

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

DISSERTATION

**Wirksamkeit niedriger Aktivitäten bei der Radiojodtherapie benigner Erkrankungen der
Schilddrüse**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jorina Joana Jurth

aus Hamburg

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Formelverzeichnis	IV
Zusammenfassung	V
Abstract	VII
1 Einleitung	9
1.1 Pathophysiologie der Schilddrüse	9
1.2 Erkrankungen der Schilddrüse.....	10
1.2.1 Maligne Erkrankungen	10
1.2.2 Benigne Erkrankungen	11
1.3 Radiojodtest	14
1.4 Marinelli-Formel	15
1.5 Radiojodtherapie.....	15
1.5.1 Hintergrund.....	15
1.5.2 Prinzip der Radiojodtherapie	16
1.5.3 Radioaktivität.....	17
1.5.4 Nachsorge	17
1.5.5 Expositionsprophylaxe und Strahlenschutz.....	18
1.5.6 Dosisspektrum	18
1.6 Alternative Therapien	19
1.6.1 Medikamente	19
1.6.2 Operation	19
1.7 Europäische Guidelines und internationale Anwendung.....	20
1.8 Nebenwirkungen der Radiojodtherapie	21
1.9 Kontraindikationen	21
1.10 Fragestellung.....	22
2 Material und Methodik	23
2.1 Geräte und Software	23
2.1.1 Geräte.....	23
2.1.2 Software	23
2.2 Studienaufbau	23
2.3 Erhobene Parameter.....	24
2.4 Sonographie.....	24
2.5 Messplätze	25

2.6	Datenanalyse.....	26
2.7	Radiopharmakon.....	27
2.8	Strahlenschutz.....	28
2.9	Statistikmethoden	28
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Studienpopulation	33
3.1.1	Stoffwechsellage.....	34
3.1.2	Medikation.....	35
3.2	Test und Therapie	37
3.3	Posttherapeutischer Verlauf.....	44
4	Diskussion	51
4.1	Studienpopulation.....	51
4.2	Vergleichbare Literatur zum Thema.....	51
4.3	Ergebnisinterpretation	52
4.4	Unifokale Autonomie	56
4.5	Test- und Therapie-Parameter	57
4.5.1	Schilddrüsenvolumen.....	57
4.5.2	Prämedikation	58
4.5.3	Folgeuntersuchungen.....	59
4.5.4	Posttherapeutische Hypothyreose.....	59
4.5.5	Cut-off-Bestimmung.....	61
4.6	Grundsätzliche Limitationen der Studie	61
4.7	Schlussfolgerung	62
5	Ausblick	63
	Anhang	64
	Literaturverzeichnis.....	68
	Eidesstattliche Versicherung.....	74
	Curriculum vitae	75
	Danksagung.....	76

Abkürzungsverzeichnis

A[1]	Aktivität in Mega-Becquerel
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BJ	Baujahr
Bq	Becquerel
β	Beta
Cu	Curie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
ft ₃	freies Trijodthyronin
ft ₄	freies Thyroxin
GBq	Giga-Becquerel
Gy	Gray
γ	Gamma
HWZ	Halbwertszeit
¹³¹ I	Jod-131, radioaktives Jodisotop
IgG	Immunglobulin Klasse G
keV	Kilo-Elektronenvolt (entspricht circa $1,6 \cdot 10^{-16}$ Joule)
L-Thyroxin	Levo-Thyroxin
MBq	Mega-Becquerel
M-W-U-Test	Mann-Whitney-U-Test
M. Basedow	Morbus Basedow
N. recurrens	Nervus recurrens
RIU	Radiojoduptake
RJT	Radiojodtherapie
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
Sv	Sievert
TgAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO	Thyreoperoxidase
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon (=Thyreotropin)
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
¹³¹ Xe	Xenon-131, stabiles Xenonisotop

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Schema Jodkreislauf der Schilddrüse.....	10
Abbildung 2.1:	Messplatz/-sonde.....	25
Abbildung 2.2:	Screenshot Beispiel Zeit-Aktivitäts-Kurve.....	26
Abbildung 2.3:	Screenshot Messdaten-Maske des Schilddrüsenprogramms.....	27
Abbildung 2.4:	Radiojod-Kapseln.....	28
Abbildung 3.1:	Erkrankungsverteilung.....	34
Abbildung 3.2:	Schilddrüsenuptake.....	38
Abbildung 3.3:	¹³¹ I -Halbwertszeit in der Schilddrüse.....	39
Abbildung 3.4:	Erreichte Herd-/Organdosis Gruppe A.....	41
Abbildung 3.5:	Erreichte Herd-/Organdosis Gruppe B.....	42
Abbildung 3.6:	Posttherapeutische Hypothyreose Gesamt.....	46
Abbildung 3.7:	ROC-Kurve 1.....	47
Abbildung 3.8:	ROC-Kurve 2.....	48
Abbildung 3.9:	ROC-Kurve 3.....	49
Abbildung 3.10:	ROC-Kurve 4.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Einteilung der Schilddrüsenfunktion.....	11
Tabelle 1.2:	Richtwerte der EANM und DGN für die Zieldosis in Gy.....	19
Tabelle 3.1:	Basisdaten.....	34
Tabelle 3.2:	Stoffwechsellage vor der Therapie.....	35
Tabelle 3.3:	Stoffwechsellage nach der Therapie.....	35
Tabelle 3.4:	Medikamenteneinnahme vor der Therapie.....	36
Tabelle 3.5:	Medikamenteneinnahme nach der Therapie.....	36
Tabelle 3.6:	Prozentualer Anteil der Aktivität (MBq) im Vergleich zum Test.....	40
Tabelle 3.7:	P-Werte der Statistik-Tests im Vergleich zwischen den beiden Aktivitäts-Gruppen .	43
Tabelle 3.8:	P-Werte für die Rezidivrate zwischen den beiden Aktivitäts-Gruppen	45

Formelverzeichnis

Formel 1.1: Marinelli-Formel.....	15
Formel 1.2: Berechnung der Aktivität in MBq	20
Formel 1.3: Berechnung des Joduptakes der Schilddrüse.....	20
Formel 2.1: Beispiel-Formel für die Nullhypothese	29

Zusammenfassung

Einleitung: Die Radiojodtherapie ist ein wichtiger Bestandteil der Nuklearmedizin und kommt regelmäßig bei der Behandlung von benignen Schilddrüsenerkrankungen zum Einsatz. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) wird die Marinelli-Formel zur Berechnung der zu applizierenden Aktivität in MBq verwendet. Hierbei kommt es zu einem breiten Spektrum an applizierten Aktivitäten, häufiger auch in niedrigen Bereichen. Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Auswertung der Therapieergebnisse von Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen nach Radiojodtherapie in Abhängigkeit von der applizierten Aktivität besonders im Niedrigdosis-Bereich. Derzeit liegen keine vergleichbaren Studien vor.

Material/Methoden: Es wurden 233 konsekutive Patienten in die Studie einbezogen, bei denen alle erforderlichen Unterlagen insbesondere bezüglich der externen Nachsorge komplett vorlagen. Diese wurden zwischen 2011 und 2016 aufgrund benigner Schilddrüsenerkrankungen an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in der Klinik für Nuklearmedizin durch eine Radiojodtherapie behandelt. Eine Folgeuntersuchung nach mindestens 24 Wochen musste bei allen vorliegen. Es erfolgte die Aufteilung nach applizierter Aktivität in zwei Gruppen, ≥ 400 MBq und < 400 MBq. Diese beiden Gruppen wurden anschließend nach zugrundeliegender Erkrankung in fünf Subgruppen (M. Basedow, unifokale Autonomie, multifokale Autonomie, disseminierte Autonomie und Struma) unterteilt. Als Therapieerfolg wurde eine euthyreote Stoffwechsellage, bei M. Basedow zusätzlich auch die Hypothyreose, gewertet. Die beiden Gruppen wurden im Anschluss, für jede Erkrankung einzeln, miteinander verglichen und mittels Fisher's Test und Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Der zu Studienbeginn festgelegte Cut-off von 400 MBq wurde mittels ROC-Kurvenanalyse überprüft.

Ergebnisse: In der statistischen Auswertung zeigte sich nur bei den unifokalen Autonomien ein signifikanter Unterschied des Therapieergebnisses zwischen den Aktivitäts-Gruppen ($p = 0,0023$ im Fisher's-Test, $p = 0,0086$ im Mann-Whitney-U-Test). Patienten mit Aktivitäten < 400 MBq ($n=58$) zeigten ein signifikant besseres Therapieergebnis mit 84 % Euthyreosen und 16 % Hypothyreosen, während Rezidive gar nicht auftraten. Bei den anderen Erkrankungsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit der Therapie in Abhängigkeit von der applizierten Aktivität.

Schlussfolgerung: Niedrige mit der Marinelli-Formel berechnete Aktivitäten unter 400 MBq ^{131}I od wirken bei benignen Schilddrüsenerkrankungen genauso zuverlässig wie höhere Aktivitäten. Bei

unifokalen Autonomien scheinen Aktivitäten $< 400 \text{ MBq}$ sogar zu besseren Therapieergebnissen zu führen. Insgesamt ist die Marinelli-Formel eine gute Methode zur individuellen Festlegung der Therapieaktivitäten bei Radiojodtherapie über das gesamte Aktivitätsspektrum hinweg und somit gut geeignet, die Strahlenexposition des Patienten möglichst gering zu halten.

Abstract

Introduction: Radioiodine therapy is an important part of nuclear medicine and a standard tool in the treatment of benign thyroid diseases. According to the guidelines of the German Association of Nuclear Medicine (DGN), the Marinelli-Formula is being used to determine the activity in MBq necessary for treatment. Consequently, a wide range of calculated activities is being applied, often in low-dose range. The aim of this retrospective study is the evaluation of treatment results in patients with various benign thyroid diseases undergoing radioiodine therapy with respect to the administered radioactivity, especially in the range of low-dose activities. Currently, there are no comparable studies available in literature.

Materials/Methods: 233 consecutive patients with benign thyroid disorders and complete patient records especially during external follow-up were included in this study. These patients had undergone radioiodine therapy at the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Nuclear Medicine, between 2011 and 2016. A documented follow-up examination after 24 weeks was mandatory. Patients were divided into two groups, those with applied activities ≥ 400 MBq and < 400 MBq. These two groups were subsequently split into five sub-groups, according to the underlying disorder (Graves' disease, solitary autonomous nodule, toxic multinodular goiter, diffuse toxic goiter and large goiter). Euthyroidism after treatment was seen as a successful outcome, in Graves' disease hypothyroidism was also included. Afterwards both groups (for every disease separately) were compared with each other by Fisher's test and Mann-Whitney-U test. The predefined cut-off value of 400 MBq was tested using ROC analysis.

Results: Statistical evaluation revealed a significant difference in the outcome between the two activity groups only in the sub-group of solitary autonomous nodules ($p = 0,0023$ Fisher's test, $p = 0,0086$ Mann-Whitney-U test). Patients receiving activities < 400 MBq ($n=58$) showed significantly better results with 84 % being euthyroid, 16 % being hypothyroid and no cases of persistent hyperthyroidism. The other sub-groups showed no significant differences in outcome with respect to the applied activity.

Conclusion: Low activities < 400 MBq of ^{131}I as calculated by the Marinelli-Formula do show the same efficacy in benign thyroid disorders as higher activities. In patients with solitary autonomous nodules low-dose activities (< 400 MBq) even seem to achieve better results. Overall, the Marinelli-Formula is a reliable method to determine the individual activity necessary for

successful radioiodine treatment over the full range of activities, and seems very useful when it comes to prevention of radiation exposure for the patient.

1 Einleitung

Diese Arbeit ist eine retrospektive Studie, welche die Anwendung der Radiojodtherapie bei benignen Erkrankungen der Schilddrüse mit ihrer Wirksamkeit im zeitlichen Verlauf untersucht. Der hauptsächliche Fokus liegt auf der Niedrigdosis-Therapie und ihrer Effektivität im Vergleich zu höher dosierten Applikationen.

1.1 Pathophysiologie der Schilddrüse

Der menschliche Körper benötigt circa 200 µg Jod pro Tag zur Hormonsynthese. Die Jodaufnahme aus dem Blutkreislauf in die Schilddrüsenzellen erfolgt über einen sekundär aktiven Transport zusammen mit Natrium-Ionen entlang ihres elektrochemischen Gradienten. Die Jodaufnahme und die Hormonsynthese unterliegen dem hypothalamisch-hypophysären Regelkreislauf, welcher ein Rückkopplungssystem der Hormone darstellt. Die freigesetzten Schilddrüsenhormone hemmen die Ausschüttung des Thyreoidea stimulierenden Hormons (TSH), welches wiederum die Bildung und Freisetzung der Schilddrüsenhormone an den Thyreozyten stimuliert.[2-4]

In der Schilddrüse wird Jod nach Aufnahme gespeichert und im Rahmen der Verstoffwechslung bei der Schilddrüsen-Hormonsynthese verbaut (s. Abb. 1.1). Die Thyreozyten der Schilddrüse bilden sogenannte Follikel, welche annähernd kugelförmig sind. Hierbei sind die Zellen um das sogenannte Kolloid gruppiert. Das Kolloid wiederum enthält die Speicherform der Schilddrüsenhormone, das Thyreoglobulin. Die Follikel haben einen ungefähren Durchmesser von 0,05-0,5 mm. Je aktiver ein Follikel, also je höher der Syntheseumsatz der Hormone, desto kleiner ist der Durchmesser. Auf der nach außen gerichteten Seite der Thyreozyten besteht Kontakt zum Gefäßsystem. Das im Blut als Anion Γ vorliegende Jod gelangt über den Natrium-Jodid-Symporter in die Zelle. Zum Weitertransport in das Innere des Follikels wird der Chlorid-Jodid-Antiporter benötigt, welcher das Jodid im Austausch mit Chlorid wieder aus der Zelle heraustransportiert. Im Follikelinneren katalysiert die Thyreoperoxidase (TPO) die Oxidation von Jodid zum Jodonium-Ion (genannt Jodination) und fusioniert es folgend im Rahmen der Jodisation mit dem Thyreoglobulin. In dieser Form verbleibt es 30 - 60 Tage im Follikel, bis die Hormone benötigt werden. Wenn die Thyreozyten durch TSH angeregt werden, gelangt das Konjugat durch Endozytose in die Zelle, in der die Schilddrüsen-Hormone im Lysosom proteolytisch voneinander gelöst werden. Es entstehen Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) in einem Verhältnis von 1:10 und die inaktive Form des Trijodthyronin (rT_3) sowie unwirksame Metabolite. Anschließend diffundieren die Hormone in den

Blutkreislauf. Das Jod aus den Metaboliten wird vom Protein gelöst und wiederverwendet. T₄ wird extrathyreoidal in den Zielzellen durch Dejodinasen zu T₃ umgewandelt.[2, 3, 5]

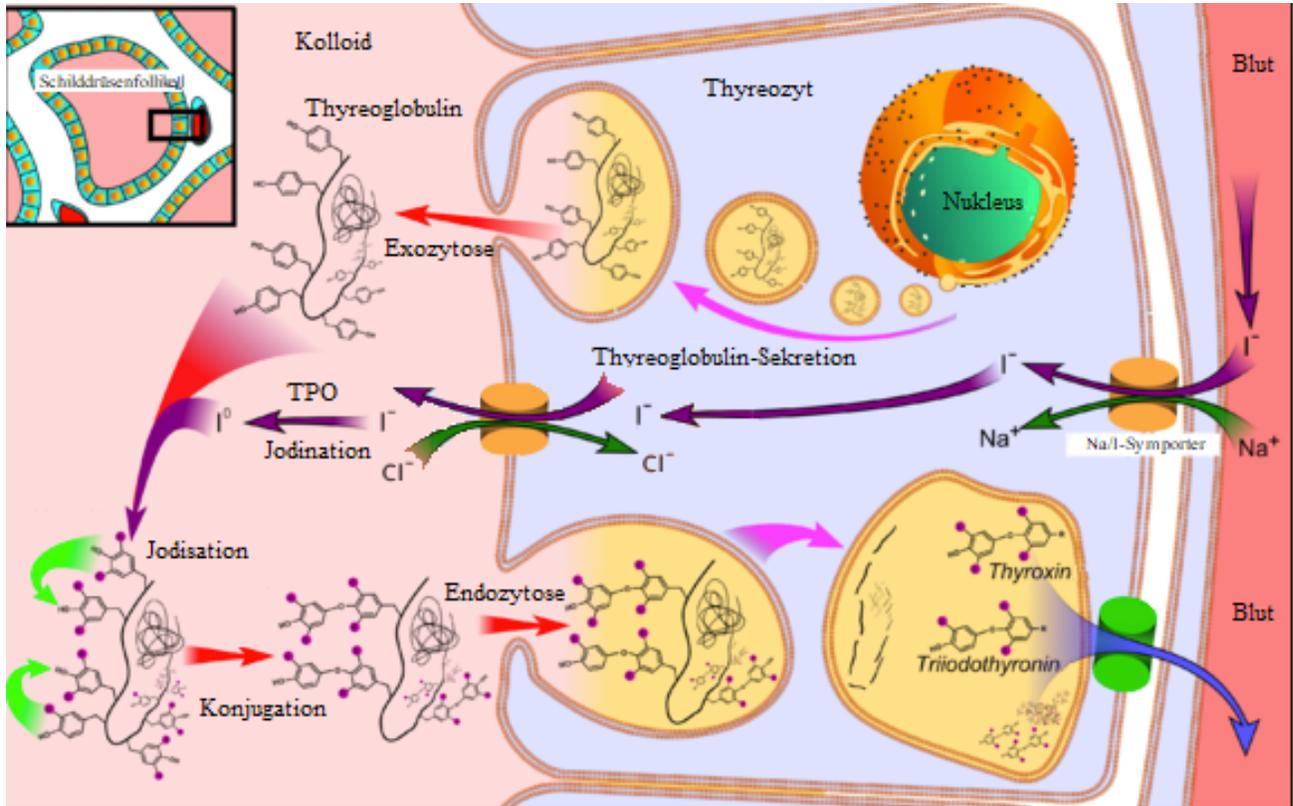


Abbildung 1.1: Schema Jodkreislauf der Schilddrüse

Schematischer Überblick über die Verstoffwechslung des Jods in der Schilddrüse nach Aufnahme aus dem Blutkreislauf (modifiziert nach [6]). TPO: Thyroperoxidase

1.2 Erkrankungen der Schilddrüse

1.2.1 Maligne Erkrankungen

In Fällen von hoher zellulärer Entartung sowie fehlender Jodaufnahme in die Tumorzellen, in der Regel beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom, ist eine Radiojodtherapie nicht möglich, da das Prinzip, auf dem die Therapie beruht, nicht greifen kann.[5, 7, 8]

Papilläre & follikuläre Schilddrüsenkarzinome:

Nach totaler operativer Entfernung der Schilddrüse erfolgt die Ablation des meist noch vorhandenen Restgewebes sowie jodspeichernder Metastasen mittels Radiojodtherapie. Sie findet innerhalb von vier Wochen nach der Operation statt. Hierbei werden Aktivitäten benutzt, welche mit 1 GBq -

11 GBq und teilweise mehr weit über den bei benignen Erkrankungen eingesetzten Aktivitäten liegen. Je nach Krankheitsverlauf müssen weitere Radiojodtherapien durchgeführt werden.[9]

1.2.2 Benigne Erkrankungen

Erkrankungen der Schilddrüse gehen in vielen Fällen mit einer Funktionsstörung einher, welche Auswirkungen auf die Hormonsynthese und den Regelkreislauf der Schilddrüse hat. Es wird unterschieden zwischen einer Unterfunktion, bei der die Synthese und Ausschüttung der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃) erniedrigt ist, und einer Überfunktion, bei der sie erhöht ist. Einen Sonderfall stellt die Störung der Konversion von T₄ zu T₃ dar. Hier besteht klinisch trotz normaler Hormonproduktion eine Hypothyreose. Gemessen werden die Konzentrationen des freien T₄ und T₃ (fT₄, fT₃) sowie der TSH-Spiegel im Blut. Neben manifesten Ausprägungen können auch latente Formen vorliegen (Tabelle 1.1).[7, 10-12]

Tabelle 1.1: Einteilung der Schilddrüsenfunktion

	Euthyreose	Hyperthy. (manifest)	Hyperthy. (latent)	Hypothy. (manifest)	Hypothy. (latent)	Referenz/ Normwerte
TSH	normal	↓	↓	↑	↑	0,3-4,0 mU/l
fT ₃	normal	↑	normal	↓	normal	2,0-6,0 pg/ml
fT ₄	normal	↑	normal	↓	normal	0,5-2,3 ng/dl

Einteilung von Über-, Unter- und Normalfunktion der Schilddrüse durch Messung des Hormonspiegels im Blut (modifiziert nach [10, 12]). *Hyperthy.*: *Hyperthyreose*, *Hypothy.*: *Hypothyreose*, *TSH*: *Thyreoidale stimulierendes Hormon*, *fT₃*: *freies Trijodthyronin*, *fT₄*: *freies Thyroxin*

M. Basedow:

Der Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung, welche sich durch eine Thyreoditis mit Hyperthyreose in der Schilddrüse manifestiert und vor allem Frauen betrifft. Frauen zeigen dieses Krankheitsbild circa achtmal häufiger als Männer. Der Erkrankungsgipfel liegt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Es besteht eine familiäre Prädisposition sowie eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen. Ursächlich ist die Bildung von Immunglobulin Klasse G (IgG) – Autoantikörpern, welche sich unter anderem gegen den TSH-Rezeptor an den Zellen der Schilddrüse richten (Schilddrüsenantikörper TRAK = Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper, TgAK =

Thyreoglobulin-Antikörper). Dort wirken sie aufgrund struktureller Ähnlichkeit wie TSH, was wiederum zu einer Stimulation der Hormonproduktion und -ausschüttung führt.[11, 13-16]

Ein für die Radiojodtherapie wichtiger Nebenbefund ist die endokrine Orbitopathie (EO), die beim M. Basedow gehäuft auftritt, selten ist sie auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis zu finden. Hierbei handelt es sich um eine Vergrößerung des retrobulbären Bindegewebes durch Migration von Entzündungszellen sowie einer assoziierten Flüssigkeitseinlagerung. Dies hat das Hervortreten der Bulbi zur Folge (Exophthalmus). Liegt dieses Krankheitsbild vor, ist gegebenenfalls eine passagere Glukokortikoidgabe unter Beachtung der Kontraindikationen indiziert, um einer intra- oder posttherapeutischen Exazerbation vorzubeugen. Bei Hochrisikopatienten ist auch eine prophylaktische Anwendung möglich.[7, 17, 18]

Marine-Lenhart-Syndrom:

Dieses Syndrom bezeichnet das simultane Auftreten eines M. Basedow mit einer fokalen Autonomie. Es ist verhältnismäßig selten, das Vorkommen wird auf etwa 2,7 - 4,1 % der M. Basedow-Patienten geschätzt. Die Schwierigkeit hierbei liegt in der Diagnostik, da die autonomen Adenome aufgrund der Anreicherung des ^{131}I im entzündeten Gewebe als minderspeichernde Areale auftauchen können beziehungsweise szintigraphisch zum Teil nicht sichtbar sind und sich erst nach Therapie der Immunhyperthyreose darstellen lassen.[19-22]

Uni- & Multifokale Autonomie:

Hierbei handelt es sich um autonome Adenome, also lokal begrenzte Zellbereiche mit Überfunktion, bei denen die Hormonproduktion nicht mehr der Steuerung durch TSH unterliegt. Sie können einzeln oder zu mehreren in der Schilddrüse vorkommen (uni-/ multifokal) und treten meistens erst im höheren Lebensalter auf. Die Ursache ist eine Mutation im Gen des TSH-Rezeptors, welche vermutlich durch einen dauerhaften TSH-Reiz bei Jodmangel ausgelöst wird.[16, 23-26] Solange der Hormonregelkreis nicht beeinträchtigt ist und das übrige Schilddrüsengewebe die Hormonsekretion gegenregulatorisch senkt, ist die Funktionslage kompensiert. Die vermehrte Hormonproduktion der autonomen Zellen kann die Funktion des restlichen Schilddrüsengewebes auch komplett unterdrücken (Suppression). Durch ihre hohe Stoffwechselrate fallen diese Areale in der Szintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat oder Radiojod als sogenannte „warme/heiße Knoten“ auf.[7, 17, 27]

Adenome müssen nicht grundsätzlich zu einer Überfunktion führen. Sie können über Jahre in einem Funktionszustand bleiben und selten sogar wieder an Aktivität abnehmen. Ein Risiko für die Exazerbation ist eine gesteigerte Jodexposition, entweder durch die Nahrung oder zum Beispiel durch jodhaltige Kontrastmittel.[7, 17, 20, 25]

Disseminierte Autonomie:

Diese Form der Autonomie ist die seltenste und zeigt keine lokale Begrenzung der vermehrten Zellaktivität; das gesamte Schilddrüsengewebe ist diffus betroffen. Sie tritt ebenfalls meistens erst im höheren Lebensalter auf. Eine genaue Ursache ist nicht bekannt, Jodmangel ist jedoch ein wichtiger Faktor.[7, 17, 20, 23, 26]

Struma:

Eine Struma bezeichnet in erster Linie eine vergrößerte Schilddrüse, ohne Bezug auf die Stoffwechsellage oder die Ursache zu nehmen. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. Mit einer Prävalenz von etwa 30 % in Mitteleuropa zählt sie zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen. Eine unzureichende Jodzufuhr, aufgrund eines niedrigen Jodgehaltes von Trinkwasser und Lebensmitteln, ist die Hauptursache. Diese führt zu einer Vermehrung (Hyperplasie) und Größenzunahme (Hypertrophie) der Schilddrüsenzellen. Über Jahre hinweg ist ein zunehmender knotiger Umbau des Gewebes die Folge, eventuell mit der Entwicklung von autonomen Adenomen. Ist dies der Fall, wechselt die Stoffwechsellage häufig von einer Euthyreose zu einer Hyperthyreose.[7, 16, 17, 20, 28] Weitere Ursachen können erhöhter Jodbedarf, zum Beispiel in der Schwangerschaft oder während der Wachstumsphase, sowie Karzinome, Jodverwertungsstörungen oder Substanzen wie Lithium sein. Umgekehrt kann eine Autonomie der Schilddrüse auch zur Entwicklung einer Struma führen. Hierbei unterliegen die Zellen nicht mehr dem hormonellen Regelkreis, die Hormonproduktion wird entkoppelt.[7, 11, 17, 18, 28] Die Struma kann auch in einer euthyreoten Stoffwechsellage verbleiben. Meist fällt sie klinisch erst spät auf, hauptsächlich durch mechanische Symptome wie Dysphagie und Globusgefühl. Bei sehr großen Strumen kann es auch zu Atemproblemen (zum Beispiel durch eine Tracheomalazie), Nervenläsionen (N. recurrens, Horner-Syndrom) und Halsvenenstauung kommen.[7, 11, 17, 28]

1.3 Radiojodtest

Der Radiojodtest wird zur Bestimmung der zu applizierenden Jodaktivität vor einer Radiojodtherapie durchgeführt. Zur Vorbereitung wird beim Radiojodtest eine vierwöchige Jodkarenz sowie das Absetzen thyreostatischer Medikamente zwei bis drei Tage vor der Untersuchung empfohlen, um eine Erhöhung des Jod-Uptakes und der intrathyreoidalen Halbwertszeit zu erreichen.

