effekte eigneten sich also dazu, eine zu niedrige erreichte Herddosis noch während der Therapie zu korrigieren. Eine Untersuchung der Thyreostatikaeinnahme in Hinsicht auf den Therapieerfolg erfolgte jedoch in der Arbeit von Moka nicht. Zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie waren alle Patienten durch die Einnahme von Carbimazol peripher euthy-

reot, so dass sich ein Einfluss der prätherapeutischen Stoffwechsellage anhand dieser Arbeit ebenfalls nicht abschätzen ließ. Die fortlaufende Gabe der von Thyreostase während der Radioiodtherapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die posttherapeutische Schilddrüsenfunktion auch in der Arbeit vom Pfeilschifter et al., wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass dieser Parameter nicht randomisiert untersucht wurde und die Thyreostatika-Dosen bei Patienten mit Therapieerfolg relativ niedrig waren (12). Die Mehrzahl der Patienten war auf eine niedrigere Carbimazoldosis oder Äquivalente Dosis eines anderen Präparats (in Median 10 mg) eingestellt. Diese Befunde sprechen in Übereinstimmung mit der Arbeit von Reiners (74) dafür, dass ein Absetzen niedrigdosierter Thyreostatika unmittelbar vor der Radioiodtherapie nicht unbedingt erforderlich ist.

4.5 Stoffwechsellage

Da Stoffwechsellage und Thyreostatikaeinnahme eng korreliert sind, ist es wichtig zu prüfen, welchen Einfluss die Stoffwechsellage auf die Radioiodtherapie aufweist. Auch hier wurde zunächst eine univariate Betrachtung im Rahmen der logistischen Regression angestellt (siehe Tabelle 21; S.57 und Tabelle 22; S.58). Es wurde jedoch nach Anteilung der Patienten auf Gruppen mit euthyreoter und hyperthyreoter (inkl. latente Hyperthyreose) Stoffwechsellage unmittelbar vor der Radioiodtherapie keine statistische Signifikanz auf den Therapieerfolg beider Therapiekonzepte (ablative und funktionsoptimierte) festgestellt.

Eine hyperthyreote Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie als Ausdruck eines floriden M. Basedow wurde dagegen mit einer erhöhten Rate von Therapieversagern in der Studien von Franklyn et al. und Koroscil gebracht (66, 73). So fand sich in der anderen Arbeit bei 35,5% der Patienten mit erhöhtem fT4-Index ein mangelndes Ansprechen der Radioiodtherapie, im Gegensatz zu nur 5,8% bei den Patienten mit einem fT4-Index kleiner oder gleich 17 ug/dl. Eine Hälfte der Therapieversager wiesen in dieser Studie einen fT4-Index von größer 17 ug/dl auf (143). Die o.g. Zahlen lassen eine Abhängigkeit zwischen Erfolg und Stoffwechsellage vermuten, jedoch ist hier

nicht vollständig klar, inwieweit andere Faktoren bei dem Einfluss mitwirken, da die einzelnen Gruppen bezüglich der Parameter Radioiod-Uptake, Schilddrüsenvolumen etc. in diesen Studien sehr inhomogen sind. Demgegenüber beobachtete eine Metaanalyse aus Deutschland bei relativ kleiner Fallzahl, dass prätherapeutisch hyperthyreote M. Basedow- Patienten gute Erfolgsrate (von 86%-100%) haben (119).

In unserer Arbeit wurde in beiden Therapiegruppen insgesamt 74 Patienten (58,7%) in hyperthyreoter Stoffwechsellage radioiodbehandelt, davon erhielten 85% dieser Patienten eine Thyreostase. Dabei wurde folgende Erfolgsrate erzielt: in der funktionsoptimiert therapierten Gruppe zeigte sich keine signifikante Unterschiede bezüglich der Therapieergebnisse in euthyreoter bzw. hyperthyreoter Stoffwechsellage (insgesamt nur 3 Patienten von 47 hatten ein Therapieerfolg), zwei waren prätherapeutisch euthyreot und ein latent hyperthyreot, so dass eine statistische Bearbeitung dieser Daten nicht möglich war. In der ablativ therapierten Gruppe (n=79) waren 52 Patienten prätherapeutisch latent hyperthyreot, dabei ein Misserfolg wurde bei 11 (21,5%) dokumentiert. 27 euthyreot eingestellten Patienten aus der ablativen Gruppe zeigten in 7 Fällen ein Misserfolg der Therapie (25,9%). Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=0,70$).

Schlüsselt man die Stoffwechsellage wie in der o.g. Studie von Koch weiter auf, indem man die Hormone oder TSH-Werte betrachtet, so finden sich bei den Therapieversagern bis zu doppelt so hohe mediane Hormonspiegel: 1,9-fach bei T4 und 2,1-fach bei T3, 1,6-fach beim fT4-Index (143). Ähnliche Auswertung wurde in dieser Studie nicht durchgeführt, da diese Daten wenig in der Praxis zu nutzen sind. Vergleicht man publizierte Arbeiten, die sich mit dem Einfluss der Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg beschäftigen, so fand die einige Arbeitsgruppen einen Unterschied der Hormonlaborwerte zwischen den Therapieerfolgen und den Therapieversagern (12, 14, 73, 144, 145). Anhand der Gesamtergebnissen lag im unseren Patientenkollektiv der TSH-Wert bei hyperthyreot verbliebenen Patienten nach Radioiodtherapie im Median bei 0,8 und 0,6 U/ml bei erfolgreich therapierten Patienten. Unsere Daten sind nicht mit den anderen Studien vergleichbar, da in untersuchten Kollektiven zusätzlich zum M. Basedow auch Autonomie-Patienten gefasst waren oder unterschiedliche Therapiekonzepte verwendet.

U.a. ist in diesen Studien nicht vollständig klar, inwieweit andere Faktoren bei dem Einfluss mitwirken, da die einzelnen Patienten bezüglich der übrigen Parameter (Radioiod-Uptake, Schilddrüsenvolumen etc.) sehr inhomogen sind.

Bei 199 Basedow-Patienten beschäftigte sich Watson et al. (137). Im Vergleich mit unserer Studie fand es sich in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied der Stoffwechsellage zwischen Therapieversagern und Therapieerfolgen. Die Radioiodtherapie wurde allerdings als Standardaktivität (185 MBq) verabreicht.

Sabri et al. untersuchte den Einfluss einer erhöhten Stoffwechsellage auf die Iodkinetik. Patienten, bei denen zu Beginn der Radioiodtherapie eine Hyperthyreose bestand, zeigten eine signifikant kürzere Halbwertszeit ($p < 0,05$; 5,2 Tage HWZ bei den hyperthyreoten und 5,8 Tage bei den restlichen Patienten) und eine signifikant niedrigere erreichte Herddosis ($p < 0,01$). Dennoch war der Anteil der Therapieversager bei den hyperthyreoten Patienten nicht höher als bei den peripher euthyreoten Patienten. In einer von Sabri durchgeführten multivariaten Analyse schien eine hyperthyreote Stoffwechsellage ähnlich wie in unserer Studie auf den Therapieerfolg keinen Einfluss zu haben. Vergleicht man die Ergebnisse der Patienten mit M. Basedow von Sabri mit den Erkenntnissen der vorliegenden Untersuchung, so findet man in univariaten Analysen keinen Unterschied zwischen prätherapeutisch euthyreoter und latent hyperthyreoter Stoffwechsellage in Hinblick auf die Therapieergebnisse oder Iodkinetik in Form des 24h-Iod-Uptakes (Tabelle 22; S.58, Abb.3.3; S.43).

Die Ergebnisse unserer Studie decken nicht mit den Untersuchungen von Börner et al (145), die sich mit dem Einfluss der Stoffwechsellage auf die Wirkung der Radioiodtherapie bei Patienten mit M. Basedow beschäftigte. Diese Arbeitsgruppe fand – im Gegensatz zu unserer Studie – einen signifikanten Unterschied der erreichten Organdosis zwischen der Gruppe der euthyreoten und latent (manifest) hyperthyreoten Patienten. Die erreichte Herddosis bei Patienten mit manifester Hyperthyreose lag deutlich niedriger, als bei den euthyreoten Patienten. Es bleibt jedoch anzumerken, dass bei Börner eine laufende Thyreostase etwa 3 Tage vor der Therapie abgesetzt wurde, sofern die

Stoffwechsellage das erlaubte, da eine euthyreote Stoffwechsellage zum Therapiezeitpunkt ein angestrebtes Ziel war und keine Trennung zwischen den thyreostatisch vorbehandelten Patienten und den unbehandelten erfolgte. Eine Restwirkung der Thyreostase auf den Radioiodtest mit anschließendem abklingenden Einfluss auf die Iodkinetik unter der Therapie könnte also zu einer Abweichung der Iodkinetik zwischen der Therapieplanung und der eigentlichen Therapie geführt haben und somit die angestrebte Organdosis nicht erreicht werden. Patienten aus unserer Arbeit waren deutlich inhomogener, Vorbereitungsdaten und eine saubere Trennung diese Einflüsse war somit nicht möglich.

In einer multiplen Regressionsanalyse des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Wirkung einer Radioiodtherapie beim M. Basedow berichteten Pfeilschifter et al. (12), dass Alter, Schilddrüsenvolumen, Dauer einer thyreostatischen Vorbehandlung und auch die fT3-Hormonwerte vor der Therapie einen Einfluss auf den Therapieerfolg ausüben. Dabei stellten Schilddrüsenvolumen und Alter die wesentlichen Prädiktoren für den Therapieerfolg dar, die zusammen 35% der Therapieergebnisse erklärten.

Zum Schluss soll man anmerken, dass unsere klinische Beobachtung zeigt, dass trotz negativen statistischen Einflusses der hyperthyreoten Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg, die hyperthyreote Patienten mit ablativem Konzept ihre Therapieziel öfter verfehlen (Tabelle 22; S.58). Da gerade eine ausgeprägte Hyperthyreose und die damit verbundenen klinischen Symptome zu der Verordnung von Thyreostatika vor der Therapie führen, besteht eine enge Korrelation zwischen der Thyreostatikaeinnahme und der Stoffwechsellage, daher es fällt schwer, einen möglichen Einfluss beider Parameter auf den Therapieerfolg voneinander abzugrenzen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns führten individuelle Unterschiede in der Behandlung dazu, dass die Stoffwechsellage zu unterschiedlichen Zeiten erfasst und auch die Thyreostatikabehandlung unterschiedlich gehandhabt wurde. So ist die Thyreostatikadosierung bei den einzelnen Patienten sehr verschieden und auch die Zeiträume, in denen die thyreostatische Therapie vor der Radioiodtherapie ausgesetzt wurde, waren nicht bei allen Patienten identisch. Zudem stand nicht jeder Messwert zur Verfügung. Eine möglichst homogene und

vergleichbare Gruppe bezüglich der Thyreostatikaeinnahme und ebenso der Stoffwechsellage zu bilden war nicht möglich.

Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, ist die Rolle der Stoffwechsellage als Einflussfaktor auf den Therapieerfolg deshalb immer noch strittig. Das größte Problem ist die saubere Abgrenzung der Einflussfaktoren. Nur wenige Studien führten eine multivariate Analyse der Einflussfaktoren durch und auch dabei wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden. In der von uns multivariaten explorativen Einflussanalyse bei Patienten mit ablativem Konzept erschien die Stoffwechsellage nicht im Ergebnis der Analyse, daher der Effekt der Stoffwechsellage wird höchstwahrscheinlich überlagert von dem Einfluss einer anderen Variablen. Auch die Thyreostatikaeinnahme vor der Therapie leistet im Sinne der multivariaten Analyse keinen Beitrag zur Erklärung des Therapieerfolges, so dass möglicherweise eine genaue Abgrenzung von Thyreostase und Stoffwechsellage zur Verbesserung der Radioiodtherapie auch nicht von primärer Relevanz ist. Es spielt an diese Stelle zusätzlich am ehesten ein unbekannter multivarianter Faktor eine negative Rolle (z.B. Kombination aus Iodversorgung, Aktivität des Na-I-Kotransportes etc.). Da diese einzelnen Parameter schwer voneinander zu trennen sind, ist eine exakte Analyse derzeit nicht eindeutig möglich. Beim ablativen Konzept mit höheren Zieldosen, spielen diese negativen Faktoren wie unsere Resultate zeigen, keine prognostisch ungünstigere Rolle mehr.

