

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose
Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. T. M. Behr

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Einfluss der Radioiodtherapie auf
Tg-, TPO- und TSH-Rezeptor-Antikörpertiter bei Patienten mit
Schilddrüsenautonomie und Autoimmunthyreopathie
und mögliche Konsequenzen für das Qualitätsmanagement
der Klinik für Nuklearmedizin**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sabine Altwein

aus Nordhorn

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 21. Januar 2010.
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: PD Dr. H. Höffken

Koreferent: Prof. Dr. I. Hassan

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose
Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. T. M. Behr

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Einfluss der Radioiodtherapie auf
Tg-, TPO- und TSH-Rezeptor-Antikörpertiter bei Patienten mit
Schilddrüsenautonomie und Autoimmunthyreopathie
und mögliche Konsequenzen für das Qualitätsmanagement
der Klinik für Nuklearmedizin**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sabine Altwein

aus Nordhorn

Marburg, 2010

meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S. 1
2. Literaturbesprechung	
<u>2.1. Der Radioiodtherapie zugängliche benigne Schilddrüsenerkrankungen</u>	
2.1.1. Struma	S. 2
2.1.2. Hyperthyreose	S. 5
2.1.2.1. Funktionelle Autonomie	S. 6
2.1.2.2. Morbus Basedow, Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow	S. 8
2.1.3. Marine-Lenhart Syndrom	S. 11
<u>2.2. Radioiodtherapie der benignen Schilddrüsenerkrankungen</u>	
2.2.1. Die Anfänge der Radioiodtherapie	S. 12
2.2.2. Wirkmechanismus des Radioiods	S. 13
2.2.3. Die Radioiodtherapie	S. 15
2.2.4. Indikationen, Kontraindikationen	S. 16
2.2.5. Nebenwirkungen	S. 18
2.2.6. Strahlenexposition und Risiken der Schilddrüsentherapie	S. 18
2.2.7. Vorbereitung und Dosisberechnung	S. 20
2.2.8. Radioiodtest	S. 22
2.2.9. Durchführung	S. 23
2.2.10. Begleitende Glukokortikoidgabe zur Radioiodtherapie	S. 24
2.2.11. Effekte der Radioiodtherapie	S. 25
2.2.12. Nachsorge	S. 25
<u>2.3. Thyreoidale Antikörper</u>	
2.3.1. Die bekannten thyreoidalen Antikörper	S. 26
2.3.2. Die Antikörpertiter bei verschiedenen Krankheitsbildern	S. 27
2.3.3. Indikation zur Bestimmung der Antikörpertiter	S. 27
2.3.4. Tg-Antikörper, TPO-Antikörper, TRAK	S. 29
2.3.5. Die Inzidenz der Autoimmunthyreopathie nach der Radioiodtherapie	S. 31
2.3.6. Theorien zur Ursache des Auftretens einer Autoimmunthyreopathie nach der Radioiodtherapie	S. 34
<u>2.4. Leitlinien und Behandlungspfade</u>	
2.4.1. Klinische Leitlinien	S. 35
2.4.2. Klinische Diagnostik- und Behandlungspfade	S. 37

3. Patienten und Methodik	
3.1. Behandlungspfade und deren Dokumentation, Arbeitsanweisungen	S. 41
3.2. Verfahren zur Antikörperauswertung	
3.2.1. Laborchemischer Nachweis	S. 44
3.2.2. Datenbank, Auswertungsverfahren, Statistik	S. 45
3.3. Die Patienten und die behandelten Thyreopathien	S. 46
3.4. Durchführung der Radioiodtherapie	S. 47
4. Ergebnisse	
4.1. Behandlungspfade und Arbeitsanweisungen	S. 49
4.2. Verlaufsbeobachtung der Antikörpertiter vor und nach der Radioiodtherapie	S. 52
4.2.1. Tg-Antikörpertiter	S. 53
4.2.2. TPO-Antikörpertiter	S. 59
4.2.3. TSH-Rezeptor-Antikörpertiter (TRAK)	S. 65
4.2.4. Vergleich der Antikörpertiterverläufe in den Diagnosegruppen	S. 71
4.3. Kasuistiken	S. 73
4.3.1. Synoptische Betrachtung der Kasuistiken	S. 82
5. Diskussion	
5.1. Antikörper	S. 83
5.1.1. Tg-Antikörper	S. 89
5.1.2. TPO-Antikörper	S. 90
5.1.3. TSH-Rezeptorantikörper (TRAK)	S. 91
5.1.4. Antikörperanalyse für die Autoimmunthyreopathie	S. 94
5.2. Behandlungspfade, Qualitätsmanagement	S. 95
6. Zusammenfassung	S. 98
7. Literaturverzeichnis,	S. 100
Abkürzungsverzeichnis	S. 107
8. Anhang	
8.1. Flussdiagramme	
8.1.1. Flussdiagramm Radioiodtherapie	S. 108
8.1.2. Flussdiagramm Verlaufskontrolle nach Radioiodtherapie	S. 109
8.2. Arbeitsanweisung Radioiodtherapie	S. 110

1. Einleitung

Die Radioiodtherapie ist ein häufig eingesetztes Verfahren zur Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen wie der Struma, den Schilddrüsenautonomien und den Autoimmunthyreopathien. Sie ist eine effektive, kostengünstige und nebenwirkungsarme Therapieoption (Dietlein M et al. 1997). Seltene Nebenwirkungen sind die Entwicklung von Antikörpern nach der Radioiodtherapie, der Anstieg bereits vorbestehender Antikörpertiter und die Entstehung einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow.

Im Jahr 2004 ist in der Klinik für Nuklearmedizin Marburg subjektiv der Eindruck einer Häufung von Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie als Folge der Radioiodtherapie von Autonomien entstanden. In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob es sich um eine zufällige Häufung oder Revisionsbedürftigkeit bzw. Bestätigung der in der Literatur angegebenen Inzidenz handelt. Dazu sind die Titer der drei Schilddrüsen-relevanten Antikörper (AK) – Thyreoglobulin-AK (Tg-AK), Antikörper gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO-AK) und TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) - vor und nach der Radioiodtherapie bestimmt worden.

Da die Schilddrüsendiagnostik und -behandlung häufig wiederkehrende Arbeitsschritte beinhaltet, ist ihre Standardisierung für das Qualitätsmanagement unerlässlich. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, sind hier für die benignen Schilddrüsenerkrankungen Behandlungspfade für die Diagnostik, die Therapie, die Verlaufskontrollen und für ausgewählte Arbeitsschritte Arbeitsanweisungen erstellt worden. Die graphischen Darstellungen der klinischen Arbeitsabläufe, die dabei „so detailliert wie nötig und so global wie möglich“ (Kopp I et al. 2002) wiedergegeben werden, stellen eine übersichtliche, den lokalen Gegebenheiten angepasste, standardisierte und für jeden Mitarbeiter verbindliche interne Leitlinie dar.

Ziel dieser Arbeit ist, Ergebnisse der Antikörperanalyse in die Behandlungspfade zu integrieren. Die Ergebnisse dienen als Grundlage und zur Rechtfertigung der Antikörperkontrollen vor und nach der Radioiodtherapie. Vor der Radioiodtherapie dient die Antikörperbestimmung der Dokumentation des prätherapeutischen Status, nach der Radioiodtherapie dient sie der Therapiekontrolle oder als diagnostischer Filter um Risikopatienten für eine Autoimmunthyreopathie bzw. Patienten, die eine Autoimmunthyreopathie entwickelt haben, zu erkennen.

2. Literaturbesprechung

2.1. Der Radioiodtherapie zugängliche benigne Schilddrüsenerkrankungen

2.1.1. Struma

Als Struma wird eine Vergrößerung der Schilddrüse bezeichnet. Das Schilddrüsenvolumen wird sonographisch bestimmt und sollte bei Frauen 18 ml und bei Männer 25 ml nicht überschreiten. Sie wird in einem WHO-Schema abhängig von der Größe klassifiziert:

0	Keine Struma
1a	Tastbare, aber nicht sichtbare Struma
1b	Tastbare und bei rekliniertem Kopf sichtbare Struma
2	Sichtbare Struma
3	Große Struma mit Kompressionserscheinungen

Tabelle 2.1.: WHO-Schema zur Einteilung der Struma

Die häufigste Ursache einer Struma ist ein endemisch auftretender Iodmangel. Aufgrund dessen kommt es zu einer reaktiven Parenchym- und Zellvermehrung der Schilddrüse um einer Hormonminderversorgung des Körpers vorzubeugen.

Seltenere Ursachen können der M. Basedow, eine Schilddrüsenentzündung, Enzymdefekte, maligne Tumore und TSH- oder TRH-produzierende Tumore sein.

Die euthyreote Struma tritt endemisch in Iodmangelgebieten auf. Dabei kommt es zu Hyperplasie und Hypertrophie der Schilddrüsenepithelzellen mit Volumenzunahme der Schilddrüse. Die Stimulationsmechanismen, die zur Hyperplasie und -trophie führen, sind sehr komplex und bis heute noch nicht vollständig verstanden (Brzowska M et al. 2006). Eine Behandlungsbedürftigkeit dieser benignen Erkrankung ergibt sich daraus, dass die Struma wächst und zur Trachealkompression mit Stridor und Dyspnoe führen kann. Außerdem kann eine Struma, abhängig von ihrer Größe, kosmetisch sehr beeinträchtigen. Aus rein kosmetischen Gründen ist jedoch weder eine Operation noch eine Radioiodtherapie (RITh) gerechtfertigt. Erst bei Funktionsstörungen bzw. Beschwerden ist eine Therapie indiziert. Mit voranschreitendem Wachstums können über Jahre knotig-regressive Veränderungen in der Struma entstehen. Diese Knoten stellen sich in der Szintigraphie entweder kalt oder heiß dar. Dabei gelten kalte Knoten als malignomverdächtig und heiße Knoten deuten auf autonomes Gewebe hin. Somit kann eine nicht behandelte Struma als Vorstufe zur unifokalen, multifokalen oder disseminierten Autonomie betrachtet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus einer Knotenstruma eine Autonomie entwickelt, liegt zwischen 13 und 16 %. Dieser

Entwicklungsprozess kann mehrere Jahre bis zur klinischen apparenten Manifestation mit Beschwerden des Patienten andauern (Wiersinga WM 1992).

In der Studie von From et al. (2000) wird die Struma mit oder ohne Knoten als Risikofaktor für eine maligne Entartung des Schilddrüsengewebes angesehen. Patienten mit einer vorbestehenden benignen Schilddrüsenerkrankung haben ein erhöhtes Risiko an Schilddrüsenkrebs zu erkranken. Das statistische Malignomrisiko wird mit $< 0,1 \%$ angegeben. Auf Grund des geringen Risikos sei daher ein Karzinom-Screening bei Patienten mit einer Knotenstruma nicht gerechtfertigt (From G et al. 2000).

Die prädiktiven Faktoren für ein Schilddrüsenkarzinom in einer Knotenstruma sind (Dieltein M et al. 2006):

- frühere Bestrahlung des Halses
- Rezidivstruma
- zervikale Lymphknotenvergrößerung
- positive Familienanamnese
- rasches Wachstum oder Durchmesser > 3 cm eines echoarmen, kalten Knotens.

Zur Strumatherapie stehen verschiedene Verfahren zur Option:

- abwartende Beobachtung der (Knoten-) Struma
- Therapie mit Levothyroxin bzw. einer Kombination aus Levothyroxin/Iodid
- Operation
- Radioiodtherapie.

Abwartendes Verhalten bei einer Struma ist abzulehnen, da die Struma weiter wächst. Eine Struma kann sich negativ auf den Erfolg der verschiedenen Therapieoptionen auswirken und sollte daher bei Diagnosestellung therapiert werden.

Wenn die Volumenreduktion der Struma mit Radioiod durchgeführt werden soll, ist mit der Indikationsstellung zur definitiven Radioiodtherapie (RITH) nicht zu lange abzuwarten, da mit dem größer werdenden Strumavolumen auch regressive, kalte Strumabezirke zunehmen. Diese beeinträchtigen dann die Wirksamkeit der RITH (Dieltein M et al. 2006).

Eine medikamentöse Therapie mit Levothyroxin sollte schon frühzeitig begonnen werden, da lange bestehende Strumen schlechter auf diese Form der Therapie ansprechen. Levothyroxin senkt den, bei einer Struma erhöhten, TSH_{basal} -Titer ab. So wird der Struma der Stimulus zum hypertrophen Wachstum entzogen (Gärtner R et al. 1998). Durch erhöhte TSH_{basal} -Titer wird auch die Expression des Natrium-Iodid-Symporters (NIS) verstärkt (Schmutzler C et al. 1998), der für den Iodidtransport in

thyreoidale Zellen verantwortlich ist. Der Iodmangel bewirkt ein hyperplastisches Wachstum (Gärtner R et al. 1998). Im Iodmangelgebiet Deutschland wird daher eine Iod/Levothyroxin-Kombinationstherapie empfohlen, solange nicht gleichzeitig eine Autonomie vorliegt. Mit der Kombinationstherapie sollte der TSH_{basal}-Titer in den unteren Referenzbereich abgesenkt werden. Er darf durch die medikamentöse Therapie nicht supprimiert werden, um eine iatrogene Hyperthyreose zu vermeiden (Dietlein M et al. 2006). Nachteil der Therapie mit Levothyroxin ist, dass bei großen Strumen, keine signifikante Volumenreduktion im Vergleich zur RITH erzielt werden kann (Wesche MFT et al. 2001).

Eine Struma kann auch im Mediastinum lokalisiert sein. Bei der sonographischen Untersuchung der Schilddrüse kann dann der untere Rand der Schilddrüse nicht abgegrenzt werden, so dass der Verdacht auf eine substernale Strumaausdehnung besteht. Die Ausdehnung wird durch eine MRT-Untersuchung des Halses und des Mediastinums bestimmt. Eine mediastinale Struma sollte immer operiert werden, da sie ein progressives Wachstum zeigt und auch maligne entartetes Gewebe enthalten kann. In der Arbeit von Arici et al. (2001) konnten bei 12 % der Patienten mit mediastinaler Struma malignes Gewebe nachgewiesen werden. Beim Nachweis einer mediastinalen Struma besteht die Indikation zur Operation (Allo MD et al. 1983), da:

1. eine mediastinale Struma nur schlecht medikamentös behandelt werden kann,
2. sich bei lange (10 Jahre und mehr) bestehenden Strumen eine Trachealkompression, Thyreotoxikose, Dysphagie und maligne Knoten entwickeln können,
3. substernal gelegene Anteile der mediastinalen Struma für eine Feinnadelbiopsie nicht zugänglich sein können und damit malignes Gewebe in der Struma nicht ausgeschlossen werden kann,
4. fast alle mediastinalen Strumen über einen zervikalen Halsschnitt (Kocher Kragenschnitt) entfernt werden können; in seltenen Fällen kann eine Sternotomie notwendig werden.

Eine Aussage über kalte malignitätsverdächtige Knoten im mediastinalen Anteil ist schwierig, da das Speicherverhalten im Szintigramm, auf Grund von Schwächungsphänomenen, nicht ausreichend beurteilt werden kann (Dietlein M et al. 2006). Damit kann ein kalter malignitätsverdächtiger Knoten unentdeckt bleiben.

Nach jeder RITH zur Behandlung einer Struma kann als Nebenwirkung eine Hypothyreose auftreten. Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Hypothyreose mit dem zeitlichen Abstand zur RITH (Dietlein M et al. 2006). Le Moli et al. (1999)

beschreiben in ihrer Studie, dass 48 % der wegen einer Struma mit Radioiodtherapierten Patienten in den ersten zwei Jahren danach eine Hypothyreose entwickelten. Laut Kaplan-Meier Statistiken steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Hypothyreose zu entwickeln nach 8 Jahren auf 58 %. Chapman (1983) beschreibt die steigende Inzidenz einer Hypothyreose nach RITH mit einer Rate von 2-3 % pro Jahr und erklärt dies mit der Beeinträchtigung der Thyreozyten in ihrer Teilungskapazität durch die Strahlung.

Daher muss nach einer Radioiodtherapie eine jährliche Nachsorge mit Bestimmung der TSH_{basal}-Konzentration erfolgen, um ggf. bei einem TSH_{basal}-Spiegel > 2,5-3 mU/L eine Schilddrüsenhormonsubstitution mit Levothyroxin einzuleiten.

2.1.2. Hyperthyreose

Eine Hyperthyreose bezeichnet den Überschuss an Schilddrüsenhormonen im Blut, der mit einer Überfunktion an den Zielorganen einhergeht. Eine Hyperthyreose kann in Schweregrade eingeteilt werden. Bei der latenten Hyperthyreose liegen fT₃ und fT₄ im Referenzbereich bei gleichzeitig supprimiertem TSH_{basal}. Bei der manifesten Hyperthyreose sind die Konzentrationen des fT₃ und fT₄ im Serum erhöht und es liegen klinische Symptome vor.

TSH _{basal}	Referenzbereich	0,34 – 5,6 mU/l
fT ₃	Referenzbereich	3,1 – 6,5 pmol/l
fT ₄	Referenzbereich	7,5 – 21 pmol/l

Tabelle 2.2: Referenzbereiche der Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum (Thomas L, 2005)

Eine thyreotoxische Krise ist eine lebensbedrohliche hormonelle Entgleisung, die mit einer hyperthyreoten Stoffwechsellage einhergeht. Die Lebensbedrohung geht dabei von tachykarden Herzrhythmusstörungen sowie ggf. einer klinisch relevanten relativen Nebennierenrindeninsuffizienz (relativer Hypokortisolismus), auf Grund der Schwere des Krankheitsbildes, aus (Karger S et al. 2008).

Eine Hyperthyreose kann durch eine funktionelle Autonomie, den M. Basedow oder durch eine Hashimoto-Thyreoiditis im Anfangsstadium ausgelöst werden. In Iodmangelgebieten ist etwa zur Hälfte eine funktionelle Autonomie und zur Hälfte eine Autoimmunthyreopathie bzw. ein M. Basedow als Ursache für eine manifeste Hyperthyreose verantwortlich (Schicha H et al. 2002).

Eine funktionelle Autonomie ist eine TSH-unabhängige Schilddrüsenhormonproduktion, die fokal, multifokal oder disseminiert in der Schilddrüse auftreten kann. Eine funktionelle Autonomie wird klinisch erst apparent, wenn die peripheren Hormon-

konzentrationen im Serum die oben genannten Referenzwerte überschreiten. Durch exogen zugeführtes Iod, z.B. Kontrastmittel oder Iodid zur Strumabehandlung, kann eine zuvor latente Hyperthyreose manifest werden. Daher ist vor einer Iodapplikation immer eine Autonomie auszuschließen.

Die Autoimmunthyreopathien, M. Basedow und die Hashimoto-Thyreoiditis, werden durch Autoantikörper ausgelöst. Die Hashimoto-Thyreoiditis kann im Anfangstadium durch Zellzerfall eine Hyperthyreose auslösen. Der Zerfall wird durch Autoantikörper getriggert. Im Verlauf der Immunreaktion können so viele Zellen zu Grunde gehen, dass sich eine Hypothyreose entwickeln kann. Die Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow (AIT) und der M. Basedow manifestieren sich als Hyperthyreose, wenn stimulierende Autoantikörper vorhanden sind, oder als Hypothyreose, wenn blockierende Autoantikörper im Serum sind. Der M. Basedow wird meist durch stimulierende Antikörper hervorgerufen.

2.1.2.1. Funktionelle Autonomie

Eine funktionelle Autonomie liegt dann vor, wenn Schilddrüsengewebe sich aus dem endokrinen Rückkopplungsmechanismus ausschaltet und auf autonomer Basis Schilddrüsenhormone produziert. Der Regelkreis beruht auf einem positiven und negativen feedback-Mechanismus. TRH stimuliert die TSH-Ausschüttung. TSH bewirkt an der Schilddrüse die Freisetzung von T_3 und T_4 . Wenn der freie T_3/T_4 -Hormonspiegel im Blut sinkt, wird über die positive Rückkopplung die TSH-Ausschüttung stimuliert. Wenn der Hormonspiegel (T_3/T_4) steigt, wird über ein negatives feedback die TSH-Freisetzung gehemmt (Meng W 1992).

Die autonome Hormonproduktion ohne einen vorangegangenen Stimulus (TSH) kann zu einer latenten oder manifesten Hyperthyreose führen. Dabei ist das Ausmaß der Hyperthyreose abhängig von der Funktion der autonomen Zellen, aber auch von ihrer Zahl (Emrich D 1994). Das autonome Gewebe hat einen gesteigerten Iodstoffwechsel. Zum Nachweis der gesteigerten Stoffwechselaktivität wird eine Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Technetium-Pertheneat (Tc-99m) durchgeführt. Darin kann sich die Autonomie in Form von Knoten, uni- oder multifokal, oder in der disseminierten Form darstellen. Dabei ist eine Schilddrüsenszintigraphie mit Tc-99m zur Abklärung bei tastbaren und/oder sonographisch abgrenzbaren Knoten ≥ 1 cm indiziert (Mann K (DGE) et al. 1997). Das Szintigramm muss in der euthyreoten Phase unter endo- oder exogener Suppression erstellt werden. Das heißt, bei der endogenen Suppression ist die

autonome Hormonproduktion (T_3/T_4) hoch genug, um die TSH-stimulierte Hormonproduktion des gesunden Gewebes negativ-rückgekoppelt zu unterdrücken. Bei der exogenen Suppression wird dieser Zustand iatrogen durch Gabe von Schilddrüsenhormon (L-Thyroxin) induziert. Durch diese Suppression des nicht autonomen Gewebes stellt sich autonomes Gewebe durch eine Mehranreicherung der Aktivität im Szintigramm dar. Autonome Knoten finden sich gehäuft in endemischen Iodmangelstrumen. Dies spricht dafür, dass Iodmangel und die erhöhte Blut-TSH-Konzentration, sowie die dadurch erhöhte Expression des Natrium-Iodid-Symporters NIS (Schmutzler C et al. 1998), ein Stimulus für die Schilddrüsenepithelien zur Proliferation sind und die Entstehung einer funktionellen Autonomie begünstigen. Durch die verstärkte Proliferation kommt es zu einer Struma, die sich regressiv knotig umwandeln kann. Dabei können Thyreozyten dem Regelmechanismus der hormonellen Hierarchie entkommen und sich zu autonomem Gewebe differenzieren. Dies ist ein Prozess, der Jahre bis Jahrzehnte benötigt, weshalb Autonomien vorwiegend bei Patienten oberhalb des fünften Dezeniums zu finden sind. Bei jungen Patienten (< 50 Jahre) ist eine Autoimmunthyreoiditis häufiger Ursache für eine Hyperthyreose (Pohl M et al. 1993). Zu Beginn der Entwicklung einer Autonomie kommt es noch nicht zur Manifestation der Hyperthyreose. Das autonome Gewebe unterliegt nicht mehr dem Rückkopplungsmechanismus, kann ihn aber noch beeinflussen. Durch die gesteigerte autonome Hormonproduktion wird die TSH-Sekretion supprimiert und damit auch die Iodaufnahme in das nicht autonome Gewebe gehemmt. Durch den bestehenden Iodmangel kommt es aber für lange Zeit zu keiner apparenten Hyperthyreose.

Zu über 90 % sind Patienten mit einer Iodmangelstruma und einer funktionellen Autonomie euthyreot. Ihre Prävalenz liegt in Iodmangelgebieten bei über 10 % und damit dreimal höher als in Gebieten mit ausreichender Iodzufuhr (Emrich D 1994). Eine funktionelle Autonomie kann sehr gut mit einer Radioiodtherapie (RITh) behandelt werden. Dabei wird ausgenutzt, dass das autonome Gewebe eine erhöhte Bereitschaft zeigt, das radioaktive Iod aufzunehmen. Die RITh kann prophylaktisch zur Vermeidung einer Hyperthyreose angewandt werden. Eine definitive Behandlung sollte immer dann durchgeführt werden, wenn das autonome Volumen den „kritischen Wert“ von 10 ml überschritten hat, der Patient sich aber noch in der euthyreoten Stoffwechsellage befindet. Bei einem autonomen Volumen > 10 ml besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Hyperthyreose (Emrich D 1994).

Wenn der Patient sich bereits in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage befindet, wird zuerst thyreostatisch behandelt, um eine Euthyreose zu erreichen. Bei euthyreoter Stoffwechsellage wird dann zur definitiven Therapie Radioiod eingesetzt.

Bei der funktionellen Autonomie ist eine Operation als Therapiealternative vorzuziehen, wenn die Struma sehr groß ist, regressive Veränderungen zeigt oder mechanische Beschwerden verursacht. Wenn es vorrangig um eine Volumenreduktion der Struma geht, stellt die Operation die Therapie der Wahl dar. Bei einem Strumarezidiv nach einer Operation stellt sich die Indikation für eine Radioiodtherapie (RITh), da eine erneute Operation mit erhöhtem Risiko für eine Recurrensparese einhergeht.

Bei der RITh ist neben der Inaktivierung autonomer Knoten bzw. autonomen Gewebes, die Volumenreduktion eine zusätzlich erwünschte Wirkung. Ein halbes Jahr nach RITh zeigen sich deutliche Volumenabnahmen der Schilddrüse, die zwischen 39 % und 46 %, abhängig von der Autonomieform (multi- oder unifokal), schwanken. Dabei korreliert die Höhe der verabreichten Dosis nicht mit der erreichten Volumenreduktion (Luster M et al. 1995).

Die Euthyreose mit Inaktivierung der Autonomie ist das Ziel der RITh bei funktioneller Autonomie. Nach der RITh kann es in 10 % der Fälle (Luster M et al. 1995) zu einer Hypothyreose kommen. Auch die Hypothyreose wird als Therapieerfolg gewertet, da autonomes Gewebe entfernt wurde und die Hyperthyreose beseitigt worden ist. Abhängig von der Ursache der Hyperthyreose ist die Hypothyreose mit Beseitigung des gesamten Schilddrüsengewebes erklärtes Therapieziel; z.B. bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow oder dem M. Basedow.

Bei großem autonomem Volumen im Verhältnis zu einem kleinen Schilddrüsengesamtvolumen ist das Risiko für eine Hypothyreose nach der Radioiodtherapie höher, als bei kleinem autonomen Volumen und großem Gesamtvolumen (Seeger T et al. 1995).

2.1.2.2. Morbus Basedow, Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow

Der M. Basedow ist eine Autoimmunthyreopathie, die mit der Merseburger Trias,

1. Struma,
2. Exophthalmus und
3. Tachykardie, einhergeht.

Für den M. Basedow ist der TSH-Rezeptor-Antikörper - TRAK - spezifisch. Dieser Antikörper besetzt den TSH-Rezeptor und führt so zu einer Dauerstimulation oder

einer Blockade der TSH-Rezeptoren. Bei einer Blockade der TSH-Rezeptoren entsteht eine Hypothyreose. Aus einer Dauerstimulation resultiert eine Hormonüberproduktion mit nachfolgender Hyperthyreose (immunogene Hyperthyreose). Die Hormonproduktion unter Antikörperstimulation unterliegt dann nicht mehr dem physiologischen Regelkreis mit negativer Rückkopplung, und es kommt zur Hyperthyreose. Tg-AK sowie TPO-AK werden auch gefunden, sind aber nicht spezifisch für den M. Basedow. Für die Basedow-Erkrankung sind außerdem eine szintigraphisch nachweisbare homogene Aktivitätsanreicherung und ein hoher Radionuklid-Uptake charakteristisch (Boddenberg B et al. 1993). Im Szintigramm ist der ^{99m}Tc-Technetium-Uptake (TcTU) bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow (AIT) und beim M. Basedow erhöht. Der Unterschied zwischen AIT und M. Basedow liegt darin, dass bei der AIT die Trias nicht erfüllt wird, da der Exophthalmus, bzw. die endokrine Orbitopathie fehlt. Die AIT vom Typ Basedow sowie der M. Basedow können mit Radioiod therapiert werden. Dabei sollte die Therapie der Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow und des M. Basedow unter Cortisonschutz stattfinden, damit es nicht zu einer Entstehung bzw. Verschlechterung der endokrinen Orbitopathie kommt. Bei Patientengruppen mit niedrigem Rezidivrisiko für eine Hyperthyreose (Alter > 40 Jahre, Schilddrüsenvolumen < 40 ml, TSH-Rezeptor-Antikörper < 30 U/l) (Schicha H et al. 2002) kann vor einer Radioiodtherapie (RITh) eine thyreostatische Therapie über ein bis zwei Jahre versucht werden. Danach wird ein Auslassversuch unternommen. In der Gruppe der Niedrigrisiko-Patienten liegt die Rezidivrate bei 20 % (Schicha H et al. 2002). Bei einer Rezidivhyperthyreose besteht danach die Indikation zur Operation oder zur RITh. Bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko für eine Rezidivhyperthyreose nach Thyreostatikagabe und Auslassversuch (Alter < 40 Jahre, Schilddrüsenvolumen > 40 ml mit TRAK > 30 U/l) wird sofort nach Diagnosestellung eine definitive Therapie angestrebt, da die Rezidivrate bei 50-60% liegt (Schicha H et al. 2002).

Zur RITh einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow oder des M. Basedow wird ¹³¹I mit einer Dosis von 300 Gy eingesetzt. Dabei wird das ablativtherapeutische Konzept (Beseitigung des Schilddrüsengewebes) verfolgt, um die Rezidivrate für eine Hyperthyreose gering zu halten. Bei einer manifesten Hyperthyreose ist der thyreoidale Iodumsatz erhöht. Dadurch verkürzt sich die intrathyreoidale Iodhalbwertszeit, und der Therapieeffekt kann geringer ausfallen. Daher sollte die RITh bei M. Basedow-Patienten immer bei euthyreoter Stoffwechsellage erfolgen, um nicht durch eine

beschleunigte Iodkinetik den Therapieerfolg zu gefährden (Guhlmann C A et al. 1995). Der wesentlichere Grund für das Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellaage vor der Therapie ist in der Wirkungsweise der RITh begründet. Durch die Strahlung kommt es zu Zellzerfall, bei dem Schilddrüsenhormone freigesetzt werden. Wird in eine floride Hyperthyreose mit Radioiod therapiert, kann es bei dem Patienten durch weiter gesteigerte Hormonkonzentrationen zu einer lebensbedrohlichen thyreotoxischen Krise kommen. Diese kann vermieden werden, wenn der Patient vor der Therapie durch Thyreostatika in eine euthyreote Stoffwechsellaage gebracht wird. Bei allen Therapieoptionen des M. Basedow, der thyreostatischen Therapie, der RITh und der Operation, besteht ein Risiko für die Entstehung einer endokrinen Orbitopathie. Eine Kortisongabe reduziert bei allen Therapieformen eine Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie (Weigand A et al. 1998). Folgende Voraussetzungen können zur Progredienz einer endokrinen Orbitopathie unter der RITh führen (Weigand A et al. 1998):

- Radioiodtherapie bei vorbestehender Orbitopathie ohne Kortisongabe,
- zu geringe Herddosis für das ablativ Konzept mit erhöhter Gefahr eines Hyperthyreoserezidivs,
- prätherapeutisches Schilddrüsenvolumen > 50 – 60 ml,
- unbehandelte posttherapeutische Hypothyreose (TSH-Erhöhung nach RITh),
- RITh unter hyperthyreoter Stoffwechsellaage,
- Rauchen.

Die Hypothyreose zeigt den Therapieerfolg an und kann durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen rechtzeitig erkannt werden. Nach der Behandlung mit Radioiod nach dem funktionsoptimierten Konzept kann nach mehreren Monaten bis Jahren eine Hypothyreose auftreten, die dann ggf. erst sehr spät diagnostiziert wird. Da die späte posttherapeutische Hypothyreose die Entstehung einer endokrinen Orbitopathie begünstigen kann, sollte beim M. Basedow immer das ablativ Therapiekonzept verfolgt werden und Levothyroxin substituiert werden (Weigand A et al. 1998).

Vor der RITh jeder Schilddrüsenerkrankung wird immer entweder ein Radioiod-Kurztest zur Bestimmung des individuellen Uptakes unter Verwendung von standard-effektiven Halbwertszeiten oder ein Radioiodmehrphasentest durchgeführt.

Für den M. Basedow ist untersucht worden, dass die Durchführung einer individuellen Dosimetrie mit kompletter Radioiodkinetik vor der RITh nicht dazu beitragen kann, die Zieldosis in der Schilddrüse besser zu erreichen. Die Bestimmung der individuellen Halbwertszeit im Gegensatz zu Standardwerten hat auch keinen Vorteil ergeben. Die

thyreostatische Therapie wirkt sich niedrig dosiert nicht nachteilig auf die Radioiodtherapie aus (Schneider P et al. 2002).

2.1.3. Marine-Lenhart Syndrom

Bei diesem Syndrom tritt eine immunogene Hyperthyreose zusammen mit autonomem Gewebe oder autonomen Knoten auf (Boddenberg B et al. 1993). Diese Knoten zeigen gelegentlich eine geringere Aktivitätsanreicherung als das immunogen stimulierte Gewebe. Sie stellen sich dann im Szintigramm kälter dar als das umliegende stimulierte Schilddrüsengewebe.

Bei längerem Verlauf einer immunogenen Hyperthyreose (TRAK abhängig) kommt es zur Strumavergrößerung und damit auch zum zunehmend knotigen Umbau des Schilddrüsengewebes ähnlich einer Iodmangelstruma. Durch die Dauerstimulation der Autoantikörper entstehen hyperplastische Herde, die sich knotig umwandeln, ihre hormonelle Abhängigkeit verlieren und Autonomien bilden. Diese autonomen Knoten bleiben auch nach dem „Ausbrennen“ einer immunogenen Hyperthyreose erhalten, da sie nicht auf die TRAK-vermittelte Stimulation reagieren.

Ein ähnliches Phänomen wie das Marine-Lenhart Syndrom kann nach einer Radioiodtherapie (RITH) auftreten. Dabei besteht aber primär eine Autonomie zu der eine immunogene Hyperthyreose dazukommt. Also im zeitlichen Verlauf umgekehrt zum Marine-Lenhart Syndrom (Schmidt M et al. 2006).

Es besteht also autonomes Gewebe in der Schilddrüse, welches durch eine RITH entfernt werden soll. Nach der RITH kann der Patient eine immunogene Hyperthyreose mit Auftreten von Autoantikörpern und Symptomen entwickeln. In der Arbeit von Boddenberg et al. (1993) werden drei Kasuistiken mit genau dieser Konstellation vorgestellt. Die Patienten hatten ein autonomes Adenom, welches mit Radioiod behandelt wurde. Im zeitlichen Zusammenhang zur RITH entwickelten diese Patienten eine Autoimmunthyreopathie mit Hyperthyreose. Über das Auftreten dieses Phänomens existieren verschiedene Erklärungsversuche und Interpretationsansätze. Es ist berichtet worden, dass auch immunogene Hyperthyreosen nach Operationen aufgetreten sind (Freeman JS et al. 1983). Bei der RITH werden Thyreozyten zerstört und können Proteine und Zellbruchstücke freisetzen, gegen die der Körper Autoantikörper produziert. Diese als Antigene funktionierenden Zellbestandteile können auch bei einer Operation auftreten. Dass sich die immunogene Hyperthyreose

sowohl nach einer Operation als auch nach einer RITH entwickeln kann, spricht für diese Theorie.

Charkes (1972) gibt die Häufigkeit eines Marine-Lenhart Syndroms, also der Koinzidenz eines M. Basedow mit autonomen Knoten, mit 2,7 - 4,3 % aus einem Kollektiv von Basedow-Patienten an. In Regionen mit ausreichender Iodversorgung sind Radioiodtherapien erfolgreicher als in Iodmangelgebieten und es ist häufig eine geringere Strahlendosis notwendig, um eine Euthyreose zu erreichen (Reiners C 1991). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung kann die Koinzidenz von Autoimmunthyreopathie und funktioneller Autonomie sein. Eine funktionelle Autonomie kann häufig mit einer Iodmangelstruma assoziiert sein und es ist eine höhere Strahlendosis nötig, um eine funktionelle Autonomie zu behandeln als eine Autoimmunthyreopathie. Wenn beide gleichzeitig vorkommen, was in Iodmangelgebieten öfter der Fall ist, muss eine höhere Strahlendosis angewandt werden.

2.2. Radioiodtherapie der benignen Schilddrüsenerkrankungen

2.2.1. Die Anfänge der Radioiodtherapie

(2.2.1. zitiert nach: Sawin CT und Becker DV 1997, Chapman EM 1983, Beierwaltes WH 1979, Winkler C 1950, Horst W 1951)

1930 bestand die Standardtherapie einer Hyperthyreose in der subtotalen Thyreoidektomie mit anschließender Iodsubstitution. 1934 entdeckten Joliot und Curie in Paris ein radioaktives Element und es gelang ihnen erstmalig dessen Herstellung. Noch im selben Jahr entdeckte Fermi (1935, Italien) weitere radioaktive Elemente darunter zwei radioaktive Iodisotope, welche er auch selbst herstellen konnte.

1936 entwickelten Compton, Hertz und Evans von der Harvard Medical School die Idee, die Schilddrüse mit Iodisotopen zu behandeln. Sie waren die ersten, die Studien dazu begannen.

Ein Jahr später führten Hertz und Roberts (1937, Harvard) erste Experimente mit ^{128}I mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 25 min an Kaninchen durch. 1938 gelang Lawrence von der Berkeley University in Kalifornien die Herstellung drei weiterer Iodisotope: ^{126}I HWZ: 13 d, ^{130}I HWZ: 12,5 h, ^{131}I HWZ: 8 d.

1940 fand durch Hertz (Harvard) die erste diagnostische Anwendung von ^{131}I als physiologischer Versuch statt. Dabei führte er die ersten quantitativen Uptakemessungen durch. Zwei amerikanische Arbeitsgruppen, Hertz und Roberts von der Harvard University und Hamilton und Lawrence von der Berkeley University

verabreichten 1941 erstmalig ^{130}I mit der Absicht der Therapie der Hyperthyreose. Im selben Jahr behandelten dann Chapman und Evans erfolgreich Patienten mit einer Hyperthyreose mit ^{131}I .

1943 wurde erstmalig eine Radioiodtherapie einer Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms bei einem Kind nach Thyreoidektomie durchgeführt. 1946 wurde beschrieben, dass Iod-speichernde Metastasen mit radioaktiven Iodisotopen behandelt werden können. 1949 fand die erste Behandlung eines metastasierten Schilddrüsenkarzinoms mit ^{131}I in Europa statt.

1951 berichtete Horst über zwölf, von ihm durchgeführte, Radioiodtherapien bei Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen.

Heute wird die Radioiodtherapie mit ^{131}I sowohl bei vielen Patienten mit benignen als auch mit malignen Schilddrüsenerkrankungen angewandt. Es wird als Standardverfahren weltweit erfolgreich eingesetzt. Die Behandlung mit radioaktivem ^{131}I ist aus der modernen Medizin der Schilddrüsentherapie heute nicht mehr wegzudenken.

2.2.2. Wirkmechanismus des Radioiods

Sowohl das Iod aus der Nahrung als auch das therapeutisch genutzte radioaktive ^{131}I werden im Körper selektiv von der Schilddrüse aufgenommen. ^{131}I aus einer Therapiekapsel wird genau wie Nahrungsioid im Darm resorbiert und in die Blutzirkulation abgegeben. Die Aufnahme in die Schilddrüse geschieht durch einen Natrium-Iodid-Symporter, NIS genannt. Der Symporter ist ein Schlüsselmolekül für die Schilddrüsenfunktion und ist an der basolateralen Plasmamembran von Schilddrüsen-Follikelzellen lokalisiert (Schmutzler C et al. 1998). Über den NIS wird Iodid aus dem Blut in den Thyreozyten akkumuliert. Der Symporter kann das Iodid 20 - 40-fach in den Thyreozyten konzentrieren (Köhrle J et al. 1998). Die Aufnahme von Iodid in die Thyreozyten erfolgt aktiv gegen einen elektrochemischen Gradienten und ist damit ein Energie verbrauchender Prozess, der an die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase gekoppelt ist. Die Expression des NIS-Proteins ist abhängig von der Stimulation der Thyreozyten durch TSH am TSH-Rezeptor (TSHr). Für die Schilddrüsenhormonsynthese produzieren die Thyreozyten das Protein Thyreoglobulin (Tg), welches extrazellulär in das Lumen der Kolloidfollikel sezerniert wird. Thyreoglobulin dient dort als Träger- und Speicherprotein für die Schilddrüsenhormone. Mit Hilfe der lumenseitigen Schilddrüsenperoxidase (TPO), wird das durch NIS aufgenommene Iodid an Thyrosinreste des Thyreoglobulins gekoppelt. Dabei entsteht Monoiodtyrosyl

oder Diiodtyrosyl. Aus diesen Vorläufermolekülen wird dann ebenfalls mit Hilfe der Peroxidase Triiodthyronyl (präT3) oder Tetraiodthyronyl (präT4) synthetisiert.