Aufgrund des relativ weiten Anwendungsspektrums der Radiojodtherapie in Deutschland ist die individuelle Aktivitätsermittlung vor jeder Therapie rechtlich vorgeschrieben. Bei jedem Patienten wird daher die individuelle Jodkinetik sowie das zu behandelnde Volumen bestimmt, um die individuell benötigte Aktivität in Mega-Becquerel (MBq) an die angestrebte empfohlene Strahlendosis in Gray (Gy) anzupassen. Dies dient zur Maximierung der Strahlendosis im Zielorgan und zur Minimierung der Strahlenexposition im restlichen Körper. Der Radiojodtest ist somit unerlässlich zur Berechnung der zu applizierenden Aktivität des ^{131}I Natrium-Jodids. Bei der Durchführung werden Aktivitäten um den diagnostischen Richtwert von drei MBq ^{131}I oral appliziert. Anschließend wird mittels einer Messsonde zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Aktivität in der Schilddrüse ermittelt.[8, 29, 30]

Es werden vier Parameter zur Aktivitätsberechnung benötigt: Der maximale Radiojoduption der Schilddrüse beziehungsweise des Zielvolumens als relativer Anteil der applizierten Aktivität in Prozent, die effektive Halbwertszeit, das Zielvolumen und die angestrebte Zieldosis im Zielvolumen. Der Radiojoduption bezeichnet die tatsächliche Aufnahme des applizierten Jods in die Schilddrüse. Er wird durch Messung der Aktivität in der Schilddrüse ermittelt. Für diese Messungen werden spezielle Messsonden benötigt, welche eine Natrium-Jodid-Kristalloberfläche haben. Die Kinetik beschreibt den individuellen zeitlichen Verlauf des Uptakes, weswegen hierfür in der Regel mehrere Messungen im Verlauf notwendig sind, um den maximalen Uptake der Schilddrüse zuverlässig zu bestimmen. Dieser Wert fließt anschließend in die Errechnung der zu applizierenden Therapieaktivität mit ein. Die effektive Halbwertszeit beschreibt den Zeitraum, in dem die Hälfte des initial in die Schilddrüse aufgenommenen Radiojods durch radioaktiven Zerfall und biologischen Abbau entfernt wurde. Das Zielvolumen definiert die Masse, auf welche die Strahlung wirken soll, zum Beispiel das gesamte Schilddrüsenvolumen oder die Größe eines einzelnen Knotens. Die Volumenbestimmung erfolgt zumeist per Sonographie und wird in ml angegeben. Der

vierte Parameter, die angestrebte Zieldosis, wird nicht gemessen, sondern entsprechend von Leitlinien je nach Erkrankung festgesetzt.[8, 29, 31]

1.4 Marinelli-Formel

Die Marinelli-Formel ist benannt nach Leonidas D. Marinelli, welcher 1942 die Formel erstmals formulierte. Über die Jahre wurde die ursprüngliche Formel durch weitere Forschung und neue Erkenntnisse erweitert beziehungsweise abgewandelt.[32-34] Die heute unter diesem Namen bekannte Formel wird zur Berechnung der zu applizierenden Dosis in MBq verwendet und setzt sich wie folgt zusammen:

$$\text{Aktivität (MBq)} = \frac{24,7 \cdot \text{Zieldosis (Gy)} \cdot \text{VolumenSD (ml)}}{\text{HWZeff (d)} \cdot \text{UptakeIod (\%)}}$$

Formel 1.1: Marinelli-Formel

Gy: Gray; VolumenSD: Schilddrüsenvolumen in ml; HWZeff: effektive Halbwertszeit in Tagen; UptakeIod: maximaler Joduptake der Schilddrüse in Prozent.

Hierbei steht die 24,7 für eine empirisch ermittelte Konstante, welche die mittlere im Zielvolumen deponierte Energie pro Zerfall des Radiojods enthält. Die Zieldosis in Gy hängt von der zu behandelnden Erkrankung ab. Das Zielvolumen in ml wird mittels Sonographie bestimmt. Die anderen Werte werden mit dem Radiojodtest ermittelt. Die effektive Halbwertszeit in Tagen gibt an, wie lange das radioaktive Jod in der Schilddrüse nachweisbar ist. Der Joduptake zeigt den prozentualen maximalen Anteil an Jod an, welches aus dem Blut in die Schilddrüse aufgenommen wird.[8, 29, 31]

1.5 Radiojodtherapie

1.5.1 Hintergrund

Anfang der 1940er Jahre begannen die ersten diagnostischen und therapeutischen Versuche mit der Applikation von radioaktiven Jodisotopen an Menschen, nachdem bereits Versuche an Ratten stattgefunden hatten, welche eine vermehrte Anreicherung des radioaktiven Jods in der Schilddrüse gezeigt hatten [5]. Die anfänglichen Forschungen fanden hauptsächlich in den USA statt. 1941 behandelten S. Hertz und A. Roberts erstmalig Patienten mit einem radioaktiven Isotop des Jods, bei denen ein M. Basedow diagnostiziert wurde. 1942 benutzten J.G. Hamilton und J.H. Lawrence

erstmalig ^{131}I bei der Therapie eines hyperthyreoten Patienten. Erst Ende der 1940er Jahre hielt die Therapie Einzug in Deutschland.[5, 35, 36]

Über die Jahre hat sich ^{131}I unter anderem aufgrund seiner Halbwertszeit von 8 Tagen und seiner überwiegend in Form von β -Strahlung abgegebenen Energie als Isotop der Wahl etabliert. Heutzutage zählt die Radiojodtherapie der Schilddrüsenerkrankungen zu den wichtigsten Verfahren der Nuklearmedizin und ist eine der häufigsten nuklearmedizinischen Prozeduren. Jährlich werden in Deutschland circa 60.000 Patienten in über 140 Zentren behandelt.[5, 8, 37]

1.5.2 Prinzip der Radiojodtherapie

Das Prinzip der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen beruht auf der Jodspeicherfunktion der Schilddrüsenzellen. Zur erfolgreichen Therapie muss vorher für zwei Wochen eine strikte Jodkarenz eingehalten und eventuell eingenommene Thyreostatika zwei bis drei Tage vorher abgesetzt werden. Die Patienten erhalten ein radioaktives Isotop des Jods, den β - und γ - Strahler ^{131}I , entweder als Kapsel oral oder als Flüssigkeit intravenös verabreicht. Eine strikte Karenz für feste und flüssige Nahrungsmittel für mindestens vier Stunden vor Therapiestart ist obligat.[5, 7, 8, 17, 29]

In Folge des radioaktiven Zerfalls des Isotops kommt es in der Schilddrüse zur Bestrahlung des Parenchyms, bei dem die β -Strahlung in das umliegende Gewebe mit einer Tiefe von circa 0,4 mm bis 2,2 mm eindringt und letzten Endes eine Apoptose der bestrahlten Zellen einleitet. Der Eintritt des Effekts ist abhängig von der Zellphase, in welcher sich die Thyreozyten gerade befinden. Die geringe Größe der Schilddrüsenfollikel ist einer der Gründe, warum β -Strahler so gut für diese Therapie geeignet sind. Die Strahlung erreicht sowohl die Zellkerne als auch die versorgenden Blutgefäße. Es kommt zu einer Zellzerstörung beziehungsweise zu einer entzündlichen Reaktion. Beides führt zur Abnahme des Schilddrüsengewebes (Atrophie), einem fibrotischen Umbau und somit zu einer Funktionsreduktion.[5, 7, 8, 17, 29]

Das nicht aufgenommene Jod wird primär renal und teilweise intestinal ausgeschieden.[5, 7, 8, 17, 29] Aufgrund des Ausscheidungsweges über die Niere müssen die Patienten insbesondere in den ersten 48 Stunden kontinuierlich ausreichend hydriert sein, um die Elimination zu beschleunigen und die Strahlenexposition in anderen Geweben, besonders der Harnblase, möglichst gering zu halten.[5, 8, 12, 37]

1.5.3 Radioaktivität

Die Wirkung der Therapie beruht auf dem Prinzip des radioaktiven Zerfalls. Das zur Therapie genutzte radioaktive Isotop ^{131}I zerfällt mit einer Halbwertszeit von 8,02 Tagen unter Freisetzung von β - und γ -Strahlung zu stabilem ^{131}Xe . β -Strahler sind gut für die Therapie geeignet, da sie eine hohe biologische Wirksamkeit bei geringer Reichweite haben.[5, 7, 8, 17, 29] Die β -Strahlung von ^{131}I hat eine maximale Energie von 807 keV mit einem Hauptpartikel, welches eine maximale Energie von 610 keV besitzt. Die durchschnittliche Energie beträgt 192 keV. Die Energie der ebenfalls freigesetzten γ -Strahlung liegt zwischen 80 und 723 keV mit einem hauptsächlich γ -Strahl der Stärke 364 keV. Dieser macht circa 82 % der γ -Strahlung aus.[29] Die radiobiologischen Auswirkungen sind sowohl direkt als auch indirekt. Die strahleninduzierten Veränderungen an den DNA-Molekülen der einzelnen Zellen zählen zu den direkten Schädigungen. Indirekte Effekte führen über freie Radikale zu schweren oxidativen Veränderungen an wichtigen Makromolekülen, welche in ihrer Funktion gestört werden.[29]

1.5.4 Nachsorge

Zur Kontrolle des Therapieerfolges sowie zur frühzeitigen Erfassung einer sich eventuell entwickelnden Hypothyreose müssen regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen erfolgen. Die erste Stoffwechselkontrolle (TSH, $f\text{T}_4$, $f\text{T}_3$) findet nach Vorgabe der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zwei bis sechs Wochen nach der Radiojodtherapie statt. An der Charité - Universitätsmedizin Berlin wird die zweite Kontrolle patientenspezifisch, meist jedoch nach zwölf Wochen durchgeführt. Die abschließende Kontrolle bezüglich des Erfolges der Therapie findet nach sechs Monaten statt. Zusätzlich zur Kontrolle der Laborparameter wird zu diesem Zeitpunkt eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt zur Prüfung einer Größenregredienz des Gewebes. Gegebenenfalls kann zur weiteren Funktionsprüfung eine $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Szintigraphie erforderlich werden.[8, 29]

In Abhängigkeit der indikationsgebenden Erkrankung und der posttherapeutischen Stoffwechsellage sollten Thyreostatika nach der stationären Entlassung gegebenenfalls vorübergehend verabreicht werden, da die Wirkung der Radiojodtherapie verzögert eintritt.[8, 29] Bei Feststellung einer hypothyreoten Stoffwechsellage ist eine rasche Substitution mit L-Thyroxin wichtig, um eine symptomatische Hypothyreose zu vermeiden.[8, 12, 29] Alle sechs bis zwölf Monate nach Therapie sind in Abhängigkeit der Stoffwechsellage und des allgemeinen Befindens Sonographie- und

Laborkontrollen indiziert, um eine Späthypothyreose zu erfassen, welche in seltenen Fällen auch nach einigen Jahren noch auftreten kann.[5, 8, 12, 37]

1.5.5 Expositionsprophylaxe und Strahlenschutz

Auf Grund der Gammakomponente von ^{131}I mit einer Reichweite von mehreren Metern muss die Therapie aus Gründen des Strahlenschutzes und der Qualitätssicherung stationär stattfinden.[8, 38, 39] Der Strahlenschutz unterliegt gesetzlichen Bestimmungen und wird in Deutschland durch die Strahlenschutzverordnung und die „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ geregelt, welche unter das Atomgesetz fällt. Dieses Gesetz wurde der europaweit geltenden Richtlinie Euroatom „Grundnormen Strahlenschutz“ angepasst. Der Entlassungswert für ^{131}I liegt bei einer Restaktivität von 250 MBq, was einem Dosisleistungswert von 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ oder weniger, gemessen in 2 m Abstand, entspricht. Dies garantiert, dass bei Kontakt mit anderen Personen der vorgegebene Richtwert zur Strahlenexposition einer nicht beruflich strahlenexponierten Person von 1,0 mSv pro Jahr nicht überschritten wird.[5, 8, 29, 40] Die Einhaltung der Strahlenschutzrichtlinie ist nicht nur aufgrund der Kontaminationsquellen (Urin und Exkremete) wichtig, sondern auch aufgrund der γ -Strahlung. Diese macht zwar nur etwa 15% der Therapiewirkung aus, hat jedoch – da sie als elektromagnetische Strahlung keine physikalische Masse besitzt – eine prinzipiell unbegrenzte Reichweite. β -Strahlen dagegen haben eine sehr geringe Reichweite von etwa 0,4 mm bis 2,2 mm und erzielen circa 85 % der Therapiewirkung, tragen jedoch zur Strahlenexposition der Umgebung sowie dritter Personen kaum bei.[29]

1.5.6 Dosisspektrum

Zur Behandlung bestimmter benigner Erkrankungen gibt es, basierend auf empirischen Daten, sowohl von der European Association of Nuclear Medicine (EANM) als auch von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) vorgegebene Richtwerte für die Zieldosis in Gy. Diese sind in Tabelle 1.2 aufgeführt. Beim ablativen Verfahren für den M. Basedow, welches aufgrund der niedrigen Rezidivrate und nicht signifikant höherer posttherapeutischer Hypothyreosen im Langzeitvergleich in erster Linie angewandt wird, sind es 200-300 Gy. Die applizierte Aktivität wird in MBq angegeben und kann ein Spektrum von unter 200 MBq bis über 2000 MBq umfassen.[8, 29] Diese hohe Differenz ergibt sich aus der Zieldosis für die zugrunde liegende Erkrankung und der für jeden Patienten mit der Marinelli-Formel berechneten individuellen Aktivität.[8, 29]

Tabelle 1.2: Richtwerte der EANM und DGN für die Zieldosis in Gy

	M. Basedow*	Unifokale Autonomie	Multifokale Autonomie	Disseminierte Autonomie	Struma
Zieldosis (Gy)	200 - 300	300 - 400	100 - 150	100 - 150	100 - 150

Diese Tabelle gibt einen Überblick über die empfohlenen Richtwerte für die Zieldosis der Radiojodtherapie bei den einzelnen Erkrankungen. (*Wert für das ablativ Verfahren)

1.6 Alternative Therapien

1.6.1 Medikamente

Zur medikamentösen Therapie gehört die Klasse der Thyreostatika, welche über unterschiedliche Wirkmechanismen die thyreoidale Hormonsynthese hemmen. Bei einer Schilddrüsenüberfunktion sind sie zur Einstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage nutzbar. Dies funktioniert durch Hemmung der Jodaufnahme in die Schilddrüsenzellen (Perchlorate) und durch Hemmung der Jodisation, also der Bindung des Jods an das Enzym Thyreoperoxidase im Follikel-Kolloid (Thiamazol beziehungsweise Carbimazol, ein Prodrug des Thiamazols, Propylthiouracil).[10, 41]. Bei M. Basedow wird eine mindestens sechsmonatige medikamentöse Therapie vor Radiojodtherapie empfohlen [42]. In manchen Fällen reicht dies bereits zur Normalisierung der Stoffwechsellage aus. Wie bei allen Medikamenten bestehen jedoch auch Risiken und Nebenwirkungen, hierzu zählen unter anderem Hautveränderungen, Dysgeusie, Leukozytopenie, Agranulozytose sowie Leberschäden bis hin zum Leberversagen.[41]

1.6.2 Operation

Als zweite wichtige Alternative ist die teilweise oder vollständige chirurgische Entfernung der Schilddrüse zu nennen. Wie bei den beiden zuvor genannten Verfahren gibt es auch hier Vor- und Nachteile sowie Indikationen und Kontraindikationen. Zunächst wären als Indikationen Schwangerschaft und Stillzeit zu nennen, da beide eine Kontraindikation für die Radiojodtherapie darstellen. Bei einer besonders großen Schilddrüse insbesondere mit Lokalbeschwerden ist eine Operation ebenfalls ratsam, da diese eine sofortige und umfangreiche Größenreduktion zur Folge hat. Unter den Risiken sind neben der Verletzungsgefahr von Nerven und umliegenden Strukturen (N. recurrens, Trachea) sowie Blutungsgefahr und Schädigung der Nebenschilddrüse bei der Operation selbst auch die Risiken der Anästhesie (Stimmband-Schädigung durch Intubation, Aspiration, Anaphylaxie) zu nennen.[43-46]

1.7 Europäische Guidelines und internationale Anwendung

Zu der unter anderem in Deutschland verwendeten Marinelli-Formel existieren Alternativen. In den Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM) wird folgende Formel zur Berechnung der zu gebenden Aktivität in MBq empfohlen:

$$A(\text{MBq}) = \frac{F}{\ln 2} \cdot \frac{M(\text{g}) \cdot D(\text{Gy})}{\int_0^{\infty} \text{RIU}(t) dt}$$

Formel 1.2: Berechnung der Aktivität in MBq

A: Aktivität in MBq, F: Umrechnungsfaktor, M: Masse in Gramm, D: Zieldosis in Gy, RIU: Radiojoduptake (über die Zeit; Integral)

Hierbei steht A für die Aktivität in MBq, F für einen Umrechnungsfaktor von Coulombs pro Kilogramm zu Gray, M für die Schilddrüsenmasse in Gramm und D für die Zieldosis in Gray. RIU bezeichnet den Radiojoduptake der Schilddrüse und wird separat berechnet. Hierfür muss ein Radiojodtest durchgeführt werden:

$$\text{RIU} = \frac{\text{Schilddrüsenumsatz}}{\text{Verabreichte Aktivität}} \cdot 100\%$$

Formel 1.3: Berechnung des Joduptakes der Schilddrüse

RIU: Radiojoduptake

Eine weitere Methode zur Festlegung der benötigten Aktivität, welche unter anderem in den USA und China angewandt wird, ist die Nutzung festgelegter Aktivitäten für jedes Krankheitsbild, sogenannte *fixed doses*. Hierbei handelt es sich um Werte, welche mittels randomisierter Studien gewonnen wurden. Für Morbus Basedow zum Beispiel wären das 370-580 MBq mit einem Mittelwert von 555 MBq.[29, 38, 39]

Als drittes ist noch eine Schätzungsmethode zu nennen. Diese beruht auf der geschätzten Größe der Schilddrüse, entweder durch Palpation oder durch bildgebende Methoden, zum Beispiel Sonographie, und der durch empirische Studien festgelegten Aktivität in Becquerel pro Gramm Schilddrüsengewebe. Das Spektrum der applizierten Aktivität bei dieser Methode reicht von 200-800 MBq, wobei die meisten Patienten zwischen 400-600 MBq erhalten.[29, 38, 39]

1.8 Nebenwirkungen der Radiojodtherapie

Die Hypothyreose ist als häufigste Nebenwirkung zu nennen. Beim ablativen Verfahren zur Therapie des M. Basedow wird sie primär angestrebt beziehungsweise in Kauf genommen, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven zu verringern. In den Fällen, in denen eine Euthyreose angestrebt wird, ist die Unterfunktion jedoch als unerwünscht einzustufen. Regelmäßige laborchemische Kontrollen sind nach Therapie notwendig, da eine Hypothyreose auch erst Monate oder sogar Jahre später auftreten kann, und sie so früh wie möglich erkannt und substituiert werden sollte.[8, 29, 38, 47]

Eine akute Strahlenthyreoiditis ist selten, dauert meist nur wenige Tage bis zwei Wochen und wird mit Eiskühlung, beziehungsweise selten mit Antiphlogistika und Glukokortikoiden behandelt. Bei initial sehr großen Strumen treten in seltenen Fällen Atem- und Schluckbeschwerden auf.[29] Im Vergleich zur Strahlenthyreoiditis tritt eine meist transiente Xerostomie häufiger auf. Diese kann als Zeichen einer leichten Mitentzündung der Speicheldrüsen (Sialadenitis) gewertet werden.[8, 17, 29] M. Basedow-Patienten mit bereits bestehender endokriner Orbitopathie oder erhöhtem TSH-Wert nach der Therapie zeigen ein erhöhtes Risiko für eine Progredienz oder Erstmanifestation. Dieses Risiko steigt durch Nikotinabusus weiter an. Sind Risikofaktoren vorbekannt, wird Prednisolon zur Prophylaxe bereits während der Radiojodtherapie verabreicht.[8, 18, 29, 48]

Aufgrund der Zellzerstörung kommt es bis etwa zehn Tage nach der Therapie zu einer erhöhten Ausschüttung an fT3 und fT4, was als Freisetzungshyperthyreose bezeichnet wird. Selten sind infolge dessen ausgeprägte Symptome bis hin zu Herzrhythmusstörungen und in sehr seltenen Fällen auch ein Herzstillstand möglich.[8, 29] Die Frage nach Schilddrüsenkarzinomen, ausgelöst durch die radioaktive Strahlung im Langzeitverlauf nach Radiojodtherapie, erscheint nach aktuellem Forschungsstand nach Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen als nicht sehr wahrscheinlich.[8, 49, 50]

1.9 Kontraindikationen

Es wird zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen der Radiojodtherapie unterschieden. Die absoluten sind Schwangerschaft sowie Stillzeit und sind in der Leitlinie zur Radiojodtherapie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin festgehalten. Zwischen einer Radiojodtherapie und einer Schwangerschaft sollten mindestens vier Monate liegen, empfohlen sind sechs Monate. Die Stillzeit sollte vier bis sechs Wochen vor Therapiebeginn beendet sein.[8]

Relative Kontraindikationen sind solche, die eine Therapie oder die Einhaltung des Strahlenschutzes erschweren. Hierzu gehören eine hochgradige Pflegebedürftigkeit, unkontrollierbare Inkontinenz sowie Non-Compliance bei Patienten mit Demenz oder psychischen Erkrankungen. Ebenfalls eine relative Kontraindikation ist eine sehr geringe Jodspeicherung der Schilddrüse, beispielsweise nach Gabe jodhaltiger Kontrastmittel.[7, 8, 29, 40]

1.10 Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, die Wirksamkeit der Radiojodtherapie bei verschiedenen benignen Schilddrüsenerkrankungen im zeitlichen Verlauf in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der applizierten Aktivität zu evaluieren. Besonderes Augenmerk liegt auf folgenden Fragestellungen:

1. Zeigt sich in der untersuchten Kohorte ein Unterschied bei der Wirksamkeit zwischen Patienten mit einer applizierten Aktivität ≥ 400 MBq und einer applizierten Aktivität < 400 MBq? Gibt es hierbei krankheitsspezifische Unterschiede?
2. Gibt es eine Grenze der applizierten Aktivität in MBq, ab der das Erreichen des Therapieziels bei den unterschiedlichen Erkrankungen unwahrscheinlich wird?
3. Gibt es je nach Erkrankung eine Grenze bei der applizierten Aktivität in MBq, ab der eine substituionspflichtige Hypothyreose wahrscheinlich wird?