4.6 Radioiodkinetik

Im Teil 4.4 und 4.5 wurde bereits die Beziehung zwischen der thyreostatischen Medikation, der Funktionslage und dem Radioiod-Uptake bzw. eff. HWZ aufgezeigt. In der Praxis sollten diese berücksichtigt werden, um eine möglichst niedrige Therapieaktivität zu wählen, die für das Erreichen des Therapieziels gerade erforderlich ist, um dadurch die Restkörperexposition minimieren zu können.

Einige Autoren schlagen vor, die Thyreostatika wenige Tagen vor der Radioiodtherapie auszusetzen, um ihren negative Einfluss auf die Radioiodkinetik zu vermeiden oder zumindest zu mindern (115, 131, 146-148). Dies sollte zu einem höheren Radioiod-

Uptake und einer verlängerter HWZ im Vergleich zu einer unter laufender Thyrostase durchgeführter Radioiodtherapie führen. Die wahrscheinliche Ursache dafür liegt in der durch die Thyreostase bedingten Hemmung der thyreoidalen Peroxidase, was zu einer verminderten Oxidation von Iodid zu Iod führt. Des Weiteren verhindern die Thyreostatika den Einbau von Iod in die Tyrosinreste des Thyreoglobulins. Die Blockade der T4-Bildung führt zu Leerung der T4-Speicher der Schilddrüse und zu erhöhter Freisetzung von Iodid aus der Schilddrüse. Ein Absetzen der Thyreostase beendet die Blockade; es wird wieder vermehrt Iodid umgesetzt, um der T4-Speicher wieder zu füllen (15). Die Iodidelemination wird somit verringert und die Iodidextraktion aus dem Restkörper nimmt zu. Diese Effekte, so die o.g. Autoren, können noch während der Radioiodtherapie die eff. HWZ deutlich verlängern. In einer Studie wird zur Korrektur der eff. HWZ eine Gabe von kaltem Iodid in niedriger Dosis empfohlen (15). Erst wenn der T4-Speicher der Schilddrüse aufgefüllt ist, wird wieder vermehrt das T4 und Iodid abgegeben, die HWZ verlängert sich und es kann wieder die hyperthyreote Stoffwechsellage auftreten (72). Aus diesen Ausführungen wird ersichtlich, dass eine Hyperthyreose bei M. Basedow zwar grundsätzlich mit höheren Werten für den Radioiod-Uptake (im Radioiodtest) einhergeht, ein hoher Uptake nicht zwangsläufig mit Ausprägung der Hyperthyreose korreliert.

In einigen Studien wurde ein Schwellenwert für den Radioiod-Uptake im Radioiodtest erwähnt, der eine möglichst gute Abgrenzung zwischen den Therapieversagern und –Ansprechern ermöglicht und so einen hohen prädiktiven Wert für den Erfolg der Therapie hat (83, 143). In einer der zitierten Arbeit (143) wurde das Cut-off für den Radioiod-Uptake von 43% angegeben. Es finden sich bei Radioiod-Uptake-Werten von unter 43% in unserer Arbeit 7 (33%) Therapieversager in der ablativen Gruppe (die Ergebnisse der funktionsoptimierten Gruppe konnten aufgrund der bereits erwähnten geringeren Anzahl der Ansprecher nicht untersucht werden). Bei der Mehrzahl der Therapieversager (11 Patienten bzw. 77%) wurde im Radioiodtest ein Uptake von über 43% festgestellt. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Zusätzlich wurde im gesamten Patientgut in unserer Studie erwartungsgemäß kürzere eff. HWZ und geringere Uptake-Werte bei den thyreostatisch behandelten Patienten beobachtet. Diese

Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die mögliche multifaktorielle Einflussparameter auf den Ergebnis der Radioiodtherapie untersucht haben (12-14).

So ist es auch nicht verwunderlich, dass der 24h-Radioiod-Uptake in unserer Studie zwar in der univariaten Analyse einen grenzwertig signifikanten Einfluss auf Therapieergebnisse bei der ablativen Radioiodtherapie zeigte ($p=0,007$), bei dem multivariaten Test aber nicht als prognostisch signifikanter Faktor sich ergeben lässt (Tabelle 22; S.58).

In einer anderen Studie im Rahmen einer multivariaten Analyse von Einflussfaktoren von Turner et al. (98), wurden 122 Patienten mit M. Basedow mit einer Standardaktivität von 185 MBq Iod-131 therapiert. Anschließend wurde der Versuch unternommen, ein Modell aufzustellen, um das Therapieergebnis möglichst gut zu vorherzusagen. Als nützlichster Faktor konnte hierbei der Radioiod-Uptake prätherapeutisch identifiziert werden, da sich dieser am besten eignete, zwischen Ansprechern und Versagern zu unterscheiden. Dennoch konnte das erstellte Modell das Therapieergebnis nicht mit ausreichender Genauigkeit prognostizieren (der Uptake allein lieferte nur etwa 42% korrekte Prognosen). Da eine Standardaktivität verabreicht wurde, wurde auf die individuell unterschiedliche Iodkinetik und das Schilddrüsenvolumen keine Rücksicht genommen und auch die erreichte Herddosis nicht ermittelt. Inwieweit die Ergebnisse dieser Studie auf die individuelle Dosiskalkulation übertragbar sind, bleibt deshalb unklar.

In der Arbeit von Hancock et al. (144) verfehlte der 24h-Radioiod-Uptake-Unterschied während der Therapie zwischen Therapieversagern und Therapieansprechern nur knapp die statistische Signifikanz. Therapieversager hatten hierbei eine mittlere Speicherung von 71% im Vergleich zu 63% bei den Erfolgen. Diese Differenz ist höher als bei unserem Patientengut in der Gruppe mit ablativem Konzept (52% vs. 47%). Hancock et al. interpretieren den Unterschied in der Speicherung zusammen mit den erhöhten T4-Spiegeln als Folge des unterschiedlich hohen Iodumsatzes und erklärt die niedrigere erreichten Herddosis durch eine Strahlenresistenz bei diesen Patienten.

Ähnliche Resultate bei Patienten mit M. Basedow fand auch de Bruin (7). Den 24h-Radioiod-Uptake teilte er in 3 Bereiche auf (bis 60%, zwischen 60 und 80%, über 80%) und stellte dabei fest, dass Patienten mit Speicherungswerten von unter 60% signifikant mehr Hypothyreosen (54%) als Therapieversager (21%) aufwiesen. Zu dieser Gruppe gehörten auch alle Patienten mit niedrigem Schilddrüsengewicht (<20 g). Dagegen nahm die Inzidenz der Hypothyreose bei den Patienten mit Uptake-Werten > 80% deutlich (auf 14%) ab und der Prozentsatz der Therapieversager auf 59% zu. Dementsprechend zeigte sich wie in unserer Studie ein signifikant höherer Uptake bei den Therapieversagern im Vergleich zu den Ansprechern (70,4% vs. 60,7%). Hingegen konnten Watson et al. keinen signifikanten Unterschied bzgl. des 24h-Radioiod-Uptakes zwischen den Therapieversagern und den – Ansprechern jedoch unter Verwendung einer Standardaktivität von 185 MBq nachweisen (137).

Sabri et al. beschrieben Analyseergebnisse bei Betrachtung des relativen Radioiod-Uptakes (Radioiod-Uptake dividiert durch das Schilddrüsenvolumen) (14). Die Arbeitsgruppe fand bei Therapieversagern ähnlich wie in unserer Arbeit signifikant niedrigere Relativuptake-Werte im Vergleich zu den Therapieerfolgen. Auffällig war dabei, dass kleine Schilddrüsen (<25 ml) niedrigere Radioiod-Uptake-Werte aufwiesen, der Relativuptake jedoch signifikant höher war. Bei den Therapieversagern war der Relativuptake signifikant niedriger im Vergleich zu den Therapieerfolgen (1,4%/ml im Vergleich zu 2,2%/ml); ebenso lag der absolute 24h-Radioiod-Uptake bei den Therapieversagern mit 51% nur minimal unter dem bei den Erfolgen (56%), der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Einschränkend muss bemerkt werden, dass von den 78 in die Studie eingeschlossenen Patienten, 35 thyreostatisch vorbehandelt waren und diese Behandlung während der Therapie unverändert weitergeführt wurde. Alle 10 in der Studie beobachteten Therapieversager wurden thyreostatisch behandelt. Aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsschemata ist eine statistisch verwertbare Ermittlung der relativen Radioiod-Uptake-Werte mit unserem Datenmaterial nur eingeschränkt möglich (siehe Kapitel 4.4). In der Arbeit von Sabri et al. konnte aufgrund der fortgeführten Thyreostatikagabe (bei gut der Hälfte der Patienten) nicht genau vorhergesagt werden, inwieweit durch diese Therapie die Iodkinetik und damit auch die Werte

für den gemessenen Uptake beeinflusst wurden. Angesichts dieser Tatsache erscheint es nicht unlogisch, dass in der von Sabri anschließend durchgeführten multivariaten Analyse die Thyreostatikaeinnahme als der bedeutendste Haupteinflussfaktor für den Therapieerfolg erschien.

Insgesamt muss man anmerken, dass die Beurteilung des Einflusses der Radioiodkinetik auf den Therapieerfolg sowie den Vergleich der Resultate mit anderen Studien sehr problematisch erscheint. Ohne prospektive randomisierte Untersuchung sind die Daten von eingeschränkter Aussagekraft. Da der Patienteneinschluss in fast allen Studien (ebenso in unserer Arbeit) nicht randomisiert war, sondern sequenziell erfolgte, sind neben Effekten der Radioiodkinetik auch andere Hauptfaktoren zu nennen: Schilddrüsenvolumen, Thyreostase, Stoffwechsellage sowie alimentäre, geographisch spezifische Iodversorgung. Insbesondere letztere hat am ehesten einen entscheidenden Einfluss auf die radioiodkinetischen Parameter. Als wichtiger Punkt muss man auch der Zeitfaktor nennen: aus logistischen Gründen liegt zwischen der Radioiodtherapievorbereitung und der Behandlung einige Tage bis Wochen. Die praktische Reproduzierbarkeit der radioiodkinetischen Daten bei individuellem dosimetrischem Konzept ist daher nicht einfach. In der Praxis ist es oft notwendig, die thyreostatische Medikation in niedrigerer (bzw. höherer) Dosis während der Therapie fortzusetzen. Diese Veränderungen der Medikation führen häufig auch zur Änderung der Radioiodkinetik. Einige Autoren berichten, dass die biokinetischen Bedingungen zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie, sich - trotz eines sorgfältig durchgeführten dosimetrischen/therapeutischen Radioiodkonzeptes (unveränderte Medikation, Absetzen der Thyreostase etc.) - ohne erkennbaren Grund rasch ändern können (72, 149). Die Ergebnisse der ablativen Radioiodtherapie in unserer Arbeit zeigten, dass bei höheren Dosen diese negativen Einflüsse nicht von entscheidender Bedeutung sind.

4.7 Andere Faktoren und multivariate Analyse

Kein statistisch fassbarer Zusammenhang ließ sich zwischen erhöhten stimulierenden TRAK sowie der TPO-AK-Werten und dem Therapieerfolg nachweisen. Solch ein ne-

gativer Einfluss wurde aber in einigen Studien (150, 151) festgestellt, wobei persistierend hohe Titer der stimulierenden TRAK (>100 U/l) unter Thyreostase sich besonders ungünstig auswirken (101). Allerdings konnte in unserer Studie, 6 Monate nach Radioiodtherapie, ein Anstieg der stimulierenden TRAK-Titer in der Gruppe mit funktionsoptimierten Konzept fast auf das Doppelte beobachtet werden, als möglicher Ausdruck eines festgestellten Misserfolges und einer persistierenden M. Basedow mit hoher Floridität in dieser Gruppe (siehe Tabelle 17; S.49). Dieser Ergebnis ist ebenso mit der Arbeit vom Chiavato et al. vergleichbar (10), weil die Autoren ein Zusammenhang bei ansteigenden TRAK-Werten und Rezidivrisiko oder Hypothyreoseraten bei den nach dem funktionsoptimierten Konzept behandelten Patienten beschrieben. Die Erklärung könnte darin bestehen, dass Misserfolge der Radioiodtherapie bei M. Basedow auf zwei gegenläufige Wirkungen der Radioiodtherapie zurückgehen: einerseits Volumenreduktion der Schilddrüse mit entsprechender Abnahme der funktionsaktiven Follikelzellen, andererseits Zunahme der Immunstimulation in Folge einer unerwünschten immunogenen Wirkung.

