

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktive Faktoren für das Ergebnis der Radiojodtherapie bei Patienten
mit benignen Schilddrüsenerkrankungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Exarchopoulos

aus Thessaloniki

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	3
1.1 Abstrakt auf English.....	4
2. Einleitung.....	6
2.1 Motivation.....	6
2.2 Definitionen-Pathogenese-Epidemiologie	6
2.3 Therapie	7
2.3.1 Medikamentöse Therapie	7
2.3.2 Radiojodtherapie	8
2.4 Fragestellung:.....	9
3. Methoden	10
3.1 Patienten.....	10
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	10
3.3 Laborkontrollen.....	10
3.4 Prätherapeutische Medikation.....	11
3.5 Bildgebung.....	11
3.6 Radiojodtest	12
3.7 Intratherapeutische Organdosis Berechnung	13
3.8. Statistische Methoden	13
4. Ergebnisse	15
4.1 Gesamtkollektiv	18
4.2 Gesamtkollektiv ohne Patienten mit Morbus Basedow	22
4.3 Gruppe mit Zieldosis 150 Gy (nicht toxische Struma, disseminierte Autonomie und multifokale Autonomie mit Berechnung auf das Gesamtvolumen).....	25
4.4 Nicht toxische Struma (NTS).....	28
4.5 Disseminierte Autonomie (DISA).....	31
4.6 Multifokale Autonomie (MUFA)	33
4.6.1 Vergleich der zwei Dosiskonzepte	33
4.7 Unifokaler Autonomie (UFA)	36
4.8 Morbus Basedow (MB).....	40
4.9 Übersicht über alle prädiktiven Faktoren.....	44
5. Diskussion.....	46
5.1 Diskussion der Methodik	46
5.2 Diskussion der Ergebnisse	47
5.2.1 Volumenreduktion nach 3 und 12 Monaten, Vergleich zwischen Krankheitsentitäten	47
5.2.2 Prädiktive Faktoren für das Ergebnis der RJT	49
5.2.3 Prädiktiver Wert der Volumenreduktion 3 Monate nach RJT	54

5.3 Limitationen.....	54
5.4 Zusammenfassung und Ausblick	55
6. Abkürzungsverzeichnis	57
7. Literaturverzeichnis	58
8. Eidesstattliche Versicherung	62
9. Lebenslauf.....	63
10. Publikationsliste	65
11. Danksagung.....	66

1. Abstrakt

Einleitung: Die Radiojodtherapie (RJT) stellt bei benignen Schilddrüsenkrankheiten eine etablierte Therapieoption dar. Ziel dieser Arbeit ist es, prädiktive Faktoren für die Reduktion des Volumens nach Radiojodtherapie sowie für das posttherapeutische Ergebnis zu untersuchen.

Methodik: Die Daten von 205 Patienten (149 Frauen, 56 Männer, Alter 25-86 Jahre), davon 54 mit nicht-toxischer Struma (NTS), 46 mit multifokaler (MUFA), 24 mit disseminierter (DISA), 26 mit unifokaler Autonomie (UFA) und 55 mit Morbus Basedow (MB), die sich in den Jahren 2013 und 2014 im Carl-Thiem-Klinikum Cottbus einer RJT unterzogen, wurden retrospektiv untersucht. Die Follow Up Zeit betrug 12 Monate. Abhängig von der Diagnose und Indikation betrug die angestrebte Organdosis 150 Gy (NTS, DISA) auf das gesamte Volumen oder 350 Gy auf das Knotenvolumen (UFA). Bei MUFA wurden je nach Abgrenzbarkeit des autonomen Volumens beide Dosiskonzepte angewandt. Bei MB wurde eine Dosis von 200 Gy auf das Gesamtvolumen angestrebt. Prätherapeutisch wurde die zu verabreichende Aktivität mittels eines Radjodtestes und der Marinelli Formel berechnet. Intratherapeutisch wurden Uptake (intr. Uptake), effektive Halbwertszeit (intr. HWZ) und Organdosis gemessen. 3 und 12 Monaten nach der Therapie erfolgte eine Sonographie sowie eine Kontrolle der Schilddrüsenlaborparameter bei allen Patienten.

Ergebnisse: Die Art der Erkrankung war prädiktiv für das Therapieergebnis. Volumenreduktion nach 12 Monaten: NTS 66%, DISA 67%, MUFA 58%, UFA 51%, MB 71% ($p < 0,001$); posttherapeutische Hypothyreose: NTS 48%, DISA 33%, MUFA 15%, UFA 31% ($p = 0,006$). Als unabhängige prädiktive Faktoren für die Volumenreduktion 3 und 12 Monate nach einer RJT einer NTS bzw. Autonomie erwiesen sich das Initialvolumen ($p < 0,001$) und der intr. Uptake ($p < 0,001$), nach 12 Monaten zusätzlich die intr. HWZ ($p < 0,001$). Bei NTS und Autonomie korrelierte die posttherapeutische Hypothyreose positiv mit der Verkleinerung des Volumens 12 Monate nach RJT ($p = 0,005$), der Organdosis ($p = 0,004$), einem höheren prätherapeutischen TSH Wert ($p < 0,001$) und einem jüngeren Alter ($p = 0,006$). Die zwei verwendeten Dosiskonzepte bei MUFA unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Ergebnisses der RJT (Volumenreduktion nach 12 Monaten: $p = 0,668$; Rezidivrate: $p = 0,418$). Bei MB waren die intr. HWZ ($p = 0,035$), das Ausgangsvolumen ($p = 0,042$) sowie die endokrine Orbitopathie ($p = 0,044$) prädiktiv für ein Rezidiv, das bei MB signifikant häufiger auftrat als bei den anderen Erkrankungsentitäten.

Schlussfolgerung: Diese retrospektive Studie konnte systematisch an einer großen Kohorte und auf Basis der intratherapeutischen Jodkinetik Prädiktoren für die Wirksamkeit der RJT bei verschiedenen Schilddrüsenenerkrankungen feststellen und Empfehlungen für die Optimierung der RJT geben. Bei Patienten mit NTS bzw. Autonomie und TSH-Werten im oberen Normbereich kann die angestrebte Dosis auf 100-150 Gy begrenzt werden, um das Risiko einer posttherapeutischen Hypothyreose zu

reduzieren. Bei Patienten mit MB, bei denen entweder eine Struma größer als 37,5 ml oder eine endokrine Orbitopathie vorliegt, könnte eine höhere Dosis von 250-300 Gy mit dem Ziel der Minimierung der Rezidivrate in Betracht gezogen werden, die bei diesen Patienten erhöht war.

1.1 Abstrakt auf English

Introduction: Radioiodine therapy (RJT) is an established therapy option for benign thyroid diseases. Aim of this study is to establish predictive factors that influence volume reduction and therapeutic outcome after RJT.

Methods: A total of 205 patients (149 women, 56 men, age 25-86 years) who were referred to our center for RJT in the years 2013 and 2014 and had a follow-up time of 12 months were included in this retrospective analysis. There were 54 patients with non-toxic goiter (NTS), 46 with multifocal toxic goiter (MUFA), 24 with disseminated toxic goiter (DISA), 26 with unifocal toxic goiter (UFA) and 55 with Graves' disease (MB). Depending on diagnosis and indication the intended tissue-absorbed dose was 150 Gy (NTS, DISA) on the entire thyroid volume or 350 Gy on the nodular volume (UFA). In case of MUFA both dosimetric approaches were used depending on autonomous volume discrimination. For patients with MB, the target dose was 200 Gy of the entire volume. Administered activities were calculated by means of a pre-treatment radioiodine test and the Marinelli formula. Delivered thyroid dose, uptake (intr. Uptake) and effective halftime (intr. HWZ) were measured after application of the therapeutic activity and throughout the hospitalization period. 3 and 12 months after RJT, ultrasound of the thyroid gland and laboratory tests of serum thyroid parameters were performed in all patients.

Results: The type of disease itself was predictive for the outcome. Volume reduction after 12 months: NTS 66%, DISA 67%, MUFA 58%, UFA 51%, MB 71% ($p < 0.001$); post-treatment hypothyroidism: NTS 48%, DISA 33%, MUFA 15%, UFA 31% ($p = 0.006$). In patients with NTS or toxic goiter initial volume ($p < 0.001$) and intr. Uptake ($p < 0.001$) were significant prognostic factors for volume reduction 3 and 12 months after RJT, after 12 months intr. HWZ as well ($p < 0.001$). A positive correlation of post-treatment hypothyroidism with volume reduction 12 months after RJT ($p = 0.005$), the delivered tissue-absorbed dose ($p = 0.004$), a higher pre-treatment TSH value ($p < 0.001$) and younger age ($p = 0.006$) was found. For the two dosimetric approaches used in MUFA no differences could be found regarding the therapeutic outcome (volume reduction after 12 months: $p = 0.668$; recurrence rates: $p = 0.418$). In MB patients, the effective half-time ($p = 0,035$), initial volume ($p = 0,042$) and Graves' ophthalmopathy were found predictive for recurrence which occurred significantly more often in MB than in other disease entities. **Conclusion:** In this retrospective study, predictive parameters for the clinical outcome after RJT were systematically evaluated in a large number of patients with various entities of benign thyroid disease on the basis of iodine kinetics data.

Recommendations for optimization of RIT could be given. In patients with toxic and non-toxic goiter and TSH values in the higher normal range a reduced dose between 100 and 150 Gy could be used to reduce the risk of post-treatment hypothyroidism. On the contrary, in MB patients with a thyroid volume greater than 37,5 ml or Graves' ophthalmopathy, a higher dose of 250 to 300 Gy should be considered to reduce the higher risk of recurrence in these patients.

2. Einleitung

2.1 Motivation

Die Radiojodtherapie (RJT) mit Jod-131 stellt bei benignen Krankheiten der Schilddrüse eine häufig praktizierte Alternative zur chirurgischen Therapie dar. Obwohl die Erfolgsraten bei der RJT hoch sind, gibt es weiterhin eine Debatte über die optimale Dosisbestimmung und die gewünschte Organdosis. In Deutschland gilt die individualisierte Aktivitätsberechnung mit Hilfe eines Radiojodtestes als das leitliniengerechte Standardverfahren. In anderen Ländern bestreiten manche Therapeuten die Notwendigkeit des prätherapeutischen Tests und verabreichen standardisierte Aktivitäten in Abhängigkeit von der Erkrankung und Größe der Schilddrüse [1-2].

Ein Maßstab des Therapieerfolgs bei euthyreoter Struma ist die Volumenreduktion in sonographischen Verlaufskontrollen. Bei autonomen Adenomen der Schilddrüse oder Morbus Basedow ist die Volumenreduktion zwar relevant, aber die Normalisierung des Stoffwechsels ist hier das primäre Ziel der RJT. Viele Studien haben eine Volumenreduktion im Rahmen der RJT bei den verschiedenen Krankheiten der Schilddrüse dokumentiert, nur wenige jedoch vergleichen die verschiedenen Entitäten miteinander [3-6]. Und auch in diesen Fällen wurde selten die genaue Organdosis, sondern die Aktivität pro Masse (MBq/g) ausgewertet [7]. Die vorhandenen Studien zeigen häufig Einschränkung des Studiendesigns wie kurzes Follow Up oder kleine Patientenzahlen. Eine bedeutende langfristige Nebenwirkung der Radiojodtherapie ist die permanente Hypothyreose, die eine Schilddrüsenhormonsubstitution lebenslang notwendig macht. Eine optimale Therapiedosis befindet sich deshalb im Spannungsfeld zwischen rascher und effektiver Therapie im Sinne der Beseitigung einer Hyperthyreose bzw. klinischer Symptome sowie dem Erhalt einer ausreichenden Restfunktion des Organs zur Sicherung einer Euthyreose. Bisherige Studien zeigen, dass ein gewisser Prozentsatz an posttherapeutischer Hypothyreose unvermeidlich zu sein scheint [8] so wie es regelhaft der Fall ist nach einer operativen Sanierung bei Schilddrüsenüberfunktion.

2.2 Definitionen-Pathogenese-Epidemiologie

Eine Struma der Schilddrüse ist als eine Vergrößerung des Volumens über 25 ml bei Männern und 18 ml bei Frauen definiert [9]. Eine Struma kommt in Ländern mit einem Defizit in der Jodversorgung häufiger vor, da das Defizit an Jod zu einer Stimulation der Schilddrüse und so zu einer Volumenzunahme führt. Bis Ende der 90er Jahre wurde der Jodmangel in Deutschland als schwer eingestuft. Nach Verabschiedung des Jodgesetzes 1993 ist die Jodzufuhr in der Bevölkerung wesentlich gestiegen, wie die Studien über die Jodidausscheidung bei Kindern und Erwachsene beweisen [10]. Die WHO gibt 2012 für Deutschland einen Medianwert der Jodidurie zwischen 100-199 µg/l an, dies wird als adäquater Wert definiert [11]. Epidemiologische sonographische Studien

zeigen, dass ein Drittel der Erwachsenen in Deutschland relevante strukturelle Befunde der Schilddrüse zeigen. Bei Frauen kommen relevante Befunde viermal so häufig wie bei Männern vor [12-14].

Der primäre Stimulus für die Vergrößerung ist eine erhöhte TSH Sekretion. Zusätzlich zu einer homogenen Vergrößerung der Schilddrüse, einer Struma, kann es zu knotigen Veränderungen des Parenchyms kommen, dies wird als Struma nodosa bezeichnet.

Sowohl bei normal großen Schilddrüsen als auch bei Strumen kann eine Autonomie auftreten. Als Autonomie wird die unregulierte Überfunktion eines oder mehrerer Knoten oder der gesamten Schilddrüse definiert. Die Autonomie stellt sich also als disseminierte oder multinoduläre (multifokale) Autonomie oder als einziges autonomes Adenom (unifokal) dar. Die Pathogenese hinter der Autonomie ist noch nicht komplett geklärt [15-17]. Das Ergebnis der autonomen Hormonproduktion ist eine hyperthyreote Stoffwechsellage. Eine Hyperthyreose kann auch durch andere Faktoren verursacht werden, wie z.B. Jodexzess durch Kontrastmittelgabe oder Amiodarontherapie, oder eine akute oder subakute Thyreoiditis. Eine weitere häufige Ursache der Hyperthyreose ist die Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow (MB). Bei ähnlichem szintigraphischen Befundbild wie bei einer disseminierten Autonomie erfolgt die Differentialdiagnose durch einen Nachweis von Autoantikörpern, die die TSH Rezeptoren der Schilddrüse aufgrund einer strukturellen Ähnlichkeit zu TSH stimulieren (TRAK) [18].

2.3 Therapie

2.3.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der euthyreoten (nicht-toxischen) Struma besteht bei Kinder und Jugendlichen vor der Pubertät in der Gabe von Jodid, bei Erwachsenen kommt zusätzlich die Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit Jodid und Levothyroxin in Frage [9]. Eine TSH-Suppression sowie eine Monotherapie mit Levothyroxin (T4) gelten heute als obsolet. Die LISA-Studie (Levothyroxin und Iodid in der Strumatherapie als Mono- oder Kombinationstherapie) war die erste placebo-kontrollierte Studie, die eine Überlegenheit der kombinierten T4- und Jodid-Therapie für die Verkleinerung des Knotenvolumens im Vergleich zur Monotherapie (T4 oder Jodid) nachweisen konnte. Dies wurde mit einer moderaten TSH-Suppression (0,2-0,8 mU/l) erreicht [19]. Jedoch im Vergleich zur RJT ist die Suppressionstherapie hinsichtlich der Volumenreduktion deutlich unterlegen [20]. Als definitive Therapien der euthyreoten Struma gelten nur die RJT und eine chirurgische Strumatherapie [9].

Bei Autonomien oder Morbus Basedow mit hyperthyreoter Stoffwechsellage ist eine Thyreostase mit Thiamazol oder das Pro-Drug Carbimazol indiziert. Propylthiuracil ist wegen hepatischer Nebenwirkungen nur ein Reservepräparat. Bei Hyperthyreose in der Schwangerschaft ist

Propylthiuracil jedoch die Therapie der ersten Wahl, da Thiamazol und Carbimazol als teratogen gelten [21]. Im Falle eines Morbus Basedow ist eine Thyreostase für mindestens 6 bis 12 Monaten durchzuführen. Insbesondere bei Frauen, Alter > 40 Jahre, Volumen < 40 ml und TRAK < 10 IU/l kommt es häufig zu einer spontanen Remission. Bei einer persistierenden Hyperthyreose oder einem Rezidiv empfiehlt sich eine definitive Therapie durch RJT oder Thyreoidektomie [22]. Bei einer Autonomie ist eine spontane Remission nicht zu erwarten, daher ist eine langfristige Thyreostase nur dann indiziert, wenn Begleiterkrankungen oder Umstände gegen eine Operation oder RJT sprechen. Die langfristige Thyreostase kann mit Nebenwirkungen assoziiert sein, insbesondere einer Leukopenie, Leberschädigungen sowie Hautveränderungen [23-24].

Wenn eine definitive Therapie indiziert ist, ist primär eine Thyreoidektomie bei Strumen mit Kompressionssymptomen, Trachealstenose, intrathorakaler Ausdehnung oder Malignomverdacht indiziert. Bei Morbus Basedow im Kindes- und Jugendalter oder mit florider endokriner Orbitopathie ist eine Operation im Vergleich zur RJT vorzuziehen [22]. Bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen und hohem perioperativen Risiko, oder nach bereits erfolgten Operationen im Halsbereich steht dagegen eine RJT im Vordergrund [25]. Die Patienten sollten bei der Indikation einer definitiven Therapie über die Vorteile und Nachteile beider Optionen aufgeklärt und in die Entscheidung miteinbezogen werden.

2.3.2 Radiojodtherapie

Die RJT bietet mehrere Vorteile. Radioaktives Jod wird oral verabreicht, über den Magen resorbiert und durch den Na-I-Symporter (NIS) in die Schilddrüsenzellen aus dem Blutkreislauf aufgenommen. Iod-131 ($I-131$) ist gleichzeitig ein Gamma- und Betastrahler. Gammastrahlen sind Photonen (Wellenpakete), die vom Atomkern abgegeben werden. Sie transportieren Energie, die umgekehrt proportional zu ihrer Wellenlänge ist. Betastrahlen (β^- , β^+) sind negativ geladene Teilchen (Elektronen, β^-) bzw. ihre positiv geladenen Antiteilchen (Positronen, β^+), die ebenfalls beim Kernzerfall aus dem Kern emittiert werden. Sie besitzen nicht eine einzelne Energie, sondern ein kontinuierliches Energiespektrum.

Für die RJT werden hauptsächlich die Betastrahlen genutzt. Mit einer maximalen Energie von 610 keV und einer mittleren Reichweite von 0,7 mm (maximal 2 mm) in menschlichen Weichteilen liefern die Betateilchen von $I-131$ eine hohe Ortsdosis in den Schilddrüsenzellen, wobei umgebendes Gewebe entsprechend der Reichweite der Strahlung weitgehend geschont wird. Durch den Gammastrahlenanteil mit Gammastrahlen von 364 keV mit einer Reichweite von mehreren Metern in Wasser und menschlichem Gewebe, die somit überwiegend den Körper durchdringen, ist eine Bildgebung und die Dosimetrie bei dem Radiojodtest möglich [25].

