

Aus dem Helios Klinikum Berlin Buch

Direktor: Prof. Dr. med. Henning T. Baberg

***Vergleich der geplanten Schilddrüsenherddosis im Rahmen des Radioiodtests zu der erzielten Schilddrüsenherddosis im Rahmen der Radioiodtherapie***

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Zakariya Ali

aus

Aachen

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Dresel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Andrei Todica  
Prof. Dr. Gabriele Pöpperl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2023

# Inhalt

<b>Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>- 5 -</b>
1.1 Entwicklung der Radioiodtherapie.....	- 6 -
1.2 Funktionsweise der Radioiodtherapie .....	- 7 -
1.2.1 Geplante Schilddrüsenherddosis.....	- 8 -
1.2.2 Dosiskonzepte und Dosimetrie.....	- 9 -
1.2.3 Indikation bei benignen Erkrankungen .....	- 10 -
1.2.4 Kontraindikationen.....	- 11 -
1.2.5 Nebenwirkungen.....	- 11 -
1.3 Entität des Krankheitsbildes – Pathophysiologie.....	- 12 -
1.4 Anatomie und Histologie.....	- 16 -
1.5 Physiologische Grundlagen.....	- 18 -
1.6 Physikalische Grundlagen .....	- 21 -
1.7 Aktuelle Studienlage .....	- 25 -
1.8 Ziel der Arbeit.....	- 27 -
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>- 29 -</b>
2.1 Der Radioiodtest.....	- 29 -
2.1.1 Therapieaktivität.....	- 30 -
2.1.2 Volumenbestimmung .....	- 32 -
2.2 Patienten.....	- 33 -
2.3 Aufklärung.....	- 38 -
2.4 Vorbereitung.....	- 39 -
2.5 Stationärer Aufenthalt .....	- 41 -
2.5.1 Strahlenschutz.....	- 41 -
2.6 Nachsorge.....	- 43 -
2.7 Statistische Auswertung.....	- 45 -
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>- 46 -</b>
3.1 Schilddrüsenherddosis .....	- 47 -
3.2 TSH.....	- 49 -
3.3 Szintigraphiefläche.....	- 51 -
3.4 Radioioduptake.....	- 55 -
3.5 Volumina.....	- 59 -
3.6 Follow Up.....	- 60 -
3.7 Korrelationen.....	- 66 -
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>- 72 -</b>
4.1 Schwächen der Dosimetrie .....	- 73 -
4.2 Erfolg der Radioiodtherapie .....	- 75 -
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>- 76 -</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>- 77 -</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>- 80 -</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>- 81 -</b>
<b>Affidavit .....</b>	<b>- 82 -</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl Therapien 2005 - 2016.....	- 26 -
Abbildung 2: Anzahl Therapien nach geplanter Schilddrüsenherddosis .....	- 34 -
Abbildung 3: Altersverteilung nach geplanter Schilddrüsenherddosis .....	- 35 -
Abbildung 4: Altersverteilung nach Schilddrüsenherddosis und Geschlecht .....	- 36 -
Abbildung 5: Anzahl Therapien nach Schilddrüsenherddosis und Geschlecht .....	- 37 -
Abbildung 6: Erreichte Schilddrüsenherddosis .....	- 47 -
Abbildung 7: TSH-Werte zum Zeitpunkt des Radioiodtests .....	- 49 -
Abbildung 8: TSH-Werte zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie .....	- 50 -
Abbildung 9: Szintigraphiefläche des Radioiodtests .....	- 51 -
Abbildung 10: Szintigraphiefläche Radioiodtherapie .....	- 52 -
Abbildung 11: Szintigraphiefläche des Radioiodtests und der Radioiodtherapie .....	- 53 -
Abbildung 12: Uptake der Testaktivität .....	- 55 -
Abbildung 13: Uptake der Therapieaktivität .....	- 56 -
Abbildung 14: Uptake während des Radioiodtests und der Radioiodtherapie .....	- 57 -
Abbildung 15: Adenomvolumen bei Therapie und nach 6 Monaten .....	- 60 -
Abbildung 16: TSH bei Therapie und nach 6 Monaten .....	- 62 -
Abbildung 17: Tc-Uptake vor Therapie und nach 6 Monaten .....	- 64 -
Abbildung 18: Korrelation Schilddrüsenherddosis zu Szintigraphiefläche gesamt....	- 66 -
Abbildung 19: Korrelation Schilddrüsenherddosis zu Szintigraphiefläche 150 Gy ....	- 67 -
Abbildung 20: Korrelation Schilddrüsenherddosis zu Szintigraphiefläche 250 Gy ....	- 67 -
Abbildung 21: Korrelation Schilddrüsenherddosis zu Szintigraphiefläche 350 Gy ....	- 68 -
Abbildung 22: Radioioduptake zu Schilddrüsenherddosis gesamt .....	- 69 -
Abbildung 23: Radioioduptake zu Schilddrüsenherddosis 150 Gy .....	- 70 -
Abbildung 24: Radioioduptake zu Schilddrüsenherddosis 250 Gy .....	- 70 -
Abbildung 25: Radioioduptake zu Schilddrüsenherddosis 350 Gy .....	- 71 -
Tabelle 1: Radioiodtherapien in Deutschland (2005 – 2016).....	- 25 -
Tabelle 2: Alter zum Zeitpunkt der Therapie (in Jahren).....	- 36 -
Tabelle 3: Verteilung der Therapien nach Geschlecht.....	- 37 -
Tabelle 4: Erreichte Schilddrüsenherddosis .....	- 48 -
Tabelle 5: TSH-Werte zum Testzeitpunkt und zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie	- 49 -
Tabelle 6: Szintigraphiefläche Radioiodtest.....	- 52 -
Tabelle 7: Szintigraphiefläche Radioiodtherapie.....	- 53 -
Tabelle 8: Vergleich der Szintigraphiefläche - Radioiodtest und Radioiodtherapie...	- 54 -
Tabelle 9: Uptake der Testaktivität .....	- 56 -
Tabelle 10: Uptake der Therapieaktivität .....	- 57 -
Tabelle 11: Vergleich Radioioduptake Test und Therapie .....	- 58 -
Tabelle 12: Durchschnittliche Volumina des zu therapierenden Gewebes .....	- 59 -
Tabelle 13: Adenomvolumen vor der Therapie und nach 6 Monaten .....	- 61 -
Tabelle 14: TSH bei Therapie und nach 6 Monaten .....	- 63 -
Tabelle 15: Tc-Uptake vor Therapie und nach 6 Monaten.....	- 64 -
Tabelle 16: Radioioduptake Test und Therapie endogen/ exogen .....	- 65 -

## 1 Einleitung

Die Radioiodtherapie ist eine seit Jahrzehnten etablierte Behandlungsform von gutartigen und bösartigen Schilddrüsenerkrankungen. Sie ist definiert als „[s]ystemische Applikation des  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlers Iod-131 als Natriumiodid, um hohe [therapeutisch wirksame] intrathyreoidale Strahlendosen zu erreichen.“ [1]

Die bisherigen Dosiskonzepte sind in verschiedenen Studien empirisch ermittelt und in einer S1-Leitlinie „Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5)“ von 10/2015 durch die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie gemeinsam abgestimmten Handlungsempfehlungen zusammengefasst und mit der European Association of Nuclear Medicine harmonisiert worden. In der Leitlinie werden u. a. die verschiedenen Therapieoptionen, Indikationen, Dosiskonzepte, sowie die Ergebnisse der Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen erörtert.[1]

Jährlich werden in Deutschland knapp 30.000 Patienten erfolgreich behandelt. Die Therapie erfolgt stationär und unterliegt strengen Auflagen des Strahlenschutzes. Beim Einsatz von Radiopharmaka ist ein sorgsamer Umgang angezeigt. Im Sinne des Strahlenschutzes sollte daher jede vermeidbare Strahlung auch vermieden werden. Es gilt das „ALARA-Prinzip: as low as reasonably achievable“ [2], d. h. so viel Strahlung wie für die Therapie notwendig, so wenig Strahlenbelastung wie vernünftigerweise möglich. Hierfür ist eine zuverlässige Dosimetrie unabdingbar.

Die zentrale Frage dieser Arbeit beschäftigt sich daher mit der Evaluierung der aktuellen Dosimetriekonzepte anhand der unter Therapie erhobenen Daten bei fast 2800 Patienten in Berlin Buch im Zeitraum von 2011 bis 2016.

## 1.1 Entwicklung der Radioiodtherapie

Die erste Radioiodtherapie weltweit wurde durch Saul Hertz und Arthur Roberts am 31.03.1941 am Massachusetts General Hospital in Boston (USA) durchgeführt. Hierbei verwendeten sie Iod-130. Sie behandelten damals erfolgreich Patienten, die an einer Hyperthyreose erkrankt waren. [3, 4]

7 Jahre später, also 1948, führte Prof. Dr. Cuno Winkler in Aachen die erste Radioiodtherapie in Europa an einem Patienten mit metastasierten Schilddrüsenkarzinom durch. [5]

Aufgrund der gezielten Wirkungsweise und vergleichsweise geringen Nebenwirkungen hat sich die Radioiodtherapie als wichtige Säule in der Nuklearmedizin bei der Behandlung von benignen wie malignen Schilddrüsenerkrankungen etabliert und bis heute bewährt. Es soll hierbei ein Nuklid verwendet werden, das ausreichend stabil ist, um einen hohen Uptake zu gewährleisten. Gleichzeitig sollte aus Strahlenschutzgründen dessen Halbwertszeit die mittlere Verweildauer in der Schilddrüse nicht überschreiten. Die Verwendung von Iod-131 hat sich dabei aufgrund der längeren Halbwertszeit von 8 Tagen und somit besseren Praktikabilität gegenüber Iod-130, das nur eine Halbwertszeit von 12,4 Stunden aufweist, durchgesetzt. Gleiches gilt für Iod-125, das sich aufgrund einer sehr hohen Halbwertszeit von 60 Tagen ebenfalls als Nuklid zur Radioiodtherapie nicht bewähren konnte. [6]

## 1.2 Funktionsweise der Radioiodtherapie

Die Radioiodtherapie ist also eine „[s]ystemische Applikation [von] Natriumiodid, um [therapeutisch wirksame] intrathyreoidale Strahlendosen zu erreichen.“ [1] Hierbei macht man sich den Umstand zunutze, dass ausschließlich Thyreozyten Iodid aufnehmen (s. Kapitel 1.5). Dadurch kann mit radioaktivem Iod gezielt Schilddrüsengewebe bei günstigem Nebenwirkungsprofil therapiert werden, ohne Schäden an anderen Organen zu verursachen. Sie eignet sich daher bei benignen Schilddrüsenerkrankungen als nebenwirkungsarme Therapiealternative zur Operation, sowie bei malignen Schilddrüsenerkrankungen zur Therapie von Schilddrüsenrestgewebe nach Thyreoidektomie.

Je höher die Aktivität autonomer Thyreozyten ist, umso mehr Iod wird in diesen Zellen eingelagert. Gesunde Thyreozyten weisen im Vergleich zu autonomen Thyreozyten eine geringere Aktivität auf und speichern daher auch im Vergleich weniger Iod. Dies führt zu einer inhomogenen Verteilung innerhalb der Schilddrüse und dadurch zu einer stärkeren Bestrahlung autonomer Thyreozyten und zu einer Schonung der gesunden Zellen.

Das in der Radioiodtherapie verwendete Iod ist Iod-131, ein Beta-Minus- und Gamma-Strahler und zerfällt zu Xenon-131. Hierbei wird ein beta-Teilchen mit einer Energie von 606 keV und einer mittleren Reichweite im Gewebe von ca. 0,5 mm freigesetzt.[6]

Durch den Zerfall des Iods werden die Schilddrüsenzellen dann durch die Betateilchen bestrahlt. Durch die Zerstörung der Zell-DNA wird die Apoptose der Zellen eingeleitet.

Die Radioiodtherapie kommt sowohl bei benignen als auch bei malignen Schilddrüsenerkrankungen als Therapieoption infrage. Je nach Therapie kommen unterschiedlich hohe Dosen und Aktivitäten zum Einsatz. Bei benignen Erkrankungen sind einige Hundert Megabecquerel (MBq) Aktivität Radioiod in der Regel bereits

therapeutisch wirksam. Die Ablation von Schilddrüsenzellen bei malignen Schilddrüsenerkrankungen hingegen erfordert eine deutlich höhere Therapieaktivität von mehreren Gigabecquerel (GBq) Radioiod.

### 1.2.1 Geplante Schilddrüsenherddosis

Die geplante Schilddrüsenherddosis wird im Rahmen der Voruntersuchungen und des Radioiodtests für jeden Patienten individuell festgelegt. Je nach Erkrankung sind verschiedene Dosiskonzepte mit einer jeweils unterschiedlichen Schilddrüsenherddosis erforderlich. Die Schilddrüsenherddosis wird in Gray (Gy) angegeben. Berücksichtigt wird hierbei lediglich die Beta-minus-Strahlung. Der therapeutische Effekt der Gamma-Strahlung auf die Funktionsfähigkeit des Schilddrüsengewebes ist minimal und wird daher bei der Dosisbestimmung nicht mit eingerechnet. [6]

Die Radioiodtherapie hat eine große therapeutische Breite Dennoch ist die richtige Höhe der geplanten Schilddrüsenherddosis entscheidend. Zum einen sollte die Zahl der Patienten, die aufgrund einer zu niedrigen Schilddrüsenherddosis ein Rezidiv entwickeln, möglichst niedrig gehalten werden. Zum anderen sollte die Zahl derer, die aufgrund einer zu hohen Schilddrüsenherddosis posttherapeutisch eine Hypothyreose entwickeln, ebenfalls minimal sein. Zugleich muss eine unnötige Strahlenbelastung vermieden werden. Hier gilt aus strahlenschutztechnischer Sicht das „ALARA-Prinzip, as low as reasonably achievable“ [2]; also die Strahlenbelastung so niedrig zu halten wie vernünftigerweise möglich. [6]



Für die drei großen Gruppen bzw. vier Krankheitsbilder der benignen Erkrankungen haben sich bei der Planung Herddosen in Höhe von 150 Gy, 250 Gy und 350 Gy über Jahrzehnte bewährt und sind in zahlreichen Studien bestätigt worden. [7]

### 1.2.2 Dosiskonzepte und Dosimetrie

Die Radioiodtherapie erfordert durch vorherige Diagnostik und Dosimetrie die notwendige Therapieaktivität individuell zu ermitteln: „Die Strahlenschutzverordnung schreibt in Deutschland eine individuelle Festlegung der Therapieaktivität vor. Die Durchführung einer prätherapeutischen Dosimetrie ist damit nicht zwingend vorgeschrieben, aber als Regelfall gemeint. Ferner ist es Vorschrift, die tatsächlich erzielte Therapedosis zu bestimmen.“ [6]

Dadurch vermeidet man eine zu hohe Strahlenbelastung und erreicht trotzdem die geplanten Therapieergebnisse. Zum Zeitpunkt der Patiententherapie waren nach Leitlinie folgende Dosiskonzepte bei der Radioiodtherapie von benignen Schilddrüsenerkrankungen gängig:

- **150 Gy** zur Volumenreduktion bei Struma und Rezidivstruma, sowie zur Ablation manifester oder latenter Hyperthyreosen bei multifokaler bzw. disseminierter Autonomie
- **250 Gy** für die Ablation manifester oder latenter Hyperthyreosen beim Morbus Basedow
- **350 Gy** für die Ablation manifester oder latenter Hyperthyreosen bei fokaler Autonomie

### 1.2.3 Indikation bei benignen Erkrankungen

Bei folgenden benignen Schilddrüsenerkrankungen ist eine Radioiodtherapie indiziert:

- „Manifeste oder latente Hyperthyreosen bei fokaler Autonomie
- Manifeste oder latente Hyperthyreosen bei multifokaler bzw. disseminierter Autonomie
- Manifeste oder latente Hyperthyreosen bei Morbus Basedow
- Volumenreduktion bei Struma und Rezidivstruma.“ [1]

Die Radioiodtherapie sollte immer gegenüber Alternativtherapien abgewogen werden, wie z.B. einer operativen oder medikamentösen Behandlung. Hierbei sind insbesondere strahlenhygienische Aspekte zu beachten, die z.B. bei älteren, pflegebedürftigen Menschen vermehrt hinzukommen. Hier sollte die potenzielle Strahlenbelastung der Pflegenden mit betrachtet und diese ggf. über entsprechende Schutzmaßnahmen in der häuslichen Umgebung aufgeklärt werden.

#### 1.2.4 Kontraindikationen

In einigen Fällen ist eine Radioiodtherapie kontraindiziert, und zwar bei „Schwangerschaft, Stillzeit, Kinderwunsch innerhalb des nächsten halben Jahres, [sowie einer unzureichenden] thyreostatische[n] Vorbehandlung.“ [8]

Eine Schwangerschaft sollte erst vier bis sechs Monate nach der Radioiodtherapie geplant werden, bei Männern gilt ebenfalls eine Karenzzeit von sechs Monaten. Die Stillzeit sollte vier bis sechs Wochen vor der Therapie beendet sein, um eine erhöhte Strahlenexposition der Mammae zu vermeiden. [1]

#### 1.2.5 Nebenwirkungen

Während der Therapie sind Schwellungen und Schmerzen im Bereich des Halses, sowie Mundtrockenheit und leichte Übelkeit möglich. Im Laufe des Aufenthaltes kann es auch zu stärkeren Nebenwirkungen kommen, wie z.B. eine vorübergehend progrediente Hyperthyreosesymptomatik: Darunter fallen unter anderem eine erhöhte Herzfrequenz, Nervosität, Zittern und Schlaflosigkeit. Dies wird insbesondere durch die Freisetzung von Schilddrüsenhormonen aus den durch die Therapie zerstörten Schilddrüsenzellen verursacht. Eher selten treten allergische Reaktionen auf. [1, 9]

Nach der Therapie kann es zu einer Hypothyreose kommen, die eine lebenslange Therapie mit Levothyroxin erfordern kann. In sehr seltenen Fällen kann eine Strahlenthyreoiditis oder eine chronische Entzündung der Speicheldrüsen auftreten. Bei der Therapie des Morbus Basedow kann sich in seltenen Fällen eine vorbestehende endokrine Orbitopathie verschlimmern oder auch erstmalig auftreten. [1]

## 1.3 Entität des Krankheitsbildes – Pathophysiologie

### Hyperthyreose

„Die manifeste Hyperthyreose ist definiert als Erhöhung des Werts von freiem Triiodthyronin (fT3) und / oder freiem Thyroxin (fT4) über den oberen Normbereich bei supprimiertem basalen Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH).“ [10] Hiervon unterscheidet man die latente Hyperthyreose, bei der das TSH supprimiert, die freien Schilddrüsenhormone allerdings noch normwertig sind.

### Ursachen

Deutschland gilt mit anderen Ländern in Mitteleuropa als Iodmangelgebiet. Die tägliche optimale Iodaufnahme müsste zwischen 100 und 200 µg Iod pro Tag. In Deutschland liegt sie durchschnittlich derzeit bei ca. 117 µg Iod pro Tag, also im optimalen Bereich. Dennoch haben knapp 36 % der Deutschen einen milden Iodmangel, und ca. 21 % einen moderaten bis schweren Mangel. [11] Man spricht von einem endemischen Iodmangel. Die Ursache hierfür liegt historisch betrachtet in der Eiszeit, als Gletscherbewegungen zu einer Auswaschung (sog. Auslaugung) des Bodens in Mitteleuropa geführt haben. [12] Durch den Iodmangel kommt es zu einer Stimulation des Hypophysenvorderlappens und zu einer chronisch erhöhten TSH Freisetzung. Dadurch werden Wachstumshormone freigesetzt, die zu Umbauprozessen in der Schilddrüse und somit zu einem erheblichen Schilddrüsenwachstum führen. Durch Zellteilungen können aber auch autonome Zellen entstehen, die sich dem oben beschriebenen Regulationsmechanismus entziehen und dauerhaft Schilddrüsenhormone freisetzen. [13] „Ursächlich für die Schilddrüsenautonomie ist eine konstitutive Aktivierung des cAMP-Signaltransduktionswegs, die in den überwiegenden Fällen [...] durch eine Mutation im TSH-Rezeptor-Gen verursacht wird. [...] Durch die Aktivierung des cAMP-

Signaltransduktionswegs wird sowohl die Schilddrüsenhormonsynthese als auch das Wachstum der Thyreozyten stimuliert. Die genetischen Veränderungen lassen sich bei der unifokalen ebenso wie bei der multifokalen SD-Autonomie nachweisen. [...] Die mutationsbedingte konstitutive Aktivierung der cAMP-Kaskade bei der SD-Autonomie verursacht die Hyperthyreose und erklärt, warum bei der SD-Autonomie, im Gegensatz zur Immunhyperthyreose, immer eine ablativ Therapie indiziert ist.“ [14]

### **Klinisches Erscheinungsbild der Hyperthyreose**

Im Rahmen einer Hyperthyreose können unterschiedliche klinische Symptome auftreten: Häufig treten Herzrhythmusstörungen, „typischerweise [...] die Sinustachykardie“ [8], ein „Anstieg des systolischen Blutdrucks bei eher niedrigem diastolischem Wert.“ [8], sowie Palpitationen. [8] Des Weiteren treten Symptome wie „Unruhe, Reizbarkeit, Rastlosigkeit, [...] Schlaflosigkeit [und] Tremor“ [8] auf. Auch Haarausfall, Zyklusstörungen bei Frauen, sowie Impotenz bei Männern sind mögliche Symptome einer Hyperthyreose. [8]

Unterschieden werden folgende Formen der Autonomie:

#### **Fokale Autonomie**

Bei einer fokalen Autonomie zeigt sich im Szintigramm eine erhöhte Aktivität, meistens mit einer Suppression des übrigen Gewebes. Die szintigraphische Diagnose lässt sich in der Regel mit einem sonographischen Befund korrelieren. In der Regel ist das TSH erniedrigt bis supprimiert, sowie LT3 und LT4 normal bis erhöht.