Bei der Analyse des Alters der Patienten in unserer Arbeit ergaben sich, wie auch in den übrigen Studien (14, 98, 102), keine Einfluss auf den Therapieerfolg, so dass dieser Parameter in unserem Patientengut keine prognostische Bedeutung besaß.

Bezüglich des Geschlechts stellte die univariate Analyse bei der ablativ therapierten Patienten, korrelierend mit einer Studie vom Pfeilschifter et al. (12), und in Widerspruch zur anderen Studie (102), einen grenzwertig signifikanten negativen Einfluss des männlichen Geschlechtes auf den Therapieerfolg. Im Rahmen der multivariaten Analyse konnte jedoch keine statistische Signifikanz dieses Parameters nachgewiesen werden (siehe Tabelle 22; S.58).

In der Arbeit von Sabri et al. (14) versuchten die Autoren die oben beschriebenen Haupteinflussfaktoren (u.a. Thyreostatikaeinnahme, Schilddrüsenvolumen, Radioiodkinetik etc.) für den Therapieerfolg zu untersuchen. Sabri untersuchte prospektiv 207 Patienten mit M. Basedow, von denen 106 Patienten ihre vorbestehende thyreostatische Medikation auch während der Therapie fortsetzten. Bei den anderen 101 Patienten wur-

de die Thyreostase in Median 17 Tage vor der Therapie abgesetzt. Die 2 Patientengruppen waren sich bezüglich Stoffwechsellage, Schilddrüsengewicht, Alter und absorbierter Herddosis sehr ähnlich, dagegen unterscheiden sich die Radioiod-Uptake, Halbwertszeit und verabreichte Aktivität signifikant. Bei dem Vergleich zwischen Therapieversagern und -erfolgen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Stoffwechsellage, dafür aber für die erreichte Herddosis. Diese enthielt in diesem Zusammenhang jedoch keine Zahlenangaben, außer dass mit p-Wert $>0,7$ keine signifikanten Unterschiede für fT3, fT4, TSH, TRAK und Schilddrüsenvolumen nachgewiesen werden konnten. Um die verbleibenden Gruppenunterschiede - und damit auch mögliche Einflussfaktoren - von der Thyreostatikaeinnahme während der Therapie abzugrenzen, führte der Autor eine multivariate Analyse in Form einer logistischen Regression durch. Als wesentliche Faktoren wurden hier die tatsächlich erreichte Herddosis und die Thyreostatikaeinnahme während der Therapie ermittelt. Aus der Schrittweisen Analyse wurden die Faktoren Schilddrüsenvolumen und Funktionslage sowie der Laborwert für TRAK als prognostisch nicht signifikant identifiziert. Als interessantes Ergebnis fand Sabri, dass zum Therapiezeitpunkt bei hyperthyreoten Patienten die Korrelation zwischen Therapieerfolg und erreichter Herddosis bei Thyreostatikaeinnahme während der Therapie deutlich ausgeprägter war als ohne Thyreostatikaeinnahme. Dieses Ergebnis wurde als Hinweis interpretiert, dass ein negativer Einfluss der Thyreostatikaeinnahme nicht ausschließlich auf einer Veränderung der Iodkinetik beruht, sondern zudem auch ein radioprotektiver Effekt auftritt, der sich bei den Patienten mit fortgesetzter Thyreostase manifestierte. Für die Thyreostatikaeinnahme unter der Therapie ermittelte Sabri einen prädiktiven Wert für das Therapieversagen von 5,61. Somit bestand bei diesen Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten ein über 5-faches Risiko des Therapieversagens.

Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisse decken sich nicht vollständig mit den von Sabri ermittelten Resultaten. Das Risiko für ein Therapieversagen bei Thyreostatikaeinnahme unter der Therapie ist nicht statistisch signifikant und beträgt in unserer Studie in der funktionsoptimierten und ablativen Gruppe einen p-Wert vom 0,8 (siehe Tabelle 21 und 22, S.57 und 58). Wie bereits erwähnt, lässt sich lediglich ein Einfluss der Thyreostatikaeinnahme während der Therapie auf die Iodkinetik (zumindest auf die eff.

HWZ) feststellen, scheint aber nicht als Hauptfaktor eine Rolle zu spielen. Ebenso zeigten Alter der Patienten, bestehende EO, TRAK und TPO-Titern und Dosis der Thyreostatika keinen Einfluss auf das Therapieergebnis.

Der in anderen Studien (94, 118, 152) festgestellte wesentliche Einflussfaktor – die erreichte Organdosis – lieferte in unserer univariater sowie multivariater Auswertung keine statistisch signifikanten Ergebnisse, da sich zwischen den Therapieversagern und den Therapieerfolgen kein signifikanter Unterschied bezüglich der erreichten Herddosis finden ließ, was ein Hinweis auf eine gut durchgeführte Therapieplanung und –Ausführung im Vergleich zu der Radioiodtherapie mit Standardaktivitäten sein könnte.

Wie auch in der Studie von Sabri und Mitarbeiter (14), zeigte sich in unserer multifaktoriellen Einflussanalyse, dass die Stoffwechsellage während der Therapie keine prognostische Bedeutung besitzt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nur dem Schilddrüsenvolumen als Einflussfaktor auf den Therapieerfolg der ablativen Radioiodtherapie eine große Bedeutung zuzumessen ist.

Ein besonderes Problem, das in den letzten Jahren umfassend diskutiert wird, ist das mögliche Auftreten bzw. die Verschlechterung einer EO nach Radioiodtherapie statistisch zeigte das Vorliegen einer EO in dieser Arbeit keinen prognostisch negativen Einfluss auf den Therapieerfolg. Jedoch sind die Literaturdaten hier nicht einheitlich. Insbesondere zeigten Sridama et al. (153), dass die EO einen Einfluss auf den Erfolg der Radioiodtherapie besitzt, jedoch zwischen den unterschiedlichen Therapiearten hinsichtlich der Verschlechterung einer EO bei seinen Patienten keine signifikante Unterschiede bestanden. Obwohl in dieser Arbeit an 527 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 11 Jahren negative Einflüsse der Radioiodtherapie auf die EO nachgewiesen wurden, geht aus meisten übrigen Studien hervor, dass die Radioiodtherapie zumindest kurzfristig ein erhöhtes Risiko einer Exazerbation bzw. Verschlechterung der EO mit sich bringt (154-156). Die von der anderen Arbeitsgruppe publizierten Daten (115), dass die Gabe von Cortison eine Verschlechterung oder das Neuaufreten völlig verhindern kann, konnte im eigenen Krankengut bestätigt werden.

Eine EO bestand vor Radioiodtherapie bei 43 Patienten und war klinisch bei 33 Patienten (84,6%) unverändert und bei jeweils 3 Patienten (7,7%) verbessert bzw. verschlechtert. Alle diese Patienten erhielten therapiebegleitend Cortisontherapie nach Schema (siehe Kapitel 2.2.3). Zwei weitere Studien haben sich ebenfalls mit diesem Thema beschäftigt unter gleichzeitiger Anwendung der Cortisonprophylaxe (157, 158). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Cortisonmedikation während und einige Wochen nach Radioiodtherapie zu einer signifikanten Verminderung des Risikos der Verschlechterung der EO führte: bei vorhandener EO von 15 bis 24% auf nahe 0%, bei primär nicht vorhandener endokriner EO 4-8% auf 0%. Trotz unterschiedliche Therapieregime in diesen Studien (0,4 bis 0,7 mg/kg und Dauer 4 Wochen plus 1-8 Wochen ausschleichende Medikation) mit unserer Arbeit zeigte sich ähnliche Ergebnisse: nach einer funktionsorientierten Therapie trat bei 2 von 10 Patienten (20,0%) mit EO eine Verschlechterung auf, eine Verbesserung wurde in dieser Gruppe nicht beobachtet. Nach ablativer Therapie trat dagegen nur bei einem von 29 Patienten (3,5%) mit EO eine Verschlechterung auf, 3 Patienten (10,3%) zeigten dagegen eine Verbesserung, bei 25 Patienten (86,2%) war die Symptomatik gleich geblieben. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p=0,156$, siehe Abbildung 3.6; S.55). Diese Ergebnisse gehen im Anklang mit den Empfehlungen der DGN (AMWF-Leitlinie) (159) die Glucokortikoidprophylaxe bei Radioiodtherapie von Autoimmunthyreopathie Typ M. Basedow mit EO empfohlen wird. Voraussetzung ist die Beachtung von Kontraindikationen und die regelmäßige Kontrolle auf mögliche Nebenwirkungen. Offen bleibt die Frage der prophylaktischen Cortisongabe bei M. Basedow mit fehlender klinischer EO aufgrund der bis jetzt geringerer Anzahl der untersuchten Patienten und Publikationen. Nur ein von 6 nicht randomisierten Patienten ohne klinische Zeichen einer EO initial, entwickelte nach Radioiodtherapie trotz Cortisonprophylaxe eine EO. Bei dieser Patientin zeigte sich eine manifeste Hypothyreose bei unzureichender Substitutionstherapie als ungünstiger Faktor bezüglich der Entwicklung einer EO.

4.8 Vorschläge zur Optimierung der Radioiodtherapie

Bereits ältere Studien, die das funktionsoptimierte Konzept untersuchten (160, 161), belegten, dass eine Optimierung der Radioiodtherapie bei M. Basedow sehr schwer fällt, da man einerseits die Hyperthyreose beseitigen möchte, aber andererseits eine unerwünschte Hypothyreose vermeiden will. Beim Vergleich der erreichten Organdosis mit der in der Therapieplanung erwünschten Zieldosis zeigt sich in unserer Studie, dass die tatsächliche Organdosis im Mittel die Erwünschte um etwa 10-20% überschritt. Diese Tendenz war bei den Patienten in beiden Gruppen zu sehen (Tabelle 20; S.54). Im Vergleich zu vielen anderen veröffentlichten Studien wurde, nur bei einer geringen Zahl der Therapieversager im unseren Patientengut die erwünschte Organdosis unterschritten. Diese Tatsache belegt, dass die Schilddrüsenvolumina und die radioiodkinetische Parameter korrekt ermittelt waren. Aus diesem Ergebnis kann geschlossen werden, dass die Planung und Durchführung der Radioiodtherapie nach den aktuellen gültigen Standards der individuellen Dosimetrieplanung bereits optimal verläuft. Es erscheint deshalb sinnvoll, nicht das Grundprinzip der Therapieplanung zu ändern, sondern nur einige Nebenvariablen bei Patienten, die nach den Ergebnissen dieser Studie als Risikogruppe der „Therapieversager“ besonders gefährdet sind, zu korrigieren. Zusätzlich kann auch den Ablauf der Radioiodtherapie mit dem Kenntnis der möglichen Ursachen der Therapiemisserfolge gezielt optimiert werden unter gesonderter Berücksichtigung der geographischen Gegend, wo der Patient lebt:

1. Die Therapieergebnisse zeigt, dass in der geographischen Gegend mit leichtem und mittlerem Ioddefizit (Deutschland, u.a. Rhein-Main-Gebiet) grundsätzlich nur das ablative Konzept ein suffizienter Erfolg zur Beseitigung der Hyperthyreose beim M. Basedow führt. Deswegen ist das funktionsoptimierte Konzept primär abzulehnen. Dieses Konzept führt zu den guten Erfolgen in den Ländern mit guter Iodversorgung.
2. Ein zusätzliches Argument für den ablativen Konzept ist der prätherapeutische Status der Patienten, die unsere Studie eingeschlossen wurden. Da in Deutschland die Radioiodtherapie überwiegend bei Rezidiven des M. Basedow einge-

setzt wird, scheint bereits zu diesem Zeitpunkt eine Strahlenresistenz der Thyreozyten vorhanden zu sein. Diese entwickelt sich durch Vorbehandlungen, längeren Krankheitsverlauf, anhaltende Antikörperstimulation, knotig-regressive Veränderungen der Basedow-Strumen und zusätzliche Autonomien in Iodmangelgebieten. Wie unsere Ergebnisse belegen, ist bei Patienten mit Basedow-Rezidiven nur die ablative Therapie wirksam.