Mithilfe des Radiojodtests wird die prozentuale Jodaufnahme in der Schilddrüse (Uptake) und die effektive Halbwertszeit gemessen. Diese Daten werden in der Marinelli Formel eingetragen und somit kann die erforderliche Aktivität an I-131 für eine bestimmte gewünschte Organdosis berechnet werden:

$$\text{Aktivität (MBq)} = F \times \frac{\text{Volumen (ml)} \times \text{Dosis (Gy)}}{\text{maximaler Uptake (\%)} \times \text{effektive Halbwertszeit (Tage)}}$$

$$F = 24,7 \text{ MBq} \cdot \text{d} \cdot \% \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1} \quad [25]$$

Außer dem oben genannten Risiko einer permanenten Hypothyreose sind die Nebenwirkungen einer RJT für benigne Schilddrüsenerkrankungen eher selten und im Vergleich zu denen einer Thyreoidektomie klinisch meist vernachlässigbar. Es kann zu einer passageren Hyperthyreose (Freisetzungshyperthyreose) kommen oder zu einer Thyroiditis, die mit Kühlung und Antiphlogistika leicht behandelt werden kann. Das lebenslange Risiko für ein Malignom (fatal und non-fatal) durch die Strahlenexposition wurde theoretisch extrapoliert und beträgt 1,6% bezogen auf eine durchschnittliche Aktivität von 1900 MBq. Für ältere Menschen ist das Risiko noch geringer (0,5%) [27]. Die einzigen absoluten Kontraindikationen für eine RJT sind Schwangerschaft und Stillzeit.

2.4 Fragestellung:

Ziel dieser retrospektiven Studie ist festzustellen, ob die Volumenreduktion und das Therapieergebnis (Beseitigung der Überfunktion, posttherapeutische Unterfunktion) bis zu einem Jahr nach RJT abhängig von der Art der Schilddrüsenerkrankung sind. Weiterhin sollen potentiell relevante Therapieparameter wie Organdosis, verabreichte I-131 Aktivität, maximaler intratherapeutischer Uptake (intr. Uptake), intratherapeutische effektive Halbwertszeit (intr. HWZ), initiales Volumen, TSH, TRAK-Werte bei Morbus Basedow, endokrine Orbitopathie, Alter, Geschlecht als mögliche prädiktive Faktoren für die Volumenreduktion und das Therapieergebnis untersucht werden. Konkret sollten folgende Hypothesen untersucht werden:

1. Ist die Schilddrüsenverkleinerung, gemessen als prozentuale Volumenreduktion 3 und 12 Monate nach der Therapie, abhängig von der Art der Schilddrüsenerkrankung?
2. Gibt es neben der Art der Erkrankung unabhängige prädiktive Faktoren, die das Therapieergebnis (Volumenreduktion, Beseitigung der Hyperthyreose) beeinflussen?
3. Gibt es unabhängige Prädiktoren für ein Rezidiv, insbesondere bei Morbus Basedow?
4. Ist die prozentuale Volumenreduktion der Schilddrüse 3 Monate nach Radiojodtherapie prädiktiv für eine posttherapeutische Hypothyreose bzw. ein Rezidiv?

3. Methoden

3.1 Patienten

In einer retrospektiven Analyse wurden 205 Patienten (149 Frauen, 56 Männer, Alter 25-86 Jahre) untersucht, die sich aufgrund einer gutartigen Erkrankung der Schilddrüse einer RJT zwischen Januar 2013 und Dezember 2014 in der nuklearmedizinischen Abteilung des Carl-Thiem-Klinikums in Cottbus unterzogen. Darunter befanden sich 54 Patienten mit nicht-toxischer Struma (NTS), 46 Patienten mit multifokaler Autonomie (MUFA), 24 Patienten mit disseminierter Autonomie (DISA), 26 Patienten mit unifokaler Autonomie (UFA) und 55 Patienten mit Morbus Basedow (MB).

23 Patienten waren vorthesapiert. Bei 15 Patienten war bereits eine Strumektomie (10 Patienten mit NTS, 5 mit Autonomie) vor Jahren erfolgt. 8 Patienten mit MB hatten bereits eine RJT erhalten. Bei diesen Patienten wurde ausschließlich die erste Radiojodtherapie für unsere Studie berücksichtigt und das Rezidiv entsprechend in die Analyse der Therapieergebnisse mit einbezogen.

Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten posttherapeutisch beobachtet. Es erfolgten grundsätzlich mindestens zwei ambulante Nachkontrollen 3 und 12 Monate nach der RJT. Bei Patienten mit MB erfolgte zusätzlich eine Kontrolle 6 Wochen nach der RJT.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium für die Studie waren die RJT in dem o.g. Beobachtungszeitraum und eine dokumentierte Nachsorge in unserer ambulanter Sprechstunde 3 und 12 Monaten nach der Therapie. Patienten, die nicht zu beiden Kontrolluntersuchungen erschienen waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

3.3 Laborkontrollen

Laborchemische Kontrollen von TSH, fT3, fT4 erfolgten prätherapeutisch, am Tag der stationären Aufnahme sowie bei den ambulanten Wiedervorstellungen. Als Euthyreose wurde ein TSH-Wert im Normbereich (zwischen 0,3 und 4,2 mIU/l) mit fT3 und fT4 ebenfalls im Normbereich (Normwerte: fT3 3,9-6,7 pmol/l, fT4 12-22 pmol/l) definiert, als latente Hyperthyreose ein TSH-Wert unter 0,3 mIU/l mit normalen fT3, fT4. Erhöhte fT3 und fT4 Parameter bei erniedrigtem TSH wurden als manifeste Hyperthyreose eingestuft. Kriterien einer posttherapeutischen Hypothyreose waren eine TSH Sekretion über 4,2 mIU/l oder eine Euthyreose unter Schilddrüsenhormonsubstitution.

3.4 Prätherapeutische Medikation

11 Patienten mit NTS erhielten L-Thyroxin als thyreosuppressive Therapie. Diese wurde in allen Fällen mindestens 4 Wochen vor dem Radiojodtest abgesetzt.

40 von 55 Patienten mit MB erhielten eine Thyreostase während des Radiojodtests. 38 von 40 erhielten die Thyreostase bis zum Therapietag, die anderen zwei Patienten setzten die Medikation zwei Tagen vor der Therapie aus. Nach der Kapseleinnahme beim Radiojodtest bzw. der RJT wurde die Thyreostase pausiert.

15 Autonomie-Patienten erhielten eine Thyreostase bis zur letzten prätherapeutischen Woche. Bei 4 Patienten mit UFA erfolgte die RJT unter TSH-Suppression nach Einnahme von 1 mg L-Thyroxin eine Woche vor RJT zur Schonung des gesunden Schilddrüsengewebes.

3.5 Bildgebung

Zur Bestimmung des Gesamtvolumens und der Knotenvolumina wurde eine Sonographie (Gerätetyp iU22, Philips) prätherapeutisch sowie bei den ambulanten Nachkontrollen von einem erfahrenen Facharzt der nuklearmedizinischen Abteilung durchgeführt.

Bei allen Patienten erfolgte prätherapeutisch eine Szintigraphie der Schilddrüse: bei 12 Patienten mit Tc-99m-Perchnetat und bei 143 mit I-123 (i.v.) in unserem Haus (Diacam Single Head, Siemens Healthcare Systems), bei 34 Patienten mit Tc-99m-Perchnetat in einer anderen nuklearmedizinischen Abteilung und bei 16 mit I-131 (p.o.) im Rahmen des Radiojodtestes. Bei 5 Patienten erfolgte beim Radiojodtest eine SPECT/CT Untersuchung an der Doppelkopf-SPECT/CT Kamera der Abteilung (GE Infinia Hawkeye 4) zur genaueren Bestimmung des Schilddrüsenvolumens.

Szintigraphisch wurde eine umschriebene Mehranreicherung mit Suppression des übrigen Schilddrüsenparenchyms als UFA, mehrere umschriebene Mehranreicherungen mit latenter oder manifester Hyperthyreose als MUFA und eine globale Mehranreicherung mit Überfunktion und negativen TSH-Rezeptor-AK (Normwerte $< 1,5$ mIU/l) als DISA definiert. Bei einer globalen Mehranreicherung unter Hyperthyreose und erhöhten TSH-Rezeptor-AK wurde die Diagnose MB gestellt. Eine kompensierte Autonomie mit positiven TSH-Rezeptor-AK war in dieser Studie nicht zu beobachten. Eine globale Mehranreicherung in der Szintigraphie ohne Überfunktion der Schilddrüse ist auch auf andere Ursachen zurückzuführen, z.B. verminderte Jodzufuhr.

3.6 Radiojodtest

Die Bestimmung der Jodkinetik der Schilddrüse und die Errechnung der Therapieaktivität wurden prätherapeutisch in Rahmen des Radiojodtestes durchgeführt. Die maximale Jodaufnahme bei Autonomie und Struma erfolgt ca. 24 Stunden nach Jodkapseleinnahme, bei Morbus Basedow zwischen 6 und 24 Stunden (Abbildung 1).

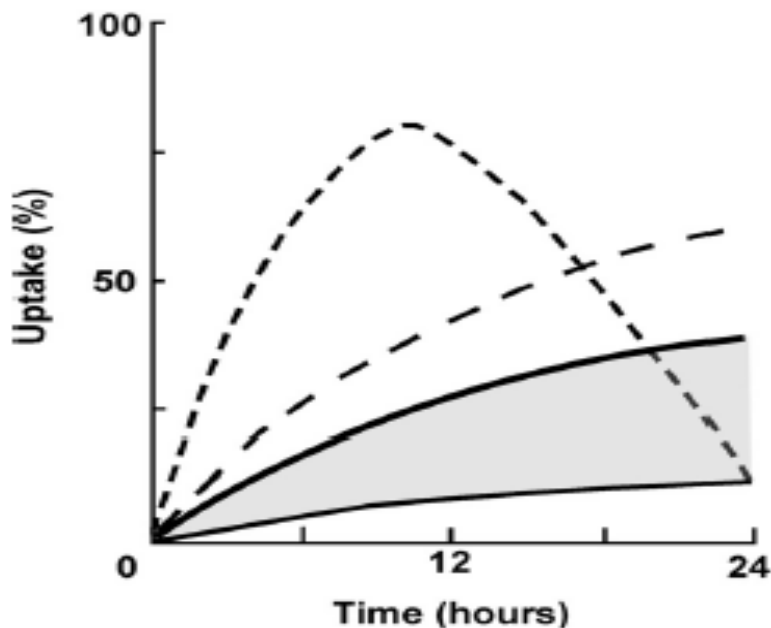


Abbildung 1: Normal: Der Jod-Uptake in der Schilddrüse nimmt bis zu 24 Stunden zu und beträgt 10-30% (grau Zone). Typische MB-Patienten zeigen ein Maximum innerhalb von 24 Stunden von 50-80% (lang gestrichelte Linie). Manche Patienten mit schnellem Stoffwechsel zeigen früher das Maximum, wie bei der obersten Kurve, wobei der gemessene Uptake nach 24 Stunden dann bereits auch normal werden kann [28].

Es erfolgte 24 Stunden (zusätzlich auch nach 6 Stunden bei Morbus Basedow) nach oraler Applikation von 2 bis 5 MBq I-131 eine Messung der Schilddrüsenloge an einer Gammasonde (Cryptur, Typ SKG 722010). Diese Messung wurde vom Medizinphysik-Experten der Abteilung durchgeführt und ausgewertet [26]. Die Therapieaktivität wurde mit der Marinelli Formel berechnet. Die effektive Halbwertszeit wurde dabei nicht bei dem Radiojodtest gemessen, hierzu wären Messungen nach 72-168 Stunden erforderlich. Zum Einsatz kamen standardisierte krankheitsspezifische Mittelwerte [29].

Zur Verkleinerung einer NTS und zur Therapie einer DISA sollte nach den Leitlinien die geplante Organdosis 100-150 Gy betragen [22]. Um den Therapieerfolg zu sichern, wurden 150 Gy angestrebt.

Bei MB wurde ein ablatives Konzept angewandt und eine Organdosis von 200 Gy in der gesamten Schilddüse als Ziel definiert [22]. Bei UFA wurde eine Herddosis von 350 Gy auf das Knotenvolumen berechnet (Entscheidungskorridor 300-400 Gy) [22]. Das gleiche Konzept wurde bei 18 Patienten mit MUFA eingesetzt, bei denen das Volumen von 2-3 autonomen Knoten sonographisch beurteilbar war. Bei den übrigen 28 Patienten mit MUFA war das autonome Volumen nicht eindeutig bestimmbar, hier wurden 150 Gy auf das gesamte Volumen der Schilddrüse geplant.

Die Ergebnisse der Laborkontrollen, der Bildgebung und des Radiojodtestes wurden im Kollegenkreis diskutiert und nach Übereinstimmung zwischen Fachärzten und Medizinphysik-Experten wurde die Therapieaktivität festgelegt. Die Therapie erfolgte im Durchschnitt 8 Tage nach dem Radiojodtest (Min. 1 bis Max. 57 Tage).

3.7 Intratherapeutische Organdosis Berechnung

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgte viermal pro Tag eine Messung der Aktivität in der Schilddrüsenloge an einer Gammasonde (Cryptur, Typ SKG, Ebeline Radiojod Software). Damit wurden der intratherapeutische maximale Uptake, die effektive Halbwertszeit und die erreichte Organdosis bei der Therapie berechnet und vom Medizinphysik-Experten der Abteilung geprüft. Bei Patienten mit unzureichendem Uptake oder zu kurzer Halbwertszeit erfolgte in Abstimmung zwischen Medizinphysik-Experten und Stationsarzt eine entsprechende Nachdosierung [30]. Das Kriterium für die Nachdosierung war eine extrapolierte Organdosis unter 100 Gy für NTS und Autonomie oder 150 Gy bei MB am zweiten Tag der RJT. In diesen Fällen wurde die zusätzlich erforderliche Aktivität berechnet, um die geplante Organdosis zu erreichen. Die Kapsel wurde am dritten Tag der RJT verabreicht, um einen Stunning-Effekt zu vermeiden [31]. Die Nachdosierung war bei 9 von 55 Patienten mit Morbus Basedow sowie bei 7 Autonomie-Patienten erforderlich.

3.8. Statistische Methoden

Alter, Geschlecht, schilddrüsenpezifische Medikation, prä- und posttherapeutische Volumina, schilddrüsenpezifische Laborparameter, verabreichte Aktivität, intratherapeutischer Uptake, intratherapeutische effektive Halbwertszeit, erreichte Organdosis und Therapieergebnis (posttherapeutische Euthyreose, Hypothyreose bzw. Rezidiv der Hyperthyreose) wurden aus den Patientenakten registriert. Die Patientendaten wurden in einer Datentabelle mit der Software Microsoft Excel zusammengefasst und durch Medianwert, Minimum-Maximum und 1. und 3. Quartile als Streu- und Lagemaße beschrieben. Die relative Volumenreduktion (relat. Volumenreduktion) wurde mit der Formel

$$\frac{\text{Initiales Volumen} - \text{Posttherapeutisches Volumen}}{\text{Initiales Volumen}} \times 100\% \text{ berechnet.}$$

Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung geprüft. Als statistisch signifikant wurden alle Parameter mit einem p-Wert von 0,05 oder kleiner akzeptiert. Unterschiede zwischen unverbundene Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney U-Test verglichen. Korrelationen wurden mit Hilfe des Spearman Koeffizienten untersucht. Die Unterschiede von Volumina und Volumenverkleinerung bei den verschiedenen Krankheiten wurden mit der Varianzanalyse (ANOVA) bei Normalverteilung, ansonsten mit dem Kruskal-Wallis Test analysiert. Quantitative Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat Test analysiert. Prädiktive Faktoren für posttherapeutische Hypothyreose oder Rezidiv bei MB wurden mit Hilfe der logistischen Regression (Likelihoods Ratio, Odds Ratio, Wald Test) geprüft. Unabhängige Faktoren wurden mittels multipler linearer Regression (t-Test, Stepwise Methode) und logistischer Regression (Wald Test, Forward Logistik Regression (LR)) identifiziert. Grenzwerte für qualitative Merkmale wurden durch Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurven bestimmt. Als explorative graphischen Verfahren wurden Box Plots verwendet. Die Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SPSS 19.

4. Ergebnisse

Klinische Variablen des Patientenkollektivs für die verschiedenen Erkrankungsformen sind in den Tabellen 1-5 zusammengefasst.

Tabelle 1. Daten zum Patientenkollektiv (Nicht-toxische Struma)

Nicht-toxische Struma				
Zieldosis 150 Gy auf das Gesamtvolumen				
N=54 (38 Frauen, 16 Männer)				
Schilddrüsenmedikation am Therapietag 0/54				
	Median	Minimum-Maximum	1. Quartile	3.Quartile
Alter (Jahre)	64	35-84	57	74
Verabreichte Aktivität (MBq)	1051	489-3010	706	1495
Erreichte Dosis (Gy)	173	97-362	152	200
Intr. Uptake (%)	38	17-60	31	45
Intr. effektive HWZ (Tage)	6,2	4,4-7,7	5,5	6,7
Initialvolumen (ml)	58	24-300	47	87
Volumen nach 3 Monaten	34	15-140	26	50
Volumen nach 12 Monaten	21	6-83	15	30
Relat. Verkleinerung in 3 Monaten (%)	45	7-63	32	53
Relat. Verkleinerung in 12 Monaten (%)	66	28-96	59	72

Tabelle 2. Daten zum Patientenkollektiv (Disseminierte Autonomie)

Disseminierte Autonomie				
Zieldosis 150 Gy auf das Gesamtvolumen				
N=24 (13 Frauen, 11 Männer)				
Thyreostase am Therapietag 4/24				
	Median	Minimum-Maximum	1. Quartile	3.Quartile
Alter (Jahre)	67	44-84	54	75
Verabreichte Aktivität (MBq)	929	259-1801	464	1180
Erreichte Dosis (Gy)	174	90-247	145	206
Intr. Uptake (%)	37	25-59	30	49
Int. effektive HWZ (Tage)	6,1	3-8,6	5,6	6,5
Initialvolumen (ml)	48	20-110	29	88
Volumen nach 3 Monaten	28	9-55	16	36
Volumen nach 12 Monaten	16	4-46	10	25
Relat. Verkleinerung in 3 Monaten (%)	46	20-62	39	57
Relat. Verkleinerung in 12 Monaten (%)	67	43-86	54	76

Tabelle 3. Daten zum Patientenkollektiv (Multifokale Autonomie)

Multifokale Autonomie Gruppe I				
Zieldosis 350 Gy auf das Knotenvolumen				
N=18 (14 Frauen, 4 Männer)				
Thyreostase am Therapietag 2/18				
	Median	Minimum-Maximum	1. Quartile	3.Quartile
Alter (Jahre)	63	54-85	57	70
Verabreichte Aktivität (MBq)	548	359-1024	440	947
Erreichte Dosis (Gy)	358	191-745	267	460
Intr. Uptake (%)	31	15-54	25	42
Intr. effektive HWZ (Tage)	5	2,3-7,7	4,6	5,7
Initialvolumen (ml)	38	21-140	30	50
Knotenvolumen (ml)	10	5-34	8	15
Knotenvolumen nach 3 Monaten	3	0-9	1,8	5
Knotenvolumen nach 12 Monaten	1,6	0-5	0	4
Relat. Verkleinerung des Gesamtvolumens in 3 Monaten(%)	34	8-72	26	47
Relat. Verkleinerung des Gesamtvolumens in 12 Monaten (%)	54	19-80	36	64
Relat. Knotenverkleinerung in 3 Monaten (%)	73	45-100	50	76
Relat. Knotenverkleinerung in 12 Monaten (%)	80	50-100	69	100
Multifokale Autonomie Gruppe II				
Zieldosis 150 Gy auf das Gesamtvolumen				
N=28 (22 Frauen, 6 Männer)				
Thyreostase am Therapietag 2/28				
	Median	Minimum-Maximum	1. Quartile	3.Quartile
Alter (Jahre)	74	38-84	56,5	78
Verabreichte Aktivität (MBq)	1041	328-2526	545	1787
Erreichte Dosis (Gy)	161	99-291	136	191
Intr. Uptake (%)	33	16-67	28	43
Intr. effektive HWZ (Tage)	6,2	4,1-7,4	5,7	6,5
Initialvolumen (ml)	60	24-256	35	97
Volumen nach 3 Monaten (ml)	35	17-110	23	44
Volumen nach 12 Monaten (ml)	24	7-92	17	34
Relat. Verkleinerung in 3 Monaten (%)	38	12-65	30	46
Relat. Verkleinerung in 12 Monaten (%)	58	13-79	49	69