2 Material und Methodik

2.1 Geräte und Software

2.1.1 Geräte

Ultraschallgerät RTX-400 (BJ 1993)	GE Healthcare, Chalfont St Giles, GB
Ultraschallgerät HD 5 (BJ 2016)	Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, NL
Messsonde ISOMED 2160	MED Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH, Dresden, DE

2.1.2 Software

SAP Version 7400.1.3.1103	SAP SE, Walldorf, DE
GraphPad Prism Version 6	Graphpad Software Inc., La Jolla, USA
MS Office 2011	Microsoft Corporation, Redmond, USA
EndNote X8	Clarivate Analytics, Philadelphia, USA
Upt2000 Version 1.2.0.4	MED Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH, Dresden, DE
MedCalc Version 18	MedCalc Software, Ostend, BE

2.2 Studienaufbau

Die Daten für die Studie wurden zwischen Januar 2015 und Juli 2016 gesammelt, Wiedervorstellungen zu Kontrollterminen wurden in diesem Zeitraum berücksichtigt. Eingeschlossen wurden Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen, bei denen im Zeitraum von Januar 2011 bis Januar 2016 eine Radiojodtherapie in der Klinik für Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum durchgeführt wurde. Die Voruntersuchungen, Radiojodtests und -therapien sowie Follow-Up-Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von Dezember 2010 bis Juli 2016 statt.

Es durften keine malignen Schilddrüsenerkrankungen vorliegen. Der posttherapeutische Verlauf musste anhand der Patientenakte ersichtlich sein. Alle von uns benötigten Parameter mussten vorliegen (siehe 2.3). Ebenso musste ein dokumentierter Kontrolltermin mit Labordiagnostik nach mindestens 24 Wochen vorliegen.

Hatte im Vorfeld bereits eine Radiojodtherapie oder eine Operation an der Schilddrüse stattgefunden, wurden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten, deren Follow-Up kürzer als 24 Wochen war.

Das daraufhin entstandene Patienten-Kollektiv bestand aus insgesamt 233 Personen im Alter von 13 bis 92 Jahren. Diese wurden anhand der ihnen applizierten Aktivität in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit applizierten Aktivitäten ≥ 400 MBq und < 400 MBq. Die zwei Hauptgruppen wurden anschließend nach der zugrunde liegenden Erkrankung in fünf Subgruppen untergliedert.

Die Daten wurden mittels des Stationslogbuchs und mittels elektronischer Krankenakten erhoben. In den Patientenakten konnten alle notwendigen Daten, besonders die Ergebnisse der Folgeuntersuchungen eingesehen werden.

2.3 Erhobene Parameter

Zur Überprüfung der Wirksamkeit der Therapie sowie potenzieller Einflussfaktoren wurden standardisierte Parameter aus den Patientenakten erhoben und zur statistischen Auswertung herangezogen. Besonders wichtig waren hierbei die Stoffwechsellage vor und nach der Therapie, die errechnete Aktivität in MBq aus dem Radiojodtest sowie die tatsächlich verabreichte Aktivität, die aus den Leitlinien vorgegebene Zieldosis in Gy und die tatsächlich erreichte Zieldosis, die ^{131}I Halbwertszeit sowie der maximale Uptake in der Schilddrüse im Radiojodtest und während der Therapie und natürlich das Zielvolumen für die Therapie in ml. Weitere von uns als wichtig erachtete Parameter waren die Medikamentengabe vor und mindestens sechs Monate nach der Therapie sowie die Nachsorge beziehungsweise weiterführende Therapiemaßnahmen.

2.4 Sonographie

Das zu therapierende Volumen wurde durch erfahrene Fachärzte oder Assistenzärzte unter fachärztlicher Anleitung mittels Ultraschall bestimmt. Hierfür wurde bis zum 26.05.2016 das Gerät RTX-400 von GE (BJ 1993), nachfolgend das Gerät HD 5 der Firma Philips (BJ 2016) benutzt. Beide Geräte entsprechen dem jeweiligen durch die Ärztliche Stelle Berlin vorgegebenen und überprüften Standard und werden weltweit in vielen Kliniken und Praxen eingesetzt. Bei der planaren Sonographie darf bei der wiederholten Bestimmung des Gesamtvolumens ein Messfehler von bis zu 25 % im Sinne einer Abweichung im Rahmen der intra- beziehungsweise interindividuellen Varianz auftreten.[30]

2.5 Messplätze

Um die Aufnahme des Nuklids in der Schilddrüse sowohl während des Radiojodtests als auch während der Therapie zu kontrollieren, wurden die Kombimesstische ISOMED 2160 und ISOMED 2101 der Firma MED Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH benutzt.

Die Sonden arbeiten mit einem Natrium-Jodid-Kristall von ungefähr 5 cm Durchmesser, welcher an einen Vielkanalanalysator angeschlossen ist, sowie mit einem Kollimator, welcher die gesamte Halsfläche der Schilddrüse abdeckt.[8, 29] Der Hals des Patienten muss sich gemäß Herstellerangaben in einem Abstand von ungefähr 25 cm vom Gerät befinden, was durch einen Abstandshalter garantiert wird.[40, 51]



Abbildung 2.1: Messplatz/-sonde

Die Abbildung zeigt Beispiele für Sondenmessplätze, wie sie für den Radiojodtest und bei der -therapie verwendet werden (Bilder zur Verfügung gestellt durch MED Medizinische Technik Dresden GmbH [51]).

Während des stationären Aufenthalts werden mehrere, jedoch mindestens drei Messungen durchgeführt. Je nach Erkrankung wird nach 4-6, 24 und 120 Std. oder nach 2-4, 24, 48, 72 und

gegebenenfalls 96 Stunden gemessen. Aus diesen Messdaten lässt sich eine Zeit-Aktivitäts-Kurve erstellen (Abb. 2.2):

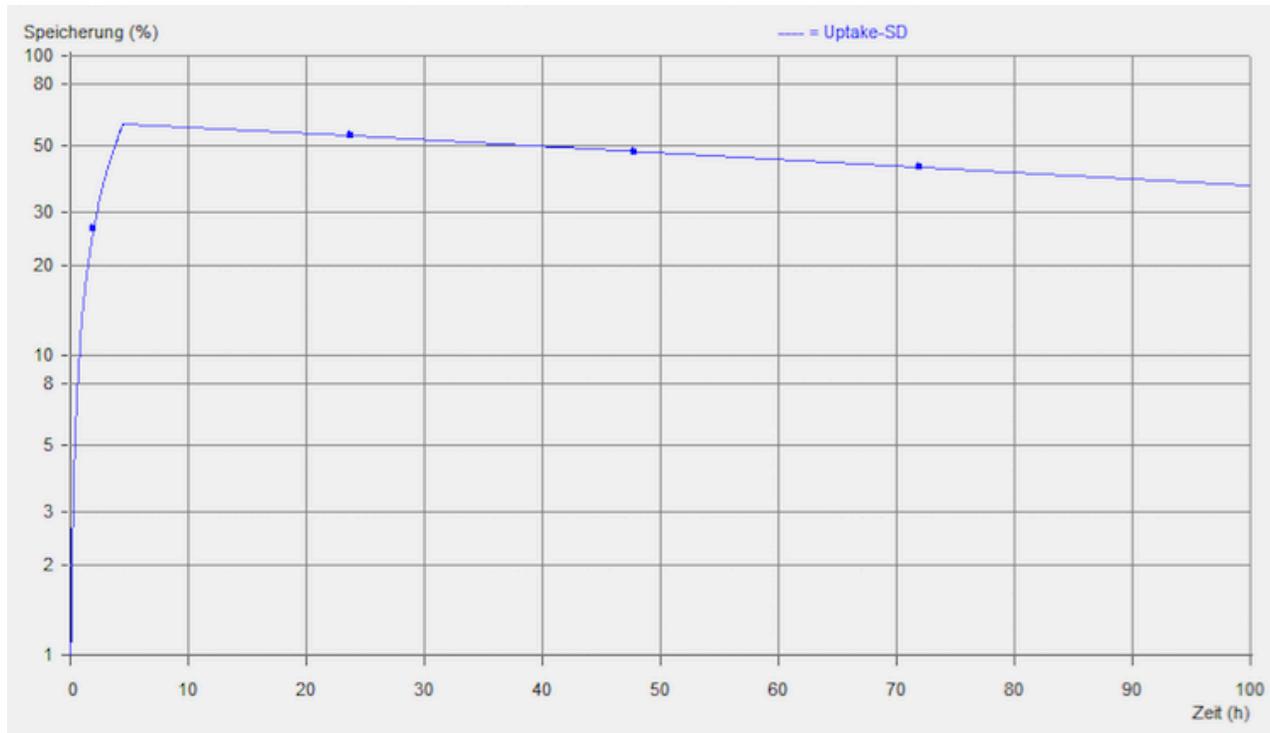


Abbildung 2.2: Screenshot Beispiel Zeit-Aktivitäts-Kurve

Die Abbildung zeigt einen Screenshot der Uptake-Kurve einer 34-jährigen Patientin mit M. Basedow des Schilddrüsen-Messplatzes (ISOMED 2160). Die Messpunkte waren nach 2 h (26,6 %), nach 23,8 h (54 %), nach 47,8 h (47,9 %) und nach 72 h (42,4 %). Erstellt wurde die Kurve vom Schilddrüsenprogramm Upt2000 (siehe unten). Es errechnete aus den Messdaten die maximale Speicherung (59,5 %) und den Zeitpunkt der maximalen Speicherung (4,5 h) sowie die effektive Halbwertszeit.

2.6 Datenanalyse

Zur Analyse der an den Sondenplätzen gemessenen Daten wurde das Computerprogramm Upt2000 Version 1.2.0.4 von MED Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH verwendet.

In Deutschland wird das Programm von vielen Universitätskliniken verwendet[52]. Das Programm ist direkt mit den Messplätzen verbunden und übernimmt die gemessenen Daten automatisch. Beim Test errechnet es auf Grundlage der Marinelli-Formel die für die Therapie benötigte Aktivität auf mehrere Nachkommastellen genau (siehe Abb. 2.3). Während der Therapie erstellt es aus den Messdaten sowie der applizierten Aktivität ein Profil der durchschnittlichen Halbwertszeit und des maximalen Jod-Uptakes und berechnet so die erreichte Herd- beziehungsweise Organdosis.[51]

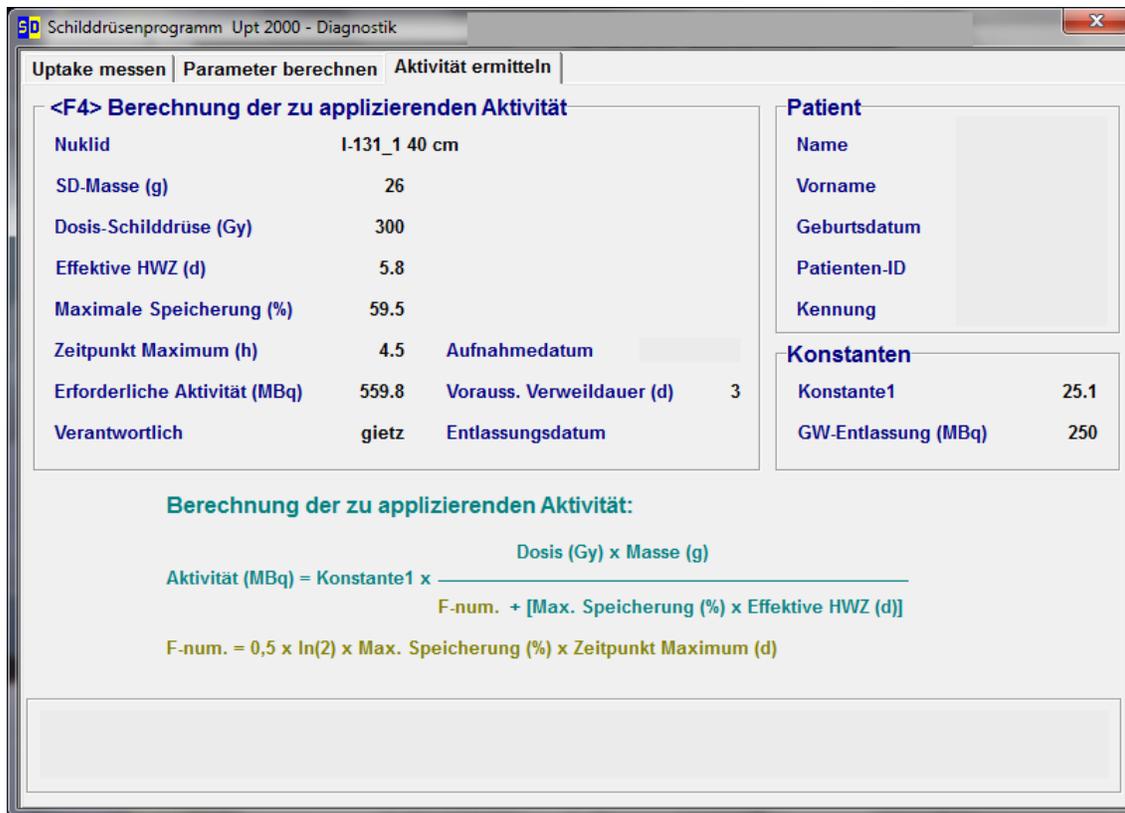


Abbildung 2.3: Screenshot Messdaten-Maske des Schilddrüsenprogramms

Die Abbildung zeigt einen Screenshot der gemessenen und berechneten Daten einer Patientin mit M. Basedow sowie die Formel, welche zur Berechnung verwendet wurde.

2.7 Radiopharmakon

Die in der Klinik für Nuklearmedizin genutzte radioaktive Substanz wird in speziell hierfür angefertigten Kapseln (Abb. 2.4) von der Firma GE Healthcare geliefert.

Die Kapseln zur Therapie werden für den Tag bestellt, an dem sie verwendet werden sollen, in den Dosierungen, die vorher individuell für die einzelnen Patienten errechnet wurden. Vor Verabreichung wird eine Messung der Kapsel durchgeführt, um den genauen Wert der gegebenen Aktivität zu überprüfen und zu dokumentieren, um Fehlapplikationen zu vermeiden.

Für den Radiojodtest werden Kapseln mit einer Aktivität bis sechs MBq bestellt. Auch hier findet vor Verabreichung eine genaue Messung der Aktivität der Kapsel statt, welche dann dokumentiert werden kann.



Abbildung 2.4: Radiojod-Kapseln

Dargestellt ist ein Behälter mit einer ^{131}I -Kapsel, welche nur zu medizinischen Zwecken eingesetzt werden darf. Sie stellt eine orale Form der Verabreichung der Aktivität da.

2.8 Strahlenschutz

Aus Gründen des Strahlenschutzes, welcher durch die Strahlenschutzverordnung und die „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ geregelt wird, muss die Radiojodtherapie im stationären Umfeld stattfinden. Die Patienten müssen mit einem Aufenthalt von etwa drei bis fünf Tagen rechnen, je nachdem wie hoch die initial gegebene Aktivität war und wie schnell der Körper diese wieder ausscheidet. Die Hauptkontaminationsquellen sind Urin und Exkremente des Patienten, daneben die Atemluft. In nuklearmedizinischen Kliniken gibt es eine Abklinganlage für Abwasser sowie Abluft. Während des stationären Aufenthalts werden regelmäßige, meist tägliche, Messungen zur Erfassung des Uptakes und der effektiven Halbwertszeit unter Therapie durchgeführt, sowie zur Messung der Ortsdosisleistung zur Bestimmung des Entlass-Zeitpunktes gemäß der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin.

2.9 Statistikmethoden

In dieser Studie wurden unterschiedliche statistische Tests zur Datenaufbereitung und -analyse angewendet. Die Wahl des Verfahrens hing von unterschiedlichen Voraussetzungen ab, unter anderem, ob die ausgewerteten Parameter einer Normalverteilung folgten, wie viele Gruppen gegen-

oder untereinander verglichen wurden, ob es sich um verbundene beziehungsweise unverbundene Stichproben handelte und inwieweit Kovariaten mit einbezogen wurden.

Da nicht für alle Gruppen und Untergruppen eine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurden generell als Streu- und Lagemaße der Median sowie das obere und untere Quartil und zusätzlich die Minimal- und Maximalwerte bestimmt. Hierfür konnte beispielsweise der Boxplot als Darstellungsmethode gewählt werden.[53, 54]

Nullhypothese:

Die Nullhypothese (H_0) beschreibt eine statistische Annahme über die Wahrscheinlichkeitsverteilung von Zufallsvariablen. Sie beinhaltet das Gegenteil der Zielhypothese. Wenn eine Untersuchung also beweisen soll, dass es einen bestimmten Unterschied oder Zusammenhang zwischen zwei Parametern gibt, geht die Nullhypothese von der Gleichheit der Sachverhalte beziehungsweise einer Zusammenhangslosigkeit aus. Das Ziel ist, die Frage zu beantworten, ob sich die Parameter statistisch signifikant voneinander unterscheiden sowie gegebenenfalls die Nullhypothese zu widerlegen.[55]

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

Formel 2.1: Beispiel-Formel für die Nullhypothese

In dieser Nullhypothese (H_0) gilt die Annahme, dass es keinen Unterschied zwischen Parameter eins (μ_1) und zwei (μ_2) gibt.

Boxplot:

Der Boxplot wird zur grafischen Darstellung eines Parameters genutzt, welcher keine Normalverteilung aufweist. Es ist ein Diagramm und wird im Deutschen auch Kastengrafik genannt. Der dargestellte Parameter muss mindestens eine Ordinalskalierung aufweisen. Die Grafik dient als schnelle Übersicht über das Verteilungsmuster des Parameters, da sie die Streu- und Lagemaße zusammenfasst und anzeigt, in welchem Bereich die Daten liegen. Dies passiert durch die sogenannte Fünf-Punkte-Zusammenfassung, welche den Median, die beiden 25 % und 75 % Quartile sowie die zwei Extremwerte - Minimum und Maximum - enthält. Dargestellt werden diese Werte von einem Rechteck (Box) mit einem horizontalen Strich in der Mitte (Median) sowie zwei vertikalen Linien welche die Box nach oben und unten verlängern und mit einem kleinen Strich abgeschlossen werden (größter beziehungsweise kleinster Wert). Die mittleren 50 % der Messdaten

liegen im Bereich der Box, welche dementsprechend durch das jeweilige Quartil begrenzt wird. Ihre Länge spiegelt das Maß der Streuung wieder und entspricht dem IQR (*interquartile range*), also dem Abstand zwischen den beiden Quartilen. Der Median, dargestellt durch einen horizontalen Strich in der Box, teilt die gesamte Grafik in zwei Bereiche, in denen jeweils 50 % der Daten liegen. Die Verlängerungslinien, die von der Box ausgehen, werden auch als Antennen oder *Whisker* bezeichnet und umfassen die außerhalb der Box liegenden Daten. In dieser Arbeit enden sie bei den minimalen beziehungsweise maximalen Werten des Datensatzes.[56, 57]

Boxplots wurden in dieser Arbeit zur übersichtlicheren Darstellung der Zeiträume für die Folgeuntersuchungen verwendet.

Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test wird auch Wilcoxon-Mann-Whitney-Test genannt und dient dazu, zwei Gruppen mit nicht-normalverteilten Parametern miteinander zu vergleichen und zu überprüfen, ob ein Unterschied in der zentralen Tendenz statistisch signifikant ist oder nicht. Hierfür müssen die zu untersuchenden Parameter lediglich ordinalskaliert sein. Dieser Test liefert auch bei kleinen Stichproben sowie Stichproben mit Ausreißern gute Ergebnisse.

Bei der Berechnung werden die einzelnen Werte zunächst, von ihrer Gruppenzuordnung unabhängig, der Größe nach geordnet. Anschließend erhalten sie einen Rang, mit 1 beginnend und dann fortlaufend. Als nächstes werden die Ränge wieder nach Gruppen geteilt und es wird die Rangsumme für jede Gruppe berechnet. Die größere Rangsumme wird zusammen mit den Umfängen beider Stichproben zur Berechnung der Teststatistik U verwendet. Diese Testgröße wird standardisiert zu einem sogenannten z-Wert. Das Signifikanzniveau wird nun aus dem Vergleich mit den kritischen z-Werten der Standardnormalverteilung berechnet. Wenn $p = <0,05$ ist, kann davon ausgegangen werden, dass sich die zentralen Tendenzen der Stichproben statistisch signifikant voneinander unterscheiden.[55, 58]

Dieser Test wurde zum Vergleich des Therapieerfolgs zwischen den beiden Gruppen mit applizierter Aktivität ≥ 400 MBq und < 400 MBq bei den einzelnen Erkrankungen angewendet.

Fisher's Test:

Der Fisher's Test ist ein Signifikanztest und kann als erweiterter Chi-Quadrat-Test (χ^2) angesehen werden. Er arbeitet wie der χ^2 -Test ebenfalls mit Kontingenztafeln und überprüft Parameter auf

Unabhängigkeit, allerdings stellt er keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang. Somit kann er auch bei geringer Probenanzahl zuverlässige Resultate liefern. Eine wichtige Voraussetzung ist allerdings die Nominalskala der Parameter in einer unabhängigen Stichprobe. Obwohl der Test ursprünglich für 2x2-Kontingenztafeln entwickelt wurde, kann er problemlos erweitert werden. Beim Fisher's-Test enthält die linke obere Kontingenztafel die Häufigkeiten der Merkmals-/Parameterkombinationen, welche unter der Gültigkeit der Nullhypothese zu erwarten sind, während die rechte obere Kontingenztafel die Häufigkeiten enthält, welche in der Studie tatsächlich beobachtet wurden. Hieraus lässt sich dann mit Hilfe der Randhäufigkeiten und des Signifikanzniveaus α errechnen, ob die Nullhypothese bestehen bleibt oder widerlegt werden kann.[55, 59]

Dieser Test wurde ebenfalls zum Vergleich des Therapieerfolgs zwischen den Gruppen mit applizierter Aktivität ≥ 400 MBq und < 400 MBq bei den einzelnen Erkrankungen angewendet. Zudem wurde er herangezogen, um zu überprüfen, ob Unterschiede beim Rezidiv-Risiko bestehen.