3. Wegen deutlicher Abhängigkeit des Therapieerfolgs von den Schilddrüsenvolumina, die in Iodmangelgebieten gegeben ist, erscheint folgende Korrektur zur des Dosiskonzepts der ablativen Radioiodtherapie sinnvoll (siehe Abb. 3.8 und 3.10; S.66,69):
 - Bei Schilddrüsenvolumina bis 20 ml ist eine Zieldosis 200 Gy ausreichend
 - Bei Schilddrüsenvolumina zwischen 20-40 ml sollte eine Zieldosis auf 250 Gy erhöht werden
 - Bei Schilddrüsenvolumina ab 40 ml ist eine Zieldosis > 250 Gy (z.B. 300 Gy) notwendig, um eine sichere Beseitigung der Hyperthyreose zu gewährleisten. Bei größeren Strumen darf jedoch die verabreichte Aktivitätsmenge aus Strahlenschutzgründen 2000 MBq nicht überschreiten. Möglicherweise muss zum Erreichen einer stabilen Remission bei diesen Patienten eine erneute Therapie geplant werden, und alternativ, ggf. eine operative Therapie diskutiert werden.
4. Aufgrund des immer noch nicht vollständig aufgeklärten Einflussmechanismus der thyreostatischen Medikation auf den Therapieerfolg (am ehesten Zusammenwirken von radioprotektiven Effekten und Beeinflussung der Iodkinetik) lässt sich die Thyreostase in unserer Studie als Risikofaktor nicht nachweisen. Aus den Ergebnissen dieser Studie kann daher leider keine Schlussfolgerung gezogen werden, ob die Thyreostase während der Therapie unter allen Umständen zu vermeiden ist, oder ob auch die Hyperthyreose alleine die Wirkung der Therapie so stark beeinträchtigt, dass sie für ein Therapieversagen alleine verantwortlich ist. Ein Aufschluss dazu könnte nur eine randomisierte prospektive

Studie mit Dosisescalation geben. Thyreostatische Medikation in niedriger Dosierung hat laut den Ergebnissen unserer Arbeit keinen negativen Einfluss auf die Radioiodtherapie; sollte aber sowohl in den Radioiodtest als auch während der Behandlung möglichst in gleich bleibender Dosierung durchgeführt werden.

5. Im Radioiodtest sowie während der Behandlung ist grundsätzlich die Einstellung der peripher euthyreoten Stoffwechsellage anzustreben.
6. Beim Vorliegen einer EO während der Radioiodtherapie ist eine Cortisonprophylaxe erforderlich. Diese sollte nach Therapieabschluss ausschleichend abgesetzt werden.
7. Bei extrem verkürztem eff. HWZ und niedrigem Radioiod-Uptake unter der Therapie ist eine Nachtherapie (zusätzliche Gabe des Radioiods) in Erwägung zu ziehen.
8. Eine weitere theoretische Möglichkeit zur Optimierung der Radioiodtherapie wird in der Publikation von Reinhardt et al. (104) vorgeschlagen. Diese Arbeitsgruppe versuchte, das Volumen nicht direkt zu ermitteln, dafür aber wurde die angestrebte Dosis dem TcTU angepasst. Für das von Reinhardt et al. favorisierte Konzept liegen Resultate vor Oexle (162), die eine Verbesserung der Erfolgsquote allerdings nur bei der multifokalen und disseminierten Autonomen auf über 90% verdeutlichten. Die Aussage dieser Studie schwer mit der Daten unserer Arbeit zu vergleichen, da aus dieser Studie wurden sämtliche Patienten, die während der Therapie mit Thyreostatika behandelt wurden, zum Therapiezeitpunkt manifest hyperthyreot waren, ausgeschlossen. Es kann nicht sicher prognostiziert werden, ob eine vom TcTU abhängige Therapieplanung bei M. Basedow-Patienten die Erfolgsquote verbessern könnte. Angesichts der Tatsache, dass sich der Radioiod-Uptake als ein sensibler Parameter durch die Thyreostase bzw. Stoffwechsellage in hohem Maße beeinflusst wird unter der Annahme, dass der Radioiod-Uptake zumindest partiell mit dem TcTU korreliert, wäre es zwar durchaus denkbar, dass sich der Mehraufwand durch die zusätzliche Anfertigung eines Szintigramms mit TcTU-Bestimmung lohnen würde. Dennoch

ergibt sich dabei bei einer Reihe von Patienten das Problem, dass der TcTU durch Faktoren, die bei den Therapieversagern gehäuft auftreten, beeinflusst wird und daher als selbständiger Parameter für die Dosisberechnung nicht wertvoll erscheint.

4.9 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurden unterschiedliche Konzepte der Radioiodtherapie bei M. Basedow hinsichtlich ihrer Effektivität verglichen, und Faktoren, die einen potenziellen Einfluss auf das Ergebnis dieser Behandlung haben, untersucht. Eingeschlossen waren 126 Patienten aus den Regionen mit leichtem bis mittlerem Iodmangel (Rhein-Main-Gebiet), die in Zeitraum von 1992 bis 2001 mit einer Radioiodtherapie behandelt wurden.

Es zeigte sich, dass das ablativ Behandlungskonzept mit Inkaufnahme einer Hypothyreose dem funktionsoptimierten Konzept überlegen ist. Der Grund hierfür liegt offensichtlich daran, dass die Basedow-Strumen in Iodmangelgebieten eine multifaktoriell bedingte Strahlensensibilität aufweisen. Die höheren Organdosen reduzieren potenzielle negative Einflussfaktoren sowie die vorliegende Strahlenresistenz.

Unsere Ergebnisse bezüglich optimaler Zieldosen bei Radioiodbehandlung des M. Basedow (250 bis 300 Gy) stimmt mit aktuellen Empfehlungen der Leitlinien der DGN überein.

Dem Schilddrüsenvolumen kommt beim ablativen Konzept eine entscheidende Bedeutung zu. Andere Einflussfaktoren, wie eine Thyreostase, Stoffwechsellage haben keinen signifikanten Einfluss auf Therapieergebnisse bei ablativer Radioiodtherapie. Lediglich der niedrige relative Radioiod-Uptake zeigte bei diesem Therapiekonzept in univariater Analyse grenzwertig signifikanter Einfluss auf die Therapieergebnisse. Dieser Zu-

sammnhang konnte unter der Berücksichtigung des Schilddrüsenvolumens jedoch in multivariater Analyse nicht bestätigt werden.

Das retrospektive Design der vorliegenden Arbeit erlaubt nur eingeschränkte Aussagen über die Bedeutung einzelner Einflussfaktors, da diese zwangsläufig in Zusammenhang mit übrigen Faktoren wirken. Eine prospektive, gut randomisierte Studie wäre deshalb wünschenswert. Die Durchführbarkeit solcher Studien erscheint jedoch unter Berücksichtigung der ethischen Aspekte und der geltenden Strahlenschutzbestimmungen fraglich.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Ergebnisse einer Radioiodtherapie bei 126 konsekutiven Patienten (19 Männer; 107 Frauen, Alter $50,9 \pm 14,6$, Median 51,5 Jahre) analysiert, die im Zeitraum von 1992 bis 2001 wegen einer Autoimmthyreopathie vom Typ M. Basedow in der Klinik für Nuklearmedizin der Gutenberg Universität Mainz behandelt wurden. Ziel der Arbeit war es, die Effektivität unterschiedlicher Therapieansätze zu vergleichen sowie Faktoren, welche einen Einfluss auf die Therapieergebnisse haben könnten, zu ermitteln, wobei Anamnese, Schilddrüsenvolumen, Stoffwechsellage und Thyreostase zum Zeitpunkt der Therapie besondere Berücksichtigung fanden. Bei 47 Patienten erfolgte die Radioiodtherapie nach einem funktionsoptimierten Konzept mit dem Ziel, eine Euthyreose zu erreichen. Hierfür wurde bei der Therapievorbereitung zur individuellen Dosisplanung (nach Bockisch-Formel) eine Zieldosis von 150 Gy verwendet. 79 Patienten wurden nach ablativem Konzept mit dem Ziel einer posttherapeutischen Hypothyreose behandelt. Die Zieldosis in dieser Gruppe betrug bei 19 Patienten 200 Gy; bei 29 Patienten 250 Gy; bei 15 Patienten 275 Gy und bei 16 Patienten 300 Gy. In 21% aller Fälle erfolgte die Therapie bei Erstmanifestation, bei 15% nach dem 1. Rezidiv und bei 64 % nach dem 2. Rezidiv. Bezüglich der thyreostatischen Medikation, der Stoffwechsellage und des prätherapeutischen Radioiod-Uptakes waren die Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Entsprechend den Therapiekonzepten wurde bei funktionsorientiertem Konzept im Median 372 MBq als Therapieaktivität errechnet und 400 MBq appliziert (14,3 MBq/ml). Für Patienten mit ablativem Therapiekonzept wurden im Median 514 MBq errechnet und 600 MBq appliziert (28,6 MBq/ml). Erreicht wurden in der ersten Gruppe Organdosen zwischen 80 und 380 Gy (Median 180 Gy). Bei 7 Patienten (14%) wurde dabei der angestrebte Bereich nicht erreicht, bei 27 Patienten (57%) erreicht und bei 13 Patienten (29%) überschritten. Der Variationskoeffizient lag bei 52%. In der Gruppe mit ablativem Ziel erreichten die Organdosen 56-685 Gy (Median 275 Gy). Bei 67 der 79 Patienten (85%) lag die erreichte Dosis wie geplant oder höher, bei 12 Patienten (15%) wurde die angestrebte Dosis nicht erreicht. Der Variationskoeffizient lag bei den Patienten mit Zieldosis 250 Gy und 300 Gy entsprechend bei 19% und 16%. Der Therapieerfolg wurde 6 Monate nach Ab-

schluss der Radioiodtherapie anhand von klinischen und laborchemischen Befunden beurteilt. Der Anteil der Patienten mit Hyperthyreose war nach funktionsorientierter Behandlung deutlich höher als nach ablativer Therapie. Nur bei 3 der 47 Patienten (6%) wurde eine Euthyreose erreicht. Eine Hyperthyreose lag dagegen bei 22 Patienten (47%) vor. 22 Patienten (47%) wiesen posttherapeutisch eine Hypothyreose auf. Dagegen waren in der Gruppe mit ablativer Therapie 61 Patienten (77%) wie erwünscht hypothyreot und 18 (23%) hatten eine Resthyperthyreose. Patienten, die nach der ablativen Radioiodtherapie eine erwünschte Hypothyreose erreichten, hatten eine kürzere eff. HWZ und einen höheren Radioiod-Uptake (4,7 Tage; 52%) als Therapieversager (5,4 Tage; 49%) sowie ein geringeres Schilddrüsenvolumen nach der Behandlung ($7,2 \pm 4,7$ vs. $21,5 \pm 13,3$ ml). Zehn Patienten nach ablativer Therapie ($n=10$) hatten trotz erreichter Dosis >250 Gy eine Resthyperthyreose. Das Schilddrüsenvolumen lag bei diesen Patienten zwischen 14 und 70 ml (Mittelwert: 29,5 ml). Die posttherapeutische Volumenreduktion war bei funktionsorientierter Therapie geringer als bei ablativem Konzept (um 55% vs. 65%). Die TRAK und anti-TPO-AK-Titer waren in beiden Gruppen gegenüber dem Ausgangswert angestiegen. Dabei waren die posttherapeutischen Konzentrationen bei funktionsoptimiertem Konzept höher als nach ablativer Therapie. Die Radioiodtherapie wurde in beiden Gruppen gut toleriert. Beschwerden durch eine strahleninduzierte Thyreoiditis zeigten sich bei 13 Patienten (10%), die mit Eiskrawatte und nichtsteroidale Antiphlogistika behandelt wurden. Unter Cortisonprophylaxe ($n=29$) wurde nur bei einem Patienten eine Verschlechterung der vorbestehenden EO beobachtet. Das Schilddrüsenvolumen wurde als wesentlicher, den Therapieerfolg bestimmender Parameter bei ablativem Konzept in der multivariaten Analyse identifiziert. So hatten Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen ab 25 ml ein 10-fach höheres Risiko für ein Versagen der Radioiodtherapie in Relation zu Patienten, die eine Schilddrüse <25 ml hatten. Die Radioiodtherapie mit ablativen Dosen erweist sich in einem Iodmangelgebiet gegenüber der funktionsorientierten Behandlung als eine effektivere Therapie. Dieses Konzept geht mit niedrigerem Risiko der Verschlechterung einer vorbestehenden EO (unter Cortisonprophylaxe) einher. Es stellt sich bei diesem Konzept heraus, dass die Thyreostase in niedriger Dosierung keinen bedeutenden Einfluss auf den Therapieerfolg hatte. Die Auswertung der Daten bestätigt, dass die aktuell verwendete individuelle Dosisplanung

mittels Radioiodtest eine präzise Abschätzung der notwendigen Aktivität erlaubt. Ausgehend von Ergebnissen dieser Studie erscheint bei ablativem Konzept eine volumenadaptierte Korrektur der Zieldosis sinnvoll: während bei Schilddrüsenvolumina zwischen 25-40 ml eine Dosis von 250 Gy (entsprechend aktuellen Empfehlungen der Leitlinie der DGN) optimal ist, sollten bei Volumina > 40 ml höhere Zieldosen gewählt werden. Bei Patienten mit Schilddrüsenvolumina < 20 ml ist eine Dosis von 200 Gy ausreichend.