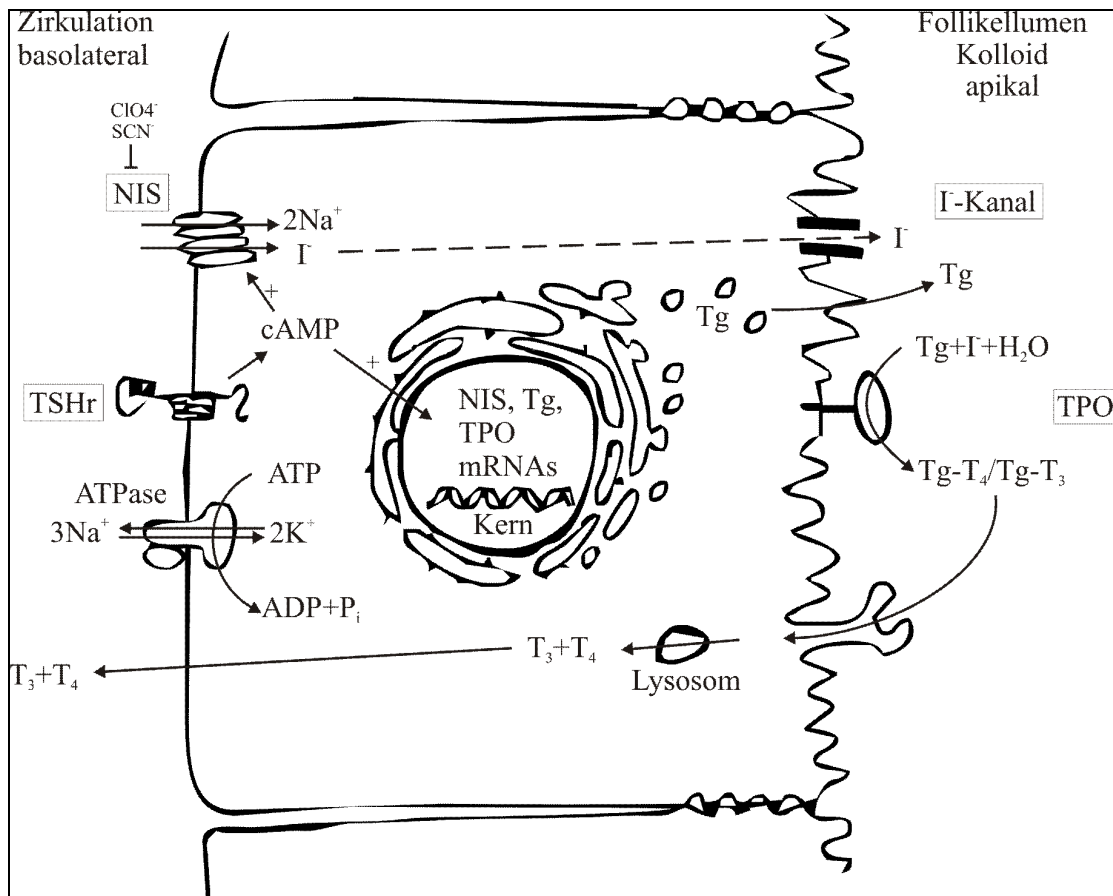


Abbildung 2.1.: Thyreozyt modifiziert nach Köhrle J und Schmutzler C (1998)

Zur Freisetzung der Schilddrüsenhormone muss dieses iodidierte Thyreoglobulin durch Endozytose wieder in die Thyreozyten aufgenommen werden. Die fertigen Hormone werden vom Thyreoglobulin in Lysosomen abgespalten und damit freigesetzt. Das Thyreoglobulin wird von den Thyreozyten recycelt und erneut ins Follikellumen sezerniert. Je höher die TSH-Konzentration im Blut ist, desto stärker wird NIS exprimiert, desto mehr Iodid kann von den Thyreozyten aufgenommen werden und umso mehr fT_3 und fT_4 kann synthetisiert werden. Genau diese Abhängigkeitsbeziehungen werden für die Radioiodtherapie (RITh) ausgenutzt. Der Therapieansatz liegt beim Na^+/I^- -Symporter, da dieser nicht zwischen Nahrungsiod und radioaktivem Iod unterscheiden kann. Bei den benignen Schilddrüsenerkrankungen sieht der Therapieansatz im Überblick wie folgt aus:

Struma:

Durch bestehenden Iodmangel kann die Schilddrüse die Hormonsynthese nicht suffizient aufrechterhalten. Die TSH-Konzentration wird gegenregulatorisch erhöht und steigert so die NIS-Expression (Saito T et al. 1997, Schmutzler C et al. 1998). Mit diesem Mechanismus versucht der Körper mehr Iodid aus dem Blut aufzunehmen, welches aber, durch den Iodmangel bedingt, nicht vorhanden ist. Eine zweite Reaktion auf den Iodmangel ist die Proliferation (Gärtner R et al. 1998) der Thyreozyten mit ebenfalls hoher NIS-Expression. Dabei kommt es zu einer Struma. Die vermehrte NIS-Expression kann therapeutisch zur Volumenreduktion der Struma genutzt werden. Das bei der RITH der Schilddrüse angebotene heiße Iod wird sofort aufgenommen und zerstört, je nach Dosierung, die ganze Schilddrüse oder führt zu einer Verkleinerung ihres Volumens. Nach der Therapie sollten die Patienten mit Iodid behandelt werden, um ein Strumarezidiv zu vermeiden. Gegebenenfalls kann auch eine Substitution mit Schilddrüsenhormon selbst notwendig werden.

Autonomie:

Autonomes Schilddrüsengewebe unterliegt nicht mehr der TSH-Kontrolle und hat eine nicht mehr steuerbare erhöhte Hormonsyntheseleistung. Um dieser erhöhten Syntheseleistung zu genügen, muss mehr Iodid aufgenommen werden. Dies wird über eine gesteigerte NIS-Expression bewerkstelligt. Wird der Schilddrüse bzw. dem autonomen Gewebe ^{131}I angeboten, wird dieses sofort von den Thyreozyten aufgenommen und gespeichert. Das gesunde Gewebe wird durch exo- oder endogene TSH-Suppression durch die Schilddrüsenhormone geschützt. Damit kann das autonome Gewebe selektiv beseitigt werden.

Morbus Basedow und Autoimmunthyreopathie:

Bei diesem Krankheitsbild liegt ebenfalls eine erhöhte NIS-Expression vor, die aber nicht durch TSH-Stimulation sondern durch stimulierende TSH-Rezeptor-Antikörper bedingt sein kann (Saito T et al. 1997).

2.2.3. Die Radioiodtherapie

Die Radioiodtherapie (RITH) wird zur Therapie benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt. Bei der RITH wird dem Patienten der Beta- und Gammastrahler ^{131}I als ^{131}I -Natriumiodid intravenös bzw. als Kapsel oral einmalig verabreicht. Durch das radioaktive Iodisotop wird eine hohe intrathyreoidale Strahlen-

dosis erreicht, da Iod schilddrüsenspezifisch ist und sich überwiegend dort anreichert. Kleine Mengen werden von den Speicheldrüsen und den Belegzellen des Magens aufgenommen. Durch diese spezifische Iodanreicherung in der Schilddrüse ist die Strahlenexposition für den ganzen Körper gering. Die o. g. Thyreopathien können sehr gut mit der RITH behandelt werden, da in diesen Fällen die Schilddrüse eine besonders hohe Bereitschaft zeigt, das Iod aufzunehmen. Bei der RITH wird der erhöhte Iodbedarf des kranken Schilddrüsen Gewebes für dessen Therapie ausgenutzt. Durch die gesteigerte Bereitschaft dieser Areale Iod aufzunehmen, wird sichergestellt, genau dort eine hohe Aktivitätsanreicherung zu erreichen. Das Ziel der RITH ist die Volumenreduktion der Struma bzw. die Beseitigung der Hyperthyreose oder der Autonomie (Dietlein et al. 1999). Damit ist die Radioiodtherapie ein sehr effizienter Weg zur Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen.

2.2.4. Indikationen, Kontraindikationen

Indikationen

Zu den benignen Schilddrüsenerkrankungen mit Indikation zur Radioiodtherapie zählen (Dietlein M et al. 1999, Leitlinien der DGN):

- Manifeste oder latente Hyperthyreose bei unifokaler, multifokaler oder disseminierter Autonomie,
- Morbus Basedow, Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow
- die Struma ohne funktionelle Autonomie,
- die Struma mit funktioneller Autonomie,
- und die Rezidivstruma mit oder ohne funktionelle Autonomie.

Für eine Radioiodtherapie (RITH) spricht ein Schilddrüsenvolumen < 50 ml bei M. Basedow und < 100 ml bei einer Autonomie oder einer Struma (Dietlein et al. 1999). Ein Schilddrüsenvolumen > 100 ml stellt eine Indikation für eine Operation dar.

Als Indikation für oder gegen eine Operation bzw. eine RITH sind folgende Kriterien zu beachten:

- Volumenrichtwerte ($<$ oder > 100 ml),
- Beeinträchtigung des Patienten durch Kompressionssymptome,
- Patientenalter und Begleiterkrankungen,
- Intensität und Verteilung der Nuklid Aufnahme (heiße/kalte Areale),
- Voroperationen an der Schilddrüse, Berufsanamnese (Lehrer, Sänger)
- und der Wunsch des Patienten.

Die Radioiodtherapie ist eine alternative Therapieoption:

- bei erhöhtem Operationsrisiko,
- bei Inoperabilität des Patienten,
- bei einem Schilddrüsenvolumen < 100 ml,
- bei bestehender Voroperation mit eventueller Rekurrensparese,
- wenn der Patient eine Operation ablehnt.

Eine Operation ist indiziert:

- wenn Kompressionssymptome umliegender Strukturen vorliegen,
- wenn das Schilddrüsenvolumen > 100 ml bzw. WHO Grad 3 bei euthyreoter Struma, WHO Grad 2-3 bei hyperthyreoter Struma (Autonomie) beträgt, oder bei einer AIT vom Typ Basedow mit einem Volumen > 50 ml oder einer Autoimmunthyreopathie mit endokriner Orbitopathie,
- bei substernaler Ausdehnung ins Mediastinum, oder bei wachsenden Knoten mit verdächtiger oder unklarer Zytologie (Malignitätsverdacht),
- bei manifester Hyperthyreose und bestehender Schwangerschaft,
- Hyperthyreose nach Iodexposition oder einer thyreotoxischen Krise,
- oder wenn der Patient eine Radioiodtherapie ablehnt.

Im Vergleich zur Operation ist die RITH nebenwirkungsarm. Es bestehen keine OP- oder Narkoserisiken, die Gefahr einer Recurrensparese ist nicht gegeben und es besteht kein Risiko für - wenn auch seltene - Wundheilungsstörungen.

Eine alleinige thyreostatische Therapie ist durchzuführen, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:

- M. Basedow, der auf Grund verschiedener Kriterien (Alter > 40 Jahre, weibliches Geschlecht, Schilddrüsenvolumen < 40 ml, keine endokrine Orbitopathie, TRAK < 10 U/l) ein geringes Rezidivrisiko zeigt,
- Multimorbide Patienten, oder Begleiterkrankungen des Patienten, bei denen eine Operation oder die Radioiodtherapie eine Kontraindikation darstellen.

Kontraindikationen

Die Behandlung mit Radioiod ist für Schwangere und Stillende kontraindiziert:

- aus Gründen des Strahlenschutzes für das Kind und
- das Radioiod würde intrauterin die gesunde Schilddrüse des Kindes durch Bestrahlung schädigen.

2.2.5. Nebenwirkungen

Neben den Therapieoptionen sind auch folgende mögliche Nebenwirkungen mit dem Patienten zu besprechen (Dietlein M et al. 1999, Leitlinien der DGN):

- temporäre Schwellung der Struma, schmerzhafte Thyreoiditis
- immunogene Hyperthyreose
- substitutionsbedürftige Hypothyreose.

Bei 5 % der mit Radioiod behandelten Patienten kann eine Strahlenthyreoiditis auftreten (Schicha H et al. 2002), die dann mit einer Eiskrawatte, Antiphlogistika und Glukokortikoiden erfolgreich behandelt wird. Weitere seltene Nebenwirkungen sind eine akute oder chronische Entzündung der Speicheldrüsen. Eine Angabe über die Häufigkeit deren Auftretens nach RITH einer benignen Schilddrüsenerkrankung ist in der Literatur nicht bekannt. Eine Sialadenitis tritt aber nach hochdosierter RITH von Schilddrüsenkarzinomen mit 36 – 63 % recht häufig auf (Nakada K et al. 2005). Nach der RITH einer Struma oder Autonomie kann als Folge eine Autoimmunthyreopathie auftreten.

2.2.6. Strahlenexposition und Risiken der Schilddrüsentherapie

Die Strahlenexposition im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen kann zu stochastischen Strahlenschäden führen. Das heißt, die Strahlenexposition erhöht die Wahrscheinlichkeit für strahlenbedingte Schäden. Eine Kausalität ist aber empirisch nicht nachweisbar, da die Folgeerkrankungen nach einer Radioiodtherapie (RITH) in follow-up Studien nicht signifikant häufiger auftraten als bei einer Kontrollgruppe ohne Radioiodbestrahlung (Goldman MB et al. 1988). Die Wahrscheinlichkeit für Strahlenschäden im Rahmen einer RITH lässt sich nur hypothetisch im statistischen Modell abschätzen. Durch die Strahlenexposition bei einer RITH nimmt der Patient ein geringes Risiko für Strahlenschäden in Kauf. In der Studie von Edmonds et al. (1986) ist ein Risiko 4. Ordnung (1 - 9 auf 10 000) für die Induktion von Leukämie durch therapeutisch wirksame ¹³¹I Dosen berechnet worden. Das Risiko für die Entstehung von Schilddrüsenkrebs nach diagnostischen Dosen von ¹³¹I konnte nicht statistisch mit der ¹³¹I-Gabe assoziiert werden (Holm LE 1991). Auch Robbins et al. (2000) beschreiben, dass die medizinische Verwendung von Radioiod nicht als Ursache für Schilddrüsenkrebs beobachtet werden konnte. Becker et al. (1988) haben für die RITH der Hyperthyreose ein Risiko 4. Ordnung für die strahlenbedingte Induktion eines Mammakarzinoms berechnet. Dieses sind statistische Berechnungen des Strahlen-

risikos für Folgeschäden, besitzen also nur eine hypothetische Aussagekraft. Im Gegensatz dazu kann bei der Risikobestimmung für Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie und der Operation auf realistische Daten zurückgegriffen werden (Becker et al. 1988). Bei Patienten, die mit Radioiod behandelt wurden, und deren Nachkommen, konnte keine signifikant erhöhte Inzidenz von Infertilität, von Fehlgeburten, von Frühgeburten und angeborenen Anomalien sowie Behinderungen nachgewiesen werden. Die Inzidenzen der oben genannten Komplikationen traten in dem Studienkollektiv nicht häufiger als in der Bevölkerung auf (Sarkar SD et al. 1976). Um den Einfluss von Strahlenexposition auf mutagene Effekte beurteilen zu können, muss die Strahlenexposition z.B. der Gonaden bei einer RITH mit z.B. der diagnostisch eingesetzten Strahlenexposition bei einer Röntgenkontrast-Urographie (10 - 30 mGy) verglichen werden. Dabei liegt die Gonadenexposition bei beiden Maßnahmen im Bereich von 10 - 30 mGy, einem Bereich, in dem kein messbares Risiko für strahleninduzierte Malignome besteht (Schicha H. 1988).

Therapie	Nebenwirkungen	Risiko
Thyreostatika	alle s. Herstellerangaben Agranulozytose	2. Ordnung 3. Ordnung
Operation	N. recurrens Parese Hypoparathyreoidismus Perioperative Mortalität	2. Ordnung 2. Ordnung 4. Ordnung
Radioiodtherapie mit ¹³¹ I	maligne Neoplasien (Brustkrebs, Leukämie) Schilddrüsenkrebs genetische Effekte	4.Ordnung * 4.Ordnung * 4.Ordnung *
Definition der Risikoeinteilung	2. Ordnung: 3. Ordnung: 4. Ordnung:	1-9 auf 100 1-9 auf 1000 1-9 auf 10 000

Tabelle 2.3.: Risiken und Nebenwirkungen von Schilddrüsentherapien (Reiners C. 1991)

* hypothetische Risikoberechnung für eine Radioiodtherapie mit ¹³¹I

Theoretisch wird für die spontane Entstehung von genetischen Mutationen eine Häufigkeit von 10 % angenommen (Ehling UH 1987). Durch die Anwendung von ¹³¹Iod würde der Prozentsatz an Mutationen auf 10,01 % - 10,03 % erhöht werden (Reiners C 1991). Diese theoretische Mutationssteigerungsrate konnte bei Patienten nicht nachgewiesen werden (Edmonds CJ et al. 1986).

Reiners (1991) hat Nebenwirkungen und Risiken einer RITH mit denen einer Schilddrüsenoperation und einer thyreostatischen Therapie am Beispiel des M. Basedow verglichen. Nach diesen Ergebnissen ist die Radioiodtherapie eine sichere

und sehr nebenwirkungsarme Therapieoption in der Behandlung von benignen Schilddrüsenerkrankungen (s. Tabelle 2.3. S. 19).

2.2.7. Vorbereitung und Dosisberechnung

Vor der Durchführung einer Radioiodtherapie (RITh) ist eine Dokumentation über die Aufklärung des Patienten und sein schriftlich erklärtes Einverständnis notwendig. Bei der Aufklärung ist der Patient über

- die Nebenwirkungen und Risiken der Radioiodtherapie,
- über alternative Behandlungsmethoden (OP) und deren Risiken,
- und über die Tatsache, dass bei einer Radioiodtherapie eine lebenslange Nachsorge notwendig ist, zu informieren.

Der Patient muss verstanden haben, dass die RITh in Deutschland nur unter stationären Strahlenschutzbedingungen durchgeführt werden darf. Während der RITh darf der Patient aufgrund des Strahlenschutzes die Station nicht verlassen und auch keinen Besuch empfangen. Eine Entlassung ist frühestens nach 48 h bzw. erst bei einer vom Patienten ausgehenden Dosisleistung von $< 1,5$ mSv/h in 1 m Abstand möglich (Strahlenschutzkommission, Bundesanzeiger Nr. 68), im Folgejahr darf die vom Patienten ausgehende Dosisleistung 1 mSv/a nicht überschreiten. Ausnahmeregelungen dieser gesetzlichen Bestimmung müssen von der zuständigen Behörde genehmigt werden.

Nach der Diagnose einer benignen Schilddrüsenerkrankung und nach der Entscheidung für eine RITh ist folgendes zu beachten:

- Vor einer RITh ist prinzipiell eine Schwangerschaft durch einen Schwangerschaftstest auszuschließen.
- Bei einer manifesten Hyperthyreose sollte immer eine thyreostatische Therapie durchgeführt werden.
- Vor der RITh muss das Thyreostatikum auf die minimal wirksame Konzentration reduziert werden. Eine minimale Konzentration ist sinnvoll, da Thyreostatika den intrathyreoidalen Iodumsatz beschleunigen und den Einbau des Iods in das Kolloid der Follikel hemmen (Schicha H et al. 2002).
- Die thyreostatische Therapie kann in dieser Weise während der RITh und bis zu ihrem Wirkungseintritt durchgeführt werden.

Die minimale Thyreostatikadosis wird durch ihre schrittweise Reduktion in 14-tägigen Abständen individuell ermittelt: Sie ist erreicht, wenn bei peripherer Euthyreose das

TSH_{basal} im Serum supprimiert ist. Die RITH wird in ihrer Effektivität durch die minimal dosierte thyreostatische Therapie nicht signifikant beeinflusst (Berding G et al. 1990). Durch Thyreostatika werden die Symptome des Patienten gelindert und es wird einer thyreotoxischen Krise vorgebeugt. Bis zum Beginn der RITH muss jede exogene Zufuhr von Iod z.B. in Kontrastmitteln, Medikamenten, Amiodaron, Externa, Wunddesinfektionsmittel sowie Vitamin- und Spurenelementpräparaten absolut vermieden werden um die Iodaufnahmebereitschaft des Schilddrüsengewebes unter RITH so groß wie möglich zu halten.

Es ist bekannt, dass durch hohe Dosen von Iodid (15 mg/d) die Schilddrüse in ihrer Funktion blockiert werden kann (Gärtner R et al. 1998). Oberhalb eines Iodblutspiegels von 30µg/100ml werden Iodkonzentrationen erreicht, die zur Blockade der Iodisation (Wolff-Chaikoff-Effekt) führen (Meng W 1992). Dabei kommt es zu dem so genannten „stunning der Thyreozyten, dem „Plummer-Effekt“. Durch das plötzliche Iodüberangebot „erschrecken“ die Zellen und stellen ihre Funktion ein. Diese Reaktion der Schilddrüse wurde vor einer Operation bei Hyperthyreose ausgenutzt, um nicht in einer floriden hyperthyreoten Stoffwechsellage operieren zu müssen (Plummerung). Der Plummer-Effekt hält jedoch nur wenige Tage an. Er wird durch das „Escape-Phänomen“ aufgehoben (Meng W 1992). Bei diesem Mechanismus spielen die schilddrüsenfunktionshemmenden Iodaldehyde wahrscheinlich eine Rolle. Iodaldehyde sind bei Iodmangel aktiv und hemmen die schilddrüsen-spezifische Peroxidase. Durch das Überangebot an Iod bei der Plummerung fällt nach wenigen Tagen reaktiv die Eigenhemmung durch die Iodaldehyde wieder weg (Gärtner et al. 1998). Dadurch ist der Plummer-Effekt wieder aufgehoben und es kommt erneut zu einer hyperthyreoten Stoffwechsellage, wenn in der Zwischenzeit keine Operation erfolgt ist. Eine RITH ist dann nicht mehr möglich, da die Schilddrüse mit Iod gesättigt ist und zu wenig ¹³¹I für einen Therapieeffekt aufnimmt.

Vor jeder Radioiodtherapie müssen, folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Bestimmung des Zielvolumens in der Schilddrüse mittels Sonographie sowie
- ein Radioiodtest mit ^{99m}Tc-Uptake-Bestimmung.

Aus diesen Untersuchungsdaten wird dann mit Hilfe der Marinelli- oder Bockisch-Formel die benötigte Therapieaktivität berechnet:

$$Aktivität[MBq] = \frac{Dosis[Gy] \times Volumen[mL] \times const.}{\max Uptake[\%] \times eff \ HWZ[d]}$$

2.2.8. Radioiodtest

Vor der Radioiodtherapie (RITH) einer Struma, einer Autonomie oder einer Hyperthyreose muss bei jedem Patienten immer ein Radioiodtest mit ^{131}I durchgeführt werden. Er ist vor RITH in Deutschland gesetzlich vorgeschrieben (Bundesanzeiger 7.11.2002, Strahlenschutzverordnung).

Nach dem Beschluss der Strahlenschutzkommission (SSK Dez. 2002) darf ^{131}I diagnostisch nur noch zur Metastasensuche bei Schilddrüsenkarzinomen und zur Bestimmung der zu applizierenden Aktivität für die RITH benigner Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden. Der klassische mit $^{131}\text{I-NaI}$ durchgeführte Radioiodtest ist daher nur noch vor einer RITH zulässig. Mit dem Radioiodtest wird der ^{131}I -Uptake der Schilddrüse bestimmt. Der Radioiod-Uptake quantifiziert den Anteil an appliziertem Radioiod, der bis zu einem definierten Zeitpunkt in der Schilddrüse angereichert wurde. Der Uptake ist bei jedem Patienten spezifisch und wird individuell bestimmt. Auch wie lange das radioaktive Iod in der Schilddrüse verbleibt, kann als individueller Wert - effektive Halbwertszeit - bestimmt werden. Der Test dient der Überprüfung, ob der Iod-Uptake der Schilddrüse ausreicht, um eine effiziente RITH durchzuführen. Ist der Uptake ausreichend, wird die zu applizierende Aktivität berechnet, die eine ausreichende Energiedosis im Zielvolumen während der RITH gewährleistet. Die Aktivität der ^{131}I -Testmenge wird vor der Applikation in einem Aktivimeter gemessen. Der Zeitpunkt der Aktivitätsgabe wird dokumentiert und der Zeitpunkt zur Uptakemessung bestimmt. Der ^{131}I -Uptake wird mit einer Messsonde über dem Hals des Patienten gemessen. Der Radioioduptake wird mit folgender Formel errechnet:

$$RIU = \frac{\text{Aktivität in der Schilddrüse}}{\text{applizierte Aktivität}} \times 100\%$$

Es werden ein Radioiod-Kurztest und ein Radioiod-Mehrphasentest unterschieden. Der Radioiod-Kurztest besteht aus einer ^{131}I -Uptake-Messung 24 h nach Applikation der Aktivität. Dabei geht dann eine empirisch ermittelte Standardhalbwertszeit statt der individuell gemessenen in die Berechnung der Therapieaktivität ein.

Beim Radioiod-Mehrphasentest wird ebenfalls nach 24 h der ^{131}I -Uptake gemessen und zusätzlich eine komplette Radioiodkinetik erstellt, um die individuelle effektive Halbwertszeit zu bestimmen. Für eine komplette Iodkinetik sind mindestens drei Messungen des ^{131}I -Uptake erforderlich. Die Zeitpunkte der Messung hängen hier von

der Erkrankung ab: Beim M. Basedow werden die Messungen in kürzeren Zeitabständen nach Applikation der Aktivität durchgeführt als bei anderen Schilddrüsenerkrankungen, da bei dieser Erkrankung der Iodumsatz extrem hoch ist.

Die Messung des ^{131}I -Uptake erfolgt bei Autonomien zu folgenden Zeitpunkten:

1. nach 24 h
2. nach 72 h
3. nach 144 h

Beim M. Basedow werden Messzeitpunkte mit kürzeren Abständen gewählt:

1. nach 4-6 h
2. nach 24 h
3. nach 120 h (5 Tagen).

Voraussetzung für eine gute Korrelation der vorausgerechneten nötigen Aktivität im Radioiodtest und der tatsächlich erreichten Therapieaktivität sind identische schilddrüsenpezifische Bedingungen. Falls eine schilddrüsenpezifische Medikation notwendig ist, kommt es auf die Konstanz ihrer Durchführung unter Test und Therapie an (Bockisch A et al. 1991).

2.2.9. Durchführung

Eine Radioiodtherapie (RITh) muss in Deutschland immer als Einzeithherapie durchgeführt werden. In den USA werden Patienten für die RITh nicht stationär aufgenommen (Meier DA et al. 2002). Innerhalb Europas ist die Regelung uneinheitlich. Nur in Tschechien, in der Slowakei, in Ungarn und in Deutschland ist eine stationäre Aufnahme verpflichtend. Die stationäre Durchführung der RITh in einer Bettenstation mit Abklinganlage ist sinnvoll, da bei der RITh von der verabreichten Iodmenge 40 - 70 % gleich wieder innerhalb der ersten 48 h ausgeschieden werden (Wellner U et al. 1993). Nur maximal 30 % werden von der Schilddrüse aufgenommen und bestrahlen sie. In den anderen Mitgliedsländern der EANM (European Association of Nuclear Medicine) darf eine RITh ambulant durchgeführt werden. Zu diesen Ländern zählen u.a. die Niederlande, die Schweiz, Österreich, Großbritannien, Frankreich und Dänemark (Schicha H et al. 1993). Die RITh ist in diesen Ländern eine ambulante Therapie mit mehrmaligen Aktivitätsgaben. Der Patient wird nur mit Verhaltensregeln darüber informiert, wie er die Strahlenexposition für seine Familie und Umgebung gering halten kann.

In Deutschland wird während der Therapie täglich die vom Patienten und von der Schilddrüse ausgehende Dosisleistung getrennt gemessen und daraus die effektive Halbwertszeit bestimmt. Durch diese täglichen Messungen kann die Dosis im Zielvolumen und im übrigen Körper abgeschätzt werden. Wird die gewünschte Dosis

im Zielvolumen nicht erreicht, kann ggf. eine Nachtherapie mit erneuter Aktivitätsgabe eingeleitet werden.

Der Patient muss vor der Verabreichung des Radioiods eine mindestens vierstündige und nach Applikation eine einstündige Nahrungskarenz einhalten. Damit soll erreicht werden, dass möglichst viel des oral applizierten radioaktiven Iods resorbiert wird. Wenn während des stationären Aufenthalts vom Patienten keine Nebenwirkungen verspürt werden, bleibt die RITh für den Patienten völlig unbemerkt. Ihren Wirkungseintritt zeigt die RITh erst nach ca. 2 - 3 Monaten.

Die verschiedenen Autonomieformen werden mit unterschiedlichen Dosen therapiert (Dietlein M et al. 1999, Leitlinie der DGN):

- 400 Gy für uni-/multifokale Autonomien
- 150 Gy für eine disseminierte Autonomie
- für die AIT vom Typ Basedow bzw. den M. Basedow wird eine Dosis von 300 Gy verwendet.

Zur Verkleinerungstherapie der euthyreoten Knotenstruma sollten je nach individueller Dosimetrie 120 – 150 Gy als Zieldosis angestrebt werden. Dies gilt sowohl für die erstmalige Therapie einer Struma als auch für eine weitere Radioiodtherapie bei Rezidivstruma (Dietlein M et al. 1999).

2.2.10. Begleitende Glukokortikoidgabe zur Radioiodtherapie

Durch eine Radioiodtherapie (RITh) kann bei einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow eine endokrine Orbitopathie hervorgerufen werden. Bei bereits bestehendem Exophthalmus kann dieser durch die Therapie verschlimmert werden (Marracchi C et al. 1992). Daher wird unter der RITh bei einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow prophylaktisch 0,25 mg Prednisolon/kg Körpergewicht gegeben, um der Entwicklung einer endokrinen Orbitopathie vorzubeugen.

Bei M. Basedow wird mit 0,5 mg Prednisolon/kg Körpergewicht behandelt, um eine Verschlechterung der Orbitopathie zu vermeiden. In einer floriden Phase der endokrinen Orbitopathie wird mit einer hochdosierten Stoßtherapie (100 mg Prednisolon) behandelt, um eine Besserung der Symptomatik des Patienten zu erreichen. Behandlungsschemata zur Glukokortikoidtherapie liegen für die Nuklearmedizin Marburg im Anhang der Arbeitsanweisungen vor.

2.2.11. Effekte der Radioiodtherapie

Volumenreduktion:

Die verschiedenen Erkrankungen zeigen in Bezug auf die Volumenreduktion nach RITH deutliche Unterschiede. Nach einem Jahr ist bei der unifokalen Autonomie mit einer Reduktion des Adenomvolumens um 73 % der größte Therapieeffekt zu zeigen. Durch eine RITH kann das Schilddrüsenvolumen bei M. Basedow um 61 %, bei der multifokalen Autonomie um 44 % und das Gesamtvolumen der Schilddrüse bei unifokaler Autonomie um 23 % verkleinert werden (Dederichs B et al. 1996). Bei der Struma gelingt mit der RITH eine Volumenreduktion auf bis zu 50 %, beim M. Basedow auf 10 - 20 % und bei fokaler Autonomie auf ca. 20 % (Dietlein et al. 1999). Der Erfolg der Volumenreduktion der Struma hängt stark vom Ausgangsvolumen der Schilddrüse ab. Je größer das Ausgangsvolumen ist, desto schwächer ist der Volumenreduktionseffekt einer Radioiodtherapie (Bonnema SJ et al. 1999).

Beseitigung der Hyperthyreose, Hypothyreoserate nach Therapie:

Die Erfolgsraten zur Beseitigung der Hyperthyreose bei M. Basedow hängen primär von der Strahlendosis, die an der Schilddrüse wirkt, ab. Mit geringen Strahlendosen (20 - 60 Gy bzw. 60 - 100 Gy) persistiert eine hohe Rate von Hyperthyreosen, während mit höheren Dosen (100 - 150 Gy) die Zahl der posttherapeutischen Hypothyreosen zunimmt (Reiners C 1991). Das funktionsoptimierte Dosiskonzept sollte auf Grund der hohen Rezidivraten bei M. Basedow nicht angewendet werden, da mit Rezidivhyperthyreosen in über 35 % der Fälle zu rechnen ist (Reiners C. 1991). Beim M. Basedow lässt sich die Hyperthyreose mit dem ablativen Konzept bei 90 % der Patienten beseitigen. Hier liegt nach Therapie die Hypothyreoserate bei 90 % (Schicha et al. 2002). Allerdings ist die Hypothyreose im Rahmen des ablativen Therapie- und Dosiskonzepts bei M. Basedow das erklärte Behandlungsziel.

Die Beseitigung der funktionellen Autonomie gelingt mit der RITH bei 90-95 % der Patienten. Bei 10 - 20 % der Patienten entwickelt sich danach allerdings eine Hypothyreose (Schicha et al 2002). Die Hypothyreose als Nebenwirkung der RITH kann auftreten, ist aber durch eine lebenslange Substitutionsbehandlung mit Levothyroxin auszugleichen.

2.2.12. Nachsorge

Nach jeder Radioiodtherapie (RITH) erfolgt eine lebenslange Nachsorge. In der Phase zwischen RITH und deren Wirkungseintritt wird bei Hyperthyreose eine thyreostatische

Therapie fortgesetzt. Nach 3 oder 6 Monaten, je nach Thyreopathie, ist der für die RITH verantwortliche Arzt verpflichtet, die Wirkung der RITH zu dokumentieren. Dazu werden bei der Abschlussuntersuchung eine Blutentnahme, eine Sonographie sowie eine Szintigraphie durchgeführt. Wenn die Abschlussuntersuchung den Erfolg der RITH zeigen kann, und der Patienten beschwerdefrei ist, folgen weitere Kontrollen nur noch jährlich.

2.3. Thyreoidale Antikörper

2.3.1. Die bekannten thyreoidalen Antikörper

Autoantikörper sind Antikörper, die gegen körpereigene Antigene gerichtet sind. Diese Antikörper sind Immunglobuline (Proteine), die ursächlich an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen beteiligt sind. Sie beeinflussen den Verlauf einer Erkrankung oder können als ein Begleitphänomen ohne klinische Relevanz in Erscheinung treten. Der Nachweis zirkulierender Antikörper im Serum wird zur Diagnostik von Autoimmunerkrankungen genutzt und bei der Differentialdiagnose sowie bei Verlaufskontrollen eingesetzt. Derzeit sind Nachweismethoden für drei verschiedene Antikörpertypen gegen thyreoidale Antigene in der klinischen Routine verfügbar:

1. Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK)
2. Antikörper gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO-AK)
3. Blockierende oder stimulierende Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK)

Die Tatsache, dass es zirkulierende antithyreoidale Antikörper gibt, ist seit 1956 bekannt (Campbell PN et al. 1956). Initial wurden sie zuerst bei der Hashimoto-Thyreoiditis nachgewiesen.

Protein	Antikörper
Tg = Thyreoglobulin	Tg-AK
TPO = Thyreoidale Peroxidase	TPO-AK
TSH – R = TSH-Rezeptor	TRAK -stimulierend → Hyperthyreose -blockierend → Hypothyreose

Tabelle 2.4.: Protein und Antikörper

Es gibt noch weitere Antikörper, die mit Thyreopathien assoziiert sind, die aber noch keine Bedeutung in der Routinediagnostik erlangt haben, wie z. B.

- Autoantikörper gegen Augenmuskelgewebe,
- wachstumsstimulierende Antikörper und
- Antikörper gegen die Schilddrüsenhormone T₃ und T₄ (Hotze LA et al. 2003).

2.3.2. Die Antikörpertiter bei verschiedenen Krankheitsbildern

Die drei genannten antithyreoidalen Antikörper können sowohl bei Schilddrüsenerkrankungen immunogener-, als auch nicht-immunogener Genese auftreten. Das heißt, dass sie sowohl beim M. Basedow, der Hashimoto-Thyreoiditis, den Autonomien als auch bei gesunden Personen nachweisbar sein können.

Diagnosegruppen	TG-AK	TPO-AK	TRAK
Morbus Basedow	15 - 30 %	60 - 80 %	70 - 100 %
Hashimoto-Thyreoiditis	40 - 60 %	70 - 90 %	0 - 7 %
Funktionelle Autonomie	0 - 1 %	0 - 7 %	0 - 5 %
Gesunde Kontrolle	0 - 1 %	0 - 5 %	0 - 2 %

Tabelle 2.5.: Häufigkeit verschiedener Antikörperbefunde bei Schilddrüsenerkrankungen modifiziert nach Meng W (1992)

Die klinische Relevanz der Antikörper richtet sich hierbei aber nach ihrem Serumtiter, dem laborchemischen Referenzbereich sowie der Spezifität des jeweiligen Antikörpers für eine Erkrankung.

Diese drei Antikörper werden differenzialdiagnostisch zur Abgrenzung einer Hyperthyreose autonomer oder immunogener Genese eingesetzt und zur Diagnostik bei Verdacht auf eine der folgende Autoimmunthyreopathien: Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow, Morbus Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis und Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow- oder Hashimoto nach einer Radioiodtherapie.

2.3.3. Indikation zur Bestimmung der Antikörpertiter

In der Erstdiagnostik beim Hausarzt ist die Bestimmung der TSH_{basal} -Konzentration im Serum als richtungsweisender Parameter für eine Schilddrüsenerkrankung ausreichend. Die Bestimmung thyreoidaler Antikörper ist in der Regel zu speziell und zu teuer, um sie in der hausärztlichen Grundversorgung routinemäßig einzusetzen. In der nuklearmedizinischen Hochschulambulanz findet sich jedoch ein vorselektiertes Krankengut und das Vorkommen von thyreoidalen Antikörpern ist nicht selten.

Derzeit gültige Indikationen:

Die Indikation zur Bestimmung der **Tg-Antikörper (Tg-AK)** im Serum des Patienten ist gegeben (Dietlein M et al. 2003),

- wenn Verdacht auf eine Hashimoto-Thyreoiditis besteht, die TPO-AK-Titer jedoch negativ oder nur grenzwertig erhöht sind (Mann K (DGE) et al. 1997),

- und bei Z.n. Thyreoidektomie bei Schilddrüsenkarzinom zur Thyreoglobulin-Wiederfindung:
 1. bei Nachweis von Thyreoglobulin (Tg) im Serum: V.a. Rezidiv/Metastase
 2. bei einem Nachweis von Tg-AK im Serum kann ein Rezidiv oder ein Metastase bei nicht nachweisbarem Thyreoglobulin nicht sicher ausgeschlossen werden, da keine Aussage darüber gemacht werden kann ob der Thyreoglobulinwert valide ist.
 3. Tg-Wiederfindung bei Vorliegen von Tg-AK: zum Patientenserum wird im zweiten Ansatz eine definierte Menge Thyreoglobulin zugesetzt und das Thyreoglobulin erneut bestimmt. Wenn 90 - 110 % des zugesetzten Thyreoglobulins „wieder gefunden“ werden können, ist das nicht nachweisbare Thyreoglobulin trotz Vorliegen von Tg-AK eine valide Aussage: kein V.a. Rezidiv/Metastase.

Die Indikation zur Bestimmung der **TPO-Antikörper (TPO-AK)** im Serum des Patienten ist gegeben (Dietlein M et al. 2003, Mann K (DGE) et al. 1997),

- wenn der Verdacht auf eine Hashimoto-Thyreoiditis besteht,
- wenn eine latente oder manifeste Hypothyreose diagnostiziert wird,
- wenn zwischen einer immunogenen und einer nicht-immunogenen Hyperthyreose differenziert werden soll, also immer vor jeder Radioiodtherapie zur Diagnose- und Dosisfestlegung
- wenn eine Iodidtherapie begonnen werden soll, da vorher eine Autoimmunthyreopathie ausgeschlossen werden sollte.

Hoch dosiertes Iodid kann Autoimmunprozesse der Schilddrüse triggern und sollte bei einer Hashimoto-Thyreoiditis, wenn es gegeben werden soll, nicht die Dosis von 100 - 150 µg Iodid pro Tag überschreiten (Feldkamp J et al. 1998). Es wird vermutet, dass eine erhöhte Iodination des Thyreoglobulins die Immunogenität erhöht, wenn gleichzeitig eine genetische Prädisposition für eine Autoimmunthyreopathie vorliegt (Foley TP 1992). Bereits bei einer Iodidgabe von 200 µg pro Tag kann es in einem Iodmangelgebiet bei 10 % der Patienten zu Schilddrüsendysfunktionen, zum Auftreten von Schilddrüsenantikörpern oder zu einer manifesten Autoimmunthyreopathie kommen. Nach dem Absetzen von Iodid können die Antikörpertiter auch wieder sinken, oder ganz verschwinden (Kahaly G et al. 1997).

Die Indikation zur Bestimmung von **TRAK** im Serum des Patienten ist gegeben,

- wenn bei dem Patienten eine latente oder manifeste Hyperthyreose vorliegt und eine immunogene von einer nicht-immunogenen Ursache abgegrenzt werden soll (Dietlein M et al. 2003, Mann K (DGE) et al. 1997), also immer vor jeder Radioiodtherapie zur Diagnose- und Dosisfestlegung
- wenn eine endokrine Orbitopathie besteht,
- bei einer Schwangerschaft bei bestehendem oder zurückliegendem M. Basedow bzw. einer AIT vom Typ Basedow, da die TRAK plazentagängig sind und bei dem Kind eine kongenitale Hyperthyreose bzw. kongenitale Hypothyreose, je nach funktioneller Wirkung auf den TSH-Rezeptor, auslösen können (Hotze LA et al. 2003).

2.3.4. Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK), Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (TPO-AK), Antikörper gegen TSH-Rezeptor (TRAK)

Tg-Antikörper (Tg-AK)

Thyreoglobulin ist ein Protein, das von den Epithelzellen der Follikel gebildet wird und als kolloidales Thyreoglobulin der Syntheseort der Schilddrüsenhormone ist (s. Abbildung 2.1. S.14). Der Nachweis von Antikörpern gegen Thyreoglobulin ist ein Zeichen für einen intrathyreoidalen Autoimmunprozess, ohne jedoch für eine Autoimmunthyreopathie spezifisch zu sein. Tg-Antikörper sind bei 60 - 70 % der Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis und bei 20 - 40 % der Patienten mit einem M. Basedow nachweisbar (Dietlein M et al. 2003). Bei intrathyreoidalen Autoimmunprozessen sind TPO-Antikörper häufiger erhöht (60 - 90 %) als Tg-AK (15 - 60 %) (Meng W 1992) und auch in höheren Konzentrationen nachweisbar. Die Bestimmung der Antikörpertiter gegen das Thyreoglobulin bringt daher keine zusätzliche, sondern nur eine bestätigende, klinische Information zur Bestimmung der Antikörpertiter gegen die thyreoidale Peroxidase. Wenn keine TPO-AK nachweisbar sind, können Tg-AK als Hinweis auf eine Autoimmunthyreopathie gewertet werden (Hotze LA et al. 2003).

TPO-Antikörper (TPO-AK)

Das thyreoidale Enzym Peroxidase ist an der intrathyreoidalen Hormonsynthese beteiligt. Es iodiert das Thyrosin in der Biosynthese der Hormone T₃ und T₄ am Thyreoglobulin (s. Abbildung 2.1. S.14). Der Nachweis von TPO-AK ist spezifisch für die Hashimoto-Thyreoiditis. Sie treten bei 70 - 90 % (Meng W 1992) der Patienten mit

Hashimoto-Thyreoiditis auf. TPO-AK treten auch zu 60 -80 % (Meng W 1992) bei Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow bzw. M. Basedow auf, sind hier aber nur als Zeichen einer intrathyreoidalen Autoimmunreaktion zu werten, und nicht spezifisch wie die TRAK. TPO-AK können sowohl bei anderen Schilddrüsenerkrankungen als auch bei gesunden Personen auftreten, sind dann aber meist unterhalb der laborchemischen Referenzgrenze nachweisbar und damit ohne klinische Relevanz. Für Schilddrüsengesunde wurde in der Studie von Mariotti et al. (1991) beschrieben, dass bei 8,4 % der Probanden TPO-AK nachgewiesen werden konnten.

TRAK

TRAK ist der Antikörper gegen den TSH-Rezeptor. TSH-Rezeptoren befinden sich auf jeder Epithelzelle der Schilddrüsenfollikel. Sie sind das Verbindungsglied zwischen dem Thyreotropin (TSH) aus der Hypophyse und der Schilddrüse als hormonproduzierendem Organ. Thyreotropin wirkt stimulierend auf den TSH-Rezeptor und bedingt die Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Der Nachweis von TRAK ist spezifisch für die AIT vom Typ Basedow bzw. den M. Basedow und tritt bei 90 % der Patienten mit dieser Erkrankung auf (Dietlein M et al. 2003). Wenn das klinische Bild und die bildgebenden Verfahren (Sonographie und Szintigraphie) nicht eindeutig die Ursache der Hyperthyreose differenzieren lassen, sind die TRAK ein sehr sensitiver und spezifischer in-vitro-Parameter zur Unterscheidung einer immunogenen und einer nicht-immunogenen Hyperthyreose (Hotze LA et al. 2003). Diese Unterscheidung ist für eine Radioiodtherapie (RITh) von essentieller Bedeutung, da sie das Dosiskonzept und folglich die zu applizierende Aktivitätsmenge beeinflusst. Der Nachweis von TRAK im Serum macht noch keine Aussage darüber, wie die funktionellen Eigenschaften der TRAK sind. Sie können stimulierend oder auch blockierend auf den TSH-Rezeptor wirken. Stimulierende TRAK binden wie das TSH an den Rezeptor und führen über die Signalkaskade zu unkontrollierter Schilddrüsenhormonsynthese und zum Schilddrüsenwachstum. Dadurch entwickelt sich eine Hyperthyreose, da die Konzentration der stimulierenden Antikörper nicht wie das TSH der Kontrolle eines hormonellen Regelkreises unterliegt. Diese stimulierenden TRAK stellen in der Pathogenese den zentralen Faktor bei der Entstehung der immunogenen Hyperthyreose vom Typ Basedow und des M. Basedow dar (Hotze LA et al. 2003). Blockierende TRAK können dagegen zu einer Hypothyreose und zu einer Atrophie der Schilddrüse führen. Sie binden am TSH-Rezeptor ohne eine Signalkaskade auszulösen,

und blockieren ihn, so dass TSH nicht binden kann. Damit fällt der Reiz zur Hormonsynthese aus und der wachstumsfördernde Effekt des TSH tritt nicht ein, der Patient wird hypothyreot.