ROC-Kurve & Youden-Index:

Die ROC-Kurve ist ein statistisches Verfahren zur Überprüfung und Optimierung der Aussagekraft von Parametern. Ebenfalls können Parameter miteinander verglichen werden. Hierfür wird ein quadratisches Diagramm erstellt, in dem die y-Achse die Sensitivität anzeigt und von 0 bis 1 (0 % bis 100 %) aufgetragen wird. Die Spezifität wird entgegengesetzt auf der x-Achse von 1 bis 0 (100 % bis 0 %) aufgetragen. Die linke obere Ecke hat somit eine Sensitivität und Spezifität von 100 %.

Für jeden Parameter gibt es einen Grenzwert, der aufgrund der Messdaten über einen bestimmten Bereich variiert, da dieser davon abhängt, bei welchen Werten das Ergebnis als positiv betrachtet werden kann. Somit ergibt sich für jede gemessene Zahl eine andere Kombination aus Spezifität und Sensitivität. Diese Wertepaare werden in das Diagramm eingetragen und durch eine Linie miteinander verbunden. Diese Linie ist die ROC-Kurve. Der Grenzwert, welcher nun den geringsten Abstand zur linken oberen Ecke hat, zeigt die beste Kombination aus Spezifität und Sensitivität. Zur Bewertung der Qualität des Testes kann zudem die Fläche unter der Kurve, auch *area under the curve* (AUC) genannt, berechnet werden. Das Ergebnis kann maximal 1 sein und je höher der Wert ist, desto besser ist die Unterscheidungsfähigkeit des Parameters.[60, 61]

Youden-Index:

Der Youden-Index dient bei einer ROC-Analyse zur Ermittlung des Cutpoints. Er ist ebenfalls ein Maß zur Güteprüfung eines diagnostischen Tests. Er berechnet sich aus der Spezifität und Sensitivität und kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Eine Aussagekraft hat ein Test allerdings nur, wenn der Youden-Index zwischen 0 und +1 liegt. Auch hierbei gilt, je dichter der Wert bei +1 liegt, desto besser ist die Diskriminierungsfähigkeit des Tests.[60, 61]

Konfidenzintervall & p-Wert:

Viele statistische Tests arbeiten mit Konfidenzintervall und p-Wert (siehe oben). Hierbei umfasst das Konfidenzintervall den Bereich, in dem der Parameter mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit liegt. Es wird auch als Erwartungsbereich oder Vertrauensintervall bezeichnet. Fällt der Parameter nicht in diesen Bereich, entspricht die Wahrscheinlichkeit, dass er nicht im Intervall liegt, der sogenannten Irrtumswahrscheinlichkeit α . Diese wird häufig bei 5 % gewählt, was somit einer Konfidenzwahrscheinlichkeit von 95 % entspricht, da diese sich aus $1-\alpha$ ergibt. Der p-Wert entspricht der Irrtumswahrscheinlichkeit; er bezeichnet den Wert, bei dem die Nullhypothese noch belegt werden kann.

Liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 5 %, ist der p-Wert 0,05 und die Konfidenzwahrscheinlichkeit beträgt somit 95 %. Das Intervall enthält also mit 95 % Wahrscheinlichkeit den gewählten Parameter.[59, 62]

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die in dieser retrospektiven Arbeit eingeschlossene Studienpopulation bestand aus 233 Patienten, davon waren 178 Personen weiblich (76 %). Das Durchschnittsalter lag bei 60 (71,5 - 49) Jahren (Median, Quartile). Die bei den Patienten applizierte Aktivität für die Radiojodtherapie umfasste ein Spektrum von 149 MBq - 2010 MBq.

Es wurden zwei Gruppen mit jeweils fünf Untergruppen gebildet. In der Gruppe A, welche aus 128 Patienten bestand, lag die errechnete und verabreichte Aktivität jeweils bei oder über 400 MBq; sie dient als Kontrollgruppe. Die Gruppe B, mit 105 Patienten, erhielt Aktivitätsdosierungen unter 400 MBq und somit im Bereich niedriger Aktivitätsdosierung. Die fünf Untergruppen wurden von den benignen Schilddrüsen-Erkrankungen Struma (mit dem Ziel einer Strumaverkleinerung), disseminierte Autonomie, unifokale Autonomie, multifokale Autonomie sowie Morbus Basedow gebildet (Anteil der Erkrankungen an der Gesamtpopulation siehe Abb. 3.1). Patienten mit Marine-Lenhart-Syndrom machten mit 13 Patienten circa 14 % der M. Basedow-Untergruppe aus. Sie wurden in den für diese Sonderform relevanten Auswertungen, zum Beispiel bei der Bewertung des Therapieziels und der Rezidivrate, aus der Gruppe M. Basedow herausgenommen und gesondert betrachtet.

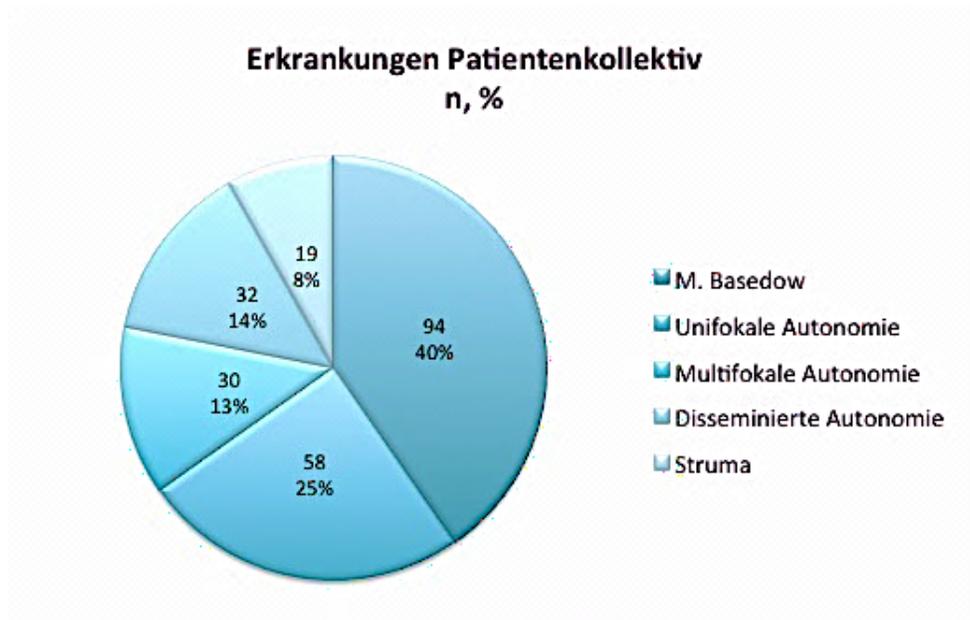


Abbildung 3.1: Erkrankungsverteilung

Die Abbildung zeigt die Verteilung der einzelnen Erkrankungen im Patientenkollektiv in Zahlen und Prozent.

Tabelle 3.1: Basisdaten

	Gesamt	M. Basedow	Unifokale Auton.	Multif. Auton.	Dissem. Auton.	Struma
Alter	60 (71,5-49)	54 (66-43)	61 (72,8-53)	64,5 (71-53,3)	69 (76-54,8)	74 (80-63,5)
Weiblich (%)	178 (76)	79 (84)	41 (71)	22 (73)	23 (72)	13 (68)
Männlich (%)	55 (24)	15 (16)	17 (29)	8 (27)	9 (28)	6 (32)
Schilddrüsen-Volumen (ml)	*	20,5 (31,8-12,9)	7,8 (12,6-4)	28,8 (41,3-19,3)	29,7 (43,5-19,5)	61 (88,5-42)

Zusammenfassung der Basisdaten des Patientenkollektivs.

Auton.: Autonomie; Multif.: Multifokale; Dissem.: Disseminierte

* Eine Berechnung des durchschnittlichen Volumens der Schilddrüse für die Gesamtgruppe ist nicht sinnvoll, da je nach Erkrankung das Gesamtvolumen oder das Knotenvolumen berücksichtigt wurde.

3.1.1 Stoffwechsellage

Die Stoffwechsellage ist bei fast allen Erkrankungen der wichtigste Parameter zur Bestimmung des Therapieerfolges. Eine hyperthyreote Stoffwechsellage unmittelbar vor Therapie lag nicht bei allen Patienten vor, da der Nachweis einer Hyperthyreose zwar für die Indikationsstellung einer Therapie wichtig ist, jedoch nicht unbedingt erwünscht bei Radiojodtherapie. Daher sind Patienten vor der

Radiojodtherapie oft medikamentös euthyreot oder latent hyperthyreot eingestellt, selten manifestiert hyperthyreot. Gerade im Bereich der Strumen mit dem primären Ziel einer Verkleinerung kamen Euthyrosen vor. Die folgenden Tabellen zeigen die prozentuale Verteilung bei den einzelnen Erkrankungen prätherapeutisch (Tab. 3.2) sowie die Stoffwechsellage nach der (ersten) Radiojodtherapie (Tab. 3.3). Hierbei wurde eine hyperthyreote Stoffwechsellage als Therapieversagen gewertet. Bei den Patienten mit M. Basedow war aufgrund des ablativen Therapieverfahrens eine Hypothyreose zu erwarten, während alle anderen Erkrankungs-Untergruppen eine euthyreote Funktionslage als Therapieziel haben.

Tabelle 3.2. Stoffwechsellage vor der Therapie

	M. Basedow	Unifokale Autonomie *	Multifokale Autonomie	Disseminierte Autonomie	Struma *
Hypothyreose	-	-	-	-	5 %
Euthyreose	1 %	31 %	7 %	9 %	26 %
Hyperthyreose	99 %	66 %	93 %	91 %	68 %

Prozentuale Verteilung der Stoffwechsellage bei den einzelnen Erkrankungen vor der Therapie (- steht für 0 %).

* Bei den fehlenden Prozent handelt es sich um Patienten, bei denen keine Angaben zur prätherapeutischen Stoffwechsellage vorlagen.

Tabelle 3.3. Stoffwechsellage nach der Therapie

	M. Basedow		Unifokale Autonomie		Multifokale Autonomie *		Disseminierte Autonomie		Struma	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
> 400 / < 400										
Hypothyreose	64 %	58 %	52 %	16 %	14 %	19 %	11 %	29 %	23 %	0 %
Euthyreose	13 %	5 %	44 %	84 %	71 %	56 %	78 %	64 %	77 %	83 %
Hyperthyreose	23 %	37 %	4 %	0 %	14 %	25 %	11 %	7 %	0 %	17 %

Prozentuale Verteilung der Stoffwechsellage bei den einzelnen Erkrankungen, untergliedert nach Gruppe A & B, 24 Wochen nach der Therapie (bei M. Basedow ist die Hypothyreose das zu erwartende Therapie-Ergebnis). * Fehlende Prozent sind durch Rundung entstanden.

3.1.2 Medikation

Die Medikamenten-Einnahme vor und nach der Therapie erfolgt entsprechend der Stoffwechsellage. Also bei Hyperthyreose werden Thyreostatika und bei Hypothyreose L-Thyroxin eingesetzt. Doch gerade im Bereich der Autonomien wurde häufig, wenn klinisch vertretbar, auf eine passagere medikamentöse Therapie verzichtet oder L-Thyroxin zur Suppression verabreicht, da zur Schonung

des gesunden Gewebes eine TSH-Suppression bei normalen fT_3 - und fT_4 -Werten (latente Hyperthyreose) empfohlen ist. Beim Morbus Basedow hingegen fällt der Anteil an prätherapeutischen Medikamenten deutlich höher aus (siehe Tab. 3.4), da bei dieser Erkrankung sowohl in latenter Hyperthyreose als auch in Euthyreose behandelt werden kann. Ebenso ist der Anteil der posttherapeutisch eingenommenen Medikamente höher, da eine Hypothyreose beim ablativen Verfahren zu erwarten ist und die Patienten dann auf eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin angewiesen sind (siehe Tab. 3.5).

Bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage wurden in 111 von 122 Fällen Thiamazol (100; 82 %) oder Carbimazol (11; 9 %) eingenommen, selten kam Propylthiouracil (7; 6 %) oder Natriumperchlorat (1; 1 %) zum Einsatz. In 3 Fällen (2 %) wurden keine Angaben zum Präparat gemacht. In wenigen Fällen wurden mindestens 6 Monate nach Therapie längerfristig Medikamente eingenommen, welche nicht der Stoffwechsellaage entsprachen, zum Beispiel L-Thyroxin oder Thiamazol bei Euthyreose. Ursache hierfür waren entweder nicht erfolgte empfohlene Laborkontrollen mit Anpassung der Medikation oder eine Nichtbeachtung der ärztlichen Therapieempfehlung.

Tabelle 3.4. Medikamenteneinnahme vor der Therapie

	M. Basedow *	Unifokale Autonomie	Multifokale Autonomie	Disseminierte Autonomie	Struma
L-Thyroxin	1 %	2 %	-	3 %	5 %
Ø Medikamente	14 %	81 %	73 %	56 %	58 %
Thyreostatika	86 %	17 %	27 %	41 %	37 %

Prozentuale Verteilung der Medikamenteneinnahme bei den einzelnen Erkrankungen vor der Therapie (- steht für 0 %).
* Die prozentuale Abweichung kommt durch die gleichzeitige Einnahme von Thyreostatika und L-Thyroxin zustande.

Tabelle 3.5. Medikamenteneinnahme nach der Therapie

	M. Basedow	Unifokale Autonomie	Multifokale Autonomie	Disseminierte Autonomie	Struma
L-Thyroxin	64 %	35 %	20 %	22 %	16 %
Ø Medikamente	14 %	62 %	63 %	75 %	79 %
Thyreostatika	22 %	3 %	17 %	3 %	5 %

Prozentuale Verteilung der langfristigen Medikamenteneinnahme bei den einzelnen Erkrankungen mindestens 6 Monate nach Therapie.

3.2 Test und Therapie

Schilddrüsenvolumen:

Da je nach Erkrankung die autonomen Knoten beziehungsweise die gesamte Schilddrüse das Zielvolumen darstellen, zeigt sich eine breite Verteilung der Volumina zwischen den einzelnen Erkrankungen, von den fokalen Autonomien mit durchschnittlich 7,8 ml (12,6 - 4,0) bis zu den Strumen mit 61 ml (88,5 - 42,0). Die multifokalen und disseminierten Autonomien liegen im Schnitt nahe beieinander; für die multifokale Autonomie ergab sich ein Wert von 28,8 ml (41,3 - 19,3), für die disseminierte Autonomie 29,7 ml (43,5 - 19,5). Bei den Patienten mit M. Basedow lag das Volumen bei 20,5 ml (31,8 - 12,9) (siehe Tab. 3.1).

Schilddrüsen-Uptake:

Die folgende Graphik zeigt den ^{131}I -Uptake der Schilddrüse vor und während der Therapie im Vergleich. Die Abweichungen zwischen Test und Therapie waren minimal und in allen Subgruppen statistisch nicht signifikant.

Die höchste Aufnahme zeigten im Schnitt Basedow-Patienten mit 58,2 % im Test und 59,8 % unter Therapie. Der geringste Durchschnittswert fand sich bei den unifokalen Autonomien mit 32,9 % im Test und 31,5 % während der Therapie, was auf das meist kleine singuläre Knotenvolumen zurückzuführen ist. Die Untergruppen der multifokalen und disseminierten Autonomie zeigten ähnliche Ergebnisse mit nur einem geringen Unterschied zwischen prä- und intratherapeutisch gemessenen Werten. Die größte Diskrepanz zeigte sich bei den Strumen (Abb. 3.2).

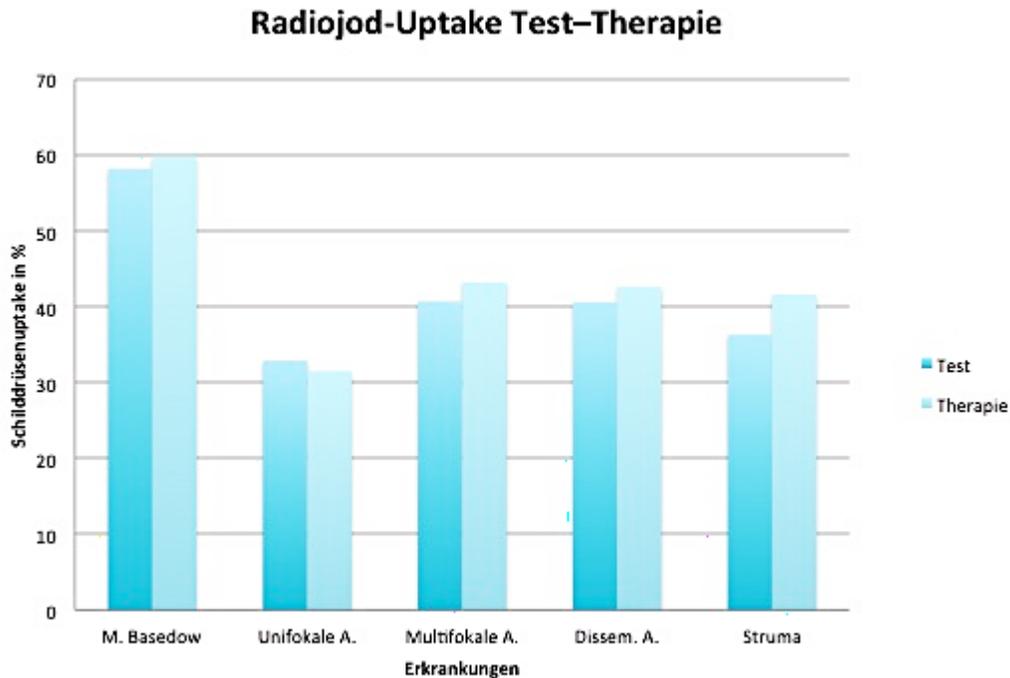


Abbildung 3.2: Schilddrüsenuptake

Die Abbildung zeigt den ^{131}I -Uptake in der Schilddrüse beim Radiojodtest und unter der -therapie als Gegenüberstellung. *A.*: *Autonomie*

Halbwertszeit:

Ebenso wie beim Radiojoduptake wird auch die Halbwertszeit vor und während der Therapie gemessen. Der höchste Wert im Test zeigte sich diesmal mit acht Tagen (8 d) bei der multifokalen Autonomie 8 d (8,0 - 6,3), der disseminierten Autonomie 8 d (8,0 - 6,5) und der Struma 8 d (8,0 - 7,5). Intratherapeutisch lag der höchste Wert bei 7,2 (8,0 - 6,3) Tagen in der Untergruppe der disseminierten Autonomie (siehe Anhang 3). Patienten mit M. Basedow zeigten eine eher geringere Halbwertszeit entsprechend dem höheren Hormonumsatz und als einzige Gruppe intratherapeutisch im Durchschnitt leicht höhere Werte als prätherapeutisch, ohne statistische Signifikanz. Der geringste Unterschied war in der Gruppe der unifokalen Autonomie zu finden (Abb. 3.3).

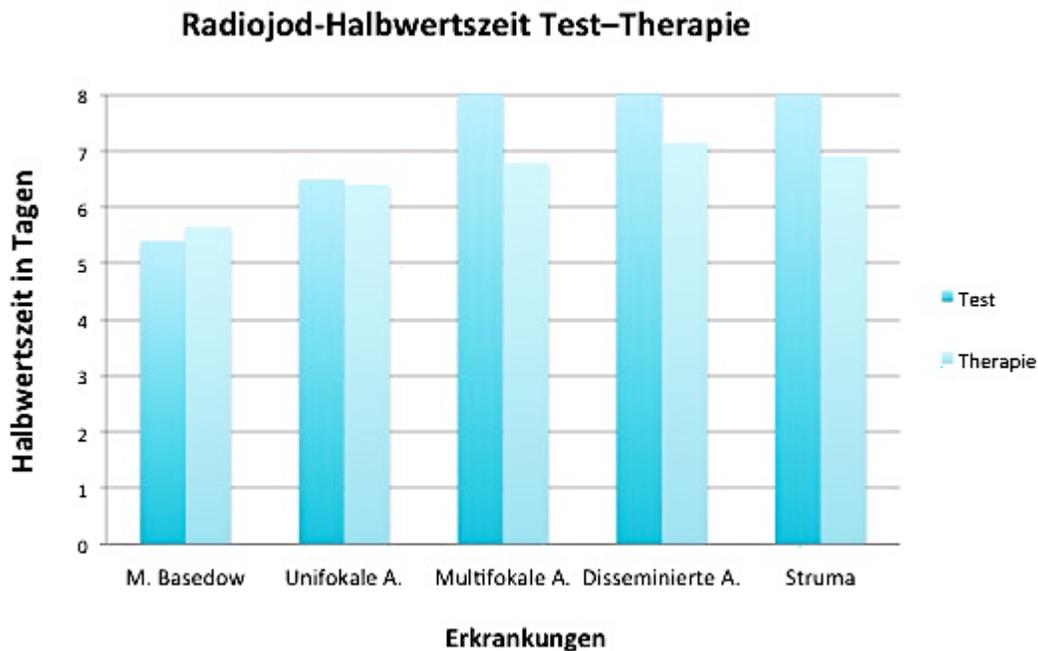


Abbildung 3.3: ^{131}I -Halbwertszeit in der Schilddrüse

Die Abbildung zeigt die durchschnittliche Halbwertszeit des gespeicherten Radiojods in der Schilddrüse im Test und intratherapeutisch. *A.: Autonomie*

Radiojodtest:

Da der Radiojodtest die Therapieaktivität bestimmt, ist die Frage der Standardisierung besonders relevant. In den meisten Fällen wurden die Messungen für den Test bei den Patienten direkt in der Klinik für Nuklearmedizin am Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Lediglich 3 Patienten brachten externe Test-Ergebnisse mit.

Therapiedosis:

Die verabreichte Aktivität entspricht meistens nicht exakt der vorher errechneten Therapie-Dosis. Dies liegt am radioaktiven Zerfall, welcher nicht exakt geplant werden kann. Auch das Angebot der Kapseln spielt bei der Abweichung eine Rolle, da der Hersteller nur innerhalb einer Toleranz von $\pm 10\%$ der Bestellaktivität liefert und eine Ausgangsaktivität unter 185 MBq nicht geliefert wird. Somit kann es besonders bei Aktivitäts-Dosierungen im unteren Bereich, also unterhalb von 185 MBq, zu größeren Abweichungen kommen. Grundsätzlich wird leitliniengerecht eine Abweichung bis 10 % als tolerabel erachtet und führt nicht zur Verwerfung der Therapiekapsel.

Meistens lag die verabreichte Aktivität über der errechneten Aktivität. Für die einzelnen Untergruppen des Patientenkollektivs stellen sich die prozentual erzielten Aktivitäten in dieser Studie wie folgt dar (Tab. 3.6; Anhang 1):

Der höchste Maximal-Wert mit 417,4 % fand sich in der Gruppe B der unifokalen Autonomie und lag an der sehr niedrigen Ausgangsdosis. Als gewünschte Aktivität wurde beim Radiojodtest 48,4 MBq errechnet. Das ist eine Dosierung, die nicht der klinischen Praxis entspricht. Gegeben wurden 202,0 MBq, also mehr als das Vierfache. Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach zwölf Wochen war die prätherapeutische Hyperthyreose bereits in eine Euthyreose übergegangen. Ebenso sechs Monate nach Therapie zeigte sich bei der laborchemischen Kontrolle eine Euthyreose.