6 Summary

In the present investigation, we retrospectively analysed the results of radioiodine therapy in 126 consecutive patients with Grave's disease (19 males; 107 females, age 50.9 ± 14.6 years) who were treated in Nuclear medicine Department University Hospital Mainz between 1992 and 2001. The aim of the study was to compare the effectiveness of different algorithms of the radioiodine therapy and to find out the factors, which influence the therapy results. In this respect, the analysis focused in particular on the history, thyroid volume and thyreostatic medication at the time the therapy.

In the total of 47 patients, the radioiodine therapy was performed according to the function-optimised concept aiming in the achievement of euthyreosis. In these patients, the individual doses were calculated using the Bockisch formula, defining the target dose at 150 Gy. In other 79 patients, who were treated using the ablative concept, assuming the post-therapeutic hypothyroidism, the target doses were ≥ 200 Gy. No significant differences between the both groups were found in regard to the thyreostatic medication. The achieved target doses accounted in the first group 80-380 Gy (median 180 Gy, variation quotient 52%), and in the second group 56-685 Gy (median 275 Gy, variation quotient 19%).

The therapy response was assessed 6 months after therapy, based on clinical and laboratory findings. The hyperthyroidism rate was significantly higher in patients who were treated using the function-optimised concept: euthyreosis was achieved in only 3 out of 47 patients (6%), hyperthyroidism persisted in 22 (47%) patients and 22 (47%) patients had hypothyroidism. In contrast, in the group, treated by ablative radioiodine therapy, the hypothyroidism was achieved in 61/79 patients (77%), and only 18 patients (23%) had hyperthyroidism. The volume reduction was lower in the patients who were treated using function-optimised concept as compared with those who were treated using ablative concept (55% vs. 65%). The serum levels of the thyroid-specific antibodies (TRAK and TPO-AK) increased following the radioiodine therapy in both groups. However, the extent of this increase was higher in the group, treated using the function-optimised concept. The radioiodine therapy was well tolerated by the patients from both groups.

The radioiodine-induced thyroiditis was registered in only 13 patients (10% of the whole studied population); all of them recovered well under cold compressions and antiflogistica. Using the prophylactic cortisone medication, no aggravation of the pre-existent endocrine orbitopathy was observed in any patient.

In the group, treated according to the ablative concept, the thyroid volume was the most significant prognostic factor for the success of radioiodine therapy. So, the proportion of non-responders was ten times higher in the sub-group of patients with the thyroid volumes > 25 ml as compared with those with smaller thyroid volumes. In iodine-poor regions, the ablative concept of radioiodine therapy seems to be more effective as the function-optimised one. This concept is associated with a lower risk of aggravation of the endocrine orbitopathy (if the cortisone-prophylaxis is performed).

The retrospective analysis of therapy results shows that the individual radioiodine test allows an accurate estimation of radioiodine dosage. However, our results suggest the necessity of the volume- and age-based correction of the dosage planning for ablative radioiodine therapy: for thyroid volumes between 25 and 40 ml, the dose of 250 Gy seems to be optimal; for volumes > 40 ml, higher doses are indicated. In patients with thyroid volumes < 20 ml, the stable hypothyroidism can be achieved by using the lower doses (200 Gy).

7 Literaturverzeichnis

1. Karasek, M., Lewinski, A., *Etiopathogenesis of Graves' disease*. Neuroendocrinol Lett., 2003. **24**(3-4): p. 161-6.
2. Hotze, L.A., *Schilddrüsenerkrankungen, Diagnose und Therapie*. Vol. 5 Auflage, Berlin. 2003.
3. Meng, W., *Definitive Therapie bei M. Basedow*. In: Reinwein D., Weinheimer B. Vol. (Hrsg) Schilddrüse. 1994. 117.
4. Meyer-Gessner, M., Benker, G., Olbricht, T., Windeck, R., Cissewski, K., Reiners, C., and Reinwein, D., *Side effects of antithyroid therapy of hyperthyroidism. A study of 1256 continuously treated patients*. Dtsch Med Wochenschr, 1989. **114**(5): p. 166-71.
5. Reiners, C., *Dosiskonzepte der Radioiodtherapie bei M. Basedow*. 1. Tübinger Therapiesymposium, 1997.
6. Kendall-Taylor, P., Keir, M.J., and Ross, W.M., *Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study*. Br Med J (Clin Res Ed), 1984. **289**(6441): p. 361-3.
7. de Bruin, T.W., Croon, C.D., de Klerk, J.M., and van Isselt, J.W., *Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome*. J Intern Med, 1994. **236**(5): p. 507-13.
8. Hoskin, P.J., Spathis, G.S., McCready, V.R., Cosgrove, D.O., and Harmer, C.L., *Low-dose radioiodine given six-monthly in Graves' disease*. J R Soc Med, 1985. **78**(11): p. 893-8.
9. Bajnok, L., Mezosi, E., Nagy, E., Szabo, J., Sztojka, I., Varga, J., Galuska, L., and Leovey, A., *Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: is more than seven-thousand rad target dose necessary?* Thyroid, 1999. **9**(9): p. 865-9.
10. Chiovato, L., Fiore, E., Vitti, P., Rocchi, R., Rago, T., Dokic, D., Latrofa, F., Mammoli, C., Lippi, F., Ceccarelli, C., and Pinchera, A., *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, 1998. **83**(1): p. 40-6.
11. Kok, S.W., Smit, J.W., de Craen, A.J., Goslings, B.M., van Eck-Smit, B.L., and Romijn, J.A., *Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study*. Nucl Med Commun, 2000. **21**(11): p. 1071-8.

-
12. Pfeilschifter, J., Elser, H., Haufe, S., Ziegler, R., and Georgi, P., *Impact of pre-treatment variables on the outcome of standardized 131I therapy with 150 Gray in Graves' disease*. *Nuklearmedizin*, 1997. **36**(3): p. 81-6.
 13. Sabri, O., Schulz, G., Zimny, M., Schreckenberger, M., Zimny, D., Wagenknecht, G., Kaiser, H.J., Dohmen, B.M., Bares, R., and Bull, U., *Determination of factors affecting the therapeutic outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease*. *Nuklearmedizin*, 1998. **37**(3): p. 83-9.
 14. Sabri, O., Zimny, M., Schreckenberger, M., Reinartz, P., Ostwald, E., and Buell, U., *Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy*. *Thyroid*, 1999. **9**(12): p. 1181-8.
 15. Urbanek, V., Schmidt, M., Moka, D., Hillger, H.W., Voth, E., Wellner, U., and Schicha, H., *Effect of iodine application during radioiodine therapy in patients with impending therapy failure*. *Nuklearmedizin*, 2000. **39**(4): p. 108-12.
 16. Brix, T.H., Kyvik, K.O., and Hegedus, L., *What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review*. *Thyroid*, 1998. **8**(7): p. 627-34.
 17. Tomer, Y. and Davies, T.F., *Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function*. *Endocr Rev*, 2003. **24**(5): p. 694-717.
 18. Weetman, A.P., *Autoimmunity and endocrinology*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999. **107 Suppl 3**: p. S63-6.
 19. Wenzel, B.E., Peters, A., and Zubashev, I., *Bacterial virulence antigens and the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases (AITD)*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1996. **104 Suppl 4**: p. 75-8.
 20. Martino, E., Macchia, E., Aghini-Lombardi, F., Antonelli, A., Lenziardi, M., Concetti, R., Fenzi, G.F., Baschieri, L., and Pinchera, A., *Is humoral thyroid autoimmunity relevant in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis (AIIT)?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1986. **24**(6): p. 627-33.
 21. Bartalena, L., Bogazzi, F., Tanda, M.L., Manetti, L., Dell'Unto, E., and Martino, E., *Cigarette smoking and the thyroid*. *Eur J Endocrinol*, 1995. **133**(5): p. 507-12.
 22. Volpe, R., *Immunoregulation in autoimmune thyroid disease*. *Thyroid*, 1994. **4**(3): p. 373-7.
 23. Rippegather, K., Schumm-Draeger, P.M., and Usadel, K.H., *Graves' disease: xenotransplantation model (athymic nude mice)*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1996. **104 Suppl 3**: p. 34-6; discussion 36-7.

-
24. Costagliola, S., Morgenthaler, N.G., Hoermann, R., Badenhop, K., Struck, J., Freitag, D., Poertl, S., Weglohner, W., Hollidt, J.M., Quadbeck, B., Dumont, J.E., Schumm-Draeger, P.M., Bergmann, A., Mann, K., Vassart, G., and Usadel, K.H., *Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(1): p. 90-7.
 25. Zakarija, M., Jin, S., and McKenzie, J.M., *Evidence supporting the identity in Graves' disease of thyroid-stimulating antibody and thyroid growth-promoting immunoglobulin G as assayed in FRTL5 cells*. J Clin Invest, 1988. **81**(3): p. 879-84.
 26. Drexhage, H.A., *Autoimmunity and thyroid growth. Where do we stand?* Eur J Endocrinol, 1996. **135**(1): p. 39-45.
 27. Studer, H., Peter, H.J., and Gerber, H., *Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth*. Endocr Rev, 1989. **10**(2): p. 125-35.
 28. Prummel, M.F. and Wiersinga, W.M., *Smoking and risk of Graves' disease*. JAMA, 1993. **269**(4): p. 479-82.
 29. Pfannenstiel, P., Hotze, L.A., and Saller, B., *Schilddrüsenerkrankungen-Diagnose und Therapie*. 4. Auflage. **BMV**.
 30. Bartalena, L., Pinchera, A., and Marcocci, C., *Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives*. Endocr Rev, 2000. **21**(2): p. 168-99.
 31. Solomon, B., Glinioer, D., Lagasse, R., and Wartofsky, L., *Current trends in the management of Graves' disease*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(6): p. 1518-24.
 32. Glinioer, D., Hesch, D., Lagasse, R., and Laurberg, P., *The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey*. Acta Endocrinol Suppl (Copenh), 1987. **285**: p. 3-23.
 33. Romaldini, J.H., Bromberg, N., Werner, R.S., Tanaka, L.M., Rodrigues, H.F., Werner, M.C., Farah, C.S., and Reis, L.C., *Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **57**(3): p. 563-70.
 34. Weetman, A.P., *Effect of the anti-thyroid drug methimazole on interleukin-1 and interleukin-2 levels in vitro*. Clin Endocrinol (Oxf), 1986. **25**(2): p. 133-42.
 35. Benker, G., Esser, J., Kahaly, G., and Reinwein, D., *New therapeutic approaches in thyroidal autoimmune diseases*. Klin Wochenschr, 1990. **68 Suppl 21**: p. 44-54.