2.3.5. Die Inzidenz der Autoimmunthyreopathie nach der Radioiodtherapie

Die aktuellste Leitlinie in der Nuklearmedizin, die eine Aussage zu Indikationen der Antikörperbestimmung macht, ist die „Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik“ (Dietlein M et al.) aus 2003. Um zur klinischen Diagnose der disseminierten Autonomie zu gelangen, muss zuvor eine Autoimmunthyreopathie (AIT vom Typ Basedow) ausgeschlossen werden. Beide, eine Hyperthyreose auslösende Ursachen, teilen das gleiche szintigraphische Erscheinungsbild und können nur durch das Auftreten oder Fehlen einer endokrinen Orbitopathie oder den TRAK Nachweis unterschieden werden (Meller J et al. 2000). Dabei haben die TRAK eine höhere Aussagekraft als TPO-AK bei der Differentialdiagnose des M. Basedow bzw. der AIT vom Typ Basedow von anderen Schilddrüsenerkrankungen und sind bei der Verlaufskontrolle zur Rezidivdiagnose besser geeignet als der TPO-AK-Titer (Hasse-Lazar K et al. 1997).

In der Studie von Meller et al. (2000) sind bei 32 Patienten mit initialer Diagnose einer disseminierten Autonomie erneut die TRAK mit einem sensitiveren Assay der zweiten Generation bestimmt worden. 22 % dieser 32 Patienten waren mit dem neuen Test TRAK-positiv und damit musste die Diagnose geändert werden.

Die Differenzierung einer Hyperthyreose in AIT vom Typ Basedow oder disseminierte Autonomie ist von der diagnostischen Aussagekraft des TRAK-Assays abhängig (Wallaschofski et al. 2004). Je sensitiver der Assay ist, umso genauer kann die Zahl an Patienten mit einer AIT unter den Patienten mit diffuser Anreicherung im Szintigramm bestimmt werden. Mit einem hochsensitiven TRAK-Assay kann besser zwischen immunogener und nicht-immunogener Hyperthyreose differenziert werden; dies ist essentiell um die richtige therapeutische Aktivitätsmenge für die RITh zu berechnen (Wallaschofski et al. 2004).

In die Studie von Wallaschofski et al. (2002) sind 43 Patienten (20 mit unifokaler Autonomie und 23 mit multifokaler Autonomie) aufgenommen worden. Bei beiden Patientengruppen ist der Antikörperstatus von Tg-AK, TPO-AK und TRAK vor und nach (9 ± 6 Monate) RITh bestimmt worden. Von den 23 Patienten mit multifokaler Autonomie war bei 11 Patienten zusätzlich eine diffuse Anreicherung im Szintigramm

nachweisbar. Nur in dieser Subgruppe konnte bei 4 Patienten ein Auftreten von TRAK nach der RITH beobachtet werden.

Ein weiterer Grund dafür, dass bei Patienten keine TRAK nachweisbar sein können, liegt außer an der mangelnden Sensitivität von TRAK-Assays, an der häufigen Vorbehandlung einiger Patienten mit Thyreostatika. Eine thyreostatische Behandlung kann zum Absinken von TRAK führen (Meller J et al. 2000, Michelangeli V et al. 1998).

Durch eine RITH können das Auftreten von TRAK sowie der M. Basedow getriggert werden. Beim Vergleich von Autonomiepatienten, davon eine Patientengruppe mit RITH und eine Kontrollgruppe ohne definitive Therapie (weder RITH noch Operation), zeigte sich in der Patientengruppe eine Inzidenz einer Autoimmunthyreopathie nach RITH von 1,1 %, in der Kontrollgruppe dagegen war im selben Zeitraum keine AIT aufgetreten. Diese Tatsache lässt vermuten, dass die Autoimmunthyreopathie durch die RITH getriggert wurde (Meller J et al. 2006). Grundlage dieser Ergebnisse von Meller et al. (2006) war eine retrospektive Analyse von 622 Patienten zwischen 1999 und 2004. In dieser Studie wurden die TRAK und die TPO-AK vor und 6 Monate nach der RITH gemessen. Der Verlauf der Tg-AK wurde nicht bestimmt.

Über das Auftreten einer Autoimmunhyperthyreose nach RITH ist schon mehrfach berichtet worden. Die Inzidenz der Autoimmunhyperthyreosen nach RITH einer multifokalen Autonomie liegt bei 1 - 5 % laut Metaanalyse von Meller et al. (2006). Dabei wurden sechs Publikation, die zwischen 1997 und 2004 erschienen sind, ausgewertet.

Der häufigste Manifestationszeitpunkt der immunogenen Hyperthyreose liegt laut Pilgrim et al. (1993) zwischen der vierten Woche und sechs Monate nach der RITH.

Patienten, die nach der RITH eine AIT entwickelt haben, hatten vor der RITH signifikant höhere TPO-AK-Titer als Patienten, bei denen sich keine AIT entwickelt hat (Meller J et al. 2006). Patienten, die auf Grund einer disseminierten Autonomie mit Radioiod therapiert wurden, entwickelten in der Studie von Meller et al. (2006) in 4,1 % (102 Patienten) eine AIT. Patienten mit anderen Autonomieformen entwickelten nur sehr selten eine AIT (unifokalen Autonomie: 1/321, multifokale Autonomie: 1/199). Erhöhte TPO-AK-Titer bei einer disseminierten Autonomie könnten ein Indikator für eine präexistierende, im Laborbefund noch TRAK-negative, AIT vom Typ Basedow sein. Dabei hängt die Differenzierung zwischen einer disseminierten Autonomie und einer AIT vom Typ Basedow von der diagnostischen Stärke der Nachweismethode für die TRAK ab, d.h. die Sensitivität der angewandten Nachweis-

methode ist für die sichere Differenzierung bei minimalen Konzentrationen von TRAK nicht ausreichend (Wallaschowski H et al. 2004).

Bei 71 % der Patienten mit disseminierter Autonomie mit Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow nach der RITH konnten prätherapeutisch erhöhte TPO-AK-Titer gezeigt werden. Bei allen anderen Patienten und der Kontrollgruppe konnten dagegen nur in 9-11 % erhöhte TPO-AK-Titer nachgewiesen werden (Meller J et al. 2006). Diese Aussage wird auch durch die Studie von Wallaschowski et al (2002) unterstützt, in der untersucht worden ist, ob eine RITH das Auftreten von TRAK bei Patienten induzieren kann, bei denen zuvor das Vorliegen von TRAK mit einem hoch sensitiven Assay ausgeschlossen wurde. Vier von 43 Patienten (9,3 %) entwickelten 9 Monate nach der RITH TRAK. Bei 3 der 4 Patienten waren prätherapeutisch erhöhte TPO-AK-Titer nachgewiesen worden. Dabei waren alle 4 Patienten aus der Gruppe mit multifokaler Autonomie mit diffusen Anteilen.

Nygaard et al. (1999) sehen ebenfalls in dem Vorhandensein von TPO-Antikörpern vor der RITH einen Indikator für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer TRAK-assoziierten Hyperthyreose als auch einer Hypothyreose. Beides kann aber auch in Abwesenheit von TPO-Antikörpern auftreten. Dabei sind in dieser Studie aber nur die prätherapeutischen Titer der TRAK und der TPO-AK bestimmt worden und es sind nur beim Auftreten einer Hyperthyreose (4 % von 150 Patienten) diese Antikörper posttherapeutisch erneut bestimmt worden. Es lagen nur von 37 Patienten prä- und posttherapeutische Werte vor. Tg AK sind nicht bestimmt worden.

Ziel der Studie von Schmidt et al. (2006) war es zu analysieren, wie hoch die Inzidenz der immunogenen Hyperthyreose im Vergleich zum isolierten TRAK-Titeranstieg ohne eine Hyperthyreose nach RITH von Autonomien ist. Dazu wurden bei 1357 Patienten retrospektiv die Antikörpertiter der TRAK und der TPO-AK analysiert. Die Tg-AK wurden nicht bestimmt. Demnach beträgt das Risiko für die Entwicklung einer immunogenen Hyperthyreose nach RITH 1,1 %. Bei prätherapeutisch erhöhten TPO-AK-Titern ist das Risiko 10-fach höher. Das Risiko für das Auftreten von TRAK ohne Hyperthyreose beträgt 1,3 %.

Ein signifikanter Anstieg der TPO-AK-Titer konnte nach der RITH von immunogener Hyperthyreose besonders bei Patienten mit nachfolgender Hypothyreose beobachtet werden (Chiovato L et al. 1998). Die Hauptprädiktoren für die Entwicklung einer Hypothyreose nach RITH bei Patienten mit Morbus Basedow sind ein positiver TPO-AK-Titer und Tg-AK-Titer (Bringmann IM et al. 1999). Daher sollten immer alle drei

Antikörpertiter, also auch die TPO-AK und Tg-AK nach jeder RITh bestimmt werden. Damit können Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine Hypothyreose zeigen, identifiziert und ggf. engmaschiger im Verlauf kontrolliert werden um die Entwicklung einer Hypothyreose rechtzeitig erkennen und therapieren zu können.

Das Auftreten einer AIT vom Typ Basedow nach RITh einer Knotenstruma zur Volumenreduktion wird mit 5 % angegeben. Vor allem betrifft dies Patienten mit prätherapeutisch bereits erhöhten TPO-AK-Titern (Nygaard B et al. 1997). Dazu wurden 191 Patienten mit einer Struma ohne Nachweis einer Autonomie in die retrospektive Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten sind prätherapeutisch die Antikörper bestimmt worden, nur bei 14 Patienten und 10 Personen der Kontrollgruppe wurden nach der Radioiodtherapie TRAK, TPO-AK und Tg-Antikörper bestimmt. Das Ergebnis dieser Studie lässt schlussfolgern, dass auch bei Patienten, bei denen es um eine Volumenverkleinerung einer Struma geht, der prätherapeutische Antikörperstatus von Bedeutung ist, um Risikopatienten (erhöhte TPO-AK-Titer) für das Auftreten einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow nach Radioiodtherapie heraus zu filtern.

2.3.6. Theorien zur Ursache des Auftretens einer Autoimmunthyreopathie nach der Radioiodtherapie

Es besteht der Verdacht, dass es eine präexistente subklinische Form der AIT vom Typ Basedow gibt, die auf Grund zu niedriger Antikörpertiter bzw. auf Grund nicht ausreichender Sensitivität der Nachweismethode als disseminierte Autonomie „fehldiagnostiziert“ wird, da es nach Radioiodtherapie (RITh) einer disseminierten Autonomie überdurchschnittlich häufig (36 % bei 4 von 11 Patienten) zum Auftreten von TRAK-Titern innerhalb des Referenzbereichs kommt. Dies geschieht häufiger als bei anderen Autonomieformen (0 %) (Wallaschofski H et al. 2002). In der Studie von Meller et al. (2006) wird eine Inzidenz von 4,1 % (5 von 102 Patienten) einer AIT nach RITh einer disseminierten Autonomie beschrieben; er äußert den gleichen Verdacht auf das Vorliegen einer subklinischen Form der AIT vom Typ Basedow, die erst durch die RITh manifest wird.

Ein anderer Erklärungsversuch propagiert, dass durch die RITh eine massive Zerstörung von Follikelzellen induziert wird. Durch die Zellzerstörung werden plötzlich dem Immunsystem neue Epitope präsentiert, die als körpereigene Antigene eine Immunreaktion auslösen und eine Autoimmunthyreopathie induzieren können (DeGroot LJ 1997). Da sowohl der TSH-Rezeptor als auch die thyreoidale Peroxidase

Membranproteine sind, kann der Anstieg der Antikörper gegen diese Proteine nach der RITH als Marker für den durch ^{131}I -induzierten Follikelzelluntergang betrachtet werden (Chiovato L et al. 1998). Die Induktion einer Autoimmunthyreopathie kann auch durch eine Operation getriggert werden. Auch hier werden Follikelzellen zerstört und es kommt zu einer Ausschwemmung von Schilddrüsenproteinen, die als Antigene erkannt werden können (Freeman JS et al. 1983).

2.4. Leitlinien und Behandlungspfade

2.4.1. Klinische Leitlinien

Die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) hat ein nationales Leitlinienprogramm aufgebaut, das sich die Entwicklung und kontinuierliche Qualitätsverbesserung von Leitlinien zur Aufgabe gemacht hat (Kopp I et al. 2002). Auf den AWMF-Leitlinien basierend, können klinische Behandlungspfade und klinikinterne Arbeitsanweisungen nach den nationalen und internationalen Standards verfasst bzw. angepasst werden. Klinische Leitlinien basieren auf Forschungsergebnissen und kontrollierten klinischen Studien (evidence based medicine) und werden von einem Expertengremium aufgestellt, lokale Umstände einer Klinik/Praxis können dabei nicht mit bedacht werden. Die Erstellung von Leitlinien erfolgt in einem Konsensusprozess dieses Gremiums. Leitlinien sind eines der wichtigsten Elemente im Qualitätsmanagement (Ollenschläger G et al. 2007), auf deren Grundlage klinische Behandlungspfade und Arbeitsanweisungen verfasst werden. Die Integration von Leitlinien in Qualitätsmanagementprogramme, wie die Erarbeitung von lokal gültigen klinischen Behandlungspfaden, ist die effektivste Leitlinien-Implementierungsmaßnahme, also die effektivste Umsetzung von Leitlinien (ÄZQ 2006).

Leitlinien werden unter Berücksichtigung der evidenz- und konsensbasierten Empfehlungen nach der Studienlage verfasst. Über Leitlinien und Behandlungspfade finden somit diese Erkenntnisse Eingang in die klinische Routine und Behandlung von Patienten (s. Abb. 2.2 S. 36) (Lelgemann M et al. 2006).

Leitlinien stellen die Grundlage für die Erarbeitung von Prozess- und Ablaufbeschreibungen (klinische Behandlungspfade) sowie Arbeitsanweisungen dar.

In der Literatur werden für „Klinische Behandlungspfade“ folgende Synonyme verwandt: klinische Pfade, Versorgungspfade, fallbezogene Algorithmen, klinische Flussdiagramme, critical paths, clinical pathways, clinical flowcharts.

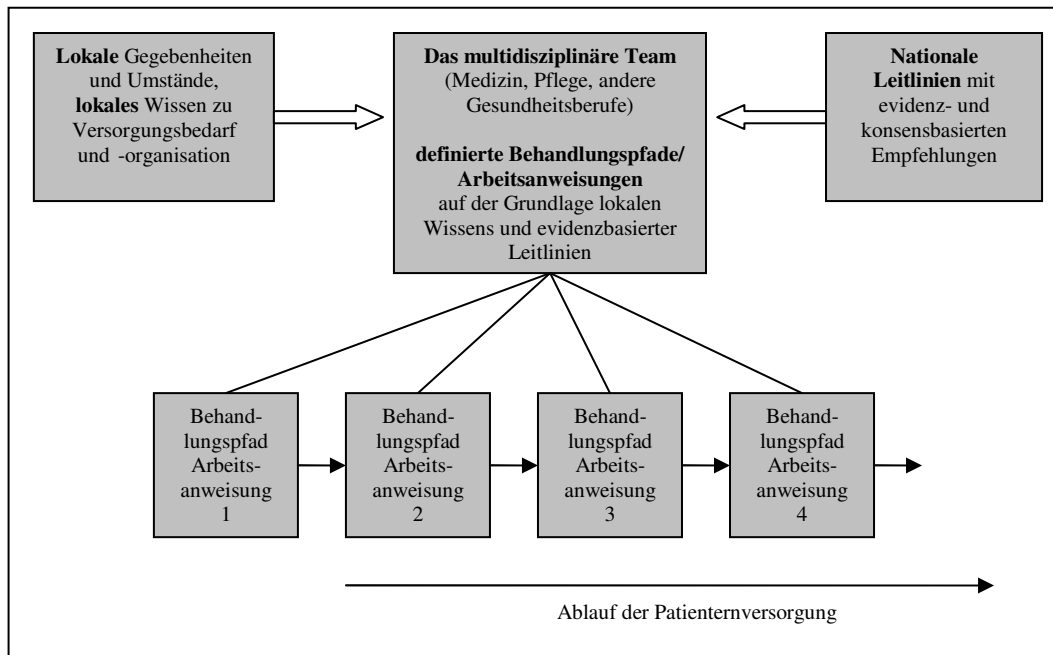


Abbildung 2.2.: Verknüpfung der lokalen Versorgungsbegebenheiten mit evidenzbasierten Leitlinien in Behandlungspfaden (modifiziert nach Lelgemann M et al. 2006)

Klinische Leitlinien geben einen Handlungsspielraum (Korridor) vor und können dadurch von Richtlinien und Empfehlungen abgegrenzt werden. Richtlinien müssen beachtet werden, Empfehlungen können beachtet werden. Der Handlungskorridor der Leitlinien lässt die Möglichkeit zu eigenen Entscheidungen offen (Hartel W 1999).

Es kann im Rahmen einer individuellen Behandlung notwendig sein von der Leitlinie abzuweichen, dies muss aber im Einzelfall begründet werden (Ollenschläger G 1997).

Behandlungspfade

Leitlinien

Initiative in der Regel von Organisation/Verwaltung	Initiative in der Regel von Ärzten und Pflegekräften
Optimierung des Prozesses zur Minimierung des Ressourcen- und Zeitverbrauch	Optimierung des Prozesses bezüglich Stabilität und Wirksamkeit
Lokale Entwicklungen	Nationale, regionale und lokale Entwicklungen
Für häufige, vorhersehbare und damit standardisierbare Behandlungen und diagnostische Schritte sinnvoll	Für eine Vielzahl von Entscheidungen
Ablaufdiagramm für den gesamten Behandlungsprozess innerhalb einer Einrichtung	Systematisch entwickelte Sammlungen von Aussagen, die den gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse wiedergeben und die Entscheidungsfindung erleichtern, ggf. als Ablaufdiagramm
Multiprofessionelle und –disziplinäre Teams	Monoprofessionelle und –disziplinäre Teams
Bei der Entwicklung der Behandlungspfade sind ärztliche und pflegerische Leitlinien zu berücksichtigen	Bei der Anpassung und Implementierung der Leitlinien sind organisatorische Abläufe zu berücksichtigen

Tabelle 2.6.: Gegenüberstellung von Behandlungspfaden und Leitlinien (modifiziert nach Selbmann HK 2001)

2.4.2. Klinische Diagnostik- und Behandlungspfade

Klinische Behandlungspfade müssen von klinischen Leitlinien abgegrenzt werden, obwohl Überschneidungen bestehen. Klinische Behandlungspfade stellen für eine spezifische Behandlung das lokale Vorgehen dar, wobei die lokalen Ressourcen und Gegebenheiten berücksichtigt sind. Behandlungspfade sollten sich demnach an gültigen Leitlinien orientieren (Roeder N et al. 2006) und diese unter Beachtung der lokalen Umstände berücksichtigen. Standards und Leitlinien der evidence based medicine können geeignete Wege sein, eine Arzt-Patienten-Beziehung zu stärken, können aber auch das Gegenteil bewirken, wenn sie fachfremd und patientenfern erstellt werden (Kienzle HF 2004). Klinische Behandlungspfade, auch ‚clinical pathways‘ genannt, sind ein wirkungsvolles Einsatzmittel zur Organisation klinischer Prozesse und zudem der lokale Standard in der Patientenbehandlung einer definierten Fall- bzw. Behandlungsgruppe. Im Gegensatz zu klinischen Behandlungspfaden stehen die institutionellen Leitlinien als überlokales Regelwerk (Roeder N et al. 2003). Klinische Behandlungspfade stellen die Bemühungen dar, Gesamtprozesse zu standardisieren und die Dokumentation zu vereinfachen. Sie sind eine „Verfahrensanleitung“ die für eine definierte Erkrankung oder Erkrankungsgruppe einen systematischen Ablauf für die Diagnostik und die Therapie aufzeigen. Das Ziel soll dabei die inhaltliche Beschreibung der einzelnen Prozesse sein und vor allem auch deren zeitlicher Prozessablauf im Gesamtkonzept. In klinischen Behandlungspfaden werden auch die Verantwortlichkeiten in der Betreuung der definierten Patientengruppen festgelegt (Ollenschläger G et al. 2007). Dabei können Einzelkomponenten sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie als Arbeitsanweisungen zur inhaltlichen Beschreibung verfasst werden und in Flussdiagrammen dann in einen zeitlichen Zusammenhang gebracht werden. Weltweit existieren die meisten Behandlungspfade für operative und interventionelle Behandlungsprozesse, wobei nachgewiesen werden konnte, dass sich Kosten und Verweildauer senken lassen, ohne dass dadurch die Behandlungsqualität Einbußen erleidet (Roeder N et al. 2006).

Mit Behandlungspfaden soll keine „Kochbuchmedizin“ propagiert werden, sondern es soll ein „Handlungskorridor“ geschaffen werden, der ein bestimmtes Vorgehen empfiehlt, es aber nicht ausdrücklich vorschreibt (Roeder N et al. 2003). Behandlungspfade verbieten nicht die individuelle Betreuung oder Vorgehensweise an Patienten, sie zeigen lediglich den vereinbarten, auf klinischer Erfahrung basierenden Handlungsrahmen auf. Diesem „Handlungskorridor“ sollte im Ablauf gefolgt werden, wenn es

keinen triftigen Grund gibt, davon abzuweichen. Sollte die individuelle Situation jedoch eine Abweichung erfordern, ist eine genaue Dokumentation und Begründung notwendig, da die diagnostischen und therapeutischen Pfade auf einem vorher vereinbarten Konsens in der Ablauforganisation beruhen. Mit der Einführung neuer medizinischer Verfahren, müssen auch die Standards, also diagnostische und therapeutische Behandlungspfade, angepasst werden. Damit stehen Behandlungspfade unter einem dauernden Anpassungsprozess, und die systematische graphische Darstellung der Neuerungen ist umso wichtiger (Lohfert C et al. 2006), um Mitarbeitern die Veränderungsprozesse transparent darzustellen. Ein Behandlungspfad ist damit nie vollkommen, und muss regelmäßig auf seine Aktualität überprüft und bei Wandlungen im klinischen Ablauf geändert und erneut angepasst werden. Das Ziel ist die Verbesserung der klinischen Praxis durch ein einheitliches Vorgehen. Klinische Behandlungspfade sollen helfen, Fehler zu reduzieren (Roeder N et al. 2003). Die Einführung der Behandlungspfade in einer Fachabteilung muss allen Mitarbeitern offiziell bekannt gegeben werden. Die festgelegten Behandlungspfade müssen jedem am Behandlungsprozess beteiligten Mitarbeiter zugänglich sein (Lohfert C et al. 2006). Nach der offiziellen Einführung sind die Behandlungspfade für alle Mitarbeiter verbindlich und regeln auch klar die Verantwortungen für Gesamt- und Teilprozesse. Im Fall von Abweichungen vom Pfad muss geregelt sein, wer eine „Rückfragepflicht“ hat und wer die Verantwortung trägt. Dadurch entfallen lästige Diskussionen um Zuständigkeiten. „Der Behandlungspfad ist der Konsens des Behandlungsteams hinsichtlich der richtigen Behandlung und kein von außen aufgezwungener Behandlungsweg.“ (Roeder N et al. 2006)

Behandlungspfade sollen keine zusätzliche Arbeitsleistung erfordern, sondern die Arbeitsabläufe erleichtern. Sie vereinfachen die ICD10/OPS-Kodierung und können im Idealfall auch die Routinedokumentation ersetzen (Roeder N et al. 2006), wenn der Verweis auf einen Behandlungspfad in der Patientenakte den am Patienten durchgeführten Prozess eindeutig beschreibt. Dann wäre eine zusätzliche Dokumentation nur bei Abweichungen von der im Pfad festgeschriebenen Norm vorzunehmen. Der verminderte Dokumentationsaufwand würde auch die Personalknappheit in der Nuklearmedizin entschärfen. Bei der Anwendung von Behandlungspfaden muss dabei immer klar definiert sein, was die Ein- und Ausschlusskriterien für die Pfadzuweisung bei der jeweiligen Indikation sind, also unter welchen Umständen ein Patient nach dem Flussdiagramm betreut wird oder nicht (Lohfert C et al. 2006).

Behandlungspfade sind auch bei der Einarbeitung neuer Mitarbeiter sehr hilfreich, da sie Prozesse transparent darstellen, und den neuen Kolleginnen und Kollegen helfen, sich schnell in die Abläufe der jeweiligen Klinik/Praxis einzugewöhnen (Roeder N et al. 2003). Durch Behandlungspfade werden Berufseinsteigern praktische Handlungsanleitungen gegeben, die ihnen bei der Einarbeitung helfen. Sie verringern die Angst andauernd etwas zu vergessen (Roeder N et al. 2006). Sie können Mitarbeitern eine größere Handlungssicherheit bei ihrer Arbeit bieten (Ollenschläger G et al. 2007). Behandlungspfade können als einheitliche Versorgungsstandards die Grundlage für Mitarbeiterschulungen und Fortbildungen bilden (Lohfert C et al. 2006). Das alleinige Ziel von Behandlungspfaden ist nicht die Kostensenkung, sondern auch die Qualitätserhöhung bzw. –sicherung mit Hilfe standardisierter Prozessabläufe. Sie helfen erstmals Qualitätsstandards aufzubauen und dann auch aufrechtzuerhalten. Durch die Definition der zu erreichenden Behandlungsabläufe und -ergebnisse wird ein beständiges Qualitätsniveau erreicht (Roeder N et al. 2006). Behandlungspfade helfen durch ihre Systematik, Zufälle im medizinischen Versorgungskonzept zu minimieren (Lohfert C et al. 2006) und reduzieren das Risiko von Fehlbehandlungen (Roeder N et al. 2003). Die graphische Darbietung ärztlicher Entscheidungsprofile erzielt eine Reduktion nicht hinreichend indizierter Maßnahmen. Dadurch stellen Flussdiagramme ein wichtiges Werkzeug „moderner medizinökonomischer Steuerung“ (Lohfert C et al. 2006) dar. Durch die klar strukturierte Folge der Tätigkeiten wird die Transparenz der Arbeitsabläufe in Diagnostik- und Behandlungsprozessen erhöht, die sich qualitätssteigernd und kostensenkend auswirkt (Lohfert C et al. 2006). Behandlungspfade können durch Festlegung dieser Standards aber auch nützen, notwendige Kosten zu begründen (Roeder N et al. 2006).

Behandlungspfade und Flussdiagramme stellen graphische definierte Prozesse in der Patientenbetreuung dar. Sie sind ein Konsens über festgelegte und einheitliche Qualitätsstandards. Mit ihrer Hilfe können Verbesserungspotentiale aufgedeckt und Versorgungsdefizite schneller erkannt und beseitigt werden (Lohfert C et al. 2006). Die Prozesskette wird in Flussdiagrammen mithilfe einheitlicher graphischer Symbole in Standard Operating Procedures (SOP) dargestellt. „Die SOP bilden optisch den medizinischen Prozess patientenorientiert ab und überführen die klinischen Algorithmen in ein Grafikprogramm (flowchart)“ (Lohfert C et al. 2006).

Fachübergreifende Fallkonferenzen erleichtern die interdisziplinäre Zusammenarbeit und fördern den Informationsfluss, was die Prozessabläufe beschleunigt. Sie optimieren

die leitliniengerechte Behandlung der Patienten. Durch die in der Fallkonferenz besprochene und aufeinander abgestimmte Diagnostik und Therapie lassen sich Kosten einsparen (Gallwitz B et al. 2006). Eine derartige fachübergreifende Fallkonferenz ist schon jetzt in der Klinik für Nuklearmedizin Marburg zusammen mit der Abteilung für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie und der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Endokrinologie, fester Bestandteil des Qualitätsmanagements seit mehr als 30 Jahren. In der „Schilddrüsen-Sprechstunde“ werden interdisziplinär zusammen mit dem Patienten die Therapieoptionen besprochen und ein Behandlungsplan beschlossen. Interdisziplinäre Behandlungspfade sind eine spezielle Form der Leitlinienimplementierung. Sie sind ein Instrument zur Koordination aller an der Behandlung einer definierten Patientengruppe beteiligten Fachgebiete. Interdisziplinäre Behandlungspfade aufzustellen, ist sehr schwierig. Dazu müssen in den jeweiligen Abteilungen bereits Behandlungspfade erstellt und eingeführt sein. Wenn das funktioniert, kann an den Schnittträgern der Behandlungspfade der Abteilungen angesetzt werden und Überschneidungen sowie Kontaktpunkte in einem gemeinsamen fachübergreifenden Pfad zusammengefasst werden. Im Behandlungspfad für benigne Schilddrüsenerkrankungen der Marburger Nuklearmedizin sind die Indikationen für ein chirurgisches Konsil bzw. für eine Vorstellung in der interdisziplinären Schilddrüsen-Sprechstunde festgelegt.

3. Patienten und Methodik

3.1. Behandlungspfade und deren Dokumentation, Arbeitsanweisungen

Zur Erstellung der Pfade wurde das Programm: „Microsoft Office Visio® 2007“ verwendet. Das Programm „Visio“ bietet die Möglichkeit durch graphische Elemente Tätigkeiten und Entscheidungen zu visualisieren und in einem Flussdiagramm den Behandlungspfad abzubilden.

Folgende graphische Elemente wurden verwendet:

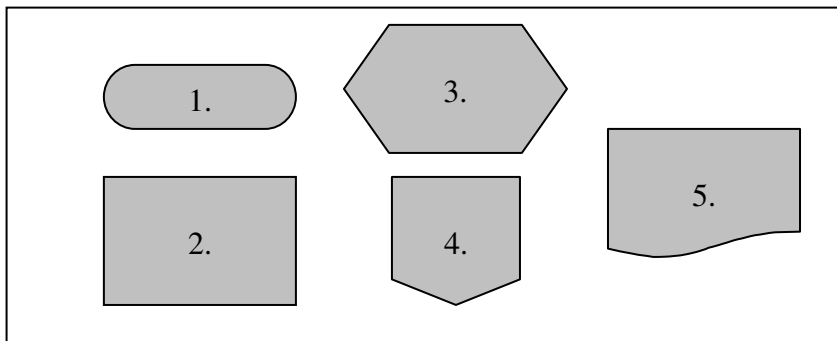


Abbildung 3.1.: graphische Elemente der Behandlungspfade

- | | |
|---------------------|--|
| 1. Ellipse: | Anfang- oder Endpunkt eines Pfades |
| 2. Rechteck: | diagnostische oder therapeutische Maßnahme, Festlegung |
| 3. Raute/Sechseck: | Entscheidung oder Alternative mit „ja“ und „nein“
Verbindungslinien |
| 4. Pfeilsymbol: | Verknüpfung von Seiten oder Verweis auf Folge-SOP |
| 5. Dokumentzeichen: | Befunddokumentation in der Patientenakte |

Die Flussdiagramme für die Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen können in drei Kategorien untergliedert werden:

1. „Diagnostik benigner Schilddrüsenerkrankungen“
2. „Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen“
3. „Verlaufskontrolle benigner Schilddrüsenerkrankungen“

Der Einstieg in das Diagnostik-Flussdiagramm findet bei jedem Erstkontakt mit einem neuen Patienten oder bei einer Befundänderung eines bereits bekannten, ggf. bereits therapierten, Patienten statt. Das Diagnostik-Flussdiagramm endet in jedem Fall mit einer Diagnose, die im Therapie-Flussdiagramm als neuer Einstiegsknotenpunkt wieder zu finden ist. In jedem Therapieplan ist dargestellt, wann sich der Patient zu einer Nach- oder Verlaufskontrolle der Therapie wieder zu einer Untersuchung vorstellen sollte. Die Flussdiagramme für die Nachkontrollen sind nach der Art der laufenden

Behandlung unterteilt und erstellt. Als Beispiele sind die Flussdiagramme für die Radioiodtherapie und ihre Verlaufskontrolle in Anhang 8.1.1. (S. 108) und 8.1.2. (S. 109) dargestellt.

Alle Seiten der Flussdiagramme sind identisch strukturiert: Es finden sich am rechten Rand zwei Spalten: „Verantwortung“ und „Bemerkungen“ (s. Abbildung 3.2. S. 43). Sind Rechtecke (diagnostische oder therapeutische Maßnahme, Festlegung) mit Ziffern versehen, finden sich in der Spalte „Verantwortung“ Verweise auf den Personenkreis, der für die durchgeführte Maßnahme verantwortlich ist. In der Spalte „Bemerkungen“ wird ggf. erläutert, in welchem Umfang eine Maßnahme durchzuführen ist oder in welcher Arbeitsanweisung weitere Informationen und Vorgaben zu einer Untersuchung oder Therapie zu finden sind. In der Spalte Bemerkungen sind aber auch allgemeine Informationen, Erläuterungen und Hinweise zu den jeweiligen Diagrammen einer Seite beschrieben.

Wenn eine Arbeitsanweisung (SOP; **S**tandard **O**perating **P**rocedure) zu einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme vorliegt, wird auf die entsprechende SOP unter Angabe der SOP-Nummer verwiesen. Folgende Arbeitsanweisungen sind im Rahmen dieser Arbeit für die Klinik für Nuklearmedizin Marburg, unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN), der lokalen Umstände und Gegebenheiten, im Konsens mit den Mitarbeitern verfasst worden:

- SOP Nr.1 Sonographie der Schilddrüse
- SOP Nr.2 Szintigraphie der Schilddrüse
- SOP Nr.3 Feinnadelbiopsie der Schilddrüse
- SOP Nr.4 TRH-Test
- SOP Nr.5 Radioiodtherapie (als Beispiel siehe Anhang 8.2. S. 110)
- SOP Nr.6 Radioiodtest

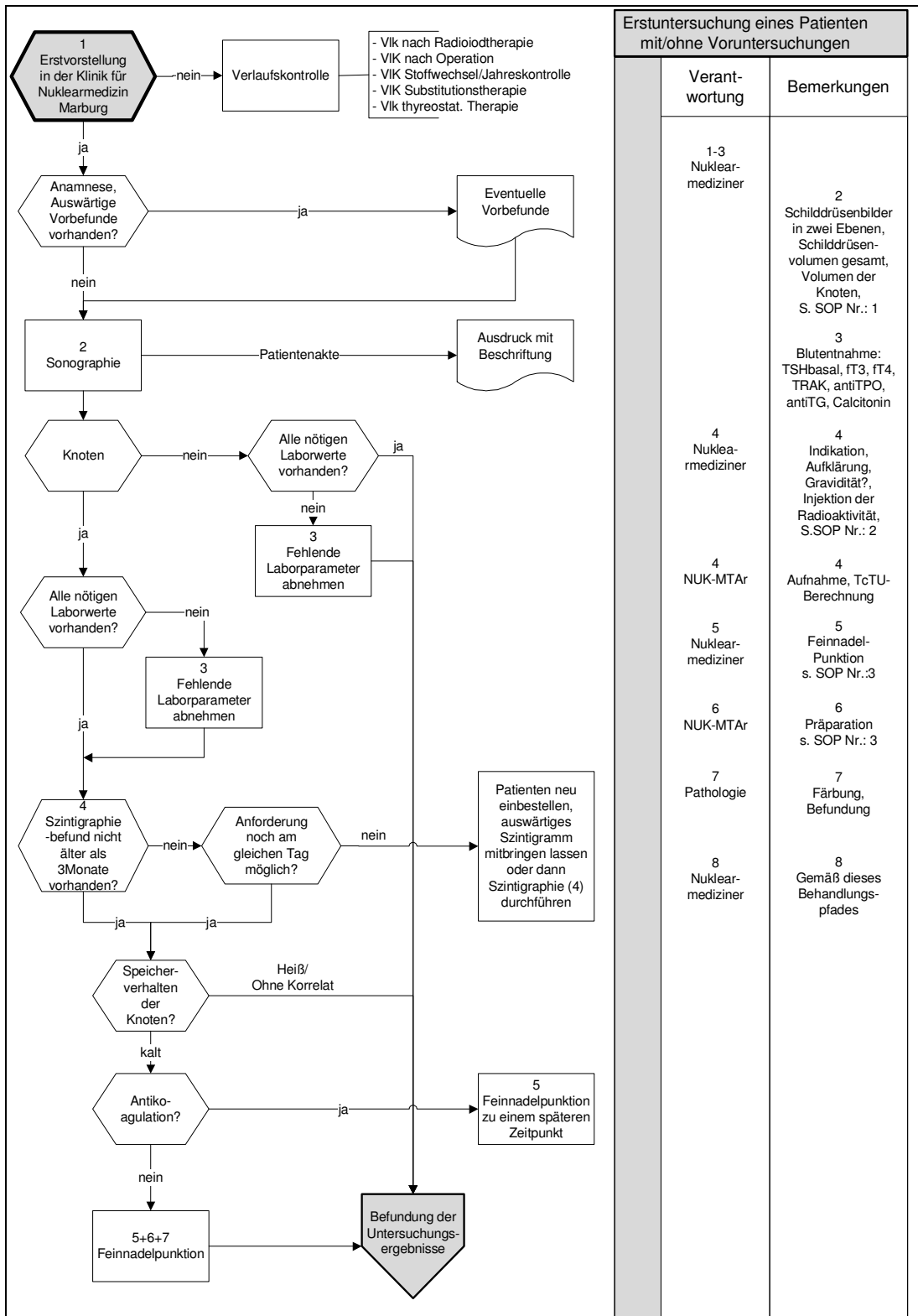


Abbildung 3.2.: Beispiel für Organisationsspalten „Verantwortung und Bemerkung“

Flussdiagramme, die sich über mehr als eine Seite fortsetzen, sind auf der jeweiligen Verzweigungsebene mit dem Pfeilsymbol (Verknüpfung von Seiten oder Verweis auf Folge-SOP, siehe Abbildung 3.1. S. 41) untereinander verknüpft. Da zuweilen zwei

Pfeilsymbole auf einer Seite sind, sind sie nicht nur über die Beschriftung, sondern auch über Verknüpfungssymbole (s. Abb. 3.3. S.44) gekennzeichnet.

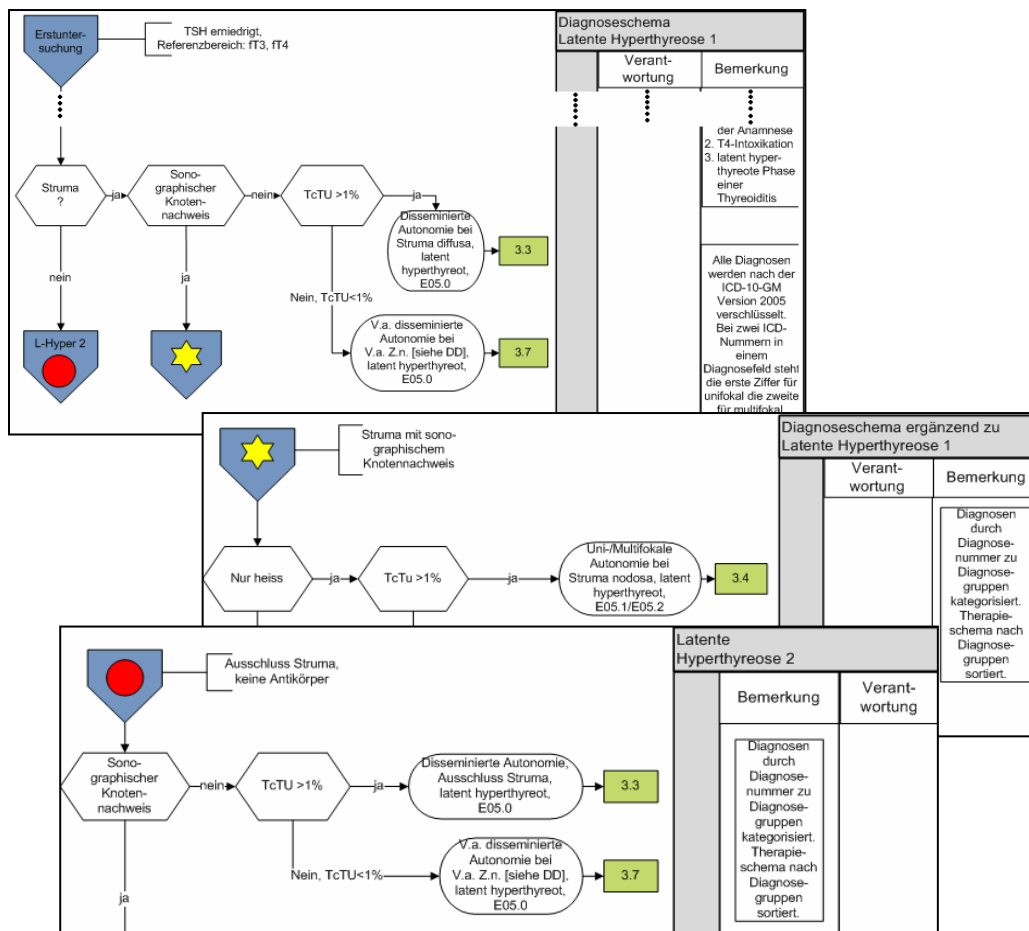


Abbildung 3.3.: Beispiel für verknüpfte Verzweigungsebenen über die Pfeilsymbole

3.2. Verfahren zur Antikörperauswertung

3.2.1. Laborchemischer Nachweis

Die Untersuchung der Schilddrüsenantikörper wurde im Zentrallaboratorium der Universitätsklinik Marburg, Professor Renz, mit folgenden Assays durchgeführt.

Tg-AK: bis 10. April 2006:

ADVIA Centaur Art. Nr.: 125747, Kompetitiver Immunoassay nach dem Chemilumineszenzverfahren, Referenzbereich: alle Altersstufen: < 40 U/ml

seit 10. April 2006:

IMMULITE 2500 Anti-Tg Art. Nr.: L5KTG2, Sequenzieller FestphasenChemilumineszenz-immunometrischer Assay, Referenzbereich: alle Altersstufen: < 40 U/ml

TPO-AK: *bis 10. April 2006:*

ADVIA Centaur Art. Nr.: 125745, Kompetitiver Immunoassay nach dem Chemilumineszenzverfahren, Referenzbereich: alle Altersstufen: < 60 U/ml

seit 10. April 2006:

IMMULITE 2500 Anti-TPO Art. Nr.: L5KTO2, Sequenzieller Festphasen-Chemilumineszenz-immunometrischer Assay, Referenzbereich: alle Altersstufen: < 35 U/ml

TRAK:

BRAHMS LUMItest TRAK human Best.Nr.:107.1, Lumineszenzrezeptorassay am Berlix Analyzer 250, Referenzbereich: alle Altersstufen: <1,5U/l

3.2.2. Datenbank, Auswertungsverfahren, Statistik

Datenbank:

Für die Antikörpertiter und die Datensätze der Radioiodtherapie wurde mit Microsoft Access® eine Datenbank erstellt, in der pseudonymisiert für jeden Patienten die Diagnose, die Laborwerte und der Antikörperstatus an den Untersuchungszeitpunkten sowie die Angaben zur Radioiodtherapie eingetragen wurden.