Szintigraphisch stellt sich eine bzw. stellen sich mehrere isolierte Anreicherungen isoliert dar und heben sich vom übrigen Schilddrüsenngewebe ab. In der Regel projiziert sich die

szintigraphische Anreicherung sonographisch auf einen oder multiple Schilddrüsenknoten. [6]

### **Multifokale Autonomie**

Bei der multifokalen Autonomie erkennt man in der Szintigraphie eine Mischung aus mehreren isolierten Anreicherungen, die sich in der Regel sonographisch auf multiple Schilddrüsenknoten projizieren, sowie einer erhöhten Anreicherung außerhalb dieser Knoten. Zur Volumenberechnung des Zielvolumens wird in der Regel die gesamte Schilddrüse vermessen. Bei geringer Ausprägung der extranodalen Anreicherung wird das zu therapierende Volumen etwas kleiner angenommen und in Richtung einer fokalen Autonomie angepasst. [6]

### **Struma**

Die Struma fällt in der Sonographie durch eine deutlich vergrößerte Schilddrüse auf, meist mit multiplen Knoten einhergehend.

### **Disseminierte Autonomie**

Die disseminierte Autonomie zeichnet sich szintigraphisch durch eine inhomogene globale Mehranreicherung, ohne dass sich klar umschriebene Anreicherungen abzeichnen. Hier wählt man das Gesamtvolumen der Schilddrüse als Zielvolumen. [6]

### **Morbus Basedow**

Klinisch präsentiert sich der Morbus Basedow, ähnlich wie bei anderen Hyperthyreoseformen, mit einer manifesten Hyperthyreose. Spezifisch für den Morbus Basedow ist allerdings das plötzliche Einsetzen der Symptome. Beweisend ist schließlich

das Vorhandensein von TSH-Rezeptor-Antikörpern. TPO-Antikörper sind in über 60 % der Fälle ebenfalls erhöht. [8] In der Sonographie zeigt sich typischerweise eine „diffus verminderte Echogenität und deutliche Hypervaskularisation“ [8], sowie ein erhöhter Uptake in der Szintigraphie. Häufig findet sich sonographisch auch ein zusätzlicher Schilddrüsenlappen (Lobus pyramidalis). Mit dem Morbus Basedow vergesellschaftet ist auch die endokrine Orbitopathie, deren Leitsymptom der Exophthalmus ist. [6, 8]

## 1.4 Anatomie und Histologie

### Embryologie

Die Schilddrüsenentwicklung findet ihren Ursprung im Entoderm des Mundbogens, wo das zukünftige Schilddrüsengewebe zunächst als Teil des Ductus thyreoglossus mit dem Mundboden verbunden ist. Anschließend stülpt sich das Gewebe nach unten (Sulcus terminalis) und senkt sich nach kaudoventral ab (Descensus). Hierbei trennt es sich vom Mundboden und es entsteht das Foramen caecum am Zungengrund. Als Relikt des Ductus verbleibt gelegentlich der Lobus pyramidalis (vermehrt bei Morbus Basedow). Beim unvollständigem Descensus kann auch weiteres ektopes Schilddrüsengewebe, z.B. unterhalb des Mundbodens, vorzufinden sein. Aus dem kaudalen Teil des Ductus thyreoglossus entstehen die beiden Schilddrüsenlappen. [15, 16]

In der frühen Entwicklungsphase ist der Embryo auf die maternalen Schilddrüsenhormone angewiesen. Ab der 10. Entwicklungswoche lassen sich fetale Schilddrüsenhormone sowie TSH als Zeichen der gleichzeitigen Entwicklung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse nachweisen. Die Hormonproduktion steigert sich insbesondere ab der 18. Woche stetig und erreicht ab der 35. Woche ihr Maximum. [15]

### Anatomie

Die Schilddrüse ist in der Regel zweilappig, bestehend aus dem Lobus dexter und Lobus sinister, und durch den Isthmus verbunden. Bei Geburt wiegt die Schilddrüse ca. 2 - 3 g, im ausgewachsenen Zustand ist die Größe der Schilddrüse sehr variabel und erreicht ein Gewicht von 18 - 60 g. Die einzelnen Lappen sind ca. 3 - 4 cm hoch und ca. 1 - 2 cm dick. [15]



Topographisch liegt der Isthmus auf dem 2. bis 4. Trachealknorpel. Die beiden Schilddrüsenlappen liegen dem Schildknorpel ventral schmetterlingsförmig an. In einigen Fällen besitzt die Schilddrüse einen dritten Lappen, den Lobus pyramidalis. Dieser befindet sich kranial der Schilddrüse und liegt dem kaudalen Teil der Trachea mittig an. Die vier Nebenschilddrüsen, Glandulae parathyreoidae, finden sich in der Regel jeweils an den Polen der beiden Schilddrüsenlappen. [15, 17]

### **Histologie**

In der Schilddrüse finden sich zwei Zelltypen: Thyreozyten und C-Zellen.

#### **Thyreozyten**

Thyreozyten machen den Hauptteil des Schilddrüsengewebes aus. Es sind Epithelzellen, die sich zu Follikeln organisieren. Sie können in aktivem oder inaktivem Zustand vorliegen. Im aktiven Zustand synthetisieren sie Schilddrüsenhormone, sind daher hochprismatisch. Anschließend sezernieren sie das Kolloid in das Follikellumen, wodurch dieses zunimmt. Die Thyreozyten liegen dann im inaktiven Zustand kubisch bzw. isoprismatisch vor [18].

#### **C-Zellen:**

Die in deutlich geringer Zahl vorhandenen C-Zellen liegen parafollikulär, also zwischen den follikulär organisierten Thyreozytenverbänden, und bilden das Peptidhormon Calcitonin.

## 1.5 Physiologische Grundlagen

### Synthese der Schilddrüsenhormone

Zur Synthese der Schilddrüsenhormone ist der Grundbaustein Iod notwendig. Iod wird in Form von Iodid vorwiegend über die Nahrung aufgenommen. Es wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und sammelt sich im Blut. Zusammen mit dem von der Schilddrüse freigesetzten Iodid, das beim Abbau der Schilddrüsenhormone entsteht, bildet es im Körper einen Iodidpool. [18]

Der erste Schritt der Schilddrüsenhormonsynthese ist die Iodination. Iod wird hierbei als Iodid-Ion mit Hilfe des  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ -Symporters zusammen mit zwei Natrium-Ionen gegen ein Konzentrationsgefälle an der basolateralen Membran in die Thyreozyten transportiert. Dies führt zu einer ca. 30 - 40-fach höheren Iodidkonzentration in der Schilddrüsenzelle als im Blut. [11, 18]

Als Nächstes findet die Organifizierung bzw. Iodisation statt, also der Einbau von Iod in Tyrosinreste von Thyreoglobulin. Hierfür wird Iodid durch die apikale Zellmembran ins Follikellumen transportiert. Dort wird es durch die Thyreoperoxidase (TPO), die in der Membran integriert ist, in aktiviertes Iod oxidiert. Die TPO kann anschließend das Iod in die Seitenketten der Tyrosinreste vom im Follikellumen vorhandenen Thyreoglobulin einbauen. [11, 18]

Die daraus entstandenen iodinierten Tyrosinmoleküle 3-Monoiodtyrosin (MIT) und 3,5-Diiodtyrosin (DIT) sind Vorstufen von T3 (Triiodthyronin) und T4 (Tetraiodthyronin oder auch Thyroxin) und biologisch inaktiv. [11, 18]

Darauffolgend findet der Schritt der Kopplung statt, also die Zusammensetzung der Iodtyrosinmoleküle zu Schilddrüsenhormonen. Hierfür verbindet die TPO zwei Moleküle DIT zu T4 sowie ein Molekül MIT und ein Molekül DIT zu T3. Die entstandenen

Schilddrüsenhormone werden an Thyreoglobulin gebunden und im Follikellumen als Kolloid gespeichert. [18] Die Menge der gespeicherten Schilddrüsenhormone ist so groß, dass sie eine normale Schilddrüsenfunktion ohne externe Iodzufuhr über einen Zeitraum von zwei Monaten gewährleisten kann. [11]

TSH stimuliert die Thyreozyten T<sub>4</sub> freizusetzen. Zur Freisetzung der gespeicherten Schilddrüsenhormone wird das Thyreoglobulin aus dem Follikellumen in die Zelle transportiert, dort hydrolysiert und das gewonnene T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> an Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) gebunden freigesetzt ins Blut. [11, 18]

### **Thyreotroper Regelkreis**

Der thyreotrope Regelkreis, auch Hypophysen-Schilddrüsen-Achse genannt, beschreibt das Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und der Schilddrüse. Die drei Zentren steuern sich untereinander durch verschiedene Rückkopplungsschleifen. [11, 18-20]

### **Hypothalamus – TRH**

Im Hypothalamus wird das glandotrope Hormon TRH – Thyreotropin-Releasing-Hormon synthetisiert und freigesetzt. Hierbei handelt es sich um ein Tripeptid, das durch Modifikationen an den äußeren Aminosäuren vor dem Abbau durch Peptidasen geschützt ist. Im Hypophysenvorderlappen fördert es die Synthese und Sekretion von TSH (Thyreoidastimulierendes Hormon) und Prolaktin. Extrahypophysär hat TRH u. a. auch Einfluss auf die Regulation der Körpertemperatur.[11]

## **Hypophysenvorderlappen – TSH**

Im Hypophysenvorderlappen wird das glandotrope Hormon TSH, auch Thyreotropin genannt, sezerniert. Es ist ein Glykoprotein, das in der Schilddrüse die gesamten Prozesse der Produktion, Ausschüttung und Verstoffwechselung von T3 und T4 reguliert. Es besteht aus zwei Untereinheiten: einer alpha- und einer beta-Untereinheit. Die alpha-Untereinheit wird stetig produziert und liegt im Überfluss im Hypophysenvorderlappen und im Blut vor. Die Synthese der beta-Untereinheit wird erst durch die Stimulation durch TRH induziert. [11]

## **Schilddrüse**

Die Schilddrüse ist ein wichtiger Regulator im menschlichen Hormonkreislauf. Sie produziert die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4), Triiodthyronin (T3) und Reverses Triiodthyronin (rT3) und bindet diese an Thyreoglobulin.

Über einen TSH-Rezeptor werden nach Aktivierung durch TSH auf zellulärer Ebene zwei Kaskaden induziert: Cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Über cAMP wird die Synthese von Thyreoglobulin, das Wachstum der Schilddrüse, sowie die Synthese der Thyreoperoxidase (TPO) und des Natrium-Iodid-Symporters (NIS) gefördert.  $\text{Ca}^{2+}$  induziert die Synthese von Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) und initiiert den Prozess der Iodination, da dieses von der TPO benötigt wird. [11]

## 1.6 Physikalische Grundlagen

### Radioaktivität

„In einem stabilen Atomkern müssen Kern- und Coulomb-Kräfte in einem ausgewogenen Verhältnis stehen.“[21] Das heißt, die anziehende Kraft muss größer sein als die abstoßende Kraft. Ist dies nicht der Fall, gilt der Atomkern als instabil und wird versuchen Teilchen abzuspalten, um so die Zahl an Protonen und Neutronen wieder auszugleichen. Dieses Verhalten bezeichnet man als Radioaktivität. [21]

Bei diesem Zerfall des Atoms wird Energie in Form von Teilchen bzw. Strahlung frei. Es gibt verschiedene Arten des Zerfalls:

- **Alpha-Zerfall**

Beim Alpha-Zerfall wird ein Alpha-Teilchen emittiert. Hierbei handelt es sich um einen Heliumkern, welcher sich aus 2 Neutronen und 2 Protonen zusammensetzt. [21]

- **Beta-Minus-Zerfall**

Beim Beta-Minus-Zerfall werden ein Elektron (Beta-Teilchen) und ein Anti-Neutrino freigesetzt und so ein Neutron in ein Proton umgewandelt. [21]

- **Beta-Plus-Zerfall**

Beim Beta-Plus-Zerfall gibt es zwei Varianten: Entweder es werden ein Positron, also ein positiv geladenes Elektron, und ein Neutrino freigesetzt oder es wird ein Elektron aus der K-Schale des Atoms eingefangen, daher auch K-Einfang genannt. [21]

- **Gamma-Strahlung**

Bei der Gamma-Strahlung (Gamma-Zerfall) wird ein Gamma-Quant freigesetzt. Es handelt sich hierbei um elektromagnetische Strahlung. [21]

Beim Zerfall von Iod-131 zu Xenon-131 wird Beta-Strahlung durch Beta-Minus-Zerfall und Gamma-Strahlung durch Gamma-Zerfall freigesetzt. Diese Eigenschaften macht man sich in der Therapie und Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen zu Nutze. [21]

Beim Iod-131 handelt es sich insbesondere um einen Beta-Minus-Strahler: Es hat eine maximale Beta-Energie von 606 keV. Das Iod-131 ist ein kurzreichweitiger Strahler mit einer mittleren Reichweite im Gewebe von 0,5 mm. Es eignet sich daher optimal zur Bestrahlung der Schilddrüse. [6]

Die Gamma-Quanten machen nur einen ca. 10 % Anteil der aufgenommenen Strahlungsenergie aus und haben nur einen geringen Effekt auf die Schilddrüsenzellen. Sie werden aber von der Gamma-Kamera erfasst und dienen daher zur Bildgebung. Bei der Dosisberechnung wird die Gamma-Strahlung aufgrund des geringen, nicht signifikanten Anteils daher nicht beachtet. [6]

## Dosimetrie

### **Energiedosis und Äquivalenzdosis**

Die Energiedosis dient als Maß zur Erfassung der tatsächlichen absorbierten Strahlung. Sie wird jeweils individuell aus der absorbierten Energie  $E$  in Joule bezogen auf die bestrahlte Masse  $m$  in kg berechnet und in Gy angegeben. 1 Gy entspricht hierbei 1J/kg. [22]

$$\text{Energiedosis } D = \frac{E}{m} \text{ [22]}$$

Verschiedene Strahlenarten sind biologisch unterschiedlich wirksam. Deswegen nutzt man zur Abbildung der unterschiedlichen Strahlenqualität sowie abhängig vom Organ einen Wichtungsfaktor  $q$ . Mit Hilfe der Äquivalenzdosis lässt sich die Strahlung besser vergleichen. Die Äquivalenzdosis wird in Sv (Sievert) angegeben. [22]

$$\text{Äquivalenzdosis } H = q * D \text{ [22]}$$

### **Ionendosis**

Die unmittelbare Messung der Energiedosis ist leider nicht möglich. Daher bedient man sich eines indirekten Verfahrens, um die tatsächliche Energiedosis auszurechnen. Man misst hierfür die ionisierende Strahlung in Luft: Nach der Trennung der Ionenpaare, mit Hilfe eines elektrischen Feldes, nimmt man die Luftmasse  $m$  eines definierten Volumens und misst die Ladung  $Q$  der darin enthaltenen Ionen. So erhält man die Ionendosis:

$$\text{Ionendosis } I = \frac{Q}{m} \text{ [22]}$$

Die Ionendosis wird in Coulomb pro Kilogramm angegeben. Mit Hilfe des Umrechnungsfaktors  $f$  kann nun die Energiedosis ausgerechnet werden:

$$f = \frac{\text{Energiedosis im Gewebe}}{\text{Ionendosis in der Luft}} [22]$$

Der Umrechnungsfaktor hat die SI-Einheit Joule pro Coulomb. [22]



## 1.7 Aktuelle Studienlage

Die Radioiodtherapie gilt als anerkannte Behandlungsform von Hyperthyreosen und nebenwirkungsarme Therapiealternative zur operativen Behandlung. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 29.906 Radioiodtherapien durchgeführt. In den letzten Jahren sind die Zahlen der Therapien rückläufig:

*Tabelle 1: Radioiodtherapien in Deutschland (2005 – 2016)*

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl Therapien</b>
2005	46.870[23]
2006	46.806[24]
2007	46.140[25]
2008	45.289[26]
2009	43.255[27]
2010	40.293[28]
2011	39.236[29]
2012	36.636[30]
2013	33.933[31]
2014	32.656[32]
2015	31.234[33]
2016	29.906[34]

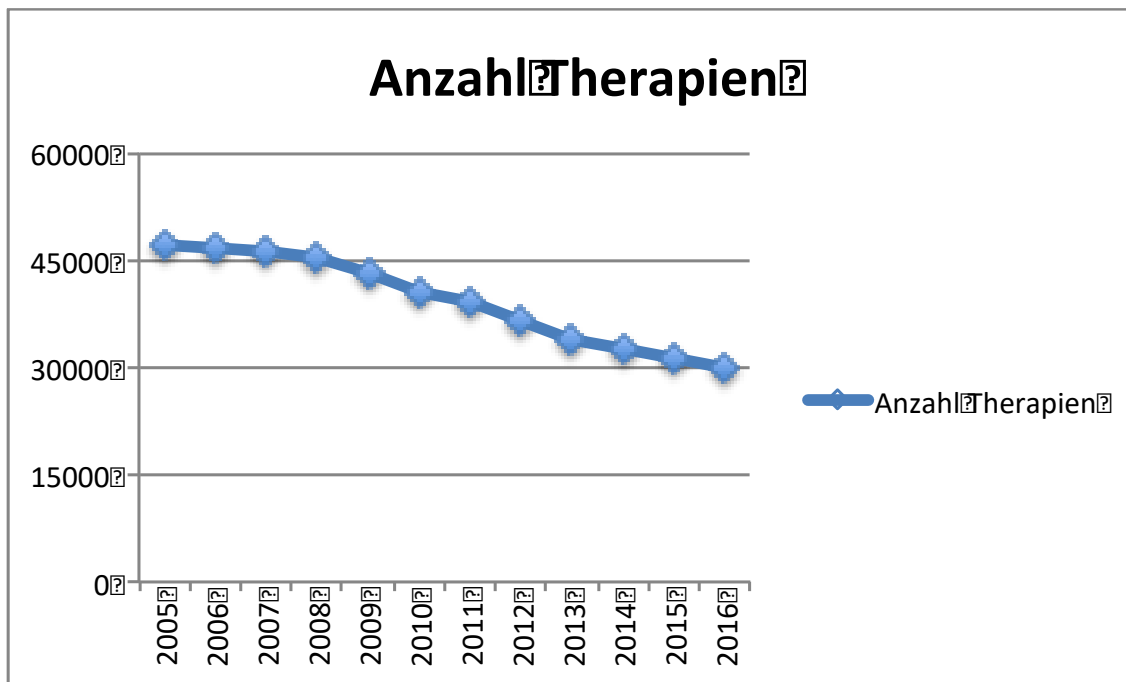


Abbildung 1: Anzahl Therapien 2005 - 2016

Wie man anhand der Daten sehen kann, ist seit 2005 ein deutlicher Rückgang zu beobachten: Wurden im Jahr 2005 noch 46870 Radioiodtherapien bundesweit durchgeführt, sind es im Jahr 2016 nur noch 29906 Therapien. Insgesamt bedeutet dies also einen Rückgang von 36 % über einen Zeitraum von 11 Jahren. Jährlich entspricht dies einer stetigen Abnahme von durchschnittlich 1540 Therapien, bzw. einem prozentualen Rückgang von jährlich 4,06 %, gemessen am jeweiligen Vorjahreszeitraum. Wesentlicher Faktor ist die mittlerweile ausreichende Iodversorgung in Deutschland, die zu einem deutlichen Rückgang der Strumen führt. [2, 35, 36]

## 1.8 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war die aktuell empfohlenen Dosiskonzepte der Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen, die in einer S1-Leitlinie durch die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) zuletzt 2015 aktualisiert wurden, anhand einer eigenen Kohorte mit 2768 Patienten zu evaluieren. Hierfür verglichen wir die geplante Schilddrüsenherddosis im Rahmen des Radioiodtests mit der erzielten Schilddrüsenherddosis im Rahmen der Radioiodtherapie. Hierbei stand die Frage im Fokus, wie zuverlässig die für eine erfolgreiche Behandlung der Hyperthyreose benötigte Therapieaktivität berechnet werden kann.

Bei der Gegenüberstellung der Herddosen wurden bei der Subgruppe der fokalen Autonomie signifikante Abweichungen zwischen tatsächlich erreichter Schilddrüsenherddosis und geplanter Schilddrüsenherddosis festgestellt. Daher untersuchten wir diese Subgruppe in einem Follow Up nach 6 Monaten. Interessant war hierbei zu überprüfen, wodurch dies verursacht wurde und ob durch die Abweichung der tatsächlich erzielten Herddosis ein Therapieerfolg ausbleiben würde.