-
36. Reinwein, D., Benker, G., König, M.P., Pinchera, A., Schatz, H., and Schleusener, H., *Clinical aspects of hyperthyroidism in areas of different supplies of iodine. Results of a European prospective study.* Schweiz Med Wochenschr, 1987. **117**(34): p. 1245-55.
 37. Schleusener, H., Schwander, J., Fischer, C., Holle, R., Holl, G., Badenhoop, K., Hensen, J., Finke, R., Bogner, U., Mayr, W.R., and et al., *Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease.* Acta Endocrinol (Copenh), 1989. **120**(6): p. 689-701.
 38. Bouma, D.J., Kammer, H., and Greer, M.A., *Follow-up comparison of short-term versus 1-year antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease.* J Clin Endocrinol Metab, 1982. **55**(6): p. 1138-42.
 39. Röher, H.D., Horster, F.A., Frilling, A., and Goretzki, P.E., *Morphology and function-based surgery in different forms of hyperthyroidism.* Chirurg, 1991. **62**(3): p. 176-81.
 40. Winsa, B., Rastad, J., Akerstrom, G., Johansson, H., Westermark, K., and Karlsson, F.A., *Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy.* Eur J Endocrinol, 1995. **132**(4): p. 406-12.
 41. Bottger, T., *Basedow's disease--thyroidectomy or subtotal resection?* Zentralbl Chir, 1997. **122**(4): p. 231-5.
 42. Lorenz, K. and Dralle, H., *Surgical treatment of Graves' disease.* Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 1999. **93 Suppl 1**: p. 57-60.
 43. Köbberling, J., Hintze, G., and Becker, H.D., *Iodine-induced thyrotoxicosis--a case for subtotal thyroidectomy in severely ill patients.* Klin Wochenschr, 1985. **63**(1): p. 1-7.
 44. Bogner, U., Hensen, J., Badenhoop, K., Wagner, K., Keller, F., Finke, R., and Schleusener, H., *Thiamazole- and lithium therapy-resistant iodine-induced hyperthyroidism.* Dtsch Med Wochenschr, 1985. **110**(12): p. 479-80.
 45. Meng, W., Meng, S., Mannchen, E., Hampel, R., Kirsch, G., Dannenberg, J., and Krabbe, S., *Effect of therapy duration and low and highly dosed thiamazole treatment in Basedow's-Graves' disease.* Exp Clin Endocrinol, 1991. **97**(2-3): p. 257-60.
 46. Schumm-Draeger, P.M., *Hyperthyroidism in Graves' disease--antithyroid drug treatment.* Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 1999. **93 Suppl 1**: p. 41-5.
 47. Schleusener, H., Peters, H., Fischer, C., Holle, R., Bogner, U., Reinwein, D., and Benker, G., *What is the recurrence rate for Basedow's disease treated with*

-
- thyrostatic agents. Answers from a prospective study.* Schweiz Med Wochenschr, 1990. **120**(21): p. 769-71.
48. Reinwein, D., Röher, H.D., and Emrich, D., *The therapy of hyperthyroidism. Its current status.* Dtsch Med Wochenschr, 1993. **118**(27-28): p. 1036-43.
49. Feldt-Rasmussen, U., Schleusener, H., and Carayon, P., *Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease.* J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(1): p. 98-102.
50. Laurberg, P., Buchholtz Hansen, P.E., Iversen, E., Eskjaer Jensen, S., and Weeke, J., *Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease.* Acta Endocrinol (Copenh), 1986. **111**(1): p. 39-43.
51. Shigemasa, C., Noguchi, T., Onoyama, S., Okamura, Y., Yoshida, A., Mashiba, H., and Abe, K., *Side effects of antithyroid drugs.* Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1983. **59**(8): p. 1160-7.
52. Le Guerrier, A.M., Lorcy, Y., and Allannic, H., *Accidents attributable to carbimazole in the treatment of Basedow's disease.* Ann Endocrinol (Paris), 1984. **45**(6): p. 381-5.
53. Martin Marco, A. and Boquet Estruch, D., *Syndrome of arthritis by antithyroid drugs.* Med Clin (Barc), 2003. **120**(11): p. 436-7.
54. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3474-81.
55. Röher, H.D., Goretzki, P.E., Hellmann, P., and Witte, J., *Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy.* Chirurg, 1999. **70**(9): p. 999-1010.
56. Röher, H.D., *Surgical technique--thyroid gland surgery 1999. Current challenges of problem-oriented thyroid gland surgery.* Chirurg, 1999. **70**(9): p. 969-70.
57. Feliciano, D.V., *Everything you wanted to know about Graves' disease.* Am J Surg, 1992. **164**(5): p. 404-11.
58. Röher, H.D., Horster, F.A., Frilling, A., Goretzki, P.E., and Witte, J., *Surgery for immunogenic hyperthyroidism.* Exp Clin Endocrinol, 1991. **97**(2-3): p. 292-6.
59. Wartofsky, L., *Radioiodine therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America.* Thyroid, 1997. **7**(2): p. 213-6.

-
60. DGN, *Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin*. Nuklearmedizin. Vol. 6a. 1999, Stuttgart-New York: Schattauer.
61. Schicha, H. and Dietlein, M., *Graves' disease and toxic nodular goiter--radioiodine therapy*. Nuklearmedizin, 2002. **41**(2): p. 63-70.
62. Reiners, C., *Radioiodine therapy of Graves' disease--quality assurance and radiation protection*. Z Arztl Fortbild Qualitätssich, 1999. **93 Suppl 1**: p. 61-6.
63. Köhrle, J. and Schmutzler, C., *How does iodine reach the thyroid gland? Recent studies of the sodium-iodide symporter*. Internist (Berl), 1998. **39**(6): p. 560-5.
64. Kennedy, J.S. and Thomson, J.A., *The changes in the thyroid gland after irradiation with ¹³¹I or partial thyroidectomy for thyrotoxicosis*. J Pathol, 1974. **112**(2): p. 65-81.
65. Heinze, H.G., *Radioiodine treatment of non-toxic goitre*. In : Reinwein D., Scriba P.C. (eds) Treatment of endemic and sporadic goitre. 1985, Stuttgart New York: Schattauer. 289-299.
66. Franklyn, J.A., *The management of hyperthyroidism*. N Engl J Med, 1994. **330**(24): p. 1731-8.
67. Berg, G., Michanek, A., Holmberg, E., and Nystrom, E., *Clinical outcome of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a follow-up study*. J Intern Med, 1996. **239**(2): p. 165-71.
68. Berding, G. and Schicha, H., *Results of radioiodine therapy of manifest hyperthyroidism and autonomous struma with euthyroidism*. Nuklearmedizin, 1990. **29**(4): p. 158-65.
69. Moka, D., Dietlein, M., and Schicha, H., *Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29 Suppl 2**: p. S486-91.
70. *Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2002 (StrlSchV)*. 2002.
71. *Strahlenschutzkommission beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit 1996. Ambulante, fraktionierte Radioiodtherapie*. Bundesanzeiger vom 18.Juni, 1996.
72. Moka, D., Voth, E., and Schicha, H., *Effect of antithyroid medication on the effective half-life and uptake of ¹³¹I-iodine following radioiodine therapy*. Nuklearmedizin, 1997. **36**(3): p. 87-92.
73. Koroscil, T.M., *Thionamides alter the efficacy of radioiodine treatment in patients with Graves' disease*. South Med J, 1995. **88**(8): p. 831-6.

-
74. Reiners, C., *Radioiodine treatment of Basedow's disease: interference and influence factors, risk estimation*. Exp Clin Endocrinol, 1991. **97**(2-3): p. 275-85.
75. Burch, H.B., Solomon, B.L., Wartofsky, L., and Burman, K.D., *Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves disease*. Ann Intern Med, 1994. **121**(8): p. 553-9.
76. Bogner, L. and Czempel, H., *Approximation errors in the physical planning of radioiodine therapy of the thyroid*. Nuklearmedizin, 1993. **32**(5): p. 236-46.
77. Peters, H., Fischer, C., Bogner, U., Reiners, C., and Schleusener, H., *Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹Iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study*. Eur J Clin Invest, 1995. **25**(3): p. 186-93.
78. Bell, E., *Therapie der Hyperthyreose mit ¹³¹I bei diffuser Struma*. Nuklearmedizin, 1979. **2**: p. 214-220.
79. Bockisch, A., Jamitzky, T., Derwanz, R., and Biersack, H.J., *Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases*. J Nucl Med, 1993. **34**(10): p. 1632-8.
80. Peters, H., Fischer, C., Bogner, U., Reiners, C., and Schleusener, H., *Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study*. Thyroid, 1997. **7**(2): p. 247-51.
81. Bockisch, A., *Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radiojodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen*. Nuklearmedizin, 1997. **20**: p. 315-22.
82. Marinelli, L.D., Quimbi, E.H., and Hine, H.G., *Dosage determination with radioactive isotopes*. American Journal of Roentgenology, 1948(59): p. 260-281.
83. Snyder, W.S.F., M. R. Warner G. G, Watsonand S. B, *Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs*. The Society of Nuclear Medicine, 1975.
84. Rybnik, T., *Optimierung der Dosisplanung der Radiojodtherapie disseminierter und unifokaler Autonomien*, in *Inagural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn*. 1992.
85. Willemsen, U.F., Knesewitsch, P., Kreisig, T., Pickardt, C.R., and Kirsch, C.M., *Functional results of radioiodine therapy with a 300-Gy absorbed dose in Graves' disease*. Eur J Nucl Med, 1993. **20**(11): p. 1051-5.
86. Emrich, D., *Must the high rate of hypothyroidism after radioiodine therapy for immunogenic hyperthyroidism be considered a part of the cost?* Nuklearmedizin, 1997. **36**(5): p. 5-6.

-
87. Aizawa, Y., Yoshida, K., Kaise, N., Fukazawa, H., Kiso, Y., Sayama, N., Hori, H., and Abe, K., *The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **46**(1): p. 1-5.
88. Gomez, J.M., Virgili, N., Soler, J., Fernandez, M., and Montana, E., *Transient hypothyroidism after iodine-131 treatment of Graves' disease*. Thyroidology, 1989. **1**(3): p. 149-52.
89. Peters, H., Fischer, C., Bogner, U., Reiners, C., and Schleusener, H., *Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study*. Eur J Clin Invest, 1996. **26**(1): p. 59-63.
90. De Groot, L.J., *Radioiodine and the immune system*. Thyroid, 1997. **7**(2): p. 259-64.
91. Brunn, J., Block, U., Ruf, G., Bos, I., Kunze, W.P., and Scriba, P.C., *Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)*. Dtsch Med Wochenschr, 1981. **106**(41): p. 1338-40.
92. Lopez Rey, M.C., Aguilar Diosdado, M., Garcia Curiel, A., Gavilan Villarejo, I., Escobar Jimenez, L., Giron Gonzalez, J.A., Escribano Moriana, J.C., and Millan Nunez-Cortes, J., *Treatment of hyperthyroidism from Graves-Basedow's disease*. An Med Interna, 1993. **10**(5): p. 211-6.
93. Reinwein, D., Benker, G., Lazarus, J.H., and Alexander, W.D., *A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(6): p. 1516-21.
94. Moser, E., *Radioiodine therapy of Basedow's disease--is there a therapeutic standard?* Zentralbl Chir, 1997. **122**(4): p. 227-30.
95. *Drittes Heidelberger Therapiesgespräch der Nuklearmedizin am 12.2.1993*. Nucl.-Med., 1995. **35**(6): p. 52-57.
96. Cheetham, T.D., Wraight, P., Hughes, I.A., and Barnes, N.D., *Radioiodine treatment of Graves' disease in young people*. Horm Res, 1998. **49**(6): p. 258-62.
97. Cunnien, A.J., Hay, I.D., Gorman, C.A., Offord, K.P., and Scanlon, P.W., *Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated*. J Nucl Med, 1982. **23**(11): p. 978-83.
98. Turner, J., Sadler, W., Brownlie, B., and Rogers, T., *Radioiodine therapy for Graves' disease: multivariate analysis of pretreatment parameters and early outcome*. Eur J Nucl Med, 1985. **11**(6-7): p. 191-3.