Tabelle 3.6. Prozentualer Anteil der Aktivität (MBq) im Vergleich zum Test

	M. Basedow	Unifokale Autonomie	Multifokale Autonomie	Disseminierte Autonomie	Struma
> 400 MBq (%)	105,8 (108,6-103,3)	108,5 (110,4-104,4)	107,1 (109,4-104,3)	106,2 (111,1-104,1)	103,8 (107,9-87,1)
Min./Max. (%)	93,2 / 114,3	96,6 / 152,6	101,4 / 110,3	96,4 / 184,7	65 / 110,8
< 400 MBq (%)	104,1 (109,2-101,1)	108,1 (117,3-103,3)	108 (115,6-105,7)	107,7 (111,9-102,6)	106,2 (111,8-101,6)
Min./Max. (%)	93,6 / 128,9	97,3 / 417,4	83,9 / 177,2	98,1 / 130,5	101,4 / 112,5

Die Tabelle zeigt die durchschnittlich applizierte Aktivität (MBq) in Prozent der berechneten Aktivität für die einzelnen Gruppen und Untergruppen dieser Studie sowie die zugehörigen minimalen und maximalen Prozentwerte.

Herd-/ Organdosis:

Um festzustellen, wie viel der angestrebten Dosis intratherapeutisch tatsächlich erreicht wurde, wurden die angestrebten Zielwerte den während der Therapie gemessenen Werten gegenübergestellt. Die Werte wurden für die einzelnen Gruppen und Untergruppen separat berechnet (siehe Anhang 2). Größtenteils lag die erreichte Dosis über der gewünschten Zieldosis. Eine Ausnahme ist die Untergruppe der unifokalen Autonomie in der Gruppe A, da hier der Median bei nur 93 % (130,3 - 78,3) der angestrebten Herddosis lag. Eine Zusammenfassung der Werte findet sich in den Abbildungen 3.4 und 3.5:

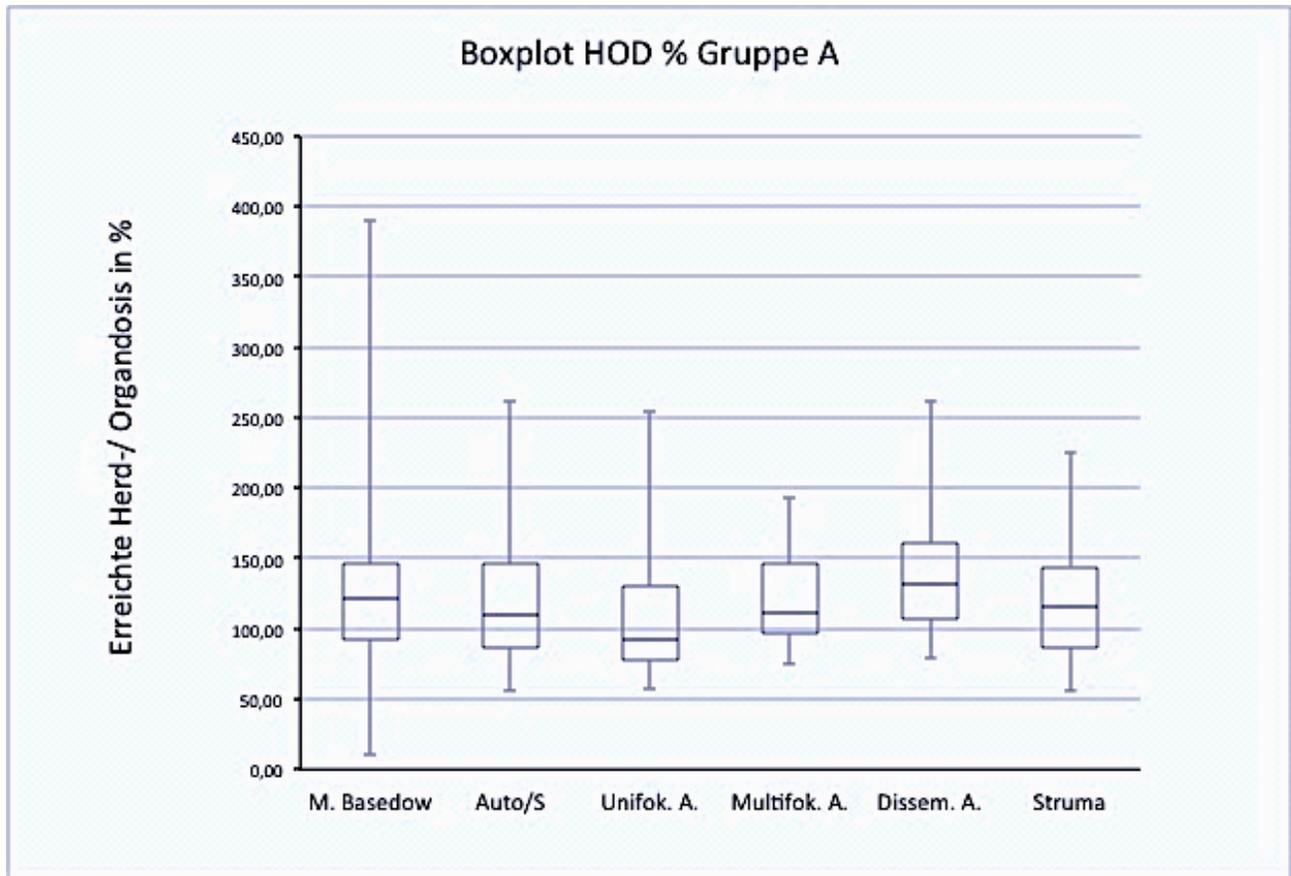


Abbildung 3.4: Erreichte Herd-/Organdosis Gruppe A

Die Abbildung zeigt die erreichten Herd-/Organdosen der Gruppe A in Prozent nach Erkrankungen unterteilt im Boxplot. *Auto/S: Autonomien und Strumen in einer Gruppe zusammengefasst. A.: Autonomie*

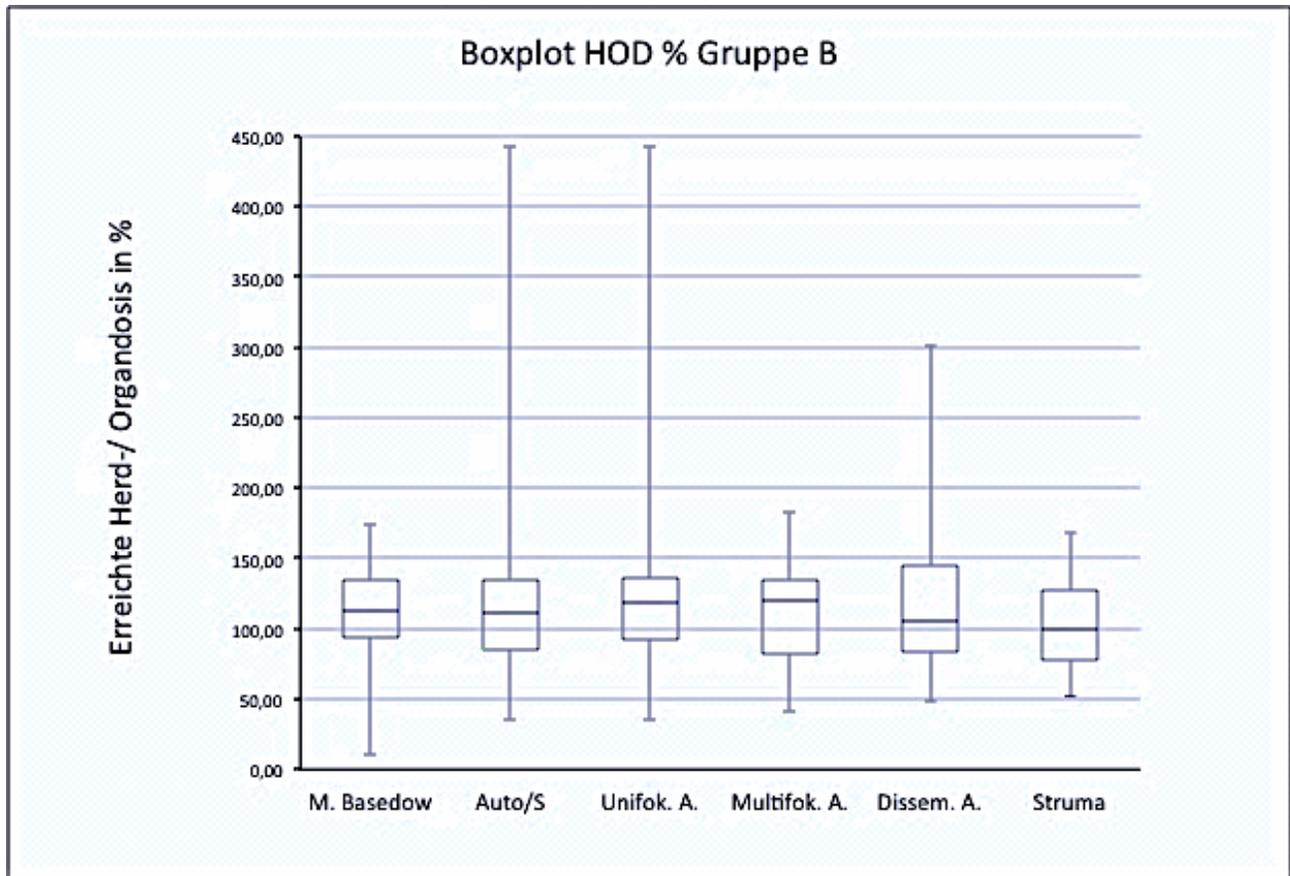


Abbildung 3.5: Erreichte Herd-/Organdosis Gruppe B

Die Abbildung zeigt die erreichten Herd-/Organdosen der Gruppe B in Prozent nach Erkrankungen unterteilt im Boxplot. *Auto/S: Autonomien und Strumen in einer Gruppe zusammengefasst. A.: Autonomie*

Therapieziel:

Beim Vergleich des Therapieerfolges, definiert als Hypo- und Euthyreose bei M. Basedow und Euthyreose bei den anderen Erkrankungen, sollte festgestellt werden, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen der Wirksamkeit bei Patienten mit höherer Aktivitäts-Dosierung (≥ 400 MBq) und Patienten mit niedriger Dosierung (unter 400 MBq) gab.

Eine statistische Signifikanz konnte nur bei der unifokalen Autonomie festgestellt werden. Mit einem p-Wert = 0,0023 im Fisher's-Test und $p = 0,0086$ im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse bei Patienten mit niedrigerer Dosierung. 84 % zeigten hier eine Euthyreose, nur 16 % eine Hypothyreose, während Rezidive gar nicht vorkamen. Bei höheren Aktivitätsgaben lag die Euthyreoserate bei der unifokalen Autonomie nur noch bei 44 %. In mehr als der Hälfte der Fälle (52 %) trat im Verlauf eine Hypothyreose auf. Rezidive gab es 2.

Für die anderen Erkrankungen zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Wirksamkeit (Tab. 3.7).

Tabelle 3.7: P-Werte der Statistik-Tests im Vergleich zwischen den beiden Aktivitäts-Gruppen

	M. Basedow	Unifokale Autonomie	Multifokale Autonomie	Disseminierte Autonomie	Struma
Fisher's Test	p = 0,4388	p = 0,0023	p = 0,4664	p = 0,4533	p = 1,0000
M-W-U- Test *	p = 0,6117	p = 0,0086	p = 0,8808	p = 0,2671	p = 0,1275

Die Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte im Fisher's-Test und im * Mann-Whitney-U-Test, wobei nur die Werte bei der unifokalen Autonomie statistisch signifikant unterschiedlich sind in Bezug auf die Wirksamkeit der beiden Aktivitäts-Dosierungen.

Die Stoffwechsellage unterschied sich in den beiden Gruppen ebenfalls nur bei der unifokalen Autonomie. Bei Patienten mit höherer MBq-Dosis lag sie überwiegend im hypothyreoten Bereich, während die Patienten mit niedrigerer Dosierung häufiger eine Euthyreose zeigten (siehe oben). Bei der multifokalen und disseminierten Autonomie sowie der Struma zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten-Gruppen. Eine Euthyreose lag jeweils in der Mehrzahl der Fälle vor (56 % - 83 %). Ebenso nicht-signifikant waren die Ergebnisse bei den M. Basedow-Patienten, welche in beiden Gruppen in der Mehrheit der Fälle eine Hypothyreose aufwiesen (siehe Anhang 4).

In diesem Kollektiv zeigten sich späte Veränderungen in der Stoffwechsellage bei 16 Patienten (6,9 %), davon fünf mit M. Basedow, vier mit disseminierter Autonomie, drei mit unifokaler Autonomie und jeweils zwei mit Struma und multifokaler Autonomie.

Vier der fünf Basedow-Patienten wiesen anfangs noch eine Euthyreose auf, die Hypothyreose trat erst über ein Jahr später ein (61 - 67 Wochen nach Therapie). Der fünfte Patient zeigte erst eine Hypothyreose, welche substituiert wurde, wechselte dann aber nach über einem Jahr (57 Wochen) in die Euthyreose. Diese zeigte sich soweit stabil (> 1,5 Jahre euthyreot).

Bei den Patienten mit disseminierter Autonomie trat bei zweien, welche sich ursprünglich in einer euthyreoten Stoffwechsellage befanden, erst sehr viel später eine Hypothyreose ein; einmal nach mehr als einem Jahr, einmal nach über zwei Jahren. Bei einem weiteren Patienten konnte anfangs kein Therapieerfolg nachgewiesen werden, die Hyperthyreose wechselte erst nach knapp zwei

Jahren in eine Euthyreose, zwischenzeitlich wurde passager mit Thiamazol weitertherapiert. Der letzte Fall in dieser Untergruppe entwickelte ein Spätrezidiv (nach 87 Wochen), welches ebenfalls medikamentös behandelt wurde.

Die drei Patienten mit unifokaler Autonomie entwickelten verspätet Hypothyreosen, nach 35, 70 und 137 Wochen. In einem Fall der multifokalen Autonomie zeigte sich ebenfalls anfangs kein Therapieerfolg. Hier wurde jedoch auf Thyreostatika verzichtet, die Euthyreose stellte sich nach 51 Wochen von alleine ein und blieb bis zur letzten erfassten Untersuchung 100 Wochen nach Therapie stabil. Der zweite Fall wechselte von einer euthyreoten Lage nach knapp zwei Jahren (100 Wochen) in eine Hypothyreose.

Der erste Fall der Strumen verlief ähnlich langfristig, die Hypothyreose trat nach 54 Wochen ein. Der zweite Fall ist etwas ungewöhnlicher, da es hier zu einer passageren Hypothyreose kam, welche etwas mehr als ein Jahr andauerte und mit L-Thyroxin substituiert wurde. Die Hypothyreose trat ungefähr von der 30. bis zur 84. Woche nach Therapie auf, die anschließende Euthyreose zeigte sich zum Auswertungs-Termin seit mehr als einem Jahr stabil.

3.3 Posttherapeutischer Verlauf

Folgeuntersuchungen:

Im Studienkollektiv fand die erste in der Klinik dokumentierte Folgeuntersuchung bei den Untergruppen mit M. Basedow im Durchschnitt nach 7,7 (28,2 - 4,0) Wochen statt, während sie in den Subgruppen der Autonomien und Strumen mit 5,4 (24,1 - 4,6) Wochen etwas früher stattfand. Die letzte erfasste Untersuchung im Beobachtungszeitraum variierte und lag bei den M. Basedow-Patienten im Schnitt bei 44,2 (95,6 - 28,4) Wochen und bei den Patienten mit Autonomien und Strumen bei 53,0 (132,3 - 29,4) Wochen.

Der früheste Untersuchungstermin fand nach 2,1 Wochen, der späteste nach 265,7 Wochen statt, also nach etwas mehr als fünf Jahren. Beide gehören zu den Patienten mit Autonomien und Strumen.

Rezidivrate:

In einigen Fällen erzielte die Radiojodtherapie nicht den gewünschten Erfolg. Eine Überfunktion blieb bestehen oder trat erneut auf, entweder im Rahmen eines Rezidivs oder einer postradiogenen Thyreopathie. Die weitere Behandlung bestand entweder aus einer zweiten Radiojodtherapie, einer Thyreoidektomie oder einer medikamentösen Therapie (siehe unten, Folgetherapie).

Die Rezidivrate war insgesamt mit 16,3 % relativ gering und unterschied sich in den Gruppen der verschiedenen Aktivitäts-Dosierungen nicht signifikant voneinander (Fisher's Test, Tab. 3.8).

Mit 27 Patienten fanden sich mehr als zwei Drittel der Rezidive beim M. Basedow. In dieser Untergruppe selbst lag die Rezidivrate (ohne Marine-Lenhart-Syndrom) in Gruppe A bei 23,5 % und in Gruppe B bei 33,3 % (p-Wert = 0,4388). Für die Autonomen und Strumen ergab sich insgesamt in Gruppe A eine Quote von 6,9 % und in Gruppe B von 9 % (p = 0,7585). Auch hier stach die Untergruppe der unifokalen Autonomie heraus, da in Gruppe B keine Rezidive vorkamen (0 %) und in Gruppe A die Rate mit 3,7 % sehr niedrig war. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p = 0,4576). Bei der disseminierten Autonomie lag die Rate in Gruppe B bei 7,1 % im Vergleich zu Gruppe A mit 11,1 % (p = 1). Die multifokalen Autonomen und Strumen wiederum zeigten eine niedrigere Rezidivrate in Gruppe A, diese lag bei den Strumen bei 0 %. Trotz des höheren Wertes von 16,7 % in Gruppe B erwies sich der Unterschied als nicht signifikant (p = 0,35). Die multifokalen Autonomen kamen in Gruppe A auf 14,3 % und erzielten in Gruppe B mit 25 % die zweithöchste Rate hinter der Untergruppe M. Basedow (p = 0,6722).

Tabelle 3.8: P-Werte für die Rezidivrate zwischen den beiden Aktivitäts-Gruppen

	M. Basedow	Unifokale Autonomie	Multifokale Autonomie	Disseminierte Autonomie	Struma
Fisher's Test	p = 0,4388	p = 0,4576	p = 0,6722	p = 1	p = 0,35

Die Tabelle zeigt die mit dem Fisher's Test ermittelten p-Werte für den Vergleich der Rezidivrate in den einzelnen Untergruppen. Die Werte zeigen alle keine statistische Signifikanz.

Posttherapeutische Hypothyreose:

Die Anzahl der Patienten mit posttherapeutischer Hypothyreose variierte zwischen den Gruppen stark, nicht nur da bei Basedow-Patienten eine Unterfunktion aufgrund des Therapiekonzepts ohnehin zu erwarten ist. Bei ihnen trat eine Hypothyreose insgesamt in 61,7 % der Fälle auf (Gruppe A 64,3 %, Gruppe B 57,9 %). Die anderen Untergruppen zeigten in zu erwartender Weise niedrigere Werte. Bei der unifokalen Autonomie ergab sich insgesamt die höchste Häufigkeit bei den Autonomen und Strumen mit einem Wert von 34,5 %, aufgeteilt auf Gruppe A mit 51,9 % und Gruppe B mit 19,4 %. Die disseminierte Autonomie folgt mit 16,7 % in Gruppe A und 28,6 % in Gruppe B. Die multifokale Autonomie unterschied sich hiervon kaum mit 14,3 % in Gruppe A und 25 % in Gruppe B. Die Patienten mit Struma entwickelten im Schnitt am wenigsten häufig eine

Hypothyreose. In diesem Patientenkollektiv waren es 23,1 % in Gruppe A und 0 % in Gruppe B. Die Gesamtwerte für die jeweiligen Erkrankungen sind in Abbildung 3.6 dargestellt.

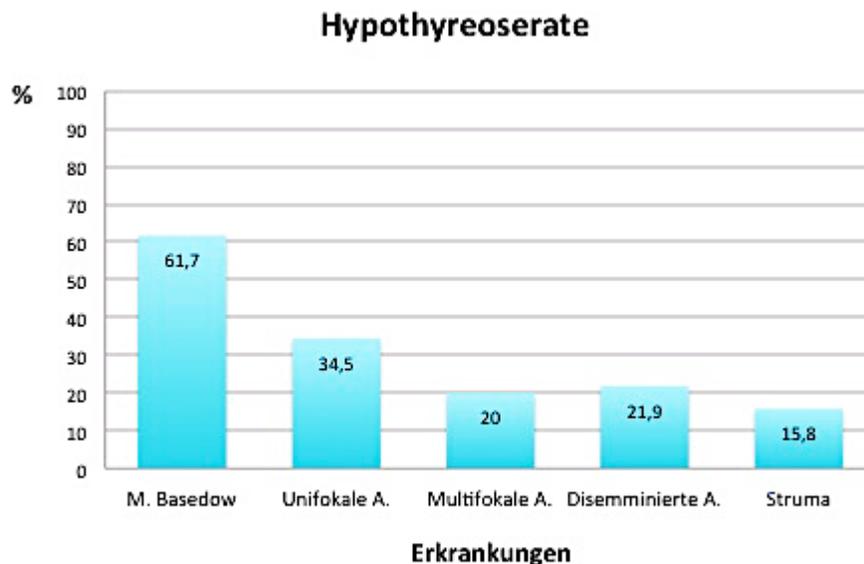


Abbildung 3.6: Posttherapeutische Hypothyreose Gesamt

Die Abbildung zeigt die prozentuale Anzahl der aufgetretenen Hypothyreosen nach Therapie bezogen auf die einzelnen Erkrankungsgruppen. *A.: Autonomie*

Folgetherapie:

Von den insgesamt 38 Patienten (16,3 %), welche eine hyperthyreote Stoffwechsellage nach Therapie aufwiesen, erhielten 24 eine zweite Radiojodtherapie. Darunter waren 20 Basedow-Patienten, drei hatten eine multifokale Autonomie und einer eine disseminierte Autonomie.

Bei zwei weiteren Basedow-Patienten wurde eine zweite Radiojodtherapie zwar geplant, jedoch nicht durchgeführt. Eine Begründung hierfür sowie der weitere Verlauf sind nicht dokumentiert.

Bei 11 Patienten blieb es bei einer medikamentösen Behandlung, jeweils drei aus der Untergruppe Basedow und multifokale Autonomie, jeweils zwei mit unifokaler und disseminierter Autonomie und ein Struma-Patient.

Zwei Rezidiv-Patienten mit M. Basedow erhielten eine Thyreoidektomie.

Cut-off-Bestimmung der Aktivitäts-Dosierung:

Für diese Studie wurde die Studienpopulation in eine Gruppe mit hoher und eine Gruppe mit niedrigerer Aktivitätsdosis geteilt. Der Cut-off wurde bei 400 MBq gewählt.

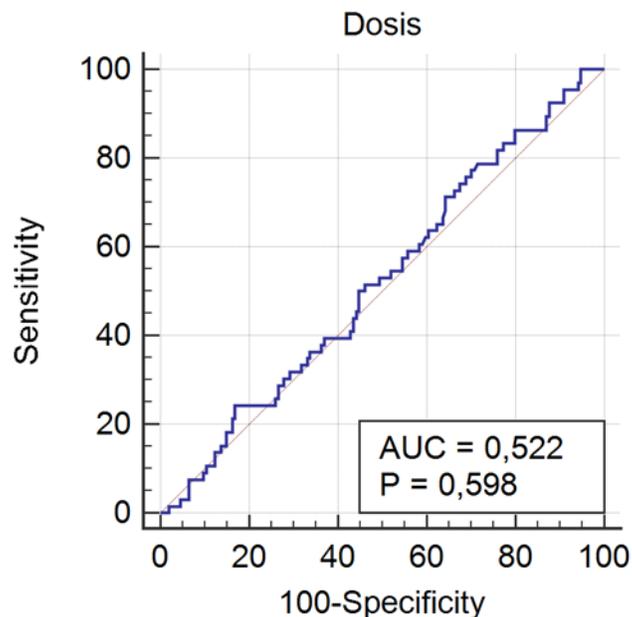


Abbildung 3.7: ROC-Kurve 1

Die Abbildung zeigt die ROC-Kurve für die gesamte Studienpopulation.