Auswertungsverfahren:

Zur Untersuchung der Verläufe der Antikörpertiter vor und nach der Radioiodtherapie wurden die Eintragungen aus der Schilddrüsendatenbank herangezogen. Dabei ist die Analyse zunächst für alle Patienten für jeden der drei Schilddrüsenantikörper (Tg-AK, TPO-AK, TRAK) getrennt erfolgt. Für jeden Antikörper wurde untersucht, ob die Antikörpertiter nach der Radioiodtherapie gesunken oder gestiegen waren. Dabei ist eine weitere Aufschlüsselung aller Patienten in die Diagnosegruppen unifokale, multifokale und disseminierte Autonomie und M. Basedow erfolgt. Für die Darstellung der Verläufe hat sich die Verwendung von Stammbaumgraphiken angeboten. Dabei wurde jeweils die Anzahl der Patienten ermittelt, deren Titer vor der Radioiodtherapie unter der Nachweisgrenze, im Referenzbereich oder darüber lagen. Für jeden dieser drei Äste wurde die Anzahl der Patienten nach der Radioiodtherapie mit Antikörpertitern unter der Nachweisgrenze, im Referenzbereich oder darüber erneut ermittelt.

Statistik:

Die statistische Auswertung erfolgte mit Minitab statistical Software® (Minitab inc. USA). Die Testung auf Normalverteilung der Antikörpertiter erfolgte mit dem

Kolmogorov-Smirnov-Test. Da keine Normalverteilung vorlag, ist die Berechnung der p-Werte und die Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt worden. Als signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ gewertet.

3.3. Die Patienten und die behandelten Thyreopathien

Insgesamt sind die Behandlungsverläufe von 177 Patienten analysiert worden, bei denen in der Zeit von 01. Januar 2005 bis zum 31. Dezember 2007 in der Klinik für Nuklearmedizin wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung eine Radioiodtherapie durchgeführt wurde. Von den 177 Patienten hatten 154 eine autonome Schilddrüsenfunktion und 23 Patienten eine TRAK-positive Autoimmunthyreopathie (s. Tabelle 3.1. S. 47). Unter den 154 Patienten waren 65 Patienten mit unifokaler, 50 mit multifokaler und 39 Patienten mit einer disseminierten Autonomie.

Autonomie:

In der Klinik für Nuklearmedizin gilt eine Autonomie der Schilddrüse als bewiesen, wenn der TcTUSupp $> 1,0 \%$ ist und der TRAK-Titer im Referenzbereich oder unter der Nachweisgrenze liegt. Behandlungsbedürftig ist eine Autonomie wenn:

1. $1,5 \% > \text{TcTUSupp} > 1,0 \%$ und der Patient Beschwerden beklagt, bzw. das $\text{TSH}_{\text{basal}}$ spontan supprimiert ist.
2. der $\text{TcTUSupp} > 1,5 \%$ ist, dann ist eine Behandlung der Autonomie unabhängig von der Symptomatik des Patienten indiziert.

Unter den Autonomien werden drei Typen unterschieden:



1. Bei der *unifokalen Autonomie* ist in der Schilddrüsenultraschallsonographie ein Knoten nachweisbar und in der Schilddrüsenzintigraphie (s. nebenstehende Graphik) stellt sich das autonome Areal als einzelner Bezirk mit vermehrter Aktivitätsanreicherung dar (so genannter „heißer Knoten“).



2. Die *multifokale Autonomie* ist durch multiplen Knotennachweis in der Schilddrüsenultraschallsonographie charakterisiert. In der Schilddrüsenzintigraphie (s. Graphik) sind mehrere heiße Areale sichtbar.



3. Bei der *disseminierten Autonomie* lassen sich die Areale mit vermehrter Aktivitätsanreicherung nicht einem sonographisch nachweisbaren Knoten zuordnen, die autonomen Zellen sind homogen im Gewebe verteilt.

Autoimmunthyreopathie:



Der M. Basedow bzw. die *Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow* sind durch einen TRAK-Titer > 1,5 U/l definiert. Eine Therapiebedürftigkeit besteht ab einem TcTUsupp > 1,0 % bzw. bei hyperthyreoter Stoffwechsellage des Patienten. In der Schilddrüsenszintigraphie (s. Graphik) ist eine homogen vermehrte Aktivitätsanreicherung zu sehen.

Alter und Anzahl der Patienten in den Diagnosegruppen

Diagnosegruppe	Jahre ± sd Anzahl [N]	Männlich und Weiblich	Weiblich	Männlich
Alle		63,1 ± 12,5 [N = 177]	62,8 ± 13,1 [N = 130]	63,9 ± 10,4 [N = 47]
Unifokale Autonomie		63,8 ± 10,9 [N = 65]	63,0 ± 11,7 [N = 49]	66,1 ± 7,5 [N = 16]
Multifokale Autonomie		63,9 ± 12,5 [N = 50]	64,0 ± 13,3 [N = 40]	63,6 ± 9,0 [N = 10]
Disseminierte Autonomie		67,8 ± 10,7 [N = 39]	68,7 ± 12,7 [N = 23]	66,5 ± 7,1 [N = 16]
Autoimmunthyreopathie (TRAK-positiv)		51,0 ± 12,6 [N = 23]	51,7 ± 11,2 [N = 18]	48,8 ± 18,1 [N = 5]

Tabelle 3.1.: Alter ± Standardabweichung [Jahre, x ± sd] und Anzahl [N] der Patienten

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie betrug 63,1 ± 12,5 Jahre, das der weiblichen 62,8 ± 13,1 und das der männlichen 63,9 ± 10,4 (s. Tabelle 3.1.). Die Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie waren im Mittel (51,0 ± 12,6) über 10 Jahre jünger als Patienten mit einer uni- oder multifokalen Autonomie. Patienten mit einer disseminierten Autonomie waren mit 67,8 ± 10,7 zum Zeitpunkt der Therapie die älteste Patientengruppe.

3.4. Durchführung der Radioiodtherapie

Bei jedem Patienten sind vor der Radioiodtherapie (RITh) folgende Voruntersuchungen durchgeführt worden:

- Blutentnahme zur Bestimmung der in-vitro- Parameter:
TSH_{basal}, fT₃, fT₄, Tg-AK, TPO-AK, TRAK

- Sonographie der Schilddrüse
- Szintigraphie der Schilddrüse
- Radioiodtest.

Für die verschiedenen Thyreopathien wurden unterschiedlichen Herddosen angestrebt:

- 400 Gy für uni-/multifokale Autonomie
- 150 Gy für eine disseminierte Autonomie
- 300 Gy für eine Autoimmunthyreopathie.

Die zur Therapie notwendige Aktivität wurde als ^{131}I -Therapiekapsel oral verabreicht. Die RITH der autonomen Schilddrüsenerkrankungen erfolgte stets unter TSH-Suppression. Wenn das TSH nicht im Vorfeld der Therapie bereits spontan supprimiert war, wurden die Patienten zunächst thyreosuppressiv mit L-Thyroxin behandelt. Falls vor der RITH eine thyreostatische Therapie erforderlich war, ist die Therapie erst bei peripherer Euthyreose durchgeführt worden. Die Thyreostatikadosis (Thiamazol bzw. Carbimazol) hat zum Zeitpunkt der RITH eine Dosis von 5 mg/d nicht überschritten. Bei der Behandlung des M. Basedow ist die TSH-Suppression nicht erforderlich, lediglich die Euthyreose mit einer thyreostatischen Therapie ≤ 5 mg.

Die RITH bei Patienten mit AIT, Verdacht auf – oder einer manifesten endokrinen Orbitopathie ist unter Cortisonschutz durchgeführt worden.

Nach der RITH wurden die Verlaufskontrollen festen zeitlichen Vorgaben folgend durchgeführt. Bei der gesetzlich vorgeschriebenen Abschlussuntersuchung (Strahlenschutzverordnung: 6.3.4.: Überprüfung des Behandlungserfolges, Bundesanzeiger 2002) wurde bei allen Patienten eine Kontrolle der schilddrüsenspezifischen Laborparameter ($\text{TSH}_{\text{basal}}$, fT_3 , fT_4 , Tg-AK, TPO-AK, TRAK), sowie eine Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse zum Ausschluss einer Hypo- bzw. Hyperthyreose und zur Dokumentation des Behandlungserfolges durchgeführt. Dabei gilt folgendes Schema:

- Kontrolle nach 3 Monaten bei RITH wegen einer Autoimmunthyreopathie,
- Kontrolle nach 6 Monaten bei RITH wegen einer Autonomie.

Vier Wochen nach der Radioiodtherapie sollten sich alle Patienten zur Bestimmung der in-vitro-Werte ($\text{TSH}_{\text{basal}}$, fT_3 , fT_4) zum Ausschluss einer Hypo- bzw. Hyperthyreose und zur Beobachtung der Antikörpertiterverläufe vorstellen.

4. Ergebnisse

4.1. Behandlungspfade und Arbeitsanweisungen

Behandlungspfad Diagnostik:

Das Diagnostik-Flussdiagramm beginnt mit der Darstellung der Erstuntersuchung eines Patienten. In diesem Diagramm ist berücksichtigt, ob bereits Voruntersuchungen vorliegen oder nicht. Der Untersuchungsablauf wird mit allen nötigen durchzuführenden Untersuchungsschritten dargestellt, so dass als Endpunkt der Einstieg in die Diagnostik mit Vorliegen aller Untersuchungsergebnisse möglich ist. Der erste Differenzierungsschritt im Diagramm ist die Gliederung nach der Stoffwechsellage der Patienten. Es wird unterteilt nach:

1. Euthyreose,
2. Manifeste Hyperthyreose,
3. Latente Hyperthyreose und
4. Hypothyreose.

Im jeweiligen Abschnitt führen dann die diagnostischen Verzweigungspunkte über mehrere Schritte, die jeweils Befundergebnisse abfragen, zu Diagnosefeldern. In den Diagnosefeldern sind die Diagnosen vollständig, unter Angabe der Stoffwechsellage sowie ihrer ICD-10-Kodierung (ICD-10-GM Version 2005), als Endpunkte aufgelistet. Jeder Diagnose schließt sich eine Diagnosenummer an, um Diagnosegruppen zusammenzufassen. Eine Gruppierung ist hier sinnvoll, um in den Therapiediagrammen Redundanzen zu vermeiden. Die Diagnosenummern sind die Überleitung zu den Therapiediagrammen, die nach diesen Nummern angeordnet sind. Eine Zusammenfassung der Systematik ist in Abbildung 4.1. (S. 50) dargestellt.

Behandlungspfad Therapie:

In den Therapiediagrammen sind die Diagnosen zu Gruppen mit gleichem Therapieansatz zusammengefasst. Diagnosen mit der Startnummer 1 werden bei euthyreoter Stoffwechsellage gestellt, bei Startnummer 2 liegt eine manifeste Hyperthyreose und bei Startnummer 3 eine latente Hyperthyreose vor. Eine hypothyreote Stoffwechsellage wird mit der Startnummer 4 gekennzeichnet.

In den Diagrammen ist bei jeder Gruppe jeweils deren Therapieziel formuliert. In den Therapiediagrammen wird darauf eingegangen, unter welchen Bedingungen es notwendig ist, einen Patienten interdisziplinär in der „Schilddrüsen-Sprechstunde“

(Endokrinologie, Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Nuklearmedizin) vorzustellen und ggf. auch interdisziplinär zu behandeln. Sowohl in der Visceral- und Thoraxchirurgie (VTG) als auch in der Nuklearmedizin (NUK) bestehen Kriterien zur Vorstellung in der interdisziplinären Sprechstunde, die in der Spalte Bemerkungen notiert sind.

Die Therapieschemata enden jeweils mit einem Feld wann und zu welcher Art der Verlaufskontrolle sich der Patient in der Ambulanz wieder vorstellen sollte. Die Felder für die Verlaufskontrollen sind zur besseren Übersicht grau hinterlegt.

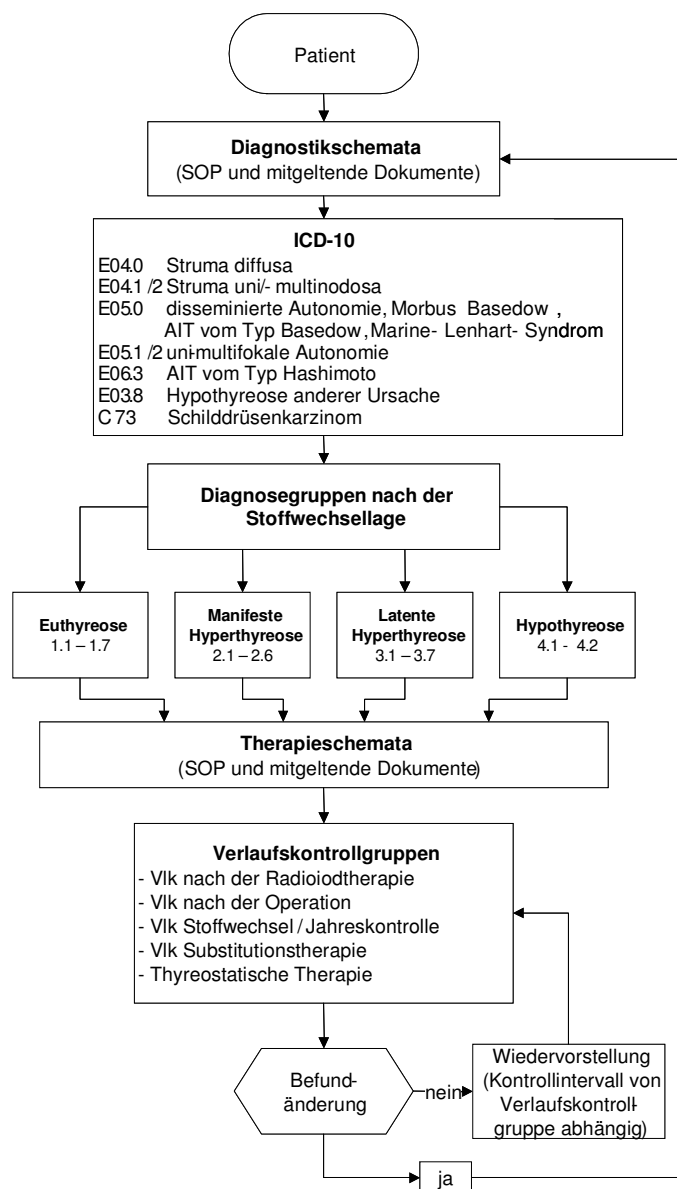


Abbildung 4.1.: Funktionsprinzip der Behandlungspfade für benigne Schilddrüsenerkrankungen

Behandlungspfad Verlaufskontrolle:

Den Therapieschemata ist ein Kapitel mit Flussdiagrammen zu den verschiedenen Nachsorge- und Verlaufsuntersuchungen angegliedert. Es wurden Flussdiagramme zu nachstehenden Folgeuntersuchungen erstellt:

1. Verlaufskontrolle nach Radioiodtherapie (als Beispiel s. Anhang 8.1.2. S. 109)
2. Verlaufskontrolle nach Operation
3. Verlaufskontrolle der Stoffwechselsituation/ Jahreskontrolle
4. Verlaufskontrolle unter Substitutionstherapie
5. Verlaufskontrolle unter thyreostatischer Therapie

In den Diagrammen wird dargestellt wie bei einer medikamentösen Therapie die Dosis angepasst und in welchem Rhythmus kontrolliert werden sollte.

Wenn sich bei einer Verlaufskontrolle der Befund eines Patienten ändert und er nicht mehr im jeweiligen Verlaufskontrollen-Zyklus weiter betreut werden kann, führen die Flussdiagramme auf Grund der Befundänderung automatisch wieder zum Diagnostik-Eingang zurück. Bei jeder Befundänderung müssen aktuelle Untersuchungsbefunde zusammengetragen werden, um den Diagnostikstammbaum neu zu durchlaufen. Bei einem neuen Diagnoseendpunkt kann entsprechend der Therapieschemata auf die Befundänderung reagiert werden.

Arbeitsanweisungen:

Die sechs Arbeitsanweisungen für die verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen untermauern die Behandlungspfade zu den benignen Schilddrüsenerkrankungen. Die Arbeitsanweisungen sind unter Bezugnahme auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN), der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE), der Literaturangaben und der Ergebnisse der vorliegenden Studie erstellt worden. Im Anhang (Kapitel 8.2. S. 110) ist die, im Rahmen dieser Arbeit erstellte, Arbeitsanweisung zur Radioiodtherapie, die durch die Ärztliche Stelle TÜV-Süd im Jahr 2008 mit der Qualitätsstufe 1 bewertet wurde, als Beispiel angefügt.

Die Klinik für Nuklearmedizin ist durch die Strahlenschutzverordnung (StrlSchV S. 58, 2001 Stand 2008) verpflichtet Verfahrensregeln in Form von „schriftlichen“ Arbeitsanweisungen für „häufig vorgenommene Untersuchungen und Behandlungen“ (StrlSchV S. 58, 2001 Stand 2008) zu erstellen. Diese werden durch die Ärztliche

Stelle bewertet und ihre Implementierung durch stichprobenartige Kontrollen überprüft. Dabei sind die erstellten Regeln als provisorische Richtlinien zu betrachten, da es zu vielen Themen (z. B. Tg-AK-Bestimmung, Kontrollintervalle nach RITh, Kortisonprophylaxe und -dosierung bei RITh und Iodidgabe nach RITh) keine endgültigen Aussagen gibt und in den Leitlinien der Fachgesellschaften diese Themen zwar z. T. Erwähnung finden, jedoch nicht abschließend behandelt sind.

Ein Qualitätsmanagement zu betreiben, bestehend aus Behandlungspfaden und Arbeitsanweisungen, ist von der Kassenzärztlichen Vereinigung gewünscht und seit dem 1. Januar 2006 verpflichtend innerhalb der nächsten vier Jahre einzuführen (Deutsches Ärzteblatt, 2006).

4.2. Verlaufsbeobachtung der Antikörpertiter vor und nach der Radioiodtherapie

Die Ergebnisse zur Antikörperanalyse gliedern sich in drei Abschnitte, die sich jeweils auf einen der drei Antikörper (Tg-AK, TPO-AK, TRAK) beziehen. Für jeden Antikörper wurde eine Aufschlüsselung der Patienten in Diagnosegruppen (M. Basedow, Autonomien gesamt, unifokale-, multifokale-, und disseminierte Autonomie) vorgenommen. Für jede Diagnosegruppe ist in Form von Stammbaumgraphiken untersucht worden, ob die Antikörpertiter nach der Radioiodtherapie (RITh) im Vergleich zu vor der Therapie gesunken oder gestiegen sind. Für den Titer bestanden drei Möglichkeiten, entweder nicht nachweisbar zu sein ($AK = 0$), im Referenzbereich (Ref) zu liegen ($0 < AK < Ref$) oder sich oberhalb des Referenzbereichs zu befinden ($AK > Ref$). Für jede dieser Möglichkeiten sind die Patientenzahlen ermittelt worden. Für diese drei Gruppen ist zur Verlaufsbeobachtung nach der Radioiodtherapie diese Analyse erneut erfolgt. Damit ergaben sich nach der Therapie neun Möglichkeiten wie sich der Antikörpertiter entwickelt hatte.

4.2.1. Tg-Antikörpertiter

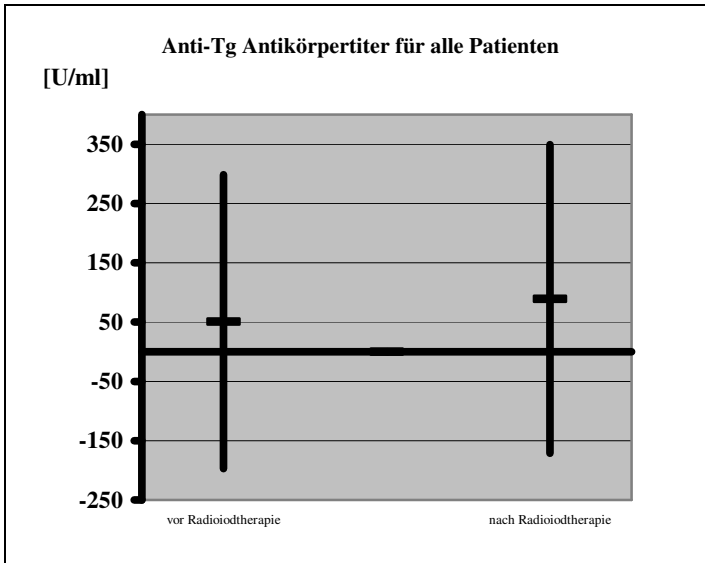


Abbildung 4.2.: Mittelwert \pm Standardabweichung der Tg-Antikörpertiter aller 177 Patienten vor und nach der Radioiodtherapie.

Vor der Radioiodtherapie betrug der Mittelwert der Tg-AK-Titer aller 177 Patienten ungeachtet der Diagnose $50 \pm 248,5$ U/ml. Bei der gesetzlich vorgeschriebenen Abschlusskontrolluntersuchung lag der mittlere Titer bei $89,2 \pm 260,3$ U/ml (s. Abbildung 4.2. S. 53).

Die Radioiodtherapie führt demnach tendenziell zu einem Anstieg der mittleren Tg-AK-Titer bei sehr hoher Standardabweichung. Dabei steigen die Tg-AK-Titer bei 64 Patienten im Verlauf an, bei 50 Patienten sinken sie und bei 63 Patienten bleiben sie unverändert. Diese Titeränderungen sind angegeben ungeachtet des Referenzbereichs. Zu prüfen bleibt, ob sich Tg-AK-Erhöhungen in Abhängigkeit von der Diagnose finden. Zunächst ist von Interesse, ob bevorzugt Patienten mit M. Basedow nach der Radioiodtherapie steigende Titer entwickelten bzw. ob dieses Phänomen gehäuft bei den Autonomen auftritt.

Die Gesamttiteranstiege und die Titerabfälle für Tg-Antikörper waren bei allen vier Diagnosegruppen signifikant:

Tg-AK [n]	Unifokal [65]	Multifokal [50]	Disseminiert [39]	AIT [23]
Titeranstieg	< 0,001 [23]	< 0,01 [24]	< 0,001 [17]	< 0,001 [13]
Titerabfall	< 0,001 [16]	< 0,001 [13]	< 0,05 [12]	< 0,05 [9]

Tabelle 4.1.: Signifikanzschwellen der Gesamttiteranstiege und -abfälle für die Tg-Antikörper. [n]= Anzahl der Patienten

Morbus Basedow: Von den 23 Patienten mit M. Basedow entwickelten 6 Patienten (26,09 %) nach der Radioiodtherapie erstmalig Tg-AK-Titer über den Referenzbereich. Vor der Radioiodtherapie hatten von den 23 Patienten mit TRAK-positiver Autoimmunthyreopathie 5 keine Tg-AK, bei 5 Patienten lagen die Tg-AK-Titer im Referenzbereich und bei 13 Patienten waren sie oberhalb des Referenzbereichs.

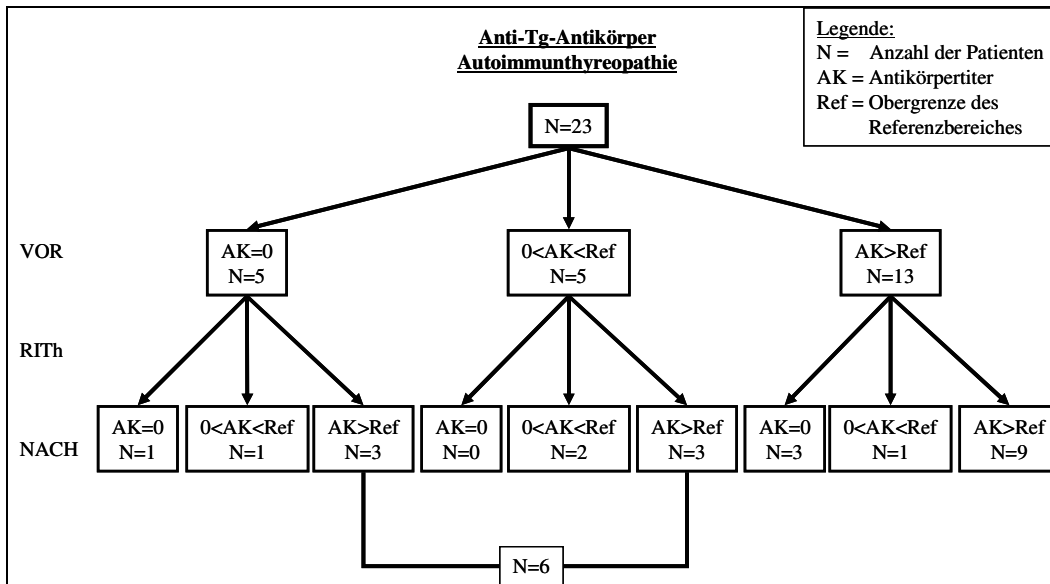


Abbildung 4.3.: Anzahl der Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow bzw. Morbus Basedow unter Betrachtung der **Tg-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie (RITh). Von 23 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 13 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach waren bei 6 Patienten (26,09 %) erstmalig über den Referenzbereich erhöhte Tg-AK-Titer nachweisbar.

Bei 13 Patienten ist ein Anstieg der Tg-AK-Titer nach der Radioiodtherapie aufgetreten. Dieser Anstieg war signifikant mit $p < 0,001$, wobei von den 13 Personen bei 6 Patienten (26,09 %) die Tg-AK-Titer erstmalig über den Referenzbereich gestiegen sind.

Aus der Gruppe der Patienten, die bereits prätherapeutisch erhöhte Tg-AK-Titer hatten, sind diese bei 9 Patienten erhöht geblieben, bei einem in den Referenzbereich, und bei 3 Patienten unter die Nachweisgrenze gesunken.

Ein Titerabfall der Tg-AK ist bei 9 Patienten aufgetreten und war mit $p < 0,05$ signifikant.

Autonomien generell: Von den 154 Patienten mit Autonomien entwickelten 31 (20,13 %) nach der Therapie erstmalig Tg-AK-Titer über den Referenzbereich.

Vor der Radioiodtherapie waren bei 58 Patienten keine Tg-Antikörper nachweisbar, bei 80 Patienten lagen die Titer im Referenzbereich und bei 16 Patienten über dem Referenzbereich.

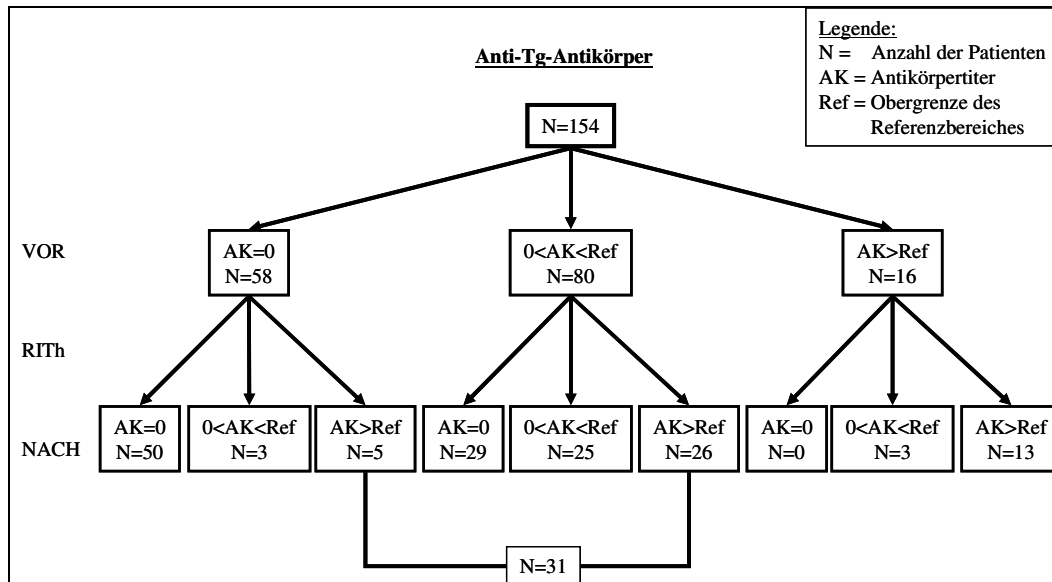


Abbildung 4.4.: Anzahl der Patienten mit einer Autonomie unter Betrachtung der **Tg-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie (RITh). Von 154 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 16 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach waren bei 31 Patienten (20,13 %) erstmalig über die Referenz erhöhte Tg-AK-Titer nachweisbar.

Bei 31 Patienten, die vor der Therapie keine, oder im Referenzbereich liegende Tg-AK-Titer hatten, konnten nach der Therapie erstmalig erhöhte Tg-AK-Titer nachgewiesen werden. Damit sind bei 20,13 % (31 Patienten) die Tg-AK-Titer nach Therapie über den Referenzbereich angestiegen. Von den 31 Patienten kamen nur 5 aus der Gruppe ohne nachweisbare Antikörper und 26 aus der Gruppe mit Tg-AK-Titern im Referenzbereich. Bei den Patienten, die bereits vor der Therapie über dem Referenzbereich nachweisbare Tg-AK-Titer zeigten, ist bei keinem der Titer wieder unter die Nachweisgrenze gefallen. Nur bei drei dieser Patienten ist der Titer in den Referenzbereich gesunken.

Da sich bei einem Fünftel der Patienten mit einer Autonomie nach der Radioiodtherapie Tg-AK-Titer oberhalb des Referenzbereiches entwickelten, ist an dieser Stelle von Interesse, ob sich dieses Ergebnis auch für die einzelnen Autonomieentitäten, unifokale, multifokale und disseminierte Autonomie, bestätigen lässt, oder ob hier Unterschiede bestehen.

Unifokale Autonomie: Von den 65 Patienten mit unifokaler Autonomie waren vor der Radioiodtherapie bei 32 Patienten keine Tg-AK nachweisbar, bei 27 Patienten lagen die Titer im Referenzbereich und bei 6 Patienten waren sie prätherapeutisch bereits über den Referenzbereich erhöht.

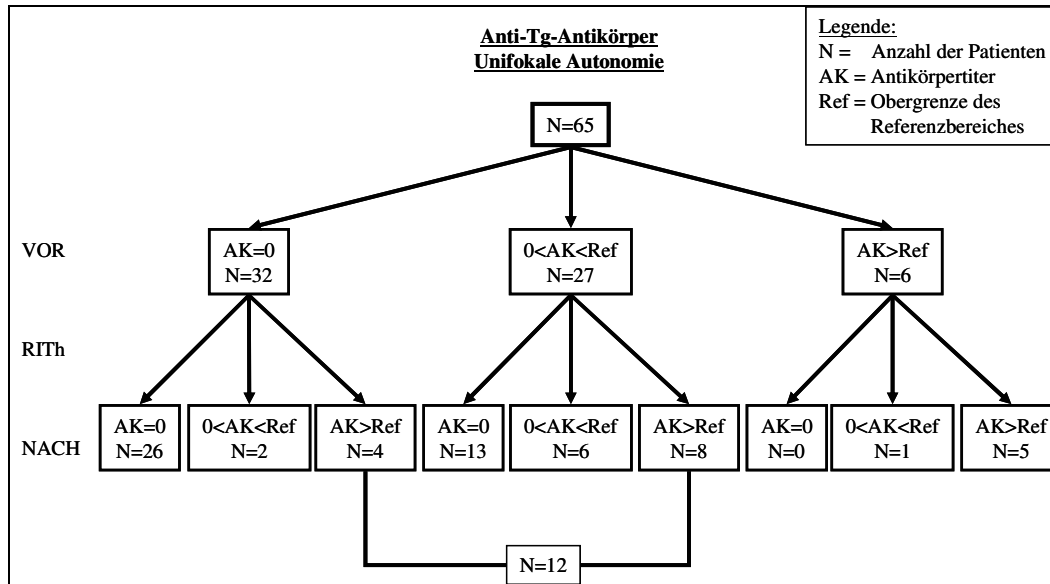


Abbildung 4.5: Anzahl der Patienten mit unifokaler Autonomie unter Betrachtung der **Tg-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie (RITH). Von 65 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 6 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach waren bei 12 Patienten (18,46 %) erstmals über den Referenzbereich erhöhte Tg-AK-Titer nachweisbar.

Bei insgesamt 23 Patienten war ein Titeranstieg nach der Radioiodtherapie zu verzeichnen, bei 16 Patienten sind die Titer gesunken. Sowohl der Tg-AK-Titeranstieg als auch der Tg-AK-Titerabfall waren mit $p < 0,001$ signifikant.

Nach der Radioiodtherapie sind von 23 Patienten mit einem Titeranstieg bei 4 Patienten, die vorher keine Tg-Antikörper hatten, und bei 8 Patienten, die vorher Antikörpertiter innerhalb des Referenzbereichs hatten, Titer über dem Referenzbereich aufgetreten. Damit waren bei 12 der Patienten (18,46 %) mit unifokaler Autonomie nach der Radioiodtherapie erstmalig Tg-AK-Titer oberhalb des Referenzbereichs. Bei den 6 Patienten mit prätherapeutisch erhöhten Tg-AK-Titern war nur bei einem Patienten der Titer in den Referenzbereich und bei keinem unter die Nachweisgrenze gesunken.

Multifokale Autonomie: 50 Patienten sind auf Grund einer multifokalen Autonomie mit einer Radioiodtherapie behandelt worden. Vor der Therapie waren bei 16 Patienten keine Tg-Antikörper nachweisbar, bei 27 Patienten lagen die Titer innerhalb des Referenzbereichs und bei 7 Patienten lag der Tg-AK-Titer über dem Referenzbereich.

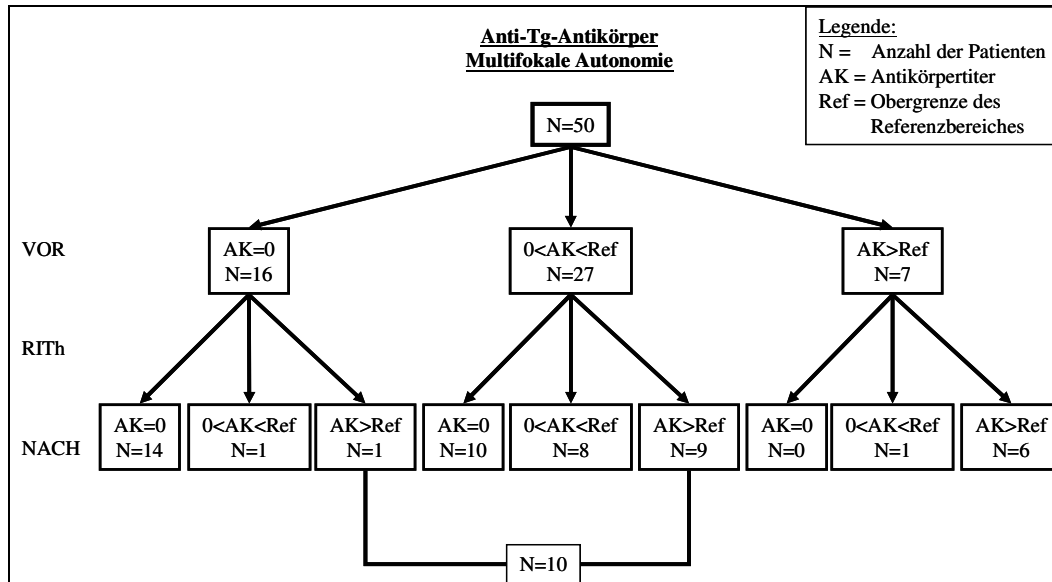


Abbildung 4.6: Anzahl der Patienten mit multifokaler Autonomie unter Betrachtung der **Tg-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie(RITH). Von 50 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 7 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach waren bei 10 Patienten (20,0 %) erstmalig über die Referenz erhöhte Tg-AK-Titer nachweisbar.

Nach der Therapie lagen die Titer bei 10 Patienten (20,0 %) erstmals über dem Referenzbereich, davon waren 9 Patienten aus der Gruppe, die bereits vor der Therapie Tg-AK-Titer im Referenzbereich gezeigt hatten. Aus der Gruppe der Patienten, die bereits vor der Therapie Werte über dem Referenzbereich hatten, fiel bei keinem der Titer unter die Nachweisgrenze, lediglich bei einem Patienten sank der Titer in den Referenzbereich.

Der Anstieg der Tg-AK-Titer bei 24 Patienten war mit $p < 0,01$ signifikant, der Abfall der Tg-AK-Titer bei 13 Patienten war mit $p < 0,001$ ebenfalls signifikant. Bei 13 Patienten war die Titerdifferenz im Vergleich vor der Therapie mit nachher gleich null, d.h. die Titer haben sich bei diesen Patienten im Verlauf nicht geändert.

Disseminierte Autonomie: Vor der Radioiodtherapie konnten von 39 Patienten bei 10 Patienten mit disseminierter Autonomie keine Tg-AK nachgewiesen werden, bei 26 Patienten lagen die Titer im Referenzbereich und bei 3 Patienten war der Antikörpertiter oberhalb des Referenzbereichs.

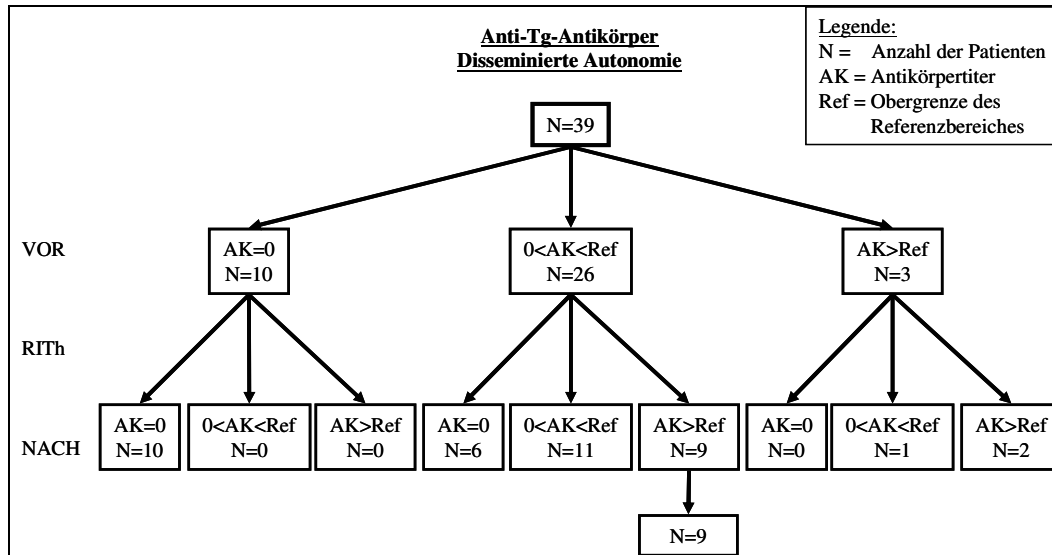


Abbildung 4.7.: Anzahl der Patienten mit disseminierter Autonomie unter Betrachtung der **Tg-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie (RITh). Von 39 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 3 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach waren bei 9 Patienten (23,08 %) erstmals über den Referenzbereich erhöhte Tg-AK-Titer nachweisbar.

Bei keinem der 10 Patienten ohne Tg-Antikörper entwickelten sich nach der Radioiodtherapie Tg-Antikörper.

Der Anstieg der Tg-AK-Titer bei insgesamt 17 Patienten war signifikant ($p < 0,001$). Aus der Gruppe der Patienten mit Tg-AK-Titern im Referenzbereich haben sich bei 9 Patienten (23,08%) nach der Radioiodtherapie Titer über den Referenzbereich entwickelt. Damit sind bei 23,08 % der Patienten mit disseminierter Autonomie, die Titer nach der Therapie erstmalig über den Referenzbereich gestiegen. Von den 3 Patienten, die bereits vorher über den Referenzbereich erhöhte Antikörpertiter hatten, sank dieser nur bei einem Patienten in den Referenzbereich.

Der Titerabfall der Tg-Antikörper war bei 12 Patienten mit $p < 0,05$ signifikant.

4.2.2. TPO-Antikörpertiter

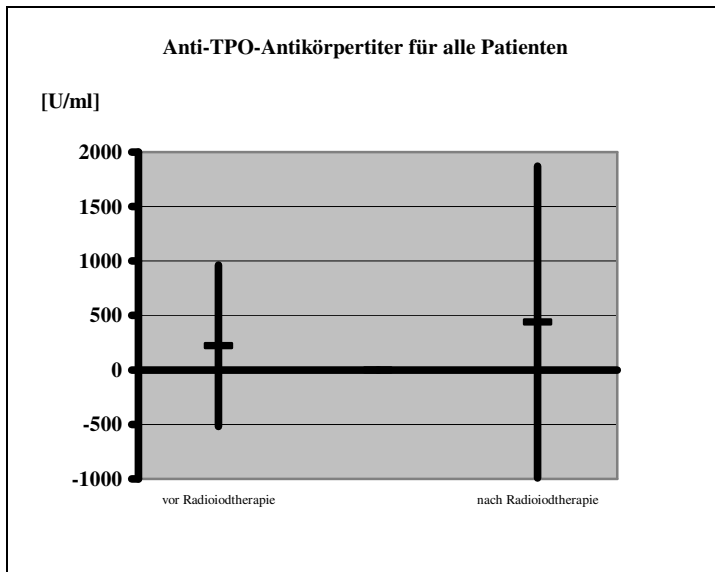


Abbildung 4.8.: Mittelwert ± Standardabweichung der TPO-Antikörpertiter aller 177 Patienten vor und nach der Radioiodtherapie.

Vor der Radioiodtherapie betrug der Mittelwert der TPO-AK-Titer aller untersuchten Patienten $222,6 \pm 739,8$ U/ml. Bei der Abschlussuntersuchung nach der Radioiodtherapie lag der mittlere Titer bei $438,4 \pm 1430,6$ U/ml (s. Abbildung 4.8. S. 59).

Hier zeigt sich wie bei den Tg-AK-Titern eine hohe Standardabweichung, so dass auch für die TPO-AK-Titer eine weitere Aufschlüsselung in die Diagnosegruppen sinnvoll ist. Ungeachtet des Referenzbereiches stiegen die TPO-AK-Titer bei 69 Patienten im Verlauf von vor zu nach der Radioiodtherapie an, bei 74 Patienten sinken die TPO-AK-Titer und bei 34 Patienten bleiben die Titer unverändert.

Die Signifikanzschwellen für die in der vorliegenden Studie ermittelten Titeranstiege und –abfälle für die TPO-Antikörper sind in Tabelle 4.2. angegeben.

TPO-AK [n]	Unifokal [65]	Multifokal [50]	Disseminiert [39]	AIT [23]
Titeranstieg	< 0,05 [21]	ns [16]	< 0,05 [18]	< 0,05 [14]
Titerabfall	< 0,001 [24]	< 0,001 [25]	< 0,001 [16]	ns [9]

Tabelle 4.2.: Signifikanzschwellen der Gesamttiteranstiege und –abfälle für die TPO-Antikörper. [n]= Anzahl der Patienten, ns = nicht signifikant

Dabei sind die Titeranstiege nur für die multifokalen Autonomien nicht signifikant, für die übrigen Diagnosegruppen jedoch signifikant. Die TPO-AK-Titerabfälle sind für die Autonomien signifikant, für die AIT nicht signifikant.

Morbus Basedow: Vor der Radioiodtherapie waren die TPO-AK-Titer bei 16 der 23 Patienten über den Referenzbereich erhöht. Ein Patient hatte keine TPO-Antikörper und bei 6 Patienten lagen die Titer im Referenzbereich.