-
99. Körber, C., Schneider, P., Hanscheid, H., Kock, P.R., and Reiners, C., *Is the post-therapeutic dosimetry of patients with short-term hospitalization after ¹³¹I therapy sufficiently reliable?* Nuklearmedizin, 2000. **39**(1): p. 9-12.
 100. Meier, D.A., Brill, D.R., Becker, D.V., Clarke, S.E., Silberstein, E.B., Royal, H.D., and Balon, H.R., *Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (¹³¹)iodine.* J Nucl Med, 2002. **43**(6): p. 856-61.
 101. Schümichen, C., *Radioiodtherapie der Immunhyperthyreose.* Der Nuklearmediziner, 1997. **5**(20): p. 305-313.
 102. Allahabadia, A., Daykin, J., Sheppard, M.C., Gough, S.C., and Franklyn, J.A., *Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(8): p. 3611-7.
 103. Alexander, E.K. and Larsen, P.R., *High dose of (¹³¹)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 1073-7.
 104. Reinhardt, M., Emrich, D., Krause, T., Brautigam, P., Nitzsche, E., Blattmann, H., Schumichen, C., and Moser, E., *Improved dose concept for radioiodine therapy of multifocal and disseminated functional thyroid autonomy.* Eur J Endocrinol, 1995. **132**(5): p. 550-6.
 105. Reinhardt, M.J., Joe, A., von Mallek, D., Zimmerlin, M., Manka-Waluch, A., Palmedo, H., and Krause, T.M., *Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of ^{99m}Tc-pertechnetate thyroid uptake.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(4): p. 480-5.
 106. Bertelsen, J., Herskind, A.M., Sprogøe Jakobsen, U., and Hegedus, L., *Is standard 555 MBq ¹³¹I-therapy of hyperthyroidism ablative?* Thyroidology, 1992. **4**(3): p. 103-6.
 107. Safe, A.F. and Maxwell, R.T., *Efficiency of treatment and monitoring of ablative radio iodine therapy for hyperthyroidism: a DGH centre study.* Br J Clin Pract, 1990. **44**(10): p. 393-5.
 108. Haase, A., Bahre, M., Lauer, I., Meller, B., and Richter, E., *Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose.* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2000. **108**(2): p. 133-7.
 109. Catargi, B., Leprat, F., Guyot, M., Valli, N., Ducassou, D., and Tabarin, A., *Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome.* Eur J Endocrinol, 1999. **141**(2): p. 117-21.

-
110. Moser, E., *Results of radioiodine therapy in different forms of hyperthyroidism in relation to the planned dosage*. Aktuelle Radiol, 1992. **2**(4): p. 179-87.
 111. Dietlein, M., Dressler, J., Joseph, K., Leisner, B., Moser, E., Reiners, C., Schicha, H., Schneider, P., and Schober, O., *Guidelines for radioiodine therapy (RIT) in benign thyroid diseases*. Nuklearmedizin, 1999. **38**(6A): p. 219-20.
 112. Vitti, P., Rago, T., Chiovato, L., Pallini, S., Santini, F., Fiore, E., Rocchi, R., Martino, E., and Pinchera, A., *Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment*. Thyroid, 1997. **7**(3): p. 369-75.
 113. Heidenreich, P., Vogt, H., Dorn, R., Graf, G., and Kopp, J., *Radiojodtherapie des Morbus Basedow*. Der Nuklearmediziner, 2001. **3**(24): p. 143-148.
 114. Gimlette, T.M., Critchley, M., and Squire, C.R., *Factors predicting hypothyroidism in long-term follow-up after ¹³¹I therapy*. Nuklearmedizin, 1988. **27**(4): p. 135-9.
 115. Marcocci, C., Bartalena, L., Tanda, M.L., Manetti, L., Dell'Unto, E., Mazzi, B., Rocchi, R., Barbesino, G., and Pinchera, A., *Graves' ophthalmopathy and ¹³¹I therapy*. Q J Nucl Med, 1999. **43**(4): p. 307-12.
 116. Freitas, J.E., *The role of nuclear medicine in the management of Graves' disease*. Q J Nucl Med, 1999. **43**(4): p. 297-306.
 117. Holm, L.E., *Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine-131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975*. J Nucl Med, 1982. **23**(2): p. 108-12.
 118. Moser, E., Pickardt, C.R., Mann, K., Engelhardt, D., Kirsch, C.M., Knesewitsch, P., Tatsch, K., Kreisig, T., Kurz, C., and Saller, B., *Results of radioiodine treatment of patients with immunogenic and non-immunogenic hyperthyroidism using different focal doses*. Nuklearmedizin, 1988. **27**(3): p. 98-104.
 119. Dietlein, M., Moka, D., Dederichs, B., Hunsche, E., Lauterbach, K.W., and Schicha, H., *Cost-effectiveness analysis: radioiodine or antithyroid medication in primary treatment of immune hyperthyroidism*. Nuklearmedizin, 1999. **38**(1): p. 7-14.
 120. Dietlein, M., Geckle, L., Overbeck, T., Moka, D., Bausch, V., Troche, C.J., Lauterbach, K., and Schicha, H., *Cost minimization analysis for the definitive therapy of hyperthyroidism: comparison of goiter resection with radioiodine therapy*. Nuklearmedizin, 1997. **36**(5): p. 150-6.
 121. Ron, E., Doody, M.M., Becker, D.V., Brill, A.B., Curtis, R.E., Goldman, M.B., Harris, B.S., 3rd, Hoffman, D.A., McConahey, W.M., Maxon, H.R., Preston-Martin, S., Warshauer, M.E., Wong, F.L., and Boice, J.D., Jr., *Cancer mortality*

-
- following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. Jama, 1998. 280(4): p. 347-55.*
122. Singer, R.B., *Long-term comparative cancer mortality after use of radio-iodine in the treatment of hyperthyroidism, a fully reported multicenter study. J Insur Med, 2001. 33(2): p. 138-42.*
 123. Piper, J.M., Matanoski, G.M., and Tonascia, J., *Bladder cancer in young women. Am J Epidemiol, 1986. 123(6): p. 1033-42.*
 124. Hall, P., Berg, G., Bjelkengren, G., Boice, J.D., Jr., Ericsson, U.B., Hallquist, A., Lidberg, M., Lundell, G., Tennvall, J., Wiklund, K., and et al., *Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. Int J Cancer, 1992. 50(6): p. 886-90.*
 125. Rivkees, S.A., *The use of radioactive iodine in the management of hyperthyroidism in children. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord, 2001. 1(3): p. 255-64.*
 126. Nuchel, C., Boddenberg, B., and Schicha, H., *The importance of the radioiodine test for the calculation of the therapeutic dose in benign thyroid diseases. Nuklearmedizin, 1993. 32(2): p. 91-8.*
 127. Oeser, H., *Radioisotopes in tumor diagnosis. Verh Dtsch Ges Inn Med, 1972. 78: p. 56-61.*
 128. Creutzig, H. and Hundeshagen, H., *Is a dosage calculation for radio-iodine therapy possible? Nuklearmedizin, 1976. 15(5): p. 233-6.*
 129. Centeno, B.A., Szyfelbein, W.M., Daniels, G.H., and Vickery, A.L., Jr., *Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland in patients with prior Graves' disease treated with radioactive iodine. Morphologic findings and potential pitfalls. Acta Cytol, 1996. 40(6): p. 1189-97.*
 130. Friedman, N.B. and Catz, B., *The reactions of euthyroid and hyperthyroid glands to radioactive iodine. Arch Pathol Lab Med, 1996. 120(7): p. 660-1.*
 131. Berg, G.E., Michanek, A.M., Holmberg, E.C., and Fink, M., *Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. J Nucl Med, 1996. 37(2): p. 228-32.*
 132. Andrade, V.A., Gross, J.L., and Maia, A.L., *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, 2001. 86(8): p. 3488-93.*

-
133. de Klerk, J.M., van Isselt, J.W., van Dijk, A., Hakman, M.E., Pameijer, F.A., Koppeschaar, H.P., Zelissen, P.M., van Schaik, J.P., and van Rijk, P.P., *Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter*. J Nucl Med, 1997. **38**(3): p. 372-6.
134. Vemulakonda, U.S., Atkins, F.B., and Ziessman, H.A., *Therapy dose calculation in Graves' disease using early I-123 uptake measurements*. Clin Nucl Med, 1996. **21**(2): p. 102-5.
135. Aktay, R., Rezai, K., Seabold, J.E., Bar, R.S., and Kirchner, P.T., *Four- to twenty-four-hour uptake ratio: an index of rapid iodine-131 turnover in hyperthyroidism*. J Nucl Med, 1996. **37**(11): p. 1815-9.
136. Kung, A.W., Yau, C.C., and Cheng, A.C., *The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism*. Thyroid, 1995. **5**(1): p. 7-12.
137. Watson, A.B., Brownlie, B.E., Frampton, C.M., Turner, J.G., and Rogers, T.G., *Outcome following standardized 185 MBq dose 131I therapy for Graves' disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1988. **28**(5): p. 487-96.
138. Dederichs, B., Otte, R., Klink, J.E., and Schicha, H., *Volume reduction of the thyroid after radioiodine therapy in patients with autonomous goiter and Basedow's goiter*. Nuklearmedizin, 1996. **35**(5): p. 164-9.
139. Chen, J.Y., Huang, H.S., Huang, M.J., Lin, J.D., Juang, J.H., Huang, B.Y., Wang, P.W., and Liu, R.T., *Outcome following radioactive iodine therapy in Graves' disease*. Changgeng Yi Xue Za Zhi, 1990. **13**(4): p. 258-67.
140. Muller, B., Bares, R., and Bull, U., *The effective half-life of 131I during the treatment of autonomous thyroid disease with radioiodine*. Nuklearmedizin, 1991. **30**(3): p. 71-6.
141. Bondeson, A.G., Bondeson, L., and Thompson, N.W., *Hyperparathyroidism after treatment with radioactive iodine: not only a coincidence?* Surgery, 1989. **106**(6): p. 1025-7.
142. Braga, M., Walpert, N., Burch, H.B., Solomon, B.L., and Cooper, D.S., *The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial*. Thyroid, 2002. **12**(2): p. 135-9.
143. Koch, W., *Der Einfluß prätherapeutischer Faktoren aufden Therapieerfolg der Radioiodtherapie*. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München, 2002.
144. Hancock, L.D., Tuttle, R.M., LeMar, H., Bauman, J., and Patience, T., *The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **47**(4): p. 425-30.

-
145. Börner, A.R., Weckesser, M., Boy, C.H.R., Schmidt, D., Langen, K.J., and Müller-Gärtner, H.W., *Einfluß der Stoffwechsellage auf die Radioiodtherapie beim M. Basedow*. *Der Nuklearmediziner*, 1997. **20**: p. 323-6.
 146. Sundram, F.X., *Radioiodine (I-131) uptakes and hormonal (T4) levels in hyperthyroid patients receiving radioiodine therapy while on anti-thyroid drugs and relation to incidence of hypothyroidism at one year*. *Ann Acad Med Singapore*, 1986. **15**(4): p. 516-20.
 147. Tuttle, R.M., Patience, T., and Budd, S., *Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease*. *Thyroid*, 1995. **5**(4): p. 243-7.
 148. Urbanek, V., Voth, E., Moka, D., and Schicha, H., *Radioiodine therapy of Graves' disease--a dosimetric comparison of various therapy regimens of antithyroid agents*. *Nuklearmedizin*, 2001. **40**(4): p. 111-5.
 149. Van Isselt, J.W., de Klerk, J.M., Koppeschaar, H.P., and Van Rijk, P.P., *Iodine-131 uptake and turnover rate vary over short intervals in Graves' disease*. *Nucl Med Commun*, 2000. **21**(7): p. 609-16.
 150. Kaise, K., Kaise, N., Yoshida, K., Fukazawa, H., Mori, K., Yamamoto, M., Sakurada, T., Saito, S., and Yoshinaga, K., *Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (131I) therapy for hyperthyroid Graves' disease*. *Endocrinol Jpn*, 1991. **38**(4): p. 429-33.
 151. Murakami, Y., Takamatsu, J., Sakane, S., Kuma, K., and Ohsawa, N., *Changes in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves' hyperthyroidism correlated with activity of thyroid-stimulating antibody and treatment outcome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(9): p. 3257-60.
 152. Howarth, D., Epstein, M., Lan, L., Tan, P., and Booker, J., *Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study*. *Eur J Nucl Med*, 2001. **28**(10): p. 1489-95.
 153. Sridama, V., DeGroot, L.J., *Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy*. *Am J Med*, 1989. **87**(1): p. 70-3.
 154. Tallstedt, L., Lundell, G., Torring, O., Wallin, G., Ljunggren, J.G., Blomgren, H., and Taube, A., *Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(26): p. 1733-8.
 155. Tallstedt, L. and Lundell, G., *Radioiodine treatment, ablation, and ophthalmopathy: a balanced perspective*. *Thyroid*, 1997. **7**(2): p. 241-5.