ROC: Receiver Operating Characteristic, AUC: area under the curve, P: Signifikanzlevel

Zur Bestimmung eines optimalen Cut-off, ab dem eine höhere Rate an Therapiewirksamkeit zu erwarten ist, wurde eine ROC-Kurvenanalyse erstellt. Die erste auf Basis aller Patienten (Abb. 3.7). Der errechnete Cut-off lag hier bei 942 MBq. Der Youden-Index wurde mit 0,07359 errechnet, die AUC zeigte einen Wert von 0,522 mit $P = 0,598$. Das Ergebnis war somit statistisch nicht signifikant. Da allerdings das angestrebte Therapieziel bei den Basedow-Patienten eine Hypothyreose darstellt und bei den anderen Erkrankungen nicht, erschien es sinnvoll, diese zwei Gruppen getrennt voneinander zu betrachten. Somit wurden zwei weitere Kurven nur für die Autonomien und Strumen sowie für M. Basedow erstellt, um zu prüfen, ob es zu einem signifikanten Cut-off kommen würde (Abb. 3.8):

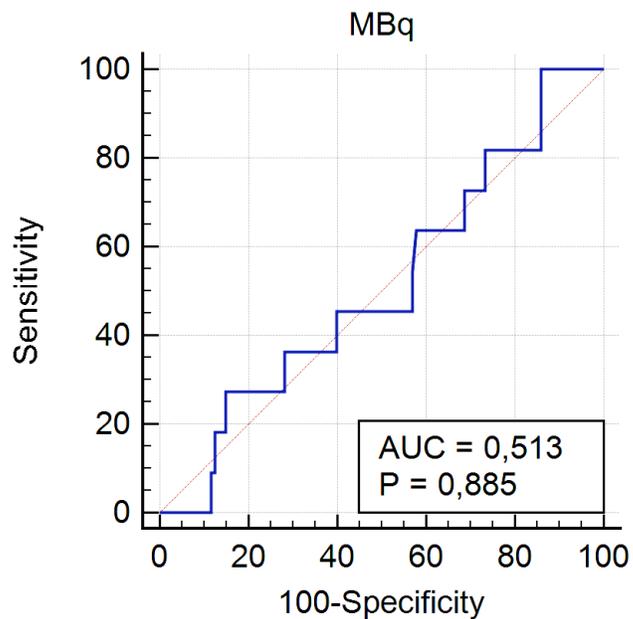


Abbildung 3.8: ROC-Kurve 2

Die Abbildung zeigt die ROC-Kurve, in welcher die Autonomen und Strumen zusammengefasst wurden.
ROC: Receiver Operating Characteristic, AUC: area under the curve, P: Signifikanzlevel

Für die Autonomen und Strumen lag der Cut-off-Wert für die Aktivitäts-Dosierung bei 204 MBq. Der Youden-Index lag bei 0,1406, während die AUC 0,513 und P 0,885 betragen. Somit war auch diese Kurve nicht aussagekräftig im Sinne einer signifikanten Unterscheidung.

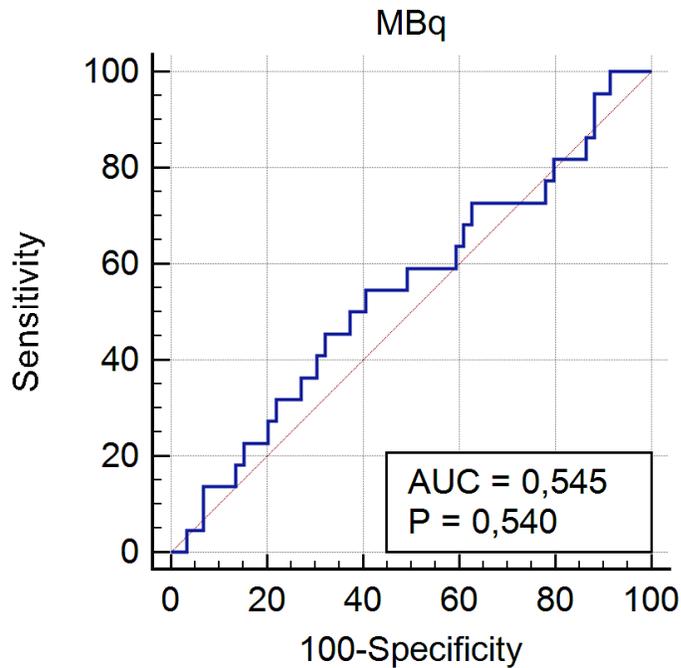


Abbildung 3.9: ROC-Kurve 3

Die Abbildung zeigt die ROC-Kurve für Patienten mit Basedow.

ROC: Receiver Operating Characteristic, AUC: area under the curve, P: Signifikanzlevel

Für Patienten mit M. Basedow (Patienten mit Marine-Lenhart-Syndrom wurden als Mischform nicht eingeschlossen) lag der Cut-off-Wert für die Aktivitäts-Dosierung bei 440 MBq. Der Youden-Index lag bei 0,1387, während die AUC 0,545 ($P = 0,540$) betrug. Somit war auch diese Kurve nicht aussagekräftig im Sinne einer signifikanten Unterscheidung (Abb. 3.9).

Die einzige Untergruppe mit statistisch signifikanten Ergebnissen zwischen den beiden Aktivitäts-Dosierungen, die unifokalen Autonomien, wurde daraufhin ebenfalls mittels ROC-Kurvenanalyse untersucht (Abb. 3.10):

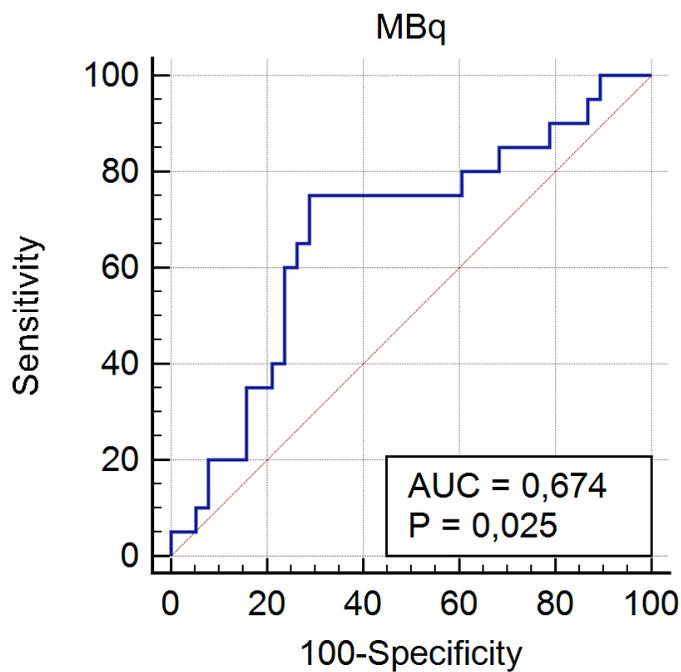


Abbildung 3.10: ROC-Kurve 4

Die Abbildung zeigt die ROC-Kurve für die unifokalen Autonomen.

ROC: Receiver Operating Characteristic, AUC: area under the curve, P: Signifikanzlevel

Hier ergab die Cut-off-Bestimmung einen Wert von 402 MBq, der Youden-Index lag bei 0,4605. Auch wenn die AUC mit 0,674 keinen hohen Aussagewert besitzt, zeigt sich doch eine statistisch signifikante Tendenz. Dies wird durch $P = 0,025$ bestätigt. Der empirisch gewählte Cut-off von 400 MBq ist also für diese Erkrankung gut geeignet.

4 Diskussion

4.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation besteht aus 233 konsekutiven Patienten, welche die Einschlusskriterien insbesondere im Hinblick auf eine dokumentierte Nachsorge über mindestens 24 Wochen erfüllten. Die Mehrzahl der Patienten mit 178 Personen sind weiblich, was mit anderen Studien zu gutartigen Schilddrüsenerkrankungen korreliert, besonders wenn Patienten mit M. Basedow eingeschlossen werden. Diese Geschlechtsverteilung ist landesunspezifisch.[1, 63-66] Des Weiteren zeigt sich ein relativ hoher Altersmedian von 60 Jahren (71,5-49,0), welcher sich dadurch erklären lässt, dass die Erkrankungen häufig erst im späteren Lebensalter auftreten. Auch dies wird durch andere Studien bestätigt, da sie ebenfalls einen höheren Altersschnitt aufweisen. So zum Beispiel 70,7 Jahre (± 7) [42] oder 63 (± 12) Jahre [67].

4.2 Vergleichbare Literatur zum Thema

Es gibt viele Studien, die sich mit der Radiojodtherapie befassen; die meisten davon fokussieren jedoch auf den M. Basedow. Eine Studie aus Nigeria von 2013, in der zwei festgesetzte Aktivitätsdosierungen miteinander verglichen wurden (370 MBq und 555 MBq), zeigt ein ähnliches Ergebnis wie unsere Studie, nämlich dass es keinen signifikanten Unterschied bei der Wirksamkeit zwischen den Aktivitätsgruppen gibt [64]. Auch eine Studie aus Neu Delhi von 2014 kommt zu diesem Ergebnis (applizierte Aktivität 185-370 MBq) [63]. Allerdings wurden in allen drei Studien relativ kleine Kollektive untersucht, jeweils $n=40$ in Nigeria und Indien und $n=94$ in unserer Studie [63, 64].

Eine Studie aus Prag zum M. Basedow von Čepková et al. aus dem Jahr 2014 konnte ebenfalls keinen Unterschied in der Wirksamkeit bei unterschiedlichen Aktivitäten feststellen. Sie applizierten Aktivitäten zwischen 111 MBq und 1036 MBq. Allerdings untersuchten sie auch die Aktivitätsdosis pro Gramm Schilddrüsengewebe, und hier konnte eine deutliche Differenz beim Therapieergebnis gezeigt werden. Die optimale Dosierung lag in dieser Studie bei etwa 6,5 MBq/g.[68]

Die Abhängigkeit der Aktivitätsdosierung und der Zieldosis von der Größe der Schilddrüse bestätigt eine Studie aus Bialystok von 2015 von Szumowski et al., in der höhere Schilddrüsenvolumina über 50 ml eine höhere Zieldosis von mindestens 200 Gy benötigen, während kleinere Volumina mit 150 Gy auskamen [66]. Da in der vorliegenden Studie eine Zieldosis von 300 Gy bei M. Basedow

angestrebt wurde und das Volumen nur im Zusammenhang mit der Marinelli-Formel betrachtet wurde, kann diese Aussage weder bestätigt noch widerlegt werden.

Eine türkische Studie von Aktaş et al. von 2015 untersuchte applizierte Aktivitäten zwischen 370 MBq und 740 MBq bei multifokaler Autonomie und kommt zu dem Ergebnis, dass hiermit besonders bei älteren Patienten über 65 Jahren eine hohe Euthyreose-Rate erzielt werden kann [67]. Dies kann mit unserer Studie weder bestätigt noch widerlegt werden, da die Patientenzahl in der Untergruppe der multifokalen Autonomie sehr klein war (n=30). Auch wenn 50 % unter 65 Jahre alt waren, so zeigten diese kein schlechteres Therapieergebnis. Die Verteilung von Euthyrosen, Hypothyrosen und Rezidiven ist annähernd gleich. Auch eine britische Studie von 2013 von Lewis et al. untersuchte die Gabe einer höheren Aktivität (550 MBq) bei Patienten mit Hyperthyreose, unterteilt in die Gruppen „M. Basedow“, „multifokale autonome Struma“ und „unbestimmte Ätiologie“, und kommt zu dem Schluss, dass hiermit sehr gute Ergebnisse erzielt werden, auch wenn die Mehrheit der Patienten am Ende eine Hypothyreose aufzeigte; bei unbestimmter Ätiologie waren es 83 % [1].

4.3 Ergebnisinterpretation

In der Klinik für Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden bisher selten Aktivitäten unter 185 MBq verabreicht, da hierfür keine Erfahrungswerte oder Daten zum Therapieerfolg vorliegen. In diesem Patientenkollektiv wurden Aktivitäten zwischen 149 MBq und 2010 MBq appliziert. Abweichungen zwischen errechneter und verabreichter Aktivität haben unterschiedliche Gründe. Sie sind zum einen herstellungsbedingt, da kommerziell erhältliche Kapseln mit einer Toleranz von $\pm 10 \%$ ausgeliefert werden. Dies entspricht der allgemein als tolerabel erachteten Abweichung.

Zum anderen kann es medizinisch begründet sein, wenn der Arzt aus patientenspezifischen Gründen von der errechneten Aktivität bewusst abweicht, zum Beispiel wenn die errechnete Halbwertszeit der physikalischen entspricht und somit am ehesten als Messfehler anzusehen ist, und dann entsprechend einer real kürzeren Halbwertszeit die Aktivität hochgesetzt wird. Insgesamt sind jedoch die Abweichungen zwischen tatsächlich applizierter und berechneter Aktivität im Gesamtkollektiv relativ gering und liegen im Durchschnitt um weniger als 10 % höher als berechnet (siehe Tab. 3.6, Anhang 1).

Die Organdosis, die erreicht werden soll, wird hingegen für jeden Patienten vor der Therapie entsprechend der zugrunde liegenden Erkrankung festgesetzt. Trotzdem wird sie intratherapeutisch nicht immer erreicht, was an der im Vergleich zum Test oft kürzeren effektiven Halbwertszeit während der Therapie liegt (siehe Tab. 3.3). Für die Differenz zwischen den im Test gemessenen und den intratherapeutisch erfassten Werten kann es verschiedene Gründe geben. Die Jodexposition vor Therapie sowie Medikamenteneinnahme beziehungsweise der Absetzungszeitraum von Thyreostatika vor Therapie zählen dazu, ebenso wie die Anzahl und der Zeitpunkt der Messpunkte während des Radiojodtests und während der Therapie [69, 70].

In unserem Patientenkollektiv kam es bei 61 Patienten zu einer mehr als zehnpromtigen Abweichung zwischen errechneter und applizierter Aktivität. In nur vier Fällen waren es weniger als 90 % des errechneten Wertes. Die Anzahl der Patienten, die mehr als 110 % der errechneten Aktivität verabreicht bekam, liegt mit 57 Patienten deutlich darüber und macht mit 24,5 % fast ein Viertel der Studienpopulation aus.

Bei der erreichten Organdosis wurden in unserer Studie in den meisten Fällen zwar höhere Werte, also über 100 % der Zieldosis erreicht (siehe Abb. 3.4, 3.5), in 30 Fällen kam es jedoch zu Abweichungen nach unten, also einer Organdosis ≤ 75 %. Diese Fälle wurden unter dem Aspekt der Schilddrüsenkinetik noch einmal gesondert untersucht. Eine Abweichung der Zieldosis nach oben (≥ 125 %) liegt bei insgesamt 87 Patienten vor.

Zwischen den intratherapeutisch gemessenen Halbwertszeit- und Uptake-Werten im Vergleich zum prätherapeutischen Test zeigt sich eine große individuelle Varianz der prozentualen Abweichung. Bei der intratherapeutisch gemessenen Halbwertszeit reichen die Abweichungen von 43,8 % bis 140,4 %, beim Uptake von 24,7 % bis 122,0 % im Vergleich zum Test. Die teils deutlichen Abweichungen legen die Vermutung nahe, dass diese durch äußere Umstände, zum Beispiel Jodzufuhr vor Therapie, Änderungen der medikamentösen Therapie oder das sogenannte Stunning [71, 72] zustande kamen. Da sowohl im Test als auch unter Therapie mindestens drei Messungen stattfinden und keine empirisch ermittelten Halbwertszeiten zur Berechnung der Aktivität herangezogen werden, kann beides als prinzipielle Fehlerquelle ausgeschlossen werden, auch wenn drei Messpunkte zur exakten Berechnung einer Exponentialfunktion nicht ausreichend sind und nur eine Abschätzung von maximalem Uptake und effektiver Halbwertszeit erlauben [69, 73]. Aus praktischen Gründen sind jedoch ausreichend viele Messpunkte nicht realisierbar, da sonst der

Patient bereits für den Radiojodtest stationär aufgenommen werden müsste. Auch ist zu bedenken, dass bei der sonographischen Bestimmung des Schilddrüsen- beziehungsweise Knotenvolumens ebenfalls Messungenauigkeiten von $\pm 25 \%$ gegeben sind, so dass die Berechnung der zu applizierenden Aktivität letztlich nur eine möglichst genaue Näherung darstellt.

Zur besseren Analyse wurden die Abweichungen bei Aktivität, Organdosis und Schilddrüsenkinetik nach Untergruppen gesondert betrachtet. Bei den vier Patienten, welche weniger als 90 % der errechneten Aktivität appliziert bekamen, handelt es sich um drei mit Struma und einen mit Marine-Lenhart-Syndrom. Die niedrigere Aktivität hatte allerdings keinen negativen Effekt auf das Therapieergebnis. Zwei der Strumen zeigten eine Euthyreose, die dritte sowie die Marine-Lenhart-Patientin sogar eine Hypothyreose.

Die 57 Patienten mit $\geq 110 \%$ der Aktivität teilen sich wie folgt auf: 21 hatten eine unifokale Autonomie, jeweils acht fielen auf die multifokale und disseminierte Autonomie, nur drei waren Struma-Patienten und 17 gehörten zur M. Basedow-Subgruppe. Nur bei der unifokalen Autonomie kann von einem negativen Effekt ausgegangen werden. Von den 21 Patienten zeigten 13 zwar eine euthyreote Stoffwechsellage, acht waren jedoch hypothyreot. Das sind nur etwas weniger als die Hälfte aller, in dieser Untergruppe vorkommenden, posttherapeutischen Hypothyreosen (40 %). Dies kann als weiterer Hinweis auf eine Abhängigkeit zwischen der Aktivitätsdosis und der Therapiewirksamkeit gewertet werden, welche sich in unserer Studie zeigt (s. 4.4). Ebenso weist es auf eine mögliche Obergrenze bei der Aktivitätsgabe hin. Eine Studie von Ross et al. aus Boston kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass niedrige Dosierungen (185 MBq - 555 MBq) für einen Therapieerfolg bei der unifokalen Autonomie ausreichen [74].

Zwar zeigten 13 der 17 M. Basedow-Patienten eine Hypothyreose, dies ist aber eher auf das ablativ-therapeutische Konzept und somit auf die hohe Zieldosis zurückzuführen. In den weiteren Subgruppen zeigte sich nur eine Hypothyreose. Eine Unabhängigkeit der Wirksamkeit von einer erhöhten Therapieaktivität wird von anderen Studien bestätigt, welche errechnete mit festgesetzten [75, 76], beziehungsweise niedrige mit hohen [64] Aktivitätsdosierungen verglichen haben. Auch diese zeigen keinen signifikanten Unterschied beim Erreichen des Therapieziels.

Bei Abweichungen der Organdosis nach unten ($\leq 75 \%$) kam es nur bei Patienten mit M. Basedow zu Rezidiven, insgesamt fünf von 13 Patienten, davon zwei mit Marine-Lenhart-Syndrom. Damit machen sie allerdings nur 18,5 % aller Basedow-Rezidive aus und sind somit in dieser Subgruppe

nicht signifikant häufiger. In einem Fall wurden 72 % der angestrebten Organdosis erreicht, der Unterschied bei der Halbwertszeit und dem Uptake lag bei 73,4 % und 105,9 %. Die zwei anderen M. Basedow-Patientinnen erreichten nur 30,5 Gy beziehungsweise 30,4 Gy, also nur circa 10 % der Zieldosis. Bei beiden zeigte sich eine gute Jod-Halbwertszeit und -Aufnahme im Test, jedoch eine deutlich schlechtere Kinetik unter Therapie mit Erreichen von nur 43,1 % der initialen HWZ und 22,9 % des initialen Uptakes bei der einen Patientin sowie 10 % und 57,8 % bei der anderen Patientin. Die beiden Marine-Lenhart-Patientinnen erreichten 31 % und 23 % der Organdosis. Halbwertszeit und Uptake lagen im ersten Fall bei 49,4 % und 105,1 % und im zweiten bei 74 % und 29,3 %. Diese deutlichen Unterschiede bei der Schilddrüsenkinetik erklären das Nichterreichen der Zieldosis und somit das Therapieversagen.

Andere Studien zu diesem Thema bestätigen die Abhängigkeit der Wirksamkeit der Radiojodtherapie von der Zieldosis bei M. Basedow. Eine Studie aus Genua von Schiavo et al. untersuchte den Therapieerfolg bei Patienten mit einer Zieldosis zwischen 100 Gy bis über 250 Gy und kommt zu dem Ergebnis, dass es bei einer höheren Zieldosis im Verlauf zu weniger Rezidiven und eher zu einem Therapieerfolg kommt [77]. Bestätigt wird dies durch eine Studie aus Bialystok von Szumowski et al. von 2015, welche drei Gruppen (100 Gy, 150 Gy, 200 Gy) untersuchte. Allerdings kommen Szumowski et al. ebenfalls zu dem Schluss, dass die Zieldosis in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen festgesetzt werden sollte, also niedrigere Organdosis bei kleineren Schilddrüsen [66].

In unserer Studie waren von den 87 Patienten mit einer erreichten Organdosis ≥ 125 % 36 M. Basedow-Patienten. Bei 27 der 36 (75 %) lag eine Hypothyreose vor, welche insgesamt 46,6 % aller M. Basedow-Hypothyreosen ausmachen. Da bei Basedow-Patienten die Wahrscheinlichkeit einer Hypothyreose durch das ablative Dosiskonzept sowieso erhöht ist, kann für die hypothyreoten Patienten hier ein negativer Effekt nicht bestätigt werden.

Bei den Autonomien oder Strumen zeigten 51 Patienten eine Organdosis von ≥ 125 %. Der Anteil an Hypothyreosen ist mit 29,4 % (15 Patienten) deutlich geringer als bei den M. Basedow-Patienten, insgesamt machen diese 15 Patienten aber 41,6 % aller Hypothyreosen bei diesen Erkrankungsformen aus. Auch wenn zu hohe Organdosen vermieden werden sollten, ist die Differenz bei der Kinetik zwischen Radiojodtest und Radiojodtherapie weder eindeutig erklärbar noch beeinflussbar, somit ist hier auch keine Verbesserung dieser vermutlich patientenabhängigen Eigenschaften möglich.

4.4 Unifokale Autonomie

Das einzige statistisch signifikante Ergebnis beim Vergleich der verschiedenen Erkrankungsgruppen bezüglich eines Therapieeffektes in Abhängigkeit von der Aktivitäts-Dosierung zeigt sich in der Untergruppe der unifokalen Autonomie. Hier hatten Patienten in der Gruppe mit der niedrigeren applizierten Aktivität (< 400 MBq) häufiger eine Euthyreose (84 %) und seltener eine Hypothyreose (16 %) im Vergleich zu der Gruppe mit applizierter Aktivität ≥ 400 MBq (Euthyreose 44 %, Hypothyreose 52 %, Rezidiv 4 %).

Das Zielvolumen unterschied sich deutlich, in der Gruppe mit höheren Aktivitäten war es mit im Schnitt 13,3 ml im Vergleich zu 6,4 ml mehr als doppelt so groß. In den Gruppen selbst zeigte sich jedoch kein relevanter Volumenunterschied zwischen den euthyreoten und hypothyreoten Patienten. In Gruppe A lag der Schnitt bei den Euthyrosen bei 13,8 ml im Vergleich zu 12,3 ml bei den Hypothyrosen. In Gruppe B fiel der Unterschied noch geringer aus. Hier zeigte sich bei den Euthyrosen im Schnitt ein Volumen von 6,3 ml im Vergleich zu 6,7 ml. Das Knotenvolumen scheint für sich genommen keinen Einfluss auf das Ergebnis zu haben. Eine Möglichkeit für den Unterschied beim Therapieergebnis könnte allerdings das Gesamtvolumen der Schilddrüse sein beziehungsweise der prozentuale Anteil des Knotenvolumens an der Schilddrüse. Je weiter ein Thyreozyt vom Knoten entfernt ist, desto weniger wirkt die Strahlung auf ihn. Ebenso könnte bei kleineren Schilddrüsen die Aktivität pro Gramm (MBq/g) Schilddrüsengewebe höher gewesen sein als bei großen Schilddrüsen, was insgesamt zu einer höheren Therapiewirkung führen könnte. Dies konnte mit unserer Studie nicht überprüft werden, da in dieser Untergruppe keine Daten über das Gesamtvolumen der Schilddrüse vorlagen.