Tabelle 4. Daten zum Patientenkollektiv (Unifokale Autonomie)

Unifokale Autonomie				
Zieldosis 350 Gy auf das Knotenvolumen				
N=26 (16 Frauen, 10 Männer)				
Thyreostase am Therapietag 7/26				
TSH-Suppression (Hennings Test) 4/26				
	Median	Minimum-Maximum	1. Quartile	3.Quartile
Alter (Jahre)	57	34-79	52	70
Verabreichte Aktivität (MBq)	749	149-3929	530	1066
Erreichte Dosis (Ziel 350Gy)	363	99-550	279	409
Intr. Uptake (%)	30	15-54	24	38
Intr.. effektive HWZ (Tage)	5,2	2,3-6,8	4,3	6,2
Initialvolumen (ml)	32	16-151	26	52
Knotenvolumen (ml)	11	3-151	8	20
Volumen nach 3 Monaten (ml)	20	13-100	17	29
Volumen nach 12 Monaten (ml)	16	5-38	13	21
Relat. Verkleinerung des Gesamtvolumens in 3 Monaten (%)	38	10-55	33	43
Relat. Verkleinerung des Gesamtvolumens in 12 Monaten (%)	51	29-79	44	65
Relat. Knotenverkleinerung in 3 Monaten (%)	56	7-85	46	64
Relat. Knotenverkleinerung in 12 Monaten (%)	80	29-100	55	57

Tabelle 5. Daten zum Patientenkollektiv (Morbus Basedow)

Morbus Basedow				
Zieldosis 200 Gy auf das Gesamtvolumen				
N=55 (46 Frauen, 9 Männer)				
Thyreostase am Therapietag 40/55				
	Median	Minimum-Maximum	1. Quartile	3.Quartile
Alter (Jahre)	56	25-86	48	67
Verabreichte Aktivität (MBq)	754	247-3005	546	1216
Erreichte Dosis (Gy)	221	125-430	188	281
Intr. Uptake (%)	45	18-80	31	62
Intr. effektive HWZ (Tage)	4,6	2,3-9,5	4,1	5,5
Initialvolumen (ml)	28	12-154	20	45
Volumen nach 6 Wochen (ml)	16	7-60	11	23
Volumen nach 3 Monaten (ml)	11	3,5-78	9	19
Volumen nach 12 Monaten (ml)	9	3-39	5	14
Relat. Verkleinerung in 6 Wochen (%)	46	6-68	38	52
Relat. Verkleinerung in 3 Monaten (%)	58	29-77	49	65
Relat. Verkleinerung in 12 Monaten (%)	71	(-7)-86	60	80

4.1 Gesamtkollektiv

Prädiktive Faktoren für die relative Volumenreduktion 3 und 12 Monate posttherapeutisch (siehe Tabelle 6)

Das Initialvolumen korreliert mit dem Alter (ältere Patienten mit größeren Strumen), dem Geschlecht (Frauen haben kleinere Schilddrüsen), dem prätherapeutischen TSH-Wert (geringeres TSH bei größerer Struma), der intr. HWZ und dem intr. Uptake.

Die relative Volumenverkleinerung nach drei Monaten korreliert mit dem intr. Uptake, der verabreichten Aktivität sowie negativ mit dem prätherapeutischen TSH.

Die relative Volumenverkleinerung nach 12 Monaten korreliert positiv mit dem Initialvolumen, mit dem intr. Uptake und der verabreichten Aktivität sowie negativ mit dem Alter

Tabelle 6. Prädiktive Faktoren für das Initialvolumen, die relative Volumenreduktion nach 3 Monaten und nach 12 Monaten bei dem Gesamtkollektiv (Spearman Koeffizient (p-Wert))

	Initialvolumen Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 3 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 12 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)
Alter	0,268 (p=0,000)	-0,103 (p=0,143)	-0,198 (p=0,005)
Geschlecht	-0,222 (p=0,001)	0,016 (p=0,818)	-0,039 (p=0,586)
Prätherapeutisches TSH	-0,211 (p=0,002)	-0,140 (p=0,046)	0,050 (p=0,479)
Verabreichte Aktivität	-	0,149 (p=0,033)	0,228 (p=0,001)
Intr. effektive HWZ	0,350 (p=0,000)	-0,058 (p=0,430)	0,105 (p=0,156)
Intr. Uptake	0,203 (p=0,005)	0,395 (p=0,000)	0,369 (p=0,000)
Initialvolumen	-	0,086 (p=0,148)	0,194 (p=0,006)

Unterschiede zwischen den Erkrankungen (Abbildung 2, 3, 4)

Die ANOVA ergab für die relative Volumenreduktion nach 3 Monaten einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Erkrankungsformen ($F=19,882$ $p<0,001$). Bei den post hoc Tests (Least Signifikant Difference-LSD) zeigte die Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow die größte Verkleinerung, danach die nicht toxische Struma in ähnlicher Größenordnung wie die disseminierte Autonomie, und am geringsten war die Verkleinerung bei multi- und unifokaler Autonomie.

Auch bei der relativen Volumenreduktion nach 12 Monaten ebenso wie bei dem Initialvolumen zeigte der Kruskal-Wallis-Test jeweils signifikante Unterschiede zwischen den Erkrankungsformen (Chi-Quadr. 33,350 $p<0,001$ und Chi-Quadr. 44,444 $p<0,001$).

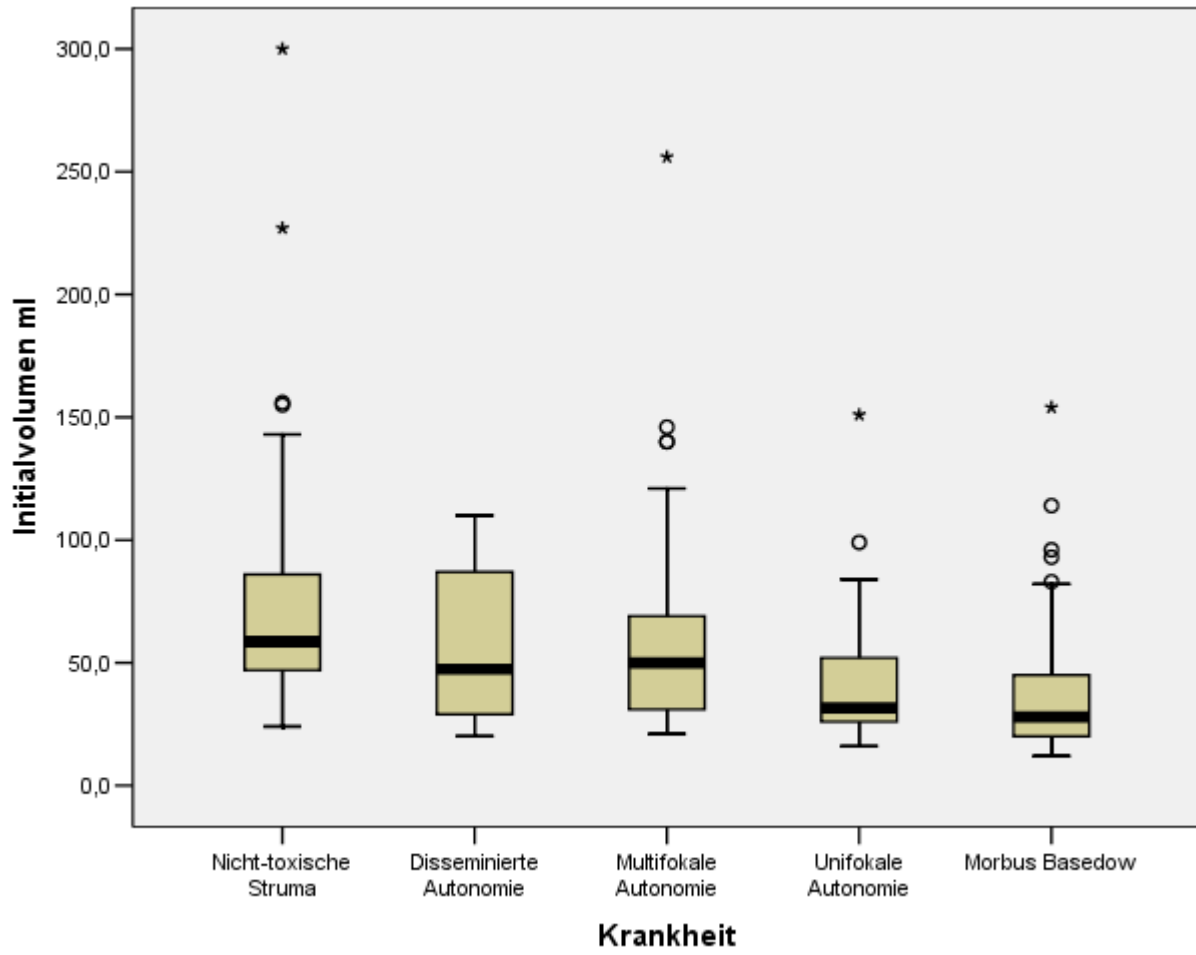


Abbildung 2. Initialvolumen bei den verschiedenen Erkrankungsformen

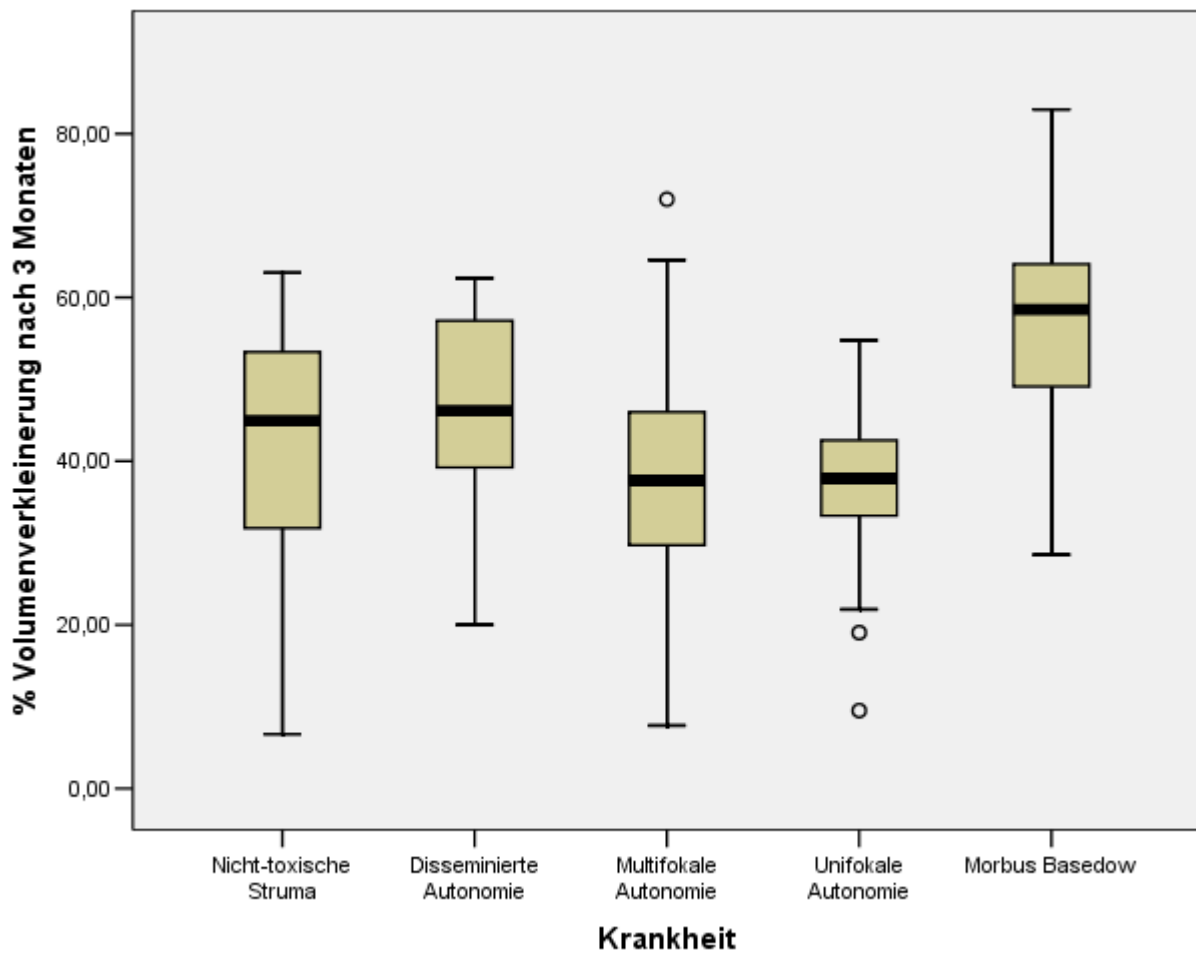


Abbildung 3. Volumenreduktion nach 3 Monaten bei den verschiedenen Erkrankungsformen

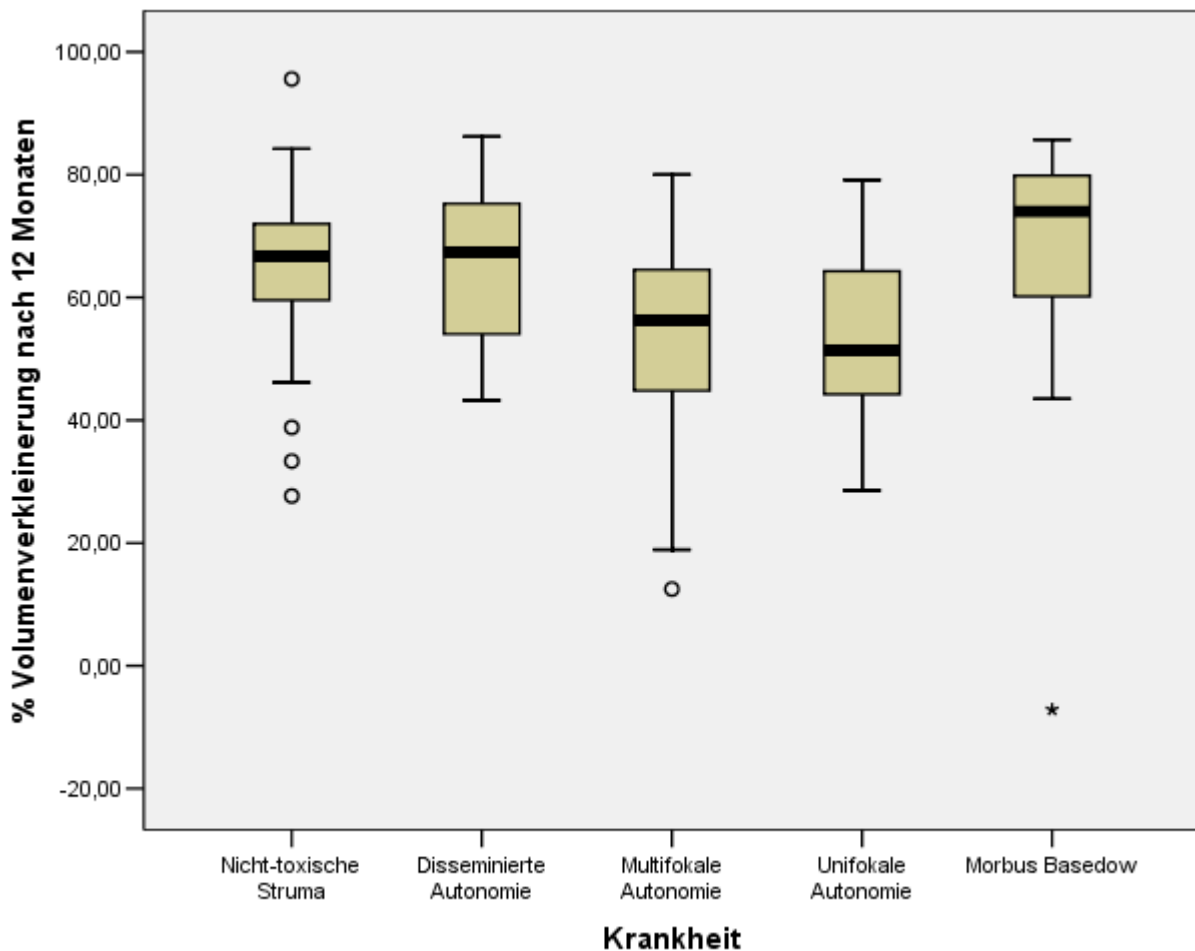


Abbildung 4. Volumenreduktion nach 12 Monaten bei den verschiedenen Erkrankungsformen. Ein Patient mit Morbus Basedow zeigte eine geringe Volumenprogredienz (7%) in der Jahreskontrolle, der Patient hatte aber kein Rezidiv.

4.2 Gesamtkollektiv ohne Patienten mit Morbus Basedow

Der Morbus Basedow unterscheidet sich von den anderen Krankheitsentitäten sowohl in seiner Pathophysiologie als auch in seinem Ansprechen auf die RJT. Wir haben deshalb eine weitere Analyse des Gesamtkollektivs ohne Patienten mit MB durchgeführt (n=150).

Prädiktive Faktoren für die relative Volumenreduktion 3 und 12 Monate posttherapeutisch (siehe Tabelle 7)

Das Initialvolumen korrelierte mit dem Alter (ältere Patienten mit größeren Strumen), dem Geschlecht (Frauen haben kleinere Schilddrüsen), der Halbwertszeit und dem Uptake.

Die relative Volumenverkleinerung nach drei Monaten korrelierte mit dem Initialvolumen, der verabreichten Aktivität, der intr. HWZ und dem intr. Uptake.

Die relative Volumenverkleinerung nach 12 Monaten korrelierte positiv mit dem Initialvolumen, mit dem intr. Uptake, der intr. HWZ und der verabreichten Aktivität sowie mit dem prätherapeutischen TSH-Wert.

Tabelle 7. Prädiktive Faktoren für das Initialvolumen und die relative Volumenreduktion nach 3 und 12 Monaten für das Gesamtkollektiv nach Ausschluss der Patienten mit Morbus Basedow (Spearman Koeffizient (p-Wert))

	Initialvolumen Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 3 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 12 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)
Alter	0,210 (p=0,010)	0,059 (p=0,473)	-0,154 (p=0,062)
Geschlecht	-0,180 (p=0,027)	-0,035 (p=0,669)	-0,097 (p=0,239)
Prätherapeutisches TSH	0,100 (p=0,222)	0,136 (p=0,098)	0,274 (p=0,001)
Verabreichte Aktivität	-	0,223 (p=0,006)	0,318 (p=0,000)
Intr. effektive HWZ	0,302 (p=0,000)	0,198 (p=0,018)	0,290 (p=0,000)
Intr. Uptake	0,318 (p=0,000)	0,324 (p=0,000)	0,349 (p=0,000)
Initialvolumen	-	0,377 (p=0,000)	0,405 (p=0,000)

Unterschiede zwischen den verschiedenen Erkrankungen

Die ANOVA ergab für die relative Volumenreduktion einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Erkrankungen (F=4,315 p=0,006 nach 3 Monaten und F=7,111 p=0,000 nach 12 Monaten).