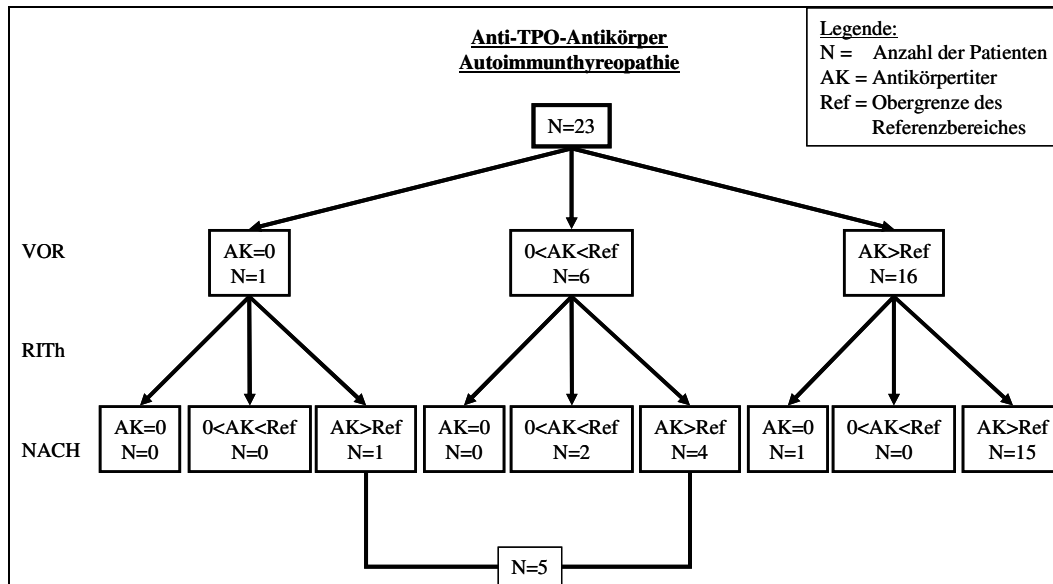


Abbildung 4.9.: Anzahl der Patienten mit Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow bzw. Morbus Basedow unter Betrachtung der **TPO-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie (RITH). Von 23 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 16 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach hatten 5 Patienten (21,74 %) erstmals über den Referenzbereich erhöhte TPO-AK-Titer.

Ein Anstieg der TPO-AK-Titer, der bei 14 Patienten auftrat, war mit $p < 0,05$ signifikant, wobei nach der Radioiodtherapie bei 5 Patienten (21,74 %) die TPO-AK-Titer erstmals sogar über den Referenzbereich angestiegen waren. Von den 16 Patienten mit erhöhten TPO-AK-Titern sind bei 15 Patienten die Titer erhöht geblieben, nur bei einem war er unter die Nachweisgrenze gesunken. Bei der Autoimmunthyreopathie bestand nach der Radioiodtherapie die Tendenz zum Anstieg der TPO-AK-Titer. Der TPO-AK-Titerabfall (9 Patienten) war nicht signifikant.

Autonomien generell: Vor der Radioiodtherapie waren bei 43 Patienten keine TPO-Antikörper nachweisbar, bei 26 Patienten lagen die Titer im Referenzbereich. Bei 85 Patienten (55,19 %) lagen die TPO-AK-Titer bereits prätherapeutisch über dem Referenzbereich.

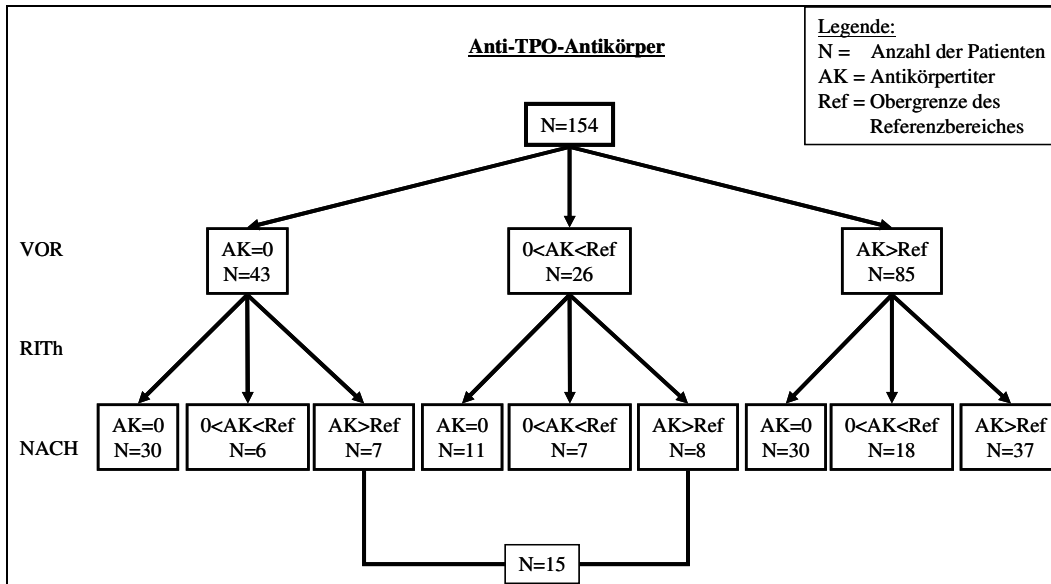


Abbildung 4.10.: Anzahl der Patienten mit einer Autonomie unter Betrachtung der **TPO-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie (RITH). Von 154 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 85 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach hatten 15 Patienten (9,74 %) erstmalig über den Referenzbereich erhöhte TPO-Antikörper.

Bei 15 Patienten (9,74 %), sind nach der Radioiodtherapie die TPO-AK-Titer erstmalig über den Referenzbereich angestiegen. Von den 85 Patienten mit TPO-AK-Titern über dem Referenzbereich waren nach der Radioiodtherapie bei 37 Patienten die Titer weiterhin oberhalb des Referenzbereiches. Bei 18 Patienten ist der Titer in den Referenzbereich bzw. bei 30 Patienten unter die Nachweisgrenze abgesunken. Damit sind die TPO-AK-Titer bei über der Hälfte (56,47 %) der 85 Patienten nach der Radioiodtherapie gesunken.

Da bei 9,74 % der Patienten mit einer Autonomie die TPO-AK-Titer nach der Radioiodtherapie erstmals über den Referenzbereich stiegen, bleibt zu prüfen ob dieses Phänomen gehäuft bei einer Autonomieentität auftritt.

Unifokale Autonomie: Von den 65 Patienten mit unifokaler Autonomie waren vor der Radioiodtherapie bei 22 Patienten keine TPO-Antikörper nachweisbar. Bei 12 Patienten lag der Titer im Referenzbereich, bei 31 darüber.

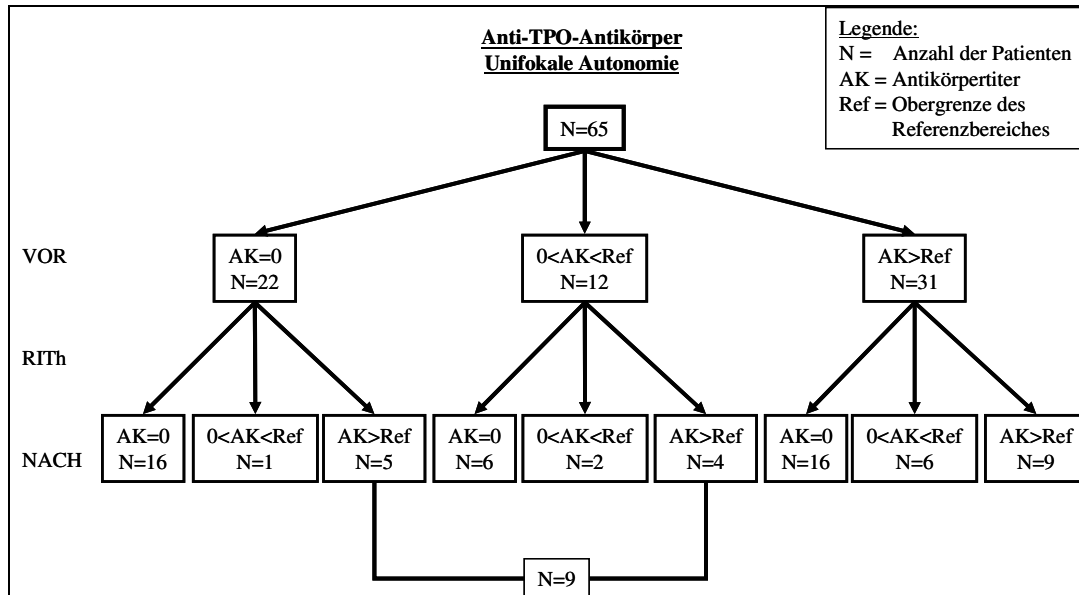


Abbildung 4.11.: Anzahl der Patienten mit unifokaler Autonomie unter Betrachtung der **TPO-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie (RITh). Von 65 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 31 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach hatten 9 Patienten (13,85 %) erstmals über den Referenzbereich erhöhte TPO-Antikörper.

Bei 9 Patienten, 5 ohne vorherige Antikörper und 4 mit Antikörpertitern im Referenzbereich, lag nach der Radioiodtherapie der TPO-AK-Titer über dem Referenzbereich. Damit war bei 9 (13,85 %) der 65 Patienten ein Anstieg der TPO-AK-Titer über den Referenzbereich zu verzeichnen. Der Gesamtanstieg der TPO-AK-Titer (bei 21 Patienten) war mit $p < 0,05$ signifikant.

Aus der Gruppe der 31 Patienten, bei denen bereits vor der Therapie erhöhte TPO-AK-Titer nachweisbar waren, fielen bei 16 Patienten die Titer nach der Therapie unter die Nachweisgrenze. Nur bei 9 Patienten blieb dieser erhöht.

Bei insgesamt 24 Patienten sanken die TPO-AK-Titer im Vergleich zu vorher nach der Radioiodtherapie ab, dieser Abfall war signifikant ($p < 0,001$).

Multifokale Autonomie: Vor der Radioiodtherapie hatten 13 Patienten keine TPO-Antikörper, bei 6 Patienten lagen die Titer im Referenzbereich und bei 31 Patienten (62 %) lagen die TPO-AK-Titer über dem Referenzbereich.

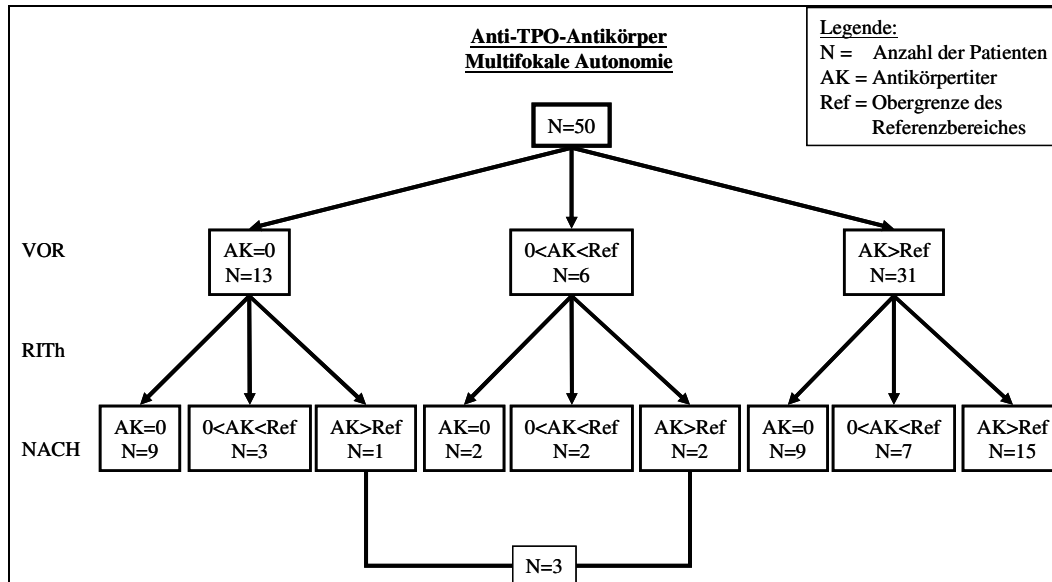


Abbildung 4.12.: Anzahl der Patienten mit multifokaler Autonomie unter Betrachtung der **TPO-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie (RITH). Von 50 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 31 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach hatten 3 Patienten (6,0 %) erstmals über den Referenzbereich erhöhte TPO-Antikörper.

Bei 16 Patienten konnte ein TPO-AK-Titeranstieg gezeigt werden, der im Titervergleich vor und nach der Radioiodtherapie jedoch nicht signifikant war. Es traten nach der Therapie nur bei 3 Patienten (6,0%) TPO-AK-Titer erstmals über dem Referenzbereich auf. Aus der Gruppe der Patienten, bei denen bereits vor der Therapie Titer über dem Referenzbereich nachweisbar waren, sind bei 7 Patienten die Titer in den Referenzbereich abgesunken, bei 9 Patienten sogar unter die Nachweisgrenze. Der TPO-AK-Titerabfall (25 Patienten) war signifikant ($p < 0,001$).

Disseminierte Autonomie: Vor der Radioiodtherapie hatten 8 Patienten keine TPO-Antikörper und 8 Patienten Antikörpertiter im Referenzbereich. Bei 23 Patienten (58,97 %) lag der TPO-AK-Titer oberhalb des Referenzbereichs.

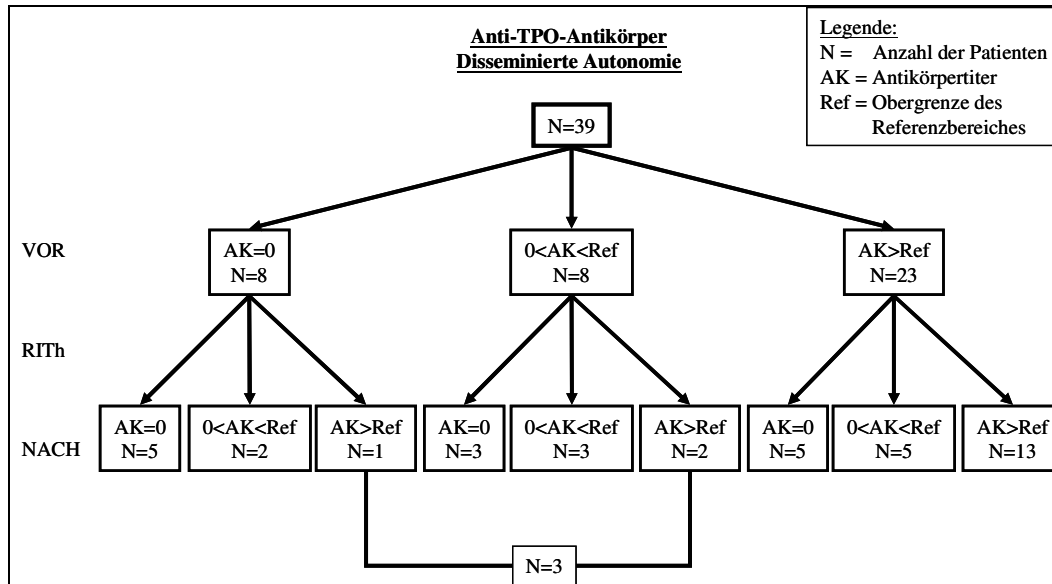


Abbildung 4.13.: Anzahl der Patienten mit disseminierter Autonomie unter Betrachtung der **TPO-Antikörper** vor und nach der Radioiodtherapie (RITh). Von 39 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 23 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach hatten 3 Patienten (7,69 %) erstmalig über den Referenzbereich erhöhte TPO-Antikörper.

Nach der Radioiodtherapie traten bei 3 Patienten (7,69 %) zum ersten Mal TPO-AK-Titer über dem Referenzbereich auf. Insgesamt ist ein Anstieg der TPO-AK-Titer bei 18 Patienten aufgetreten, der mit $p < 0,05$ signifikant war.

Von den 23 Patienten mit bereits prätherapeutisch über der Referenz liegenden Antikörpern, waren nach der Therapie bei 5 Patienten keine Antikörper mehr nachweisbar, bei 5 Patienten sind sie in den Referenzbereich abgesunken und bei 13 Patienten erhöht geblieben. Es zeigte sich in der statistischen Auswertung ein signifikanter ($p < 0,001$) TPO-AK-Titerabfall bei 16 Patienten.

4.2.3. TSH-Rezeptor-Antikörpertiter (TRAK)

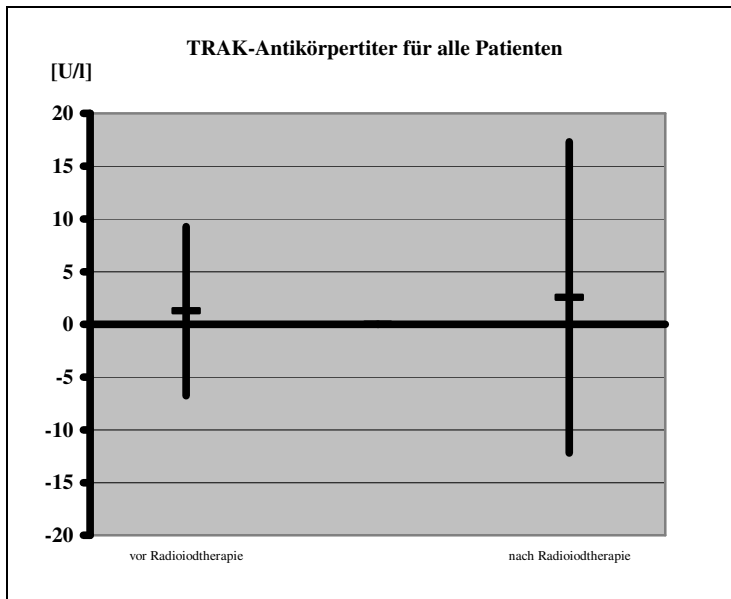


Abbildung 4.14: Mittelwert \pm Standardabweichung der TRAK-Titer aller 177 Patienten vor und nach der Radioiodtherapie.

Der Mittelwert der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) betrug vor der Radioiodtherapie $1,26 \pm 8$ U/l. Bei der gesetzlichen Abschlussuntersuchung nach der Radioiodtherapie lag der mittlere Titer bei $2,56 \pm 14,75$ U/l (s. Abbildung 4.14. S. 65). Die Radioiodtherapie führte damit nicht in jedem Fall zu einem Titeranstieg, was auch durch die hohe Standardabweichung gezeigt wird. Zu prüfen bleibt, ob sich nach der Radioiodtherapie erhöhte TRAK-Titer in Abhängigkeit von der Diagnose finden. Dabei ist von Interesse, wie sich die TRAK-Titer bei Patienten mit M. Basedow nach der Therapie verhalten, und wie häufig eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow bzw. der M. Basedow bei Patienten mit einer Autonomie nach der Therapie auftrat. Insgesamt sind die TRAK-Titer nach der Radioiodtherapie bei 55 Patienten angestiegen, bei 33 Patienten gesunken und haben sich bei 89 Patienten im Verlauf nicht verändert. Dabei sind dies Absolutangaben ungeachtet des Referenzbereichs. Die Titeranstiege der TRAK sind für alle vier untersuchten Diagnosegruppen signifikant. Die Titerabfälle zeigen innerhalb der Diagnosegruppen keine Tendenz.

TRAK [n]	Unifokal [65]	Multifokal [50]	Disseminiert [39]	AIT [23]
Titeranstieg	< 0,001 [16]	< 0,001 [13]	< 0,05 [18]	< 0,05 [8]
Titerabfall	< 0,001 [9]	< 0,05 [5]	na [4]	ns [15]

Tabelle 4.3.: Signifikanzschwellen der Gesamtiteranstiege und -abfälle für die TRAK.

[n]= Anzahl der Patienten, ns = nicht signifikant, na = nicht auswertbar

Morbus Basedow: Von 23 Patienten hatten 22 vor der Radioiodtherapie über den Referenzbereich gesteigerte TRAK-Titer. Bei einem Patienten lag der TRAK-Titer im Referenzbereich, die Klinik und die Symptomatik des Patienten führten jedoch zu der Diagnose M. Basedow. Von den 22 Patienten sind nach der Radioiodtherapie nur bei 3 Patienten die TRAK-Titer in den Referenzbereich abgesunken.

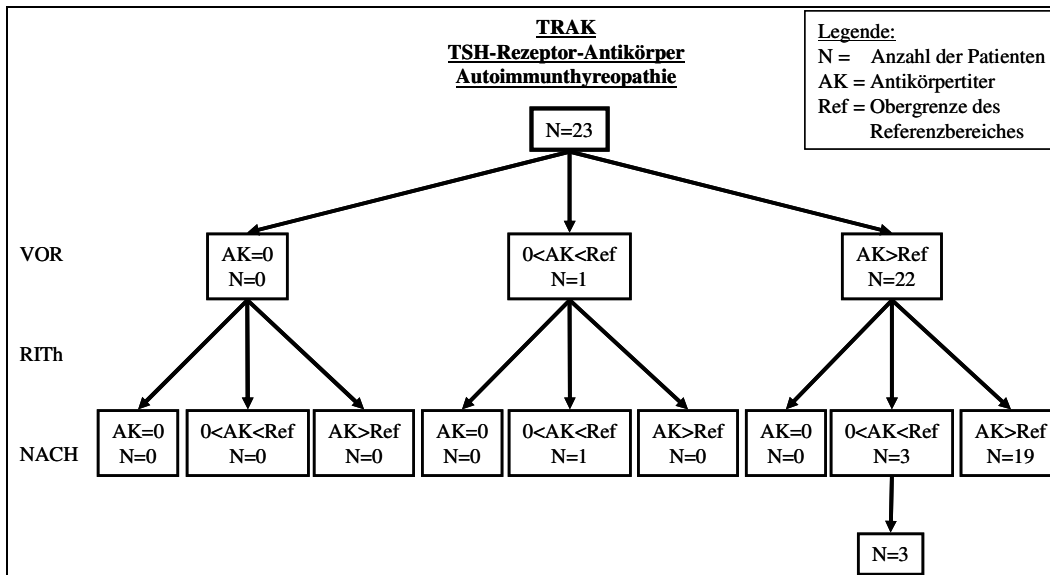


Abbildung 4.15.: Anzahl der Patienten mit Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow bzw. Morbus Basedow unter Betrachtung der **TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)** vor und nach der Radioiodtherapie (RITH). Von 23 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie 22 der Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer.

Bei 19 Patienten sind die TRAK-Titer nach der Radioiodtherapie über den Referenzbereich erhöht geblieben. Dabei war bei 7 (36,84 %) der 19 Patienten der TRAK-Titer nach der Therapie im Vergleich zum prätherapeutischen Wert weiter angestiegen. Bei einem Patienten behielt der TRAK-Titer den gleichen Wert sowohl vor als auch nach der Therapie. Die TRAK-Titer sind bei 11 (57,89 %) der 19 Patienten nach der Radioiodtherapie im Vergleich zu vorher gesunken, blieben jedoch weiterhin über den Referenzbereich erhöht. Der Mittelwert der TRAK-Titer der 19 Patienten betrug vor der Therapie 13,79 U/l. Der mittlere Titer betrug nach der Therapie 21,58 U/l, obwohl bei 57,89 % der Patienten der Titer nach der Therapie im Vergleich zum prätherapeutischen Titer gesunken ist.

Es trat bei 15 Patienten ein Titerabfall der TRAK auf, der nicht signifikant war. Bei 8 Patienten zeigte sich ein Anstieg der TRAK-Titer, dieser war mit $p < 0,05$ signifikant.

Autonomien generell: 128 Patienten hatten vor der Radioiodtherapie keine nachweisbaren TRAK. Bei 26 der 154 Patienten konnten TRAK-Titer innerhalb des Referenzbereichs nachgewiesen werden. Dieser Titernachweis innerhalb des Referenzbereichs wurde nicht als pathologisch gewertet und in der Diagnosestellung nicht berücksichtigt. Da hier nur die verschiedenen Autonomieentitäten betrachtet wurden, war bei keinem Patienten TRAK über dem Referenzwert zu erwarten, und ein Marine-Lenhart Syndrom (s. Kapitel 2.1.3. S. 11) ausgeschlossen.

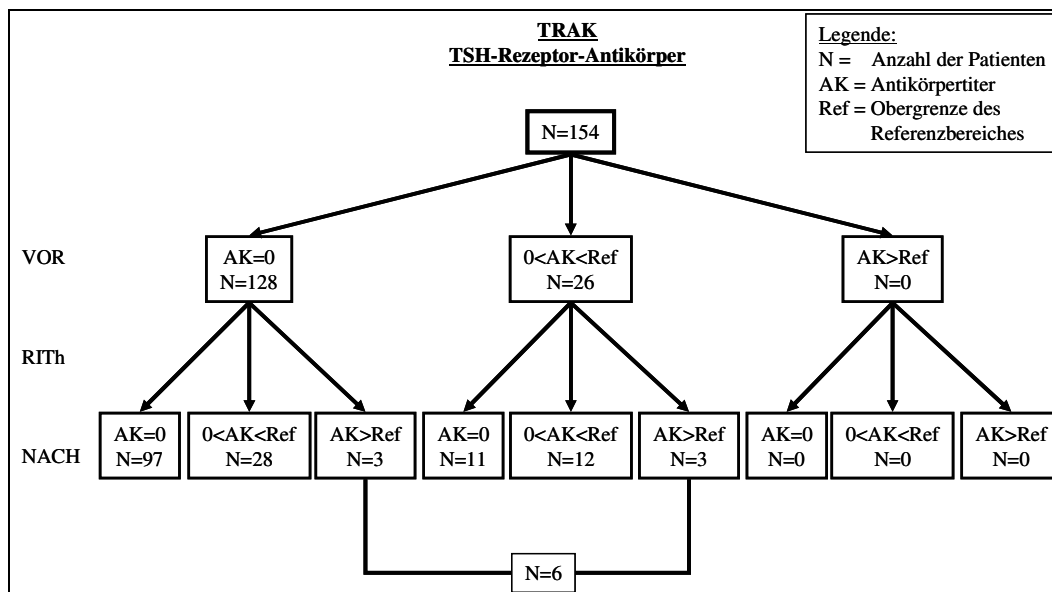


Abbildung 4.16: Anzahl der Patienten mit einer Autonomie unter Betrachtung der **TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)** vor und nach der Radioiodtherapie (RITh). Vor der Radioiodtherapie hatte keiner der 154 Patienten über den Referenzbereich gesteigerte Titer. Danach waren bei 6 Patienten (3,90 %) erstmals über den Referenzbereich erhöhte TRAK-Titer nachweisbar und diese Patienten sind damit von einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow betroffen.

Bei 6 Patienten (3,90%) sind nach der Therapie die TRAK-Titer erstmals über dem Referenzwert angestiegen. Dabei waren bei 3 Patienten vorher keine TRAK nachweisbar und bei 3 Patienten waren zwar TRAK-Titer nachweisbar, aber im Referenzbereich. Bei diesen sechs Patienten hatte sich nach der Radioiodtherapie eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow entwickelt.

Die drei Patienten aus der Gruppe ohne prätherapeutisch nachweisbare TRAK hatten einen Anteil von 2,34 % an den 128 Patienten. Die drei Patienten aus der Gruppe mit prätherapeutisch nachweisbaren, aber im Referenzbereich liegenden TRAK, hatten einen Anteil von 11,54 % an den 26 Patienten.

Damit ist im Vergleich zu prätherapeutisch nicht nachweisbaren TRAKs, bei prätherapeutisch bereits bestehenden TRAK-Titern, das Risiko, TRAK-Titer nach der Radioiodtherapie über den Referenzwert zu entwickeln, fünffach erhöht.

Unifokale Autonomie: Vor der Radioiodtherapie konnten bei keinem der 65 Patienten TRAK-Titer über dem Referenzbereich nachgewiesen werden. Bei 11 Patienten waren TRAK-Titer im Referenzbereich messbar, bei den übrigen 54 Patienten konnten keine TRAK nachgewiesen werden.

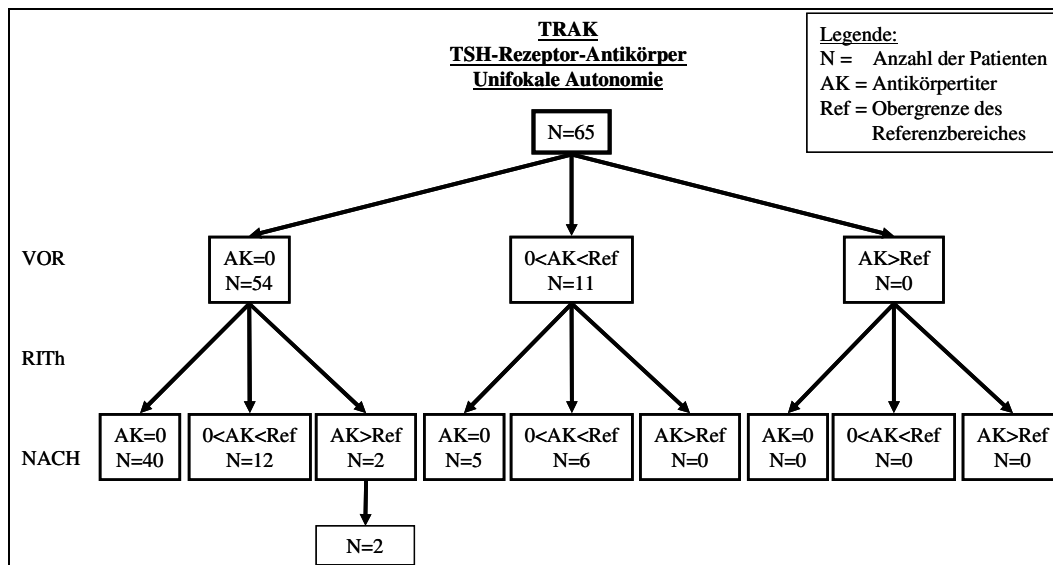


Abbildung 4.17.: Anzahl der Patienten mit unifokaler Autonomie unter Betrachtung der **TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)** vor und nach der Radioiodtherapie (RITh). Keiner der 65 Patienten hatte vor der Radioiodtherapie einen über den Referenzbereich gesteigerten Titer. Danach waren bei 2 Patienten (3,08 %) erstmalig über den Referenzbereich erhöhte TRAK-Titer nachweisbar.

Bei keinem Patienten mit prätherapeutisch nachweisbaren TRAK sind dessen TRAK-Titer nach der Therapie über den Referenzbereich angestiegen. Von den 54 Patienten, bei denen prätherapeutisch keine TRAK nachweisbar waren, sind 40 Patienten mit dem TRAK-Titer unterhalb der Nachweisgrenze geblieben, bei 12 haben sich TRAK gebildet, jedoch mit Titern im Referenzbereich. Bei 16 Patienten ist ein TRAK-Titeranstieg aufgetreten, der mit $p < 0,001$ signifikant war. Bei 2 Patienten (3,08 %) haben sich nach der Therapie TRAK-Titer sogar über den Referenzbereich entwickelt. Bei diesen beiden Patienten wurde auf Grund der TRAK eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow nach der Radioiodtherapie diagnostiziert.

Bei 9 Patienten war der Titerabfall signifikant ($p < 0,001$).

Multifokale Autonomie: Bei den 50 Patienten mit multifokaler Autonomie hatten 41 Patienten vor der Radioiodtherapie keine nachweisbaren TRAK, bei 9 Patienten waren TRAK-Titer innerhalb des Referenzbereichs nachweisbar. Bei keinem der Patienten lagen TRAK-Titer über dem Referenzbereich vor.

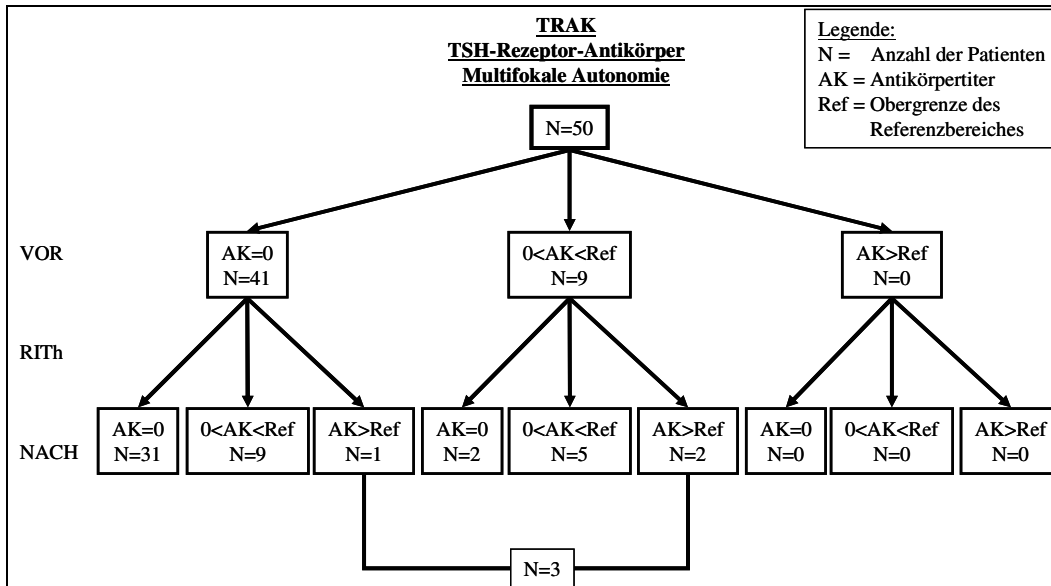


Abbildung 4.18.: Anzahl der Patienten mit multifokaler Autonomie unter Betrachtung der **TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)** vor und nach der Radioiodtherapie (RITH). Nach der Radioiodtherapie waren bei 3 Patienten (6,0 %) erstmals über den Referenzbereich erhöhte TRAK-Titer nachweisbar.

Bei 13 Patienten war ein Anstieg der TRAK-Titer nach der Radioiodtherapie zu verzeichnen. Dieser Anstieg war mit $p < 0,001$ signifikant und bei 3 Patienten (6,0 %) haben sich nach der Radioiodtherapie sogar erstmals TRAK-Titer über dem Referenzbereich entwickelt, woraufhin die Diagnose einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow nach der Radioiodtherapie gestellt wurde. Bei 2 von den 3 Patienten waren schon vor der Therapie TRAK innerhalb des Referenzbereichs nachweisbar.

Bei 5 Patienten sind die TRAK-Titer nach der Radioiodtherapie im Vergleich zu vorher gesunken. Dieser TRAK-Titerabfall war mit $p < 0,05$ signifikant.

Disseminierte Autonomie: Von 39 Patienten hatte vor der Radioiodtherapie keiner einen über den Referenzbereich gesteigerten Titer. Dabei waren vor der Radioiodtherapie bei 33 Patienten mit disseminierter Autonomie keine TRAK im Serum nachweisbar, bei 6 Patienten konnten Titer innerhalb des Referenzbereichs nachgewiesen werden.

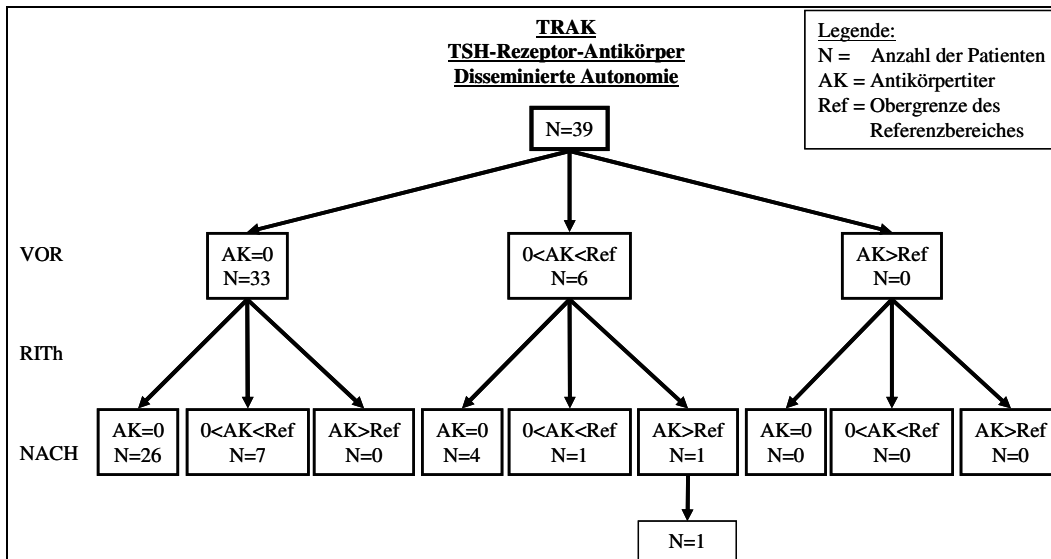


Abbildung 4.19.: Anzahl der Patienten mit disseminierter Autonomie unter Betrachtung der **TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)** vor und nach der Radioiodtherapie (RITH). Nach der Radioiodtherapie waren bei einem Patienten (2,56 %) erstmalig über die Referenz erhöhte TRAK-Titer nachweisbar.

Nach der Radioiodtherapie sind bei 7 der 33 Patienten im Referenzbereich liegende TRAK-Titer aufgetreten, bei den übrigen 26 haben sich nach der Therapie keine TRAK entwickelt. Bei 9 Patienten ist nach der Radioiodtherapie ein Titeranstieg aufgetreten, der mit $p < 0,05$ signifikant war. Nur bei 4 Patienten sind die TRAK-Titer nach der Therapie gesunken, auf Grund der geringen Anzahl war die Signifikanzprüfung nicht auswertbar.

In der Gruppe der Patienten mit prätherapeutisch nachweisbaren TRAK innerhalb des Referenzbereichs stieg bei einem Patienten (2,56 %) der TRAK-Titer über den Referenzbereich an. Bei diesem Patienten musste daher eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow nach der Radioiodtherapie einer disseminierten Autonomie diagnostiziert werden.

4.2.4. Vergleich der Antikörpertiterverläufe in den Diagnosegruppen

Bei den Tg-Antikörpern fanden sich die höchsten Anteile an Patienten mit erstmaligen Titersteigerungen über den Referenzbereich mit 26,09 % bei der Autoimmunthyreopathie und 23,08 % bei der disseminierten Autonomie.

Die Anteile der Autonomien bei den TPO-Antikörpern sind im Vergleich zu den Tg-Antikörpern deutlich geringer. Nur bei Patienten mit unifokaler Autonomie fiel ein TPO-AK-Anstieg um 13,85 % auf. Der Anteil der Patienten mit gestiegenen TPO-AK-Titern bei der Autoimmunthyreopathie ist mit 21,74 % erheblich höher als im Vergleich zu den Autonomien mit 9,74 %.

Diagnosegruppen	Patienten	Anteil von N in [%], (n)					
	[N]	Tg-AK		TPO-AK		TRAK	
Autoimmunthyreopathie	23	26,09 %	n = 6	21,74 %	n = 5	0 % *	
Autonomie gesamt	154	20,13 %	n = 31	9,74 %	n = 15	3,09 %	n = 6
- unifokal	65	18,46 %	n = 12	13,85 %	n = 9	3,08 %	n = 2
- multifokal	50	20,00 %	n = 10	6,00 %	n = 3	6,00 %	n = 3
- disseminiert	39	23,08 %	n = 9	7,69 %	n = 3	2,56 %	n = 1

Tabelle 4.4: Anteil der Patienten [%], die nach der Radioiodtherapie erstmalig über den Referenzbereich angestiegene Antikörpertiter hatten. N = Anzahl Patienten in Diagnosegruppe, n = Anzahl Patienten mit erstmaligem AK-Titeranstieg über den Referenzbereich

* Titer liegen bei der Diagnose immer über dem Referenzbereich. Bei 36,84 % ist der TRAK-Titer nach der Therapie weiter angestiegen, bei 57,89 % gesunken.

Die TRAK-Analyse ist besonders bei den Autonomien interessant, da hier Autoimmunthyreopathien vom Typ Basedow nach der Radioiodtherapie (RITH) auftreten können. Unter allen Patienten mit einer Autonomie entwickelten 3,09 % nach der RITH eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow oder einen M. Basedow. Mit 6,0 % der Patienten (n = 3) mit multifokaler Autonomie liegt der Anteil derer, die nach der RITH eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow entwickelten, am höchsten und mit 2,56 % bei Patienten (n = 1) mit disseminierter Autonomie am niedrigsten. Bei den Patienten, die wegen eines M. Basedow (s. Abbildung 4.15. S. 66) behandelt wurden, stiegen die ohnehin erhöhten Titer bei 36,84 % (7 von 19) nach der Therapie weiter an. Bei 57,89 % (11 von 19) sanken sie ab, ohne aber in den Referenzbereich zu fallen. Insgesamt sind die Antikörpertiter nach einer RITH bei Patienten mit M. Basedow stärker erhöht als bei Patienten mit einer Autonomie. Die Anzahl der Patienten mit über den Referenzbereich erhöhten Tg-AK-Titern stieg nach der RITH sowohl bei allen drei Autonomieformen als auch bei der Autoimmunthyreopathie an. Die Anzahl der

Patienten mit über den Referenzbereich erhöhten TPO-AK-Titern sank bei allen drei Autonomieformen, stieg aber beim M. Basedow an.

Antikörper	Diagnose	Patientenzahl [N]	vor RITh	nach RITh	Differenz
Tg-AK	AIT	23	13	15	+ 2 (8,70 %)
	unifokal	65	6	17	+ 11 (16,92 %)
	multifokal	50	7	16	+ 9 (18,0 %)
	disseminiert	39	3	11	+ 8 (20,5 %)
TPO-AK	AIT	23	16	20	+ 4 (17,39 %)
	unifokal	65	31	18	- 13 (20,0 %)
	multifokal	50	31	18	- 13 (26,0 %)
	disseminiert	39	23	16	- 7 (17,95 %)
TRAK	AIT	23	22	19	- 3 (13,04 %)
	unifokal	65	0	2	+ 2 (3,08 %)
	multifokal	50	0	3	+ 3 (6,0 %)
	disseminiert	39	0	1	+ 1 (2,56 %)

Tabelle 4.5.: Anzahl der Patienten [N] vor und nach der Radioiodtherapie mit Antikörpertitern über dem Referenzbereich, nach Antikörper und Diagnose aufgeschlüsselt.

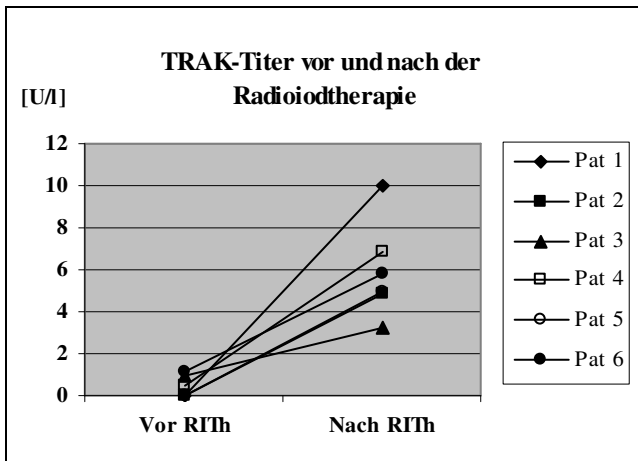
Keiner der 154 Patienten mit einer Autonomie hatte ein Marine-Lenhart Syndrom (s. Kapitel 2.1.3. S. 11), da vor der Radioiodtherapie (RITh) kein erhöhter TRAK-Titer gemessen worden war oder eine Orbitopathie bestand. In der Gruppe der Patienten mit M. Basedow nahm die Zahl der Patienten mit über den Referenzbereich erhöhten TRAK-Titern von 22 auf 19 ab. Bei 6 der 154 Patienten mit Autonomie traten nach der Radioiodtherapie TRAK-Titer über dem Referenzbereich (1,5 U/l) auf. Damit beträgt die Inzidenz an Autoimmunthyreopathien vom Typ Basedow nach der RITh in der Patientengruppe mit initialer Autonomie **3,90 %**. Diese Gruppe aus sechs Personen setzte sich aus fünf Patientinnen und einem Patienten zusammen.