Die Zahl der Prämedizierten unterscheidet sich nicht wesentlich, in beiden Gruppen erhielten fünf Patienten Thyreostatika vor Therapiebeginn. In Gruppe A zeigten vier davon posttherapeutisch eine Hypothyreose, was 30,7 % der Hypothyrosen in dieser Gruppe entspricht. In Gruppe B zeigte lediglich eine der fünf Personen im Verlauf eine Hypothyreose, dies entspricht hier 16,6 % der Hypothyrosen. Ein Zusammenhang ist somit nicht sehr wahrscheinlich.

Ebenfalls zeigt sich kaum ein Unterschied in der applizierten Aktivität prozentual zur errechneten. Die Patienten, welche eine posttherapeutische Hypothyreose entwickelten, erhielten durchschnittlich 109,1 % der errechneten Aktivität, während die Euthyreoten mit 109,3 % nur minimal darüber lagen. In Gruppe B war die Differenz etwas größer mit durchschnittlich 125,1 % bei den Hypothyrosen und 121,7 % bei den Euthyrosen.

In Bezug auf das Erreichen der Zieldosis in Gy sind die Differenzen größer. Die hypothyreothenen Patienten in Gruppe A erreichten 120,7 % der festgesetzten Zieldosis, im Vergleich dazu lag der Durchschnitt bei den Euthyreosen mit 99,2 % deutlich darunter. In Gruppe B lag die Organdosis allerdings bei den Euthyreosen mit 124,7 % höher als bei den Hypothyreosen, welche auf 107,5 % kamen.

Diese Abweichungen sind hier kaum auf Differenzen bei der Schilddrüsenkinetik (Halbwertszeit & Uptake) zwischen Test und Therapie zurückzuführen. Nur in drei Fällen in Gruppe A und zwei Fällen in Gruppe B lagen die intratherapeutisch gemessenen Werte der Kinetik deutlich (> 150 %) über den Testergebnissen.

Eine zu hohe Organdosis scheint bei größeren Zielvolumina einen negativen Effekt zu haben, während bei kleineren Volumina keine negativen Auswirkungen zu erkennen sind.

Das Geschlecht kann als Einflussfaktor auf das Therapieergebnis ausgeschlossen werden. In Gruppe A zeigten jeweils acht Frauen eine Hypo- und eine Euthyreose, während bei den Männern sechs eine Hypo- und fünf eine Euthyreose zeigten. In Gruppe B war das Geschlechterverhältnis mit 25 Frauen zu 6 Männern sehr unausgeglich. Dass die sechs Patienten mit Hypothyreose alle weiblich waren, ist als Ergebnis daher nicht besonders aussagekräftig.

Eine Möglichkeit für den Unterschied beim Therapieerfolg zwischen den Gruppen könnte, neben dem Gesamtvolumen, auch die statistische Berechnung selbst sein, da mit dichotomisierten Variablen gearbeitet wird.

4.5 Test- und Therapie-Parameter

4.5.1 Schilddrüsenvolumen

In unserer Studie ist das Schilddrüsenvolumen im Zusammenhang mit der Marinelli-Formel berücksichtigt worden, da es hier für die Berechnung der zu applizierenden Aktivität relevant ist. Andere Studien zeigen aber, dass das prätherapeutische Volumen mehr Relevanz haben könnte, zumindest bei M. Basedow-Patienten. Die bereits oben erwähnte Studie von Čepková et al. kommt zu der Schlussfolgerung, dass es eine Untergrenze für die applizierte Aktivität gibt. Sie sollte nicht unter 6,0 MBq pro Gramm Schilddrüsenewebe liegen, unabhängig von der Zieldosis. Das Optimum in der Studie lag bei 6,5 MBq pro Gramm Schilddrüsenewebe mit einer Erfolgsrate von 80 % im Gegensatz zu unserer Erfolgsrate von 71 %.[68]

Eine Studie aus China von Chen et al., welche ebenfalls bei Patienten mit M. Basedow die Aktivität pro Gramm Schilddrüsengewebe errechnete, kam allerdings zu deutlich niedrigeren applizierten Dosierungen (1,85 MBq - 4,07 MBq pro Gramm) mit einer sehr hohen Anzahl an Euthyreosen (71,8 %) und deutlich weniger Hypothyreosen (22,3 %) als bei höheren Aktivitätsdosierungen. Insgesamt lag die Erfolgsrate nach 12 Jahren bei 94,1 %, der Mittelwert der applizierten Aktivität lag bei 261 MBq (\pm 162 MBq).[78]

Szumowski et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Organdosis und Volumen und sind zu dem Schluss gekommen, dass ein größeres Volumen eine höhere Zieldosis benötigt, während kleinere Volumina auch mit niedrigerer Zieldosis auskommen [66].

Eine Studie aus Italien von 2015 kommt bei multifokaler Autonomie zu guten Ergebnissen mit niedrigeren Aktivitäten (156 MBq - 625 MBq) durch einen Algorithmus, welcher neben dem Zielvolumen, dem Uptake und der Halbwertszeit noch die gewünschte Volumenreduktion mit einbezieht.[65]

4.5.2 Prämedikation

Ein Einfluss von prätherapeutischer Thyreostatika-Einnahme auf die Wirksamkeit der Radiojodtherapie kann mit unserer Studie weder bestätigt noch widerlegt werden. Insgesamt erhielten bei den Autonomien und Strumen 38 Patienten Thyreostatika vor der Therapie. Bei 14 hiervon kam es posttherapeutisch zu einer Hypothyreose, welche allerdings nur 36 % aller Hypothyreosen dieser Untergruppen ausmachen. Bei 4 Patienten kam es zu einem Rezidiv, was ebenfalls 36 % aller Rezidive dieser Untergruppen entspricht. Eine statistische Signifikanz bei der Wirksamkeit kann nicht festgestellt werden.

Die DGN empfiehlt die prätherapeutische Gabe von Thyreostatika zur Einstellung einer Euthyreose oder latenten Hyperthyreose bei M. Basedow, weshalb 86 % der M. Basedow-Patienten in unserer Studie Thyreostatika einnahmen. 23 Patienten davon bekamen ein Rezidiv, was 85 % aller Rezidive dieser Untergruppe ausmacht. Bei den Hypothyreosen zeigt sich ein ähnliches Ergebnis: 88 % aller Hypothyreosen der M. Basedow-Patienten nahmen prätherapeutisch Thyreostatika ein. Dies entspricht 51 Patienten. Damit lässt sich mit unseren Daten weder ein positiver noch ein negativer Einfluss der Thyreostatika auf das Therapieergebnis belegen.

Eine Studie aus Brüssel von Kyrylli et al. aus dem Jahr 2015 beschreibt bei Patienten mit multifokaler Autonomie eine verbesserte Jodkinetik durch die Prämedikation. Dies führte wiederum zu einer Reduktion der zu applizierenden Aktivität, da nun zum Erreichen der gewünschten

Zieldosis geringere Aktivitäten nötig waren [42]. Dies bestätigt eine Studie aus Deutschland von Moka et al. [79].

Diskordant hierzu kommt eine Studie aus Belfast von Lewis et al. von 2013 zu dem Ergebnis, dass die prätherapeutische Thyreostatika-Einnahme das Therapieergebnis negativ beeinflusst [1]. Vergleichbares ergeben auch eine Studie aus Würzburg von Körber et al. und eine Studie aus Pisa von Ceccarelli et al.[80, 81].

4.5.3 Folgeuntersuchungen

Die Folgeuntersuchungen fanden in einem großen Zeitspektrum statt. Die erste bei uns dokumentierte Untersuchung lag zwischen 4 und 28 Wochen, während die letzte für diese Studie dokumentierte Untersuchung bei einigen Patienten mehr als zwei Jahre nach der Therapie stattfand. Andere Studien hatten ihr Follow-up zum Beispiel nach zwei Monaten und einem Jahr [67] oder zwischen sechs und neun Monaten [68].

Eine besondere Bedeutung in der klinischen Praxis besitzt derzeit die Nachkontrolle nach circa sechs Monaten zur Feststellung des Therapieerfolges, was auch in unserer Studie als Einschlusskriterium verwendet wurde. Andere Studien zeigen jedoch, dass auch spätere Kontrollen für die genaue Auswertung des Therapieergebnisses wichtig sind, da es zu Spätrezidiven ebenso wie zu spät auftretenden Hypothyreosen kommen kann.[1, 67, 82]

Es sollte dementsprechend überlegt werden, die Nachkontrolle zur Feststellung des Therapieerfolges zeitlich weiter nach hinten zu verlagern, zum Beispiel auf etwa 18 Monate. Dies würde somit Patienten mit einer langsameren Reaktion auf die Therapie ebenfalls miteinbeziehen. Auch wenn dies in unserer Studie nur auf 10 % der Patienten zutraf, welche eine weitere Folgeuntersuchung über die 24 Wochen hinaus dokumentiert hatten. Regelmäßige Kontrollen müssen natürlich trotzdem auch weiterhin im Intervall sowie lebenslang stattfinden.

4.5.4 Posttherapeutische Hypothyreose

In dieser Studie zeigt sich eine posttherapeutische Hypothyreose nach sechs Monaten bei 61,7 % der M. Basedow-Patienten; die Zieldosis lag bei 300 Gy mit einer applizierten Aktivität von 186,6 MBq - 1958 MBq. Andere Studien zeigen ähnliche Resultate. Selbst wenn niedrigere Organdosen angestrebt wurden (100 Gy - 200 Gy) und niedrigere Aktivitäten von 150 MBq - 600 MBq appliziert

wurden, konnte im Verlauf eine hohe Prozentzahl von Hypothyreosen festgestellt werden, zusätzlich verbunden mit einer erhöhten Anzahl an Rezidiven [77]. Langzeitstudien bis 25 Jahre nach Therapie zeigen eine posttherapeutische Hypothyreoserate von 75 - 82 % [77, 83-85]. Das Anstreben einer hohen Zieldosis scheint im Hinblick auf das klinisch wichtigere Ziel einer geringeren Rezidivrate somit gerechtfertigt.

Die Daten für das Auftreten von posttherapeutischen Hypothyreosen bei Autonomien zeigen ein breites Spektrum. Für die fokale Autonomie liegen sie in dieser Studie nach sechs Monaten bei 34,5 % (400 Gy, 149 MBq - 1530 MBq), während andere Studien zu deutlich geringeren Prozentzahlen kommen. So zeigt die oben bereits erwähnte Studie aus Boston von 1984 bei Aktivitäten zwischen 185 MBq und 555 MBq keine Hypothyreosen nach einem Jahr [74]. Bei einer Studie aus Eindhoven von 1991 liegt die Rate mit 6 % (Aktivität 740 MBq) nach durchschnittlich 10 Jahren (± 4) zwar geringfügig höher [86], doch noch weit unter unserer, ebenso wie eine Studie aus Kopenhagen von 1999 mit einer Hypothyreose-Rate von 8 % (148 MBq - 1576 MBq) nach durchschnittlich 36 Monaten (6 - 60) [87]. Die Studie von Ceccarelli et al. kommt allerdings zu dem Schluss, dass die anfänglich niedrigen Zahlen, hier 7,6 % nach einem Jahr, im Langzeitverlauf deutlich steigen. So zeigt sich nach fünf Jahren bereits eine Hypothyreose bei 28 %, was auf 46 % nach 10 Jahren und sogar 60 % nach 20 Jahren ansteigt. Die applizierten Aktivitäten lagen zwischen 300 MBq und 1299 MBq, abhängig von der Knotengröße. Angaben zum Zieldosispektrum wurden jedoch nicht gemacht.[81] Ein aussagekräftiger Vergleich kann somit nicht stattfinden.

Bei den oben genannten Ergebnissen (3.2.10.) zeigt sich bei der unifokalen Autonomie ein großer Unterschied beim Auftreten der posttherapeutischen Hypothyreose in Bezug auf die Aktivität. So kam es bei 52 % zu einer Hypothyreose, wenn die Dosis ≥ 400 MBq war, und in 16 % der Fälle, wenn sie unter 400 MBq lag.

Bei der multifokalen Autonomie (189,2 MBq - 1377 MBq) zeigt sich eine Hypothyreose in 20 % der Fälle. Hierzu gibt eine weitere Studie aus Kopenhagen von 1999 ein etwas geringeres Auftreten von 14 % (93 MBq - 1850 MBq) nach fünf Jahren an [88].

Eine Studie aus Bonn von 2002, welche die Patienten nach Zieldosis in Gruppen aufteilte (150 Gy - 300 Gy) und, zusätzlich zur multifokalen Autonomie, auch disseminierte Autonomien mit einschloss, kann mit 0,9 % Hypothyreosen nach einem Jahr ein deutlich besseres Ergebnis vorweisen [89].

4.5.5 Cut-off-Bestimmung

In unserer Studie wurden die Patienten in Gruppen mit applizierter Aktivität von < 400 MBq und ≥ 400 MBq eingeteilt. Um zu überprüfen, ob es eine Untergrenze bei der Aktivitätsdosis in Bezug auf einen Therapieerfolg gibt, wurden Cut-off-Bestimmungen mittels ROC-Kurvenanalyse durchgeführt. Diese zeigen zwar abweichende Werte, nämlich 204 MBq für Autonomien und Strumen und 440,3 MBq bei den M. Basedow-Patienten; da die AUC in beiden Fällen jedoch unter 0,6 lag, haben diese Auswertungen keine statistische Signifikanz. Eine statistische Relevanz lässt sich nur bei den unifokalen Autonomien nachweisen, bei denen bessere Ergebnisse in der Gruppe mit niedrigen applizierten Aktivitäten erzielt wurden ($p = 0,0023$ im Fisher's-Test beziehungsweise $p = 0,0086$ im Mann-Whitney-U-Test). Die aus diesem Grund nur für die unifokalen Autonomien durchgeführte ROC-Kurvenanalyse ergibt als besten Cut-off einen Wert von 402 MBq, somit scheint der vorher empirisch festgelegte Cut-off von 400 MBq für diese Erkrankung gut gewählt.

4.6 Grundsätzliche Limitationen der Studie

In der Betrachtung einzelner Aspekte, gerade wenn es um die Unterschiede zwischen den einzelnen Erkrankungen geht, ist die vorliegende Studie primär durch relativ geringe Patientenzahlen limitiert. Dies betrifft insbesondere Struma-Patienten mit $n = 19$, aber auch die Subgruppen der multifokalen und disseminierten Autonomien, welche aus nur 30 beziehungsweise 32 Patienten bestanden. Andere, in dieser Diskussion zitierte Studien, zeigen deutlich höhere Fallzahlen, zum Beispiel 103 [67], 403 [89] oder 130 [88] Patienten.

Da Veränderungen des Therapieergebnisses auch stark zeitverzögert auftreten können, ist ein kontinuierliches Untersuchungskonzept über sechs Monate hinaus als empfehlenswert zu betrachten. Im Schnitt gab es in der Gruppe der Autonomien ein in der Klinik vorliegendes Ergebnis einer Untersuchung auch ein Jahr nach Therapie. Bei den Basedow-Patienten lag dieses meistens leider nicht vor. Da die Beurteilung des Therapieergebnisses stark vom Zeitpunkt der abhängig ist, wird ein Vergleich verschiedener Studien erschwert beziehungsweise können die Ergebnisse leicht verzerrt werden.

4.7 Schlussfolgerung

Die vorliegende retrospektive Studie kann nach unserem Kenntnisstand erstmals zeigen, dass Patienten mit einer unifokalen Autonomie und einer applizierten Aktivität unter 400 MBq eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine euthyreote posttherapeutische Stoffwechsellage haben als eine Vergleichsgruppe mit gleichem Krankheitsbild und einer applizierten Aktivität von ≥ 400 MBq. Der berechnete Cut-off von 402 MBq bestätigt die vorgenommene Einteilung.

Dass bei den anderen Subgruppen keine Unterschiede beim Therapieergebnis zwischen den applizierten Aktivitäten festzustellen sind, bestätigt die Ergebnisse anderer Studien, welche sich mit ähnlichen Fragen beschäftigt haben. Dies bedeutet, dass hier unser bisheriges Therapie-Konzept auf Basis der Marinelli-Formel weder schlechter noch besser ist als andere Konzepte und somit auch im Niedrigdosis-Bereich weiterhin verwendet werden kann. Bestätigt wird das auch dadurch, dass bei diesen Erkrankungen keine Cut-off-Bestimmung möglich war. Es gibt hier keinen Wert, ab dem ein Therapieerfolg statistisch signifikant häufiger wahrscheinlich auftritt.

Eine Untergrenze, ab der ein Therapieversagen wahrscheinlich wird, beziehungsweise eine Obergrenze, ab der eine Hypothyreose sehr wahrscheinlich wird, konnte somit nicht eruiert werden. Damit kann die Marinelli-Formel zur Berechnung der zu applizierenden Aktivität ohne Einschränkung verwendet werden, auch wenn bei einzelnen Patienten damit sehr geringe Aktivitäten berechnet werden. Eine prätherapeutische Thyreostatika-Einnahme zeigt sich ebenfalls nicht als relevanter Prädiktor für das Therapieergebnis in der Gesamtkohorte.

5 Ausblick

Im Sinne einer Follow-up-Studie sollten die Patienten nach längeren Zeiträumen, zum Beispiel fünf und zehn Jahre nach Therapie, noch einmal einbestellt und untersucht werden, um das Ergebnis im Langzeitverlauf zu analysieren, damit der Therapieerfolg besser evaluiert werden kann. So könnte kontrolliert werden, ob zum Beispiel - wie in anderen Studien mit teils sehr unterschiedlichen Dosiskonzepten berichtet - das Auftreten von Hypothyreosen auch bei Autonomien und Strumen im zeitlichen Verlauf zunimmt, und wenn ja, in welchem Ausmaß. Ebenso sollten die Ergebnisse späterer Folgeuntersuchungen an die Klinik weitergeleitet werden, welche die Therapie durchführte, um diese in die Analyse der Therapiewirksamkeit mit einbeziehen zu können. Dies ist bisher im klinischen Alltag leider nicht verwirklicht, da die ambulante Nachsorge nicht in Händen des Therapeuten liegt.

Eine Überprüfung der Ergebnisse bei Struma-Patienten sollte im Sinne einer prospektiven Studie mit höherer Patientenzahl stattfinden, da einige Studien über bessere Ergebnisse bei hohen Aktivitäten im Vergleich zu niedrigeren berichten [1, 67]. Hier könnte insbesondere bei größeren Strumen ein anderes Dosiskonzept erforderlich sein.

Von Interesse wäre ebenfalls eine weitere Studie zur Validierung der Ergebnisse bei der unifokalen Autonomie mit einem größeren Patientenkollektiv. Besonders die Erfolge im Bereich der niedrigen Aktivitäten sollten mit einer prospektiven Studie überprüft werden, da sich dadurch sowohl die Strahlenexposition des Patienten als auch die Liegedauer auf Station reduzieren ließen, was zudem unter ökonomischen Gesichtspunkten von Bedeutung wäre. Ebenso die Dosierung nach Aktivität pro Gramm Schilddrüsengewebe ohne Berücksichtigung einer Herddosis wäre als alternatives Dosiskonzept hierbei von Interesse.

Anhang

Anhang 1: Tabelle der durchschnittlichen prozentualen Aktivität in MBq

	MB >	MB <	A/S >	A/S <	UA >	UA <	MA >	MA <	DA >	DA <	S >	S <
Number of values	50	30	72	65	27	31	14	15	18	13	13	6
Minimum	93,2	93,6	65,0	83,9	96,6	97,3	101,4	83,9	96,4	98,1	65,0	101,4
25% Percentile	103,3	101,1	104,0	103,3	104,4	103,3	104,3	105,7	104,1	102,6	87,05	101,6
Median	105,8	104,1	107,1	108,0	108,5	108,1	107,1	108,0	106,2	107,7	103,8	106,2
75% Percentile	108,6	109,2	109,5	114,4	110,4	117,3	109,4	115,6	111,1	111,9	107,9	111,8
Maximum	114,3	128,9	184,7	417,4	152,6	417,4	110,3	177,2	184,7	130,5	110,8	112,5
Mean	106,0	106,2	106,8	118,5	109,2	126,3	106,7	115,2	110,4	109,2	97,2	106,6
Std. Deviation	4,28	8,13	13,81	42,67	9,61	58,91	3,05	22,84	19,16	9,08	16,30	5,06
Std. Error of Mean	0,605	1,485	1,627	5,293	1,849	10,580	0,814	5,898	4,517	2,517	4,522	2,067
Lower 95% CI of mean	104,8	103,1	103,6	107,9	105,4	104,7	105,0	102,6	100,9	103,7	87,4	101,3
Upper 95% CI of mean	107,2	109,2	110,1	129,1	113,0	147,9	108,5	127,9	119,9	114,6	107,1	111,9
D'Agostino & Pearson omnibus normality test												
K2	3,52	9,39	62,87	114,20	49,61	60,63	1,75	13,24	42,45	6,07	4,81	N too small
P value	0,172	0,009	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,417	0,001	< 0,001	0,048	0,090	
Passed normality test (alpha=0.05)?	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	
P value summary	ns	*	*	*	*	*	ns	*	*	*	ns	

MB: M. Basedow. A/S: Autonomen & Struma. UA: Unifokale Autonomie. MA: Multifokale Autonomie. DA: Disseminierte Autonomie. S: Struma
 > : Gruppe mit applizierter Aktivität ≥ 400 MBq. < : Gruppe mit applizierter Aktivität < 400 MBq.
 * kein Ergebnis, da keine Normalverteilung. ns: nicht signifikant

Anhang 2: Tabelle der durchschnittlichen prozentual erreichten Zieldosis

	MB >	MB <	A/S >	A/S <	UA >	UA <	MA >	MA <	DA >	DA <	S >	S <
Number of values	51	30	71	67	26	31	14	16	18	14	13	6
Minimum	10	10	56	35	57	35	75	41	79	48	56	52
25% Percentile	93,0	94,3	87,0	85,0	78,3	92,0	97,3	81,5	106,5	83,8	86,0	77,5
Median	121,0	113,0	110,0	111,0	93,0	118,0	111,5	120,0	130,5	104,5	115,0	99,0
75% Percentile	146,0	134,5	146,0	135,0	130,3	136,0	146,3	135,0	161,3	145,3	144,0	126,8
Maximum	390	174	261	443	255	443	193	183	261	301	225	168
Mean	130,9	109,2	122,1	117,3	109,9	121,4	118,8	111,4	144,6	121,1	119,1	102,8
Std. Deviation	64,89	35,09	47,95	60,08	50,22	71,31	32,40	35,20	53,37	66,23	43,38	38,82
Std. Error of Mean	9,087	6,407	5,691	7,340	9,850	12,810	8,660	8,800	12,580	17,700	12,030	15,850
Lower 95% CI of mean	112,6	96,1	110,8	102,6	89,6	95,2	100,1	92,7	118,1	82,9	92,7	62,1
Upper 95% CI of mean	149,1	122,3	133,5	131,9	130,2	147,5	137,5	130,2	171,2	159,4	145,3	143,6
D'Agostino & Pearson omnibus normality test												
K2	44,20	7,11	17,18	65,99	13,45	45,76	2,58	0,12	4,40	12,13	5,32	N too small
P value	< 0,001	0,029	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	0,276	0,941	0,111	0,002	0,070	
Passed normality test (alpha=0.05)?	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
P value summary	*	*	*	*	*	*	ns	ns	ns	*	ns	

MB: M. Basedow. A/S: Autonomien & Struma. UA: Unifokale Autonomie. MA: Multifokale Autonomie. DA: Disseminierte Autonomie. S: Struma

> : Gruppe mit applizierter Aktivität ≥ 400 MBq. < : Gruppe mit applizierter Aktivität < 400 MBq.