Bei den post hoc Tests (LSD) zeigten die nicht toxische Struma und die disseminierte Autonomie signifikant größere Volumenreduktionen als die multi- und unifokale Autonomie.

Auch beim Initialvolumen gab es signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Erkrankungsformen (Kruskal-Wallis-Test: Chi-Quadr. 18,572 p<0,001)

Prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose

49 von 150 Patienten zeigten eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT (34 Frauen, 15 Männer). Die Hypothyreoseraten unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Krankheiten signifikant (Chi-Quadrat 12,229, p=0,006): deutlich höher waren sie bei NTS (48%) im Vergleich zu DISA (33%) und UFA (31%) und am geringsten bei MUFA (15%).

Die logistische Regression zeigte, dass der prätherapeutische TSH-Wert, die Volumenreduktion nach 12 Monaten, Alter aber auch tendenziell der intr. Uptake prädiktiv für eine Hypothyreose nach RJT sind (Tabelle 8). Die multiple Analyse (Forward LR) ergab, dass die Volumenreduktion nach 12 Monaten, Alter und TSH unabhängige prädiktive Faktoren sind (Tabelle 9).

Tabelle 8. Prädiktive Faktoren für eine Hypothyreose nach RJT (TSH Werte in der logistischen Regression wurden mit 10 multipliziert)

	Likelihood-Ratio Test Chi-Quadr. (p-Wert)	Wald-Test (p-Wert)	Odds Ratio
Alter	8,395 (0,004)	7,106 (0,006)	0,96
Geschlecht	0,018 (0,894)	0,018 (0,895)	1,05
Prätherapeutisches TSH	21,478 (0,000)	15,027 (0,000)	1,18
Verabreichte Aktivität	0,177 (0,674)	0,179 (0,673)	1,00
Intr. effektive HWZ	1,064 (0,302)	1,064 (0,302)	0,84
Intr. Uptake	3,660 (0,056)	3,581 (0,058)	1,03
Initialvolumen	0,368 (0,544)	0,353 (0,553)	1,00
Relat. Verkleinerung nach 3 Monaten	2,918 (0,088)	2,817 (0,093)	1,02
Relat. Verkleinerung nach 12 Monaten	9,069 (0,003)	8,025 (0,005)	1,04

Tabelle 9. Unabhängige prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose, Odds Ratio (OR) und Konfidenzintervall für OR (bei entsprechender Änderung)

Faktor	p-Wert	Odds Ratio	95% KI für OR
Volumenverkleinerung nach 12 Monate (pro 10%)	0,042	1,373	1,012-1,863
Prätherapeutisches TSH (pro 0,1 mIU/l)	0,001	1,167	1,069-1,274
Alter (pro 10 Jahren)	0,048	0,697	0,487-0,997

Mittels ROC Analyse wurden die optimalen Grenzwerte für die relative Volumenreduktion nach 12 Monaten, für das prätherapeutische TSH und das Alter berechnet.

Bei einer Verkleinerung von 61% in 12 Monaten zeigte sich eine optimale Genauigkeit von 61,5% bei einer Sensitivität von 69,4% und einer Spezifität von 57,6% (ROC Fläche 0,662, p=0,001).

Für den prätherapeutischen TSH-Wert beträgt die Fläche unter der ROC 0,759 (p=0,000). Bei einem Grenzwert von 0,423 mIU/l zeigte sich dabei eine optimale Genauigkeit von 69,3% (Sensitivität 73,5%, Spezifität 67,3%).

Bei jüngeren Patienten kam eine posttherapeutische Hypothyreose häufiger vor. Bei einer Schwelle von 61 Jahren ergab sich eine Genauigkeit von 66,6% bei einer Sensitivität von 61,2% und einer Spezifität von 69,3% (ROC Fläche 0,648, p=0,003) (Tabelle 10).

Tabelle 10. Hypothyreoserisiko 12 Monate nach RJT hinsichtlich Volumenreduktion nach 12 Monaten, prätherapeutischem TSH und Alter

	Verkleinerung nach 12 Monaten	
	<61%	>61%
Hypothyreose	15/72 (20,8%)	34/76 (44,7%)
Prätherapeutisches TSH		
	<0,423mIU/l	>0,423mIU/l
Hypothyreose	13/81 (16%)	36/69 (52,2%)
Alter		
	<61 Jahre	>61 Jahre
Hypothyreose	30/61 (49,2%)	19/89(21,3%)

4.3 Gruppe mit Zieldosis 150 Gy (nicht toxische Struma, disseminierte Autonomie und multifokale Autonomie mit Berechnung auf das Gesamtvolumen)

Damit wir die Bedeutung der intratherapeutisch berechneten Organdosis auswerten können, haben wir zusätzlich eine Analyse durchgeführt bei Patienten, bei denen ein ähnliches Dosiskonzept von 150 Gy gezielte Dosis auf das Gesamtvolumen angewandt wurde (n=106).

Prädiktive Faktoren für die relative Volumenreduktion 3 und 12 Monate posttherapeutisch (siehe Tabelle 11)

Das Initialvolumen korreliert mit der intr. HWZ, der Organdosis und dem intr. Uptake.

Die relative Volumenverkleinerung nach drei Monaten korreliert mit dem Initialvolumen und dem intr. Uptake.

Die relative Volumenverkleinerung nach 12 Monaten korreliert positiv mit dem Initialvolumen, der Organdosis, der verabreichten Aktivität, dem intr. Uptake, sowie negativ mit dem Alter (ältere Patienten zeigen eine geringere Verkleinerung).

Tabelle 11. Prädiktive Faktoren für das Initialvolumen und die relative Volumenreduktion nach 3 und 12 Monaten in dem Patientenkollektiv mit einer Zieldosis von 150 Gy (Spearman Koeffizient (p-Wert))

	Initialvolumen Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 3 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 12 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)
Alter	0,119 (p=0,225)	0,005 (p=0,957)	-0,329 (p=0,001)
Geschlecht	-0,103 (p=0,292)	0,052 (p=0,597)	-0,151 (p=0,124)
Prätherapeutisches TSH	-0,026 (p=0,790)	0,046 (p=0,643)	0,151 (p=0,124)
Verabreichte Aktivität	-	0,183 (p=0,062)	0,271 (p=0,005)
Intr. effektive HWZ	0,195 (p=0,048)	0,086 (p=0,390)	0,110 (p=0,268)
Intr. Uptake	0,246 (p=0,012)	0,283 (p=0,004)	0,308 (p=0,002)
Erreichte Organdosis	0,359 (p=0,000)	0,126 (p=0,199)	0,375 (p=0,000)
Initialvolumen	-	0,304 (p=0,002)	0,303 (p=0,002)

Prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose

38 von 106 Patienten zeigten eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT (26 Frauen, 12 Männer). Die logistische Regression zeigte, dass Alter, prätherapeutisches TSH, die Volumenreduktion nach 12 Monaten, die intr. HWZ und die Organdosis prädiktiv für eine Hypothyreose nach RJT sind (Tabelle 12). Auch in der multiplen Analyse (Forward LR) erwiesen sich diese Parameter alle als unabhängige prädiktive Faktoren (Tabelle 13).

Tabelle 12. Prädiktive Faktoren für eine Hypothyreose nach RJT (Gruppe Zieldosis 150 Gy)

	Likelihood-Ratio Test Chi-Quadr. (p-Wert)	Wald-Test (p-Wert)	Odds Ratio
Alter	10,883 (0,001)	9,828 (0,002)	0,91
Geschlecht	0,006 (0,941)	0,006 (0,941)	0,97
Prätherapeutisches TSH	10,652 (0,001)	7,729 (0,005)	1,14
Verabreichte Aktivität	0,392 (0,531)	0,394 (0,530)	1,00
Intrath. effekt. HWZ	6,988 (0,008)	6,320 (0,011)	0,51
Intr. Uptake	3,183 (0,074)	3,088 (0,079)	1,03
Organdosis (Gy)	9,555 (0,002)	8,257 (0,004)	1,01
Initialvolumen	0,326 (0,547)	0,347 (0,556)	0,99
Relat. Verkleinerung nach 3 Monaten	1,164 (0,281)	1,138 (0,286)	1,02
Relat. Verkleinerung nach 12 Monaten	7,996 (0,005)	6,748 (0,009)	1,05

Tabelle 13. Unabhängige prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose (Gruppe Zieldosis 150Gy)

Faktor	p-Wert	Odds Ratio	95% KI für OR
Organdosis (pro 10 Gy)	0,008	1,188	1,047-1,349
Alter (pro 10 Jahre)	0,013	0,527	0,319-0,873
Halbwertszeit (pro Tag)	0,000	0,232	0,105-,511
Relat. Verkleinerung nach 12 Monaten (pro 10%)	0,049	1,658	1,003-2,741
Prätherapeutisches TSH (pro 0,1mIU/l)	0,044	1,103	1,003-1,214

Durch ROC Analyse wurden die optimalen Grenzwerte berechnet. Bei einer Verkleinerung des Volumens von 62% nach 12 Monaten zeigte sich eine optimale Genauigkeit von 62,9% mit einer Sensitivität von 76,3% und einer Spezifität von 44,8% (ROC Fläche 0,679, $p=0,002$). Für die Organdosis beträgt die Fläche unter der Kurve 0,650 ($p=0,011$). Bei einem Grenzwert von 170 Gy zeigte sich eine optimale Genauigkeit von 54,5% (Sensitivität 63,2%, Spezifität 52,9%).

Bei jüngeren Patienten kommt eine posttherapeutische Hypothyreose häufiger vor. Bei der Schwelle von 60 Jahren zeigte sich eine Genauigkeit von 72,6% (Sensitivität 63,1% und Spezifität 77,9%; ROC Fläche 0,687, $p=0,001$).

Für die intr. HWZ zeigte sich ein Grenzwert von 6 Tagen mit einer Genauigkeit von 66,3% (Sensitivität 59,4%, Spezifität 70,1%, ROC Fläche 0,661 und $p=0,007$). Eine geringere Halbwertszeit ist mit einer höheren Hypothyreoserate verbunden.

Für den TSH-Wert beträgt die Fläche unter der Kurve 0,742 ($p=0,000$). Bei einem Grenzwert von 0,450 mIU/l beträgt die optimale Genauigkeit hierbei 60,3% (Sensitivität 76,3%, Spezifität 60,3%) (Tabelle 14).

Tabelle 14. Hypothyreoserisiko nach RJT hinsichtlich der Volumenreduktion nach 12 Monaten, der Organdosis, des Alters, der intr. HWZ und des prätherapeutischen TSH-Wertes

	Relat. Volumenreduktion nach 12 Mo (%)	
	<62	>62
Hypothyreose	9/46 (19,6%)	29/59 (49,2%)
	Organdosis (Gy)	
	<170	>170
Hypothyreose	14/50 (28%)	24/56 (42,9%)
	Alter (Jahre)	
	<60	>60
Hypothyreose	24/39 (61,5%)	14/67 (20,9%)
	Intr. HWZ (Tage)	
	<6	>6
Hypothyreose	22/42 (52,3%)	15/62 (24,2%)
	Prätherapeutisches TSH (mIU/l)	
	<0,450	>0,450
Hypothyreose	9/50 (18%)	29/56 (51,8%)

4.4 Nicht toxische Struma (NTS)

Prädiktive Faktoren für die relative Volumenreduktion 3 und 12 Monate posttherapeutisch (siehe Tabelle 15)

Das Initialvolumen korreliert negativ mit dem prätherapeutischen TSH-Wert (niedriges TSH bei großer Struma), positiv mit der Halbwertszeit und tendenziell mit der Organdosis.

Die relative Volumenverkleinerung nach drei Monaten korreliert mit dem Initialvolumen, mit der intr. HWZ und tendenziell aber nicht signifikant mit dem prätherapeutischen TSH.

Die relative Volumenverkleinerung nach 12 Monaten korreliert mit dem Initialvolumen, mit der erreichten Organdosis, der verabreichten Aktivität und dem Geschlecht (bei den Männern ist die Verkleinerung größer als bei den Frauen (71% gegen 65%).

Tabelle 15. Prädiktive Faktoren für das Initialvolumen, die relative Volumenreduktion nach 3 Monaten und nach 12 Monaten bei nicht-toxischer Struma (Spearman Koeffizient (p-Wert))

	Initialvolumen Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 3 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 12 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)
Alter	0,001 (p=0,994)	0,213 (p=0,122)	-0,152 (p=0,278)
Geschlecht	-0,169 (p=0,317)	0,004 (p=0,978)	-0,275 (p=0,046)
Prätherapeutisches TSH	-0,414 (p=0,002)	-0,261 (p=0,056)	-0,181 (p=0,195)
Verabreichte Aktivität	-	0,237 (p=0,084)	0,297 (p=0,031)
Intr.effektive HWZ	0,323 (p=0,017)	0,367 (p=0,006)	0,244 (p=0,078)
Intr. Uptake	0,167 (p=0,226)	0,024 (p=0,863)	0,177 (p=0,204)
Erreichte Dosis	0,261 (p=0,056)	-0,067 (p=0,632)	0,359 (p=0,008)
Initialvolumen	-	0,305 (p=0,025)	0,328 (p=0,017)

Prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose

26 Patienten zeigten eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT (18 Frauen, 8 Männer), 28 Patienten waren euthyreot. Es wurden keine Rezidive beobachtet.

Die logistische Regression zeigte, dass nur der prätherapeutische TSH-Wert und die erreichte Organdosis prädiktiv für eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT waren. Initialvolumen und relative Volumenreduktion korrelieren nicht mit dem posttherapeutischen Stoffwechsel. (Tabelle 16)

Durch ROC Kurven wurden die optimalen Grenzwerte für TSH und Organdosis berechnet. Für TSH beträgt die Fläche unter der Kurve 0,790 (p=0,063). Bei einer Schwelle von 1,2 mIU/l zeigt sich eine optimale Genauigkeit von 68,5% (Sensitivität 38,5%, Spezifität 96,4%). Für die Organdosis lag der Schwellwert bei 150 Gy mit einer Genauigkeit von 57,4%, einer Sensitivität von 88,5% und einer Spezifität von 28,6% (ROC Kurve Fläche 0,662, p=0,041) (Tabelle 17).

Tabelle 16. Prädiktive Faktoren für eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT bei nicht-toxischer Struma

	Likelihood-Ratio Test Chi-Quadr. (p-Wert)	Wald-Test (p-Wert)	Odds Ratio
Alter	2,807 (0,094)	2,642 (0,104)	0,96
Geschlecht	0,031 (0,860)	0,031 (0,860)	1,11
Prätherapeutisches TSH	16,961 (0,000)	10,373 (0,001)	1,41
Verabreichte Aktivität	0,182 (0,670)	0,181 (0,670)	1,00
Intr. effekt. HWZ	3,533 (0,060)	3,269 (0,071)	0,52
Intr. Uptake	0,612 (0,434)	0,604 (0,437)	1,02
Erreichte Dosis	6,297 (0,012)	4,962 (0,026)	1,02
Initialvolumen	0,045 (0,505)	0,424 (0,515)	1,00
Relat. Verkleinerung nach 3 Monaten	1,674 (0,196)	0,609 (0,205)	0,97
Relat. Verkleinerung nach 12 Monaten	0,066 (0,797)	0,066 (0,798)	1,00

Tabelle 17. Hypothyreose 12 Monate nach RJT hinsichtlich des prätherapeutischen TSH und der Organdosis

	Prätherapeutisches TSH (mIU/l)	
	< 1,2 mIU/l	> 1,2 mIU/l
Hypothyreose	16/43 (37,2%)	10/11 (90,9%)
	Erreichte Dosis (Gy)	
	< 150 Gy	> 150 Gy
Hypothyreose	3/11 (27,3%)	23/43 (53,5%)

Vergleich der Gruppe der hypothyreoten Patienten mit Patienten mit normalem Stoffwechsel nach RJT

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Initialvolumen sowie relativer Volumenverkleinerung 3 und 12 Monate posttherapeutisch zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney U-Test: p-Werte 0,401, 0,206 und 0,455). Auch wurde kein Unterschied beobachtet bezüglich Alter (p=0,098), intr. Uptake (p=0,462), verabreichter Aktivität (p=0,986), intr. HWZ (p=0,074) oder Geschlecht (Chi-Quadr., p= 0,860). Initiales TSH und erreichte Dosis waren dagegen signifikant höher in der Gruppe der Hypothyreose (TSH 1,117 vs. 0,659 mIU/l, p=0,001 und Dosis 200 Gy vs. 168 Gy, p=0,041).

4.5 Disseminierte Autonomie (DISA)

Prädiktive Faktoren für die relative Volumenreduktion 3 und 12 Monate posttherapeutisch (siehe Tabelle 18)

Das Initialvolumen korreliert mit dem intr. Uptake und der erreichten Organdosis.

Die relative Volumenverkleinerung nach drei Monaten korreliert positiv mit dem Initialvolumen, mit der verabreichten Aktivität und dem intr. Uptake und negativ mit der intr. HWZ.

Die relative Volumenverkleinerung nach 12 Monaten korreliert negativ mit dem Alter und tendenziell auch mit dem intr. Uptake.

Tabelle 18. Prädiktive Faktoren für das Initialvolumen und die relative Volumenreduktion bei disseminierter Autonomie (Spearman Koeffizient (p-Wert))

	Initialvolumen Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 3 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 12 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)
Alter	0,091 (p=0,673)	-0,318 (p=0,130)	-0,420 (p=0,041)
Geschlecht	-0,333 (p=0,112)	0,175 (p=0,413)	0,079 (p=0,715)
Prätherapeutisches TSH	-0,337 (p=0,107)	-0,078 (p=0,718)	-0,227 (p=0,285)
Verabreichte Aktivität	-	0,408 (p=0,048)	0,215 (p=0,314)
Intr. effektive HWZ	0,640 (p=0,773)	-0,500 (p=0,015)	-0,328 (p=0,127)
Intr. Uptake	0,599 (p=0,003)	0,418 (p=0,047)	0,411 (p=0,051)
Erreichte Dosis	0,783 (p=0,000)	0,320 (p=0,147)	0,324 (p=0,122)
Initialvolumen	-	0,443 (p=0,030)	0,250 (p=0,240)

Prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose

8 Patienten zeigten eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT (4 Frauen, 4 Männer), 16 Patienten waren euthyreot. Es wurden keine Rezidive beobachtet.

Die univariable logistische Regression zeigte, dass die relative Volumenreduktion nach 3 und 12 Monaten sowie die erreichte Organdosis prädiktiv für eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT waren (Tabelle 19).

Durch ROC wurden die optimalen Grenzwerte für die relative Volumenreduktion nach 3 und 12 Monaten und für die Organdosis berechnet. Bei einer Verkleinerung von 45% nach 3 Monaten zeigte sich eine optimale Genauigkeit von 75%, Sensitivität 87,5%, Spezifität 62,5% (ROC Fläche 0,789,

p=0,023). Bei einer 70% Verkleinerung nach 12 Monaten wurden für Genauigkeit 83,3%, Sensitivität 87,5%, Spezifität 81,2% berechnet (ROC Fläche 0,875, p=0,003). Für die Organdosis beträgt die Fläche unter der Kurve 0,723 (p=0,081). Bei einer Schwelle von 174 Gy zeigte sich eine optimale Genauigkeit von 66,67% (Sensitivität 75%, Spezifität 62,5%) (Tabelle 20).