In der Gruppe der Patienten mit **unifokaler Autonomie** waren 2 Patientinnen betroffen, was 3,08 % aller Patienten bzw. 4,08 % der weiblichen Patienten mit unifokaler Autonomie entspricht.

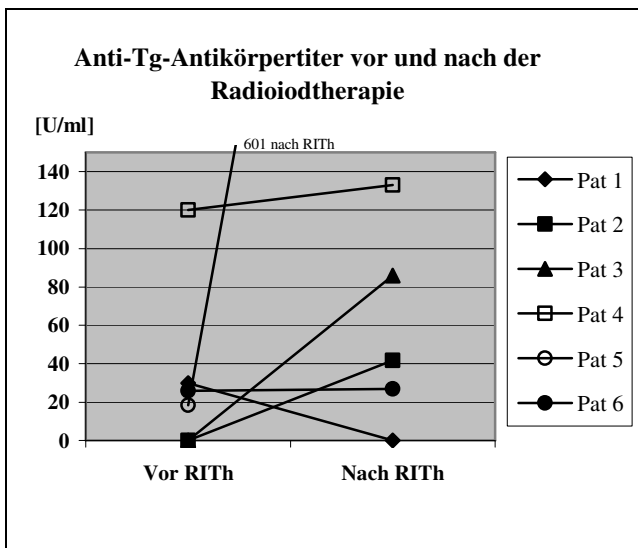
Drei Patienten mit der Erstdiagnose **multifokale Autonomie**, davon zwei Frauen und ein Mann, zeigten die Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie. Damit waren 6,0 % aller Patienten mit multifokaler Autonomie betroffen. Die Frauen hatten einen Anteil von 5,0 % der an multifokaler Autonomie erkrankten Frauen. Von 10 Männern mit einer multifokalen Autonomie, war bei einem eine Autoimmunthyreopathie nach der RITh aufgetreten.

Eine Patientin mit der Erstdiagnose **disseminierte Autonomie** hatte nach der Radioiodtherapie eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow entwickelt. 2,56 % aller Patienten mit disseminierter Autonomie waren damit betroffen bzw. 4,35 % der weiblichen Patienten.

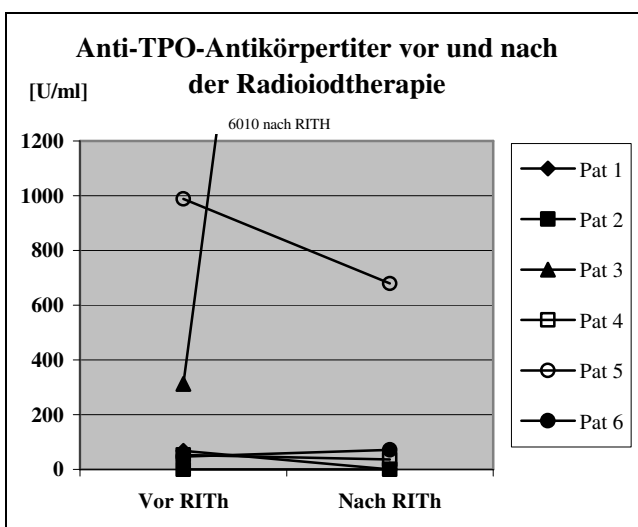
4.3. Kasuistiken



a)



b)



c)

Abbildungen 4.20.: Antikörpertiter bei sechs Patienten mit Autonomie vor der Radioiodtherapie (RITh) und mit Autoimmunthyreopathie danach. (a): TRAK; b): Tg-AK; c): TPO-AK)

Die TRAK-Titer stiegen bei den 6 Patienten nach der Radioiodtherapie (RITh) über den Referenzbereich an. Dabei lag der höchste posttherapeutische Anstieg bei dem Patienten vor, bei dem vor der Therapie keine TRAK nachweisbar waren. Der geringste posttherapeutische TRAK-Titeranstieg war dem männlichen Patienten bei einem bereits prätherapeutisch nachweisbaren TRAK-Titer zuzuordnen. Damit korrelierte die Höhe des TRAK-Titers vor der RITh nicht mit dem Titer nach der Therapie.

Für beide Antikörper, Tg-AK und TPO-AK, gab es Rückgänge der Titer unter die Nachweisgrenze, sowie jeweils einen drastischen Anstieg auf > 600 U/ml (Tg-AK) bzw. > 6000 U/ml (TPO-AK) nach oben. Dabei waren diese Veränderungen jedes Mal bei einem anderen Patienten zu beobachten.

Die Veränderungen der TPO-AK- und der Tg-AK-Titer folgten bei dieser kleinen Patientengruppe keinem Trend, daher werden die Krankheitsverläufe der sechs Patienten, die nach der RITh eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow entwickelt haben, als Einzelfälle kasuistisch dargestellt. Bei zwei Patientinnen hat sich das Vollbild des M. Basedow mit Exophthalmus ausgebildet, unter den sechs Betroffenen war ein männlicher Patient.

Patient 1: Diagnose: unifokale Autonomie

Vor Therapie: Die Patientin beklagte zum Zeitpunkt der Vorstellung keine schilddrüsenpezifischen Beschwerden und nahm auch keine Schilddrüsenmedikation ein. In der Sonographie stellte sich die Schilddrüse mit einem Gesamtvolumen 52,5 ml vergrößert dar. Es zeigte sich ein homogenes Echobinnenreflexmuster mit zwei knotigen Veränderungen, davon ein überwiegend echoreicher Knoten mit einem Volumen von 7 ml zentral im rechten unteren Schilddrüsenlappen. In der Szintigraphie stellten sich beide Schilddrüsenlappen mit geringer Aktivitätsanreicherung dar. Es bestand rechts ein großer Bezirk mit deutlich vermehrter Aktivitätsanreicherung, kongruent zum echokomplexen Knoten. Der Tc-Uptake betrug 1,28 %. Es wurde die Diagnose einer **unifokalen Autonomie bei Struma nodosa** gestellt.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,08	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	29,9	-40 U/ml
fT ₃	5,1	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	67,4	-60* U/ml
fT ₄	11	7,5 – 21 pmol/l	TRAK	0	-1,5 U/l

Tabelle 4.6.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenpezifischen Laborwerte.

* Referenzbereich < 60 U/ml für TPO-AK-Bestimmung vor dem 10. April 2006

Die Patientin hatte einen spontan supprimiertes TSH_{basal} bei peripherer Euthyreose.

Radioiodtherapie: Es wurden 1023 MBq $^{131}\text{I}\text{Na}^-$ oral appliziert, die angestrebte Herddosis betrug 400 Gy, die rückgerechnete tatsächlich erreichte Dosis betrug 384,5 Gy.

Abschlussuntersuchung: Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich in der Sonographie eine Volumenreduktion der gesamten Schilddrüse auf 42 ml und die des Knotens auf 5,2 ml sowie eine inhomogene echonormale Binnenstruktur. Es ist eine Szintigraphie unter Suppression geplant worden und die Patientin sollte 100 µg L-Thyroxin über 28 Tage einnehmen. Am 15. Tag der Suppressionsbehandlung stellte die Patientin sich jedoch mit Herzrasen und akut erhöhtem Blutdruck wieder vor. Die Szintigraphie ergab einen Uptake von TcTU = 0,91 % und eine homogene Anreicherung der Aktivität in der Schilddrüse. Es bestand kein Nachweis der unifokalen Autonomie. Laborchemisch war die Patientin in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage unter Suppressionsmedikation: TSH: 0,02; fT₃: 7,2; fT₄: 25,0. Aufgrund der Herzrhythmusstörungen wurde das L-Thyroxin abgesetzt, und bei einem Kontrolltermin drei Monate später wurden noch einmal alle Schilddrüsenparameter bestimmt.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,01	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	0	-40 U/ml
fT ₃	6,2	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	0	-35 U/ml
fT ₄	19	7,5 - 21 pmol/l	TRAK	10,0	-1,5 U/l

Tabelle 4.7.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenpezifischen Laborwerte.

Die Patientin war nach Absetzen der L-Thyroxin-Medikation zwar peripher euthyreot, das TSH_{basal} war aber weiterhin supprimiert. Sie klagte über Herzrhythmusstörungen und Tachykardien. Eine erneute Szintigraphie ergab ein gleichmäßig homogenes Anreicherungsmuster über beiden Schilddrüsenlappen bei einem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Uptake von 1,47 %.

Bei diesen neu aufgetretenen TSH-Rezeptorantikörpern muss auf die Entwicklung einer **Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow als Folge der Radioiodtherapie** geschlossen werden. Dies könnte auch die bestehenden Herzbeschwerden der Patientin und die supprimierten TSH_{basal}-Werte erklären.

Patient 2: Diagnose: unifokale Autonomie

Vor Therapie: Die Patientin stellte sich mit dem Verdacht auf eine **unifokale Autonomie bei Struma nodosa** in der Ambulanz vor. Sie beklagte nächtliches Schwitzen und war unter therapeutischer Behandlung mit 5 mg Carbimazol euthyreot. In der Sonographie zeigte sich eine homogene unauffällige Echobinnenstruktur mit

einem Gesamtvolumen von 47,9 ml. Es konnte ein echoreicher Knoten mit einem Volumen von 20 ml rechts dargestellt werden.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,42	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	0	-40 U/ml
fT ₃	5,4	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	0	-35 U/ml
fT ₄	9,8	7,5 – 21 pmol/l	TRAK	0	-1,5 U/l

Tabelle 4.8.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenspezifischen Laborwerte.

Es bestand laborchemisch kein Anhalt für eine Autoimmunthyreopathie. Für eine Suppressionsszintigraphie konnte die Carbimazoldosis auf 2,5 mg/d reduziert werden, so dass das TSH_{basal} <0,1 mU/l endogen supprimiert wurde. Szintigraphisch stellte sich rechts eine fokale vermehrte Aktivitätsanreicherung, kongruent zum in der Sonographie nachgewiesenen Knoten, dar. Der ^{99m}Technetium-Uptake betrug 3,3 %.

Radioiodtherapie: Es wurden 2048 MBq ¹³¹INa⁻ oral appliziert, die angestrebte Herddosis betrug 400 Gy, die rückgerechnete tatsächlich erreichte Dosis betrug 493,7 Gy.

Abschlussuntersuchung: Sechs Monate nach der RITh beklagte die Patientin keine Beschwerden außer weiterhin Schwitzen, sie hatte jedoch das Gefühl die Schilddrüse sei kleiner geworden. In der Sonographie stellte sich die Schilddrüse mit einem Gesamtvolumen von 16,1 ml mit einem inhomogenen Binnenreflexmuster dar. Rechts zeigte sich eine knotige Struktur mit einem Volumen von nur noch 5,7 ml. Der Uptake bei der Szintigraphie betrug TcTU = 1,41 % und zeigt eine rechts betonte beidseitige Aktivitätsanreicherung über dem gesamten Schilddrüsengewebe.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,01	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	41,7	-40 U/ml
fT ₃	6,4	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	0	-35 U/ml
fT ₄	15	7,5 – 21 pmol/l	TRAK	4,9	-1,5 U/l

Tabelle 4.9.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenspezifischen Laborwerte.

Die Patientin hatte eine latent hyperthyreote Stoffwechsellage, derzeit ohne schilddrüsenspezifische Therapie. Im Vergleich zur Voruntersuchung war der Uptake von 3,3 auf 1,4 % gefallen. Dennoch bestand momentan eine latent hyperthyreote Stoffwechsellage mit neu aufgetretenen erhöhten TRAK-Titern, sodass der Verdacht auf eine Entwicklung einer **Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow nach Radioiodtherapie** bestand.

Patient 3: Diagnose: multifokale Autonomie

Vor Therapie: Der Patient stellte sich zur Planung einer RITH bei bereits diagnostizierter **multifokaler Autonomie bei Struma nodosa** vor. Er berichtete keine schilddrüsenpezifischen Beschwerden und nahm keine Schilddrüsenmedikation ein. In der Sonographie waren 4 knotige Strukturen darzustellen, das Gesamtvolumen betrug 51,3 ml. In der Szintigraphie konnten zwei heiße Knoten mit einem Gesamtuftake von TcTU = 2,26 % nachgewiesen werden.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,05	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	0	-40 U/ml
fT ₃	7	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	313	-35 U/ml
fT ₄	10	7,5 - 21 pmol/l	TRAK	1	-1,5 U/l

Tabelle 4.10.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenpezifischen Laborwerte.

Der Patient war spontan latent hyperthyreot, laborchemisch bestand kein Anhalt für eine Autoimmunthyreopathie.

Radioiodtherapie: Es wurden 915 MBq ¹³¹INa⁻ oral appliziert, die angestrebte Herddosis betrug 400 Gy, die rückgerechnete tatsächlich erreichte Dosis betrug 374,5 Gy.

Abschlussuntersuchung: Zu diesem Zeitpunkt war der Patient latent hypothyreot und seit drei Monaten unter thyreostatischer Therapie mit 10 mg Carbimazol. Der Patient war in einem schlechteren Allgemeinzustand, beklagte körperliche Abgeschlagenheit und ein gelegentliches Druckgefühl in der rechten Halsseite. In der Sonographie zeigte sich eine Volumenreduktion auf 32 ml, ein inhomogenes echokomplexes Binnenmuster und größenregrediente knotige Veränderungen. Szintigraphisch zeigte sich eine homogene Aktivitätsanreicherung über der gesamten Schilddrüse mit einem Uptake von TcTU = 6,02 %.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	9,9	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	85,9	-40 U/ml
fT ₃	5,8	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	6010	-35 U/ml
fT ₄	9,3	7,5 - 21 pmol/l	TRAK	3,2	-1,5 U/l

Tabelle 4.11.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenpezifischen Laborwerte.

Die 6,02 % Uptake sind in Relation zum TSH_{basal} deutlich erhöht, der TRAK-Titer ist über den Referenzbereich angestiegen. Dieser Befund ist vereinbar mit der Entwicklung ein **Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow nach Radioiodtherapie**.

Patient 4: Diagnose: multifokale Autonomie

Vor Therapie: Die Patientin stellte sich zur Abklärung der Verdachtsdiagnose einer Autonomie bei Struma nodosa in der Ambulanz vor. Sie beklagte keine schilddrüsen-spezifischen Beschwerden und war bei einer Iodidmedikation von 200 mg täglich euthyreot. In der Sonographie zeigte sich ein homogenes echonormales Muster mit zwei knotigen scharfbegrenzten echokomplexen Strukturen. Das Gesamtvolumen betrug 27 ml. In der Szintigraphie war eine fokale Mehranreicherung links caudal darstellbar bei einem Uptake TcTU = 1,8 %.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,57	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	120	-40 U/ml
fT ₃	5,1	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	52,3	-60* U/ml
fT ₄	15	7,5 – 21 pmol/l	TRAK	0,5	-1,5 U/l

Tabelle 4.12.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsen-spezifischen Laborwerte.

* Referenzbereich < 60 U/ml für TPO-AK-Bestimmung vor April 2006

Dem erhöhten Tg-AK-Titer kam derzeit keine klinische Bedeutung zu. Nach einer Suppression durch 75 µg L-Thyroxin über 28 Tage konnte mit der Suppressionsszintigraphie bei einem Uptake von TcTU = 1,6 % die Diagnose einer **multifokalen Autonomie bei Struma nodosa** gestellt werden.

Radioiodtherapie: Es wurden 1000 MBq ¹³¹INa⁻ oral appliziert, die angestrebte Herddosis betrug 400 Gy, die rückgerechnete tatsächlich erreichte Dosis betrug 412,6 Gy.

Nach drei Monaten: Die Patientin stellte sich mit den Symptomen Herzrasen, Schlafstörungen, innerer Unruhe, Konzentrationsschwäche und Diarrhoen wieder vor.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,01	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	133	-40 U/ml
fT ₃	22	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	36	-60* U/ml
fT ₄	59	7,5 – 21 pmol/l	TRAK	6,9	-1,5 U/l

Tabelle 4.13.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsen-spezifischen Laborwerte.

* Referenzbereich < 60 U/ml für TPO-AK-Bestimmung vor dem 10. April 2006

Die Patientin ist manifest hyperthyreot. In der Szintigraphie zeigte sich eine homogene verstärkte Aktivitätsanreicherung über dem gesamten Schilddrüsen-gewebe mit einem Gesamtuptake von TcTU = 6,7 %. Mit der beschriebenen Klinik, dem Labor, dem szintigraphischen Bild und den neu über die Norm angestiegenen TRAK-Titern wurde die Diagnose **Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow nach Radioiodtherapie** gestellt. Im weiteren Verlauf hat sich ein Exophthalmus entwickelt, so dass sich die Diagnose geändert hat und jetzt ein **Morbus Basedow nach Radioiodtherapie** besteht.

Patient 5: Diagnose: multifokale Autonomie

Vor Therapie: Die Patientin stellte sich mit kardialen Beschwerden in der Ambulanz vor. Zu der Zeit nahm sie keine Schilddrüsenmedikation ein. Bei ihr war zuvor schon die Diagnose **Struma nodosa bei Autoimmunthyreopathie vom Hashimoto Typ** gestellt, und der Verdacht auf eine zusätzliche **multifokale Autonomie** geäußert worden. In der Sonographie zeigte sich eine homogene unauffällige Echobinnenstruktur. Das Volumen des rechten Lappen betrug 10,6 ml, das des Linken 34,4 ml, es konnten ein echoarmer Knoten von 0,25 ml rechts zentral und zwei echoreiche Knoten 7,7 ml links und 2,17 ml im Isthmusbereich dargestellt werden.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,44	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	18,5	-40 U/ml
fT ₃	5,1	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	988	-60* U/ml
fT ₄	14	7,5 - 21 pmol/l	TRAK	0	-1,5 U/l

Tabelle 4.14.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenpezifischen Laborwerte.

* Referenzbereich < 60 U/ml für TPO-AK-Bestimmung vor dem 10. April 2006

In der Suppressionsszintigraphie zeigte sich eine gering hyperthyreote Stoffwechsellage, gleichzeitig wurden Herzrhythmusstörungen beschrieben. Der Uptake betrug $TcTU_{supp} = 1,1 \%$ und wurde unter Berücksichtigung des supprimierten TSH_{basal} (0,02 mU/L) als noch normal, jedoch mit fraglicher klinischer Relevanz bewertet. Ein Jahr später stellte die Patientin sich mit typischer Symptomatik in Form von Herzrasen und Herzrhythmusstörungen bei jetzt endogenem supprimiertem TSH_{basal} (TSH: 0,03, fT₃: 6,3; fT₄: 11) vor, sodass bei einer nun klinisch relevanten Autonomie die Indikation zur RITH gestellt wurde.

Radioiodtherapie: Es wurden 2044 MBq $^{131}I Na^-$ oral appliziert, die angestrebte Herddosis betrug 300 Gy. Die rückgerechnete tatsächlich erreichte Dosis betrug 250 Gy. Ab dem fünften Tag nach der RITH entwickelte die Patientin cervicale Schmerzen. Die Patientin entwickelte unter der RITH eine **Strahlenthyreoiditis**, die im Verlauf von drei Monaten spontan in Remission ging.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,08	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	0	-40 U/ml
fT ₃	4,1	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	72,7	-35 U/ml
fT ₄	11	7,5 - 21 pmol/l	TRAK	0	-1,5 U/l

Tabelle 4.15.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenpezifischen Laborwerte.

Abschlussuntersuchung: Zu diesem Zeitpunkt bestand bereits eine Rezidivhyperthyreose. Die Patientin war unter thyreostatischer Therapie mit 10 mg Thiamazol täglich euthyreot. Sie berichtete über einen Rückgang der Rhythmusstörungen sowie

der cervicalen Schmerzen unter der thyreostatischen Therapie. In der Sonographie zeigten sich eine echoarme Binnenstruktur, ein Gesamtvolumen von 27 ml sowie der Knoten links mit jetzt 2,3 ml.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,38	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	119	-40 U/ml
fT ₃	3,7	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	689	-35 U/ml
fT ₄	8,5	7,5 – 21 pmol/l	TRAK	3,8	-1,5 U/l

Tabelle 4.16.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsen-spezifischen Laborwerte.

und drei Wochen später:

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	1,5	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	601	-40 U/ml
fT ₃	4,4	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	679	-35 U/ml
fT ₄	12	7,5 – 21 pmol/l	TRAK	5	-1,5 U/l

Tabelle 4.17.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsen-spezifischen Laborwerte.

Es wurde die Diagnose **Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow nach Radioiodtherapie** gestellt. Im weiteren Verlauf hat sich eine Hypothyreose, die ja als Erfolg der RITH gilt, entwickelt: TSH: 12,0; fT₃: 3,5; fT₄: 4,9 und es ist eine Substitutionstherapie trotz weiterhin bestehender TRAK begonnen worden. Die Patientin ist jetzt mit 50 µg Levothyroxin euthyreot. Die Patientin hat zwar eine AIT vom Basedow Typ entwickelt, es bleibt aber unklar, ob die Ursache blockierende TRAKs sind oder ob die Hypothyreose allein auf den Erfolg der Radioiodtherapie zurückzuführen ist.

Patient 6: Diagnose: disseminierte Autonomie

Vor Therapie: Die Patientin stellte sich mit innerer Unruhe, zunehmender Nervosität, Einschlafschwierigkeiten und Herzrhythmusstörungen in der Ambulanz vor. In der Sonographie zeigte sich eine dezent inhomogene überwiegend echonormale Binnenstruktur. Das Gesamtvolumen der Schilddrüse betrug 26,1 ml. Es waren zwei echokomplexe knotige Strukturen, beide kleiner als 1 ml, erkennbar. Die Schilddrüsenzintigraphie zeigte ein homogenes Anreicherungsmuster über beiden Schilddrüsenlappen. Die knotigen Strukturen hatten kein szintigraphisches Korrelat, der TcTUSupp betrug 1,7 %.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,04	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	26	-40 U/ml
fT ₃	5,7	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	46,6	-60* U/ml
fT ₄	22	7,5 - 21 pmol/l	TRAK	1,1	-1,5 U/l

Tabelle 4.18.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenpezifischen Laborwerte.

* Referenzbereich < 60 U/ml für TPO-AK-Bestimmung vor dem 10. April 2006

Die Patientin ist bei supprimiertem TSH peripher euthyreot, es liegt kein Verdacht auf eine Autoimmunthyreopathie vor. Es wurde die Diagnose einer **disseminierten Autonomie** gestellt.

Radioiodtherapie: Es wurden 659 MBq ¹³¹INa⁻ oral appliziert, die angestrebte Herddosis betrug 150 Gy, die rückgerechnete tatsächlich erreichte Dosis betrug 160,3 Gy.

Vier Wochen nach der Radioiodtherapie: Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt leicht hyperthyreot mit: TSH: 0,01; fT₃: 6,6; fT₄: 24. Es ist eine Therapie mit Thiamazol 5 mg begonnen worden. Es folgten weitere Stoffwechselkontrollen mit wechselnden Dosierungen von Thiamazol, maximal bis 20 mg.

Abschlussuntersuchung: Zu diesem Zeitpunkt benötigte die Patientin keine thyreostatische Therapie mehr. Sie war peripher euthyreot bei weiterhin supprimiertem TSH. Die Szintigraphie zeigte eine deutliche Aktivitätsanreicherung über beiden Schilddrüsenlappen mit einem Uptake von TcTU = 2,0 %.

Parameter	Laborwert	Referenzbereich	Parameter	Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,04	0,34 - 5,6 mU/l	Tg-AK	26,9	-40 U/ml
fT ₃	35,5	3,1 - 6,5 pmol/l	TPO-AK	71,2	-60* U/ml
fT ₄	13	7,5 - 21 pmol/l	TRAK	5,8	-1,5 U/l

Tabelle 4.19.: Die zum Untersuchungszeitpunkt bestimmten schilddrüsenpezifischen Laborwerte.

* Referenzbereich < 60 U/ml für TPO-AK-Bestimmung vor dem 10. April 2006

Aufgrund der erstmals über den Referenzbereich erhöhten TRAK-Titer und des Exophthalmus, der sich zwischenzeitlich entwickelt hatte, ist dann die Diagnose **M. Basedow nach Radioiodtherapie** gestellt worden.

4.3.1. Synoptische Betrachtung der Kasuistiken

Pat Nr.	Alter in Jahren	VOR Radioiodtherapie					NACH Radioiodtherapie			
		Tg- AK <40	TPO- AK <35*	TRAK <1,5	¹³¹ I in MBq	Medikation	Tg- AK <40	TPO- AK <35*	TRAK <1,5	Zeitdiff. in Monaten * ¹
1	59	29,9	67,4*	0	1023	-	0	0	10	12
2	55	0	0	0	2048	5mg Carbimazol	41,7	0	4,9	6
3	42	0	313,0	1	915	-	85,9	6010	3,2	7
4	51	120	52,3*	0,5	1000	200mg Iodid	133	36*	6,9	3
5	72	18,5	988,0*	0	2044	-	601	679	5	4
6	65	26	46,6*	1,1	656	-	26,9	71,2*	5,8	11

Tabelle 4.20.: Übersicht der Antikörpertiter der sechs Patienten mit Neuentwicklung einer TRAK-positiven Autoimmunthyreopathie nach der Radioiodtherapie.

* Referenzbereich < 60 U/ml für TPO-AK-Bestimmung vor dem 10. April 2006

*¹ Zeitdifferenz in Monaten zwischen RITH und Auftreten der AIT mit Diagnosestellung

Bei drei Patienten bestanden prätherapeutisch TRAK-Titer im Referenzbereich, bei drei Patienten waren keine TRAK nachweisbar. Nur bei einem Patienten waren vor der Therapie keine TPO-Antikörper nachzuweisen. Bei zwei Patienten lagen sie im Referenzbereich und bei drei Patienten lagen die TPO-AK-Titer über dem Referenzbereich. Die Tg-AK-Titer waren nur bei einem Patienten prätherapeutisch über den Referenzbereich erhöht. Das Auftreten einer Autoimmunthyreopathie nach der Radioiodtherapie konnte nicht mit einer vorhergehenden Schilddrüsenmedikation korreliert werden, da nur zwei Patienten überhaupt eine schilddrüsen-spezifische Medikation vor der RITH erhalten hatten. Eine Patientin ist vor der RITH mit Iodid, eine anderen mit Carbimazol behandelt worden. Die Autoimmunthyreopathie wurde im Mittel 7 Monate nach der Radioiodtherapie diagnostiziert.

5. Diskussion

5.1. Antikörper

Die Radioiodtherapie (RITh) ist ein häufig eingesetztes Verfahren zur Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen. Während das Strahlenrisiko als sehr gering einzustufen ist, kann als Nebenwirkung die Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow (AIT) als Folge auf die RITh einer Autonomie auftreten. Die Inzidenz dieser Nebenwirkung wurde in der vorliegenden Arbeit analysiert. Auch der Verlauf der Titerentwicklung der drei Schilddrüsenantikörper Tg-AK, TPO-AK und TRAK vor im Vergleich zu nach der RITh ist für Patienten mit einer der drei Autonomieformen (unifokal, multifokal, disseminiert) untersucht worden. Ferner wurde auch der Einfluss der RITh auf die Antikörpertiter bei Patienten mit M. Basedow untersucht.

Die Inzidenz der benignen Schilddrüsenerkrankungen variiert in Abhängigkeit von der Iodversorgung der Bevölkerung (s. Tab. 5.1. S. 83).

	Suffiziente Iodversorgung	Iodmangel
Patienten mit Schilddrüsenautonomie	1,5	18,0
Patienten mit M. Basedow	19,7	14,8

Tabelle 5.1.: Inzidenzen auf 100 000 Einwohner/Jahr (Laurberg P et al. 1991)

Auf Grund der hohen Inzidenz der benignen Schilddrüsenerkrankungen ist die RITh eine vielfach genutzte Behandlungsform. Zur Iodversorgung in Deutschland wird berichtet, dass der Iodmangel fast überwunden sei (Rendl J et al. 2000, Gärtner R et al. 2001). Demnach dürfte die heutige Inzidenz der Thyreopathien regional abhängig zwischen denen bei guter Iodversorgung und denen im Iodmangel liegen.

Die mit einer RITh behandelten Patienten sind überwiegend Frauen älter als 60 Jahre, was sich durch die Geschlechterverteilung benigner Thyreopathien und die mit dem Alter zunehmende Autonomieprävalenz erklären lässt (Pilgrim S et al. 1993). Diese Aussage ließ sich an der vorliegenden Analyse bestätigen, da die 177 Patienten, bei denen eine RITh durchgeführt wurde, durchschnittlich $63,1 \pm 12,5$ Jahre alt und 130 der 177 Patienten Frauen waren. Die Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie (AIT) waren im Mittel ($51,0 \pm 12,6$) über 10 Jahre jünger als Patienten mit einer Autonomie (s. Tab. 3.1. S. 47). Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, dass ein Alter unter 50 Jahren als sekundäres Kriterium für eine immunogene Hyperthyreose angesehen werden kann (Pohl M et al 1993).

Zu den gutartigen Thyreopathien zählen u.a. die unifokale, multifokale und die disseminierte Schilddrüsenautonomie sowie die Autoimmunthyreopathien, der M. Basedow bzw. die Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow (AIT).

Im Jahr 2004 ist in der Klinik für Nuklearmedizin Marburg subjektiv der Eindruck einer Häufung von Patienten mit einer AIT als Folge einer Radioiodtherapie von Autonomien entstanden. Zur Frage, ob es sich um eine zufällige Häufung oder Revisionsbedürftigkeit bzw. Bestätigung der in der Literatur angegebenen Inzidenzen handelt, werden die ermittelten Inzidenzen mit denen anderer Autoren verglichen (s. Tab. 5.2. S. 85).

Von 154 Patienten, die im Zeitraum von 01/2005 – 12/2007 wegen einer Autonomie mit einer RITh behandelt wurden, hat sich bei 6 Patienten nach der RITh eine AIT vom Typ Basedow (ohne endokrine Orbitopathie) bzw. ein M. Basedow (mit endokriner Orbitopathie) entwickelt. Damit liegt die Inzidenz einer AIT nach der RITh in der vorliegenden Datenanalyse für alle Autonomieformen bei 3,9 %. Die in dieser Analyse ermittelten Inzidenzen für die unifokale Autonomie (3,08%), die multifokale Autonomie (6,0%) und für die disseminierte Autonomie (2,82%) liegen in einer ähnlichen Größenordnung, jedoch tendenziell höher, verglichen mit den Inzidenzen in der Literatur (s. Tab. 5.2. S. 85).

Für Autonomien allgemein wird das Auftreten einer AIT Typ Basedow nach der RITh bei 0,66% (Weiss M et al. 1999) bzw. 1,1 % der Patienten beschrieben (Meller J et al. 2006, Schmidt M et al. 2006). Kritisch anzumerken ist, dass nur bei einem der 19 Patienten (0,66%) (Weiss M et al. 1999) ein TRAK-Titer vor der RITh bestimmt wurde, ansonsten bei keinem Patienten eine AIT durch eine TRAK-Titer-Bestimmung vor der RITh ausgeschlossen wurde.

Es wird über 8 Patienten mit unifokaler Autonomie berichtet (Boddenberg et al. 1993), die in einem Zeitraum von 3 Jahren, nach der RITh eine TRAK-positive AIT entwickelt haben, ohne dabei auf die gesamte Patientenzahl einzugehen. Bezogen auf den Zeitraum liegt damit die Zahl der AIT-Entwicklungen nach der RITh bei Boddenberg et al. (1993) höher als die in der vorliegenden Studie (nur 2 Patienten mit unifokaler Autonomie mit AIT nach RITh in 3 Jahren). Diese Aussage lässt sich auf Grund der fehlenden Angaben zur Gesamtzahl der Patienten aber nicht weiter diskutieren.

Eine AIT vom Typ Basedow tritt nur bei 0,3 % (Meller et al. 2006), 1,1 % (Weiss et al. 1999) bzw. 1,4 % (Schmidt et al. 2006), im Gegensatz zu 3,08 % in der vorliegenden

Arbeit bei Patienten mit unifokaler Autonomie nach der RITh auf. Damit liegen die Ergebnisse dieser Studie zwischen den Angaben von Boddenberg et al. (1993), Meller et al. (2006), Weiss et al. (1999) und Schmidt et al. (2006), jedoch bezogen auf die Prozentangaben zeigt sich in der vorliegenden Studie eine höhere AIT-Inzidenz nach der RITh einer unifokalen Autonomie.

Autoren	Anzahl Patienten, Diagnose, Untersuchungszeitraum, Untersuchungsort	TRAK-positive AIT nach RITh [%]
Vreden A et al. 1992	432 Pat mit multifokaler Autonomie; 1988-1991 Uni Bern	2,5 %
Boddenberg B et al. 1993	8 Patienten mit unifokaler Autonomie mit TRAK-positiver AIT nach RITh, keine Angaben zur Gesamtanzahl der Patienten; 1989-1992 Uni Köln	keine Angaben * ¹⁾
Pilgrim S et al. 1993	132 Patienten mit multifokaler Autonomie; 5/1989-5/1992 Uni Lübeck	3,03 %
Nygaard B et al. 1999	149 Patienten (49 Patienten mit unifokaler - , 100 mit multifokaler Autonomie); follow-up über 4 Jahre vor 1999 Uni Kopenhagen	4,0 %
Weiss M et al. 1999	2867 Patienten mit Autonomien n.n. diff. 1993-1998 aus vier Kliniken (multicenter: LMU/TU München, Mainz, Homburg) nur bei einem der 19 betroffenen Patienten wurde prätherapeutisch TRAK-Titer bestimmt.	0,66 %
	846 Patienten mit unifokaler Autonomie	1,1 %
	2021 Patienten mit multifokaler/disseminierter Autonomie	0,5 %
Schmidt M et al. 2006	1357 Patienten mit Autonomien n.n. diff. 5/2000-5/2003 Uni Köln	1,1 %
	565 Patienten mit unifokaler Autonomie	1,4 %
	693 Patienten mit multifokaler Autonomie	0,9 %
	99 Patienten mit disseminierter Autonomie	1,0 %
Meller J et al. 2006	622 Patienten mit Autonomien n.n. diff. 5/1999-7/2004 Uni Göttingen	1,1 %
	321 Patienten mit unifokaler Autonomie	0,3 %
	199 Patienten mit multifokaler Autonomie	0,5 %
	102 Patienten mit disseminierter Autonomie	4,1 %
Altwein S, aktuelle Daten der vorliegenden Arbeit	154 Patienten mit Autonomien n.n. diff. 1/2005-12/2007 Uni Marburg	3,9 %
	65 Patienten mit unifokaler Autonomie	3,08 %
	50 Patienten mit multifokaler Autonomie	6,0 %
	39 Patienten mit disseminierter Autonomie	2,56 %
	23 Patienten mit AIT/M. Basedow + AK-Auswertung	
	Tg-AK-Auswertung in allen Patientengruppen	

Tabelle 5.2.: Inzidenzen an Autoimmunthyreopathien vom Typ Basedow (AIT) nach der Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen unter Angabe der Autoren, des Patientenanteils und der betrachteten Autonomieform.

n.n.diff. = nicht näher differenziert

*¹⁾ Es wurden nur 8 Patienten kasuistisch beschrieben, ohne Angabe der insgesamt im Untersuchungszeitraum radioiodtherapierten Patienten.

In der Literatur sind Inzidenzen für eine AIT-Entwicklung nach der Therapie für multifokale Autonomien mit 1 – 5 % beschrieben (Metaanalyse, Meller J et al. 2006), wobei Meller et al. (2006) nur eine Inzidenz von 0,5 % ermitteln konnte. Vreden et al. (1992) beschreibt eine AIT-Entwicklung bei 2,5 % wegen einer multifokalen Autonomie radioiodtherapierten Patienten, Pilgrim et al. (1993) eine von 3,0 %. Weiter werden 0,5 % (Weiss et al. 1999) und 0,9 % (Schmidt et al. 2006) als Inzidenzen für eine AIT nach RITH multifokaler Autonomien angegeben. Im Vergleich dazu tritt in der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Analyse mit 6 % häufiger eine AIT bei dieser Patientengruppe auf (s. Tab. 5.2. S. 85).

Der angegebene Prozentsatz für die Entwicklung einer AIT vom Typ Basedow bei Patienten mit disseminierter Autonomie war mit 4,1 % (Meller J et al. 2006) fast doppelt so hoch wie derjenige, der im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelt wurde (2,56 %). Dieser Unterschied der beiden Angaben ist eventuell darauf zurückzuführen, dass bei der multifokalen und der disseminierten Autonomie der Übergang von der einen Form in die andere vor allem in der Schilddrüsenszintigraphie fließend ist, dass eine multifokale Autonomie z.B. disseminierte Anteile haben kann und dass damit die Zuordnung zu einer Diagnosegruppe nicht immer eindeutig festgelegt werden kann. In der multicenter-Studie (Weiss M et al. 1999) ist bei der AIT-Inzidenzangabe nach RITH keine Unterscheidung zwischen den Diagnosen multifokale bzw. disseminierte Autonomie vorgenommen worden.

Die Entwicklung einer AIT nach der RITH ist vermutlich in einem Zusammenspiel mehrerer Faktoren begründet:

Bei der Faktorenbetrachtung sollte die Möglichkeit des Zufalls nicht außer Acht gelassen werden. Für die zufällige Koinzidenz einer AIT nach der RITH ist eine Wahrscheinlichkeit von 0,05 - 0,2 % für das Patientengut einer nuklearmedizinischen Spezialambulanz berechnet worden (Boddenberg et al. 1993). Da aber die Inzidenzen in der Realität erheblich über diesen Angaben liegen, wird die Vermutung eines kausalen Zusammenhangs präferiert.

Als weitere Ursache kommt eine de-novo Induktion eines Immunprozesses in Betracht, der durch eine Schilddrüsenantigenexposition, ausgelöst durch Zellzerstörung, die entweder durch Radioiodbestrahlung oder operative Manipulation verursacht wird, entsteht (Freeman J et al. 1983, Vreden A et al. 1992, Pilgrim S et al. 1993, Meller J et al. 2006). Die Immunprozessinduktion könnte auch durch eine RITH getriggerte Verschlechterung von thyreoidalen Schutzmechanismen vor Immunprozessierung

geschehen (Schmidt et al. 2006). Dabei geschieht die Immunstimulation über Freilegung von intrazellulären (z.B. Thyreoglobulin) und follikulären Epitopen (z.B. thyreoidale Peroxidase) und Prozessierung dieser durch das Immunsystem. Bei prädisponierten Personen bedingt die Freisetzung von Thyreoglobulin und anderen thyreoidalen Antigenen, als Reaktion des Immunsystems, die Bildung von thyreoidalen Antikörpern (Tg-AK, TPO-AK, TRAK) und damit auch die Möglichkeit der AIT-Entwicklung nach der RITh (Nygaard et al. 1997).

Dem gegenüber besteht die Theorie, dass die AIT nach der RITh nur die Manifestation einer präexistierenden Form der AIT vom Typ Basedow oder eines M. Basedow ist. Indikatoren oder Risikofaktoren können dabei über den Referenzbereich erhöhte TPO-Titer (Nygaard B et al. 1997) bei Patienten mit disseminierter Autonomie (Meller J et al. 2006) oder, wie sich in der vorliegenden Arbeit zeigt, ein TRAK-Titer im Referenzbereich (bei 3 der 6 Patienten) vor der Radioiodtherapie sein. In der vorliegenden Studie zeigt sich ein fünffach erhöhtes Risiko für Patienten mit TRAK-Titern im Referenzbereich vor der RITh eine AIT nach der RITh zu entwickeln. Dies kann als ein Hinweis dahin interpretiert werden, dass zumindest die Theorie einer präexistenten AIT-Form auf diese Patientengruppe zutreffen könnte. Die Präexistenz kann auch dadurch begründet sein, dass mit vorliegenden diagnostischen Methoden die AIT nicht erkannt werden kann (ungenügende Sensitivität des TRAK-assays) und sich erst als Vollbild nach der RITh manifestiert (Wallaschofski H et al. 2004). Es sollte daher bei TRAK-negativem, TPO-AK-positivem Befund vor der RITh immer in der Schilddrüsenultraschalluntersuchung auf Hypoechogenität, als Hinweis auf eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung, geachtet werden, da Patienten mit disseminierter Autonomie mit oben genannter Befundkonstellation ein zehnfach erhöhtes Risiko für eine AIT haben (Meller J et al. 2006). Da bei Patienten mit M. Basedow nur in 70 - 100 % (Meng W et al 1992) TRAK nachweisbar sind, kann nicht in jedem Fall eine präexistente immunogene Hyperthyreose ausgeschlossen werden (Weiss M et al. 1999), weshalb bei dem hochselektierten Patientengut einer Universitäts-Ambulanz auch immer alle drei thyreoidalen Antikörper zu bestimmen sein sollten, um Hinweise für eine immunogene Beteiligung zu sammeln.

Eine weitere Vermutung ist, dass die verbesserte Iodversorgung die Inzidenz der AIT nach der RITh steigern könnte, da hoch dosiertes Iodid Autoimmunprozesse der Schilddrüse triggern kann (Feldkamp J et al. 1998). Eine Resolution zur Verbesserung der Iodversorgung besteht seit 1990, die auch von Deutschland unterschrieben wurde

(WHO Global Database on Iodine Deficiency 2004). In Deutschland hat sich die Iodversorgung seit 1990 deutlich verbessert und der „Iodmangel ist [...] nahezu überwunden“ (Meng W et al. 2002). Die Verbesserung des Iodmangels fällt genau in den Zeitraum der in Tabelle 5.2. (S. 85) zitierten Publikationen (1988 – 2004 bzw. bis 2007 in der vorliegenden Arbeit), sodass die höhere Inzidenz in der vorliegenden Arbeit auch mit der verbesserten Iodversorgung der jetzigen Bevölkerung in Zusammenhang gebracht werden könnten. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene höhere Inzidenz an AIT nach der RITH könnte damit durch die verbesserte Iodversorgung bedingt sein. Es wird vermutet, dass eine erhöhte Iodination des Thyreoglobulins die Immunogenität erhöht, wenn gleichzeitig eine genetische Prädisposition für eine AIT vorliegt (Foley TP 1992), was für Patienten mit der HLA Klasse DR3 vermutet wird, da hierbei eine Häufung an Autoimmunthyreopathien gezeigt werden konnte (Kay T et al. 1987). Patienten mit einer AIT sollten daher nicht mit Iodid substituiert werden, da es eine bestehende AIT verstärkt und die Inzidenz des M. Basedow unter einer suffizienten Iodversorgung steigt (Laurberg P et al. 1991). Spekulativ bleibt, ob die RITH bei verbesserter Iodversorgung mit einhergehendem gesteigertem immunogenen Potential, zusätzlich zu Zellzerstörung und Antigenpräsentation, die erhöhte AIT-Inzidenz in der vorliegenden Studie alleine erklären kann.