Zur Berechnung der Schilddrüsenherddosis wird die Marinelli-Formel umgestellt: [37]

$$\textit{Aktivität} = \frac{\textit{gewünschte Herddosis} * \textit{Volumen} * \textit{Konstante}}{\textit{maximaler Uptake} * \textit{effektive Halbwertszeit}} \quad [7, 37]$$

$$\textit{gewünschte Herddosis} = \frac{\textit{Aktivität} * \textit{maximaler Uptake} * \textit{effektive Halbwertszeit}}{\textit{Volumen} * \textit{Konstante}} \quad [7, 37]$$

Da sich das Volumen zwischen Test- und Therapiezeitpunkt nicht wesentlich ändert, wird die erreichte Schilddrüsenherddosis also durch folgende variable Faktoren maßgeblich beeinflusst: Durch die Aktivität und den Radioioduptake.

Folgende Punkte wurden evaluiert, um diesen Einfluss zu messen und zu prüfen, ob die Hyperthyreose bzw. die Struma erfolgreich behandelt werden konnte:

- Vergleich des Radioioduptakes während der Therapie gegenüber dem Test.
- Vergleich geplanter Schilddrüsenherddosis mit erreichter Schilddrüsenherddosis.
- Vergleich des TSH-Spiegels während der Therapie gegenüber dem Test.
- Unterschied zwischen exogener und endogener TSH-Suppression
- Vergleich Szintigraphiefläche während der Therapie gegenüber dem Test.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Der Radioiodtest

Im Radioiodtest wird die benötigte Therapieaktivität für die Radioiodtherapie ermittelt. Sie erfolgt nach Indikationsstellung zur Radioiodtherapie mit Festlegung der geplanten Schilddrüsenherddosis. Die Indikation muss durch einen Facharzt für Nuklearmedizin gestellt werden.

Die unter Test- und Therapiebedingungen ermittelten Therapieaktivitäten sollten idealerweise eine hohe Korrelation aufweisen. Voraussetzung hierfür ist eine vergleichbare Stoffwechsellage sowie eine vergleichbare medikamentöse Einstellung. Daher ist zwingend notwendig, dass die Patienten jeweils drei Tage vor Test und Therapie ihre thyreostatische Medikation absetzen. Im Falle einer medikamentösen Suppression mit L-Thyroxin sind hierfür jeweils 14 Tage ideal. [6, 38]

Im Rahmen des Radioiodtests werden eine sonographische und eine szintigraphische Untersuchung durchgeführt. Die Sonographie sollte vor Verabreichung des Radioiods realisiert werden, um eine unnötige Strahlenbelastung des Untersuchers zu vermeiden.

Auf die Integralmethode zur Dosisbestimmung wird im Radioiodtest aus Zeitgründen verzichtet. Stattdessen wird der Uptake zu zwei Zeitpunkten gemessen. Dem Patienten wird hierfür eine Kapsel mit einer geringen Menge Iod-131 (ca. 5 MBq) oral verabreicht und nach 4 Stunden sowie nach 24/48 Stunden eine Szintigraphie durchgeführt. Die Therapieaktivität wird anschließend wie oben beschrieben mit Hilfe der Marinelli-Formel errechnet. [6]

### 2.1.1 Therapieaktivität

Für die Bestimmung der Radiokinetik gibt es verschiedene Möglichkeiten. Eine Methode ist das Zeitaktivitätsintegral für sieben bis neun Tage nach Einnahme des Radioiods zu bestimmen. Der Kurvenverlauf beschreibt anfänglich einen Anstieg bis zum maximalen Uptake, der in der Regel nach ein bis zwei Tagen erreicht wird, und weist vier Tage nach dem Maximum einen exponentiellen Abfall auf. Aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands der Integralbestimmung werden empirische Näherungen bevorzugt. So kommt in der Regel die Dosimetrie nach der Marinelli-Formel zum Einsatz. [6, 38]

Die Marinelli-Formel stellt einen praktikablen Ansatz zur Dosimetrie mit der Integralbestimmung dar. Hierfür sind die Kenntnis der Halbwertszeit und des maximalen Uptakes notwendig. In der Regel wird statt des maximalen Uptakes der 24-Stunden-Uptake benutzt. [6, 37, 38]

#### Marinelli-Formel

Um die Radioiodtherapie durchführen zu können, muss zunächst einmal die benötigte Therapieaktivität des Radioiods ermittelt werden. Die Aktivität wird in MBq angegeben. Zur Berechnung der Aktivität wird die Marinelli-Formel hinzugezogen: [37]

$$\text{Aktivität} = \frac{\text{gewünschte Herddosis} * \text{Volumen} * \text{Konstante}}{\text{maximaler Uptake} * \text{effektive Halbwertszeit}} \quad [7, 37]$$

$$A = \frac{HD * V * K}{U_{max} * t_{\frac{1}{2}eff}} \quad [7, 37]$$

Aus dem Schilddrüsenvolumen, dem Speicherverhalten und der geplanten Schilddrüsenherddosis ergibt sich die benötigte Therapieaktivität. Zur Berechnung der Aktivität werden also das Volumen des zu behandelnden Areals, der Uptake des Radioiods und das jeweilige Dosiskonzept benötigt. Zusätzlich werden eine spezifische Konstante und die effektive Halbwertszeit in die Berechnung mit einbezogen. [7]

### **Modifizierte Formel nach Bockisch:**

1993 wurde durch Prof. Bockisch eine Methode entwickelt, um mit weniger Messungen das Verhältnis von Dosis zu Aktivität messen zu können. Somit lässt sich die gesamte Therapieplanung und -durchführung deutlich praktikabler gestalten. [38] Es wurden Messungen bis 192 Stunden nach Verabreichung sowohl der Testaktivität als auch der Therapieaktivität durchgeführt. Das Verhältnis von Dosis zu Aktivität (D/A) wurde ermittelt. [38] Aus den Messungen bei über 200 Patienten wurde ein empirischer Faktor abgeleitet, um mit einer Messung nach 96 Stunden bzw. 192 Stunden das Verhältnis von Dosis zu Aktivität berechnen zu können. Voraussetzung ist allerdings, dass die Stoffwechsellage identisch ist und keine Änderung der Medikation zwischen Test und Therapie vorgenommen wird. Ansonsten würde das Verhältnis von Dosis zu Aktivität zwischen Test und Therapie nicht mehr korrelieren. [38]

Mit folgender Formel wird das Verhältnis von Organdosis zu verabreichter Aktivität beschrieben:

$$\text{Organdosis } D = \frac{\text{absorbierte Strahlungsenergie } E}{\text{Masse des Zielvolumens } m} \quad [6, 38]$$

Die Einheit der Organdosis wird in Joule pro Kilogramm (J/kg) bzw. Gray (Gy) angegeben. [38]

## 2.1.2 Volumenbestimmung

Mit Hilfe der Daten aus Sonografie und Szintigrafie wird das zu therapierende Schilddrüsenvolumen bzw. des zu therapierenden Adenoms errechnet. Hierfür wird zunächst die Ellipsoidformel zur Volumenberechnung hinzugezogen:

$$V_{\text{Sonographie}} = 0,52 * \text{Länge} * \text{Breite} * \text{Tiefe} [39]$$

Anschließend misst man die Fläche der Schilddrüse auf dem Iodszintigramm des Radioiodtests und berechnet das Volumen für die gesamte Schilddrüse anhand folgender Formel:

$$V_{\text{Szintigraphie}} = 0,326 * \text{Länge} * \text{Breite} * \sqrt[2]{\text{Länge} * \text{Breite}} [39]$$

Bei Adenomen wird folgende Formel zur Berechnung verwendet:

$$V_{\text{SzintigraphieAdenom}} = 0,747 * \text{Länge} * \text{Breite} * \sqrt[2]{\text{Länge} * \text{Breite}} [39]$$

Zur Kombination der beiden Messverfahren nimmt man die Szintigraphiefläche und die Tiefe aus der Sonographie und erhält so folgende Formel:

$$V_{\text{SzintiSono}} = 0,662 * \text{Länge}_{\text{Szinti}} * \text{Breite}_{\text{Szinti}} * \text{Tiefe}_{\text{Sono}} [39]$$



## 2.2 Patienten

Im Zeitraum von 2011 bis 2016 wurden 2768 Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen mittels Radioiodtherapie behandelt. Davon waren 1956 Patienten weiblich und 812 Patienten männlich. Das Alter der Patienten lag zum Therapiezeitpunkt zwischen 20 und 95 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren, der Median bei 64 Jahren.

Es gab drei Therapiegruppen – jeweils eine Gruppe für jede Schilddrüsenherddosis:

- Gruppe 1: Multifokale und disseminierte Autonomie 150 Gy
- Gruppe 2: Morbus Basedow 250 Gy
- Gruppe 3: Fokale Autonomie 350 Gy

Gruppe 1 mit 150 Gy bildete die größte Kohorte mit 1683 Patienten, davon 1162 weiblich und 521 männlich. Gruppe 2 mit 250 Gy umfasste 533 Patienten, davon 420 weiblich und 113 männlich. Gruppe 3 mit 350 Gy hatte 552 Patienten, davon 374 weiblich und 178 männlich.

Die Nachsorge wurde bei Gruppe 3 betrachtet, da hier die größten Abweichungen zwischen geplanter und erreichter Schilddrüsenherddosis zu beobachten sind. Von den Patienten der Gruppe 3 waren 58 Patienten vor und nach der Therapie an unsere Schilddrüsenambulanz angebunden. Die Nachsorge der Patienten beinhaltete eine sonographische und labormedizinische Kontrolle, sowie eine prä- und posttherapeutische Technetium-Szintigraphie in unserer Ambulanz.

Im Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2016 wurden im Helios Klinikum Berlin Buch insgesamt 2768 Radioiodtherapien benigner Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt.

Die größte Gruppe mit 1683 Therapien, also etwa 3/5, bilden hierbei die Patienten mit einer multifokalen Autonomie oder einer zu behandelnden Struma. Die Radioiodtherapie wurde bei dieser Gruppe mit einer geplanten Schilddrüsenherddosis von 150 Gy (Gruppe 1) behandelt. Die Größe der beiden anderen Gruppen sind mit jeweils knapp 1/5 der untersuchten Therapien in etwa vergleichbar: Die Gruppe der Patienten mit einem Morbus Basedow, die mit einer geplanten Schilddrüsenherddosis von 250 Gy (Gruppe 2) behandelt wurden, umfasst 533 Patienten. Aufgrund einer fokalen Autonomie wurden 552 Patienten mit einer geplanten Schilddrüsenherddosis von 350 Gy (Gruppe 3) behandelt.

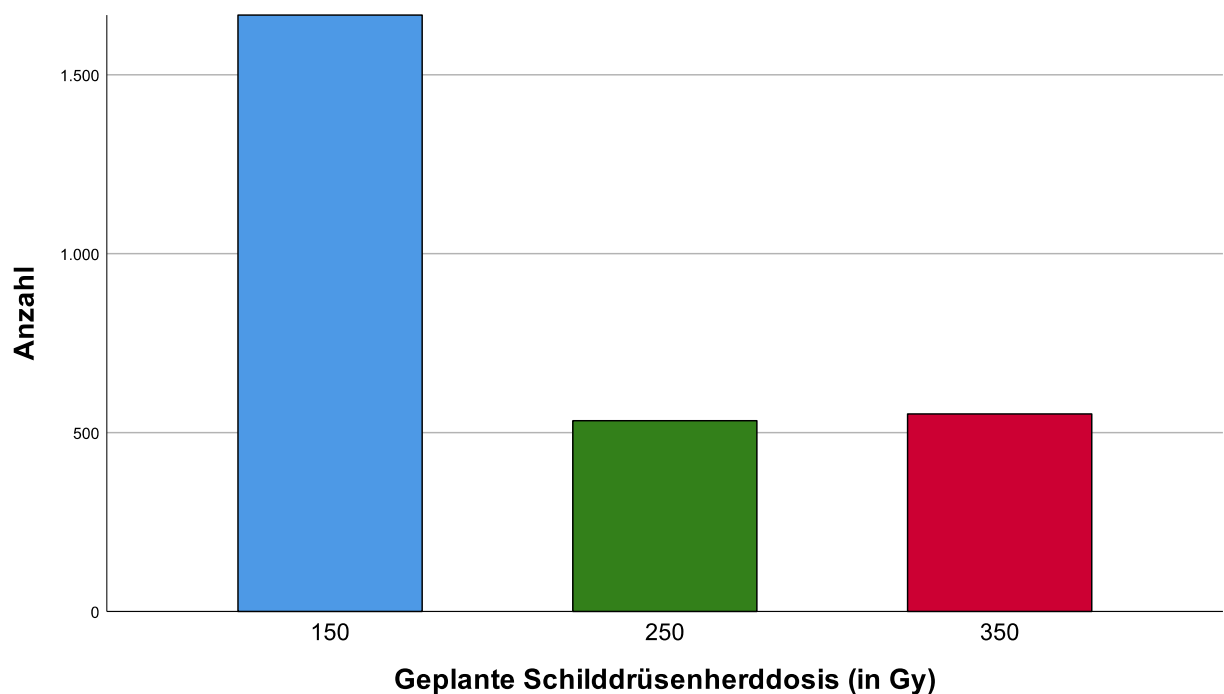


Abbildung 2: Anzahl Therapien nach geplanter Schilddrüsenherddosis

## Altersverteilung

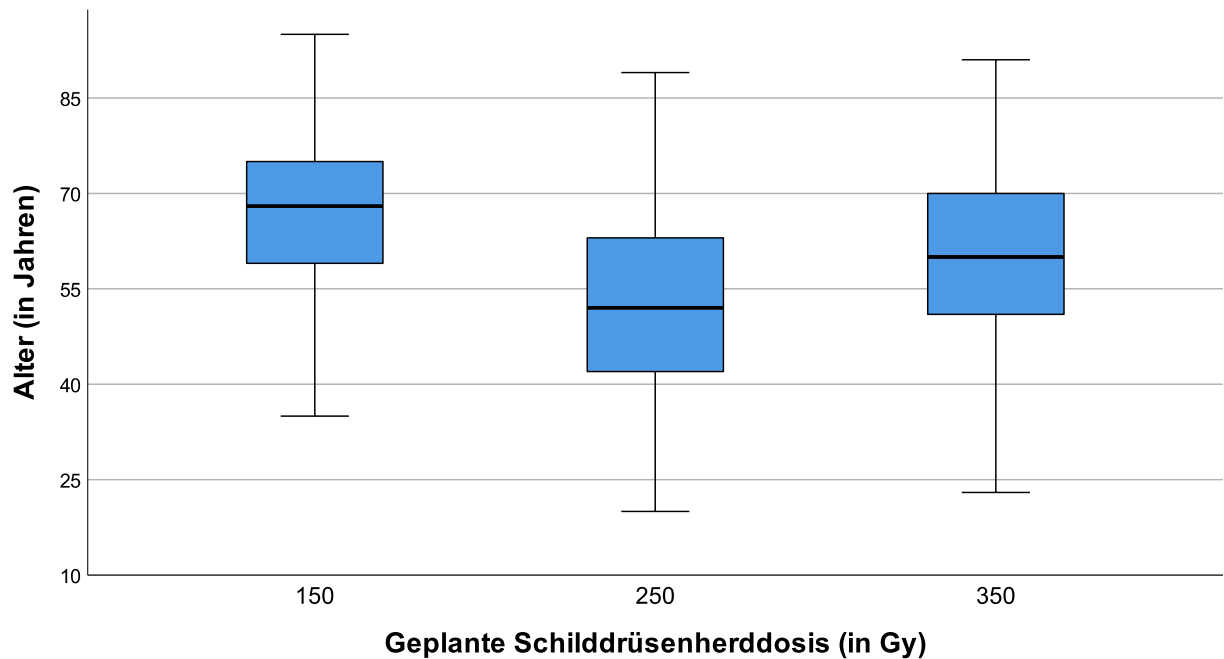


Abbildung 3: Altersverteilung nach geplanter Schilddrüsenherddosis

In Gruppe 1 liegt der Median bei 68 Jahren, das Patientenalter erstreckt sich hier von 22 bis 95 Jahren. In Gruppe 2 liegt der Median bei 52 Jahren. Das Alter der Patienten liegt hier zwischen 20 und 89 Jahren. In Gruppe 3 liegt der Median bei 60 Jahren, die Spannweite zwischen 23 und 91 Jahren.

Es gibt keinen geschlechtsspezifisch relevanten Altersunterschied in den Gruppen, wie man im folgenden Diagramm sehen kann:

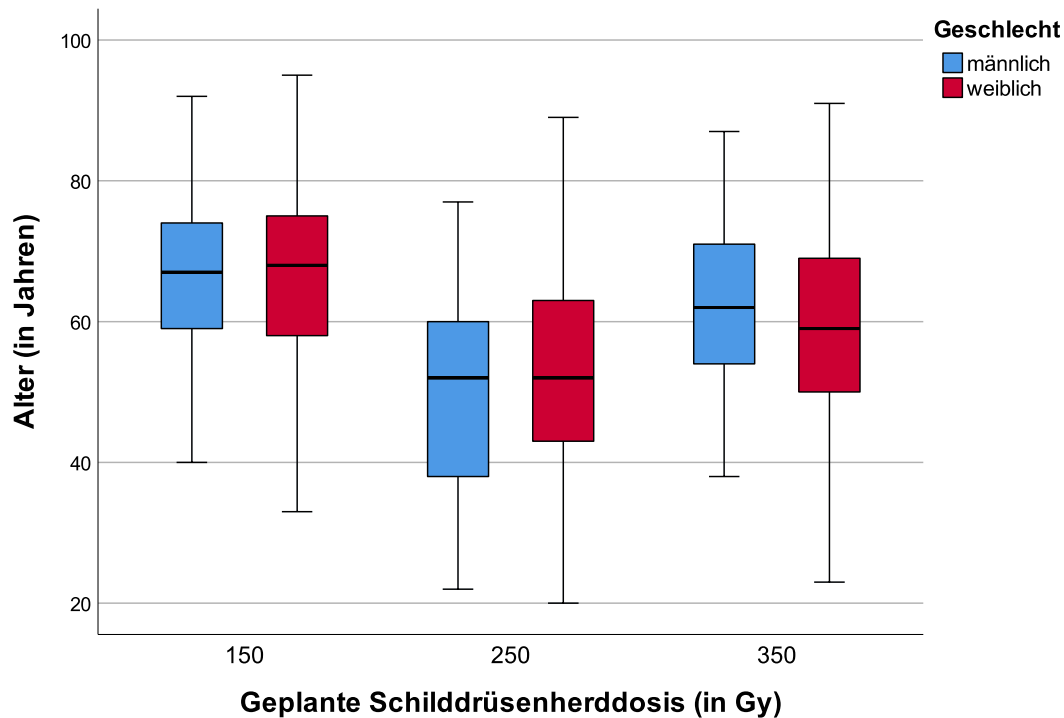


Abbildung 4: Altersverteilung nach Schilddrüsenherddosis und Geschlecht

Der Median liegt in Gruppe 1 bei den Männern bei 67 Jahren, bei den Frauen bei 68 Jahren. In Gruppe 2 liegt der Median bei beiden Geschlechtern bei 52 Jahren. In Gruppe 3 liegt der Median bei den Männern bei 62 Jahren und bei den Frauen bei 59 Jahren.

Tabelle 2: Alter zum Zeitpunkt der Therapie (in Jahren)

	Median (Range) Gruppe 1 150 Gy	Median (Range) Gruppe 2 250 Gy	Median (Range) Gruppe 3 350 Gy
<b>Gesamt</b>	68 (22 - 95)	52 (20 - 89)	60 (23 - 91)
<b>Männer</b>	67 (29 - 92)	52 (22 - 77)	62 (38 - 87)
<b>Frauen</b>	68 (22 - 95)	52 (20 - 89)	59 (23 - 91)

## Anzahl der Therapien

### - Verteilung nach gewünschter Schilddrüsenherddosis und Geschlecht

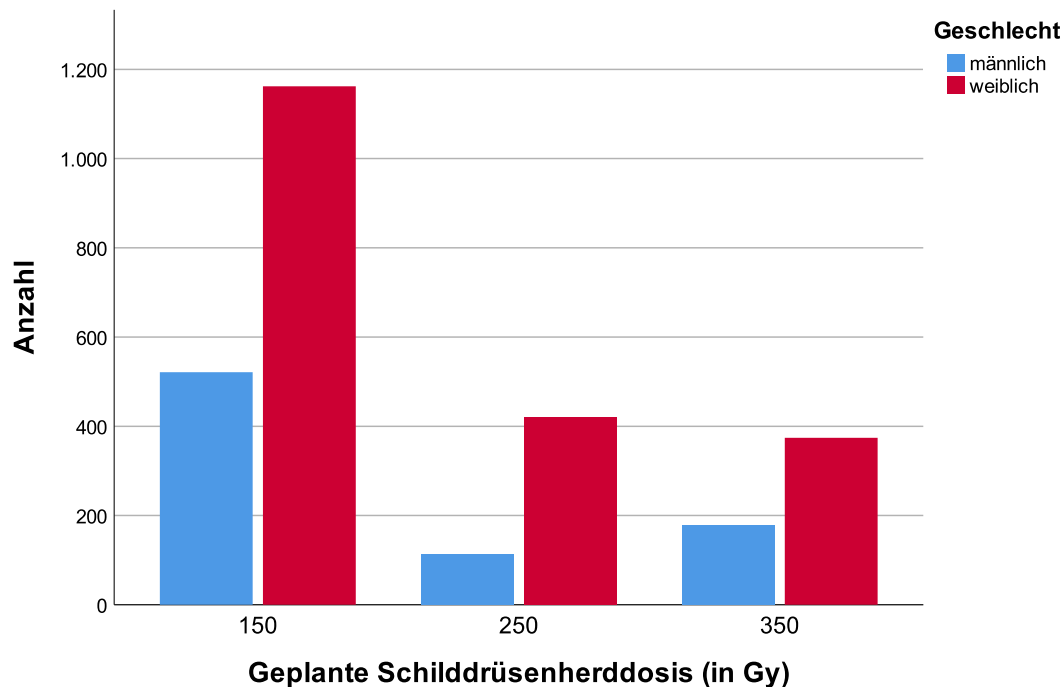


Abbildung 5: Anzahl Therapien nach Schilddrüsenherddosis und Geschlecht

In Gruppe 1 wurden 521 Männer und 1162 Frauen behandelt, in Gruppe 2 113 Männer und 420 Frauen, in Gruppe 3 178 Männer und 374 Frauen. Wie man auch der folgenden Grafik entnehmen kann, wurden also in allen drei Gruppen deutlich mehr Frauen als Männer behandelt: In Gruppe 1 und 3 beträgt das Verhältnis von Frauen zu Männern ca. 2 zu 1. In Gruppe 2 liegt die Verteilung bei etwa 4 zu 1.