Tabelle 19. Prädiktive Faktoren für eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT

	Likelihood-Ratio Test Chi-Quadr. (p-Wert)	Wald-Test (p-Wert)	Odds Ratio
Alter	2,967 (0,085)	0,646 (0,104)	0,93
Geschlecht	0,084 (0,772)	0,084 (0,772)	0,78
Prätherapeutisches TSH	1,365 (0,243)	1,206 (0,272)	1,21
Verabreichte Aktivität	1,493 (0,222)	1,406 (0,236)	1,00
Intrath. effekt. Halbwertszeit	2,604 (0,161)	1,666 (0,197)	0,49
Intratherapeutischer Uptake	0,783 (0,376)	0,764 (0,382)	1,04
Erreichte Dosis	3,863 (0,049)	3,066 (0,080)	1,03
Initialvolumen	0,232 (0,630)	0,231 (0,631)	1,01
Relat. Verkleinerung nach 3 Monaten	6,224 (0,013)	4,095 (0,043)	1,13
Relat. Verkleinerung nach 12 Monaten	10,607 (0,001)	5,025 (0,025)	1,18

Tabelle 20. Hypothyreose 12 Monate nach RJT hinsichtlich Volumenreduktion nach 3 und 12 Monaten und Organdosis

	Verkleinerung nach 3 Monaten	
	<45%	>45%
Hypothyreose	1/12 (8,3%)	7/12 (58,3%)
	Verkleinerung nach 12 Monaten	
	<70%	>70%
Hypothyreose	1/14 (7,1%)	7/10 (70%)
	Erreichte Dosis < 174 Gy	
	Erreichte Dosis > 174 Gy	
Hypothyreose	2/12 (16,6%)	6/12 (50%)

Vergleich der Gruppe der hypothyreoten Patienten mit Patienten mit normalem Stoffwechsel nach RJT

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Initialvolumen (Mann-Whitney U-Test p=0,742), Alter (p=0,121), intr. Uptake (p=0,317), verabreichter Aktivität (0,391) und prätherapeutischem TSH (p=0,903) zwischen den beiden Gruppen. Auch wurde kein Unterschied beobachtet zwischen Männern und Frauen (Chi-Quadr., p= 0,891). Die Volumenverkleinerung nach

3 und 12 Monaten war signifikant höher in der Gruppe der Hypothyreose (54% gegen 42% nach 3 Monaten, $p=0,023$ und 75% gegen 59% nach 12 Monaten, $p=0,002$) wobei die intr. HWZ signifikant geringer war in der Gruppe der hypothyroten Patienten (5,7 Tage gegen 6,3, $p=0,045$). Die erreichte Organdosis war dagegen höher in der Gruppe der hypothyreoten Patienten (194 Gy vs. 164 Gy) obwohl nicht signifikant ($p=0,081$).

4.6 Multifokale Autonomie (MUFA)

4.6.1 Vergleich der zwei Dosiskonzepte

Bei Patienten mit multifokaler Autonomie wurden zwei Dosiskonzepte eingesetzt. Bei 18 Patienten wurde sonographisch das Volumen der autonomen Knoten berechnet und eine Organdosis von 350 Gy auf das Knotenvolumen angestrebt (Gruppe I). Bei den anderen 28 Patienten wurde eine Dosis von 150 Gy in der gesamten Schilddrüse angestrebt, da das autonome Knotenvolumen nicht genau bestimmt werden konnte (Gruppe II). Die zweite Gruppe hatte im Durchschnitt ein signifikant größeres Volumen und höhere prätherapeutische TSH Werte und erhielt eine höhere Aktivität, wobei die intr. HWZ länger war. Hinsichtlich der Volumenreduktion 3 und 12 Monate nach RJT zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 21). Auch der posttherapeutische Stoffwechsel war in den zwei Gruppen ähnlich (Hypothyreose 3/18 in der ersten Gruppe, 4/28 in der zweiten Gruppe, Chi-Quadr $p=0,800$). Eine Patientin in der Gruppe II mit einem sehr großen Initialvolumen von 256 ml zeigte ein Rezidiv und erhielt eine zweite Radiojodtherapie.

Tabelle 21. Vergleich der zwei Dosiskonzepte bei multifokaler Autonomie (Medianwerte)

	Dosis 350 Gy	Dosis 150 Gy	P Wert
Prätherapeutisches Volumen	38ml	60ml	0,010
Relat. Verkleinerung nach 3 Monaten	34%	38%	0,668
Relat. Verkleinerung nach 12 Monaten	54%	58%	0,380
Verabreichte Aktivität	548 MBq	1041 MBq	0,008
Intr. effektive HWZ	5d	6,2d	0,002
Intr. Uptake	31%	32%	0,700
Prätherapeutisches TSH	0,075	0,250	0,030
Rezidivrate	0/18	1/28 (3,6%)	0,418
Hypothyreoserate	3/18 (16,6%)	4/28 (14,3%)	0,800

Prädiktive Faktoren für die relative Volumenreduktion 3 und 12 Monate posttherapeutisch (siehe Tabelle 22)

Das Initialvolumen korreliert mit der berechneten Halbwertszeit und mit dem Alter.

Die relative Volumenverkleinerung nach drei Monaten korreliert mit dem intratherapeutischen Uptake und mit dem prätherapeutischen TSH sowie mit der erreichten Dosis bei der Gruppe I.

Die relative Volumenverkleinerung nach 12 Monaten korreliert mit dem Initialvolumen, dem prätherapeutischen TSH, der verabreichten Aktivität, der intr. HWZ und der Organdosis in der Gruppe I sowie tendenziell mit dem intr. Uptake.

Eine weitere Analyse in den zwei Gruppen zeigte, dass bei der ersten Gruppe die erreichte Dosis und die intr. HWZ mit der Verkleinerung nach 3 und 12 Monaten signifikant korreliert. Bei der Gruppe II korrelieren der TSH-Wert und der intr. Uptake mit der Verkleinerung nach 3 Monaten, der TSH-Wert und das Alter mit der Verkleinerung nach 12 Monaten.

Tabelle 22. Prädiktive Faktoren für das Initialvolumen und die relative Volumenreduktion bei multifokaler Autonomie (Spearman Koeffizient (p-Wert))

	Initialvolumen Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 3 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 12 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)
Alter	0,374 (p=0,010)	0,044 (p=0,777)	-0,194 (p=0,202)
Geschlecht	0,123 (p=0,415)	0,070 (p=0,638)	-0,045 (p=0,770)
Prätherapeutisches TSH	0,178 (p=0,235)	0,459 (p=0,002)	0,479 (p=0,001)
Verabreichte Aktivität	-	0,073 (p=0,634)	0,333 (p=0,025)
Intr.effektive HWZ	0,346 (p=0,021)	0,235 (p=0,129)	0,330 (p=0,031)
Intr. Uptake	0,226 (p=0,141)	0,459 (p=0,002)	0,286 (p=0,063)
Erreichte Dosis Gruppe I	0,269 (p=0,281)	0,595 (p=0,009)	0,608 (p=0,010)
Erreichte Dosis Gruppe II	0,152 (p=0,441)	0,169 (p=0,400)	0,274 (p=0,158)
Initialvolumen	-	0,248 (p=0,100)	0,334 (p=0,025)

Prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose

7 Patienten zeigten eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT (7 Frauen, 0 Männer), 3 in Gruppe I und 4 in der Gruppe II. 38 Patienten waren euthyreot, wobei bei einer Patientin aus Gruppe II ein Rezidiv beobachtet wurde.

Die logistische Regression zeigte, dass die relative Volumenreduktion nach 3 Monaten und Alter (je älter desto geringer das Risiko für eine Hypothyreose) prädiktiv für eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT sind. Geschlecht (Frauen) und intr. Uptake korrelieren tendenziell aber nicht signifikant (Tabelle 23).

Durch ROC wurden die optimalen Grenzwerte für die relative Volumenreduktion nach 3 und 12 Monaten und für das Alter berechnet. Bei einer Verkleinerung von 40% nach 3 Monaten zeigte sich eine optimale Genauigkeit von 66,7%, Sensitivität 71,4%, Spezifität 65,8% (ROC Fläche 0,744, $p=0,042$). Bei einer Verkleinerung von 57% nach 12 Monaten wurden eine Genauigkeit von 57,7%, eine Sensitivität von 71,4% und eine Spezifität von 55,3% berechnet (Fläche 0,669, $p=0,159$). Beim Alter zeigten sich eine optimale Grenze von 61,5 Jahren mit einer Genauigkeit 76,1%, Sensitivität 71,4%, Spezifität 76,9% (Fläche 0,773 , $p=0,023$) (Tabelle 24).

Tabelle 23. Prädiktive Faktoren für eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT

	Likelihood-Ratio Test Chi-Quadr. (p-Wert)	Wald-Test (p-Wert)	Odds Ratio
Alter	5,117 (0,024)	4,380 (0,036)	0,92
Geschlecht	3,767 (0,052)		
Prätherapeutisches TSH	0,678 (0,410)	0,462 (0,497)	0,94
Verabreichte Aktivität	0,081 (0,776)	0,078 (0,780)	1,00
Intr. Effektive HWZ	1,631 (0,202)	1,636 (0,201)	0,61
Intr. Uptake	3,368 (0,066)	3,162 (0,075)	1,07
Erreichte Dosis Gruppe 1	0,029 (0,864)	0,030 (0,863)	1,00
Erreichte Dosis Gruppe 2	0,080 (0,777)	0,083 (0,774)	1,00
Initialvolumen	1,026 (0,311)	0,758 (0,384)	0,99
Relat. Verkleinerung nach 3 Monaten	7,442 (0,006)	5,370 (0,020)	1,10
Relat. Verkleinerung nach 12 Monaten	1,609 (0,205)	4,119 (0,233)	1,04

Tabelle 24. Hypothyreose 12 Monate nach RJT hinsichtlich Volumenreduktion in 3 und 12 Monaten und Alter

	Verkleinerung nach 3 Monaten	
	<40%	>40%
Hypothyreose	2/27 (7,5%)	5/18 (27,8%)
	Verkleinerung nach 12 Monaten	
	<57%	>57%
Hypothyreose	2/23 (8,7%)	5/22 (22,7%)
	Alter	
	<61,5 Jahre	>61,5 Jahre
Hypothyreose	5/14 (35,7)	2/32 (6,3%)

Vergleich der Gruppe der hypothyreoten Patienten mit Patienten mit normalem Stoffwechsel nach RJT

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Initialvolumens (Mann-Whitney U-Test $p=0,742$), verabreichter Aktivität ($p=0,905$) und prätherapeutischem TSH ($p=0,306$) zwischen den beiden Gruppen. Die relative Volumenverkleinerung nach 3 Monaten war signifikant höher in der Gruppe der Hypothyreose (50% gegen 35%, $p=0,042$). Die relative Verkleinerung nach 12 Monaten war zwar höher in dieser Gruppe aber nicht statistisch signifikant (63% gegen 53%, $p=0,167$). Es zeigte sich auch ein jüngeres Alter (58 Jahre gegen 69, $p=0,022$) und ein höherer intr. Uptake in der hypothyreoten Gruppe (44% gegen 34%, $p=0,061$).

4.7 Unifokaler Autonomie (UFA)

Prädiktive Faktoren für die relative Reduktion des Gesamtvolumens 3 und 12 Monate posttherapeutisch (siehe Tabelle 25)

Das Initialvolumen korreliert mit dem Geschlecht (größer bei Männern).

Die relative Volumenverkleinerung nach drei Monaten korreliert mit der Organdosis

Die relative Volumenverkleinerung nach 12 Monaten korreliert nur mit dem Initialvolumen.

Tabelle 25. Prädiktive Faktoren für das Initialvolumen und die relative Volumenreduktion bei unifokaler Autonomie (Spearman Koeffizient (p-Wert))

	Initialvolumen Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 3 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 12 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)
Alter	0,269 (p=0,183)	-0,074 (p=0,718)	-0,010 (p=0,961)
Geschlecht	-0,465 (p=0,017)	-0,221 (p=0,277)	-0,069 (p=0,739)
Prätherapeutisches TSH	0,286 (p=0,156)	0,162 (p=0,429)	-0,125 (p=0,544)
Verabreichte Aktivität	-	-0,359 (p=0,072)	0,170 (p=0,407)
Intr. effektive HWZ	0,054 (p=0,813)	0,317 (p=0,150)	0,376 (p=0,084)
Intr. Uptake	0,235 (p=0,292)	0,100 (p=0,659)	0,225 (p=0,314)
Erreichte Dosis	-0,123 (p=0,551)	0,593 (p=0,001)	0,214 (p=0,293)
Initialvolumen	-	0,018 (p=0,930)	0,487 (p=0,012)

Prädiktive Faktoren für die relative Reduktion des Knotenvolumens 3 und 12 Monate posttherapeutisch (siehe Tabelle 26)

Das Initialvolumen des Knotens korreliert mit der Organdosis und dem Initialvolumen der gesamten Schilddrüsen.

Die relative Volumenverkleinerung nach drei Monaten korreliert mit der erreichten Dosis und tendenziell aber nicht signifikant mit der Aktivität.

Die relative Volumenverkleinerung nach 12 Monaten korreliert nur tendenziell mit der erreichten Dosis und dem initialen Gesamtvolumen.

Tabelle 26. Prädiktive Faktoren für das Initialvolumen und die relative Volumenreduktion des Knotens bei unifokaler Autonomie (Spearman Koeffizient (p-Wert))

	Initialvolumen des Knotens Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 3 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	% Volumenverkleinerung 12 Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)
Alter	0,263 (p=0,195)	-0,074 (p=0,718)	-0,177 (p=0,387)
Geschlecht	-0,201 (p=0,326)	-0,221 (p=0,277)	-0,264 (p=0,193)
Prätherapeutisches TSH	-0,295 (p=0,143)	0,162 (p=0,429)	-0,050 (p=0,809)
Verabreichte Aktivität	-	-0,359 (p=0,072)	-0,191 (p=0,351)
Intr. effektive HWZt	-0,304 (p=0,169)	0,317 (p=0,150)	0,182 (p=0,418)
Intr. Uptake	0,373 (p=0,087)	0,100 (p=0,659)	0,051 (p=0,822)
Erreichte Dosis	-0,533 (p=0,005)	0,593 (p=0,001)	0,360 (p=0,071)
Initiales Gesamtvolumen	0,761 (p=0,000)	0,018 (p=0,930)	0,073 (p=0,073)
Initialvolumen des Knotens	-	-0,142 (p=0,490)	-0,180 (p=0,378)

Prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose

8 Patienten zeigten eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT (5 Frauen, 3 Männer), es wurden keine Rezidive beobachtet.

Die logistische Regression zeigte, dass der einzige prädiktive Faktor für eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT der prätherapeutische TSH-Wert war (Tabelle 27).

Durch die ROC wurden der optimalen Grenzwerte für TSH berechnet. Bei einem TSH von 0,055 zeigte sich eine optimale Genauigkeit (69,2%) sowie Sensitivität 75% und Spezifität 66,7% (ROC Fläche 0,830, p=0,008) (Tabelle 28).

Tabelle 27. Prädiktive Faktoren für eine Hypothyreose 12 Monate nach RJT bei unifokaler Autonomie

	Likelihood-Ratio Test Chi-Quadr. (p-Wert)	Wald-Test (p-Wert)	Odds Ratio
Alter	0,022 (0,882)	0,022 (0,882)	1,00
Geschlecht	0,005 (0,946)	0,005 (0,946)	1,06
Prätherapeutisches TSH	9,893 (0,002)	5,399 (0,020)	1,41
Verabreichte Aktivität	1,293 (0,256)	0,896 (0,344)	1,00
Intr. effektive HWZ	0,4 (0,527)	0,382 (0,537)	1,28
Intr. Uptake	0,363 (0,547)	0,349 (0,555)	0,97
Erreichte Dosis	0,359 (0,549)	0,349 (0,555)	1,00
Initialvolumen	2,272 (0,132)	1,371 (0,242)	0,97
Initialvolumen des Knotens	0,857 (0,354)	0,555 (0,456)	0,98
Relat. Verkleinerung nach 3 Monate	0,128 (0,720)	0,129 (0,719)	1,00
Relat. Knotenverkleinerung nach 3 Monate	1,516 (0,218)	1,410 (0,235)	1,00
Relat. Verkleinerung nach 12 Monate	0,159 (0,690)	0,158 (0,691)	1,00
Relat. Knotenverkleinerung nach 12 Monate	0,037 (0,847)	0,037 (0,847)	1,00

Tabelle 28. Hypothyreose 12 Monate nach RJT hinsichtlich der prätherapeutischen TSH Werte

	Prätherapeutisches TSH (mIU/l)	
	<0,055	>0,055
Hypothyreose	2/14 (14,3%)	6/12 (50%)

Vergleich der Gruppe der hypothyreoten Patienten mit Patienten mit normalem Stoffwechsel nach RJT

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Initialvolumens ($p=0,531$), Volumenverkleinerung des Gesamt- als auch des Knotenvolumens nach 3 ($p=0,567$ und $0,261$) und 12 Monaten ($p=0,849$ und $0,849$), erreichter Dosis ($p=0,765$), verabreichter Aktivität ($p=0,578$), intr. Uptake ($p=0,731$) und intr. HWZ ($p=0,731$) zwischen den beiden Gruppen. Prätherapeutisches TSH war signifikant höher in der Gruppe der Hypothyreose ($0,916$ gegen $0,120$ mIU/l, $p=0,008$). Kein kritisches Volumen des autonomen Knotens konnte als entscheidend für das Therapieergebnis nachgewiesen werden.

7 Patienten erhielten prätherapeutisch und bis zum Therapietag eine Thyreostase, bei 4 Patienten erfolgte die Therapie unter TSH Suppression (Henning's Test) und 15 Patienten erhielten keine Medikation. Die Hypothyreoseraten waren in den drei Gruppen vergleichbar ($28,6\%$, 25% und 33% , Chi-Quadr. $P=0,940$).

4.8 Morbus Basedow (MB)

Die Rolle der prätherapeutischen Thyreostase

40 von 55 Patienten erhielten eine Thyreostase bis zum Therapietag oder bis zu 2 Tagen davor.

Ein Rezidiv wurde bei Patienten mit Thyreostase nicht häufiger beobachtet als bei Patienten ohne prätherapeutische Thyreostase (6 von 40 mit Thyreostase gegenüber 2 von 15 ohne Thyreostase, $p=0,876$).

Patienten, die eine Thyreostase erhielten, hatten ein größeres Initialvolumen (40 ml gegen 33 ml, $p=0,055$) und einen tendenziell höheren intr. Uptake (50% gegen 41%, $p=0,061$), zeigten eine höhere relative Volumenreduktion nach 12 Monaten (71% gegen 63%, $p=0,018$) und erreichten eine höhere Organdosis (245 Gy gegen 214 Gy, $p=0,039$). Hinsichtlich der Volumenverkleinerung nach 6 Wochen und 3 Monaten ($p=0,862$ und $0,151$), des Alters ($p=0,245$), der intr. HWZ ($p=0,915$) und der verabreichten Aktivität ($p=0,364$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Prädiktive Faktoren für die relative Volumenreduktion 6 Wochen, 3 und 12 Monate posttherapeutisch (siehe Tabelle 29)

Das Initialvolumen korreliert mit dem intr. Uptake, tendenziell auch mit einer Thyreostase.

Die relative Volumenverkleinerung nach 6 Wochen korreliert mit dem Initialvolumen, mit der verabreichten Aktivität und mit dem Geschlecht (bei Männern höher als bei Frauen).