* kein Ergebnis, da keine Normalverteilung. ns: nicht signifikant

Anhang 3: Tabelle der durchschnittlichen Halbwertszeit in Tagen prä- & intratherapeutisch

	MB PHWZ	MB IHWZ	UA PHWZ	UA IHWZ	MA PHWZI	MA IHWZ	DA PHWZ	DA IHWZ	S PHWZ	S IHWZ
Number of values	93	94	58	57	29	30	31	32	19	19
Minimum	1,6	0,8	3,1	2,3	4,2	3,1	3,3	3,5	3,7	5,4
25% Percentile	4,3	4,0	5,6	5,2	6,3	6,1	6,5	6,3	7,5	5,7
Median	5,4	5,7	6,6	6,4	8,0	7,2	8,0	7,2	8,0	6,9
75% Percentile	7,2	7,3	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Maximum	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Mean	5,6	5,5	6,5	6,2	7,2	6,8	7,0	6,9	7,5	6,9
Std. Deviation	1,73	1,83	1,39	1,78	1,26	1,37	1,50	1,27	1,08	0,94
Std. Error of Mean	0,179	0,189	0,182	0,235	0,235	0,250	0,269	0,224	0,248	0,215
Lower 95% CI of mean	5,2	5,2	6,2	5,8	6,7	6,3	6,5	6,5	7,0	6,4
Upper 95% CI of mean	5,9	5,9	6,9	6,7	7,6	7,3	7,6	7,4	8,1	7,4
D'Agostino & Pearson omnibus normality test										
K2	15,46	6,61	4,58	7,95	7,08	5,89	8,68	10,46	30,83	4,22
P value	< 0,001	0,037	0,101	0,019	0,029	0,053	0,013	0,005	< 0,001	0,121
Passed normality test (alpha=0.05)?	No	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes
P value summary	*	*	ns	*	*	ns	*	*	*	ns

MB: M. Basedow. UA: Unifokale Autonomie. MA: Multifokale Autonomie. DA: Disseminierte Autonomie. S: Struma. PHWZ: prätherapeutische Halbwertszeit. IHWZ: intratherapeutische Halbwertszeit.

* kein Ergebnis, da keine Normalverteilung. ns: nicht signifikant

Anhang 4: Tabelle der durchschnittlichen Stoffwechsellage nach Radiojodtherapie mit p-Werten des Gruppenvergleiches

	MB	A/S	UA	MA	DA	S
≥ 400 MBq	Hypothyreose	Euthyreose	Hypothyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose
< 400 MBq	Hypothyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose	Euthyreose
Fisher's test p=	0,4388	0,2763	0,0023	0,4664	0,4533	1
M-W-U test p=	0,6117	0,1393	0,0086	0,8808	0,2671	0,1275
	n.s.	n.s.	signifikant	n.s.	n.s.	n.s.
	beide Hypo	beide Eu		beide Eu	beide Eu	beide Eu

MB: M. Basedow. A/S: Autonomien & Struma. UA: Unifokale Autonomie. MA: Multifokale Autonomie. DA: Disseminierte Autonomie. S: Struma
 ≥ 400 MBq: Gruppe mit applizierter Aktivität ≥ 400 MBq. < 400 MBq: Gruppe mit applizierter Aktivität < 400 MBq.
 ns: nicht signifikant. Hypo: Hypothyreot. Eu: Euthyreot

Literaturverzeichnis

1. Lewis, Anthony, Atkinson, Brew, Bell, Patrick, Courtney, Hamish, McCance, David, Mullan, Karen and Hunter, Stephen, *Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen*. The Ulster medical journal, 2013. **82**(2): p. 85.
2. Gekle, Michael, Wischmeyer, Erhard, Gründer, Stefan, Petersen, Marlen and Schwab, Albrecht, *Taschenlehrbuch Physiologie*. 2010: Georg Thieme Verlag.
3. Püschel, Gerd P, Kühn, Hartmut, Kietzmann, Thomas, Höhne, Wolfgang and Christ, Bruno, *Taschenlehrbuch Biochemie*. 2011: Georg Thieme Verlag.
4. Köhrle, J and Brabant, G, *Synthese, Stoffwechsel und Diagnostik der Schilddrüsenhormone*. Der Internist, 2010. **51**(5): p. 559-567.
5. Bell, Eberhard and Grünwald, Frank, *Radiojodtherapie: bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen*. 2000: Springer-Verlag.
6. Häggström, Mikael, *Medical gallery of Mikael Häggström 2014*. WikiJournal of Medicine 1 (2), 2014. 1.
7. Arastéh, Keikawus, Baenkler, Hanns-Wolf, Bieber, Christiane, Brandt, Roland and Chatterjee, Tushar Thomas, *Duale Reihe Innere Medizin*. 2012: Georg Thieme Verlag.
8. Dietlein, M, Grünwald, F, Schmidt, M, Schneider, P, Verburg, FA and Luster, M, *Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5)*. Nuklearmedizin, 2016. **55**(6): p. 213-220.
9. Dietlein, M, Eschner, W, Grünwald, F, Lassmann, M, Verburg, FA and Luster, M, *Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4)*.
10. Hahn, Johannes-Martin, *Checkliste Innere Medizin*. 2013: Georg Thieme Verlag.
11. Jameson, J Larry and Weetman, Anthony P, *Disorders of thyroid gland, Harrison's internal medicine*. 2011, McGraw-Hill.
12. Schäffler, Andreas, *Substitutionstherapie nach Operationen an Schilddrüse und Nebenschilddrüsen*. Dtsch Ärztebl, 2010. **107**: p. 827-834.
13. Berglund, J, Christensen, S Borup and Hallengren, B, *Total and age - specific incidence of Graves' thyrotoxicosis, toxic nodular goitre and solitary toxic adenoma in Malmö 1970–74*. Journal of internal medicine, 1990. **227**(2): p. 137-141.
14. Gough, Stephen CL, *THE GENETICS OF GRAVES'DISEASE*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2000. **29**(2): p. 255-266.
15. McIver, Bryan and Morris, John C, *THE PATHOGENESIS OF GRAVES'DISEASE*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 1998. **27**(1): p. 73-89.
16. Vanderpump, Mark PJ and Tunbridge, W Michael G, *The epidemiology of thyroid diseases*. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 2005: p. 398-406.
17. Herold, Gerd, *Innere Medizin 2014*. 2013: Herold, Gerd.
18. Vanderpump, Mark and Tunbridge, W Michael G, *Thyroid disease*. 2008: Oxford University Press.
19. Charkes, N David, *GRAVES'DISEASE WITH FUNCTIONING NODULES (MARINE-LENHART SYNDROME)*. *Br J Clin Pathol*, 1972. **17**(44): p. 19.
20. Hotze, Lothar-Andreas and Schumm-Draeger, Petra-Maria, *Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose! und Therapie*. 2003: Berliner Med. Verlag-Anst., BMV.
21. Mann, K and Hörmann, R, *Antithyreoidale und TSH-suppressive Behandlung bei Morbus Basedow?* Der Internist, 1998. **39**(6): p. 610-612.

22. Sanchez, Juan Fernandez. *Marine-Lenhart-Syndrome*. 2010. European Congress of Radiology 2010.
23. Bauch, K, *Epidemiology of functional autonomy*. Experimental and clinical endocrinology & diabetes, 1998. **106**(S 04): p. S16-S22.
24. Führer, D and Paschke, R, *Mutationen im TSH-Rezeptorgen: Pathogenetische Bedeutung und klinische Relevanz*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1999. **124**(21): p. 662-669.
25. Paschke, Ralf, *Therapie der uni-oder multifokalen Schilddrüsenautonomie*. Deutsches Ärzteblatt, 2000. **97**(21).
26. Reiners, Christoph, Wegscheider, Karl, Schicha, Harald, Theissen, Peter, Vaupel, Renate, Wrbitzky, Renate and Schumm-Draeger, Petra-Maria, *Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees*. Thyroid, 2004. **14**(11): p. 926-932.
27. Reiners, Christoph and Schneider, Peter, *Radioiodine therapy of thyroid autonomy*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2002. **29**(2): p. S471-S478.
28. Gärtner, R and Dugrillon, A, *Vom Jodmangel zur Struma Pathophysiologie der Jodmangelstruma*. Der Internist, 1998. **39**(6): p. 566-573.
29. Stokkel, Marcel PM, Junak, Daria Handkiewicz, Lassmann, Michael, Dietlein, Markus and Luster, Markus, *EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. **37**(11): p. 2218-2228.
30. Dietlein, M, Eschner, W, Lassmann, M, Hänscheid, H, Verburg, FA and Luster, M, *DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtest (Version 4)*. Stand 10/2014–AWMF-Register.
31. *Radioiodtest (Version 4), DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)*. 10/2014 [cited 2017 18.09.2017]; Available from: http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-0121_S1_Radioiodtest_2014-10.pdf M. Dietlein, W. Eschner, M. Lassmann, H. Hänscheid, F. A. Verburg, M. Luster
32. Brucer, M., *Leonidas D. Marinelli, Ph.D. 1906-1974*. Radiology, 1975. **115**(2): p. 488-9.
33. Marinelli, Leonidas D, *Dosage determination in the use of radioactive isotopes*. Journal of Clinical Investigation, 1949. **28**(6 Pt 1): p. 1271.
34. Marinelli, L. D., *Radiation dosimetry of internally administered beta ray emitters: status and prospects*. Radiology, 1954. **63**(5): p. 656-63.
35. Hamilton, JG and Lawrence, JH, *Recent clinical developments in the therapeutic application of radio-phosphorus and radio-iodine*. Journal of Clinical Investigation, 1942. **21**.
36. Hertz, S. and Roberts, A., *RADIOACTIVE IODINE AS AN INDICATOR IN THYROID PHYSIOLOGY. V. THE USE OF RADIOACTIVE IODINE IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TWO TYPES OF GRAVES' DISEASE*. J Clin Invest, 1942. **21**(1): p. 31-2.
37. *Forum Schilddrüse e.V.* [web page] [cited 2017 07.11.2017]; Available from: <http://www.forum-schilddruese.de/Radiojodtherapie/-e.V.>, Forum Schilddrüse
38. *Radioactive Iodine for Hyperthyroidism - The Most Common Hyperthyroid Treatment in the US*. [cited 2017 18.09.2017]; Available from: <https://www.endocrineweb.com/conditions/hyperthyroidism/radioactive-iodine-hyperthyroidism> Milas, Kresimira
39. Ross, Douglas S, Burch, Henry B, Cooper, David S, Greenlee, M Carol, Laurberg, Peter, Maia, Ana Luiza, Rivkees, Scott A, Samuels, Mary, Sosa, Julie Ann and Stan, Marius N, *2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis*. Thyroid, 2016. **26**(10): p. 1343-1421.

40. NUK Uni Jena Radiojodtherapie. [cited 2017 22.10.2017]; Available from: <http://www.nuklearmedizin-jena.de/site/media/MFr--Radiojodtherapie.pdf> Freesmeyer, Martin
41. Graefe, Karl Heinz, Lutz, Werner and Bönisch, Heinz, *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2016: Georg Thieme Verlag.
42. Kyrilli, Aglaia, Tang, Bich-Ngoc-Thanh, Huyge, Valérie, Blocklet, Didier, Goldman, Serge, Corvilain, Bernard and Moreno-Reyes, Rodrigo, *Thiamazole pretreatment lowers the 131I activity needed to cure hyperthyroidism in patients with nodular goiter*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(6): p. 2261-2267.
43. Dralle, H, Stang, A, Sekulla, C, Rusner, C, Lorenz, K and Machens, A, *Strumachirurgie in Deutschland*. Der Chirurg, 2014. **85**(3): p. 236-245.
44. Musholt, Thomas J, Clerici, Thomas, Dralle, Henning, Frilling, Andreja, Goretzki, Peter E, Hermann, Michael M, Kußmann, Jochen, Lorenz, Kerstin, Nies, Christoph and Schabram, Jochen, *German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease*. Langenbeck's archives of surgery, 2011. **396**(5): p. 639-649.
45. Stupal, Sybille, *Operationsergebnisse bei gutartigen Schilddrüsenerkrankungen*. 2018, Universität Ulm.
46. Wicke, Corinna and Trupka, Arnold, *Aktuelle Aspekte der chirurgischen Therapie*. HNO Nachrichten, 2016. **46**(2): p. 27-32.
47. Holm, Lars-Erik, Lundell, Göran, Israelsson, Anders and Dahlqvist, Ingemar, *Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism*. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 1982. **23**(2): p. 103-107.
48. Traisk, Frank, Tallstedt, Leif, Abraham-Nordling, Mirna, Andersson, Tommy, Berg, Gertrud, Calissendorff, Jan, Hallengren, Bengt, Hedner, Pavo, Lantz, Mikael and Nystrom, Ernst, *Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(10): p. 3700-3707.
49. Hall, Per, Berg, Gertrud, Bjelkengren, Göran, Boice, John D, Ericsson, Ulla - Britt, Hallquist, Arne, Lidberg, Monika, Lundell, GÖRan, Tennvall, Jan and Wiklund, Kerstin, *Cancer mortality after iodine - 131 therapy for hyperthyroidism*. International journal of cancer, 1992. **50**(6): p. 886-890.
50. Holm, Lars-Erik, Hall, Per, Wiklund, Kerstin, Lundell, Göran, Berg, Gertrud, Bjelkengren, Göran, Cederquist, Ebbe, Ericsson, Ulla-Britt, Hallquist, Arne and Larsson, Lars-Gunnar, *Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1991. **83**(15): p. 1072-1077.
51. [cited 2017 27.10.2017]; Available from: <http://www.nuklear-medizintechnik.de/unternehmen.html> Dresden, MED Medizintechnik
52. *Informationen zur Abteilung NUK UKE*. [cited 2017 16.10.2017]; Available from: <https://www.miomedi.de/klinik/universitaetsklinikum-hamburg-eppendorf/klinik-fuer-nuklearmedizin/index.html> UKE
53. Bredner, B, *Prüfung auf Normalverteilung*. 2010.
54. Shapiro, Samuel S, Wilk, Martin B and Chen, Hwei J, *A comparative study of various tests for normality*. Journal of the American statistical association, 1968. **63**(324): p. 1343-1372.
55. Bortz, Jürgen, *Statistik: Für Human-und Sozialwissenschaftler*. 2006: Springer-Verlag.

56. Kronthaler, Franz, *Statistik angewandt: Datenanalyse ist (k) eine Kunst Excel Edition*. 2015: Springer-Verlag.
57. Mosler, Karl and Schmid, Friedrich, *Beschreibende Statistik und wirtschaftsstatistik*. 2007: Springer-Verlag.
58. *U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney*. [web page] 2012 [cited 2018 23.01.2018]; Available from: http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/ee_u_test_wilcoxon.html
- Lohninger, H
59. Blobel, Volker and Lohrmann, Erich, *Statistische und numerische Methoden der Datenanalyse*. 2013: Springer-Verlag.
60. Hajian-Tilaki, Karimollah, *Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation*. Caspian journal of internal medicine, 2013. **4**(2): p. 627.
61. [web page] [cited 2018 06.01.2018]; ROC analysis]. Available from: <https://www.medcalc.org/manual/roc-curves.php> medcalc
62. Krengel, Ulrich, *Einführung in die Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik*. Vol. 8. 1988: Springer.
63. Jaiswal, Abhishek Kumar, Bal, Chandrasekhar, Damle, Nishikant Avinash, Ballal, Sanjana, Goswami, Ravinder, Hari, Smriti and Kumar, Praveen, *Comparison of clinical outcome after a fixed dose versus dosimetry-based radioiodine treatment of Graves' disease: Results of a randomized controlled trial in Indian population*. Indian journal of endocrinology and metabolism, 2014. **18**(5): p. 648.
64. Ogunjobi, Karounwi Omotayo, Ejeh, John Enyi, Adedapo, Kayode Solomon and Eniojukan, Joshua F, *Effectiveness of fixed dose radioactive iodine (RAI) for the treatment of hyperthyroidism: experience of a teaching hospital in South West Nigeria*. Molecular imaging and radionuclide therapy, 2013. **22**(2): p. 36.
65. Schiavo, Mara, Bagnara, Maria Claudia, Camerieri, Laura, Pomposelli, Elena, Giusti, Massimo, Pesce, Giampaola, Reitano, Cristina, Caputo, Mauro and Bagnasco, Marcello, *Clinical efficacy of radioiodine therapy in multinodular toxic goiter, applying an implemented dose calculation algorithm*. Endocrine, 2015. **48**(3): p. 902-908.
66. Szumowski, Piotr, Abdelrazek, Saeid, Sawicka, Agnieszka Kociura, Mojsak, Małgorzata, Kostecki, Jerzy, Sykała, Monika and Myśliwiec, Janusz, *Radioiodine therapy for Graves' disease—retrospective analysis of efficacy factors*. Endokrynologia Polska, 2015. **66**(2): p. 126-131.
67. Aktaş, Gül Ege, Turoğlu, Halil Turgut, Erdil, Tanju Yusuf, İnanır, Sabahat and Dede, Fuat, *Long-Term Results of Fixed High-Dose I-131 Treatment for Toxic Nodular Goiter: Higher Euthyroidism Rates in Geriatric Patients*. Molecular imaging and radionuclide therapy, 2015. **24**(3): p. 94.
68. Čepková, Jitka, Horáček, Jiří, Vižďa, Jaroslav and Doležal, Jiří, *RADIOIODINE TREATMENT OF GRAVES'DISEASE-DOSE/RESPONSE ANALYSIS*. Acta medica (Hradec Kralove), 2014. **57**(2): p. 49-55.
69. Berg, Gertrud EB, Michanek, Annika MK, Holmberg, Erik CV and Fink, Margareta, *Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements*. The Journal of Nuclear Medicine, 1996. **37**(2): p. 228.
70. Bonnema, Steen Joop and Hegedüs, Laszlo, *Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome*. Endocrine reviews, 2012. **33**(6): p. 920-980.
71. Eschmann, Susanne M, Reischl, Gerald, Bilger, Kilian, Kupferschlünger, Juergen, Thelen, Marcel H, Dohmen, Bernhard M, Besenfelder, Hariolf and Bares, Roland, *Evaluation of*

- dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine-124 and PET.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2002. **29**(6): p. 760-767.
72. Morris, Lilah F, Waxman, Alan D and Braunstein, Glenn D, *Thyroid stunning.* Thyroid, 2003. **13**(4): p. 333-340.
73. Hartmann, Tobias, Vach, Werner, Frings, Lars, Mix, Michael, Meyer, Philipp Tobias and Ruf, Juri, *Radioiodine therapy of benign thyroid-disorders.* Nuklearmedizin, 2017. **56**(05): p. 171-176.
74. Ross, Douglas S, RIDGWAY, E CHESTER and Daniels, Gilbert H, *Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism.* Annals of internal medicine, 1984. **101**(4): p. 488-490.
75. de Rooij, Annika, Vandenbroucke, JP, Smit, JWA, Stokkel, MPM and Dekkers, OM, *Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis.* European journal of endocrinology, 2009. **161**(5): p. 771-777.
76. Jarløv, Anne E, Hegedüs, Laszio, Kristensen, Lars Ø, Nygaard, Birte and Hansen, Jens M, *Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while?* Clinical endocrinology, 1995. **43**(3): p. 325-329.
77. Schiavo, M, Bagnara, MC, Calamia, I, Bossert, I, Ceresola, E, Massaro, F, Giusti, M, Pilot, A, Pesce, G and Caputo, M, *A study of the efficacy of radioiodine therapy with individualized dosimetry in Graves' disease: need to retarget the radiation committed dose to the thyroid.* Journal of endocrinological investigation, 2011. **34**(3): p. 201-205.
78. Chen, Dan Yun, Schneider, Peter F, Zhang, Xiang Song, He, Zhi Min, Jing, Jin and Chen, Tang Hua, *Striving for euthyroidism in radioiodine therapy of Graves' disease: a 12-year prospective, randomized, open-label blinded end point study.* Thyroid, 2011. **21**(6): p. 647-654.
79. Moka, D, Dietlein, M and Schicha, H, *Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2002. **29**(2): p. S486-S491.
80. Körber, C, Schneider, P, Körber-Hafner, N, Hänscheid, H and Reiners, C, *Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre?* European journal of nuclear medicine, 2001. **28**(9): p. 1360-1364.
81. Ceccarelli, Claudia, Bencivelli, Walter, Vitti, Paolo, Grasso, Lucia and Pinchera, Aldo, *Outcome of radioiodine - 131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study.* Clinical endocrinology, 2005. **62**(3): p. 331-335.
82. Sheehan, Michael T and Doi, Suhail AR, *Transient hypothyroidism after radioiodine for graves' disease: challenges in interpreting thyroid function tests.* Clinical medicine & research, 2016. **14**(1): p. 40-45.
83. Metso, Saara, Jaatinen, Pia, Huhtala, Heini, Luukkaala, Tiina, Oksala, Heikki and Salmi, Jorma, *Long - term follow - up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism.* Clinical endocrinology, 2004. **61**(5): p. 641-648.
84. Nygaard, Birte, Hegedüs, L, Gervil, M, Hjalgrim, H, Hansen, BM, SØE - JENSEN, P and Hansen, JM, *Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease.* Journal of internal medicine, 1995. **238**(6): p. 491-497.
85. Sridama, Vitaya, McCormick, Maureen, Kaplan, Edwin L, Fauchet, Renee and DeGroot, Leslie J, *Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease.* New England Journal of Medicine, 1984. **311**(7): p. 426-432.

86. Huysmans, Dyde A, Corstens, Frans H and Kloppenborg, Peter W, *Long-term follow-up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine*. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 1991. **32**(1): p. 27-30.
87. Nygaard, Birte, Hegedüs, Laszlo, Gerhard Nielsen, Kamilla, Ulriksen, Peter and Hansen, Jens Mølholm, *Long - term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules*. Clinical endocrinology, 1999. **50**(2): p. 197-202.
88. Nygaard, Birte, Hegedüs, Laszlo, Ulriksen, Peter, Nielsen, Kamilla Gerhard and Hansen, Jens Mølholm, *Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter*. Archives of internal medicine, 1999. **159**(12): p. 1364-1368.
89. Reinhardt, Michael J, Joe, Alexius, von Mallek, Dirk, Zimmerlin, Martina, Manka-Waluch, Agnieszka, Palmedo, Holger and Krause, Thomas M, *Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of ^{99m}Tc-pertechnetate thyroid uptake*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2002. **29**(4): p. 480-485.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jorina Joana Jurth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit niedriger Aktivitäten bei der Radiojodtherapie benigner Erkrankungen der Schilddrüse“ selbstständig 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und 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. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Curriculum vitae

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

Danksagung

Ich danke Professor Dr. Winfried Brenner, meinem Doktorvater, für die Möglichkeit, diese Dissertation an der Klinik für Nuklearmedizin der Charité am Campus Virchow anfertigen zu dürfen, sowie für die freundliche Hilfe während der Fertigstellung.

Mein ausgesprochener Dank gilt Dr. Florian Wedel für die engagierte, geduldige und hilfsbereite Betreuung.

Besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meiner Familie ausdrücken, insbesondere meiner Mutter Antje Bielert, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht hat, sowie meiner Schwester Jelena Jurth, welche mich stets in allem unterstützt hat.

Weiterer Dank gilt außerdem meinen Freunden, im Besonderen Cathérine Steinbach, Lars Vogt, Sarah Vornholt und Viktoria Dorau, für die unvergessliche Studienzeit, die großartigen gemeinsamen Erlebnisse sowie den Rückhalt, auf den ich mich immer verlassen konnte.