Tabelle 3: Verteilung der Therapien nach Geschlecht

	Gesamt	150 Gy	250 Gy	350 Gy
<b>Männer</b>	<b>812</b>	521	113	178
<b>Frauen</b>	<b>1956</b>	1162	420	374
<b>Gesamt</b>	<b>2668</b>	1683	533	552

## 2.3 Aufklärung

Die Patienten sind vor Therapiebeginn vom behandelnden Arzt aufzuklären. Dieser informiert den Patienten über den Grund und die Notwendigkeit der Therapie. Dazu gehört die Darlegung des genauen Ablaufs der Therapie. Ebenso wird auf den genauen Therapieeffekt, nämlich eine Beseitigung der Autonomie und/ oder eine Volumenreduktion, sowie auf die einzelnen Nebenwirkungen eingegangen (s. Kapitel 1.2.5 Nebenwirkungen).

Therapiealternativen, wie z.B. eine operative Sanierung, werden auch aufgezeigt, die Vor- und Nachteile gegenübergestellt und mit dem Patienten gemeinsam die für ihn beste Therapieform gewählt.

## 2.4 Vorbereitung

Zwingende Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine vergleichbare Stoffwechsellage, um während des Radioiodtests und der Radioiodtherapie gleiche Bedingungen zu gewährleisten. [6, 38]

Zur Vorbereitung der Behandlung der fokalen Autonomie ist eine möglichst euthyreote Stoffwechsellage bei einem möglichst supprimiertem TSH anzustreben. Grund hierfür ist, dass eine Einlagerung von Radioiod in gesundes Schilddrüsengewebe vermieden bzw. unterbunden werden soll. Ziel ist gesunde Thyreozyten weitestgehend zu erhalten und ausschließlich autonomes Gewebe zu behandeln.

Die thyreostatischen Medikamente sollten daher drei Tage vor Beginn der Therapie pausiert werden. Analog dazu sollten die Medikamente auch vor dem Radioiodtest ebenfalls drei Tage zuvor pausiert werden. Bei weiterhin hyperthyreoter Stoffwechsellage kann die thyreostatische Medikation spätestens bei Entlassung, frühestens am dritten Tag nach Kapselgabe (also insgesamt viertägiger Pause), wiederaufgenommen werden. Durch den Verzicht auf die medikamentöse Thyreostase während der Behandlung lassen sich auch die erforderlichen Therapieaktivitäten zum Erreichen der geplanten Schilddrüsenherddosis deutlich reduzieren. Sobald sich der Therapieeffekt nach einigen Wochen einstellt und die Stoffwechsellage sich normalisiert, kann die thyreostatische Medikation schrittweise reduziert bzw. gänzlich abgesetzt werden. [6]

Sollte eine Strumareduktion geplant sein, ist ein supprimiertes TSH nicht erforderlich. Aufgrund des pathologischen Wachstums und der in manchen Fällen bereits verdrängenden Größe der Schilddrüse ist das Ziel in diesem Falle eine maximale Volumenreduktion. Ein spezieller Schutz von gesundem Schilddrüsengewebe ist in

diesem Fall daher nicht notwendig. Gleiches gilt für das ablative Therapiekonzept des Morbus Basedow: Auch hier ist eine exogene Suppression des TSH nicht erforderlich.



## 2.5 Stationärer Aufenthalt

In Deutschland ist für die Durchführung einer Radioiodtherapie nach der aktuellen Strahlenschutzverordnung ein stationärer Aufenthalt von 48 h obligat. Nach Indikationsprüfung und Indikationsstellung durch einen Facharzt erfolgt nach entsprechender Vorbereitung die stationäre Aufnahme des Patienten. Am Aufnahmetag wird die Therapiekapsel mit der ermittelten Therapieaktivität des Iod-131 unter ärztlicher Aufsicht in der Regel oral verabreicht. Die Patienten müssen hierfür vier Stunden vor und zwei Stunden nach Kapselgabe nüchtern bleiben, da das Iod über die Magenschleimhaut aufgenommen wird. Anschließend verteilt es sich im gesamten Körper und wird fast ausschließlich von Thyreozyten aufgenommen und eingebaut.

Nach Kapselgabe dürfen die Patienten während des gesamten stationären Aufenthaltes die Radionuklidtherapiestation nicht verlassen. Die Therapieaktivität wird zweimal täglich gemessen und die Halbwertszeit errechnet. Nach 24 Stunden wird ein Szintigramm zur Überprüfung des Speicherverhaltens der Schilddrüse bzw. des autonomen Gewebes erstellt.

Die Dauer des stationären Aufenthaltes richtet sich nach den gesetzlichen Vorgaben der aktuellen Strahlenschutzverordnung und beträgt im Durchschnitt ca. drei bis sieben Tage, mindestens jedoch 48 Stunden (s. 2.5.1 Strahlenschutz). [40]

### 2.5.1 Strahlenschutz

Der Strahlenschutz hat die Aufgabe Mensch und Umwelt vor Schäden durch ionisierende Strahlen zu schützen. Es gilt das Grundprinzip „ALARA - as low as reasonably achievable“ [2], also die Strahlenbelastung so niedrig zu halten wie aus therapeutischer

Sicht vernünftigerweise möglich. Die Strahlenschutzverordnung regelt die stationäre Aufenthaltsdauer und die einzuhaltenden Grenzwerte für Therapien mit Radiopharmaka. Patient dürfen hiernach dann entlassen werden, wenn „unter Berücksichtigung der zu erwartenden Personenkontakte die daraus resultierende Strahlenexposition für andere Personen abgeschätzt wird und sich daraus ergibt, dass Einzelpersonen der Bevölkerung nicht mit mehr als 1 mSv pro Kalenderjahr exponiert werden. Dies ist für Iod-131 dann erfüllt, wenn die Ortsdosisleistung in zwei Metern Entfernung vom Patienten 3,5 µSv pro Stunde unterschreitet oder die Ganzkörperaktivität zum Entlassungszeitpunkt nicht mehr als 250 MBq beträgt.“ [40] Zudem gilt es eine gesetzliche Mindestdauer von 48 Stunden für den stationären Aufenthalt einzuhalten, auch wenn der Grenzwert vorher unterschritten wird. [40, 41]

„Die Ganzkörperstrahlenexposition resultiert aus der Mitbestrahlung des Körpers durch die Gammastrahlung des intrathyreoidalen Radioiods und der  $\beta^-$ - und  $\gamma$ -Bestrahlung des extrathyroidal zirkulierenden Radioiods zusammen.“ [6] Strahlenschutztechnisch ist daher es sinnvoll einen möglichst maximalen Uptake in der Schilddrüse zu erreichen. Auch eine „lange Verweildauer des Radioiods in der Schilddrüse“ [6] ist im Sinne des Strahlenschutzes, aber auch aus therapeutischer Sicht sehr sinnvoll: Da die Zeitspanne der Bestrahlung erhöht wird, ist eine niedrigere Therapieaktivität notwendig. Dies senkt potenzielle Nebenwirkungen und erniedrigt die Menge der Radioaktivität, die in die Umwelt gelangt. [6]

## 2.6 Nachsorge

### **Unmittelbar posttherapeutische Kontrollen**

Nach der Therapie sollten die Blutwerte TSH, fT3 und fT4 beim Hausarzt kontrolliert werden; bei euthyreoter Stoffwechsellage ohne thyreostatische Therapie nach vier bis sechs Wochen. Sollte eine thyreostatische Behandlung durchgeführt worden sein, müssen die Kontrollen weiterhin alle zwei Wochen erfolgen und das Thyreostatikum langsam ausgeschlichen werden.

### **Erste Therapieerfolgskontrolle**

Drei Monaten nach der Radioiodtherapie findet die erste nuklearmedizinische Kontrolle statt. Es werden die Schilddrüsen-in-vitro-Werte bestimmt und eine sonographische Verlaufskontrolle durchgeführt. Meist ist zu diesem Zeitpunkt bereits ein deutlicher Therapieeffekt in Form einer Volumenreduktion des behandelten Knotens bzw. der Schilddrüse festzustellen. Bei laufender thyreostatischer Therapie sollte diese spätestens zu diesem Zeitpunkt ausgeschlichen werden. Außerdem sollte überprüft werden, ob die Notwendigkeit einer Substitutionstherapie besteht.

### **Zweite Therapieerfolgskontrolle**

Sechs Monate nach abgeschlossener Therapie erfolgt die zweite Therapieerfolgskontrolle. Bei dieser Untersuchung wird erneut die sonographische Volumetrie durchgeführt und mit den Voraufnahmen verglichen. Zusätzlich wird eine szintigraphische Kontrolle der Schilddrüse durchgeführt, um den Uptake visuell zu beurteilen. Laborchemisch werden erneut die relevanten Schilddrüsenparameter TSH, fT3, fT4 untersucht. Hier ist erneut zu prüfen, ob die Notwendigkeit einer Substitutionstherapie besteht.

### **Weitere Nachsorge**

Bei euthyreoter Stoffwechsellage erfolgen die weiteren sonographischen und laborchemischen Kontrollen jährlich.

## 2.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung und Erstellung der Diagramme wurden mit SPSS und Excel durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

Das Hauptergebnis der Arbeit bestätigt, dass mit der vorher bestimmten Therapieaktivität die Schilddrüsenherddosis von 150 Gy bzw. 250 Gy im Median ohne signifikante Abweichung erreicht wird.

Einzig bei der Therapie der fokalen Autonomie (350 Gy) gibt es eine hoch signifikante Abweichung der erreichten Schilddrüsenherddosis von der geplanten Schilddrüsenherddosis im Median um - 27,4 %.

### 3.1 Schilddrüsenherddosis

In Gruppe 1 lag die geplante Schilddrüsenherddosis bei 150 Gy. Es wurden 1683 Patienten behandelt. Der Mittelwert der erreichten Schilddrüsenherddosis lag bei 162 Gy, der Median bei 149 Gy. In Gruppe 2 lag die geplante Schilddrüsenherddosis bei 250 Gy. Es wurden 533 Patienten behandelt. Der Mittelwert der erreichten Schilddrüsenherddosis lag bei 257 Gy, der Median bei 247 Gy. In Gruppe 3 lag die geplante Schilddrüsenherddosis bei 350 Gy. Es wurden 552 Patienten behandelt. Der Mittelwert der erreichten Schilddrüsenherddosis lag bei 269 Gy und der Median bei 254 Gy.

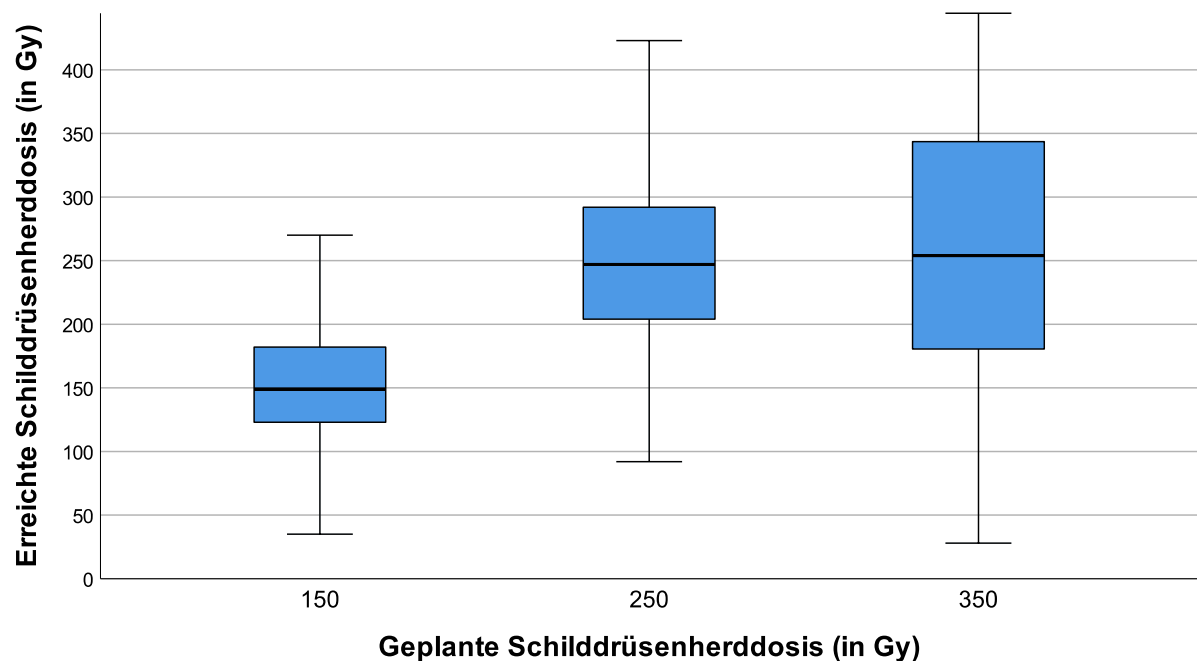


Abbildung 6: Erreichte Schilddrüsenherddosis

Der Mittelwert der erreichten Schilddrüsenherddosis weicht von der geplanten Schilddrüsenherddosis in Gruppe 1 um + 8 % ab, in Gruppe 2 um + 2,8 % und in Gruppe 3 um - 23,1 %.

Der Median in Gruppe 1 weicht von der geplanten Schilddrüsenherddosis um - 0,1 % ab, in Gruppe 2 um - 1,2 % und in Gruppe 3 um - 27,4 %.

Die Abweichung in Gruppe 3 ist mit  $p < 0,001$  statistisch hoch signifikant gegenüber den anderen beiden Gruppen. Zwischen Gruppe 1 und 2 gibt es keinen signifikanten Unterschied.

(ANOVA, Post Hoc Bonferoni und Tukey-HSD)

*Tabelle 4: Erreichte Schilddrüsenherddosis*

<b>Anzahl der Therapien</b>	<b>Geplante Schilddrüsenherddosis (in Gy)</b>	<b>Erreichte Schilddrüsenherddosis Mittelwert <math>\pm</math> SD (in Gy) <sup>*1</sup></b>	<b>Erreichte Schilddrüsenherddosis (Range) (in Gy) <sup>*1</sup></b>	<b><math>\Delta</math> Mittelwert (in %) <sup>*2</sup></b>	<b><math>\Delta</math> Median (in %) <sup>*2</sup></b>
<b>1683</b>	150	162 $\pm$ 75	149 (13 - 1362)	+ 8	- 0,1
<b>533</b>	250	257 $\pm$ 91	247 (21 - 794)	+ 2,8	- 1,2
<b>552</b>	350	269 $\pm$ 118	254 (28 - 713)	- 23,1	- 27,4

<sup>\*1</sup> Gerundet auf volle Zahlen

<sup>\*2</sup> Gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma



## 3.2 TSH

Der TSH-Spiegel im Blutserum wurde zu zwei Zeitpunkten bestimmt: Zunächst bei Durchführung des Radioiodtests, anschließend zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie.

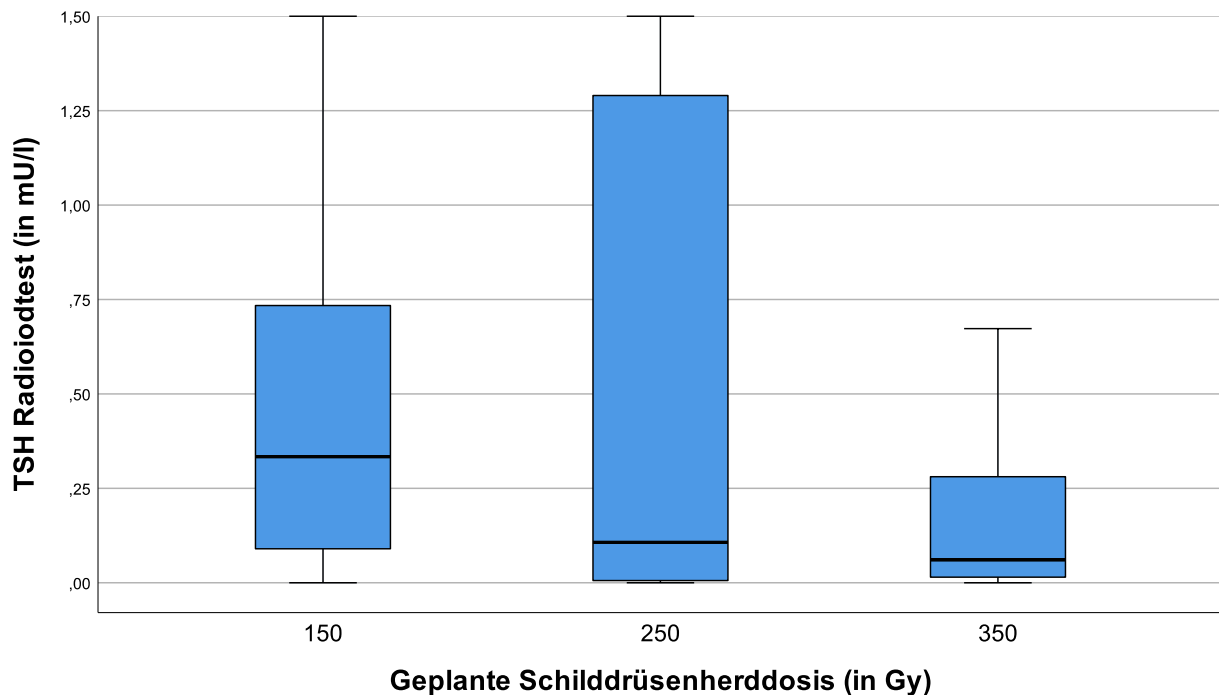


Abbildung 7: TSH-Werte zum Zeitpunkt des Radioiodtests

In Gruppe 1 lag der Mittelwert des TSH-Spiegels zum Testzeitpunkt bei 0,65 mU/l, der Median bei 0,33 mU/l. In der zweiten Gruppe lag der TSH-Spiegel zum Testzeitpunkt bei einem Mittelwert von 1,21 mU/l, der Median bei 0,11 mU/l. In Gruppe 3 lag der TSH-Spiegel zum Zeitpunkt des Radioiodtests bei 0,25 mU/l, der Median bei 0,06 mU/l.

Tabelle 5: TSH-Werte zum Testzeitpunkt und zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie

Anzahl der Therapien	Geplante Schilddrüsenherddosis (in Gy)	TSH Test Mittelwert $\pm$ SD (in mU/l) <sup>*1</sup>	TSH Test Median (Range) (in mU/l) <sup>*1</sup>	TSH Therapie Mittelwert $\pm$ SD (in mU/l) <sup>*1</sup>	TSH Therapie Median (Range) (in mU/l) <sup>*1</sup>
1683	150	0,65 $\pm$ 1,26	0,33 (0 - 32,27)	0,50 $\pm$ 2,72	0,17 (0 - 100)
533	250	1,21 $\pm$ 3,13	0,11 (0 - 42,38)	0,78 $\pm$ 4,3	0,03 (0 - 69,64)
552	350	0,25 $\pm$ 0,47	0,06 (0 - 5,46)	0,10 $\pm$ 0,21	0,03 (0 - 2,29)

<sup>\*1</sup> Gerundet auf zwei Stellen hinter dem Komma

Zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie lag in Gruppe 1 der Mittelwert des TSH bei 0,5 mU/l, der Median bei 0,17 mU/l. In der zweiten Gruppe lag das TSH zum Therapiezeitpunkt bei einem Mittelwert von 0,78 mU/l, der Median bei 0,03 mU/l. In Gruppe 3 lag der Mittelwert TSH zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie bei 0,1 mU/l, der Median bei 0,03 mU/l.