Der Manifestationszeitpunkt der immunogenen Hyperthyreose liegt zwischen der vierten Woche und sechs Monate nach der Radioiodtherapie (Pilgrim S et al. 1993). Diese Tatsache unterstützte das Vorgehen in der vorliegenden Studie, neben der Kontrolle der Antikörpertiter bei der Abschlussuntersuchung, zusätzlich bei der Stoffwechselkontrolle vier Wochen nach jeder RITH die Antikörpertiterbestimmung von Tg-AK, TPO-AK und TRAK einzuführen. Dabei sind die Daten der Kontrolle vier Wochen nach der RITH wegen der zu geringen Datenmenge in Folge mangelnder Patientencompliance, wegen der zum Teil weit entfernten Wohnorte der Patienten, die dann nur zur Abschlussuntersuchung erschienen sind, nicht mit in diese Arbeit eingeflossen. Die Antikörpertiterbestimmung von Tg-AK, TPO-AK und TRAK an diesem Kontrolltermin vier Wochen nach der Therapie scheint vor allem bei Patienten, die vor der Radioiodtherapie TRAK im Referenzbereich hatten oder die Tg-AK- oder TPO-AK-Titer über dem Referenzbereich lagen, sinnvoll, da diese Patienten in der vorliegenden Studie als Risikopatienten für die Entwicklung einer AIT vom Typ Basedow nach der RITH identifiziert werden konnten. Diese Antikörperkontrolle vier

Wochen nach der Therapie sollte weitergeführt werden, bis in einer Folgestudie mit größerer Datenmenge der Effekt überprüft werden kann.

Die Komplikation einer immunogenen Hyperthyreose nach einer Radioiodtherapie treten innerhalb des ersten Jahres nach der Ersttherapie auf (Vreden et al. 1992). Bei den 6 Patienten dieser Datenanalyse wurde die AIT vom Typ Basedow bzw. der M. Basedow im Mittel 7 ± 4 Monate nach der RITH diagnostiziert. Durch diese Aussage sowie den gezeigten Manifestationszeitpunkt aus der vorliegenden Studie wird der Kontrollzeitpunkt (Abschlussuntersuchung, s. Anhang 8.2. S. 110) 6 Monate nach der RITH einer Autonomie unterstützt und bekräftigt.

5.1.1. Tg-Antikörper

Vor der RITH waren bei 16 (10,39 %) aller Autonomiepatienten (s. Abb. 4.4. S. 55) die Tg-Antikörper über den Referenzbereich erhöht. Nach der Therapie ist dieser Anteil auf 28,57 % gestiegen. Dabei sind bei 31 (20,13 %) Patienten mit einer Autonomie die Tg-AK-Titer nach der RITH erstmals neu über den Referenzbereich angestiegen, bei 26 der 31 Patienten lagen vor der Therapie die Tg-AK-Titer im Referenzbereich.

Dies lässt vermuten, dass es wahrscheinlicher ist, erhöhte Tg-AK-Titer nach der Radioiodtherapie zu entwickeln, wenn vor der Therapie bereits Tg-Antikörper innerhalb des Referenzbereichs vorlagen (s. Abb. 4.4. S. 55). Bei den Patienten, die bereits vor der Therapie über dem Referenzwert liegende Tg-AK-Titer zeigten, ist bei keinem der Titer wieder unter die Nachweisgrenze gefallen. Nur bei drei dieser Patienten ist der Titer in den Referenzbereich gesunken.

Nach sechs Wochen führt die RITH zu einem signifikanten Anstieg der Thyreoglobulintiter im Serum, was als Indikator für den thyreotoxischen Effekt der RITH gewertet wird (Hovens GC et al. 2007). Die Tg-AK sind ein Zeichen für eine Antigenausschwemmung (intrafollikuläre und intrazelluläre Bestandteile) durch die radioiod-induzierte Zellzerstörung (Hovens GC et al. 2007) und einen folgenden intrathyreoidalen Immunprozess (Meng W 1992).

Die Aussage passt insofern zu den Daten der vorliegenden Studie - signifikanter Anstieg der Tg-AK-Titer in allen vier Diagnosegruppen (s. Tab. 4.1. S. 53) - als dass erst der Thyreoglobulintiter durch die Zellzerstörung steigt (Hovens et al. 2007) und in Folge sich Tg-AK entwickeln, deren Titerverlauf in der vorliegenden Studie gezeigt wird. Im Vergleich zu den TPO-Antikörpern (s. Kapitel 5.1.2. S. 90), bei denen nur bei 9,74 % (15) der Patienten erstmals ein Titeranstieg über den Referenzbereich

stattgefunden hat, ist bei den Tg-AK mit 20,13 % ein erheblich höherer Anteil an Patienten mit Titeranstieg zu erkennen (s. Tab. 4.4. S. 71). Auf Grund des starken Tg-AK-Titeranstiegs bzw. der Titterschwankungen nach der Radioiodtherapie, ist es sinnvoll, den Verlauf der Tg-Antikörper mindestens einmal bei der Abschlussuntersuchung nach 3 bzw. 6 Monaten zu kontrollieren.

5.1.2. TPO-Antikörper

Patienten, die nach der RITH eine immunogene Hyperthyreose (AIT) entwickelt haben, hatten vor der RITH signifikant höhere TPO-AK-Titer als Patienten, bei denen sich keine TRAK-positive Autoimmunthyreopathie (AIT) entwickelt hatte (Meller J et al. 2006). 71 % der Patienten mit einer disseminierten Autonomie und einer AIT nach der RITH haben prätherapeutisch erhöhte TPO-AK-Titer gezeigt, bei anderen Autonomieformen sei der Anteil nur zwischen 9 – 11 % gewesen (Meller J et al. 2006). Die Ergebnisse der vorliegenden Daten zeigen, dass bei 3 von 6 Patienten (50%) mit einer AIT nach der RITH prätherapeutisch die TPO-AK-Titer über dem Referenzbereich lagen, davon ein Patient mit unifokaler -, 2 Patienten mit multifokaler Autonomie. Eine Häufung der erhöhten TPO-Titer bei Patienten mit AIT nach RITH wegen einer disseminierter Autonomie lässt sich in der vorliegenden Studie nicht zeigen, hier überwiegt der Anteil in der Diagnosegruppe mit multifokaler Autonomie.

Patienten mit prätherapeutisch erhöhten TPO-AK-Titern könnten ein zehnfach erhöhtes Risiko haben an einer immunogenen Hyperthyreose nach der RITH zu erkranken (Schmidt M et al. 2006). Es kann postuliert werden, dass bei diesen Patienten bereits eine präexistente Form einer AIT vorliegt, sie sich aber nur durch erhöhte TPO-AK-Titer andeutet und TRAK zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorliegen (z.B. milde unentdeckte AIT-Formen) oder mit derzeitigen Methoden nicht nachgewiesen werden können (Schmidt M et al. 2006). Damit können bei Patienten, die wegen einer Autonomie radioiodtherapiert werden sollen, erhöhte TPO-AK-Titer als Risikofaktor für das Auftreten einer AIT vom Typ Basedow nach der Therapie angesehen werden. Die Folge wäre eine engmaschige Kontrolle der Stoffwechselsituation und der Antikörpertiter, wie in dieser Studie vorgeschlagen, vier Wochen nach der RITH.

Nygaard et al. (1999) sehen in prätherapeutisch erhöhten TPO-AK-Titern nicht nur einen Risikofaktor für die Entwicklung einer TRAK-assoziierten Hyperthyreose, sondern auch für die Entwicklung einer Hypothyreose. Die TPO-AK-Titer waren vor der RITH bei 55,2 % (85 Patienten mit einer Autonomie s. Abbildung 4.10. S. 61) über

den Referenzbereich erhöht. Nach der Therapie sank dieser Anteil auf 33,8 % (52 Patienten) ab (signifikanter Titerabfall bei allen Autonomieentitäten s. Tab. 4.2. S.59). Da der Anteil zwar abgesunken ist, aber von den 52 Patienten nach der RITH 15 Patienten (28,8%) neu über den Referenzbereich erhöhte TPO-AK-Titer hatten, ist ihre Bestimmung bei der Abschlussuntersuchung nach der RITH wichtig, da erhöhte TPO-AK-Titer einen Prädiktor für die Entwicklung einer Hypothyreose nach der RITH darstellen (Nygaard et al. 1999). Die Folge ist, dass solche Patienten entweder engmaschig kontrolliert werden sollten oder prophylaktisch eine Substitutionsbehandlung erwogen werden sollte.

5.1.3. TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)

Bei der Analyse der TRAK-Titer aller 154 Patienten mit einer Autonomie (s. Abb. 4.16. S. 67) waren bei 128 Patienten prätherapeutisch keine TRAK nachweisbar. Drei der 128 Patienten (2,34 %) haben nach der RITH TRAK-Titer über den Referenzbereich entwickelt. Von 26 Patienten mit prätherapeutisch nachweisbaren, aber im Referenzbereich liegenden TRAK-Titern (s. Abb. 4.16. S. 67), haben ebenfalls drei Patienten (11,54 %) posttherapeutisch TRAK-Titer über den Referenzbereich entwickelt. Damit erscheint das Risiko, TRAK-Titer über den Referenzwert nach der RITH zu entwickeln, bei prätherapeutisch bereits bestehenden TRAK-Titern fünfmal größer, als wenn prätherapeutisch keine TRAK nachweisbar sind. Der Nachweis eines TRAK-Titers innerhalb des Referenzbereichs vor der RITH scheint daher ein Risikofaktor für die Entwicklung einer AIT vom Typ Basedow bzw. eines M. Basedow nach der RITH zu sein. In der vorliegenden Studie werden signifikante TRAK-Titeranstiege nach der RITH sowohl für Autonomiepatienten als auch für Patienten mit AIT bzw. Morbus Basedow beobachtet (s. Tab. 4.3. S. 65). Chiovato et al. (1998) haben nur Patienten mit M. Basedow untersucht und konnten ebenso einen signifikanten TRAK-Titeranstieg sechs Monate nach der RITH zeigen. Dazu im Gegensatz konnten Hovens et al. (2007) bei M. Basedow Patienten keine signifikanten TRAK-Titeranstiege nach der RITH beobachten, jedoch signifikante Anstiege bei Patienten mit multifokaler Autonomie. Zu diesen Ergebnissen wird diskutiert, dass eine präexistente AIT-Form für die TRAK-Induktion bei Autonomiepatienten nach der RITH als Ursache nicht wahrscheinlich ist, da kein signifikanter TRAK-Titeranstieg bei Patienten mit M. Basedow (existente AIT) nach der RITH gezeigt werden konnte (Hovens G et al. 2007).

In der vorliegenden Arbeit war bei 6 Patienten (s. Tab. 4.20. S. 82) eine AIT nach der RITH aufgetreten. Dabei konnte bei 3 Patienten, die wegen einer multifokalen Autonomie (s. Abb. 4.18 S. 69) radioiodtherapiert wurden, bei zwei dieser Patienten bereits vor der RITH TRAK-Titer im Referenzbereich nachgewiesen werden sowie bei dem einen Patienten mit einer disseminierten Autonomie (s. Kapitel 4.2.4. S. 71).

Wenn TRAK innerhalb des Referenzbereich bei einem Patienten mit einer Autonomie vor der RITH nachgewiesen werden, ist dieser Patient folglich als Risikopatient einzustufen, da er im Vergleich zu Patienten, bei denen keine TRAK nachweisbar sind, ein fünfmal höheres Risiko hat, eine TRAK-positive AIT zu entwickeln. Daher sollte diese hiermit ausgewiesene Risikogruppe durch Antikörperkontrollen genau auf eine TRAK-Entwicklung und die Entstehung einer AIT nach der RITH hin untersucht werden oder es sollte auf Grund der Ergebnisse dieser Studie die Durchführung der RITH bei dieser Risikogruppe (Patient mit Schilddrüsenautonomie und TRAK-Titer im Referenzbereich) unter Kortisonschutz vorgeschlagen werden.

Als Alternative zur RITH unter Kortisonschutz besteht der Vorschlag, diese AIT-gefährdete Patientengruppe gezielt einer Operation als primärer Therapieoption zuzuführen, da bereits für den M. Basedow vermutet wird, dass die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Orbitopathie nach einer Operation geringer ist als nach einer Radioiodtherapie (Tallstedt L et al. 1997).

Derzeit werden Glukokortikoide bei einer RITH bei Patienten mit M. Basedow eingesetzt, um die Progression einer vorbestehenden endokrinen Orbitopathie zu vermeiden. Auch zur Prophylaxe ihrer Entstehung bei Patienten ohne endokrine Orbitopathie (Dietlein M et al. 1999) werden sie angewendet. Dabei sind sowohl der Stellenwert der Orbitopathieprophylaxe als auch Dosierung und Dauer einer Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit vorbestehender endokriner Orbitopathie noch Gegenstand kontroverser Diskussionen und nicht Bestandteil gültiger Richtlinien. Bartalena et al. (1998) berichten, dass die Verschlechterung einer leichten endokrinen Orbitopathie durch eine Prednisongabe von 0,5 mg/kg Körpergewicht täglich während drei Monaten verhindert werden kann. Bei Patienten mit Orbitopathie ohne Prednisonenschutz kam es in 8 % zu einer Progression der Erkrankung. Ahlquist (1999) argumentiert, dass der Nutzen für wenige Patienten nicht den routinemäßigen Einsatz einer Glukokortikoidtherapie rechtfertigt, da zu viele Patienten keinen Benefit davon erhielten, aber den möglichen Nebenwirkungen dieser Therapie exponiert seien.

Dederichs et al. (2006) berichten über eine Glukokortikoidtherapie mit Prednison von 0,5 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag für vier Wochen bei Patienten mit M. Basedow unabhängig davon, ob eine endokrine Orbitopathie besteht oder nicht. Dabei sei nur bei 3,4 % der Patienten eine Verschlechterung aufgetreten bzw. eine Orbitopathie entstanden, bei einer kürzeren Behandlungsdauer mit geringerer Dosierung und weniger Nebenwirkungen im Vergleich zur Studie von Bartalena et al. (1998).

Die Literaturrecherche zur Glukokortikoidtherapie als Prophylaxe einer TRAK-positiven-AIT bei der Behandlung einer Autonomie, bei in dieser Studie beschriebenen Risikopatienten, hat in MEDLINE und UpToDate keine Aussage ergeben.

Die Patientenkasuistiken (s. Abb. 4.20.1. S. 73 Pat 1) zeigen, dass der höchste posttherapeutische Anstieg eines TRAK-Titers bei einer Patientin zu finden war, bei der vor der Therapie keine TRAK nachweisbar gewesen waren. Der geringste posttherapeutische TRAK-Titeranstieg ist dem männlichen Patienten (s. Abb. 4.20.1. S. 73 Pat 3) mit einem bereits prätherapeutisch nachweisbaren TRAK-Titer innerhalb des Referenzbereichs zuzuordnen. Die fünf Patientinnen erreichten ungeachtet der Höhe des TRAK-Titers vor der RITH nach der Therapie alle einen höheren TRAK-Titer als der männliche Patient. Bekannt ist bereits, dass die Prävalenz von M. Basedow bzw. AIT vom Basedow Typ bei Frauen höher ist als bei Männern (Morganti S et al. 2005). Weiterhin scheint es, dass bei Männern eine AIT vom Typ Basedow nach der Radioiodtherapie seltener auftritt als bei Frauen, (5 Frauen (F), 1 Mann (M) in der vorliegenden Patientengruppe, (Vreden et al. 1992: 9 F 2 M, Pilgrim et al. 1993: 4 F kein M, Nygaard et al. 1997: 9 F kein M, Wallaschofski et al. 2002: 3 F 1 M) was sich sowohl an den vorliegenden Daten als auch den publizierten Zahlen zeigen lässt. Möglicherweise ist die Immunreaktion auf die RITH bei Männern schwächer. Hinweis darauf ist, dass in der vorliegenden Studie der Titer bei dem Mann geringer war als bei den fünf Patientinnen und sich auch nur bei zwei Frauen (s. Patientenkasuistiken 4 S. 78 und 6 S. 80) das Vollbild des M. Basedow entwickelt hatte. Damit kristallisieren sich als eventuelle Risikogruppe für die Entwicklung einer AIT vom Typ Basedow bzw. M. Basedow nach der RITH die weiblichen Patienten heraus.

5.1.4. Antikörperanalyse für die Autoimmunthyreopathie

Bei den Patienten mit Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow bzw. M. Basedow zeigen, im Gegensatz zu Patienten mit Autonomie, sowohl die Tg-AK- als auch die TPO-AK-Titer einen Anstieg nach der Radioiodtherapie (s. Tab. 4.5. S. 72). In der vorliegenden Studie konnte sowohl für die Tg-AK-Titer, als auch für die TPO-AK-Titer ein signifikanter Anstieg gezeigt werden (s. Tab. 4.1. S. 53 und 4.2. S. 59). Der TRAK-Titeranstieg ist signifikant, der Titerabfall ist nicht signifikant (s. Tab. 4.3. S. 65). Die TRAK-Titer steigen seltener (8 Patienten) weiter an, als dass sie fallen (15 Patienten), wenn sie jedoch ansteigen, dann stärker, als sie sinken (s. Abb. 4.15. S. 66 und folgender Textabschnitt). Insgesamt steigen alle drei Antikörpertiter nach der RITh bei Patienten mit einer AIT stärker an als bei Patienten mit einer Autonomie (s. Tab. 4.4. S. 71), obwohl die RITh bei einer AIT bzw. M. Basedow unter Kortisonschutz durchgeführt wurde. Chiovato et al. (1998) berichten ebenfalls über einen signifikanten TRAK-Titeranstieg bei M. Basedow Patienten 6 Monate nach der RITh (nur 15 von 30 Patienten erhielten Kortison). Im Vergleich dazu wird kontrovers berichtet (Hovens GC et al. 2007), dass bei M. Basedow Patienten nach der RITh keine Titeränderungen der TPO-AK und TRAK zu beobachten waren. Über einen signifikanten TRAK-Titeranstieg nach der RITh mit 120 Gy im Vergleich zur thyreostatischen Therapie oder Operation berichten Laurberg et al. (2008): Die TRAK-Titer sind in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren im ersten Jahr nach RITh gestiegen, um dann im weiteren Verlauf zu sinken. Dabei kam es aber nie zu vergleichbar niedrigen Titern wie bei der thyreostatischen Therapie oder der Operation (Laurberg P et al. 2008).

Weil beide, der TSH-Rezeptor und die thyreoidale Peroxidase (TPO), Membranproteine sind, kann der posttherapeutische Anstieg der korrespondierenden Antikörpertiter als Marker für einen Schilddrüsenzellschaden mit folgender Immunantwort betrachtet werden, der durch die RITh bedingt ist (Chiovato L et al. 1998).

In einer weiterführenden Untersuchung, ähnlich der von Laurberg et al. (2008), wäre zu analysieren, ob die Titer von Tg-AK und TPO-AK zu einem späteren Zeitpunkt auch wieder sinken, da nach der Radioiodtherapie einer AIT bzw. des M. Basedow kein intaktes Schilddrüsengewebe mehr vorhanden sein sollte (ablatives Konzept).

5.2. Behandlungspfade, Qualitätsmanagement

In der klinischen Routine sollten bei jedem Erstkontakt mit einem Schilddrüsenpatienten immer die Titer der Tg-AK, der TPO-AK und der TRAK-Titer bei der Blutentnahme mitbestimmt werden, sofern nicht aktuelle auswärtige Befunde vom Patienten mitgebracht werden. Die Antikörperbestimmung sollte vor jeder geplanten Radioiodtherapie (RITh) Bestandteil der Standarddiagnostik sein, um den prätherapeutischen Antikörperstatus zu dokumentieren und um eine Autoimmunthyreopathie auszuschließen bzw. zu bestätigen. Da eine thyreostatische Behandlung zum Abfall der TRAK-Titer unter die labortechnische Nachweisgrenze führen kann, und existente TSH-Rezeptor Antikörper bei einer Folgeuntersuchung dann unentdeckt bleiben könnten (Meller J et al. 2000, Michelangeli V et al. 1998), besteht die Forderung, bei jedem Erstkontakt mit einem Patienten in der universitären Schilddrüsenambulanz eine Bestimmung aller drei Antikörper durchzuführen bevor mit einer Therapie begonnen wird. Die Tg-AK sind immer zum Ausschluss einer TPO-AK-negativen Hashimoto-Thyreoiditis mitzubestimmen.

Nach jeder RITh ist die Antikörperbestimmung zur Verlaufskontrolle indiziert, um den posttherapeutischen Antikörperstatus zu dokumentieren und Patienten mit einer neu aufgetretenen Autoimmunthyreopathie rechtzeitig zu diagnostizieren. Auf der Basis der durchgeführten Antikörperanalyse kann argumentiert und festgelegt werden, dass die Antikörperbestimmung nach der RITh bei allen Patienten nach vier Wochen, sowie zur Abschlussuntersuchung nach 3 Monaten bei M. Basedow und nach 6 Monaten bei Autonomie sinnvoll ist. Dabei könnte die Antikörpertiterkontrolle vier Wochen nach der RITh auf Grund der, in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Literaturangaben, erhöhten AIT-Inzidenz nach der RITh eingeführt werden. Sie könnte zur frühzeitigen Diagnose und zu der Entscheidung beitragen, wie die weitere medikamentöse Therapie des Patienten in Bezug auf die Iodidgabe durchgeführt werden sollte. Eine Iodidgabe sollte kritisch hinterfragt werden, wenn sich vier Wochen nach der RITh erhöhte Antikörpertiter (Tg-AK, TPO-AK) zeigen, bzw. abgelehnt werden, wenn sich eine TRAK-positive AIT entwickelt hat, da die Iodidgabe Autoimmunprozesse der Schilddrüse triggern und fördern kann (Feldkamp J et al. 1998). Dabei ist die Antikörperkontrolle besonders für die in der vorliegenden Analyse herausgearbeiteten Risikopatienten (vor der Radioiodtherapie: TRAK im Referenzbereich, Tg-AK- oder TPO-AK-Titer über dem Referenzbereich) wichtig. Durch diese Antikörperstudie sind Schwankungen der Antikörpertiter nachgewiesen worden, deren klinische Relevanz

durch die Kontrolle nach vier Wochen in einer Folgestudie weiter untersucht werden sollte. Durch den Nachweis der Titeränderungen ist eine Basis zur Rechtfertigung der zusätzlich entstehenden Kosten durch die Antikörperuntersuchung geschaffen. Interne Leitlinien, Arbeitsanweisungen und Behandlungspfade können ggf. die Kostentransparenz ermöglichen, die dem Leistungserbringer Klarheit über verursachte Kosten verschafft. Diese Kosten können dann an jedem Punkt hinterfragt (Müller HP et al. 2001) oder aber auch gerechtfertigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in die erstellten lokalen Behandlungspfade und Arbeitsanweisungen für die Klinik für Nuklearmedizin Marburg eingefügt (geprüft durch Ärztliche Stelle TÜV-Süd 2008, bewertet mit der Qualitätsstufe 1).

Die hier erstellten flowcharts regeln klar und übersichtlich die Verantwortungsbereiche, der an der Behandlung von Schilddrüsenpatienten beteiligten Mitarbeiter. Die Behandlungspfade haben für die Institution allgemeine Gültigkeit. Mit ihnen und den Arbeitsanweisungen, die in Anlehnung an die internationalen Leitlinien erstellt wurden, können durch die Standardisierung der Arbeitsabläufe ggf. Fehler reduziert werden (Roeder N et al. 2003) und nicht indizierte Untersuchungen vermieden werden (Lohfert C et al. 2006). Durch die exakte Festlegung der Reihenfolge und des Umfangs aller diagnostischen und therapeutischen Schritte kann die Effizienz der Behandlung gesteigert werden. Durch die graphische Darstellung der Behandlungspfade werden die Prozesse übersichtlicher und dadurch besser steuerbar. Beruflichen Neueinsteigern können die Behandlungspfade in der Einarbeitung hilfreich sein (Roeder N et al. 2003), da sie exakt dem lokalen Standard entsprechen.

Neuerungen im lokalen Standard, wie die Festlegung der Antikörperbestimmung vor und nach der Radioiodtherapie, sind mit der Integration in die Behandlungspfade für alle Mitarbeiter gültig.

Da Leitlinien und Behandlungspfade eine höhere Effektivität und Akzeptanz erreichen, wenn sie innerhalb einer klinischen Abteilung entwickelt werden, in der sie zur Anwendung kommen sollen (Grimshaw JM et al. 1993), sind während der Erstellung dieser flowcharts und Arbeitsanweisungen, sowohl Ärzte als auch Pflegepersonal, durch Fragen zum Ablauf, immer wieder beratend in die Erstellung mit eingebunden worden.

Ziel der erstellten Behandlungspfade ist die Senkung des Dokumentationsaufwandes wenn in der Akte nur noch der Vermerk: „Vorgehen gemäß Behandlungspfad bei benigner Schilddrüsenerkrankung“ eingetragen werden muss. Durch die Einsparung an

Dokumentationszeit ist im Idealfall mehr Zeit für den Patientenkontakt vorhanden. Eine zusätzliche Dokumentation wäre dann nur noch bei Abweichungen von der im Pfad festgeschriebenen Norm vorzunehmen.

- Durch die klar strukturierte Abfolge der Tätigkeiten wird die Transparenz der Arbeitsabläufe in Diagnostik- und Behandlungsprozessen erhöht, die sich qualitätssteigernd und Kosten senkend auswirkt (Lohfert C et al. 2006).
- Behandlungspfade können durch Festlegung dieser Standards aber auch nützen, notwendige Kosten zu begründen (Roeder N et al. 2006).

Diese beiden Absichten sind in dieser Arbeit vertreten: die Behandlungspfade werden neu für die Nuklearmedizin Marburg als Standard für die Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen eingeführt und aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zum Verlauf der Schilddrüsenantikörpertiter vor und nach der RITH, wird eine zusätzliche Antikörpertiterkontrolle vier Wochen nach der RITH in den Standard eingeführt.

Im Behandlungspfad für benigne Schilddrüsenerkrankungen der Marburger Nuklearmedizin sind die Indikationen für ein chirurgisches Konsil bzw. für eine Vorstellung in der interdisziplinären Schilddrüsen-Sprechstunde festgelegt. In der chirurgischen Abteilung besteht ebenfalls bereits eine Arbeitsanweisung „Kapitel Schilddrüsenerkrankungen“ zum operativen Management von Schilddrüsenpatienten. Damit sind Kriterien für eine Vorstellung in der Schilddrüsen-Sprechstunde in der Visceral- Thorax- und Gefäß-Chirurgie und der Nuklearmedizin vorhanden. Wenn die Kriterien für eine Vorstellung in der interdisziplinären Sprechstunde nicht gegeben sind, wird die Behandlung in der jeweils ersten Disziplin fortgesetzt und es ist keine Vorstellung in der interdisziplinären Schilddrüsen-Sprechstunde gemeinsam mit Chirurgen und Internisten notwendig. Es bleibt zu prüfen ob durch die Kriterien eine Über- bzw. Unterversorgung der Patienten vermieden werden kann und ob es zur Zeitersparnis durch die Patientenauslese kommt. Da sowohl in der Chirurgie als auch in der Nuklearmedizin Behandlungspfade vorliegen, ist damit bereits die Grundlage für die Erstellung eines interdisziplinären flowcharts für z.B. die Schilddrüsen-Sprechstunde geschaffen.

6. Zusammenfassung

Die Radioiodtherapie (RITh) ist eine häufig durchgeführte Therapie zur Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen. Nach der RITh können Antikörpertiterveränderungen auftreten, wobei der mögliche posttherapeutische Anstieg der Antikörpertiter die Titerkontrollen vor und nach der Radioiodtherapie rechtfertigt. Mit ihnen lassen sich Risikopatienten für die Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie (AIT) nach der Radioiodtherapie identifizieren, bzw. mit ihnen kann eine AIT nach der RITh diagnostiziert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Vergleich zu Literaturangaben eine erhöhte AIT-Inzidenz nach der RITh festgestellt, die möglichen Ursachen dafür wurden diskutiert, konnten aber nicht abschließend geklärt werden.

Gezeigt hat sich in der vorliegenden Arbeit, dass erhöhte TPO-AK-Titer vor der RITh einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AIT nach der RITh darstellen. Ebenfalls als Risikofaktor zu werten, ist ein TRAK-Titer im Referenzbereich vor der RITh bei Patienten mit einer Autonomie. Da die Tg-AK-Titer im Schnitt bei über 20 % der mit Radioiod behandelten Patienten nach der Therapie über den Referenzbereich steigen, ist der Tg-AK-Titer bei jeder posttherapeutischen Kontrolle zu bestimmen. Seine klinische Bedeutung im Hinblick auf eine AIT vom Typ Basedow nach der RITh bleibt bisher ungeklärt. Die TPO-AK-Titer sinken bei der Mehrzahl der Autonomiepatienten nach der RITh in oder unter den Referenzbereich. Eine TPO-AK-Titerkontrolle nach der Therapie ist dennoch sinnvoll, da der TPO-AK-Titer gemeinsam mit dem Tg-AK-Titer den Hauptprädiktor für eine Hypothyreose darstellt. Mit diesem Wissen kann der Patient zeitnah gezielt auf die Entwicklung einer Hypothyreose hin untersucht werden. Bei einer 3,9%igen Inzidenz an AIT vom Typ Basedow nach der RITh ist es erforderlich, die TRAK-Titer nach der Therapie zu kontrollieren, um eine Autoimmunthyreopathie zu diagnostizieren, bevor der Patient ihn gefährdende (Hyperthyreose, Herzrhythmusstörungen) oder belastende (endokrine Orbitopathie) Symptome entwickelt. Einen Beitrag liefern die posttherapeutischen Antikörpertiter bei der Entscheidung, wie die weitere medikamentöse Therapie des Patienten in Bezug auf die Iodidgabe durchgeführt werden sollte.

Da diese Antikörperbestimmungen demnach für die Nachbehandlung der Patienten von essentieller Bedeutung in der Erkennung der Ursache für eine sich entwickelnde Hypothyreose (Hashimoto-Thyreoiditis) oder Hyperthyreose (AIT vom Typ Basedow) und die weitere medikamentöse Therapiewahl sind, ist die Antikörpertiterkontrolle in

festgelegten Zeitabständen (Kontrolle nach vier Wochen, Kontrolle nach drei Monaten bei M. Basedow oder AIT vom Typ Basedow, Kontrolle nach sechs Monaten bei Autonomie) in die erstellten Behandlungspfade und Arbeitsanweisungen zur Radioiodtherapie der Klinik für Nuklearmedizin Marburg (geprüft durch Ärztliche Stelle TÜV-Süd 2008, bewertet mit der Qualitätsstufe 1) aufgenommen worden.

Im Vergleich zur vorherigen Arbeitsweise haben sich durch die vorliegende Antikörperanalyse folgende wesentliche Änderungen für die RITH benigner Schilddrüsenerkrankungen ergeben:

1. Neu ist für die in-vitro Kontrolle nach vier Wochen bei allen Patienten nach RITH die Antikörpertiterbestimmung aller drei Parameter –Tg-AK, TPO-AK, TRAK– eingeführt worden. Dabei sollte eine erneute Analyse der Titer aus einem größeren Pool an Patientendaten unter Einbeziehung dieser Kontrolle nach vier Wochen durchgeführt werden, um zu prüfen wie sinnvoll diese ist und ob durch sie der Krankheitsverlauf für den Patienten verändert werden kann.
2. In der vorliegenden Studie konnten Risikopatienten (Patienten mit einer Autonomie und TRAK-Titern innerhalb des Referenzbereichs) herausgearbeitet werden, die eine fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, eine AIT vom Typ Basedow oder einen Morbus Basedow nach der RITH zu entwickeln. Als Konsequenz daraus wird bei diesen Patienten vorgeschlagen, die RITH unter niedrig dosiertem Kortisonschutz zur Prophylaxe der Entwicklung einer AIT durchzuführen.

Durch die vorliegende Antikörperstudie sind Schwankungen der Titer im Vergleich vor und nach der Radioiodtherapie nachgewiesen worden, deren klinische Relevanz durch die Einführung einer Antikörpertiterkontrolle nach vier Wochen überprüft werden sollte. Durch den Nachweis der Titeränderungen ist eine Basis zur Rechtfertigung der zusätzlich entstehenden Kosten durch die Antikörperuntersuchung geschaffen. Zu einem späteren Zeitpunkt sollte in einer Folgearbeit mit einer größeren Datenmenge der Effekt der Kontrolle nach vier Wochen unbedingt analysiert werden.

Diese Arbeit hat eine Tendenz für die Entwicklung einer AIT vom Typ Basedow für Patienten gezeigt, bei denen vor der RITH TRAK-Titer innerhalb des Referenzbereichs nachzuweisen waren. Damit ist eine Basisarbeit zu weiteren Untersuchungen zum Thema Kortisonschutz bei der Radioiodtherapie geliefert worden, die zu weiteren Studien zur Dauer und Dosierung der Kortisongabe anregt.

7. Literaturverzeichnis

ÄZQ und PMV (2006): Handbuch zur Entwicklung regionaler Leitlinien. ÄZQ-Schriftreihe. Berlin ÄZQ 2006, <http://www.leitlinienmanual.de>

Allo MD (1983): Thompson NW: Rationale for the operative management of substernal goiters. *Surgery* 94(6):969-77

Ahlquist J (1999): Routine steroid prophylaxis is not yet justified. *BMJ* 319:1133

Arici C (2001), Dertsiz L, AltunbasH, Demircan A, Emek K: Operative management of substernal goiter: analysis of 52 patients. *International Surgery* 86(4):220-4

Bartalena L (1998), Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dellunto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Marion E, Pinchera A: Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves` Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 338:73-78

Becker W (1988), Börner W, Reiners C, Roedler HD: Die Radioiodtherapie der Immunhyperthyreose in Abhängigkeit vom Lebensalter. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 113:954-961

Beierwaltes WH (1979): The History of the Use of Radioactive Iodine. *Seminars in Nuclear Medicine* 9(3):151-154

Berding G (1990), Schicha H: Ergebnisse der Radioiodtherapie der manifesten Hyperthyreose und der autonomen Struma mit Euthyreose. *Nuklearmedizin* 29: 158-165

Bockisch A (1991), Briele B, Hotze A, Biersack HJ: Dosisplanung bei der Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenenerkrankungen. *Schilddrüse 1991 10.Konferenz über die menschliche Schilddrüse Heidelberg Wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie*

Boddenberg B (1993), Voth E, Schicha H: Immunogene Hyperthyreose nach Radioiod-Ablation einer fokalen Autonomie. *Nuklearmedizin* 32:18-22

Bonnema SJ (1999), Bertelsen H, Mortensen J: The Feasibility of High Dose Iodine 131 Treatment as an Alternative to Surgery in Patients with a Very Large Goiter: Effect on Thyroid Function and Size and Pulmonary Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81(10):3636-3641

Bringmann IM (1999), van Leeuwen BL, Hennemann G, Beckett GJ, Toft AD: Outcome of treatment of hyperthyroidism. *Journal of endocrinological investigation* 22(4):250-6

Brozowska M (2006), Kretowski A: Current views on the etiopathogenesis of goiter in children. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 12(1):35-43

Bundesanzeiger 7.11.2002 ISSN 0720-6100: Bekanntmachung zur Durchführung der Strahlenschutzverordnung – Strahlenschutz in der Medizin – Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen.

Campbell PN (1956), Doniach D, Hudson RV, Roitt IM: Auto-antibodies in Hashimotos`s disease. *Lancet* 20;271:820-1

Chapman EM (1983): History of the Discovery and Early Use of Radioactive Iodine. JAMA Vol. 250 No. 15 pp. 2042-2044

Charkes ND (1972): Graves' disease with functioning nodules (Marine-Lenhart Syndrome). Journal of Nuclear Medicine Vol. 13 #12 p. 885-892

Chiovato L (1998), Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F, Ceccarelli C, Pinchera A: Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: Role of thyroid stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 83:40-46

Dederichs B (1996), Otte R, Klink JE, Schicha H: Volumenreduktion der Schilddrüse nach Radioiodtherapie bei Patienten mit Schilddrüsenautonomie und M. Basedow. Nuklearmedizin 35: 164-9

Dederichs B (2006), Dietlein M, Jenniches-Kloth B, Schmidt M, Theissen P, Moka D, Schicha H: Radioiodine Therapy of Graves' Hyperthyroidism in Patients without preexisting Ophthalmopathy: Can Glucocorticoids prevent the development of new ophthalmopathy? Exp Clin Endocrinol Diabetes 114:366-370

DeGroot LJ (1997): Radioiodine and the immune system. Thyroid 7:259-264

Deutschen Ärzteblatt Nr. 3 vom 20. Januar 2006, Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Qualitätsmanagement für die vertragsärztlichen Versorgung

Dietlein M (1997), Geckle L, Overbeck T, Moka D, Bausch V, Troche CJ, Lauterbach K, Schicha H: Kostenminimierungsstudie zur definitiven Therapie der Hyperthyreose: Vergleich zwischen Strumaresektion und Radioiodtherapie. Nuklearmedizin 36:150-6

Dietlein M (1999), Dressler J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H: Leitlinien zur Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. Nuklearmedizin 38:219-220 Version 3: 30.9.2004; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

Dietlein M (2003), Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O: Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik. Nuklearmedizin 42:109-15 Version 2

Dietlein M (2006), Dederichs B, Kobe C, Theissen P, Schmidt M, Schicha H: Therapiekonzepte der euthyreoten Struma nodosa: Radioiodtherapie als attraktive Alternative zur Operation. Nuklearmedizin 45: 21-34

Edmonds CJ (1986), Smith T: The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. Br J Radiol 59(697):45-51

Ehling UH (1987): Quantifizierung des strahlengenetischen Risikos. Strahlentherapie und Onkologie 163:283-291

Emrich D (1994): Funktionelle Autonomie der Schilddrüse. Nuklearmedizin 33: 263-7

Feldkamp J (1998), Roher HD, Scherbaum WA: Rezidivprophylaxe und medikamentöse Therapiestrategien nach Operationen an der Schilddrüse. Deutsches Ärzteblatt 95, Ausgabe 38 vom 18.09.1998

Foley TP (1992): The relationship between autoimmune thyroid disease and iodine intake: a review. Endokrynologia Polska 43 Suppl 1:53-69

- Freeman JS (1983)**, Ertel NH, McA’Nulty JA, Khan MY: Graves’s disease following resection of an autonomous solitary thyroid adenoma. *The Journal of the Medical Society of New Jersey* 80:444-446
- From G (2000)**, Mellempgaard A, Knudsen N, Jörgensen T, Perrild H: Review of thyroid cancer cases among patients with previous benign thyroid disorders. *Thyroid* Vol. 10, no. 8
- Gallwitz B (2006)**, Lehner H, Dittmann H, Honegger J, Reichmann R, Tatagiba M, Häring HU: Behandlungspfade in der Endokrinologie und Diabetologie. *Internist* 47:707-712
- Gärtner R (1998)**, Dugrillion A: Vom Iodmangel zur Struma – Pathophysiologie der Iodmangelstruma. *Der Internist* 39:566-573
- Gärtner R (2001)**, Manz F, Grossklaus R: Representative data of iodine intake and urinary excretion in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:2-7
- Goldman MB (1988)**, Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC: Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. *American Journal of Epidemiology* 127(5):969-80
- Grimshaw JM (1993)**, Russell IT: Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 343:1317-22
- Guhlmann CA (1995)**, Rendl J, Börner W: Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie und des M. Basedow. *Nuklearmedizin* 34: 20-3
- Hartel W (1999)**: Leitlinien, was sie sind und sollen. In: Junginger T et al. Hrsg. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Schilddrüse. Stuttgart: Demeter, 1999:3-5
- Hasse-Lazar K (1997)**, Jarzab B, Podwinski A, Waler J, Sprzaczkoska K, Bula G, Skrzypek J: TSH-receptor antibodies in thyroid diseases. *Polskie archiwum medycyny wewnetrnej* 97(3):239-51
- Holm LE (1991)**: Cancer risk after diagnostic doses of ^{131}I with special reference to thyroid cancer. *Cancer Detect Prev* 15(1):27-30
- Horst W (1951)**: Die Therapie der Hyperthyreose mit Radioiod. *Strahlentherapie* 85:186-195
- Hotze LA (2003)**, Schumm-Draeger PM: Schilddrüsenkrankheiten Diagnose und Therapie. 5. Auflage, Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH Berlin 2003
- Hovens GC (2007)**, Heemstra KA, Buiting AMJ, Stokkel MP, Karperien M, Ballieux BE, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW: Induction of stimulating thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for toxic multinodular goitre and Graves’ disease measured with a novel bioassay. *Nuclear Medicine Communications* 28:123-127
- Kahaly G (1997)**, Dienes HP, Beyer J, Hommel G: Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Low Dose Iodide in Endemic Goiter. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82:4049-4053
- Karger S (2008)**, Führer D: Thyreotoxische Krise – ein Update. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 133:479-484

Kay T (1987), Heyma P, Harrison L, Martin F: Graves` disease induced by radioactive iodine. *Ann Intern Med* 107:857-858

Kienzle HF (2004): Fragmentierung der Arzt-Patienten-Beziehung durch Standardisierung und Ökonomisierung. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 98(3):193-9

Köhrle J (1998), Schmutzler C: Wie kommt Iod in die Schilddrüse? Neues zum Natrium-Iodid-Symporter (NIS). *Der Internist* 39:560-565

Kopp I (2002), Encke A, Lorenz W: Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 45(3):223-233

Laurberg P (1991), Pedersen KM, Vestergaard H, Sigursson G: High incidence of multi-nodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves` disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *Journal of internal Medicine* 1991;229:415-420

Laurberg P (2008), Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Topping O: TSH-receptor autoimmunity in Graves` disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *European Journal of Endocrinology* 158(1):69-75

Lelgemann M (2006), Ollenschläger G: Evidenzbasierte Leitlinien und Behandlungspfade – Ergänzung oder Widerspruch. *Internist* 47:690-8

Le Moli R (1999), Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM: Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 59(6):783-9

Lohfert C (2006), Kalmár P: Behandlungspfade: Erfahrungen, Erwartungen, Perspektiven. *Internist* 47:676-683

Luster M (1995), Jacob M, Thelen MH, Michalowski U, Deutsch U, Reiners C: Reduktion des Schilddrüsenvolumens nach Radioiodtherapie wegen funktioneller Autonomie. *Nuklearmedizin* 34: 57-60

Mann K (1997), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Sektion Schilddrüse: Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen, Empfehlungen zur Qualitätssicherung. *Der Internist* 38:177185 (c) Springer-Verlag 1997

Mariotti S (1991), Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A: Clinical Applications of Thyroid Peroxidase Autoantibody Determination. Aus: Scherbaum WA, Bogner U, Weinheimer B, Bottazzo GF: Autoimmune Thyroiditis. Springer-Verlag 1991, Berlin-Heidelberg

Marcocci C (1992), Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A: Relationship between Graves` Ophthalmopathy and type of treatment of Graves` Hyperthyroidism. *Thyroid* 1992;2:171-178

Meier DA (2002), Brill DR: Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with Iodine-131 (Sodium Iodide) version 1.0. *Journal of Nuclear Medicine* 43(6):856-861