Die relative Volumenverkleinerung nach drei Monaten korreliert wiederum mit dem Geschlecht sowie mit dem prätherapeutischen TSH-Wert und tendenziell mit dem Initialvolumen, dem intr. Uptake und dem TRAK-Niveau.

Die relative Volumenverkleinerung nach 12 Monaten zeigt eine signifikante positive Korrelation mit der Thyreostase und tendenziell auch mit der erreichten Dosis.

Tabelle 29. Prädiktive Faktoren für das Initialvolumen und die relative Volumenreduktion bei Morbus Basedow (Spearman Koeffizient (p-Wert)).

	Initialvolumen Spearman Koeffizient (p Wert)	Relative % Volumenverkleinerung 6 Wochen nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	Relative % Volumenverkleinerung 3Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)	Relative % Volumenverkleinerung 12Monate nach RJT Spearman Koeffizient (p Wert)
Alter	0,049 (p=0,724)	0,021 (p=0,885)	0,008 (p=0,954)	-0,039 (p=0,783)
Geschlecht	-0,170 (p=0,213)	-0,335 (p=0,018)	-0,291 (p=0,031)	0,019 (p=0,896)
Prätherapeutisches TSH	-0,042 (p=0,760)	-0,249 (p=0,085)	-0,348 (p=0,009)	-0,144 (p=0,307)
Verabreichte Aktivität	-	0,405 (p=0,004)	0,239 (p=0,079)	0,110 (p=0,438)
Intr. effektive HWZ	0,103 (p=0,492)	-0,051 (p=0,747)	-0,019 (p=0,900)	0,068 (p=0,657)
Intr. Uptake	0,394 (p=0,006)	0,167 (p=0,285)	0,268 (p=0,066)	0,254 (p=0,089)
Organdosis	0,244 (p=0,072)	0,174 (p=0,233)	0,153 (p=0,265)	0,258 (p=0,065)
TRAK ¹	0,103 (p=0,458)	0,199 (p=0,171)	0,251 (p=0,064)	0,125 (p=0,376)
Orbitopathie und Kortisonschutz	-0,048 (p=0,728)	0,200 (p=0,169)	0,099 (p=0,470)	-0,008 (p=0,955)
Thyreostase am Therapietag	0,261 (p=0,054)	-0,025 (p=0,864)	0,195 (p=0,153)	0,332 (p=0,016)
Initialvolumen	-	0,390 (p=0,006)	0,255 (p=0,060)	0,161 (p=0,254)

1: Fall 29 wurde auf Grund eines extrem hohen Wertes ausgeschlossen

Prädiktive Faktoren für ein Rezidiv

8 Patienten zeigten ein Rezidiv des Morbus Basedow nach der RJT (7 Frauen, 1 Mann), 38 zeigten eine Hypothyreose und nur 9 Patienten waren euthyreot. Da beim ablativen Dosiskonzept eine posttherapeutische Hypothyreose zu erwarten ist, wird die Hypothyreose analog zur Euthyreose ebenfalls als erwünschtes Therapieziel gewertet.

Die logistische Regression zeigte, dass nur das Initialvolumen sowie eine verkürzte intr. HWZ und das Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie prädiktiv für ein Rezidiv waren (Tabelle 30).

Durch ROC wurde der Grenzwert für das Initialvolumen berechnet, der prädiktiv für ein Rezidiv sein könnte. Für ein prätherapeutisches Volumen von 37,5 ml wurden eine Genauigkeit von 76,4%, eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 76,6% berechnet (ROC Fläche 0,789, p=0,010). Für die intr. HWZ erbrachte die ROC einen Grenzwert von 4,2 Tagen (Genauigkeit 76,6%, Sensitivität 79,5%, Spezifität 62,5%, Fläche 0,737, p=0,036), hier ist eine längere Halbwertszeit mit einem höheren Therapieerfolg verbunden (Tabelle 31).

Tabelle 30. Prädiktive Faktoren für ein Rezidiv des Morbus Basedow nach RJT

	Likelihood-Ratio Test Chi-Quadr. (p-Wert)	Wald-Test (p-Wert)	Odds Ratio
Alter	0,408 (0,523)	0,415 (0,520)	0,98
Geschlecht	0,108 (0,742)	0,101 (0,750)	0,70
Prätherapeutisches TSH	0,167 (0,683)	0,141 (0,708)	0,98
Verabreichte Aktivität	1,873 (0,171)	1,953 (0,162)	1,00
Intr. effekt. HWZ	6,527 (0,011)	4,467 (0,035)	0,34
Intr. Uptake	1,912 (0,167)	1,816 (0,178)	1,00
Erreichte Dosis	3,290 (0,700)	2,571 (0,109)	0,99
Initialvolumen	4,235 (0,040)	4,117 (0,042)	1,02
Relat. Verkleinerung nach 6 Wochen	0,893 (0,345)	0,797 (0,372)	1,03
Relat. Verkleinerung nach 3 Monaten	0,016 (0,899)	0,016 (0,899)	1,00
Relat. Verkleinerung nach 12 Monaten	0,005 (0,943)	0,005 (0,942)	1,00
TRAK	1,977 (0,158)	2,050 (0,152)	1,03
Orbitopathie	4,750 (0,029)	4,068 (0,044)	5,81
Thyreostase	0,025 (0,875)	0,024 (0,876)	1,15

Tabelle 31. Rezidivrisiko nach RJT hinsichtlich des Initialvolumens, der intratherapeutischen effektiven Halbwertzeit und einer endokrinen Orbitopathie

	Initialvolumen (ml)	
	<37,5	>37,5
Rezidiv	2/38 (5,3%)	6/17 (35,3%)
	Halbwertzeit (Tage)	
	<4,15	>4,15
Rezidiv	5/13 (38,5%)	3/34 (8,8%)
	Orbitopathie	
	Nein	Ja
Rezidiv	2/33 (6%)	6/22 (27,3%)

Vergleich der Gruppe der Rezidive mit der erfolgreichen Therapie

Das Initialvolumen war signifikant größer in der Gruppe der Rezidive (59 ml gegen 34 ml, $p=0,008$), wobei die relative Verkleinerung nach 6 Wochen, 3 und 12 Monaten keinen signifikanten Unterschied aufwies (p -Werte 0,547, 0,916, 0,856). Weiterhin zeigte sich eine kürzere intr. HWZ bei den Rezidivpatienten (3,9 Tage gegen 5,1, $p=0,036$).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters ($p=0,591$), des intr. Uptake ($p=0,193$), des prätherapeutischen TSH ($p=0,752$), TRAK ($p=0,193$) und der Organdosis ($p=0,262$). Ähnlich wurde kein Unterschied beobachtet zwischen Männern und Frauen ($p=0,74$).

Faktoren, die mit einer endokrinen Orbitopathie korrelieren

Patienten mit endokriner Orbitopathie hatten höhere TRAK Werte (19 IU/l gegen 8,5 IU/l, $p=0,020$) sowie ein signifikant niedrigeres TSH (0,074 gegen 0,533, $p=0,010$).

4.9 Übersicht über alle prädiktiven Faktoren

Die prädiktiven Faktoren für die Volumenverkleinerung sind in der Tabelle 32 zusammengefasst. Beim Gesamtkollektiv, dem Gesamtkollektiv ohne Basedow Patienten und dem Kollektiv mit einer Zieldosis von 150 Gy erfolgte zusätzlich eine multiple lineare Regression (Stepwise Methode) zur Untersuchung der unabhängigen prädiktiven Faktoren:

In der Tabelle 33 sind die prädiktiven Faktoren für eine Hypothyreose nach RJT zusammengefasst. In der multiplen logistischen Regression zeigten sich alle Parameter auch als unabhängige Faktoren mit der Ausnahme der Volumenverkleinerung nach 3 und 12 Monaten bei der disseminierten Autonomie.

Tabelle 32. Übersicht über die prädiktiven Faktoren für eine Volumenreduktion. Fett markiert sind die unabhängigen Faktoren bei der multiplen Analyse

Prädiktive Faktoren für Krankheitsgruppe	% Volumenverkleinerung 3 Monate nach RJT	% Volumenverkleinerung 12 Monate nach RJT
Nicht toxische Struma	Initialvolumen Intrath. effektive Halbwertszeit	Initialvolumen Erreichte Dosis Verabreichte Aktivität Geschlecht
Disseminierte Autonomie	Initialvolumen Verabreichte Aktivität Intrath. effektive Halbwertszeit Intratherapeutischer Uptake	Alter
Multifokale Autonomie	Prätherapeutisches TSH Intratherapeutischer Uptake Erreichte Dosis (Gruppe 1)	Initialvolumen Erreichte Dosis (Gruppe 1) Prätherapeutisches TSH Intrath. effektive Halbwertszeit Verabreichte Aktivität
Unifokale Autonomie (Gesamtvolumen)	Erreichte Dosis	Initialvolumen
Unifokale Autonomie (Knotenvolumen)	Erreichte Dosis	-
Morbus Basedow	Geschlecht Prätherapeutisches TSH	Thyreostase
Gesamtkollektiv	Prätherapeutisches TSH Verabreichte Aktivität Intratherapeutischer Uptake	Initialvolumen Alter Verabreichte Aktivität Intratherapeutischer Uptake
Gesamtkollektiv ohne Morbus Basedow	Initialvolumen Verabreichte Aktivität Intrath. effektive Halbwertszeit Intratherapeutischer Uptake	Initialvolumen Verabreichte Aktivität Intrath. effektive Halbwertszeit Intratherapeutischer Uptake Prätherapeutisches TSH
Gruppe Zieldosis 150 Gy	Initialvolumen Intratherapeutischer Uptake	Alter Initialvolumen Erreichte Dosis Verabreichte Aktivität Intratherapeutischer Uptake

Tabelle 33. Übersicht über die prädiktiven Faktoren über die posttherapeutische Hypothyreose

Prädiktive Faktoren für	Hypothyreose
Krankheitsgruppe	
Nicht toxische Struma	Erreichte Dosis Prätherapeutisches TSH
Disseminierte Autonomie	Erreichte Dosis Volumenverkleinerung nach 3 Monaten Volumenverkleinerung nach 12 Monaten
Multifokale Autonomie	Alter Volumenverkleinerung nach 3 Monaten
Unifokale Autonomie (Gesamtvolumen)	Prätherapeutisches TSH
Unifokale Autonomie (Knotenvolumen)	-
Gesamtkollektiv ohne Morbus Basedow	Alter Prätherapeutisches TSH Volumenverkleinerung nach 12 Monaten
Gruppe Zieldosis 150 Gy	Alter Prätherapeutisches TSH Intrath. effektive Halbwertszeit Erreichte Dosis Volumenverkleinerung nach 12 Monaten

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

Ziel dieser Arbeit war die Identifikation und Analyse prädiktiver Faktoren für die Schilddrüsenvolumenreduktion und das Outcome nach Radiojodtherapie bei verschiedenen benignen Krankheitsentitäten.

Volumina wurden in dieser Studie bei allen Patienten sonographisch bestimmt. Bei manchen Fällen, wie bei retrosternaler Lage der Schilddrüse, ist die sonographische Bestimmung erschwert. In diesen Fällen erfolgte zusätzlich eine Messung des Volumens mittels SPECT/CT im Rahmen des Radiojodtestes. Kaniuka et al. hatten die Volumina bei 35 Patienten mit Struma sonographisch und durch CT sowohl prätherapeutisch als auch 3, 6 und 12 Monate nach RJT gemessen [32]. Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Methoden konnte nicht nachgewiesen werden, sodass eine sonographische Volumenbestimmung weiterhin als Standard gelten kann.

Bei Patienten mit Autonomien stellt die Berechnung des autonomen Volumens häufig eine große Herausforderung dar. Besonders bei MUFA ist das autonome Gewebe schwer vom normalen Gewebe abzugrenzen. Um dieses Problem zu lösen haben Meller et al. bei 167 von 370 Autonomie-Patienten das autonome Volumen durch den Uptake bei der Tc-99m-Szintigraphie (TcTU) mit der Formel $TcTU \times 5$ berechnet und eine Organdosis von 400 Gy auf dieses Volumen angestrebt [33]. Bei unseren Patienten mit MUFA erfolgte die Berechnung der Therapieaktivitäten auf zwei Wegen. Bei 18 Patienten, deren autonomes Volumen sonographisch und szintigraphisch leicht zu unterscheiden war, wurde eine Dosis von 350 Gy auf dieses autonome Volumen berechnet (Gruppe I). Bei den übrigen 28 Patienten, bei denen eine Differenzierung nicht eindeutig möglich war, wurden 150 Gy auf das Gesamtvolumen angestrebt (Gruppe II).

Die prätherapeutische Dosimetrie mittels Radiojodtest ist eine gesetzliche Voraussetzung für die Durchführung einer RJT in Deutschland. In Übereinstimmung mit den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [22] wurde aus organisatorischen Gründen das Schema der 24-Stunden Messung des Uptakes mit krankheitsbezogenen standardisierten Werten für die HWZ angewandt, was deutlich praktikabler für Ärzte und Patienten ist im Vergleich zu einer Bestimmung der HWZ durch weitere Messungen über mehrere Tage. Mit der Marinelli Formel kann dann die I-131 Aktivität für eine gewünschte Organdosis berechnet werden.

Ähnlich wie in unserer Arbeit verwenden viele Autoren, z.B. Bachmann et al [5], Bonnema et al. [34], Reinhard et al. [2] sowie Meller et al. [33] die Marinelli Formel. In der Literatur gibt es aber auch

andere Dosiskonzepte [1,6-7,20,32,35-36]. Vor allem nordamerikanische Arbeitsgruppen favorisieren standardisierte Aktivitäten in Abhängigkeit vom zu therapierenden Volumen und bestreiten die Notwendigkeit eines Radiojodtests [37].

Leitliniengerecht und entsprechend den gesetzlichen Vorgaben erfolgt in Deutschland die individuelle intratherapeutische Dosimetrie an einer Gammasonde zur Bestimmung des intr. Uptakes und der intr. effektiver HWZ sowie die daraus mögliche Berechnung der erreichten Organdosis in der Schilddrüse [2,5, 38-42]. International gibt es nur wenig andere nuklearmedizinische Zentren, die Studien mit Daten aus intratherapeutischen Messungen publiziert haben [34], da in den meisten Ländern eine Dokumentation der intratherapeutisch erreichten Organdosis nicht gefordert ist.

Somit gibt es unseres Kenntnisstandes nach bisher keine publizierte Studie, die konsequent und systematisch die zu applizierende Aktivität mittels Marinelli Formel bestimmt und anschließend intratherapeutisch die Jodkinetik gemessen und eine Dosimetrie durchgeführt hat, um so die Volumenänderung der Schilddrüse im Rahmen der Radiojodtherapie sowie die Wirksamkeit der RJT bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen in Abhängigkeit von individuellen Patientenparametern und möglichen Prognosefaktoren zu untersuchen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Volumenreduktion nach 3 und 12 Monaten, Vergleich zwischen Krankheitsentitäten

Ein statistisch signifikanter Unterschied für die posttherapeutische Volumenverkleinerung zwischen den verschiedenen Krankheitsgruppen konnte nachgewiesen werden, sowohl 3 als auch 12 Monate nach RJT. Die größte Verkleinerung wurde bei MB beobachtet, gefolgt von NTS und DISA, und am geringsten war die Verkleinerung bei UFA und MUFA. Eine Studie von Dederichs et al. [43] lieferte ein ähnliches Ergebnis mit einer signifikant höheren Volumenreduktion nach RJT bei MB im Vergleich zu MUFA und UFA, obwohl die erreichten Herddosen sich nicht signifikant unterschieden. Die unterschiedliche Volumenreduktion bei den verschiedenen Krankheitsentitäten lässt sich durch die bekannte Pathophysiologie dieser Erkrankungen und die damit zusammenhängende Jodverteilung in der Schilddrüse erklären. Durch die weitgehend homogene Aktivitätsverteilung bei MB, DISA und NTS kommt es bei diesen Entitäten zur größten Volumenreduktion. Bei fokalen Autonomien konzentriert sich die verabreichte Aktivität auf das autonome Gewebe. Das normale Gewebe wird geschont, da die Reichweite der Betastrahlen nur ca. 2 mm im Schilddrüsengewebe beträgt. Diese Tatsache könnte auch die unterschiedlichen Hypothyreoseraten zwischen NTS, DISA, MUFA und UFA erklären.

Die Patienten mit MUFA, bei denen eine Dosis von 150 Gy auf das gesamte Volumen angestrebt wurde (Gruppe II), hatten ein signifikant größeres Ausgangsvolumen im Vergleich zur Gruppe I. Trotzdem zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Volumenreduktion unter beiden

Dosiskonzepten trotz unterschiedlicher Dosisberechnung (Volumenreduktion nach 12 Monaten 54% bei Gruppe I und 58% bei Gruppe II). Bei einem Patienten der Gruppe II mit einem initial sehr großen Volumen von 256 ml kam es zu einem Rezidiv der Hyperthyreose. Ein Vergleich beider Dosiskonzepte erbrachte aber keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Therapieerfolgs oder einer posttherapeutischen Hypothyreose. Es wäre also sinnvoll und würde das Vorgehen vereinfachen, bei allen Patienten mit MUFA das Konzept mit einer Organdosis von 150 Gy auf das Gesamtvolumen anzuwenden, da dadurch die aufwändige und nicht immer zuverlässige Bestimmung der einzelnen MUFA-Läsionen wegfällt. Eine genauere Bestimmung des autonomen Volumens durch Addition mehrerer Teilvolumina ist somit nicht notwendig.

In unserer Arbeit liegt die Volumenreduktion nach RJT bei NTS mit einem Medianwert von 45% in 3 Monaten und 66% in 12 Monaten etwas höher als die meisten bereits publizierten Ergebnisse in der Literatur. Die Ergebnisse sind jedoch nicht immer direkt vergleichbar aufgrund teils deutlich unterschiedlicher Dosiskonzepte. Manders et al. fassen in ihrem Review die Ergebnisse von mehreren Studien über RJT von NTS zusammen [8]. Die Volumenverkleinerung nach einer Follow-up Zeit von mindestens 12 Monaten betrug hier zwischen 34-60%. Zusammenfassend sprechen die guten Ergebnisse bezüglich einer Volumenreduktion bei NTS für eine RJT, die bei den meist älteren und multimorbiden Patienten mit großer NTS häufig das einfacher durchzuführende und risikoärmere Verfahren im Vergleich zur Operation darstellt.

In einer prospektiven Studie zur Volumenreduktion haben Wesche et al. 64 Patienten mit Struma in zwei Gruppen unterteilt und mit I-131 bzw. Levothyroxin behandelt [20]. Die RJT war dabei der thyreosuppressiven Therapie mit einem Therapieerfolg von 97% versus 43% in der Levothyroxin Gruppe deutlich überlegen. Die durchschnittliche Volumenreduktion betrug jedoch nur 38% nach einem Jahr und 44% 2 Jahre nach RJT.

Reiners und Schneider [44] berichten in einem weiteren Review zur multifokalen, disseminierten und unifokalen Autonomie über eine Volumenreduktion nach RJT von durchschnittlich ca. 40%. Unsere Kohorte zeigte je nach Grunderkrankung mit 51-67% eine größere Reduktion nach einem Jahr.