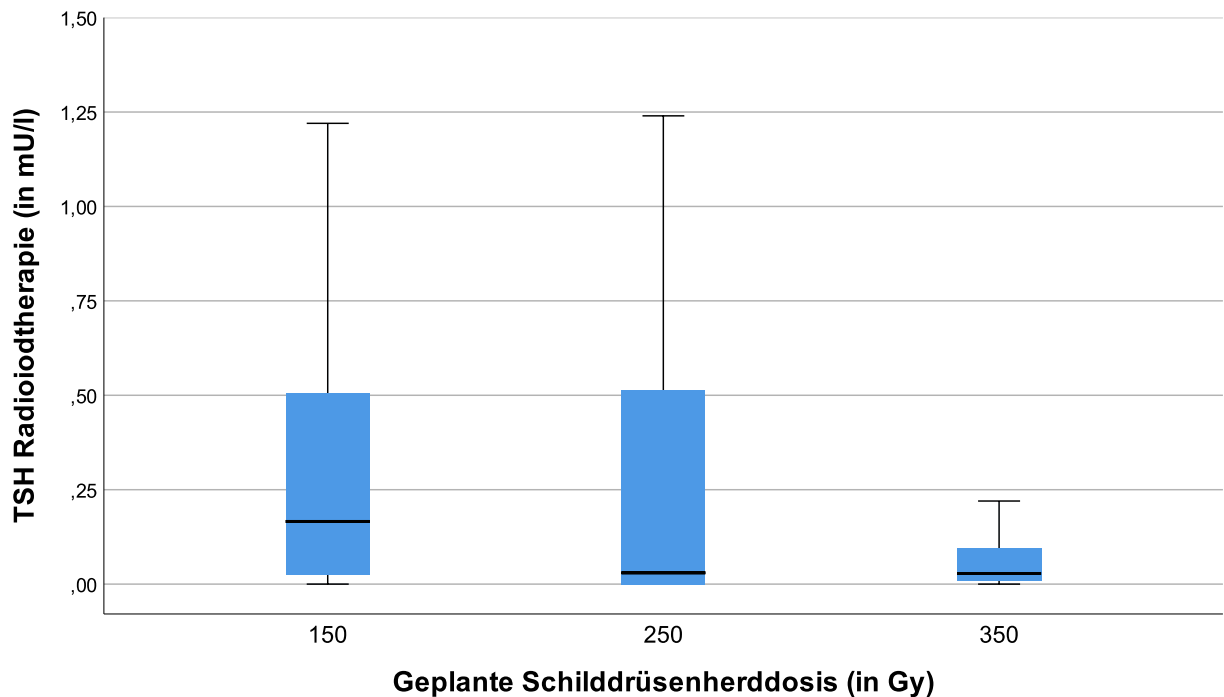


Abbildung 8: TSH-Werte zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie

Die Abweichung des TSH-Wertes zum Zeitpunkt der Therapie gegenüber dem Zeitpunkt des Tests ist innerhalb der drei Gruppen mit  $p = 0,069$  nicht statistisch signifikant.

(ANOVA, Post Hoc Bonferoni und Tukey-HSD)

### 3.3 Szintigraphiefläche

Eine Szintigraphie der Schilddrüse wurde ebenfalls zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt: Die erste Messung erfolgte im Rahmen des Radioiodtests, die zweite im Rahmen der Radioiodtherapie.

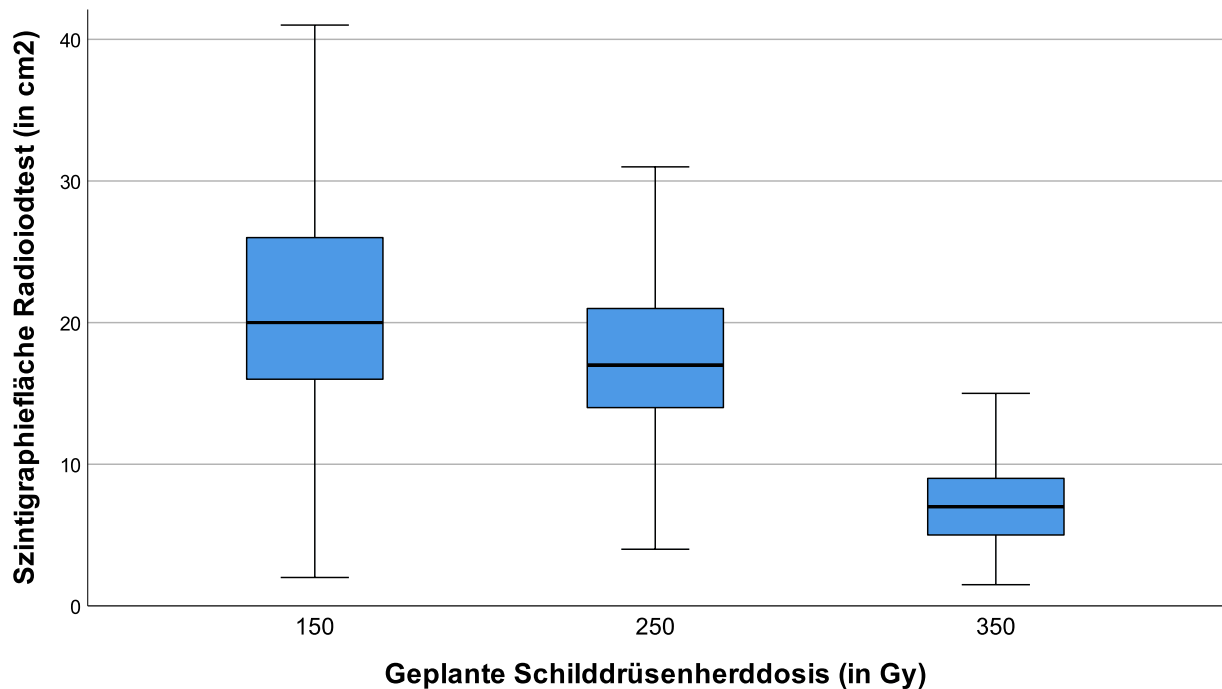


Abbildung 9: Szintigraphiefläche des Radioiodtests

Zum Testzeitpunkt lag die ausgemessene Szintigraphiefläche im Mittelwert in Gruppe 1 bei 21,8 cm<sup>2</sup>, der Median bei 20 cm<sup>2</sup>. In Gruppe 2 lag die Szintigraphiefläche im Mittelwert bei 17,9 cm<sup>2</sup>, im Median bei 17 cm<sup>2</sup>. In Gruppe 3 betrug die Szintigraphiefläche im Mittelwert 7,5 cm<sup>2</sup>, der Median betrug 7 cm<sup>2</sup>.

Tabelle 6: Szintigraphiefläche Radioiodtest

Anzahl der Therapien	Geplante Schilddrüsenherddosis (in Gy)	Szintigraphiefläche Test Mittelwert $\pm$ SD (in cm <sup>2</sup> ) *1	Szintigraphiefläche Test Median (Range) (in cm <sup>2</sup> ) *1
1683	150	21,8 $\pm$ 9	20 (2 - 66)
533	250	17,9 $\pm$ 5,9	17 (4 - 48)
552	350	7,5 $\pm$ 3,4	7 (1,5 - 24)

\*1 gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

Die Messung zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie ergab folgendes Bild:

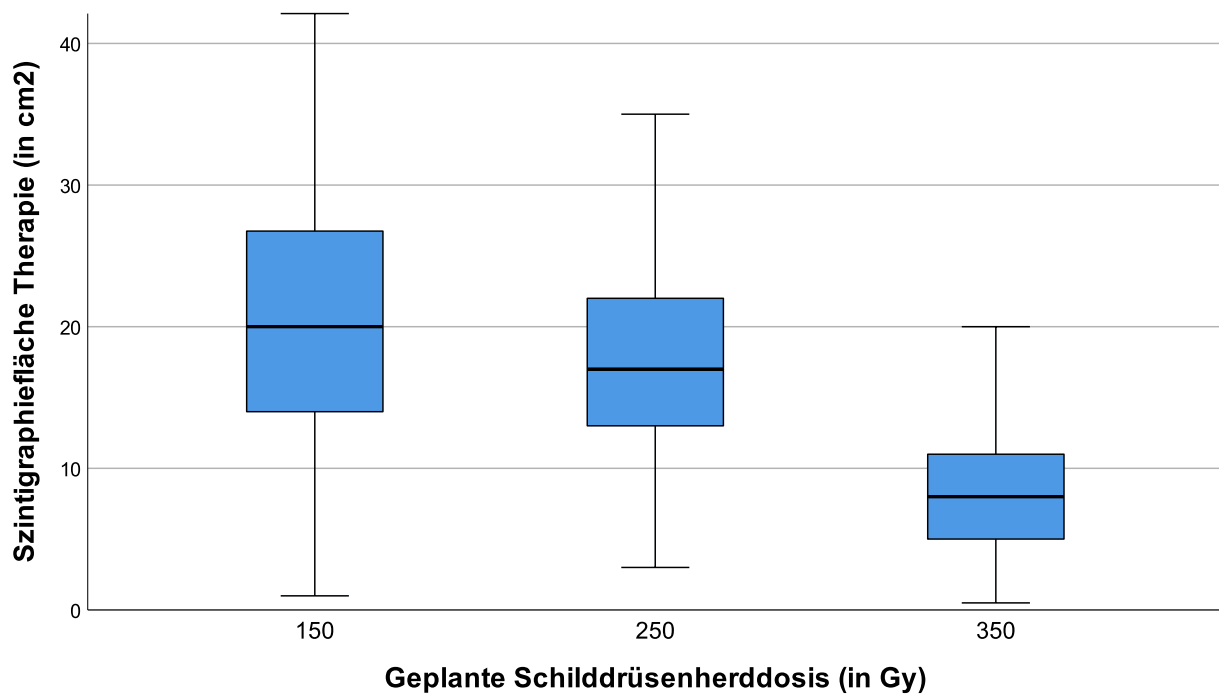


Abbildung 10: Szintigraphiefläche Radioiodtherapie

Zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie lag die ausgemessene Szintigraphiefläche im Mittelwert in Gruppe 1 bei 21,3 cm<sup>2</sup>, der Median bei 20 cm<sup>2</sup>. In Gruppe 2 lag die Szintigraphiefläche im Mittelwert bei 18,4 cm<sup>2</sup>, im Median bei 17 cm<sup>2</sup>. In Gruppe 3 betrug die Szintigraphiefläche im Mittelwert 8,8 cm<sup>2</sup>, der Median betrug 8 cm<sup>2</sup>.

Tabelle 7: Szintigraphiefläche Radioiodtherapie

Anzahl der Therapien	Geplante Schilddrüsenherddosis (in Gy)	Szintigraphiefläche Therapie Mittelwert $\pm$ SD (in cm <sup>2</sup> ) * <sup>1</sup>	Szintigraphiefläche Therapie Median (Range) (in cm <sup>2</sup> ) * <sup>1</sup>
1683	150	21,3 $\pm$ 10,4	20 (1 - 83)
533	250	18,4 $\pm$ 6,8	17 (3 - 49)
552	350	8,8 $\pm$ 4,9	8 (0,5 - 34)

\*<sup>1</sup> gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

Stellt man die gemessenen Szintigraphieflächen zu beiden Zeitpunkten gegenüber, erhält man folgendes Bild:

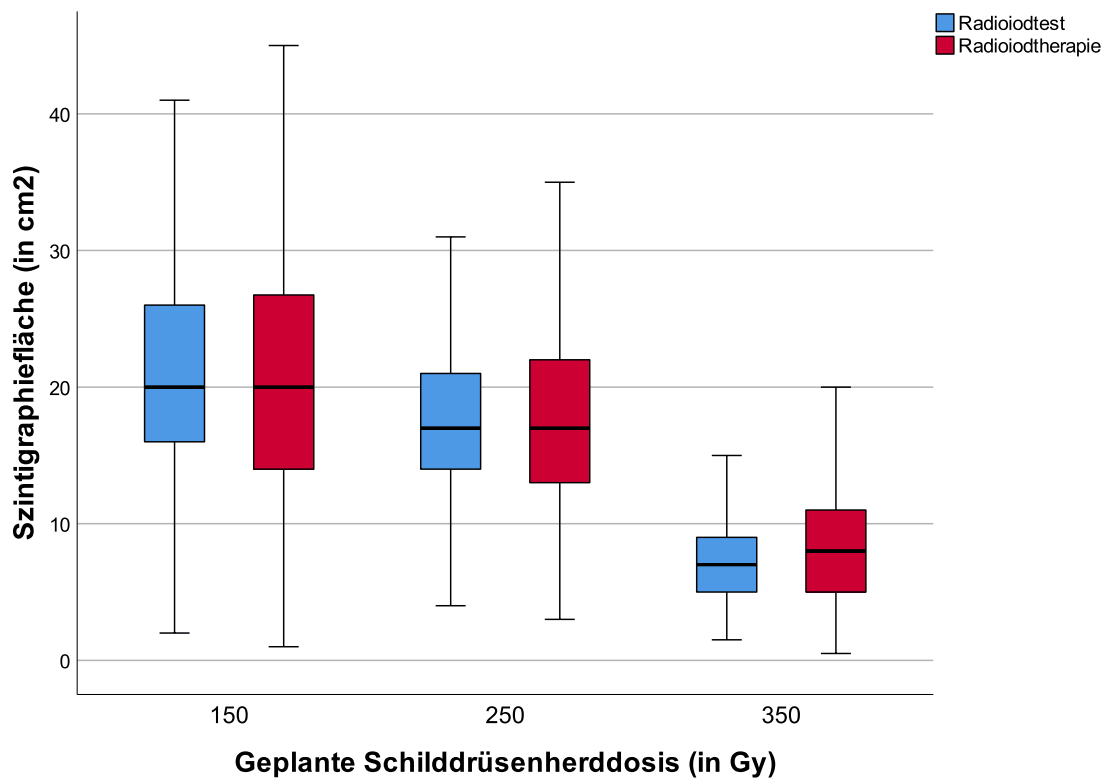


Abbildung 11: Szintigraphiefläche des Radioiodtests und der Radioiodtherapie

Die gemessene Szintigraphiefläche weicht zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie gegenüber dem Radioiodtest in Gruppe 1 um -2,3 % ab, in Gruppe 2 um +2,8 % und in Gruppe 3 um +17,3 % ab.

Der Median der Szintigraphiefläche zum Therapiezeitpunkt weicht in Gruppe 1 und Gruppe 2 von der Messung zum Testzeitpunkt gar nicht ab, in Gruppe 3 um +14,3 %.

*Tabelle 8: Vergleich der Szintigraphiefläche - Radioiodtest und Radioiodtherapie*

<b>Anzahl der Therapien</b>	<b>Geplante Schilddrüsenherddosis (in Gy)</b>	<b>Δ Mittelwert Therapie zu Test (in %) <sup>*1</sup></b>	<b>Δ Median Therapie zu Test (in %) <sup>*1</sup></b>
<b>1683</b>	150	- 2,3	0
<b>533</b>	250	+ 2,8	0
<b>552</b>	350	+ 17,3	+ 14,3

<sup>\*1</sup> gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

Die Abweichung der Szintigraphiefläche zum Zeitpunkt der Therapie gegenüber dem Zeitpunkt des Tests ist in Gruppe 3 mit  $p < 0,001$  gegenüber Gruppe 1 und 2 statistisch hoch signifikant.

(ANOVA, Post Hoc Bonferoni und Tukey-HSD)

### 3.4 Radioioduptake

Der Radioioduptake wurde im Rahmen der Szintigraphie zum Zeitpunkt des Radioiodtests und zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie gemessen.

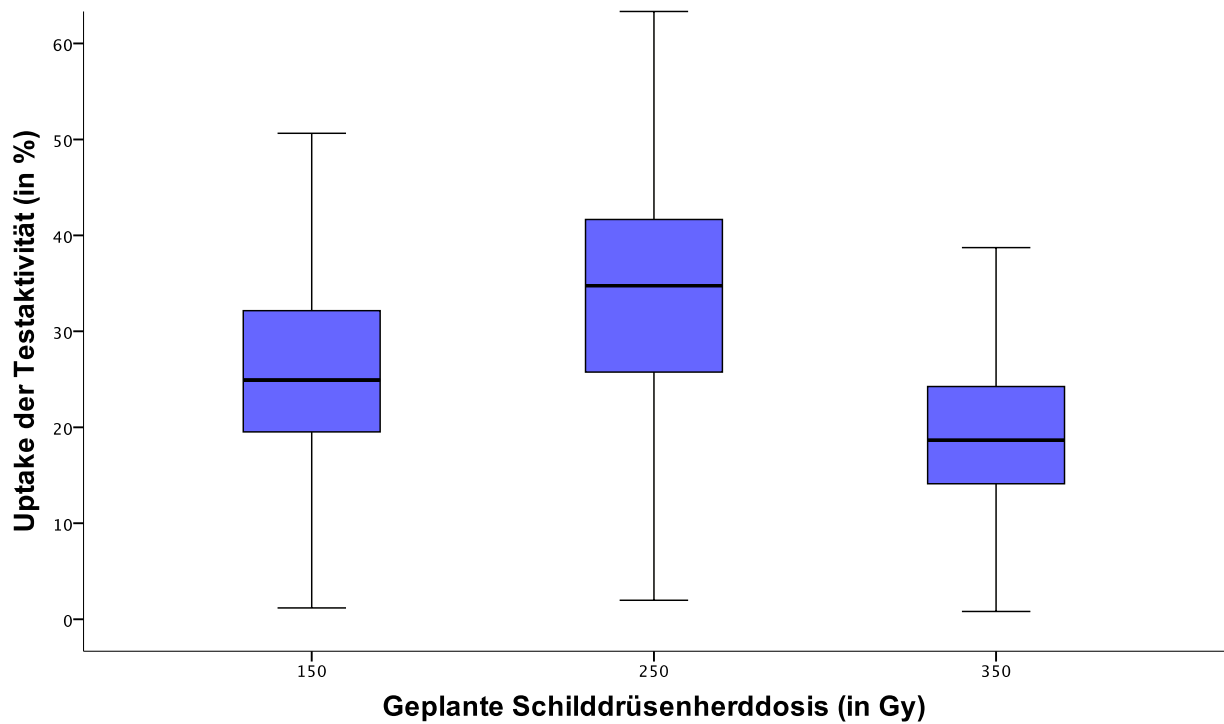


Abbildung 12: Uptake der Testaktivität

Zum Testzeitpunkt betrug der Uptake des Radioiods im Mittelwert in Gruppe 1 bei 26,2 %, der Median bei 24,9 %. In Gruppe 2 lag der Uptake im Mittelwert bei 34,2 %, der Median bei 34,8 %. In Gruppe 3 betrug der Uptake im Mittelwert 19,6 %, der Median betrug ebenfalls 19,6 %.

Tabelle 9: Uptake der Testaktivität

Anzahl der Therapien	Geplante Schilddrüsenherddosis (in Gy)	Radioioduptake Test Mittelwert $\pm$ SD (in %) <sup>*1</sup>	Radioioduptake Test Median (Range) (in %) <sup>*1</sup>
1683	150	26,2 $\pm$ 11,0	24,9 (1,2 - 85,1)
533	250	34,2 $\pm$ 12,5	34,8 (2,0 - 74,4)
552	350	19,6 $\pm$ 8,8	19,6 (0,8 - 71,5)

<sup>\*1</sup> gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

Die Messung zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie ergab folgendes Bild:

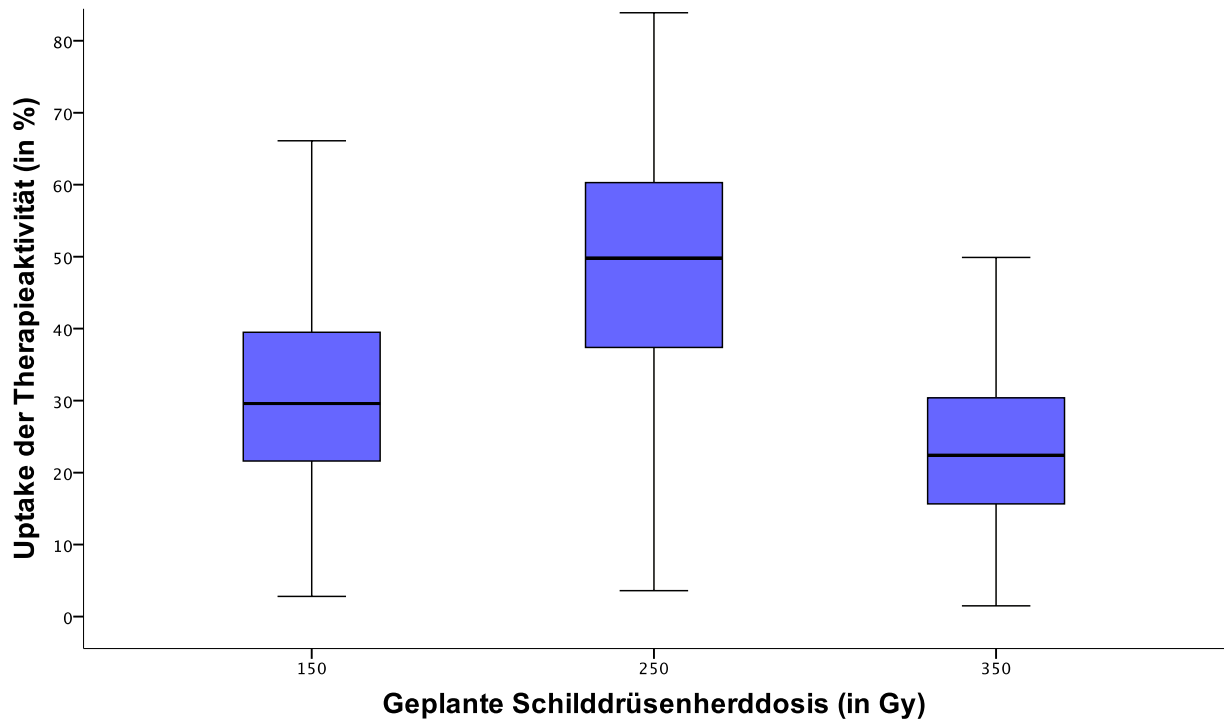


Abbildung 13: Uptake der Therapieaktivität

Zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie lag der Uptake des Radioiods im Mittelwert in Gruppe 1 bei 31,2 %, der Median bei 29,9 %. In Gruppe 2 lag der Uptake im Mittelwert bei 48,4 %, im Median bei 49,8 %. In Gruppe 3 betrug der Uptake im Mittelwert 23,4 %, der Median betrug 22,4 %.