-
156. Kung, A.W., Yau, C.C., and Cheng, A., *The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(2): p. 542-6.
157. Bartalena, L., Marcocci, C., Bogazzi, F., Manetti, L., Tanda, M.L., Dell'Unto, E., Bruno-Bossio, G., Nardi, M., Bartolomei, M.P., Lepri, A., Rossi, G., Martino, E., and Pinchera, A., *Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy*. N Engl J Med, 1998. **338**(2): p. 73-8.
158. Weigand, A., Hinzpeter, B., and Schicha, H., *Deterioration of endocrine ophthalmology after radioiodine therapy in Graves' disease?* Nuklearmedizin, 1998. **37**(7): p. 234-8.
159. Schicha, H., *Diagnostic reference values in nuclear medicine recommendations of the Radiation Safety Commission. Discharged at the 167th meeting of the Radiation Safety Commission July 6-7 2000*. Nuklearmedizin, 2000. **39**(8): p. N118-9.
160. Sridama, V., McCormick, M., Kaplan, E.L., Fauchet, R., and DeGroot, L.J., *Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease*. N Engl J Med, 1984. **311**(7): p. 426-32.
161. Nygaard, B., Hegedus, L., Ulriksen, P., Nielsen, K.G., and Hansen, J.M., *Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter*. Arch Intern Med, 1999. **159**(12): p. 1364-8.
162. Oexle, C., Reinhardt, M., and Moser, E., *First results of radioiodine therapy of multifocal and disseminated thyroid gland autonomy and use of a TcTUs-adapted dose concept*. Nuklearmedizin, 1998. **37**(6): p. 192-6.

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

TABELLE 1: CHRONOLOGISCHE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER DURCHGEFÜHRTEN RADIOIODTHERAPIEN MIT FUNKTIONSORIENTIERTEM UND ABLATIVEM THERAPIEKONZEPT	27
TABELLE 2: ANAMNESTISCHE ANGABEN	29
TABELLE 3: SCHILDDRÜSENVOLUMEN VOR THERAPIE	30
TABELLE 4: SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHE MEDIKATION VOR THERAPIE	32
TABELLE 5: SCHILDDRÜSENHORMONE UND -AUTOANTIKÖRPER VOR THERAPIE.....	33
TABELLE 6: RADIOIOD-UPTAKE IM RADIOIODTEST	44
TABELLE 7: ZIELDOSIS UND ERREICHTE ORGANDOSIS IN BEIDEN THERAPIEKONZEPTEN.....	46
TABELLE 8: BERECHNETE UND APPLIZIERTE THERAPIEAKTIVITÄT	48
TABELLE 9: EFFEKTIVE HALBWERTSZEIT UND RADIOIOD-UPTAKE UNTER THERAPIE	49
TABELLE 10: RELATIVER 24H-RADIOIOD-UPTAKE UNTER THERAPIE BEI UNTERSCHIEDLICHER SCHILDDRÜSENVOLUMINA IM GESAMTEN KOLLEKTIV	50
TABELLE 11: THERAPIEERGEBNIS 6 MONATE NACH RADIOIODTHERAPIE BEI FUNKTIONSORIENTIERTEM THERAPIEKONZEPT (N=47) JE NACH ERREICHTER THERAPIEDOSIS.....	52
TABELLE 12: CHARAKTERISIERUNG DER EINZELNEN PATIENTEN MIT ERREICHEN DES THERAPIEZIELS BEI FUNKTIONSORIENTIERTEM THERAPIEKONZEPT (N=3)	53
TABELLE 13: THERAPIEERGEBNIS 6 MONATE NACH RADIOIODTHERAPIE BEI ABLATIVEM THERAPIEKONZEPT (N=79) JE NACH ZIELDOSIS.....	54
TABELLE 14: THERAPIEERGEBNIS 6 MONATE NACH RADIOIODTHERAPIE BEI ABLATIVEM THERAPIEKONZEPT (N=79) JE NACH ERREICHTER THERAPIEDOSIS	54
TABELLE 15: CHARAKTERISIERUNG DER THERAPIEVERSAGER BEI ABLATIVEM THERAPIEKONZEPT	55
TABELLE 16: PRÄ - UND INTRATHERAPEUTISCHE CHARAKTERISTIKA NACH DEM GESAMTERGEBNIS DER RADIOIODTHERAPIE NACH 6 MONATEN IM GESAMTEN KOLLEKTIV	57
TABELLE 17: SCHILDDRÜSENVOLUMEN 6 MONATE NACH RADIOIODTHERAPIE UND REDUKTION DES VOLUMENS GEGENÜBER DEM AUSGANGSWERT	58
TABELLE 18: SCHILDDRÜSENAUTOANTIKÖRPER 6 MONATE NACH RADIOIODTHERAPIE	60
TABELLE 19: NACHTHERAPIE.....	62

TABELLE 20: CORTISONBEGLEITTHERAPIE UND THERAPIE BEI POSTTHERAPEUTISCHEN BESCHWERDEN	63
TABELLE 21: VERLAUFSRESULTATE NACH DER ZIELDOSIS.....	67
TABELLE 22: UNIVARIANTE ANALYSE DER EINFLÜSSE AUF DAS ERREICHEN DES THERAPIEZIELS.....	68
TABELLE 23: UNIVARIANTE ANALYSE DER EINFLÜSSE AUF DAS ERREICHEN DES THERAPIEZIELS.....	71
TABELLE 24: MULTIVARIANTE ANALYSE DER EINFLÜSSE AUF DAS ERREICHEN DES THERAPIEZIELS.....	74

Abbildungen

ABBILDUNG 2.1: ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTEN BEI FUNKTIONSORIENTIERTEM UND ABLATIVEM THERAPIEKONZEPT	28
ABBILDUNG 2.2: SCHILDDRÜSENVOLUMEN VOR THERAPIE BEI DEN BEIDEN THERAPIEKONZEPTEN	31
ABBILDUNG 2.3: TSH VOR THERAPIE (MU/L) BEI DEN BEIDEN THERAPIEKONZEPTEN	34
ABBILDUNG 3.1: ZEITPUNKT DER BESTIMMUNG DER UPTAKE-WERTE NACH RADIOIODTEST	45
ABBILDUNG 3.2: ERREICHTE DOSIS (GY) BEI DEN PATIENTEN MIT FUNKTIONSORIENTIERTEM UND ABLATIVEM THERAPIEKONZEPT	47
ABBILDUNG 3.3: VERGLEICH DER RADIOKINETIK.....	51
ABBILDUNG 3.4: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER REDUKTION DES SCHILDDRÜSENVOLUMENS 6 MONATE NACH RADIOIODTHERAPIE GEGENÜBER DEM AUSGANGSWERT (%).....	59
ABBILDUNG 3.5: TRAK BEI FUNKTIONSORIENTIERTEM UND ABLATIVEM THERAPIEKONZEPT VOR UND NACH THERAPIE	61
ABBILDUNG 3.6: KLINISCHER VERLAUF DER VORBESTEHENDEN ENDOKRINEN ORBITOPATHIE	64
ABBILDUNG 3.7: KLINISCHER VERLAUF DER VORBESTEHENDEN ENDOKRINEN ORBITOPATHIE	65
ABBILDUNG 3.8: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM PRÄTHERAPEUTISCHEN SCHILDDRÜSENVOLUMEN UND DEM ERREICHEN EINER HYPOTHYREOSE BEI FUNKTIONSORIENTIERTEM KONZEPT	69
ABBILDUNG 3.9: ERREICHEN DES THERAPIEZIELS DES ABLATIVEN THERAPIEKONZEPTS BEI PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM SONOGRAPHISCH BESTIMMTEM SCHILDDRÜSENVOLUMEN VOR THERAPIE (% VON N).	72
ABBILDUNG 3.10: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM PRÄTHERAPEUTISCHEN SCHILDDRÜSENVOLUMEN UND DEM ERREICHEN EINER HYPOTHYREOSE BEI ABLATIVEM THERAPIEKONZEPT	73

Formeln

FORMEL 1.1	22
FORMEL 2.1:	37
FORMEL 2.2	39
FORMEL 2.3	39
FORMEL 2.4	41

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich beim Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Gutenberg-Universität Mainz Herrn Prof. Dr. med. P. Barstenstein sowie der Oberärztin der Klinik Frau Dr. med. W. Eichhorn, bedanken, da diese Arbeit nur in einer engen Kooperation mit dieser Abteilung möglich wurde. In diesem Zusammenhang bedanke ich mich herzlich für die Themenstellung dieser Arbeit. Fruchtbare Gespräche auf dem Gebiet der Radioiodtherapie bei benignen Erkrankungen waren nur durch die Kenntnisse und mehrjährigen Erfahrung von Frau Dr. W. Eichhorn auf diesem Gebiet möglich.

Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. H. Reber, Leiter der Medizinphysik der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Gutenberg-Universität Mainz für die physikalische und technische Einführung in das Thema sowie für die wertvollen Ideen während der Datenerhebung und- Auswertung. Mein gesonderter Dank geht weiterhin an die Mitarbeiter der Abteilung der medizinischen Statistik der Gutenberg-Universität Mainz Herrn R. Lippold für die statische Beratung dieser Arbeit.

Wertvolle Einsichten in den Bereich der physikalischen Grundprinzipien der Radioiodtherapie habe ich auch durch die Diskussionen mit Herrn Dr. T.W. Kranert, Leiter der Medizinphysik der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe -Universität gewonnen. Einen großen Anteil dieser Arbeit lieferten außerdem die Erörterungen mit Herrn PD Dr. med. C. Menzel und die entscheidende Betreuung durch den Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main Herrn Prof. Dr. med. F. Grünwald.

Dank sagen möchte ich auch meiner Kollegin Frau Dr. med. N. Döbert für das Korrekturlesen der Arbeit. Den Mitarbeitern der Kliniken für Nuklearmedizin aus Mainz und Frankfurt am Main gilt mein gesonderter Dank für die unterstützende und freundliche Arbeitsatmosphäre. Schließlich danke ich meinen Eltern und meiner Familie, denen ich diese Arbeit widmen möchte, für ihren Glauben an mich und ihre Unterstützung.

10 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

"Therapeutische Konzepte der Radioiodtherapie bei Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow"

in der Klinik für Nuklearmedizin, Zentrum für Radiologie

(Klinik/Institut/Krankenhaus/Forschungsstätte)

unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. F. Grünwald

mit Unterstützung durch PD, Dr. med. C. Menzel und Fr. Dr. med. W. Eichhorn

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in - oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.*

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde (wird) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

.....

Frankfurt am Main, den

.....

(Ort und Datum)

(Unterschrift)

* Im Falle des Nichtzutreffens streichen

11 Lebenslauf

Konstantin Zaplatnikov
geboren am 03. August 1968
in Gorlowka, GUS
verheiratet, ein Kind
Luxemburgplatz 4
65185 Wiesbaden

Schulbildung

09.1975- 06.1985	Mittelschule, Gorlowka
06.1985- 07.1985	Abiturprüfung

Berufsausbildung

09.1985 bis 01.1987	Medizinstudium, Russische Staatliche Medizinische Universität, Moskau
07.1987- 07.1989	Militärdienst im Armeekrankenhaus, Medizindienst
09.1989- 07.1993	Fortsetzung des Studiums in Moskau und Wissenschaftlicher Mitarbeiter in den beiden Schlussemestern
07.1993	Ärztliche Abschlussprüfung an der Russischen Staatlichen Medizinischen Universität in Moskau
09.1993- 02.1994	Mitarbeiter im Albert-Einstein-Zentrum Moskau
	Anreise nach Deutschland
02.1994- 01.1995	Sprachkurse
03.1995- 01.1997	Arzt im Praktikum (Schwerpunkt Radiologie/Innere Medizin/Angiologie/Gefäßchirurgie) an der William Harvey Klinik, Bad Nauheim

Lebenslauf

- 01.1997- 01.1999 **Assistenzarzt** in den o. g. Einrichtungen
- 02.1999- 07.2000 **Weiterbildungsassistent** in der Abteilung Nuklearmedizin
Institut für Laboruntersuchungen, Mainz,
Dr.med. G.Vancura
- 08.2000- 10.2001 **Weiterbildungsassistent** in der Gemeinschaftspraxis
Dr. med. Thiriot und Kollegen (Nuklearmedizin, Innere
Medizin), Friedberg
- 10.2001 – bis jetzt **Wissenschaftlicher Mitarbeiter**
Zentrum der Radiologie, Klinik für
Nuklearmedizin des Klinikums der
Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
Chefarzt Prof. Dr. med. F. Grünwald

Frankfurt am Main, den
(Ort, Datum)

.....
(Unterschrift)