Dagegen liegen die Ergebnisse von Bachmann et al. [5] näher an unseren Ergebnissen. Patienten mit toxischer Struma zeigten eine Reduktion von 43% nach 3 Monaten und 67% ein Jahr nach RJT. In dieser Studie kamen jedoch nicht alle Patienten zu den Nachkontrollen, so dass ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei Bonnema et al. [34] wurden 23 Patienten wegen einer großen Struma mittels RJT behandelt, bei denen die intratherapeutisch berechnete Organdosis 99 Gy betrug. Das Initialvolumen wurde in dieser Studie von einem Medianwert von 311 ml auf 215 ml ein Jahr posttherapeutisch reduziert, was eine relative Volumenreduktion um nur 34% entspricht. Aus diesem Ergebnis geht hervor, dass das Dosiskonzept mit nur 100 Gy als Zieldosis unzureichend für die effektive Verkleinerung einer großen

Struma ist. In unserer Studie wurde eine durchschnittliche Dosis von 173 Gy bei NTS, 161 Gy bei MUFA (Gruppe II) und 174 Gy bei DISA auf das Gesamtvolumen intratherapeutisch berechnet. Diese deutlich höheren Organdosen erklären die größere durchschnittliche Volumenreduktion in den einzelnen Patientengruppen.

Erdogan et al. [6] therapierten 39 Patienten mit UFA mit einer Zieldosis von 3,7 MBq/g. Das Knotenvolumen wurde um 28% in 3 Monaten und 54% nach 12 Monaten reduziert, deutlich geringer im Vergleich zu unserer Arbeit (56% und 80%).

Bei MB ist die relative Volumenverkleinerung signifikant höher als bei den anderen Schilddrüsenerkrankungen. In unserer Studie lag der Median bei 58% nach 3 Monaten und bei 71% ein Jahr nach RJT. Ähnliche Ergebnisse erbrachte u.a. die Studie von Peters et al. [39]. Bei einer erreichten Dosis von weniger als 100 Gy wurde nur eine Verkleinerung von 53% nach 12 Monaten beobachtet, bei 100-200 Gy Organdosis jedoch eine Reduktion um 68% und bei einer Organdosis von mehr als 200 Gy 75%. Unsere erreichte Dosis hatte einen Medianwert von 221 Gy und entspricht somit bei einer Reduktion von 71% nach einem Jahr weitgehend dem Ergebnis von Peters et al. mit 75%.

Weitere Studien von Murakami et al. [45] und Gomez-Arnaiz et al. [46] erbrachten ähnliche Ergebnisse mit einer Volumenreduktion im Bereich von 60-65%.

In unserer Studie zeigte sich überraschenderweise kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Volumenreduktion zwischen posttherapeutisch hyperthyreoten und nicht hyperthyreoten Patienten bis zu einem Jahr nach RJT. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Studie von Chiovato et al. [47] eine signifikant geringere Reduktion des Volumens von nur 36% bei Patienten mit persistierender Hyperthyreose ein Jahr nach RJT. Die relative Volumenverkleinerung bei den Patienten mit posttherapeutischer Hypothyreose bzw. Euthyreose lag bei 80% bzw. 83%.

5.2.2 Prädiktive Faktoren für das Ergebnis der RJT

Die Autoimmunthyreopathie des MB ist in ihrer Pathophysiologie nur bedingt mit anderen benignen Krankheiten der Schilddrüse vergleichbar. Dies zeigt sich auch im Ansprechen auf die Radiojodtherapie. Obwohl Patienten mit MB posttherapeutisch die höchste relative Volumenreduktion zeigen und bei ihnen die höchste Herddosis angestrebt wird, kommt es im Vergleich zu anderen Erkrankungen der Schilddrüse häufiger zu einem Rezidiv. Die prädiktiven Faktoren für das Ergebnis der RJT bei MB werden daher im nächsten Kapitel separat diskutiert.

Prädiktive Faktoren bei NTS und Autonomie

In dem Gesamtkollektiv von 150 Patienten mit NTS und Autonomie erwiesen sich in der univariaten Analyse die verabreichte Aktivität, die effektive intr. HWZ, der intr. Uptake und das Initialvolumen als prädiktive Faktoren für die Volumenverkleinerung nach 3 und 12 Monaten. Für die Reduktion

nach 12 Monaten ist interessanterweise auch der prätherapeutische TSH-Wert prädiktiv. Da die verabreichte Aktivität und das Initialvolumen über die Marinelli-Formel miteinander direkt linear verbunden sind und somit erwartungsgemäß eng miteinander korrelieren ($\rho=0,793$), haben wir generell nur das Initialvolumen in die multiple Regression mit einbezogen. Diese ergab, dass Initialvolumen und intr. Uptake unabhängige prädiktive Faktoren für die Verkleinerung nach 3 Monaten sind, Initialvolumen, intr. HWZ und intr. Uptake für die Verkleinerung nach 12 Monaten. Eine Korrelation zwischen intr. Uptake bzw. intr. HWZ und der Verkleinerung ist zu erwarten. Bei höherem Uptake und längerer HWZ wird eine höhere Dosis in der Schilddrüse erreicht. Überraschenderweise konnte in der durchgeführten multiplen Regression kein Einfluss der intratherapeutisch berechneten Organdosis auf die Volumenverkleinerung bestätigt werden. Als entscheidende Faktoren erschienen auch hier das Ausgangsvolumen und der intr. Uptake. Unser Ergebnis zeigt also, dass bei einem größeren Ausgangsvolumen eine höhere relative Volumenreduktion bei ähnlichen Organdosen zu erwarten ist. Ein ähnliches Resultat lässt sich in der aktuellen Literatur nicht finden. Auf das Thema der prädiktiven Faktoren für die Volumenreduktion nach der RJT gehen nur wenige Studien ein.

In der Studie von Le Moli et al. [7] korrelierte die relative Volumenreduktion positiv mit der verabreichten I-131 Aktivität (Aktivität pro Masse), und negativ mit dem Alter, der Dauer der Erkrankung und im Gegensatz zu unseren Ergebnissen auch negativ mit dem Initialvolumen. Als unabhängige Faktoren hatten sich in der multiplen Regression Initialvolumen und I-131 Aktivität erwiesen. Wesche et al. [20] sowie Bonnema et al. [34] haben ebenfalls einen negativen prädiktiven Wert des Initialvolumens für die prozentuale Volumenreduktion nachgewiesen. Die Patientenzahl in diesen Studien (23 bis 50 Patienten) ist jedoch geringer als in unserem Kollektiv und ein anderes Dosiskonzept wurde angewandt (4,4-5,5 MBq/g). Die Studie von Bonnema et al. [34] betrifft darüber hinaus Patienten mit extrem großen Strumen (Volumen > 150 ml), wobei die angestrebte Dosis nur 100 Gy betrug.

Sollte unser Ergebnis von zukünftigen Studien bestätigt werden, könnte bei einer Zieldosis von 150 Gy mit einer ausreichenden Verkleinerung der Schilddrüse gerechnet werden, unabhängig vom Ausgangsvolumen und ohne notwendige Herddosisanpassung für größere Strumen.

49 von 150 Patienten (33%) in unserem Kollektiv wiesen eine Hypothyreose 1 Jahr nach RJT auf. Die Hypothyreoseraten unterschieden sich dabei signifikant zwischen den Krankheitsentitäten: deutlich höher sind sie bei NTS (48%) im Vergleich zu DISA (33%) und UFA (31%), und bei MUFA zeigten nur 15% der Patienten eine Hypothyreose.

Hinsichtlich der Hypothyreosenraten nach RJT berichtet Manders et al. [8] von einer Rate von 8% bis 45% für NTS, wobei die Diskrepanz zwischen den verschiedenen Studien neben dem Dosiskonzept auch an der Definition der Hypothyreose (manifest, latent) liegen könnte. Nach Therapie einer Autonomie geben Reiners et al. [44] geringere Zahlen für eine Hypothyreose an (10-20%).

Wir konnten zeigen, dass die relative Verkleinerung des Volumens 12 Monaten nach RJT, der prätherapeutische TSH-Wert und das Alter unabhängige prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose sind. Ältere Menschen waren weniger anfällig für die Entwicklung einer Hypothyreose. Es ist nicht verwunderlich, dass ein niedriger TSH-Wert oder eine prätherapeutische Hyperthyreose protektiv für eine posttherapeutische Hypothyreose sind. Eine Korrelation zwischen einer größeren Verkleinerung und einer Hypothyreose posttherapeutisch erscheint ebenfalls folgerichtig.

In der Subgruppe mit 150 Gy Organdosis erwies sich zusätzlich die erreichte Organdosis als unabhängiger prädiktiver Faktor. Eine Dosis über 170 Gy steigert das Risiko einer Hypothyreose von 28% - unter diesem Grenzwert - auf 43%. Das Ergebnis könnte zu einer Änderung des therapeutischen Dosiskonzeptes führen. Eine geringere Dosis sollte angestrebt werden bei Patienten, bei denen die Erhaltung einer ausreichenden posttherapeutischen Schilddrüsenfunktion wichtig ist.

Andere Studien konnten nur die prädiktive Rolle der TSH-Werte bestätigen [20, 32]. In der Studie von Le Moli et al. [7] waren Initialvolumen, Dauer der Erkrankung, höhere TSH-Werte, Familien-Anamnese sowie positive anti-TPO Antikörper prädiktiv für eine Hypothyreose.

Ceccarelli et al., [48] haben in einer retrospektiven Studie von 2005 mit 346 UFA Patienten eine Hypothyreoserate von 7,6% 1 Jahr nach RJT, 12,6% nach 2 Jahren, 28% nach 5 Jahren, 46% nach 10 Jahren und 60% nach 20 Jahren angegeben. Als unabhängige prädiktive Faktoren für eine posttherapeutische Hypothyreose hatten sich ein höherer Uptake, Alter und eine prätherapeutische Methimazol-Therapie erwiesen. Jüngere Patienten (<45 Jahren) zeigten, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, seltener eine Hypothyreose. Die Autoren vermuten die Ursache für eine erhöhte Hypothyreoserate nach einer medikamentösen Thyreostase in einer vermehrten I-131-Aufnahme im gesunden Schilddrüsengewebe.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Arbeit ist, dass durch das angewandte Dosiskonzept nur ein einziges Rezidiv in dieser Gruppe zu beobachten war und zwar bei einem MUFA -Patienten mit einer initial sehr großen Schilddrüse von 256 ml. Ähnliche Ergebnisse gibt es in der Literatur für die RJT bei NTS oder Autonomie trotz anderer Dosiskonzepte, wo ebenfalls nur ein [20,32,34] oder kein [5] Patient ein Rezidiv zeigten.

Prädiktive Faktoren bei Morbus Basedow

In unserer Arbeit korreliert die Volumenreduktion bei MB 12 Monaten nach RJT positiv mit der Thyreostase am Therapietag. Die Verkleinerung ist jedoch unabhängig von dem TSH-Wert am Therapietag oder von der Dosierung des Thyreostatikums. Der positive Einfluss von Thiamazol vor RJT auf die Verkleinerung der Schilddrüse wurde in einer Studie von Albino et al. [49] bei Patienten mit MUFA gezeigt. Hier soll die homogene Verteilung des Radiopharmakons bei einer TSH-Erhöhung im Rahmen der Thyreostase eine Erklärung für das Ergebnis bieten. Da bei MB die Therapie der Hyperthyreose in Vordergrund steht, gibt es ansonsten in der Literatur keine vergleichbare Studie hinsichtlich von Prädiktoren für eine Volumenreduktion.

In unserer Studie wurden sowohl die posttherapeutische Euthyreose als auch die Hypothyreose als Therapieerfolg angesehen. Ein Rezidiv der Hyperthyreose oder eine persistierende Überfunktion der Schilddrüse ein Jahr nach RJT wurden als Therapieversagen definiert. In der logistischen Regression stellte sich heraus, dass ein größeres Initialvolumen, eine kürzere effektive intr. HWZ sowie das Vorhandensein einer endokrinen Orbitopathie Prädiktoren für ein Rezidiv des MB sind.

Bei einer intr. HWZ kürzer als 4 Tage betrug die Rezidivrate 38,5% (5 von 13 Patienten), im Vergleich zu nur 9% (3 von 34 Patienten) bei einer intr. HWZ >4 Tage. Eine kurze effektive HWZ bedeutet ein schnelles Wash-Out des Radiopharmakons aus der Schilddrüse und führt deshalb zu einer kürzeren Bestrahlung des Schilddrüsengewebes. Dennoch erwies sich die erreichte Organdosis in unserer Studie nicht als Prädiktor des Therapieerfolgs. Es ist also möglich, dass die Dauer der Bestrahlung bei der RJT eines MB wichtiger ist als der Absolutwert der Organdosis.

In der Literatur gibt es noch keinen eindeutigen Nachweis, dass der Therapieerfolg einer Radiojodtherapie abhängig von dem Vorhandensein einer endokrinen Orbitopathie sein könnte. In unserer Arbeit war bei Vorhandensein einer endokrinen Orbitopathie die Erfolgsrate 73%, ohne Orbitopathie 94%. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Organdosis zwischen den beiden Gruppen. Interessanterweise hatten Patienten mit endokriner Orbitopathie einen höheren TRAK-Titer, obwohl der TRAK-Titer selbst nicht mit der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs korrelierte. Die Rolle der TRAK in der Pathogenese der endokrinen Orbitopathie wurde in mehreren Studien ausführlich untersucht [50-51]. Es ist daher anzunehmen, dass eine erhöhte Entzündungsaktivität, die mit höheren TRAK-Werten und einer endokrinen Orbitopathie einhergeht, ebenso mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Rezidivhyperthyreose im posttherapeutischen Schilddrüsenrest einhergeht. Aus klinischer Sicht wichtig ist in jedem Fall das Ergebnis, daß bei Patienten mit endokriner Orbitopathie häufiger mit Rezidiven der Hyperthyreose nach RJT zu rechnen ist.

Die ROC-Analyse erbrachte einen Grenzwert von 37,5 ml für die Volumina. In unserer Kohorte zeigte sich bei Patienten mit einem Volumen unter dieser Grenze ein Therapieerfolg in 95% der Fälle. Bei einer Struma größer als 37,5 ml sinkt die Erfolgsrate auf 65%. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei einer größeren Schilddrüse mit MB unsere angestrebte Herddosis von 200 Gy nicht ausreichend ist. In solchen Fällen sollte eine höhere Organdosis angestrebt werden, wie sie auch in der aktuellen Leitlinie mit einer Empfehlung von 200-300 Gy abgedeckt ist [22].

Mehrere Studien haben die Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Ausgangsvolumen nachgewiesen. In der Studie von Zantout-Wittmann et al. [35] erfolgte eine RJT mit einer Standardaktivität von 370 MBq. 38% der Patienten zeigten ein Jahr nach der Therapie eine Hyperthyreose und somit deutlich mehr als in unserer Arbeit (14%). Diese Gruppe hat 2012 (Moura-Neto et al.) [1] eine erneute Studie veröffentlicht, wobei die Standardaktivität nun 555 MBq betrug. Jetzt zeigte sich bei der höheren Aktivität eine persistierende Hyperthyreose ein Jahr nach RJT bei nur noch 19,5% der Patienten. Der einzige Parameter, der einen signifikanten Unterschied zwischen Erfolg und Rezidiv zeigte, war die Schilddrüsenmasse, was bei einer fixen Aktivitätsmenge zu erwarten ist. Das Vorhandensein einer endokrinen Orbitopathie hatte dagegen in diesen Studien keinen Einfluss auf das Therapieergebnis. Hier muss allerdings einschränkend angemerkt werden, dass bei diesen Studien eine Standarddosis unabhängig von der Schilddrüsengröße verabreicht wurde.

Andere Studien, bei denen das Ausgangsvolumen für die Berechnung der verabreichten Aktivität berücksichtigt wurde, liegen näher zu unserem Dosiskonzept. In einer solchen Studie haben Gomez-Arnaiz et al. [46] 3,7 MBq/g verabreicht. Auch hier erwies sich das Initialvolumen als unabhängiger Prädiktor für einen Therapieerfolg. Ihr Grenzwert des Ausgangsvolumens von 45 ml deckt sich überraschend gut mit unserem Grenzwert von 37,5 ml.

Wichtige Informationen über den prädiktiven Wert der Organdosis liefern Studien, bei denen eine intratherapeutische Dosimetrie erfolgte [2,41-42]. In der Studie von Reinhardt et al. [2] unterscheiden sich die Erfolgsraten nach RJT zwischen den Zieldosisgruppen signifikant. Bei einer Zieldosis von 300 Gy zeigte sich bei 92% der Patienten einen Therapieerfolg, im Vergleich zu 77% bei 200 Gy und nur 72,6% bei 150 Gy. Anders als bei unserer Studie konnte hier ein Zusammenhang zwischen der erreichten Dosis und dem Therapieergebnis nachgewiesen werden: Die erreichte Dosis von 187 Gy bei den Therapieversagern war signifikant geringer im Vergleich zu den euthyreoten (215 Gy) und den hypothyreoten Patienten (256 Gy). Das Initialvolumen erwies sich auch in dieser Studie als Prädiktor für den Therapieerfolg. Analog zu unserer Arbeit schlussfolgerten die Autoren, dass bei Volumina bis 40 ml eine Dosis von ca. 250 Gy ausreichend für den Therapieerfolg ist, bei größeren Strumen jedoch eine höhere Dosis von 300 Gy angestrebt werden sollte.

Sabri et al. [41] therapierten 226 Patienten mit einer Zieldosis von 250 Gy. Bei 14 Versagern war die erreichte Dosis 223 Gy gegen 285 Gy bei Patienten mit Therapieerfolg. Die multiple logistische Regression zeigte, entgegen unseren Ergebnissen, dass nur die erreichte Dosis prädiktiv für das Ergebnis war. Das Initialvolumen war dagegen ohne Relevanz.

5.2.3 Prädiktiver Wert der Volumenreduktion 3 Monate nach RJT

Eine weitere Frage dieser Arbeit war es, ob die frühe Volumenverkleinerung prädiktiv für den Therapieerfolg bzw. eine Hypothyreose sein könnte. In dem Gesamtkollektiv konnte kein prädiktiver Wert der frühen Volumenreduktion für eine posttherapeutische Hypothyreose nachgewiesen werden. In der separaten Analyse für jede Krankheitsentität stellt sich jedoch die relative Verkleinerung als unabhängiger Prädiktor bei DISA und MUFA dar. Bei einer Volumenreduktion über 45% zeigten 58% der Patienten mit DISA eine posttherapeutische Hypothyreose im Vergleich zu 8% bei Patienten mit einer Volumenreduktion unter diesem Grenzwert. Bei Patienten mit MUFA war die Hypothyreoserate 28% bei einer relativen Verkleinerung über 40% und nur 7,5% bei einer Verkleinerung unter 40%. Nakatake et al [3] haben den prädiktiven Wert der frühen Volumenreduktion bei MB ermittelt. Eine Halbierung des Ausgangsvolumens in 3 Monaten war prädiktiv für eine Hypothyreose ein Jahr nach RJT (Sensitivität 79%, Spezifität 85%). Wir konnten dagegen bei MB keinen prädiktiven Wert der relativen Volumenverkleinerung nach 6 Wochen oder 3 Monaten für den Therapieerfolg nach einem Jahr nachweisen.

5.3 Limitationen

Der retrospektive Charakter unserer Arbeit und die teilweise niedrigen Patientenzahlen in einzelnen Untergruppen stellen die größten Limitationen dar. Darüber hinaus einschränkend ist die Tatsache, dass die Diagnose der endokrinen Orbitopathie durch Fachärzte der Nuklearmedizin erfolgte und keine Diagnosebestätigung oder Beurteilung des Schweregrades durch einen Facharzt der Augenheilkunde vorlag.