Tabelle 10: Uptake der Therapieaktivität

Anzahl der Therapien	Geplante Schilddrüsenherddosis (in Gy)	Radioioduptake Therapie Mittelwert $\pm$ SD (in %) <sup>*1</sup>	Radioioduptake Therapie Median (Range) (in %) <sup>*1</sup>
1683	150	31,2 $\pm$ 14,1	29,9 (2,8 - 100)
533	250	48,4 $\pm$ 16,3	49,8 (1,9 - 83,9)
552	350	23,4 $\pm$ 10,9	22,4 (1,5 - 65,4)
2768			

<sup>\*1</sup> gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

Stellt man die gemessenen Uptakes des Radioiods zu beiden Zeitpunkten gegenüber, erhält man folgendes Bild:

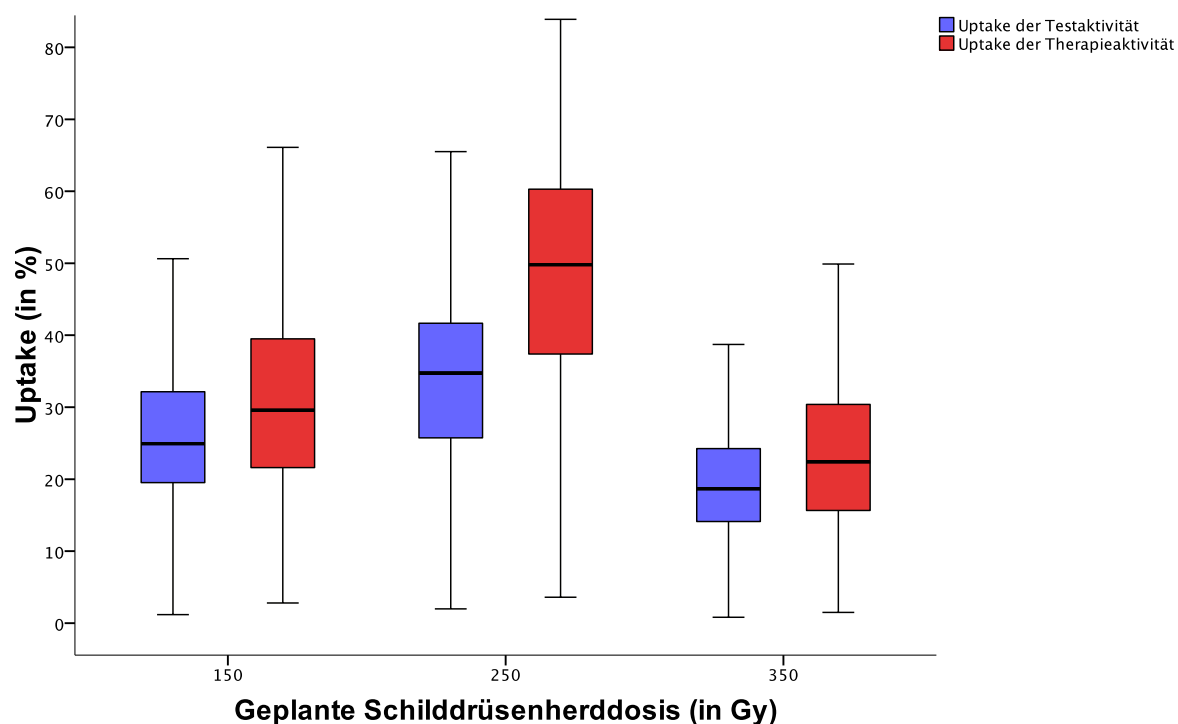


Abbildung 14: Uptake während des Radioiodtests und der Radioiodtherapie

Der gemessene Uptake des Radioiods weicht zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie gegenüber dem Radioiodtest in Gruppe 1 um + 27 % ab, in Gruppe 2 um 53,7 % und in Gruppe 3 um +22 % ab.

Der Median des Radioioduptakes zum Therapiezeitpunkt weicht in Gruppe 1 um + 20 % ab, in Gruppe 2 um + 39 % und in Gruppe 3 um +22 %.

*Tabelle 11: Vergleich Radioioduptake Test und Therapie*

Anzahl der Therapien	Geplante Schilddrüsenherddosis (in Gy)	$\Delta$ Mittelwert Therapie zu Test (in %) <sup>*1</sup>	$\Delta$ Median Therapie zu Test (in %) <sup>*1</sup>
1683	150	+ 27	+ 20
533	250	+ 53,7	+ 39
552	350	+ 30	+ 22
2768			

<sup>\*1</sup> gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

Die Abweichung des Radioioduptakes zum Zeitpunkt der Therapie gegenüber dem Zeitpunkt des Tests ist in Gruppe 2 mit  $p < 0,001$  gegenüber Gruppe 1 und 3 statistisch hoch signifikant. Zwischen den Gruppen 1 und 3 liegt kein signifikanter Unterschied vor. (ANOVA, Post Hoc Bonferoni und Tukey-HSD)

### 3.5 Volumina

In den Gruppen lagen folgende zu therapierende Schilddrüsenvolumina vor:

Tabelle 12: Durchschnittliche Volumina des zu therapierenden Gewebes

Anzahl der Therapien	Geplante Schilddrüsenherddosis (in Gy)	Schilddrüsenvolumen Mittelwert $\pm$ SD (in ml) <sup>*1</sup>	Schilddrüsenvolumen Median (Range) (in ml) <sup>*1</sup>
1651	150	44,5 $\pm$ 32	36,7 (1,6 - 456,1)
532	250	26,4 $\pm$ 16,9	22,9 (0,7 - 138,9)
589	350	11 $\pm$ 10,2	8,2 (0,1 - 80,1)

<sup>\*1</sup> gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

In Gruppe 1 beträgt das zu therapierende Schilddrüsenvolumen einen Mittelwert von 44,5 ml und einen Median von 36,7 ml, in Gruppe 2 liegt der Mittelwert bei 26,4 ml, der Median liegt bei 22,9 ml. In Gruppe 3 misst das zu therapierende Schilddrüsenvolumen im Mittelwert 11 ml bzw. im Median 8,2 ml.

### 3.6 Follow Up

Das Follow Up erfolgte für die Patienten der Gruppe 3. Von 552 Patienten waren 58 Patienten in unserer Schilddrüsenambulanz angebunden und wurden vor und nach der Therapie untersucht.

#### Adenomvolumen bei Therapie und nach 6 Monaten

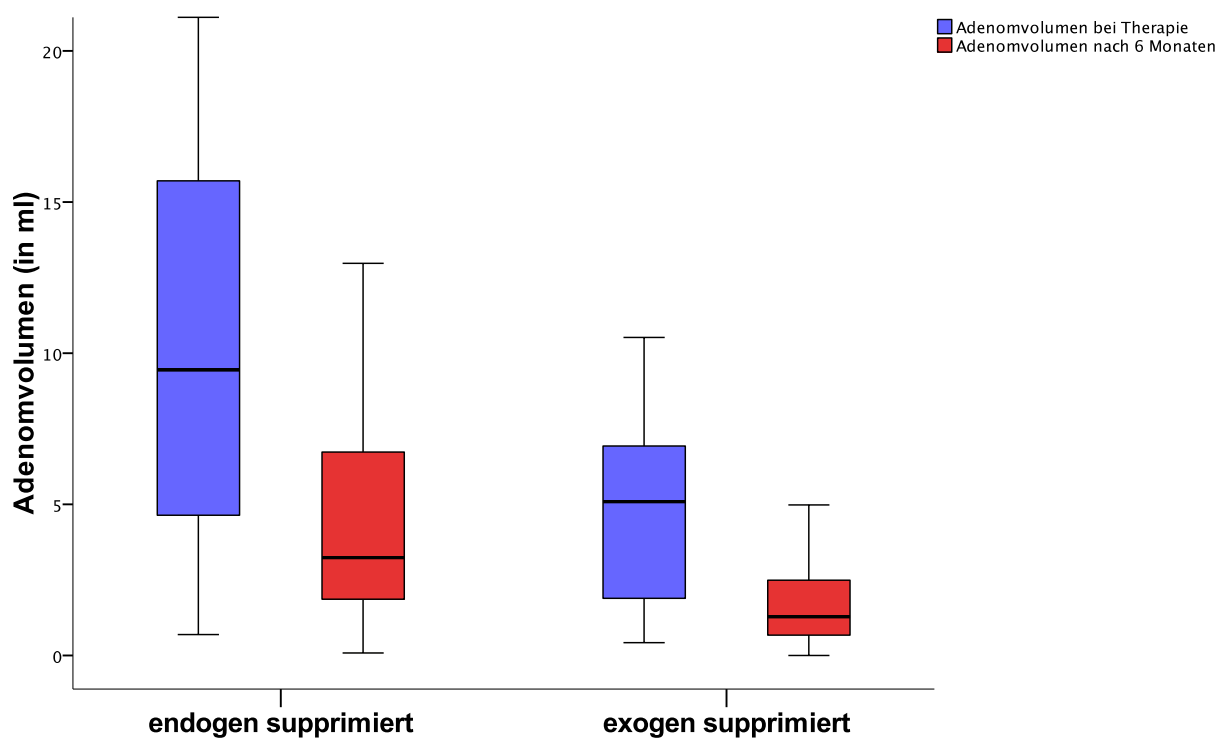


Abbildung 15: Adenomvolumen bei Therapie und nach 6 Monaten

Der Mittelwert des Adenomvolumens lag zum Zeitpunkt der Therapie bei 10 ml, nach 6 Monaten bei 3,8 ml. Der Median lag vor der Therapie bei 6,5 ml, 6 Monaten nach der Therapie bei 2,1 ml. Bei unter endogener Suppression durchgeführter Therapie lag der Mittelwert des Adenomvolumens vor der Therapie bei 13,4 ml, 6 Monate nach Therapie bei 5,2 ml. Der Median des Adenomvolumens lag vor der Therapie bei 9,5 ml, 6 Monate nach der Therapie bei 3,2 ml. Bei unter exogener Suppression durchgeführter Therapie

lag der Mittelwert des Adenomvolumens vor der Therapie bei 5,1 ml, 6 Monate bei nach der Therapie bei 1,7 ml. Der Median des Adenomvolumens lag hier vor der Therapie bei 5,1 ml, 6 Monate nach Therapie bei 1,3 ml.

*Tabelle 13: Adenomvolumen vor der Therapie und nach 6 Monaten*

Anzahl der Patienten	Adenom-Volumen t = 0 Monate Mittelwert $\pm$ SD (in ml) <sup>*1</sup>	Adenom-Volumen t = 0 Monate Median (Range) (in ml) <sup>*1</sup>	Adenom-Volumen t = 6 Monate Mittelwert $\pm$ SD (in ml) <sup>*1</sup>	Adenom-Volumen t = 6 Monate Median (Range) (in ml) <sup>*1</sup>	$\Delta$ Mittelwert (in %) <sup>*2</sup>	$\Delta$ Median (in %) <sup>*2</sup>
58 <sup>*3</sup>	10 $\pm$ 10,7	6,5 (0,4 - 52,8)	3,8 $\pm$ 4,4	2,1 (0 - 20)	- 79	- 68
34 <sup>*4</sup>	13,4 $\pm$ 12,6	9,5 (0,7 - 52,8)	5,2 $\pm$ 5,2	3,2 (0 - 20)	- 29	- 66
24 <sup>*5</sup>	5,1 $\pm$ 3,6	5,1 (0,4 - 15,6)	1,7 $\pm$ 1,5	1,3 (0 - 5,9)	- 67	- 75

<sup>\*1</sup> Gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

<sup>\*2</sup> Gerundet auf volle Zahlen

<sup>\*3</sup> Gesamtgruppe

<sup>\*4</sup> Ohne exogene Suppression

<sup>\*5</sup> Exogen supprimiert

6 Monate nach der Therapie weicht im Gesamten der Mittelwert des Adenomvolumens also um - 79% ab, im Median weicht das Adenomvolumen um - 68 % ab. Bei unter endogener Suppression durchgeführter Therapie weicht der Mittelwert um etwa - 29 % ab, im Median um - 66 %. Bei unter exogener Suppression durchgeführter Therapie weicht der Mittelwert um etwa - 67 % ab, im Median um - 75 %. Die Abweichung ist mit  $p < 0,001$  statistisch hoch signifikant.

(t-Test bei gepaarten Stichproben, Pearson)

## TSH bei Therapie und nach 6 Monaten

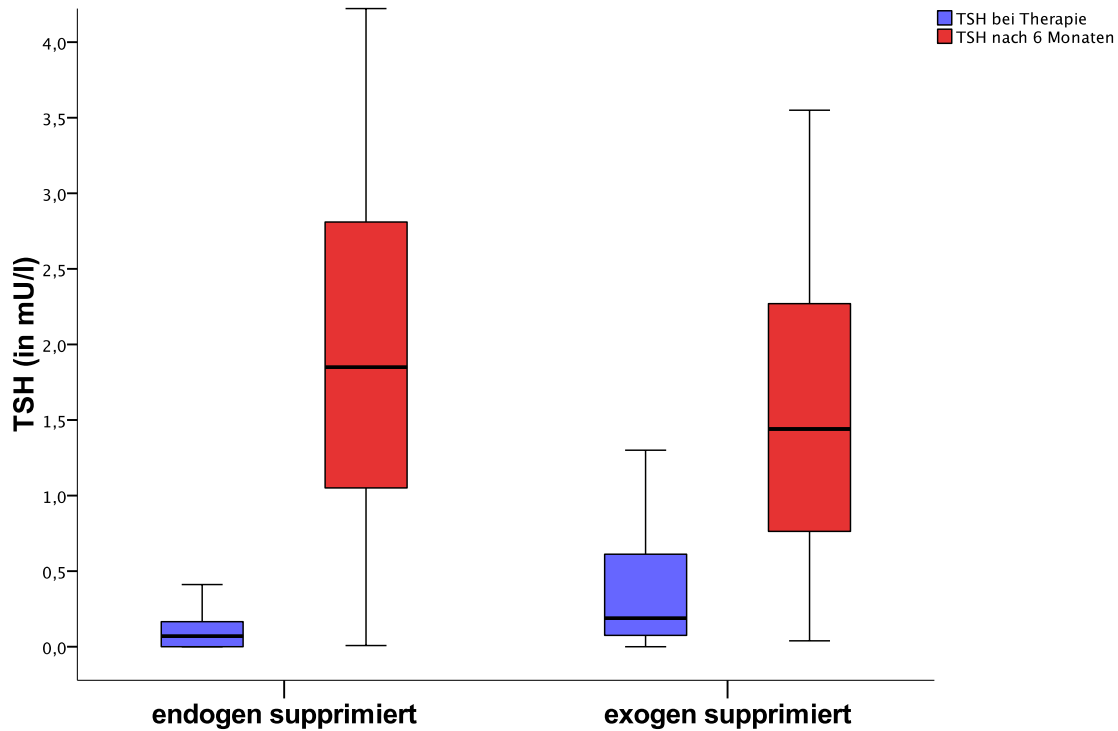


Abbildung 16: TSH bei Therapie und nach 6 Monaten

Der Mittelwert des TSH lag vor der Therapie bei 0,3 mU/l, 6 Monate nach der Therapie bei 2,4 mU/l. Der Median lag vor der Therapie bei 0,1 mU/l, 6 Monate nach der Therapie bei 1,6 mU/l. Bei unter endogener Suppression durchgeführter Therapie lag der Mittelwert des TSH vor der Therapie bei 0,2 mU/l, 6 Monate nach Therapie bei 2,8 mU/l. Der Median des TSH lag vor der Therapie bei 0,1 mU/l, 6 Monate nach der Therapie bei 1,4 mU/l. Bei unter exogener Suppression durchgeführter Therapie lag der Mittelwert des TSH vor der Therapie bei 0,3 mU/l, 6 Monate bei nach der Therapie bei 1,9 mU/l. Der Median des TSH lag hier vor der Therapie bei 0,2 mU/l, 6 Monate nach Therapie bei 1,4 mU/l.

Tabelle 14: TSH bei Therapie und nach 6 Monaten

Anzahl der Patienten	TSH t = 0 Monate Mittelwert $\pm$ SD (in mU/l) <sup>*1</sup>	TSH t = 0 Monate Median (Range) (in mU/l) <sup>*1</sup>	TSH t = 6 Monate Mittelwert $\pm$ SD (in mU/l) <sup>*1</sup>	TSH t = 6 Monate Median (Range) (in mU/l) <sup>*1</sup>	$\Delta$ Mittelwert (in %) <sup>*2</sup>	$\Delta$ Median (in %) <sup>*2</sup>
58 <sup>*3</sup>	0,3 $\pm$ 0,6	0,1 (0 - 3,8)	2,4 $\pm$ 2,6	1,6 (0 - 13,9)	+ 700 %	+ 1600 %
34 <sup>*4</sup>	0,2 $\pm$ 0,7	0,1 (0 - 3,8)	2,8 $\pm$ 2,8	1,9 (0 - 13,9)	+ 1300 %	+ 1800 %
24 <sup>*5</sup>	0,3 $\pm$ 0,4	0,2 (0 - 1,3)	1,9 $\pm$ 2,1	1,4 (0 - 10,1)	+ 533 %	+ 600 %

<sup>\*1</sup> Gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

<sup>\*2</sup> Gerundet auf volle Zahlen

<sup>\*3</sup> Gesamtgruppe

<sup>\*4</sup> Ohne exogene Suppression

<sup>\*5</sup> Exogen supprimiert

Der Mittelwert des TSH weicht 6 Monate nach der Therapie um 700 % ab, im Median weicht das TSH um 1600 % ab. Die Abweichung ist mit  $p < 0,001$  statistisch hoch signifikant.

(t-Test bei gepaarten Stichproben, Pearson)

## Tc-Uptake in der Schilddrüsenszintigrafie

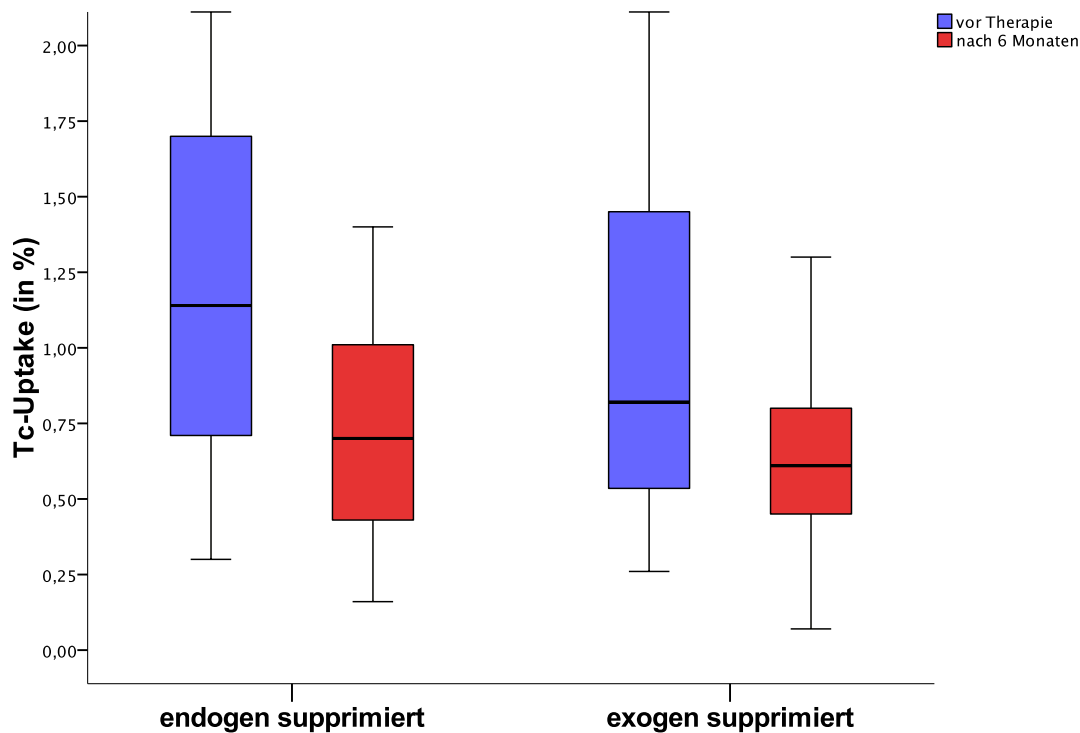


Abbildung 17: Tc-Uptake vor Therapie und nach 6 Monaten

Der Mittelwert des Tc-Uptakes lag vor der Therapie bei 1,3 %, 6 Monate nach der Therapie bei 0,8 %. Der Median lag vor der Therapie bei 1 %, 6 Monate nach der Therapie bei 0,7 %.