- Meller J (2000)**, Jauho A, Hüfner M, Gratz S, Becker W: Disseminated thyroid autonomy or Graves' disease: reevaluation by a second generation TSH receptor antibody assay. *Thyroid* 10(12):1071-2
- Meller J (2006)**, Siefker U, Hamann A, Hüfner M: Incidence of radioiodine induced Graves' disease in patients with multinodular toxic goiter. *Experimental and clinical endocrinology and diabetes* 114(5):235-239
- Meng W (1992)**: *Schilddrüsenerkrankungen – Pathophysiologie – Diagnostik – Therapie*. 3. Auflage Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart 1992, ISBN 3-334-60392-X
- Meng W (2002)**, Scriba PC: Jodversorgung in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 99, Heft 39, 27. September 2002
- Michelangeli V (1998)**, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P: The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 8:119-124
- Morganti S (2005)**, Ceda GP, Saccani M, Milli B, Ugolotti D, Pramolini R, Maggio M, Valenti G, Ceresini G: Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *Journal of Endocrinological Investigation* 2005;28:101-4
- Müller HP (2001)**, Schmid K, Conen D: Qualitätsmanagement: Interne Leitlinien und Patientenpfade. *Medizinische Klinik (München)* 15;96(11):692-697
- Nakada K (2005)**, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K: Does Lemon Candy Decrease Salivary Gland Damage After Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer? *Journal of Nuclear Medicine* 46:261-266
- Nygaard B (1997)**, Knudsen JH, Hegedus L, Cand-Scient AV, Hansen JEM: Thyrotropin Receptor Antibodies and Graves' Disease, a Side-Effekt of ¹³¹I Treatment in Patients with Nontoxic Goiter. *Journal of Clinical endocrinology and Metabolism* 82:2926-2930
- Nygaard B (1999)**, Faber J, Veje A, Hegedus L, Hansen JM: Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by ¹³¹I Therapy. *Thyroid* 9(5):477-81
- Ollenschläger G (1997)**: Beurteilungskriterien für Leitlinien. Expertenkreis ÄZO 19. Dez. 1996. In: Vosteen KH, Hrsg. Leitlinien aus der Sicht der AWMF. Kongressbericht. *Langenbecks Arch Chir* 1997;Suppl II:57-60
- Ollenschläger G (2007)**, Lelgemann M, Kopp I: Nationale Versorgungsleitlinien – Nutzung im Qualitätsmanagement unter besonderer Berücksichtigung von klinischen Behandlungspfaden und regionalen Leitlinien. *Medizinische Klinik* 102(7):565-9
- Pilgrim S (1993)**, Bähre M: Hyperthyreose immunogener Genese nach Radioiodbehandlung einer Schilddrüsenautonomie. *Akt. Endokr. Stoffw.* 14:123-126
- Pohl M (1993)**, Emrich D: Immunogene und nicht-immunogene Hyperthyreose – Ein Vergleich. *Nuklearmedizin* 32:200-5
- Reiners C (1991)**: Radioiodine Treatment of Basedow's Disease: Interference and Influence Factors, Risk Estimation. *Exp. Clin. Endocrinol* Vol97, No. 2/3, pp. 275-285

- Rendl J (2000)**, Juran N, Reiners C: Thyroid volumes and urinary iodine in German school children. *Exp Clin endocrinol Diabets* 2000;109:8-12
- Robbins J (2000)**, Schneider AB: Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine. *Rev Endocr Metab Disord.* 1(3):197-203
- Roeder N (2003)**, Hensen P, Hindle D, Loskamp N, Lakomek HJ: Instrumente zur Behandlungsoptimierung – Klinische Behandlungspfade. *Chirurg* 74:1149-1155
- Roeder N (2006)**, Küttner T: Behandlungspfade im Licht von Kosteneffekten im Rahmen des DRG-Systems. *Internist* 47:684-689
- Saito T (1997)**, Endo T, Kawaguchi A, Ykeda M, Kogai T, ONaya T: Increased expression of the Na/I-symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves`thyroid tissue. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 82(10):3331-6
- Sarkar SD (1976)**, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ: Subsequent Fertility and Birth Histories of Schildren and Adolescents Treated with ¹³¹I for Thyroid Cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 17:460-464
- Sawin CT (1997)**, Becker DV: Radioiodine and the Treatment of Hyperthyroidism: The Early History. *Thyroid* 7(2):163-176
- Seeger T (1995)**, Emrich D, Sandrock D: Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie unter Verwendung des funktionellen autonomen Volumens. *Nuklearmedizin* 34: 135-4
- Selbmann HK (2001)**: Wirtschaftlichkeit durch Qualitätssicherung in der Medizin. *Onkologe* 7:1342-1348
- Schicha H (1988)**: Therapeutische Strategien-nuklearmedizinische Aspekte. *Internist* 29:577-579
- Schicha H (1993)**, Scheidhauer K: Radioiodtherapie in Europa – eine Umfrage. *Nuklearmedizin* 32:321-324
- Schicha H (2002)**, Dietlein M: Morbus Basedow und Autonomie – Radiojodtherapie. *Nuklearmedizin* 41:63-70
- Schmidt M (2006)**, Gorbauch E, Dietlein M, Faus M, Stützer H, Eschner W, Theissen P, Schicha H: Incidence of postradioiodine immunogenic hyperthyroidism/ Graves` disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. *Thyroid* 16(3):281-288
- Schmutzler C (1998)**, Köhrle J: Implications of the molecular characterization of the sodium-iodine symporter (NIS). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106 Suppl 3:S1-10
- Schneider P (2002)**, Körber C, Körber-Hafner N: Verbessert die individuelle Bestimmung der effektiven Halbwertszeit die Ergebnisse der Radioiodtherapie des M. Basedow? *Nuklearmedizin* 41: 240-4
- Strahlenschutzkommission (1997)** „Strahlenschutzgrundsätze für die Radioiod-Therapie“, Strahlenschutzkommission vom 5./6. Dezember 1996, Bundesanzeiger Nr. 68 (11.04.1997)

Strahlenschutzkommission (2002) „Anwendung von I-131 in der Nuklearmedizin“, Stellungnahme der Strahlenschutzkommission; Sitzung 182, 4.-6. 12. 2002

Strahlenschutzverordnung vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714, (2002, 1459)), zuletzt geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 29. August **2008** (BGBl. I S. 1793)
Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen(Strahlenschutzverordnung -StrlSchV)

Tallstedt L (1997), Lundell G: Radioiodine treatment, ablation, and ophthalmopathy: a balanced perspective. *Thyroid* April;7(2):241-5

Thomas L (2005): Labor und Diagnose. 6. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH Frankfurt/Main, 2005

Vreden A (1992), Kinser J, Rösler H, Lüscher D: Immunogene Hyperthyreose als Komplikation nach Radioiodtherapie der Nicht-immunogenen-Hyperthyreose. *Nucl. Med* 31/2: A24

Wallaschofski H (2002), Müller D, Georgi P, Paschke R: Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goitre by radioiodine treatment. *Hormone and Metabolic Research* 34:36-39

Wallaschofski H (2004), Kuwert T, Lohmann T: TSH-receptor autoantibodies – Differentiation of hyperthyroidism between Graves' disease and toxic multinodular goitre. *Experimental and clinical endocrinology and diabetes* 112:171-174

Weigand A (1998), Hinzpeter B, Schicha H: Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie nach Radioiodtherapie bei M. Basedow? *Nuklearmedizin* 37: 234-8

Weiss M (1999), Görge R, Hirsch C, Bader J, Tatsch K, Hahn K: Auftreten einer immunogenen Hyperthyreose nach Radioiod-Therapie fokaler Schilddrüsen-autonomien; Ergebnisse einer multizentrischen Erhebung; *Medizinische Klinik* 1999;94:239-44

Wellner U (1993), Schicha H: Die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen mit ¹³¹I in einer Bettenstation mit Abklinganlage. *Nuklearmedizin* 32:149-55

Wesche MFT (2001), Tiel-v Buul MMC, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM: A Randomized Trial Comparing Levothyrocine with Radioactive Iodine in the Treatment of Sporadic Nontoxic Goiter. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol.86, No. 3

WHO (2004) Global Database on Iodine Deficiency „Iodine status worldwide“ Genf, 2004

Wiersinga WM (1992): Determinants of outcome in sporadic nontoxic goiter. *Thyroidology* 4: 41-3

Winkler C (1950): Aussichten der Behandlung maligner Strumen mir radioaktivem Iod. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 43:1438-1440

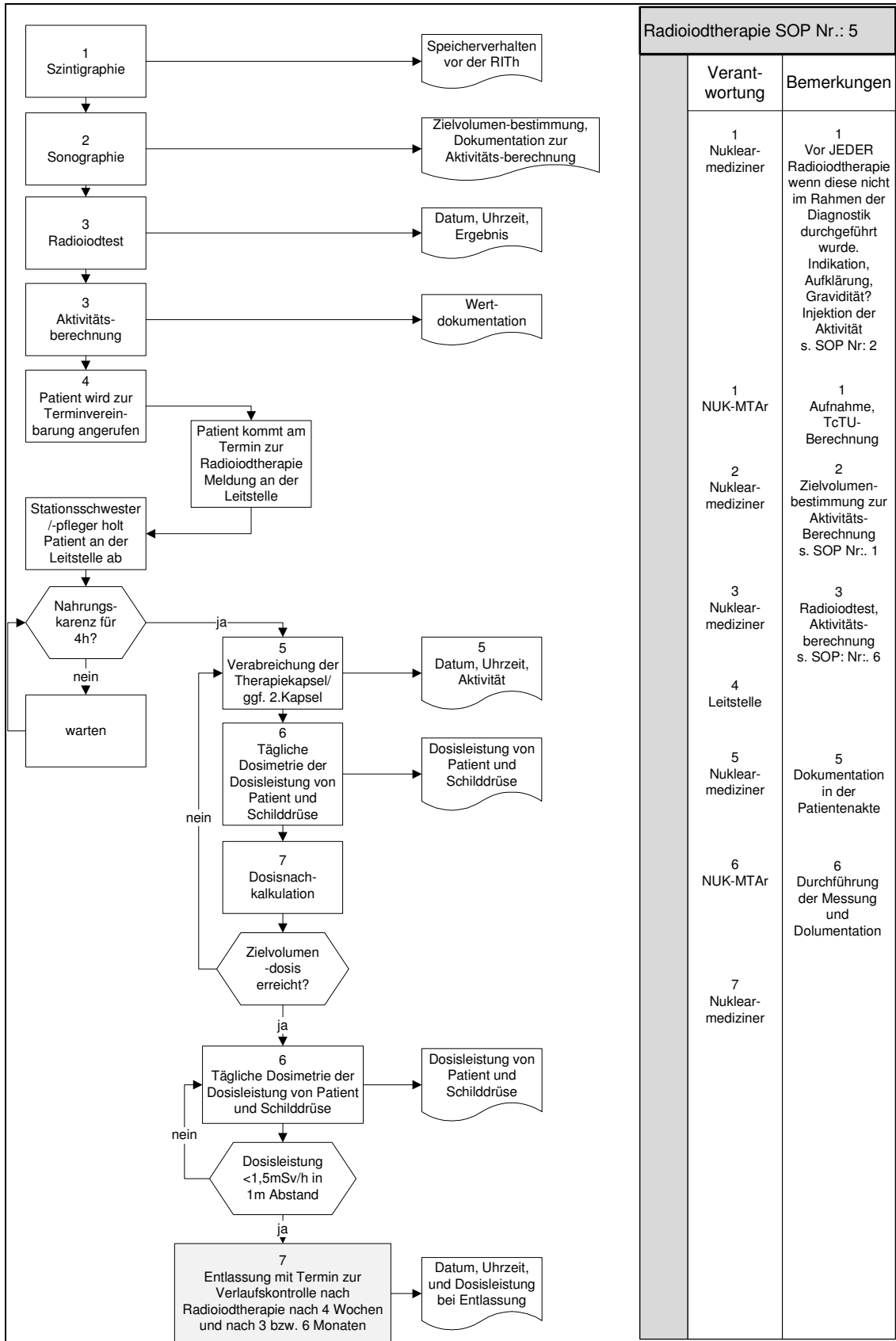
Abkürzungsverzeichnis:

AIT	Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow
AK	Antikörper
fT ₃	freies dreifach iodiertes Schilddrüsenhormon
fT ₄	freies vierfach iodiertes Schilddrüsenhormon
HWZ	Halbwertszeit
M. Basedow	Morbus Basedow
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
Ref	Referenzbereich
RITh	Radioiodtherapie
RIU	Radioioduptake
SOP	Standard operating procedure
Tc-99m	^{99m} Technetium
TcTU	^{99m} Technetium-Uptake
TcTU _{supp}	^{99m} Technetium Uptake unter Suppressionsbedingung
Tg	Thyreoglobulin
TPO	Thyreoidale Peroxidase
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
VTG	Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
WHO	World Health Organisation

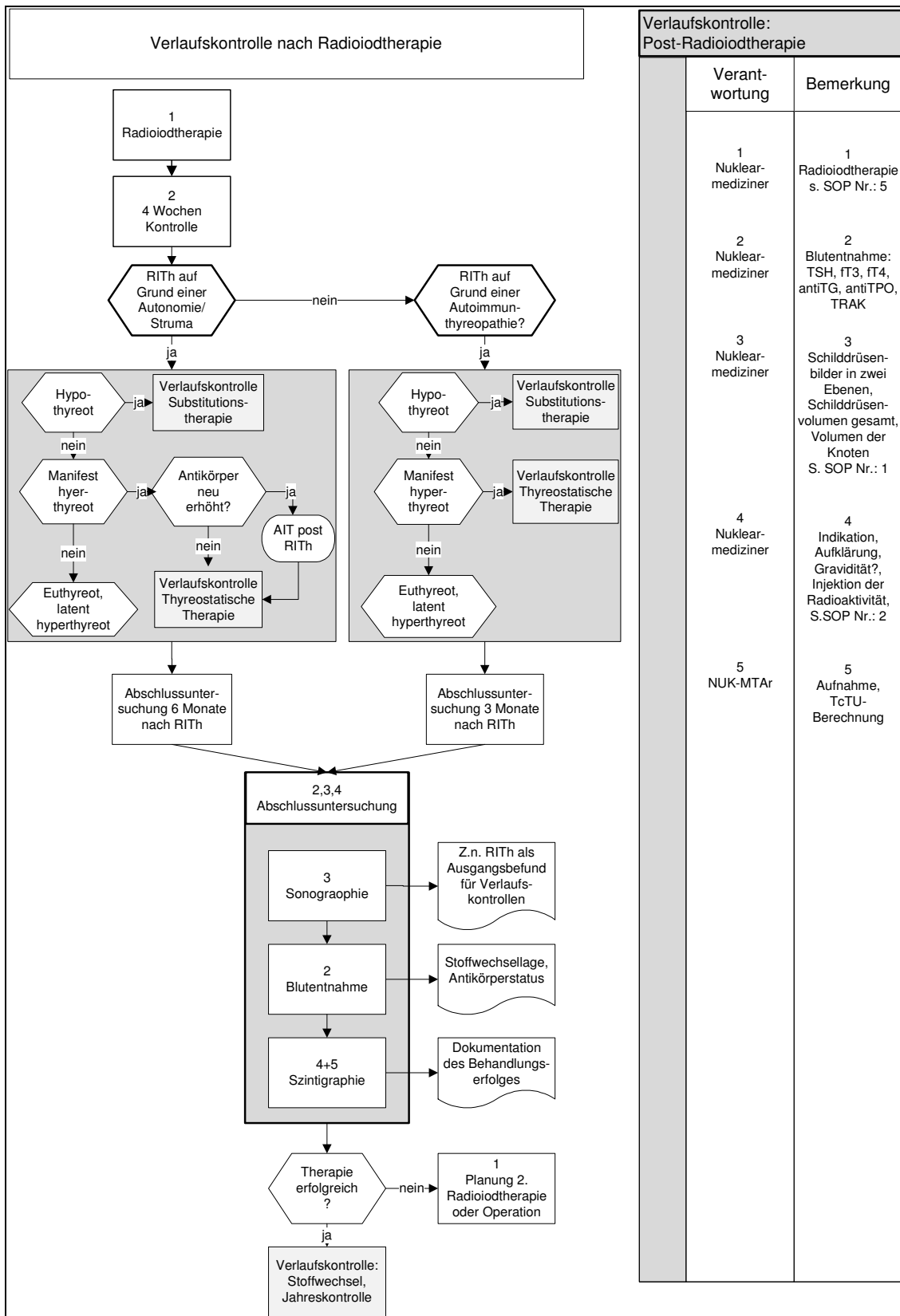
8. Anhang

8.1. Flussdiagramme

8.1.1. Flussdiagramm: Radioiodtherapie



8.1.2. Flussdiagramm: Verlaufskontrolle nach Radioiodtherapie



8.2. Arbeitsanweisungen: Radioiodtherapie ⁵

Arbeitsanweisung für die Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen für die Klinik für Nuklearmedizin Marburg (gemäß Leitlinie zur Radioiodtherapie 1999 Version 3 vom 30.9.2004)

SOP Nr.: ⁵ Verweis auf Flussdiagramm „Radioiodtherapie“

Geprüft im Jahr 2008 durch die Ärztliche Stelle TÜV-Süd mit der Qualitätsstufe 1

Indikationen:

Struma:

- mit oder ohne funktionelle Autonomie
- Rezidivstruma mit oder ohne funktionelle Autonomie

Hyperthyreose in Folge einer Autonomie:

- Manifeste oder latente Hyperthyreose bei: uni-/multifokaler Autonomie oder disseminierter Autonomie

Hyperthyreose auf Grund einer Autoimmunthyreopathie:

- Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow
- Morbus Basedow mit endokriner Orbithopathie

Eine Radioiodtherapie ist durchzuführen, wenn ein oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:

- TcTUSupprimiert < 1,0
- ein Schilddrüsenvolumen bei M. Basedow < 60 ml, bei Autonomie/ Struma < 100 ml; Größere Volumina gefährden den Therapieerfolg, da dann das Gewebe der Schilddrüse inhomogener wird. Die Reichweite der β -Strahlung genügt dann nicht mehr um eine homogene Strahlenverteilung zu erreichen und den gewünschten Therapieerfolg zu erzielen.
- benigne Schilddrüsenerkrankungen (siehe Indikationen), kein Malignomverdacht
- bei einem erhöhten Operationsrisiko ist die Radioiodtherapie eine gute Alternative, ebenso bei Voroperationen oder einer bestehenden Recurrensparese ist eine Operation häufig schwieriger (narbige Gewebsveränderungen).
- Ablehnung einer Operation durch den Patienten.
- Absolute Ausnahme: Bei manifester, therapieresistenter Hyperthyreose (auch bei M. Basedow oder AIT), bei Thyreostatika-Allergie oder bedrohlichem Anstieg der Leberenzyme im Serum. In jedem Fall interdisziplinäre Entscheidung (Endokrinologie, Chirurgie, Nuklearmedizin).
- AFTN: 1. TSH spontan supprimiert mit Beschwerden des Patienten
2. TSH Suppression unter drei Monaten 200 I Gabe mit und ohne Beschwerden des Patienten

Eine Operation ist anzustreben, wenn ein oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:

- Malignomverdacht
- Ablehnung einer Radioiodtherapie durch den Patienten
- Kompressionssymptome, die einen sofortigen Therapieeffekt erfordern (bei der Radioiodtherapie tritt ein Effekt erst nach 2-3 Monaten ein)
- Persistenz der Hyperthyreose bei Morbus Basedow nach konservativer Therapie (nur in begründeten Ausnahmefällen Radioiodtherapie)

- Morbus Basedow mit endokriner Orbitopathie; bei der Operation ist kein Cortisonschutz notwendig, da die Stimulation des Autoimmunprozesses durch Gewebszerfall geringer ist.

Eine alleinige thyreostatische Therapie ist durchzuführen, wenn ein oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:

- Morbus Basedow, der auf Grund verschiedener Kriterien (Alter > 40 Jahre, weibliches Geschlecht, Schilddrüsenvolumen < 40 ml, keine endokrine Orbitopathie, TRAK < 10 U/l) ein geringes Rezidivrisiko zeigt.
- Multimorbide Patienten, oder Begleiterkrankungen des Patienten, bei denen eine Operation oder die Radioiodtherapie eine Kontraindikation darstellen.

Kontraindikationen:

Frauen während einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit dürfen nicht mit Radioiod behandelt werden. Über die Plazenta oder über die Muttermilch gelangt das radioaktive Iod in den Kreislauf des Kindes und würde dessen gesunde Schilddrüse zerstören.

Anmerkung: Fortpflanzungsfähiges Alter ist keine Kontraindikation mehr (Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie Sektion Schilddrüse 1989)

Ziel einer Radioiodtherapie:

Das Ziel der Radioiodtherapie hängt von der Erkrankung und vom angewandten Therapiekonzept (funktionsoptimiert oder ablativ) ab.

- Struma: Volumenreduktion
- Beseitigung der Hyperthyreose unabhängig von deren Ätiologie
- Beseitigung einer Autonomie (uni-, multifokal, disseminiert)

Vorbereitungen zur Radioiodtherapie:

1. Ausschluss einer Schwangerschaft:
 - Schwangerschaftstest
 - Menopause
 2. Bestimmung der Laborparameter vor stationärer Aufnahme:

Schilddrüse: TSH_{basal}, T₃, T₄, Tg-AK, TPO-AK, TRAK

Routine: Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, AST, ALT, Alk. Phosphatase, GGT, LDH, CK, Lipase, Bilirubin, Glukose, Protein, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cholesterin, Triglyzeride, Eisen, CRP

kleines Blutbild: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten

Urin: Stix: Leuko, Nitrit, pH, Protein, Glukose, Ketone, Urobilinogen, Hb/Ery, Bilirubin

Spontan: Harndichte

Sediment: Leukozyten

Schwangerschaftstest bei allen Frauen < 60 Jahre
 3. Vermeidung einer Iodkontamination durch: iodhaltige Kontrastmittel, iodhaltige Medikamente z.B: Externa, Amiodaron, Multivitamin- oder Spurenelementkombinationen, iodhaltige Desinfektionsmittel, und Algenpräparate (Anhang 8). Ein Iodexzess ist sowohl vor der Dosimetrie als auch vor der Radioiodtherapie unbedingt zu vermeiden, da eine mit Iod kontaminierte Schilddrüse mindestens 3 Monate kein radioaktives Iod aufnimmt.
- Vor jeder Radioiodtherapie hat daher eine quantitative Szintigraphie unter Therapiebedingungen innerhalb vier Wochen vor der Radioiodtherapie zu erfolgen. Die Strahlenexposition ist im Vergleich zu der durch die Radioiodtherapie

marginal. Die Szintigraphie mit TcTU-Messung ist die Beweisführung, dass ^{131}I in die Schilddrüse aufgenommen wird.

4. Radioiodtest: Vor Radioiodtherapie einer Struma, einer Autonomie oder einer Hyperthyreose muss bei jedem Patienten immer ein individueller Radioiod-Kurz-Test durchgeführt werden, der eine Iod-Uptake-Messung 24h nach Applikation der Aktivität beinhaltet. Zur Berechnung der Therapieaktivität wird beim Radioiod-Kurz-Test eine Standard-effektive-Halbwertszeit verwendet. Sie variiert mit der Erkrankung:

- AIT: $4,1 \pm 1,4$ Tage
- Disseminierte Autonomie: $4,6 \pm 1,1$ Tage
- Multifokale Autonomie: $4,8 \pm 1,1$ Tage
- Unifokale Autonomie: $4,2 \pm 1,2$ Tage (Nüchel C et al. 1993)

Bei dem Radioiod-Mehrphasen-Test wird nach 24h der Technetium-Uptake gemessen und zusätzlich eine komplette Radioiodkinetik ermittelt um die individuelle effektive Halbwertszeit zu bestimmen. Für eine komplette Radioiodkinetik mit Bestimmung der empirischen Halbwertszeit sind Messungen jeweils nach 24 h, 72 h und 144 h erforderlich.

5. Bestimmung des Zielvolumens mittels Sonographie: Bestimmung des Gesamtvolumens oder des Volumen des heißen Knoten (Autonomie). Aus Sonographie, Szintigraphie und TcTU x 5 unter Suppression wird das maximale Volumen bestimmt und als Zielvolumen zur Dosisberechnung angewandt. Bei einem mediastinalen Strumaanteil kann eine Magnetresonanztomographie indiziert sein.
6. Berechnung des Radioioduptakes der Schilddrüse:

$$\text{Radioioduptake} = \frac{\text{Aktivität in der Schilddrüse}}{\text{applizierte Aktivität}} \times 100\%$$

Berechnung der zu applizierenden Aktivität nach der Marinelli-Formel:

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

mit M (Masse des Zielvolumens), D (Zielvolumendosis), RIU (t) Radioioduptake (in Prozent) als Funktion der Zeit.

Berechnung der zu applizierenden Aktivität nach der in der Klinik für Nuklearmedizin Marburg verwandten Formel:

$$A[\text{MBq}] = \frac{D[\text{Gy}] \cdot \text{Herdvolumen} V[\text{ml}]}{0,04 \cdot T(1/2\text{eff}) \cdot \text{RJuptake} 24\text{h}[\%]}$$

7. bei manifester Hyperthyreose:
Thyreostatische Therapie mit dem Ziel der peripheren Euthyreose bis zur Radioiodtherapie. Die Thiamazolmenge wird vor der Radioiodtherapie schrittweise auf die niedrigst mögliche Dosierung reduziert. Höhere Dosen als diese Minimaldosis führen zu einem beschleunigten intrathyroidalen Iodumsatz, was die Verweildauer des radioaktiven Iods in der Schilddrüse verringert (Schicha H. et al., 2002).
8. bei Autonomie:
Suppression des gesunden Schilddrüsengewebes bis $\text{TSH}_{\text{basal}} < 0,1 \text{ mU/l}$. Die endogene Suppression des gesunden Gewebes kann durch das autonome Gewebe spontan gegeben sein. Wenn die endogene Suppression nicht ausreicht, ist eine exogene Suppression des gesunden Gewebes indiziert. Die exogene Suppression

- erfolgt durch Gabe von 100 µg/d Levothyroxin jeweils 28 Tage vor dem Radioiodtest und der Radioiodtherapie sowie während der Therapie und 14 Tage danach.
9. bei immunogener Hyperthyreose (Basedow) ist keine Suppression erforderlich, es sollte aber eine peripher euthyreote Stoffwechsellage beim Patienten vorliegen.

Aufklärung vor Radioiodtherapie:

Die verschiedenen Therapieoptionen, Therapiekonzepte und Nebenwirkungen müssen vom behandelnden Arzt dem Patienten vorgestellt und erklärt werden. Der Patient sollte dann in der Lage sein zusammen mit dem Arzt eine Entscheidung über den gewünschten Therapieweg zu treffen.

1. Dem Patienten müssen die alternativen Therapieoptionen unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko vorgestellt werden (Operation vs. Radioiodtherapie, Radioiodtherapie: ablativ oder funktionsoptimiert). Bereits vor dem Radioiodtest ist ein entsprechendes Informationsblatt dem Patienten auszuhändigen und sein schriftliches Einverständnis zur Radioiodtherapie einzuholen. Ferner ist der Patient über die Nebenwirkungen und Risiken mündlich aufzuklären.
2. Nebenwirkungen:
 - Hypothyreose (beim ablativen Konzept ist dies Therapieziel) mit anschließender Substitution mit Schilddrüsenhormon
 - in 5 % Auftreten einer Strahlenthyreoiditis (Schicha et al 2002): Therapie mit Eiskrawatte, Antiphlogistika, Kortison
 - chronische Entzündungen der Speicheldrüsen (selten), Prophylaxe: ständiges Lutschen von sauren Drops und Bonbons sowie regelmäßiges spülen des Mundes mit Zitronensaft um den Speichelfluß zu stimulieren.
 - Immunthyreopathie nach funktioneller Autonomie (selten). Theorie zur Ätiologie: durch den Zellzerfall bei der Radioiodtherapie werden Schilddrüsenantigene freigesetzt auf die es zu einer Antikörperreaktion mit folgender Hyperthyreose kommt. Dieses Phänomen kann auch nach einer Operation auftreten (Boddenberg B, et al. 1993).
 - Erstmanifestation oder Verschlechterung der endokrinen Orbitopathie bei Morbus Basedow Patienten (bei bestehender Orbitopathie oder Gefahr des Beginns ist eine prophylaktische Cortisontherapie indiziert (Weigand A. et al. 1998)).
3. Die Radioiodtherapie ist unter gesetzlich vorgeschriebenen stationären Strahlenschutzbedingungen durchzuführen. Eine Entlassung von der Therapiestation ist erst bei einer Dosisleistung von < 3,5 µSv/h in 2 m bzw. 14 µSv/h in 1 m Abstand entsprechend 250 MBq ¹³¹I Restaktivität möglich. Eine frühzeitige Entlassung ist anzeige- oder genehmigungspflichtig und stellt eine Ausnahmeregelung dar.
4. Strahlenhygienische Maßnahmen nach der Entlassung: Der Patient sollte nach Entlassung weiterhin eine Woche lang engen Kontakt zu Familienangehörigen, Freunden und Kollegen am Arbeitsplatz meiden. Andere Personen im Umfeld des Patienten dürfen nicht über 1 mSv pro Kalenderjahr (in zwei Metern Abstand) exponiert werden (Bundesanzeiger 7.11.2002). Diese Vorgabe ist bei 250 MBq Entlassungsaktivität gegeben. Dem Patienten muss vor der Radioiodtherapie das Merkblatt über Verhalten nach der Behandlung mit Radioiod ausgehändigt werden. Es enthält Informationen zur weiteren strahlenhygienischen Maßnahmen, die der Patient nach Entlassung befolgen kann.
5. Eine Kontrazeption für Patientinnen und Patienten für 4 - 6 Monate nach der Radioiodtherapie ist notwendig um die Wahrscheinlichkeit der Vererbung stochastischer Erbgutschäden zu minimieren.

6. Engmaschige Kontrolle bis zum Wirkungseintritt der Radioiodtherapie, danach lebenslange Nachsorge: Kontrollen: vier Wochen nach Radioiodtherapie, nach drei Monaten bei AIT bzw. sechs Monate bei AFTN/AFTT, danach jährlich
7. Vor der Radioiodtherapie: schriftliche Dokumentation des Patienten über Aufklärung und Einverständnis zur Durchführung der Radioiodtherapie.

Dosiskonzept:

1. Autonomie: Hier ist das funktionsoptimierte Konzept (mit oder ohne Hyperthyreose) immer das Radioiodtherapiekonzept der Wahl. Funktionsoptimiert heißt, dass das gesunde Schilddrüsengewebe exogen und/oder endogen supprimiert und somit dort die Radioiodaufnahme minimiert wird. Das autonome Gewebe außerhalb des hormonellen Regelkreises ist nicht supprimiert und nimmt bevorzugt das ¹³¹I auf. Der heiße Knoten wird unter Schonung des gesunden Gewebes in funktionsloses Gewebe überführt. Nach der Aufhebung der Suppression ist das gesunde Gewebe in der Lage für eine euthyreote Stoffwechsellage zu sorgen.
 - Unifokale-/ multifokale Autonomie: Herddosis 400 Gy
 - Disseminierte Autonomie: Herddosis 150 Gy
2. Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow und Morbus Basedow: Hier ist das ablative Konzept obligat, es soll die Hyperthyreose komplett beseitigen. Dabei wird auch das meiste Schilddrüsengewebe zerstört und es wird eine lebenslange Substitution mit Levothyroxin nötig sein. Beim ablativen Konzept ist eine Dosis von 300 Gy in der Schilddrüse anzustreben.
3. Bei einer Verkleinerungstherapie einer Struma oder einer Rezidivstruma sollte eine Schilddrüsenherddosis von 120 - 150 Gy erreicht werden. Das Schilddrüsenvolumen kann um 40 - 60 % reduziert werden (Dietlein M. et al. 2006).
4. Abzulehnen sind:
 - die Anwendung von Standardaktivitäten.
 - Eine fraktionierte oder ambulante Therapie ist aus Gründen des Strahlenschutzes, der Qualitätssicherung und des strahlenbiologischen bzw. klinischen Verständnisses abzulehnen (Strahlenschutzkommission, Bundesanzeiger Nr.132).

Bei der fraktionierten Radioiodtherapie kann der Strahlenschutz für die Bevölkerung nicht gewährleistet werden, bzw. die Strahlenexposition kann dann den Grenzwert von 1mSv pro Kalenderjahr für Kontaktpersonen des Patienten überschreiten. Eine fraktionierte Radioiodtherapie ist nicht so wirksam wie eine Einzeittherapie, da mit jeder weiteren Iodzufuhr, der Uptake der Schilddrüse sinkt. Dadurch muss auch der Patient einer höheren Strahlendosis ausgesetzt werden um einen Therapieerfolg zu erzielen.

Durchführung:

1. Die Radioiodtherapie ist in Deutschland immer als Einzeittherapie stationär in einer nuklearmedizinischen Bettenstation mit Abwasserabklinganlage durchzuführen.
2. Vor der Applikation der Radioiodkapsel muss immer deren Aktivität im Aktivimeter gemessen werden und die Herstellerangaben sind mit der angeforderten Aktivität zu vergleichen. Das Messergebnis ist mit der Unterschrift der messenden Person zu dokumentieren.
3. Der Patient darf mindestens 4 Stunden vor und eine Stunde nach Applikation nicht essen und trinken, damit eine möglichst große Menge des Radioiods vom Körper resorbiert wird. Während der Dauer der Therapie ist der Patient aufgefordert in regelmäßigen Abständen mehrmals täglich mit Zitronensaft den Mund zu spülen um die Speichelproduktion anzuregen. Damit wird die Strahlenexposition für die

- Speicheldrüsen gering gehalten. Zusätzlich sollten ständig saure Drops oder Bonbons gelutscht werden um die Speicheldrüsenaktivität zu steigern. Alternativ kann mehrmals am Tag mit bereitstehendem Zitronensaft der Mund gespült werden.
4. Während der Therapie wird täglich die vom Patienten und der Schilddrüse ausgehende Dosisleistung gemessen und in der Kurve dokumentiert.
 5. Mit den gewonnenen Daten (Uptake, effektive Halbwertszeit und Dosisleistung der Schilddrüse) kann die Herddosis im Zielvolumen sowie die Restkörperdosis berechnet werden.
 6. Falls bei diesen Berechnungen die Zielvolumendosis die gewünschte Herddosis unterschreitet, kann eine Nachtherapie erforderlich sein. Dann muss 2 - 4 Tage nach der ersten Kapsel eine zweite Kapsel mit Aktivität appliziert werden.
Wenn nach der Radioiodtherapie einer Autonomie noch autonomes Gewebe nachgewiesen werden kann, wird 3 Monate später erneut mit Radioiod therapiert. Eine Nachtherapie bei Morbus Basedow ist nur beim auftreten eines Rezidiv mit Hyperthyreose indiziert.
 7. Bei latenter oder manifester Hyperthyreose wird vor dem Radioiodtest und der Radioiodtherapie thyreostatisch mit Thiamazol therapiert. Wenn es klinisch möglich ist, kann für den Radioiodtest bzw. die Radioiodtherapie das Thiamazol abgesetzt werden. Wenn nicht, wird das Thiamazol auf die Minimaldosis bis zum Erreichen der Euthyreose reduziert (s. Vorbereitung zur Radioiodtherapie Punkt 6.).
 8. Beim Morbus Basedow mit oder ohne endokrine Orbitopathie wird während der Radioiodtherapie mit Glukokortikoiden therapiert. (Anhang 1 - 4)
 9. Vor der Anwendung von Glukokortikoiden müssen alle in Anhang 1 beschriebenen Kontraindikationen abgeklärt werden.
 10. Bei AIT ohne vorbestehende Orbitopathie wird prophylaktisch mit Beginn der Radioiodtherapie Prednisolon (Decortin-H) gegeben um die Entstehung einer endokrinen Orbitopathie unter der Therapie zu vermeiden. Dosierung: 0,2 - 0,25 mg Decortin-H/kg Körpergewicht; Dosierungsschema s. Anhang 2
 11. Bei einem Morbus Basedow (mit Orbitopathie) wird mit Gabe des Radioiods mit der Glukokortikoidtherapie begonnen um eine Verschlechterung der Orbitopathie zu vermeiden. Dosierung: für 6 Wochen 0,4 - 0,5 mg/Tag/kg Körpergewicht.
Dosierungsschema s. Anhang 3
 12. Bei einer floriden endokrinen Orbitopathie (EO) wird eine Stoßtherapie mit Cortison durchgeführt. Das Cortison führt zur Besserung der EO-Symptomatik.
Dosierungsschema s. Anhang 4
 13. Bei Patienten mit einer Autonomie und TRAK-Titern im Referenzbereich (Risikopatienten) muss mit dem Patienten eine Kortisonprophylaxe zur Vermeidung einer Autoimmunthyreopathie nach der Radioiodtherapie diskutiert werden.
 14. Zur Therapie mit Prednisolon erhält der Patient ein Merkblatt mit dem Einnahmeschema. Das Cortison sollte wegen der zirkadianen Rhythmik immer morgens eingenommen werden.
 15. Eine in 5 % der Radioiodtherapien auftretende Strahlenthyreoiditis wird mit einer Eiskrawatte, Antiphlogistika oder in schlimmen Fällen mit Glukokortikoiden behandelt.

Erfolgsquote:

1. 2-3 Monaten nach Radioiodtherapie ist mit deren Wirkungseintritt zu rechnen. Solange braucht die Strahlung um die DNA der Thyreozyten so zu schädigen, dass keine weitere Zellvermehrung und -regeneration stattfindet. Das autonome Volumen oder die ganze Schilddrüse, je nach Krankheitsbild, verkümmert dann.

2. Die Beseitigung einer Autonomie gelingt mit dem ablativen Konzept zu über 90 %. Die latente bzw. manifeste Hypothyreose liegt zwischen 10 – 20 %, kann aber mit Hormonsubstitution sehr gut behandelt werden.
3. Bei der Anwendung des ablativen Konzepts bei Morbus Basedow gelingt die Beseitigung der Hyperthyreose in über 90 %. Da aber hier die Radioiodtherapie nicht wie bei der Autonomie unter Suppressionsbedingungen stattfindet, entsteht in über 90 % (nämlich bei Behandlungserfolg) eine Hypothyreose.
4. Bei einer Verkleinerungstherapie einer euthyreoten oder autonomen Struma gelingt eine Volumenreduktion bis auf ca. 50 %. Bei Morbus Basedow kann das Volumen um 10 – 20 % und bei einer fokalen Autonomie um 20 % reduziert werden. Der Erfolg der Volumenreduktion ist vom Ausgangsvolumen der Schilddrüse bzw. des autonomen Gewebes abhängig.

Nachsorge:

1. Da die Radioiodtherapie keinen sofortigen Wirkungseintritt zeigt, muss die medikamentöse Therapie in Form einer thyreostatischen Therapie oder die Suppression mit Levothyroxin auch nach Radioiodtherapie weitergeführt werden. Die Stoffwechsellage (TSH_{basal}, T₃, T₄) und die Antikörpertiter (Tg-AK, TPO-AK, TRAK) des Patienten müssen nach vier Wochen mit einer Blutentnahme kontrolliert werden. Eine weitere Kontrolle nach drei Monaten ist bei AIT indiziert und bei AFTT/AFTN nach 6 Monaten (TSH_{basal}, T₃, T₄, Tg-AK, TPO-AK, TRAK). Nur eine thyreostatische Therapie mit ≥ 10 mg Thiamazol sollte nach der Radioiodtherapie fortgeführt werden, um eine Hyperthyreoserezidiv beim Patienten zu vermeiden. Nach 14 Tagen sollte eine Kontrolluntersuchung stattfinden, ob ein Auslassversuch unternommen werden kann. Die Suppressionstherapie mit Levothyroxin kann nach 14 Tagen abgesetzt werden, da bereits bei Entlassung des Patienten kaum noch radioaktives Iod im Körper vorhanden ist, was vom supprimiert gewesenen Gewebe aufgenommen werden könnte.
2. Nach 3 bzw. 6 Monaten ist der verantwortliche fachkundige Arzt verpflichtet die Wirkung der Radiojodtherapie zu kontrollieren und zu dokumentieren (Strahlenschutzkommission, Bundesanzeiger Nr. 144).

Die Nachsorgeuntersuchung beinhaltet:

- Beurteilung des klinischen Bildes des Patienten
- Bestimmung der Laborparameter: TSH_{basal}, fT₃, fT₄
- Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper: TRAK, TPO-AK, Tg-AK
- Sonographie der Schilddrüse
- Szintigraphie der Schilddrüse
- Beurteilung des Behandlungserfolges durch die Radioiodtherapie anhand der Klinik des Patienten und der o. g. Untersuchungen

Es folgen weitere Kontrollen erst halbjährlich, dann nur noch jährlich. Die jährlichen Kontrollen müssen lebenslang weitergeführt werden.

3. Diese engmaschige Nachsorge nach Radioiodtherapie ist notwendig, um die Entstehung einer hypothyreoten oder hyperthyreoten Stoffwechsellage zu erkennen. Damit ist dann der behandelnde Arzt in der Lage rechtzeitig eine Substitutionstherapie mit Levothyroxin ggf. in Kombination mit Iodid oder eine thyreostatische Therapie zu beginnen. Bei Auftreten von neuen Antikörpertitern oder im Falle, dass dieser über die Referenzgrenze steigt, ist auf die Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie nach der Radioiodtherapie zu achten.
4. Dem behandelnden fachkundigen Arzt ist es möglich, Teile der Nachsorge an einen fachlich geeigneten Arzt zu übergeben. Der Nuklearmediziner ist trotzdem verpflichtet, den weiteren Therapieverlauf des Patienten zu verfolgen. Der

Nuklearmediziner ist für das Erlangen dieser Informationen selbst verantwortlich und auf Mitteilungen/Arztbrief des weiterbehandelnden Arztes angewiesen.

5. Um der Nachsorgeverpflichtung nachgehen zu können, sollte jeder mit Radioiod therapierte Patient in ein EDV-Nachsorgeregister eingetragen werden. Der Patient kann dann so in den vorbestimmten Zeitabständen regelmäßig zu den Kontrolluntersuchungen einbestellt werden.

Für Literaturangaben existiert ein zentrales Literaturverzeichnis für alle bestehenden Arbeitsanweisungen für die Klinik für Nuklearmedizin Marburg.

Für die Anhangsverweise existiert ein zentrales Anhangsverzeichnis für die Arbeitsanweisungen für die Klinik für Nuklearmedizin Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Behr, Bonzel (Fulda), Czubayko, Daut, Dettmeyer, Feuser, Gerdes, Grzeschik, Grundmann, Gudermann, Herrmann-Lingen, Hertl, Hilt, Jungclas, Klose, Koert, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Lohoff, Maier, Mandrek, Martin, Moll, Mueller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Oertel, Plant, Renz, Richter, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schrader, Sekundo, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Werner, Werner, Westermann, Wulf,

Danksagung

Mein herzlichster Dank geht an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. Helmut Höffken.

Ich danke ihm für die Bereitstellung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit.

Für seine dabei investierte Zeit und seine endlose Geduld bin ich unendlich dankbar.

Dank geht auch an die Mitarbeitern der Nuklearmedizin, vor allem an Frau Pekrul und Frau Wirth für das Bestellen der Aktenberge, an Frau Pollum für die Einweisung in Arbeitsabläufe zur Erstellung der Arbeitsanweisungen sowie an Dr. Pfestroff und Herrn Heinis für Hilfe bei nuklearmedizinischen Fachfragen.

Ich bedanke mich bei meinen Freunden und Kommilitonen, die sich mein ewiges Gejammer zum Thema Doktorarbeit anhören mussten, mich aber stets motivierten nicht aufzugeben und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

Verena, Friederike und Christoph danke ich für das Korrektur lesen und die konstruktive Kritik.

Christoph war zu jeder Zeit für mich da und hat mich, sei es im Rahmen meiner Dissertation oder bei stressigen Klausurvorbereitungen während des Studiums, begleitet und mich immer mit voller Kraft unterstützt.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne die mein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich gewesen wären. Sie haben mich während des ganzen Studiums und der Erstellung der Dissertation bei allen auftauchenden Rückschlägen und Frustrationen darin bestärkt weiterzumachen. Sie haben immer an mich geglaubt und auch die Freude über erzielte Erfolge mit mir geteilt. Für diese Unterstützung möchte ich mich bedanken und widme ihnen meine Doktorarbeit.