5.4 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Studie mit 205 Patienten, die sich einer RJT wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung unterzogen haben, konnten wir zeigen, dass die Art der Erkrankung wesentlich für die Volumenverkleinerung und die Häufigkeit einer posttherapeutischen Hypothyreose ist. Darüber hinaus erwiesen sich bei NTS und Autonomie das Initialvolumen und der intr. Uptake als prädiktive Faktoren für die Volumenreduktion 3 Monate nach RJT, für die Volumenreduktion nach 12 Monaten das Initialvolumen, der intr. Uptake und die intr. effektive HWZ. In dieser Patientengruppe konnten wir nachweisen, dass die posttherapeutische Hypothyreose positiv mit der Verkleinerung des Volumens 12 Monate nach RJT, der intratherapeutisch erreichten Organdosis, einem höheren prätherapeutischen TSH Wert und einem jüngeren Alter korreliert ist. Bei Patienten mit MUFA und DISA stellte sich heraus, dass die Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens 3 Monate nach RJT einen prädiktiven Wert für eine posttherapeutische Hypothyreose hat. Rezidive 12 Monate nach RJT wurden bei NTS und Autonomie nur bei einem von 150 Patienten beobachtet und waren damit bei den verwendeten Dosiskonzepten basierend auf der derzeit gültigen Leitlinie sehr selten.

Bei Morbus Basedow steht bei den gängigen Dosiskonzepten primär die Beseitigung der Hyperthyreose im Vordergrund. Rezidive wurden in 14,5% der Patienten und somit deutlich häufiger als bei NTS und Autonomie beobachtet, als Risikofaktoren für ein Rezidiv erwiesen sich eine geringe Halbwertszeit, ein großes Ausgangsvolumen sowie das Vorhandensein einer endokrinen Orbitopathie. Ein umfassendes Verständnis der Einflußfaktoren auf die Therapieergebnisse einer Radiojodtherapie ist die Grundlage für eine weitere Individualisierung der Therapie, für eine Minimierung der Strahlenexposition und Maximierung des Therapieerfolgs. Die Ergebnisse unserer Arbeit könnten bereits zu Änderungen bei der Vorbereitung und Durchführung einer RJT bei MUFA führen. Die zwei Dosiskonzepte bei MUFA, die üblicherweise eingesetzt werden je nach Bestimmbarkeit des autonomen Volumens, unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Ergebnisses nach RJT. Somit ist es sinnvoll und einfacher, eine Dosis von 150 Gy auf das Gesamtvolumen der Schilddrüse zur Berechnung der Aktivität zu verwenden und die aufwendige Bestimmung des autonomen Gesamtvolumens als Addition mehrerer Teilvolumina auszusparen.

In unserer Studie war bei einer NTS oder Autonomie der SD eine Zieldosis von 150 Gy ausreichend für den Therapieerfolg (Volumenreduktion bzw. Beseitigung der Hyperthyreose). Wir haben dabei eine Abhängigkeit einer posttherapeutischen Hypothyreose von dem prätherapeutischen TSH-Wert gezeigt. Sollte dieses Ergebnis in zukünftigen Studien bestätigt werden, könnte dies dazu führen, dass bei TSH-Werten im oberen Normbereich eine RJT mit nur 100-150 Gy Herddosis in Erwägung gezogen werden könnte statt der üblichen 150 Gy, um die Strahlenexposition und das Risiko einer posttherapeutischen Hypothyreose weiter zu minimieren.

Bei MB ist das Dosiskonzept von 200 Gy geeignet für die Mehrzahl der Patienten. Die Erfolgsrate liegt auf einem ähnlichem Niveau oder sogar höher als in der Literatur [42]. Sofern eine Thyreostase in unserer Kohorte bei Patienten mit MB nötig war, wurde diese bis zum Tag der Applikation der Therapiekapsel fortgesetzt. Die Thyreostase korrelierte positiv mit der Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens ein Jahr nach RJT aber nicht mit der Rezidivrate. Obwohl die radioprotektive Wirkung von Carbimazol, Methimazol und Propylthiuracil belegt ist, wird der Einfluss auf das Ergebnis einer RJT derzeit kontrovers diskutiert [52]. Zusätzlich konnte unsere Studie zeigen, dass ein Rezidiv häufiger bei einer Struma größer als 37,5 ml und bei Vorhandensein einer endokrinen Orbitopathie vorkommt. Zukünftige prospektive Studien sollten daher evaluieren, ob bei solchen Patienten eine höhere Zieldosis (250 oder 300 Gy) die Erfolgsquote steigern kann.

6. Abkürzungsverzeichnis

<i>Abkürzung/Akronym</i>	<i>Erklärung</i>
<i>ANOVA</i>	Analysis of Variance- Varianzanalyse
<i>DISA</i>	Disseminierte Autonomie
<i>HWZ</i>	Halbwertszeit
<i>I-131</i>	Jod-131
<i>Intr.</i>	Intratherapeutisch
<i>MB</i>	Morbus Basedow
<i>MUFA</i>	Multifokale Autonomie
<i>NTS</i>	Nicht toxische Struma
<i>Relat.</i>	Relativ
<i>RJT</i>	Radiojodtherapie
<i>ROC</i>	Receiver Operating Characteristic- Grenzwertoptimierungskurve
<i>UFA</i>	Unifokale Autonomie

7. Literaturverzeichnis

1. Moura-Neto A, Mosci C, Santos AO, Amorim BJ, de Lima MC, Etchebehere EC, Tambascia MA, Ramos CD, Zantut-Wittmann DE., "Predictive Factors of Failure in a Fixed 15 MCi ¹³¹I-Iodide Therapy for Graves' Disease," *Clinical Nuclear Medicine* 37, no. 6 (June 2012): 550–54, <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31824851d1>.
2. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, Krause TM, "Radioiodine Therapy in Graves' Disease Based on Tissue-Absorbed Dose Calculations: Effect of Pre-Treatment Thyroid Volume on Clinical Outcome," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29, no. 9 (September 2002): 1118–24, <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0877-3>.
3. Nakatake N, Fukata S, and Tajiri J, "Prediction of Post-Treatment Hypothyroidism Using Changes in Thyroid Volume after Radioactive Iodine Therapy in Adolescent Patients with Graves' Disease," *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2011 (November 7, 2011): 14, <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2011-14>.
4. English C, Casey R, Bell M, Bergin D, Murphy J, "The Sonographic Features of the Thyroid Gland After Treatment with Radioiodine Therapy in Patients with Graves' Disease," *Ultrasound in Medicine & Biology* 42, no. 1 (January 2016): 60–67, <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.011>.
5. Bachmann J, Kobe C, Bor S, Rahlff I, Dietlein M, Schicha H, Schmidt M., "Radioiodine Therapy for Thyroid Volume Reduction of Large Goitres," *Nuclear Medicine Communications* 30, no. 6 (June 2009): 466–71.
6. Erdoğan MF, Küçük NO, Anil C, Aras S, Ozer D, Aras G, Kamel N, "Effect of Radioiodine Therapy on Thyroid Nodule Size and Function in Patients with Toxic Adenomas," *Nuclear Medicine Communications* 25, no. 11 (November 2004): 1083–87.
7. Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM, "Determinants of Longterm Outcome of Radioiodine Therapy of Sporadic Non-Toxic Goitre," *Clinical Endocrinology* 50, no. 6 (June 1999): 783–89.
8. Manders J and Corstens F, "Radioiodine Therapy of Euthyroid Multinodular Goitres," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29 Suppl 2 (August 2002): S466-470, <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0876-4>
9. Führer D, Bockisch A, and Schmid KW, "Euthyroid Goiter with and without Nodules-- Diagnosis and Treatment," *Deutsches Arzteblatt International* 109, no. 29–30 (July 2012): 506–515; quiz 516, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0506>.
10. Hampel R, Bennöhr G, Gordalla A, Below H, "[Urinary iodine excretion in German adults in 2005 meets WHO target]," *Medizinische Klinik (Munich, Germany: 1983)* 104, no. 6 (June 15, 2009): 425–28, <https://doi.org/10.1007/s00063-009-1090-y>.
11. Andersson M, Karumbunathan V and Zimmermann MB, "Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade," *The Journal of Nutrition* 142, no. 4 (April 2012): 744–50, <https://doi.org/10.3945/jn.111.149393>.
12. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM, "Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees," *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 14, no. 11 (November 2004): 926–32, <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.926>.
13. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W, "The Prevalence of Undiagnosed Thyroid Disorders in a Previously Iodine-Deficient Area," *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 13, no. 8 (August 2003): 803–10, <https://doi.org/10.1089/105072503768499680>.

14. Vanderpump MPJ, "The Epidemiology of Thyroid Disease," *British Medical Bulletin* 99 (2011): 39–51, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>.
15. Studer H and Derwahl M, "Mechanisms of Nonneoplastic Endocrine Hyperplasia--a Changing Concept: A Review Focused on the Thyroid Gland," *Endocrine Reviews* 16, no. 4 (August 1995): 411–26, <https://doi.org/10.1210/edrv-16-4-411>.
16. Derwahl M, "Molecular Aspects of the Pathogenesis of Nodular Goiters, Thyroid Nodules and Adenomas," *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 104 Suppl 4 (1996): 32–35, <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211697>.
17. Krohn K and Paschke R, "Clinical Review 133: Progress in Understanding the Etiology of Thyroid Autonomy," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, no. 7 (July 2001): 3336–45, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7642>.
18. Meller J, Jauho A, Hüfner M, Gratz S, Becker W, "Disseminated Thyroid Autonomy or Graves' Disease: Reevaluation by a Second Generation TSH Receptor Antibody Assay," *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 10, no. 12 (December 2000): 1073–79, <https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.1073>.
19. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K; LISA Investigators, "Reduction of Thyroid Nodule Volume by Levothyroxine and Iodine Alone and in Combination: A Randomized, Placebo-Controlled Trial," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96, no. 9 (September 2011): 2786–95, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0356>.
20. Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM, "A Randomized Trial Comparing Levothyroxine with Radioactive Iodine in the Treatment of Sporadic Nontoxic Goiter," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, no. 3 (March 2001): 998–1005, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7244>.
21. BfArM - Rote-Hand-Briefe Und Informationsbriefe - Rote-Hand-Brief Zu Carbimazol- Oder Thiamazolhaltigen Arzneimitteln: Risiko Einer Akuten Pankreatitis Und Verstärkung Der Empfehlung Zur Kontrazeption
22. Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg FA, Luster M, "[Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline]," *Nuklearmedizin. Nuclear Medicine* 55, no. 6 (December 6, 2016): 213–20, <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0823-16-04>.
23. Cooper DS, "Antithyroid Drugs," *The New England Journal of Medicine* 352, no. 9 (March 3, 2005): 905–17, <https://doi.org/10.1056/NEJMra042972>.
24. Otsuka F¹, Noh JY, Chino T, Shimizu T, Mukasa K, Ito K, Ito K, Taniyama M, "Hepatotoxicity and Cutaneous Reactions after Antithyroid Drug Administration," *Clinical Endocrinology* 77, no. 2 (August 2012): 310–15, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04365.x>.
25. Schicha H and Schober O, *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung; mit 66 Tabellen* (Schattauer Verlag, 2013).
26. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Lassmann M, Leisner B, Reiners C, Schicha H; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik, "[Procedure guideline for radioiodine test (Version 3)]," *Nuklearmedizin. Nuclear Medicine* 46, no. 5 (2007): 198–202.
27. Huysmans DA, Buijs WC, van de Ven MT, van den Broek WJ, Kloppenborg PW, Hermus AR, Corstens FH, "Dosimetry and Risk Estimates of Radioiodine Therapy for Large, Multinodular Goiters," *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 37, no. 12 (December 1996): 2072–79.
28. Thrall JH and Ziessman HA, *Nuclear Medicine: The Requisites* (Mosby, 2001).
29. Nüchel C, Boddenberg B, and Schicha H, "[The importance of the radioiodine test for the calculation of the therapeutic dose in benign thyroid diseases]," *Nuklearmedizin. Nuclear Medicine* 32, no. 2 (April 1993): 91–98.

30. Eschner W and Moka D, "Prä- und peritherapeutische Dosimetrie bei der Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen," *Der Nuklearmediziner* 27, no. 02 (June 2004): 90–97, <https://doi.org/10.1055/s-2004-822681>.
31. Krohn T, Meyer PT, Ocklenburg C, Knollmann D, Nowak B, Schaefer WM, "[Stunning in radioiodine therapy of benign thyroid disease. Quantification and therapeutic relevance]," *Nuklearmedizin. Nuclear Medicine* 47, no. 6 (2008): 248–54.
32. Kaniuka-Jakubowska S¹, Lewczuk A, Mizan-Gross K, Piskunowicz M, Zapaśnik A, Lass P, Sworczak K, "Large Multinodular Goiter--Outpatient Radioiodine Treatment," *Endokrynologia Polska* 66, no. 4 (2015): 301–7, <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0038>.
33. Meller J, Wisheu S, Munzel U, Behe M, Gratz S, Becker W, "Radioiodine Therapy for Plummer's Disease Based on the Thyroid Uptake of Technetium-99m Pertechnetate," *European Journal of Nuclear Medicine* 27, no. 9 (September 2000): 1286–91.
34. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Knudsen DU, Bastholt L, Hegedüs L, "The Feasibility of High Dose Iodine 131 Treatment as an Alternative to Surgery in Patients with a Very Large Goiter: Effect on Thyroid Function and Size and Pulmonary Function," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, no. 10 (October 1999): 3636–41, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6052>.
35. Zantut-Wittmann DE, Ramos CD, Santos AO, Lima MM, Panzan AD, Facuri FV, Etchebehere EC, Lima MC, Tambascia MA, Camargo EE, "High Pre-Therapy [99mTc]Pertechnetate Thyroid Uptake, Thyroid Size and Thyrostatic Drugs: Predictive Factors of Failure in [131I]Iodide Therapy in Graves' Disease," *Nuclear Medicine Communications* 26, no. 11 (November 2005): 957–63.
36. de Jong JA, Verkooijen HM, Valk GD, Zelissen PM, de Keizer B, "High Failure Rates after (131)I Therapy in Graves Hyperthyroidism Patients with Large Thyroid Volumes, High Iodine Uptake, and High Iodine Turnover," *Clinical Nuclear Medicine* 38, no. 6 (June 2013): 401–6, <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182817c78>.
37. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD, "The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with 131I 3.0," *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 53, no. 10 (October 2012): 1633–51, <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105148>.
38. Reinhardt MJ, Joe A, von Mallek D, Zimmerlin M, Manka-Waluch A, Palmedo H, Krause TM, "Dose Selection for Radioiodine Therapy of Borderline Hyperthyroid Patients with Multifocal and Disseminated Autonomy on the Basis of 99mTc-Pertechnetate Thyroid Uptake," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29, no. 4 (April 2002): 480–85, <https://doi.org/10.1007/s00259-001-0722-0>.
39. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H, "Reduction in Thyroid Volume after Radioiodine Therapy of Graves' Hyperthyroidism: Results of a Prospective, Randomized, Multicentre Study," *European Journal of Clinical Investigation* 26, no. 1 (January 1996): 59–63.
40. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H, "Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Radioiodine: Results of a Prospective Randomized Study," *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 7, no. 2 (April 1997): 247–51, <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.247>.
41. Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Nowak B, Ostwald E, Schäfer W, Block S, Setani K, Büll U, "[Characterization of therapy failures in radioiodine therapy of Graves' disease without simultaneous antithyroid agents]," *Nuklearmedizin. Nuclear Medicine* 40, no. 1 (February 2001): 1–6.
42. Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, Dietlein M, Schicha H, "Graves' Disease and Radioiodine Therapy. Is Success of Ablation Dependent on the Achieved Dose above 200 Gy?," *Nuklearmedizin. Nuclear Medicine* 47, no. 1 (2008): 13–17.

43. Dederichs B, Otte R, Klink JE, Schicha H, “[Volume reduction of the thyroid after radioiodine therapy in patients with autonomous goiter and Basedow’s goiter],” *Nuklearmedizin. Nuclear Medicine* 35, no. 5 (October 1996): 164–69.
44. Reiners C and Schneider P, “Radioiodine Therapy of Thyroid Autonomy,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29 Suppl 2 (August 2002): S471-478, <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0910-6>.
45. Murakami Y, Takamatsu J, Sakane S, Kuma K, Ohsawa N, “Changes in Thyroid Volume in Response to Radioactive Iodine for Graves’ Hyperthyroidism Correlated with Activity of Thyroid-Stimulating Antibody and Treatment Outcome,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81, no. 9 (September 1996): 3257–60, <https://doi.org/10.1210/jcem.81.9.8784079>.
46. Gómez-Arnaiz N, Andía E, Gumà A, Abós R, Soler J, Gómez JM, “Ultrasonographic Thyroid Volume as a Reliable Prognostic Index of Radioiodine-131 Treatment Outcome in Graves’ Disease Hyperthyroidism,” *Hormone and Metabolic Research* 35, no. 8 (August 2003): 492–97, <https://doi.org/10.1055/s-2003-41807>.
47. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F, Ceccarelli C, 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,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83, no. 1 (January 1998): 40–46, <https://doi.org/10.1210/jcem.83.1.4492>.
48. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A, “Outcome of Radioiodine-131 Therapy in Hyperfunctioning Thyroid Nodules: A 20 Years’ Retrospective Study,” *Clinical Endocrinology* 62, no. 3 (March 2005): 331–35, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02218.x>.
49. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigário A, Paz-Filho GJ, “Thiamazole as an Adjuvant to Radioiodine for Volume Reduction of Multinodular Goiter,” *Expert Opinion on Investigational Drugs* 17, no. 12 (December 2008): 1781–86, <https://doi.org/10.1517/13543780802501325>.
50. Teck Kim K, and Bahn RS. “Pathogenesis of Graves’ Ophthalmopathy: The Role of Autoantibodies.” *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 17, no. 10 (October 2007): 1013–18. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0185>.
51. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Choi YJ, Lee SY, Yoon JS, “Correlation between TSH Receptor Antibody Assays and Clinical Manifestations of Graves’ Orbitopathy.” *Yonsei Medical Journal* 54, no. 4 (July 2013): 1033–39. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.4.1033>.
52. Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, Hegedüs L, “Controversies in Radioiodine Therapy: Relation to Ophthalmopathy, the Possible Radioprotective Effect of Antithyroid Drugs, and Use in Large Goitres,” *European Journal of Endocrinology* 147, no. 1 (July 2002): 1–11.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Exarchopoulos, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktive Faktoren für das Ergebnis der Radiojodtherapie bei Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen“ selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Publikationsliste

1. Sioka C, Exarchopoulos T, Tasiou I, Tzima E, Fotou N, Capizzello A, Ragos V, Tsekeris P, Fotopoulos A., "Myocardial Perfusion Imaging with (99 m)Tc-Tetrofosmin SPECT in Breast Cancer Patients That Received Postoperative Radiotherapy: A Case-Control Study," *Radiation Oncology (London, England)* 6 (November 8, 2011): 151, <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-151>
2. Markoula S, Sioka C, Exarchopoulos T, Chatzistefanidis D, Kalef-Ezra J, Fotopoulos A, Kyritsis AP, "Gender Specific Association of Decreased Bone Mineral Density in Patients with Epilepsy," *Neurologia I Neurochirurgia Polska* 49, no. 4 (2015): 267–71, <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2015.06.007>.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen Personen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben.

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Winfried Brenner, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas, für seine Geduld, Unterstützung und Hilfe bei Planung, Durchführung und Auswertung der Arbeit.

Danken möchte ich ebenso Herrn Dr. Florian Wedel für seine intensive Betreuung, für seine Ratschläge sowie für das Korrekturlesen.

Mein Dank gilt auch meinem Chefarzt Dr. Ullrich Grelke für seine Unterstützung bei meinen ersten Schritten meiner Karriere in Deutschland.