Tabelle 15: Tc-Uptake vor Therapie und nach 6 Monaten

Anzahl der Patienten	Tc-Uptake t = 0 Monate Mittelwert $\pm$ SD (in %) <sup>*1</sup>	Tc-Uptake t = 0 Monate Median (Range) (in %) <sup>*1</sup>	Tc-Uptake t = 6 Monate Mittelwert $\pm$ SD (in %) <sup>*1</sup>	Tc-Uptake t = 6 Monate Median (Range) (in %) <sup>*1</sup>	$\Delta$ Mittelwert (in %) <sup>*2</sup>	$\Delta$ Median (in %) <sup>*2</sup>
58 <sup>*3</sup>	1,3 $\pm$ 1	1 (0,3 - 5)	0,8 $\pm$ 0,6	0,7 (0,1 - 4,1)	- 39	- 30
34 <sup>*4</sup>	1,4 $\pm$ 1,1	1,1 (0,3 - 5)	0,8 $\pm$ 0,7	0,7 (0,1 - 4,1)	- 43	- 37
24 <sup>*5</sup>	1,1 $\pm$ 0,8	0,8 (0,3 - 3,2)	0,6 $\pm$ 0,3	0,6 (0,1 - 1,3)	- 46	- 25

<sup>\*1</sup> Gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

<sup>\*2</sup> Gerundet auf volle Zahlen

<sup>\*3</sup> Gesamtgruppe

<sup>\*4</sup> Ohne exogene Suppression

<sup>\*5</sup> Exogen supprimiert



Der Mittelwert des Tc-Uptakes weicht 6 Monate nach der Therapie um - 38,5 % ab, im Median weicht der Tc-Uptake um - 30 % ab. Bei unter endogener Suppression durchgeführter Therapie weicht der Mittelwert um etwa - 43 % ab, im Median um - 37 %. Bei unter exogener Suppression durchgeführter Therapie weicht der Mittelwert um etwa - 46 % ab, im Median um - 25 %. Die Abweichung ist mit  $p < 0,001$  statistisch hoch signifikant. (t-Test bei gepaarten Stichproben, Pearson)

## Radioioduptake

Vergleicht man für die Patienten den Radioioduptake zwischen Therapie und Test, aufgeteilt nach exogener und endogener Suppression, erhält man folgendes Bild:

*Tabelle 16: Radioioduptake Test und Therapie endogen/ exogen*

Anzahl der Patienten	Radioioduptake Test Mittelwert $\pm$ SD (in %) <sup>*1</sup>	Radioioduptake Test Median (Range) (in %) <sup>*1</sup>	Radioioduptake Therapie Mittelwert $\pm$ SD (in %) <sup>*1</sup>	Radioioduptake Therapie Median (Range) (in %) <sup>*1</sup>	$\Delta$ Mittelwert Therapie zu Test (in %) <sup>*2</sup>	$\Delta$ Median Therapie zu Test (in %) <sup>*2</sup>
58 <sup>*3</sup>	17,2 $\pm$ 9,9	16,2 (0,8 - 57,1)	20,4 $\pm$ 11,2	18,6 (1,5 - 49,7)	+ 16	+ 13
34 <sup>*4</sup>	22,0 $\pm$ 9,5	19,8 (4,3 - 57,1)	25,1 $\pm$ 11,0	25,8 (6,9 - 49,7)	+ 12	+ 23
24 <sup>*5</sup>	10,5 $\pm$ 5,9	9,2 (0,8 - 23,9)	13,7 $\pm$ 7,5	12,0 (1,5 - 29,6)	+ 23	+ 23

<sup>\*1</sup> Gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma

<sup>\*2</sup> Gerundet auf volle Zahlen

<sup>\*3</sup> Gesamtgruppe

<sup>\*4</sup> Ohne exogene Suppression

<sup>\*5</sup> Exogen supprimiert

Für die gesamte Gruppe betrachtet weicht der Mittelwert des Radioioduptakes während der Therapie um + 16 % ab, im Median weicht der Radioioduptake um + 13 % ab. Bei unter endogener Suppression durchgeführter Therapie weicht der Mittelwert um etwa + 12 % ab, im Median um + 23 %. Bei unter exogener Suppression durchgeführter Therapie weicht der Mittelwert um etwa + 23 % ab, im Median ebenfalls um + 23 %. Die Abweichung ist mit  $p < 0,001$  statistisch hoch signifikant. (t-Test bei gepaarten Stichproben, Pearson)

### 3.7 Korrelationen

#### Schilddrüsenherddosis zu Szintigraphiefläche

Es wurde die Korrelation zwischen der Schilddrüsenherddosis (ermittelt - geplant) und der Abweichung der Szintigraphieflächen (Therapiezeitpunkt - Testzeitpunkt) berechnet. Die berechnete Korrelation nach Pearson ist hoch signifikant auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Für die Gesamtgruppe liegt der Korrelationskoeffizient bei  $-0,263$ .

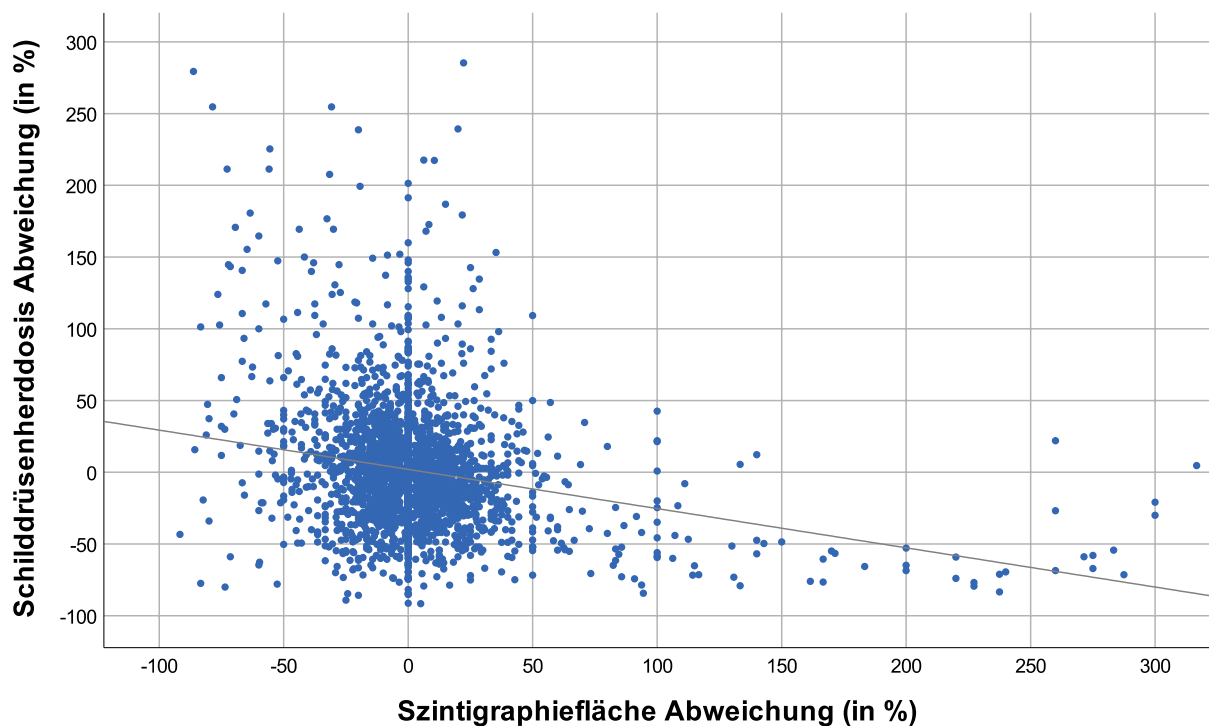


Abbildung 18: Korrelation Schilddrüsenherddosis zu Szintigraphiefläche gesamt

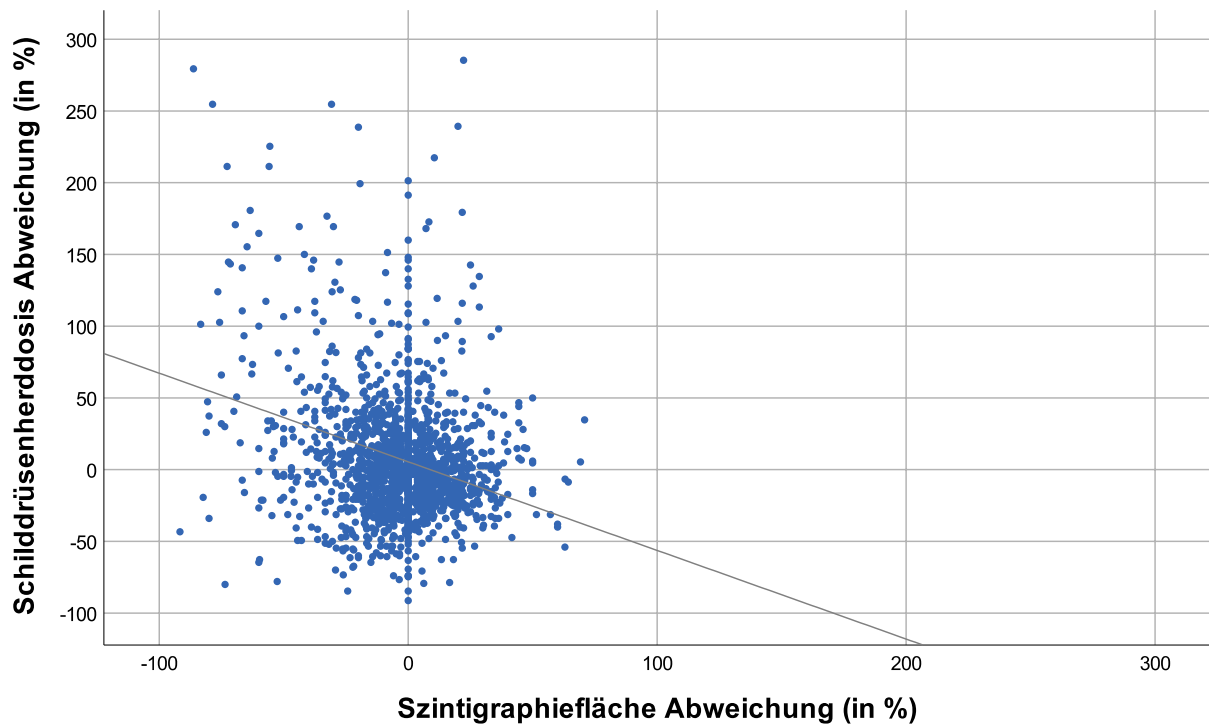


Abbildung 19: Korrelation Schilddrüsenherddosis zu Szintigraphiefläche 150 Gy

In Gruppe 1 (150Gy) liegt der Korrelationskoeffizient bei - 0,196. In Gruppe 2 (250Gy) liegt der Korrelationskoeffizient bei - 0,177.

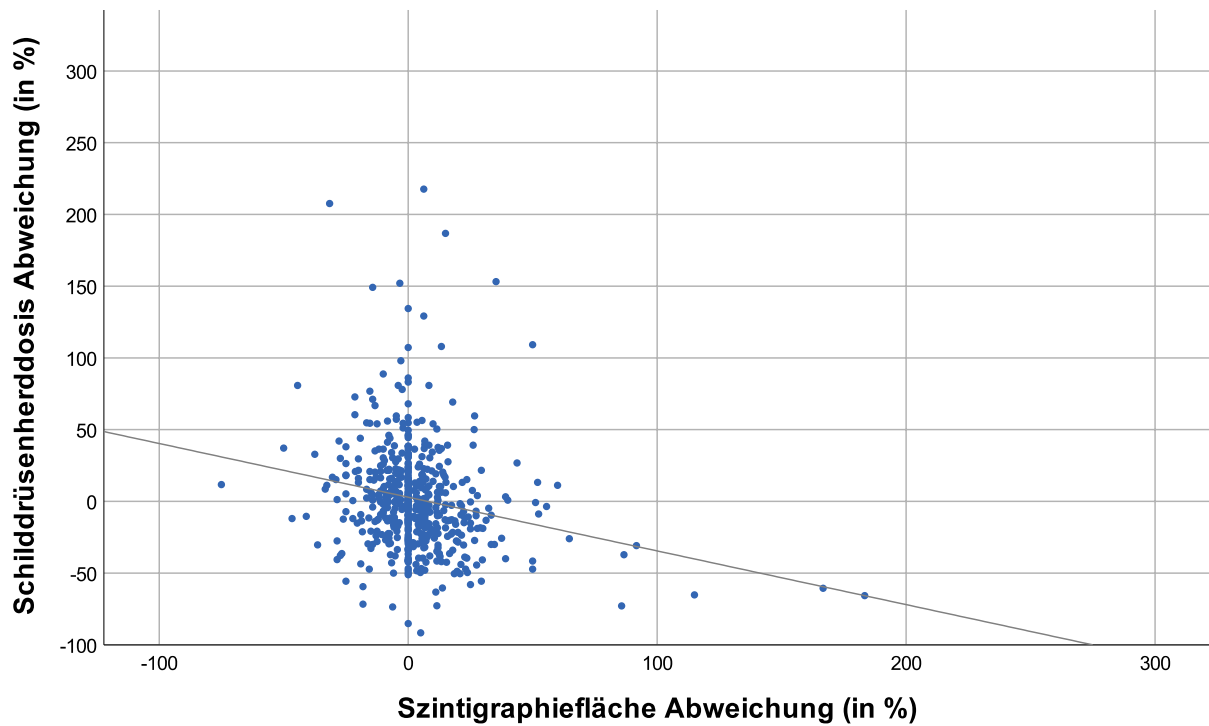


Abbildung 20: Korrelation Schilddrüsenherddosis zu Szintigraphiefläche 250 Gy

In Gruppe 3 (350Gy) liegt der Korrelationskoeffizient bei - 0,391.

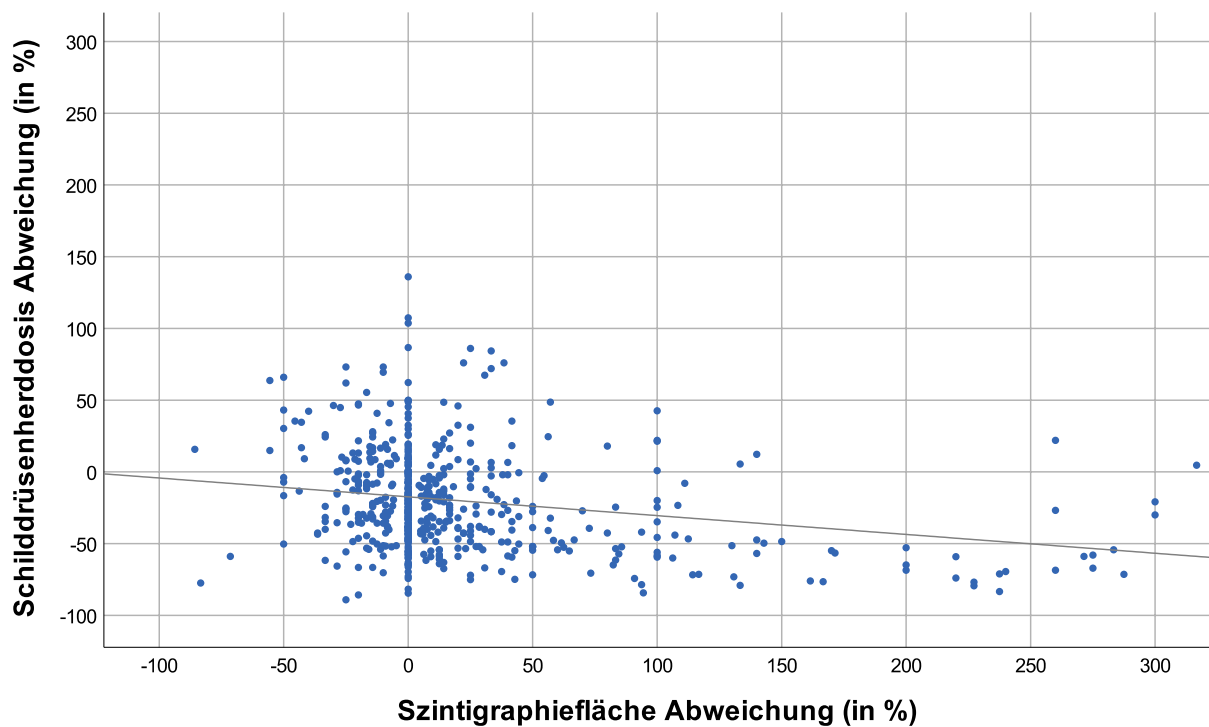


Abbildung 21: Korrelation Schilddrüsenherddosis zu Szintigraphiefläche 350 Gy

Die Abweichung der Schilddrüsenherddosis von der geplanten Schilddrüsenherddosis korreliert also insgesamt moderat negativ zur Abweichung der Szintigraphiefläche zwischen Test und Therapie. Bei Gruppe 3 stärker als in Gruppe 1 und 2.

D. h. je stärker die Szintigraphiefläche während der Therapie gegenüber dem Test abweicht, desto stärker nimmt die erreichte Schilddrüsenherddosis gegenüber der geplanten Schilddrüsenherddosis ab.

## Radioioduptake zu Schilddrüsenherddosis

Es wurde die Korrelation zwischen der Abweichung des Radioioduptakes (Therapiezeitpunkt - Testzeitpunkt) und der Schilddrüsenherddosis (Ermittelt - Geplant) berechnet.

Die berechnete Korrelation nach Pearson ist hoch signifikant auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Für die Gesamtgruppe liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,272.

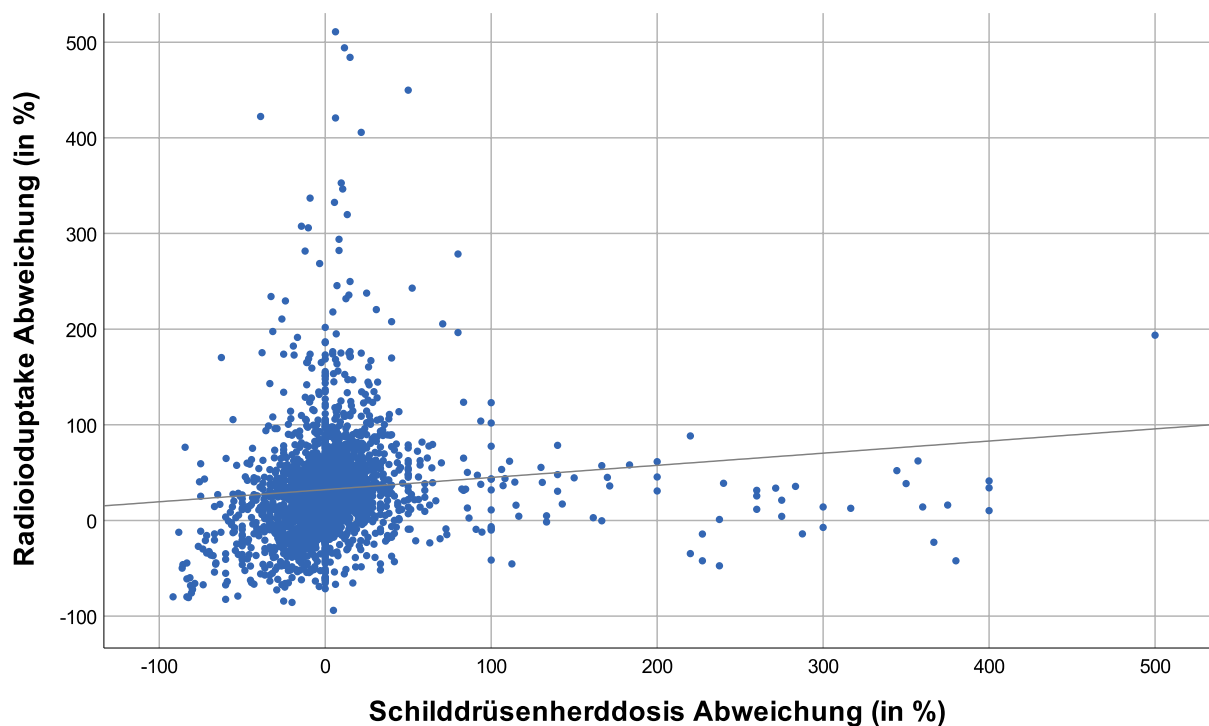


Abbildung 22: Radioioduptake zu Schilddrüsenherddosis gesamt

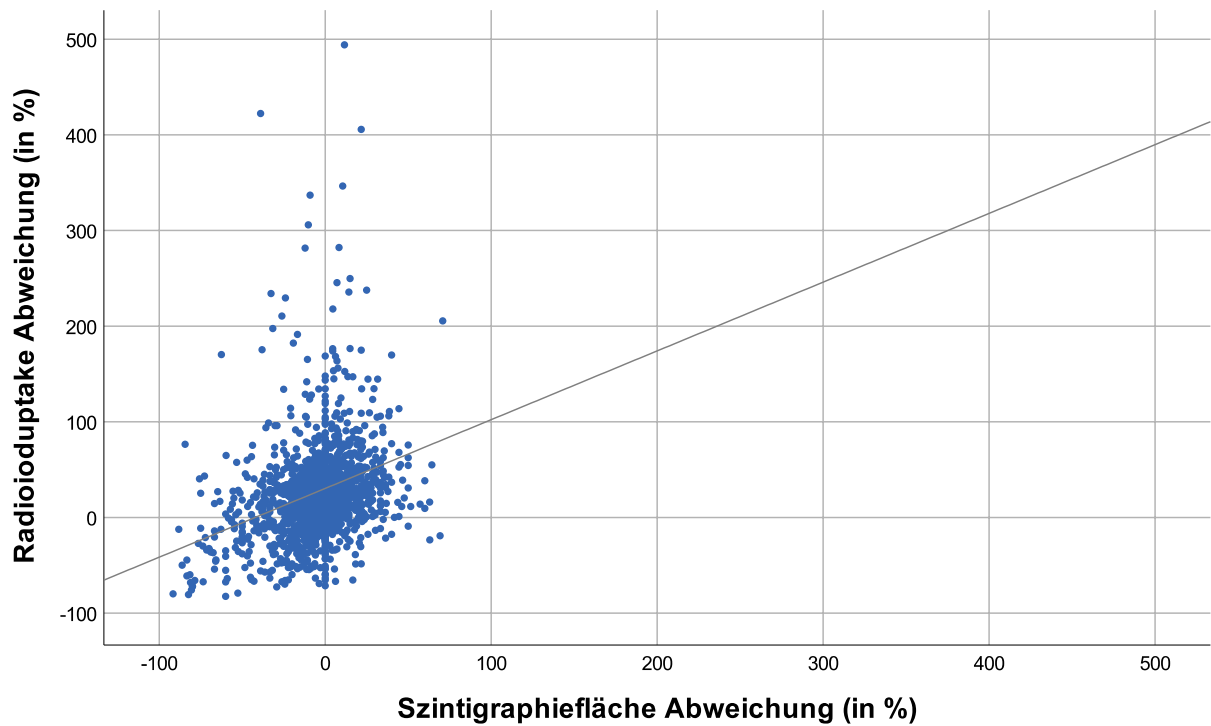


Abbildung 23: Radioioduptake zu Schilddrüsenherddosis 150 Gy

In Gruppe 1 (150Gy) liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,305, in Gruppe 2 (250Gy) liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,508.

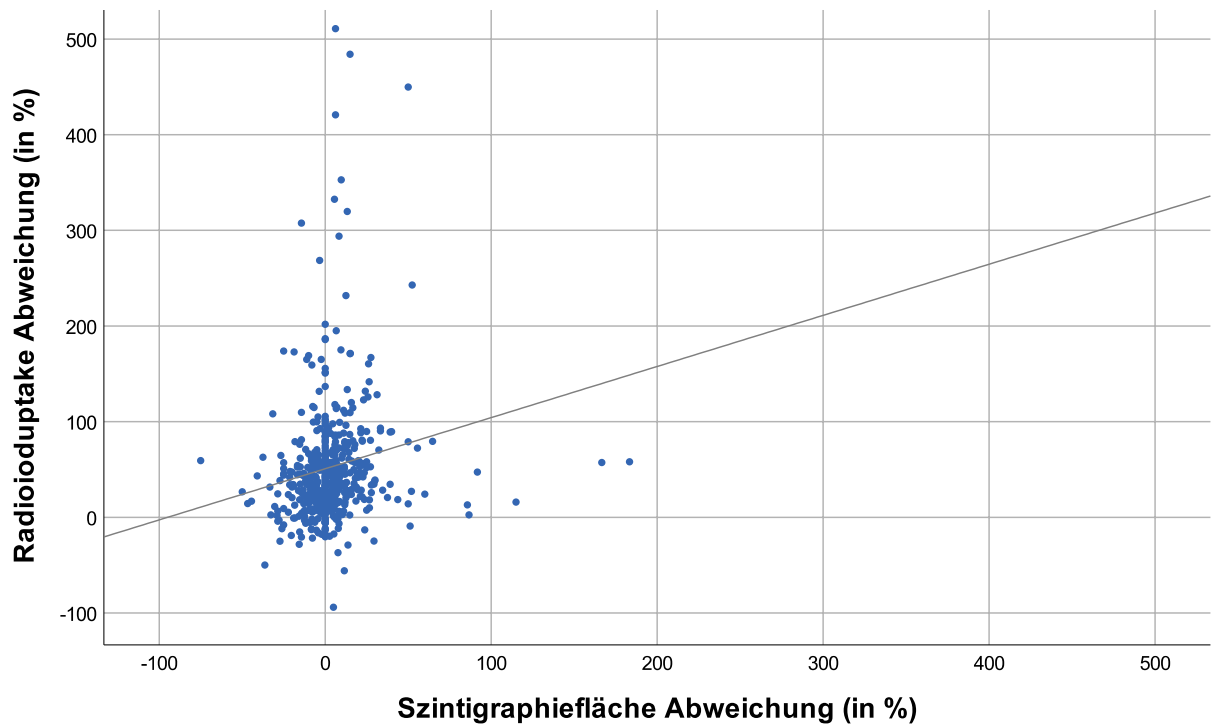


Abbildung 24: Radioioduptake zu Schilddrüsenherddosis 250 Gy

In Gruppe 3 (350Gy) liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,195.

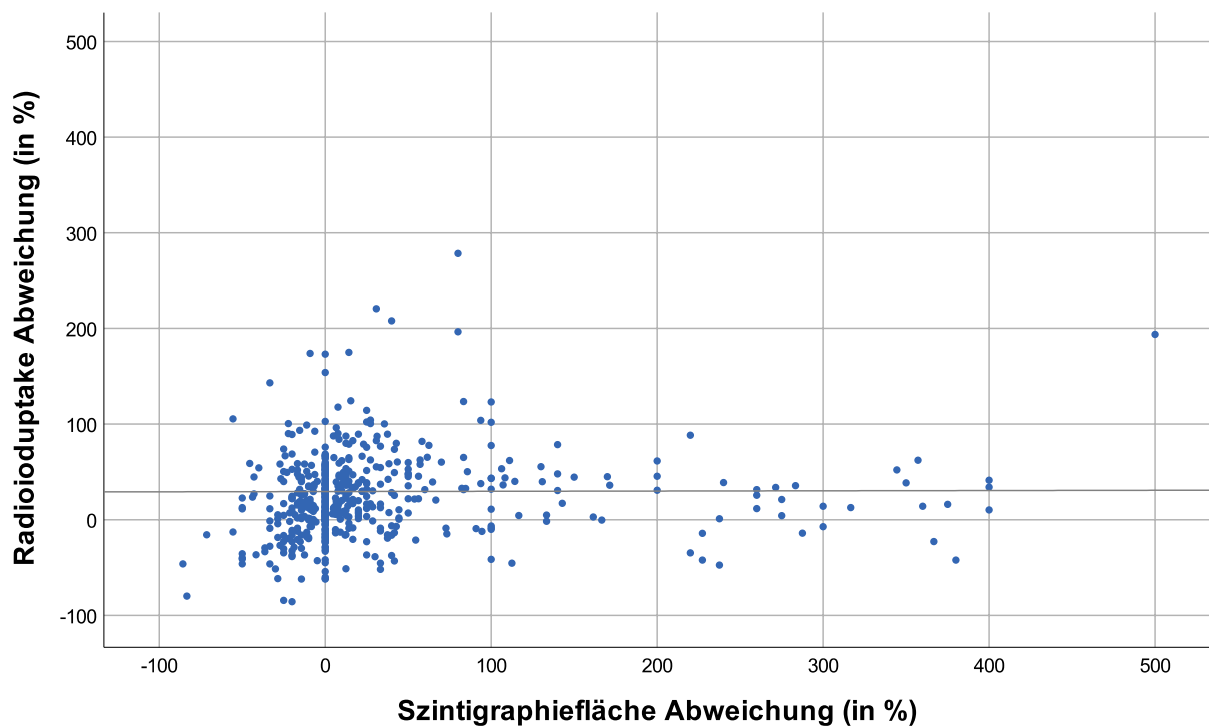


Abbildung 25: Radioioduptake zu Schilddrüsenherddosis 350 Gy

D. h. je höher der Radioioduptake während der Therapie gegenüber dem Test ist, desto stärker nimmt die erreichte Schilddrüsenherddosis gegenüber der geplanten Schilddrüsenherddosis zu.

Die Abweichung der Schilddrüsenherddosis von der geplanten Schilddrüsenherddosis korreliert also insgesamt moderat positiv zur Abweichung des Radioioduptakes zwischen Test und Therapie. Wenn man die Gruppen separat betrachtet, liegt in Gruppe 2 eine starke Korrelation vor, in Gruppe 1 eine moderate und in Gruppe 3 eine eher schwache bis moderate Korrelation.

## 4 Diskussion

In 3.2 konnte dargestellt werden, dass die geplante Schilddrüsenherddosis in Gruppe 3, also der Gruppe der fokalen Autonomien, nicht erreicht und im Median um 27,4 % (bzw. im Mittel um 23,1 %) deutlich unterschritten wurde. In den Gruppen 1 und 2 konnte die Schilddrüsenherddosis erreicht werden.

Das abweichende Ergebnis in Gruppe 3 kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden, die primär an Schwächen der Dosimetrie liegen können:



## 4.1 Schwächen der Dosimetrie

Eine methodisch korrekte und qualitativ einwandfrei durchgeführte Dosimetrie ist eine der wesentlichen Faktoren in der Radioiodtherapie. Daher ist es wichtig, auf potenzielle Ursachen für Abweichungen in der Dosimetrie einzugehen und die Schwächen bei der Planung mitzubersichtigen. Folgende Dinge können die Dosimetrie beeinflussen:

### **Medikamentöse Einstellung**

Bei Abweichungen in der Medikation während des Tests gegenüber dem Zeitpunkt der Therapie kann es zu erheblichen Unterschieden im Uptake des Radioiods kommen, und infolgedessen in der tatsächlich erzielten Schilddrüsenherddosis im Vergleich zur geplanten Schilddrüsenherddosis. Dies war bei dem untersuchten Patientenkollektiv nicht der Fall. [6]

### **Unterschiedlicher Zustand der Hyperthyreose**

Bei einem instabilen Krankheitszustand kann der Grad der Hyperthyreose innerhalb von Tagen stark variieren. Bei entsprechenden Abweichungen kann man mit einer Anpassung der Medikation prätherapeutisch eingreifen. [6]

### **Präthyreoidale Schwächung**

Die Gammastrahlung des intrathyreoidalen Radioiods wird im Weichteilgewebe des Halses präthyreoidal abgeschwächt. Dies hat zur Folge, dass ein weiter dorsal gelegener Knoten im Vergleich zu einem ventral gelegenen Knoten bei gleicher Aktivität ein geringerer Uptake gemessen wird. So kann es zu Abweichungen bis zu 20 % kommen. [6]

### **Schwächen in der Volumetrie**

Sowohl bei besonders großen als auch bei sehr kleinen Volumina stößt die sonographische Volumetrie an ihre Grenzen. Insbesondere bei der retrosternalen Struma ist die Bildgebung eingeschränkt und lässt sich bei entsprechender Indikation durch eine SPECT-CT ergänzen. Bei kleinen Volumina potenzieren sich Messunsicherheiten aufgrund des prozentualen Verhältnisses von Messfehler zu Größe. Beide Extreme weisen allerdings keine klinische Relevanz auf. [6]

### **Strahlenwirkung des Radioiods**

Unter therapeutischen Bedingungen fällt die Strahlenwirkung des Radioiods, also der Einfluss der Strahlung auf die Schilddrüsenzellen, höher aus als während des Radioiodtests. Die erhöhte Strahlenwirkung führt zu einem niedrigeren maximalen Uptake des Radioiods in die Schilddrüsenzellen. Zugleich führt die Strahlung zu einer erhöhten Iodkinetik innerhalb der Thyreozyten. Die erreichte Schilddrüsenherddosis kann dadurch 10 bis 15 % niedriger ausfallen, als die zuvor im Rahmen des Radioiodtests zur Berechnung der Aktivität zugrunde gelegt wurde. [6, 38]

## 4.2 Erfolg der Radioiodtherapie

In Gruppe 3, der Gruppe der fokalen Autonomien, lag die geplante Schilddrüsenherddosis bei 350 Gy. Der Mittelwert der erreichten Schilddrüsenherddosis lag bei 269 Gy (Median 254 Gy).

Trotz der deutlichen Unterschreitung der geplanten Schilddrüsenherddosis in Gruppe 3, also der Gruppe der fokalen Autonomien, konnte im Follow Up nach 6 Monaten aufgezeigt werden, dass die Autonomie in 97 % der Patientinnen und Patienten erfolgreich behandelt werden konnte. Sowohl bei den Patienten mit exogen supprimiertem TSH, als auch bei denen mit endogener Suppression. Das Volumen des Adenoms und der Tc-Uptake in der Schilddrüsenszintigraphie gingen nach 6 Monaten eindeutig zurück, der TSH-Spiegel im Serum normalisierte sich:

Das Adenomvolumen nahm nach 6 Monaten im Mittel um - 79% (Median - 68 %) ab, das TSH lag vor der Therapie bei im Mittel bei 0,3 mU/l (Median 0,1 mU/l), nach 6 Monate bei 2,4 mU/l (Median 1,5 mU/l) und der Tc-Uptake nahm nach 6 Monaten um - 38,5 % ab (Median - 30 %).

## 5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war, die bisherigen Dosiskonzepte der Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen anhand einer eigenen Kohorte mit 2768 Patienten zu überprüfen.

Zwei der drei Dosiskonzepte konnten im Rahmen dieser Untersuchung bestätigt werden. Einzig das Dosiskonzept der Therapie der fokalen Autonomie mit einer geplanten Schilddrüsenherddosis von 350 Gy muss erneut kritisch evaluiert werden. In einer Gruppe von 552 Patienten wich die erreichte Schilddrüsenherddosis hoch signifikant mit - 27,4 % von der geplanten Schilddrüsenherddosis ab.

Dennoch konnte in einer an die eigene Ambulanz angebunden Gruppe von 58 Patienten im Follow Up nach 6 Monaten aufgezeigt werden, dass trotz Abweichung der Schilddrüsenherddosis die Autonomie erfolgreich behandelt werden konnte. Das Volumen des Adenoms sowie der Tc-Uptake in der Schilddrüsenszintigraphie gingen nach 6 Monaten deutlich zurück, der TSH-Spiegel im Serum normalisierte sich.

Schlussfolgernd heißt dies, dass eine niedrigere Schilddrüsenherddosis von 250 Gy wahrscheinlich ausreichen würde, um eine fokale Autonomie zu behandeln. Allerdings müsste man die Einflüsse der präthyreoidealen Abschwächung, der Absorption und des niedrigeren maximalen Uptake des Radioiods während der Therapie mit in die Berechnung einfließen lassen, sodass die geplante Schilddrüsenherddosis auch tatsächlich erreicht wird.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Dietlein, M., et al., *Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5). DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)*. Nuklearmedizin, 2016. **55**(6): p. 213-220.
2. Luster, M., et al., *Radioiodine Therapy*. Semin Nucl Med, 2017. **47**(2): p. 126-134.
3. Sawin, C.T. and D.V. Becker, *Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history*. Thyroid, 1997. **7**(2): p. 163-76.
4. Becker, D.V. and C.T. Sawin, *Radioiodine and thyroid disease: the beginning*. Semin Nucl Med, 1996. **26**(3): p. 155-64.
5. Winkler, C., *[Nuclear medicine in Germany: a look back at the beginning]*. Nuklearmedizin, 1989. **28**(1): p. 1-10.
6. Bockisch, A., et al., *Dosimetrie bei Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen – Hintergrund und Durchführung*. Der Nuklearmediziner, 2008. **31**(03): p. 253-262.
7. Bell, E. and F. Grünwald, *Radiojodtherapie: bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen*. 2000: Springer Berlin Heidelberg.
8. Hotze, L.-A. and P.M. Schumm-Draeger, *Schilddrüsenkrankheiten Diagnose und Therapie*. Vol. 5. 2003: Henning Berlin.
9. Mottaghy, F. *Patienteninformation über die Radiojodtherapie bei gutartigen Schilddrüsenerkrankungen*. o. D.; Available from: [https://www.ukaachen.de/fileadmin/files/klinik-nuklearmedizin/Patienteninfo\\_RJT\\_BEI\\_GUTART\\_ueberarbeitet.pdf](https://www.ukaachen.de/fileadmin/files/klinik-nuklearmedizin/Patienteninfo_RJT_BEI_GUTART_ueberarbeitet.pdf) (abgerufen am 22.07.2021).
10. Schmidt, M., *So erkennen und behandeln Sie die Hyperthyreose: Update zur Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenüberfunktion*. Vol. 14. 2017. 9-23.
11. Klinke, R., et al., *Physiologie*. 2009: Thieme.
12. Pfreundschuh, M. and M. Aepfelbacher, *Pathophysiologie, Pathobiochemie: mit 112 Tabellen*. 2004: Elsevier, Urban & Fischer.
13. Goretzki, P.E., *Schilddrüse 2017: Thyreologie – interdisziplinär!* 2018: Lehmanns Media.
14. Führer, D., T. Musholt, and K.W. Schmid, *Molekulare Pathogenese von Schilddrüsenknoten – Bedeutung für die klinische Versorgung*. Der Nuklearmediziner, 2016. **39**(03): p. 160-165.
15. Benninghoff, A. and D. Drenckhahn, *Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches System, Endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut: Bd. 2*. 2004: Urban & Schwarzenberg.
16. Elsberger, S., et al., *Embryologie: Entwicklungsstadien - Frühentwicklung - Organogenese - Klinik*. 2013: Elsevier Health Sciences Germany.
17. Zilles, K. and B. Tillmann, *Anatomie*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
18. Spinas, G.A. and S. Fischli, *Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2 ed. 2011, Stuttgart, New York: Gerog Thieme Verlag.
19. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
20. Hinson, J., et al., *Organsysteme verstehen: Endokrines System*. 2018: Elsevier Health Sciences. 73-85.
21. Harten, U., *Physik für Mediziner*. 2011. p. 327-328.
22. Harten, U., *Physik für Mediziner*. 2017: Springer Berlin Heidelberg.

23. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2005, erschienen am 22.April 2009, Artikelnummer: 5231401057015.*
24. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2006, erschienen am 22.April 2009, Artikelnummer: 5231401067015.*
25. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2007, erschienen am 16.März 2009, Artikelnummer: 5231401077015.*
26. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2008, erschienen am 20.November 2009, Artikelnummer: 5231401087015.*
27. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2009, erschienen am 26.Oktober 2010, Artikelnummer: 5231401097015.*
28. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2010, erschienen am 12. Oktober 2011, Artikelnummer: 5231401107015.*
29. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2011, erschienen am 25. Oktober 2012, Artikelnummer: 5231401117015.*
30. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2012, erschienen am 24. Oktober 2013, Artikelnummer: 5231401127015.*
31. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2013, erschienen am 22. Oktober 2014, Artikelnummer: 5231401137015.*
32. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2014, erschienen am 28. September 2015, Artikelnummer: 5231401147015.*
33. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - 2015, erschienen am 28. Oktober 2016, Artikelnummer: 5231401157015.*
34. *Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) 2016, erschienen am 23. Oktober 2017, Artikelnummer: 5231401167015.*

35. Happel, C., et al., *[131I and 99mTc-Uptake in focal thyroid autonomies. Development in Germany since the 1980s]*. Nuklearmedizin, 2016. **55**(6): p. 236-241.
36. Gotthardt, M., et al., *Decrease of (99m)Tc-uptake in autonomous thyroid tissue in Germany since the 1970s. Clinical implications for radioiodine therapy*. Nuklearmedizin, 2006. **45**(3): p. 122-5.
37. Marinelli, L.D., E.H. Quimby, and G.J. Hine, *Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection*. Am J Roentgenol Radium Ther, 1948. **59**(2): p. 260-81.
38. Bockisch, A., et al., *Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases*. J Nucl Med, 1993. **34**(10): p. 1632-8.
39. Ertl, S., *Dosimetrie bei der Radiojodtherapie von gutartigen Schilddrüsenerkrankungen*. 7. BBGN-Jahrestagung Brielow, 2000.
40. *Strahlenschutz in der Medizin - Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV)*. 2014, Länderausschuss für Atomkernenergie – Fachausschuss Strahlenschutz.
41. *Strahlenschutz in der Medizin – Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV)*. *Gemeinsames Ministerialblatt* 2011. p. 867.

## Anhang



## Danksagung

Zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit haben viele Menschen beigetragen, denen ich auf diesem Wege danken möchte:

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stefan Dresel danken, der mich durch die gesamte Promotion stets unterstützt und als Mentor begleitet hat. Insbesondere möchte ich mich dafür bedanken, dass er mir dieses Projekt, was ihm am Herzen lag, anvertraut hat. Dank seiner langjährigen Erfahrung, sowie seiner fachlichen und wissenschaftlichen Expertise konnte ich dieses Projekt zu einem erfolgreichen Abschluss führen.

An dieser Stelle gebührt auch großer Dank unserem Dipl.-Physiker Jürgen Schnorr, der mich im Bereich der Medizinphysik und Auswertung beraten und unterstützt hat. Auch Prof. Dr. med Dirk Peetz, Chefarzt der Labormedizin im Helios Klinikum Berlin Buch, möchte ich an dieser Stelle danken, der mich bei der Auswertung der Labordaten unterstützt hat.

Als nächstes möchte ich meinem langjährigen Freund und Wegbegleiter Karim danken, der immer an mich geglaubt hat, Tag und Nacht ein offenes Ohr für mich hatte, und mich während der gesamten Zeit motiviert hat.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie danken - meiner Frau, meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Schwiegermutter, die mir viel Liebe und Geduld entgegengebracht haben und mir immer den Rücken gestärkt und freigehalten haben. Dank Ihnen konnte ich die Promotion, obgleich der Aufgaben als Sohn, Bruder, Ehemann und Vater fertigstellen.

Abschließend möchte ich diese Promotion meinen beiden Kindern Amin und Aaliya widmen. Ihr seid die Zukunft, für die ich jeden Tag mein Bestes gebe.

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Ali, Zakariya

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

***Vergleich der geplanten Schilddrüsenherddosis im Rahmen des Radioiodtests zu der erzielten Schilddrüsenherddosis im Rahmen der Radioiodtherapie***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Aachen, 03.04.2023

Ort, Datum

Zakariya Ali

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand