

AUS DER ABTEILUNG  
FÜR NUKLEARMEDIZIN  
Prof. Dr. Chr. Eilles  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIFFERENZ DER EFFEKTIVEN HALBWERTSZEIT NACH  
RADIOJODTEST UND -THERAPIE  
BEI BENIGNEN SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Irmengard Bruckmaier

2009



AUS DER ABTEILUNG  
FÜR NUKLEARMEDIZIN  
Prof. Dr. Chr. Eilles  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIFFERENZ DER EFFEKTIVEN HALBWERTSZEIT NACH  
RADIOJODTEST UND - THERAPIE  
BEI BENIGNEN SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Irmengard Bruckmaier

2009

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

PD Dr. J. Marienhagen

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Rainer Straub

Tag der mündlichen Prüfung:

14. April 2009

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>7</b>
1.1	Einführung in die Thematik .....	7
1.2	Wissenschaftlicher Hintergrund der Radiojodtherapie .....	8
1.3	Therapieplanung.....	9
1.3.1	Radiojodtest .....	9
1.3.2	Dosisberechnung.....	10
1.3.3	Vorbereitende Maßnahmen.....	12
1.4	Durchführung der Therapie.....	13
1.5	Nachsorge.....	15
1.6	Fragestellung der Arbeit.....	16
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>17</b>
2.1	Patienten.....	17
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	17
2.1.2	Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	17
2.2	Datenerfassung.....	18
2.3	Verwendete statistische Methoden.....	20
<b>3</b>	<b>Statistische Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
3.1	Demographische Daten.....	21
3.1.1	Geschlecht.....	21
3.1.2	Alter .....	21
3.2	Schilddrüsenerkrankungen im untersuchten Kollektiv .....	22
3.2.1	Diagnose.....	22
3.2.2	Schilddrüsenvolumen.....	23
3.2.3	Stoffwechsellage .....	24
3.2.4	Medikation .....	25
3.3	Quantitative Szintigraphie.....	27
3.4	Applizierte Aktivität .....	27
3.5	Effektive Halbwertszeit.....	28
3.6	Uptake im Radiojodtest.....	38
3.7	Uptake im Therapieverlauf .....	39
3.8	Test- und Therapie-Uptakewerte im Vergleich .....	40
3.9	Herddosis .....	55
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>58</b>
4.1	Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg.....	58
4.2	Effektive Halbwertszeit.....	60
4.3	Uptake .....	61
4.4	Prätherapeutische Dosimetrie .....	63
4.5	Fehlerquellen.....	64

4.6 Folgerungen .....69

**5 Zusammenfassung .....71**

**6 Literaturverzeichnis .....73**

**7 Danksagung .....79**

**8 Lebenslauf .....80**

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Thematik

Der römische Satiriker Juvenal hat bereits im 1. Jahrhundert v. Chr. einen Beitrag zur Epidemiologie der Jodmangelstruma, wie sie gehäuft in unseren Breiten auftritt, publiziert: „Quis tumidum guttur miratur in alpibus?“ (13. Sat., Vers 162). Das heißt übersetzt etwa „Wer wundert sich schon über einen Kropf in den Alpen?“.

Die in der Eiszeit nicht ausgeglichene geologische Jodauswaschung mit der Folge eines niedrigen Jodgehaltes von Trinkwasser und Böden in Deutschland und damit aller Agrarprodukte führte zu der als endemischen Struma bezeichneten Störung der Schilddrüsenfunktion mit einer Prävalenz von heute über 30 %. In Deutschland gibt es nach wie vor keine gesetzliche Jodsatz-Verordnung und nur ein geringer Anteil der Lebensmittel ist mit Jodsatz hergestellt. Auch bei freiwilliger Verwendung jodierten Speisesalzes im Privathaushalt wird das Optimum des Jodangebots von 200 µg pro Tag kaum erreicht.

An sich ist die endemische Struma geringeren Ausmaßes noch keine Erkrankung, da zunächst eine noch ausgeglichene Stoffwechsellage besteht. Doch der langjährige TSH-Stimulationsreiz führt zur Hypertrophie der Thyreozyten und der intrathyreoidale Jodmangel aktiviert lokale Wachstumsfaktoren (EGF, IGF-1), die eine Hyperplasie der Zellen bewirken. Allmählich kommt es zu regressiven Umbauten mit der Bildung von Zysten, Vernarbungen, Verkalkungen und/oder Gruppen von Schilddrüsenzellen entwickeln unter dem TSH-Dauerreiz eine funktionelle Autonomie. Die Induktion von Mutationen im TSH-Rezeptor führt zu dessen konstitutiver Aktivierung; es entstehen solitäre oder multiple autonome Adenome, die dann nach Wegfall des Reizes nicht mehr der Rückkopplung unterliegen. Je nach Schilddrüsenhormonproduktionsrate der autonomen Zellmasse und Kompensationsfähigkeit des Restschilddrüsen Gewebes ist die Schilddrüsenfunktionslage euthyreot oder hyperthyreot. Hierzulande sind mehr als die Hälfte der Hyperthyreosen durch Autonomien bedingt, der restliche Anteil wird v. a. durch die Immunerkrankung Morbus Basedow (Graves' disease) gebildet. Dies ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper gebildet werden, die u.a. den TSH-Rezeptor an Thyreozyten besetzen und dabei aktivieren. Dadurch werden die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (T4) im Überfluss produziert und sezerniert. Eine genetische Prädisposition ist anzunehmen. Welche Faktoren auf dieser Basis dann zur Manifestation des Defekts und damit zur Hyperthyreose führen, ist noch immer unbekannt.<sup>77</sup>

Die Radiojodtherapie bei benigner Schilddrüsenüberfunktion ist seit dem ersten Einsatz 1941 durch Hertz und Roberts zu einer Standardtherapie in der Nuklearmedizin geworden. Die Zahl der

durchgeführten stationären Radiojodtherapien wird in Deutschland auf ca. 60 000 pro Jahr geschätzt.<sup>64</sup> Dennoch gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Vorgehensweisen im Rahmen der Therapie.

Voraussetzung für jede Radiojodtherapie ist in Deutschland eine individuelle Dosimetrie, doch die Art und Weise der Durchführung zur Bestimmung der zu verabreichenden Aktivität von Jod-131 ist im Einzelnen nicht vorgeschrieben. Auch die Ansichten zur angestrebten Dosis sind verschieden. Es erscheint jedoch in jedem Fall vernünftig, die als optimal angesehene Herddosis auch möglichst genau durch die vorausgehende Aktivitätskalkulation zu erreichen. Einerseits sollte die tatsächlich erreichte Dosis nicht unter der angestrebten liegen, um den Therapieerfolg zu gewährleisten, andererseits sollte diese nicht überschritten werden, um die Zahl der posttherapeutischen Hypothyreosen zu minimieren und die Strahlenbelastung und Aufenthaltsdauer möglichst gering zu halten.<sup>10</sup>

## **1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund der Radiojodtherapie**

Die Wirkungsweise der Therapie basiert auf dem  $\beta$ -Zerfall des Jod-131 zu Xenon-131, wobei neben der anteilmäßig überwiegenden Betastrahlung von 85 % der Dosisleistung mit einer maximalen Energie von 610 keV auch  $\gamma$ -Strahlung von 364 keV entsteht, die eine externe Aufzeichnung der Radiojodverteilung ermöglicht (Szintigraphie). Die maximale Reichweite der Betastrahlung im Gewebe liegt bei 2 mm, ihre mittlere Reichweite ist kleiner als 0,5 mm. Die physikalische Halbwertszeit des Jod-131 beträgt 8,1 Tage.

Jod-131 wird genau wie das stabile Jodisotop Jod-127 aktiv von den Thyreozyten aus dem Blut in das Zellinnere transportiert (Jodination). Unter Zuhilfenahme der Thyroid-Peroxidase (TPO) wird Jodid zu elementarem Jod oxidiert (Jodisation) und organisch an die Tyrosylreste des Thyreoglobulin gebunden. Hierdurch entstehen die Hormonvorstufen Monojodtyrosin und Dijodtyrosin, nach deren Kopplung dann die biologisch aktiven Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Sie werden im Kolloid der Schilddrüsenfollikel gespeichert und bei Bedarf an das Blut abgegeben.

Obwohl die Dosis des Jodisotops nach dessen oraler Verabreichung in Form einer Kapsel in der Schilddrüse ca. 3000 Mal höher als in anderen Organen ist, werden trotzdem hier nur 5 % der gesamten abgestrahlten, ursprünglichen Energie absorbiert. 83 % der totalen Zerfallsenergie wird im Harn ausgeschieden. Somit verbleiben nur 17 % im Patienten; davon werden 7 % nach außen abgestrahlt und 5 % werden in anderen Organen wie z. B. Magen, Darm und Speicheldrüsen absorbiert. Der Effekt der neben der Betastrahlung anfallenden Gammastrahlung auf das

Schilddrüsengewebe ist nur gering.<sup>26</sup>

Der genaue Anteil des verabreichten Jods, der von der Schilddrüse aufgenommen wird, ist allerdings individuell verschieden und abhängig von der Anzahl der Schilddrüsenzellen und deren Funktionslage. Das vom Hypophysenvorderlappen sezernierte Thyreotropin (TSH) fördert die Aufnahme von Jodid sowie die Synthese und Abgabe der Schilddrüsenhormone, andererseits haben autonome Areale einen regelkreisunabhängigen Stoffwechsel. So wird in Gebieten, in denen die Jodversorgung durch die Nahrung unzureichend ist und somit viele Jodmangelstruma vorliegen, ein im Durchschnitt höherer Jodanteil absorbiert.<sup>65</sup>

Die strahlenbiologische Wirkung der Radiojodtherapie ist abhängig von der Höhe der zugrunde gelegten Energiedosis und wird im Sinne einer Hemmung des Zellteilungsvermögens aufgefasst. Sie führt über einen zunehmenden Funktionsverlust und eine Verminderung des Zellteilungsvermögens bis zum Zelltod. Im entsprechenden Areal zeigt sich histologisch zuerst eine Entzündung, der nach der Fibrose ein Zelluntergang folgt.<sup>4, 54</sup> Neben der angestrebten Senkung der Hormonproduktion wird somit oft auch eine Volumenreduktion der gesamten Schilddrüse von 30 – 40 % erreicht.

Die schädigende Wirkung wird erzielt durch Radikale, die durch Ionisierung von Atomen in der Umgebung der Betateilchen entstehen und auf die Zelle toxisch wirken, indem sie Enzyme verändern, Membranen zerstören oder die DNS der Zelle verändern. Viele der entstandenen Schäden können durch Reparaturmechanismen korrigiert werden. Erst eine Intensivierung der Schadenshäufigkeit in kurzer Zeit überfordert den Reparaturmechanismus und führt zum gewünschten Effekt der Radiojodtherapie. Daraus folgt einerseits, dass der Effekt der RJT erst mit einer gewissen Verzögerung eintreten kann und andererseits, dass die Dosierung des Radiojods einen entscheidenden Anteil am Therapieerfolg hat.<sup>38</sup>

Die erzielte Organdosis ist abhängig vom Verteilungsfaktor des Radionuklids im Organismus, der im Organ pro Atomzerfall absorbierten Energie, der effektiven Halbwertszeit, die sich aus der physikalischen und der biologischen Halbwertszeit ergibt und schließlich von der einzigen variablen Größe, nämlich der applizierten Aktivität.<sup>42</sup>

## **1.3 Therapieplanung**

### **1.3.1 Radiojodtest**

Um dem Leitsatz „So viel wie nötig und so wenig wie möglich.“ Rechnung zu tragen, ist eine individuelle Berechnung der zu applizierenden Aktivität unumgänglich. Hierbei gilt es im Vorfeld

der Therapie den Parameter des Jod-Uptakes zu bestimmen. Dabei wird die individuelle Radiojodkinetik durch die Messung der prozentualen Aufnahme des applizierten Nuklids in der Schilddrüse erfasst.

Der Radiojodtest sollte nach Möglichkeit kurz vor der eigentlichen RJT erfolgen, damit die Parameter, welche die Radiojodaufnahme bestimmen, möglichst wenig verändert sind. Dem Patienten wird eine Testkapsel mit 2 – 3 MBq Jod-131 verabreicht. Nach 2 Stunden sowie nach 24 Stunden wird der Uptake bestimmt. In der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Regensburg wird dazu ein Natrium-Jodid-Detektor verwendet, der mit einem Kollimator und einem fixierbarem Abstandhalter versehen ist, um Strahlung der Umgebung auszublenden und bei allen Messungen einen identischen Abstand zu gewährleisten. Die Daten werden mit dem Programm RADIOIOD-TEST Uptake1 Vers. 2.82 der Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH ausgewertet. Zur Bestimmung des Uptakes – also des Verhältnisses von gespeicherter zu applizierter Aktivität – dienen die mit der Szintillationssonde gemessenen Zählraten radioaktiver Zerfälle über der Schilddrüse. Nach entsprechender Kalibrierung mithilfe eines Schilddrüsenphantoms und unter Berücksichtigung des Nulleffektes sind die gemessenen Zählraten (Impulse pro Minute) den vorhandenen Aktivitäten äquivalent. Da jedoch nur der Anteil, der in der Schilddrüse gespeichert wird, für den Erfolg der Therapie ausschlaggebend ist, muss der Anteil der radioaktiven Strahlung, der von anderen speichernden Geweben ausgeht, subtrahiert werden. Diese Hintergrundstrahlung kann am besten durch eine Aktivitätsmessung über dem Oberschenkel quantifiziert werden. In den korrigierten Uptake-Wert geht auch der Zerfallsfaktor des Radionuklids mit ein, so dass mit dem tatsächlich noch vorhandenen Anteil des Radiojod, der nach 24 Stunden noch etwa 92 % beträgt, die Funktion der Schilddrüse abgeschätzt werden kann.<sup>72</sup> Der so bereinigte 24 h-Wert wird als maximaler Uptake-Wert angenommen, da der maximale Radiojod-Uptake je nach Erkrankung zwischen 8 und 30 Stunden nach der Applikation liegt und so der 24 h-Uptake in guter Näherung für den maximalen Uptake verwendet werden kann. Um die exakte maximale Speicherung zu bestimmen, müssten mehrere Werte über mindestens 4 Tage hinweg gemessen werden.

### 1.3.2 Dosisberechnung

Die zu applizierende Aktivität wird nach der Marinelli-Formel berechnet. Dies ist eine Näherungsformel nach dem Dosismodell der ICRP-Publikation 30, das auf einem Konzept des MIRD-Committees beruht:<sup>32</sup>

$$\text{AKTIVITÄT [MBq]} = \text{KONSTANTE} \cdot \frac{\text{DOSIS [Gy]} \cdot \text{MASSE [g]}}{\text{MAX. SPEICHERUNG [\%]} \cdot \text{HWZ}_{\text{eff}} [\text{d}]}$$

## Erläuterung der Formelgrößen:

- Die AKTIVITÄT ist die zu applizierende Radiojodmenge in MBq.
- Die KONSTANTE enthält Umrechnungsfaktoren und hat für Jod-131 den Wert 25,1.
- Die angestrebte DOSIS zur Erzielung des therapeutisch notwendigen Effekts ist diagnosespezifisch vorgegeben. Im Falle eines Morbus Basedow wird eine Organdosis von 250 MBq angestrebt, bei disseminierter Autonomie und multifokaler Autonomie eine Dosis von 200 MBq und bei unifokaler und bifokaler Autonomie eine Herddosis von 400 MBq. Dies sind Erfahrungswerte, mit denen die besten Erfolge, d. h. posttherapeutisch eine euthyreote Stoffwechsellage bei Verschwinden des autonomen Gewebes, erreicht wurden. Allerdings bleibt die individuelle Strahlensensibilität des Schilddrüsengewebes im Verborgenen, somit bedeutet gleiche Herddosis nicht immer gleiche Wirkung.
- Die MASSE entspricht bei den Diagnosen UFA und BFA dem autonomen Areal. Die Werte erhält man durch die sonographische Untersuchung im Vorfeld mithilfe einer Ellipsoidformel ( $V = 0,479 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe}$ ). Bei der MFA ist auch unter Zuhilfenahme moderner szintigraphischer Methoden die Beurteilung des autonomen Volumens bzw. der funktionell aktiven Masse nicht immer durchführbar. Bei disseminierten Autonomien und MB ist die Unterscheidung zwischen krankhaft speicherndem und supprimiertem gesundem Gewebe nahezu unmöglich. So wird, wenn das autonome Gewebe nicht einzeln differenzierbar ist, als Referenzwert das Schilddrüsengesamtvolumen herangezogen. Bei der Berechnung des Volumens muss mit Fehlern gerechnet werden, die in der Größenordnung von 10 – 30 % liegen. Besonders schwierig wird die sonographische Volumetrie bei großen, irregulär geformten Schilddrüsen, z. B. bei disseminierten Autonomien mit gleichzeitig regressiven knotigen Veränderungen.
- Die MAX.SPEICHERUNG wird als der 24 h-Uptake-Wert angenommen. Dieser Wert dient als gute Näherung an das bei den meisten Erkrankten in einem Zeitraum von 8 bis 30 Stunden liegende wahre Speichermaximum.<sup>20</sup>
- Die  $HWZ_{\text{eff}}$  gibt an, nach welcher Zeit die Aktivität in der Schilddrüse durch radioaktiven Zerfall (physikalische HWZ) und durch Umsetzung und Elimination des Radiopharmakons (biologische HWZ) um die Hälfte abgenommen hat. Die  $HWZ_{\text{eff}}$  kann im Rahmen des Radiojodtests nicht exakt bestimmt werden. Hier rechnet man mit empirisch gewonnenen Werten von 4, 4,5 oder 5 Tagen.

### 1.3.3 Vorbereitende Maßnahmen

Im Falle der Entscheidung für die RJT im Rahmen einer Erstvorstellung muss der Patient durch folgende Maßnahmen möglichst optimal vorbereitet werden:

Auf stark jodhaltige Nahrungsmittel und jodhaltige Medikamente muss verzichtet werden. Außerdem muss eine Karenzzeit von mindestens 6 Wochen beachtet werden, falls Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln vorgenommen wurden.<sup>4</sup> Zur Absicherung vor einer Jodkontamination wird die Jodurie unmittelbar vor Therapiebeginn gemessen. In einer Studie wurde gezeigt, dass eine erhöhte prätherapeutische Radiojodausscheidung mit vermindertem Uptake korreliert und damit höhere Applikationsaktivitäten erforderlich macht.<sup>44</sup>

- Laborbestimmung von TSH, fT3, fT4 sowie TRAK, Anti-TPO und TAK (Enzymassays der Firma Brahms und Medipan)
- Es sollte ein basal supprimierter TSH-Wert ( $< 0,3$  mU/l) angestrebt werden, gegebenenfalls durch exogene Suppression mit Trijodthyronin (Thybon<sup>®</sup>) über 7 – 14 Tage bzw. mit Levothyroxin über mindestens 4 Wochen, um das paranoduläre Gewebe während der Therapie zu schonen. Trotz supprimierten TSH-Werts erhält das nicht-autonome Gewebe immerhin Energiedosen von ca. 10 % der im autonomen Areal erzielten Dosen. Somit lässt sich auch die relativ hohe Zahl der posttherapeutischen Hypothyreosefälle erklären.<sup>62</sup>
- Bei manifester Hyperthyreose sollte die thyreostatische Medikation bis 3 – 5 Tage vor Beginn des Radiojodtests und der Radiojodtherapie fortgeführt werden, um einerseits eine Exazerbation der Hyperthyreose zu verhindern und andererseits einen möglichen negativen Effekt auf die Strahlungsempfindlichkeit der Thyreozyten zu vermindern. Eine thyreostatische Medikation vor Therapiebeginn hat auch den Vorteil, die Schilddrüsenhormonspeicher zu verringern. Damit kann eine mögliche posttherapeutische hyperthyreote Krise durch eine strahlungsbedingte plötzliche Entleerung der Hormonspeicher in die Blutbahn verhindert werden.<sup>43</sup>
- Ausschluss einer Schwangerschaft und anschließende Kontrazeption für mindestens 4 Monate<sup>21</sup>
- Anamnese und Aufklärung des Patienten über Risiken, NW und Nachbehandlung
- Klinische Untersuchung
- Sonographische Bestimmung des Herdvolumens, des Gesamt-Schilddrüsenvolumens und Dokumentation der Echogenität (7,5 MHz-Linearschallkopf, LOGIQ<sup>TM</sup>400, GE Medical Systems Europe)

- Vor dem Radiojodtest wird ein quantitatives Schilddrüsenszintigramm (Basicam Gammakamera, Siemens) angefertigt, um Aufschluss über die globale und regionale Hormonproduktion des Schilddrüsenparenchyms zu erhalten.
- Der Technetium-Uptake ist ein durch die Szintigraphie ermittelter Wert, der anzeigt, wie viel Prozent des  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat sich 20 min nach Applikation von 37 – 74 MBq in der Schilddrüse angereichert hat und dient der Abschätzung des funktionell aktiven Gewebes, da die Pertechnetat- und Jodid-Clearance als äquivalent gelten.<sup>13</sup> Jedoch wird Pertechnetat nicht organisch gebunden, das heißt, es geht nicht in die Schilddrüsenhormonsynthese ein. Vielmehr repräsentiert es nur den ersten Schritt der Jodverarbeitung in der Schilddrüse (Jodination), das sogenannte „Trapping“. In Abhängigkeit vom intrathyreoidalen Jodgehalt variiert die Jodavidität der Schilddrüse. Ursächlich hierfür ist ein TSH-unabhängiger Autoregulationsmechanismus, der dem Zweck einer normalen Hormonproduktion auch bei stark schwankendem Jodgehalt des Blutes dient. Somit gelten unter Jodmangelbedingungen Werte des supprimierten Technetium-Uptakes von bis zu 2 % noch als normal, ansonsten Werte bis 0,5 %.
- Durchführung des Radiojodtests:<sup>68</sup>  
Der dazu verwendete Schilddrüsen-Messplatz ISOMED 2162 besteht aus einem PC-System und einem Stativsystem mit einem NaI-Szintillationsdetektor. Nach Kalibrierung und Eingabe der Patientendaten inklusive Schilddrüsenmasse ermittelt das Programm die Parameter maximale Speicherung aus den gemessenen Zählraten und berechnet die Aktivität für die Dosisplanung der Radiotherapie.

## 1.4 Durchführung der Therapie

Die Radiojodbehandlung ist in Deutschland aus Gründen der Qualitätssicherung und des Strahlenschutzes grundsätzlich nur stationär mit einer Mindestaufenthaltsdauer von 48 h möglich. Der Patient darf erst bei einer Dosisleistung von unter 3,5  $\mu\text{Sv/h}$  gemessen in einem Abstand von 2 m entlassen werden, was einer Restaktivität von 250 MBq entspricht.<sup>63</sup> Nach deutschen Vorschriften müssen auch entsprechende bauliche Voraussetzungen wie Abluftfilterung, Abklinganlage und Abschirmeinrichtungen in den Patientenzimmern vorhanden sein.

Nach dem Eingang der Therapiekapsel wird diese aus Sicherheitsgründen im Aktivimeter geprüft und vom Patienten nach 6-stündiger Nahrungskarenz eingenommen. Die Einnahme erfolgt am Tag nach dem Radiojodtest, außer bei 36 Patienten dieser Studie, die außerhalb des Klinikums den Radiojodtest durchführen ließen. Entscheidend ist, dass beim Radiojodtest und bei der eigentlichen

Radiojodtherapie möglichst gleiche Bedingungen vorliegen.

Bei der Immunhyperthyreose Morbus Basedow und Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie wird nach augenärztlichem Konsil eine Glukokortikoidtherapie über 4 – 6 Wochen empfohlen, um eine vorübergehende Exazerbation der Symptome durch die Radiojodtherapie zu vermeiden.<sup>63</sup>

Um die tatsächlich erzielte Strahlendosis in der Schilddrüse und die effektive Halbwertszeit bestimmen zu können, werden tägliche Messungen des Radiojod-Uptakes im gleichen „setting“ wie im Testlauf durchgeführt. Damit kann gleichzeitig der Entlasstag abgeschätzt werden. Außerdem kann somit im Falle eines schlechten Ansprechens auf die RJT eine Nachtherapie im Rahmen des stationären Aufenthaltes nach 2 – 3 Tagen erfolgen.

Sobald mehrere Uptake-Werte vorliegen und diese in einem halblogarithmischem Koordinatensystem erfasst worden sind, kann die effektive HWZ graphisch mittels Regressionsverfahren ermittelt werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass nach Erreichen der maximalen Speicherung der Abbau des Radiojods aus der Schilddrüse einer e-Funktion folgt. Die Auswertung erfolgt mit folgender Formel:

$$HWZ_{\text{eff}} [\text{d}] = \frac{\ln 2 \cdot (t_2 [\text{d}] - t_1 [\text{d}])}{\ln \frac{U_1 [\%]}{U_2 [\%]}}$$

Dabei ist  $t_1$  der Zeitpunkt der Messung des Uptakes  $U_1$  in Tagen nach der Applikation,  $t_2$  der Zeitpunkt der Messung von  $U_2$ .<sup>63</sup>

Die Berechnung der wirksamen Herddosis erfolgt wie im Radiojodtest durch analytische Integration mit der Marinelli-Formel nach Umformung der Gleichung nach der DOSIS und Einsetzen des Wertes für die applizierte AKTIVITÄT:

$$D_{\text{ana}} [\text{Gy}] = \frac{\text{AKTIVITÄT} [\text{MBq}] \cdot \text{MAX.SPEICHERUNG} [\%] \cdot HWZ_{\text{eff}} [\text{d}]}{\text{KONSTANTE} \cdot \text{MASSE} [\text{g}]}$$

Diese Gleichung berücksichtigt allerdings nur die Fläche ab dem Zeitpunkt der maximalen Speicherung, deshalb wird durch numerische Integration die gespeicherte Dosis in der Anflutphase vom Zeitpunkt  $t_0 - t_{\text{max}}$  addiert:

$$D_{\text{num}} [\text{Gy}] = \frac{\text{AKTIVITÄT} [\text{MBq}] \cdot 0,5 \cdot (U_n [\%] + U_{n-1} [\%]) \cdot (t_n [\text{h}] - t_{n-1} [\text{h}]) \cdot \ln 2}{\text{KONSTANTE} \cdot \text{MASSE} [\text{g}] \cdot 24}$$

Die Uptake-Kurven sind individuell verschieden mit unterschiedlich langen Anflutphasen. In der Mehrzahl aller Fälle liegt das Speichermaximum bei 24 h, bei ca. 30 % ist die Aufnahme verzögert und damit das Maximum erst nach bis zu 48 h erreicht.<sup>12</sup> Insbesondere dann ist es wichtig die Anflutphase miteinzubeziehen, um die wirksame Dosis nicht zu unterschätzen.

## 1.5 Nachsorge

Die Nachsorge radiojodtherapierter Patienten ist wichtiger Bestandteil der eigentlichen Therapie. Nur dadurch kann der Erfolg der Therapie kontrolliert werden und mögliche seltene Nebenwirkungen wie Strahlenthyreoditis, chronische Entzündung der Speicheldrüsen, Erstmanifestation oder Progredienz der endokrinen Orbitopathie oder Immunthyreopathie nach funktioneller Autonomie können frühzeitig erkannt werden.<sup>64</sup> Eine Erhöhung des allgemeinen Krebsrisikos durch die Strahlenbelastung des Körpers konnte in Langzeitstudien nicht nachgewiesen werden,<sup>25, 29</sup> lediglich für das Magenkarzinom besteht ein gering erhöhtes Risiko nach 10 oder mehr Jahren nach der RJT.<sup>24</sup>

Eine häufige Nebenwirkung ist die Hypothyreose, die bei vor Therapie nicht thyreostasepflichtigen Patienten aber nicht als Misserfolg gewertet wird und durch eine Substitutionsbehandlung ausgeglichen werden kann. Das ablativ-dosiskonzept bei Morbus Basedow kalkuliert eine posttherapeutische Hypothyreose mit ein; diese beobachtete man bei 80 % der Patienten nach 25-jährigem Verlauf.<sup>25</sup> Bei vorher thyreostasepflichtigen Patienten wird das Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage ohne Medikation als Erfolg gewertet. Allerdings kann die endgültige Stoffwechsellage erst nach ca. 6 Monaten beurteilt werden. Mit einem Wirkungseintritt der Radiojodtherapie ist frühestens nach 2 – 3 Monaten zu rechnen.

Zur Kontrolle sollte eine Laborbestimmung der Schilddrüsenhormonwerte nach 4 Wochen erfolgen und eine komplette Nachuntersuchung nach ca. 3 Monaten, bestehend aus Labor, Sonographie und quantitativem Schilddrüsenzintigramm. Weitere Kontrollen sind nach 6 und 12 Monaten vorgesehen. Die Nachsorge bei Morbus Basedow sollte noch engmaschiger erfolgen, um bei der oft eintretenden Hypothyreose frühzeitig mit einer Substitutionstherapie eingreifen zu können.<sup>30</sup> Bei persistierender Hyperthyreose muss mit Thyreostatika behandelt werden, damit eine Progredienz der endokrinen Orbitopathie möglichst vermieden wird.<sup>6</sup>

Bei den Autonomien ist eine Thyreostase nach Therapie meist nicht notwendig. Werden klinische Symptome vermutet, so sollte die thyreostatische Behandlung 4 – 7 Tage nach Beginn der RJT für wenige Wochen zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt der RJT fortgesetzt werden. Eine vor RJT eingeführte Therapie mit Thybon<sup>®</sup> zur Suppression des TSH kann abgesetzt werden.

Unmittelbar nach der RJT sollte noch weitgehend auf eine Jodkarenz geachtet werden. Langfristig ist allerdings eine ausreichende Jodversorgung anzustreben, damit nicht die erneute Ausbildung einer Autonomie gefördert wird.

## **1.6 Fragestellung der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Parameter effektive Halbwertszeit und Radiojod-Uptake im Radiojodtest und in der eigentlichen Therapie zu analysieren und auf eine mögliche systematische Abweichung hin zu untersuchen.

In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass der maximale Radiojod-Uptake nach Verabreichung der Testkapsel und jener nach Verabreichung der Therapiedosis voneinander abweichen, obwohl die äußeren Bedingungen bei Durchführung der Uptake-Messungen so konstant wie möglich gehalten werden. Auch die im Test angenommene effektive Halbwertszeit wird im Therapieverlauf meist nicht erzielt. Als Folge dieser Abweichungen erreichten die Patienten andere Herddosen als angestrebt gewesen waren.

Bei den am Klinikum Regensburg therapierten Patienten hatte man den Eindruck, dass eher höhere Herddosen erlangt wurden als gewollt und damit die Patienten unnötigen Strahlen ausgesetzt wurden. Deshalb soll in dieser Arbeit eine mögliche einheitliche Abweichung der beiden Parameter HWZ und Uptake verifiziert werden. Falls sich eine signifikante Differenz ergibt, soll untersucht werden, ob der Unterschied zwischen Test und Therapie von weiteren erfassbaren Parametern abhängig ist und quantitativ erfasst werden kann.

In der Literatur zur Radiojodtherapie bleibt es eine offene Frage, ob und wie diese beobachteten Differenzen bei der Berechnung der zu applizierenden Therapieaktivität berücksichtigt werden sollen. Trotz ständiger Modifikationen und technischer Neuerungen in der Therapie mit Radiojod in den letzten Jahrzehnten wird die optimale Auslegung des Therapiekonzepts immer noch kontrovers diskutiert. In letzter Zeit wurde vor allem ein negativer Einfluss thyreostatischer Medikamente auf den Therapieerfolg betont, aber auch gegensätzliche Ergebnisse, die keinen Zusammenhang zum Therapieergebnis bestätigen konnten, wurden veröffentlicht. Viele weitere Einflussfaktoren werden weiterhin diskutiert und die in den einzelnen Studien veröffentlichten Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich. Dieses Phänomen mag nicht nur in uneinheitlichen Dosiskonzepten oder unterschiedlichen Studiendesigns begründet sein, sondern vielleicht auch an heute noch unbekanntem Faktoren liegen, die für den Therapieerfolg entscheidend sind und an dem geringen absoluten Einfluss der diskutierten Faktoren.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Um statistisch auswertbares Datenmaterial zu erhalten, mussten Kriterien für den Einschluss in die Studie sowie den Ausschluss von Patienten aus der Studie festgelegt werden. Aufnahmekriterien für die Patienten in die Studie waren:

- Radiojod-Ersttherapie im Zeitraum 11/2005 bis 07/2006 im Klinikum Regensburg,
- Diagnose einer benignen Schilddrüsenerkrankung: Morbus Basedow, unifokale Autonomie, bifokale Autonomie, multifokale Autonomie oder disseminierte Autonomie,
- Ausreichende Anzahl an Uptake-Werten während des Therapieverlaufs zur Berechnung der erreichten Herddosis,
- Vor- und Nachbehandlung im Klinikum Regensburg bzw. Übermittlung der Daten bei Durchführung des Radiojodtests außerhalb des Klinikums.

Es wurden 88 Patienten (54 Frauen, 34 Männer, Alter 62,9 J.  $\pm$  11,4 J.) in die Studie aufgenommen. Für diese waren die Einschlusskriterien erfüllt und das notwendige Datenmaterial konnte lückenlos erfasst werden.

#### **2.1.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs**

12 Patienten wurden wegen eines Morbus Basedow (MB) behandelt, 15 Patienten aufgrund einer disseminierten Autonomie (diss.A), 40 Patienten mit einer multifokalen Autonomie (MFA), 11 Patienten mit unifokaler (UFA) und 10 Patienten mit bifokaler Autonomie (BFA).

Die Indikation zur RJT wird bei Patienten mit MB nach gesicherter Diagnose dann gestellt, wenn nach ca. einjähriger thyreostatischer Therapie und nach folgendem Auslassversuch ein Rezidiv auftritt. Dies ist zu ca. 50 % der Fall.

Die Diagnose MB beinhaltet das Vorliegen einer behandelten oder noch bestehenden Hyperthyreose, eine homogene Speicherung im Schilddrüsenszintigramm, eine diffuse Echoarmut der Schilddrüse in der Ultraschalluntersuchung und positive Antikörperbestimmung gegen TSH-Rezeptoren (TRAK) und evtl. gegen Thyreoglobulin (TAK) und Peroxidase (Anti-TPO), zusätzlich

möglicherweise den Befund einer endokrinen Orbitopathie. Eine operative Behandlung wird lediglich bevorzugt, wenn große Knotenstrumen ab ca. 60 – 80 ml vorliegen.<sup>3</sup> In den USA gibt es einen ausgeprägten Trend zugunsten der Radiojodtherapie als Primärtherapie.<sup>70</sup> Die Befürchtung, dass durch die RJT die Antikörpertiter im Serum ansteigen und zu einer kurzfristigen Exazerbation der Krankheit führen könnten, konnte nicht bestätigt werden.<sup>31</sup>

Auch die funktionellen Autonomien der Schilddrüse gehören zu den klassischen Indikationen der RJT, da die autonomen Areale unter Suppressionsbedingungen selektiv Jod-131 anreichern und damit unter Erhalt des Restgewebes zerstört werden können. Ohne Therapie kommt es im Laufe von 5 Jahren bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einer Volumenzunahme von über 30 %.<sup>19</sup> Eine thyreostatische Medikation beseitigt lediglich die Hyperthyreose, nicht aber deren Ursache, und Spontanremissionen kommen zu selten vor, als dass eine thyreostatische Langzeittherapie zu empfehlen wäre, zumal die medikamentösen Nebenwirkungen wie Leukopenien oder gar Agranulozytosen nicht unerheblich sind.<sup>77</sup> Bei einer TSH-suppressiven Therapie mit Levothyroxin konnte nur in 17 %<sup>76</sup> bzw. 22 %<sup>16</sup> der Patienten eine Volumenreduktion eines Solitärknotens um mindestens 50 % erreicht werden. Letztendlich ist also der Einsatz einer definitiven Radiojodtherapie erforderlich. Gegen die RJT sprechen auch hier das Vorliegen großer Strumen und mechanischer Beschwerden wie z. B. Trachealeinengung oder Schluckbeschwerden und das Vorkommen zusätzlicher echo-komplexer oder kalter Knoten, die abklärungsbedürftig sind und deshalb operativ entfernt werden sollten. Es muss aber angemerkt werden, dass die Entscheidung zu einer bestimmten Therapieform in der Praxis nicht immer konsistent mit objektiven Kriterien gefasst wird und es große Unterschiede im Patienten-Management gibt.<sup>73</sup> Besonders bei subklinischer Hyperthyreose ist der Einsatz der Radiojodtherapie noch recht begrenzt, könnte sich aber durch prätherapeutische Verwendung von rekombinantem TSH ausweiten.<sup>75</sup>

## 2.2 Datenerfassung

Die für die Studie relevanten Daten wurden retrospektiv aus dem Programm der Uptake-Messsonde und aus der elektronischen Patientendokumentation SAP gewonnen. Die folgende Aufstellung gibt einen Überblick über die pro Patient registrierten Parameter:

- **Stammdaten** des Patienten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, EDV-Nummer)
- Aufnahme- und **Therapiedatum**
- **Diagnose** des Patienten bezüglich der Schilddrüse
- Funktionslage der Schilddrüse:

- Laborwerte für **FT3, FT4, TSH** und bei Verdacht auf immunogene Ätiologie
- **TPO-AK, TRAK und TAK**, zusammen mit zugehörigen Referenzbereichen inklusive Bestimmungsdatum
- Klassifikation der **Stoffwechsellage** in euthyreot, latent hyperthyreot oder manifest hyperthyreot
- Parameter der Therapieplanung:
  - **Angestrebte Herddosis** (in Gy)
  - **Medikation** zur Suppression der Schilddrüse (Schilddrüsenhormon) oder Thyreostatikum inklusive Dauer und Zeitraum des Absetzens der Medikation
  - **Klinischer Befund** in bezug auf die Schilddrüsenfunktion
  - **Speicherung aus dem Radiojodtest bei 2 h und 24 h** (in %)
  - **maximale Speicherung** (in %) zur Verwendung in der **Marinelli-Formel**
  - Diagnose- bzw. stoffwechselspezifische **angenommene Halbwertszeit**
  - Sonographisch ermitteltes **Schilddrüsenvolumen** in ml, aufgeschlüsselt in Volumen der Gesamtschilddrüse und in Knotenvolumen; Lokalisation und Größe der einzelnen Knoten
  - quantitatives **Schilddrüsenzintigramm** mit Tc-99m und Beurteilung der Nuklidanreicherung
- Aus der Marinelli-Formel **errechnete Aktivität der Therapiekapsel** (in MBq)
- Während der Therapie erhobene Daten:
  - Vor der Applikation **gemessene Aktivität der Therapiekapsel** (in MBq)
  - **Uptake-Werte** aus der Radiojodtherapie bei 24h, 48h, 72h und weitere Uptake-Werte je nach Dauer des stationären Aufenthalts (abhängig von Dauer bis zum Erreichen der Entlassaktivität)
  - **maximale Speicherung** (in %) während der Therapie, entnommen aus dem Uptake-Programm der Messsonde (graphische Extrapolation der Messwerte)
  - **effektive Halbwertszeit** des Radiojods
  - **erreichte Herddosis** (in Gy)
  - evtl. erforderliche **Nachtherapie** mit applizierter Aktivität in MBq
  - **Aktivität bei Entlassung** (in MBq).

## 2.3 Verwendete statistische Methoden

Zur Datenanalyse wurde das Programm MedCalc (Version 8.2) unter Windows XP verwendet. Gruppenunterschiede wurden durch Medianwert, Mittelwert und Streuung quantifiziert und mit dem U-Test nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben bzw. mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Korrelationen wurden unter Zuhilfenahme des Pearson-Korrelationskoeffizienten bzw. des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman und Kendall beschrieben. Der Kruskal-Wallis-Test analysiert den Effekt eines kategorialen Merkmals auf ordinale Daten.

Als explorative graphische Verfahren wurden Histogramme, kumulative Häufigkeitsverteilungen und v. a. Box-and-Whisker-Plots verwendet, da diese die Darstellung aller Daten mit einer Zusammenfassung der wichtigen statistischen Variablen kombinieren: Median, oberes und unteres Quartil (25. und 75. Perzentil), Range und Extremwerte. Als Erweiterung eines Box-and-Whisker-Plots können die Daten durch ein kategoriales Merkmal in Untergruppen aufgeteilt werden und somit mehrere Box-and-Whisker-Plots unter Einfluss dieses Faktors miteinander verglichen werden.

Der Bland&Altman-Plot ist eine statistische Methode, um zwei Messverfahren zu vergleichen und wurde in dieser Arbeit zum Vergleich der Test- und Therapie-Uptake-Werte verwendet.

### 3 Statistische Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

88 Patienten, die von November 2005 bis Juli 2006 in der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Regensburg eine Radiojodbehandlung aufgrund benigner Schilddrüsenerkrankungen erhielten, wurden in die Datenanalyse miteinbezogen.

##### 3.1.1 Geschlecht

Kategorie	Häufigkeit	Prozent
weiblich	54	61,4
männlich	34	38,6
gesamt	88	100

Tabelle 1: Geschlecht

Die bekannte höhere Inzidenz an funktionellen Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen konnte im untersuchten Patientengut bestätigt werden, so überwog das weibliche Geschlecht im gesamten Stichprobenumfang mit 61,4 %.

##### 3.1.2 Alter

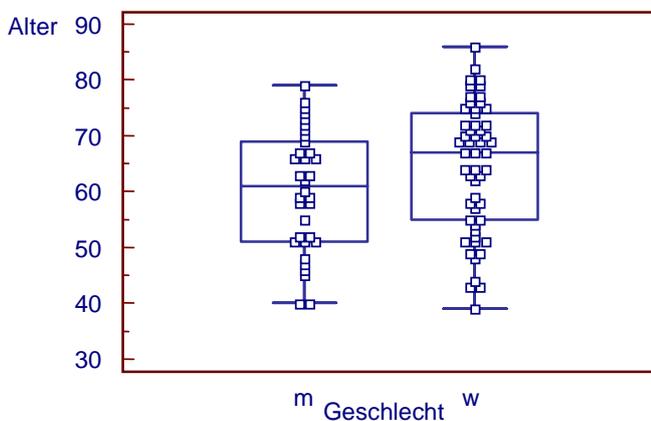


Abb.1: Alter der Patienten zum Therapiezeitpunkt

Das mediane Alter der gesamten betrachteten Patienten lag bei 64 Jahren, das arithmetische Mittel war 62,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,4 Jahren.

Die männlichen Patienten waren im Schnitt 4,2 Jahre jünger mit einem Mittelwert von 60,3 Jahren und einem Median von 64 Jahren, während bei den weiblichen Patienten ein Mittelwert von 64,5 Jahren und ein Median von 67 Jahren zu verzeichnen war.

## 3.2 Schilddrüsenerkrankungen im untersuchten Kollektiv

### 3.2.1 Diagnose

Einen großen Stellenwert bei der Diagnosefindung nahmen Sonographie und Szintigraphie ein. Die Sonographie gestattet eine Beurteilung von Volumen, Form und Struktur der Schilddrüse. Bei der Zuordnung zum Morbus Basedow ist die typische Echoarmut hilfreich. Das szintigraphische Verteilungsmuster und der Sonographiebefund erlauben eine Unterscheidung in unifokale, bifokale, multifokale und disseminierte Autonomie.

<b>Diagnose</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulierte Prozente</b>
<b>Morbus Basedow</b>	12	13,6	13,6
<b>Diss. Autonomie</b>	15	17,0	30,6
<b>Multifokale Autonomie</b>	32	36,4	67,0
<b>Unifokale Autonomie</b>	19	21,6	88,6
<b>Bifokale Autonomie</b>	10	11,4	100,0
<b>gesamt</b>	88	100,0	100,0

Tabelle 2: Verteilung der Diagnosen

Der größte Anteil der Patienten – nämlich 36,4 % aller in die Auswertung aufgenommenen Untersuchten – wurde wegen einer multifokalen Autonomie (MFA) therapiert. Die zweithäufigst gestellte Diagnose war die unifokale Autonomie (UFA) mit 21,6 %. Mit absteigender Häufigkeit folgten die Diagnosen disseminierte Autonomie (diss.A), Morbus Basedow (MB) und bifokale Autonomie (BFA).

	männlich	weiblich	gesamt
<b>MB</b>	3	9	12
<b>Diss.A</b>	7	8	15
<b>MFA</b>	9	23	32
<b>UFA</b>	12	7	19
<b>BFA</b>	3	7	10
<b>gesamt</b>	34 (38,6 %)	54 (61,4 %)	88 (100 %)

Tabelle 3: Verteilung der Geschlechter auf die Diagnosen

	Anzahl	Mittleres Alter	Medianes Alter
<b>MB</b>	12	53,5	52,0
<b>Diss.A</b>	15	60,4	63,0
<b>MFA</b>	32	68,8	70,0
<b>UFA</b>	19	61,7	62,0
<b>BFA</b>	10	61,2	60,5

Tabelle 4: Alter je Diagnosegruppe

### 3.2.2 Schilddrüsenvolumen

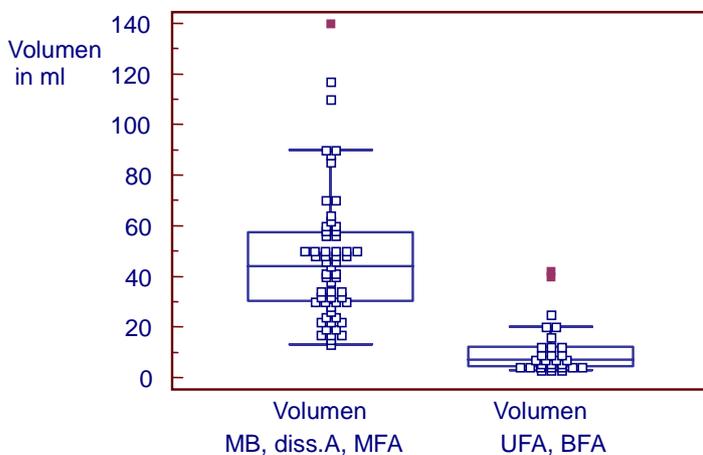


Abb. 2: Schilddrüsenvolumina zum Therapiezeitpunkt

Das Schilddrüsenvolumen wird bei gesunden Frauen bis zu einer Größe von 18 ml und bei Männern

bis zu 25 ml toleriert.<sup>51</sup> In der Diagnosegruppe MB, diss.A und MFA wurde sonographisch ein Gesamtschilddrüsenvolumen von im Median 44 ml gemessen (unt. Quartil = 30,0 ml, ob. Quartil = 57,5 ml). Bei den unifokalen und bifokalen Autonomien wurde mit dem Volumen des/r autonomen Areal(e) kalkuliert, wobei der Median 7 ml betrug (unt. Quartil = 4,4 ml, ob. Quartil = 12,3 ml). Das Schilddrüsenvolumen in Milliliter wird als äquivalent zur Schilddrüsenmasse in Gramm erachtet.

### 3.2.3 Stoffwechsellage

Die Laborbestimmungen erfolgten in der Regel am Tag des Radiojodtests, also einen Tag vor Therapiebeginn. Eine normale Schilddrüsenfunktion weist periphere Schilddrüsenhormonwerte im Normbereich und einen normalen (stimulierten) basalen TSH-Wert auf und wird als euthyreot bezeichnet. Es wurde angestrebt, die RJT bei einer peripher euthyreoten Stoffwechsellage durchzuführen, wobei bei den Autonomieformen zum Schutz des nicht-autonomen Gewebes das TSH supprimiert sein sollte. Dieser Zustand der latenten Hyperthyreose wurde in 42 % erreicht. Im weiteren Sinne zählen dazu auch die T3-Hyperthyreosen, bei denen lediglich der fT3-Wert über der Norm liegt und der TSH-Wert supprimiert ist. In 11 von den 15 Fällen wurde dies iatrogen durch eine Thybon<sup>®</sup>-Medikation verursacht. Eine manifest hyperthyreote Stoffwechsellage zeichnet sich durch erhöhte periphere Schilddrüsenhormonwerte und einen supprimierten basalen TSH-Wert aus. Als Normwerte wurden dabei ein TSH-Wert von 0,17 – 4,05 mU/l, ein fT3-Wert von 3,2 – 7,2 pmol/l und ein fT4-Wert von 11,5 – 24,0 pmol/l angenommen.

Diese empfohlenen Referenzbereiche sind relativ groß, da die Werte zwischen einzelnen Individuen stark schwanken. Die individuelle Variation ist allerdings relativ gering.<sup>9</sup> Je nach dem individuellen normalen Ausgangswert für T3 und T4 können davon abweichende Werte, die möglicherweise noch im populationsbezogenen Normbereich liegen, bei supprimiertem TSH-Wert schon eine latente Hyperthyreose bedeuten. Somit ist die Einteilung in latente und manifeste Hyperthyreose durchaus skeptisch zu betrachten.

Stoffwechsellage	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Euthyreose	25	28,4	28,4
Lat. Hyperthyreose	37	42,0	70,5
T3-Hyperthyreose	15	17,0	87,5
Man. Hyperthyreose	11	12,5	100,0
gesamt	88	100,0	

Tab. 5: Stoffwechsellage zum Therapiezeitpunkt

### 3.2.4 Medikation

	MB	MFA	Diss.A	UFA	BFA
Keine Thyreostase	3 (25,0 %)	25 (78,1 %)	11 (73,3 %)	17 (89,5 %)	7 (70,0 %)
Thyreostase	9 (75,0 %)	7 (21,9 %)	4 (26,7 %)	2 (10,5 %)	3 (30,0 %)
gesamt	12 (100,0 %)	32 (100,0 %)	15 (100,0 %)	19 (100,0 %)	10 (100,0 %)

Tab. 6: Anteil der thyreostatisch vorbehandelten Patienten

Insgesamt wurden 25 Patienten (28,4 %) im Rahmen ihrer Wartezeit bzw. vor der Entscheidung zur Radiojodtherapie mit Thyreostatika behandelt. Dabei kommen heute fast ausschließlich die Thioharnstoffverbindungen Thiamazol, Carbimazol und Propylthiouracil zur Anwendung. Der Wirkmechanismus beruht auf einer dosisabhängigen Hemmung der durch die Schilddrüsenperoxidase katalysierten Jodisation des Eiweißes Tyrosin. Carbimazol wird durch Esterasen im Körper in Thiamazol umgewandelt; somit sind beide Medikamente wirkidentisch. Propylthiouracil hat zusätzlich eine partiell hemmende Wirkung auf die periphere Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin. Es muss – verglichen mit Thiamazol – um den Faktor 5 höher dosiert werden. Eine Dosis von 10 mg Thiamazol entspricht ca. 16 mg Carbimazol; als Erhaltungsdosis werden meist Dosen zwischen 5 und 20 mg pro Tag gegeben.

Unerwünschte Wirkungen treten bei 15 – 20 % der Patienten auf. Zu den häufigsten zählen allergische Hautreaktionen, Arthralgien, gastrointestinale Beschwerden und Geschmacksstörungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Leberschädigung, Cholestase, Thrombozytopenie oder Panzytopenie sind mit unter 1 % jedoch selten. Die gefürchtete Agranulozytose tritt zwar grundsätzlich nur bei hohen Thyreostatikakonzentrationen auf, dann jedoch meist völlig unvorhersehbar.<sup>54</sup>

Das Thyreostatikum wurde in der Regel 3 – 5 Tage vor dem Radiojodtest und der Radiojodtherapie abgesetzt. Zu möglichen negativen Auswirkungen einer durchgehenden medikamentösen Therapie während der RJT gibt es viele Studien. Clerc et al. beobachteten zwar einen geringeren Anteil früher posttherapeutischer Hypothyreosen unter Carbimazol-Einnahme, aber auch eine höhere Misserfolgsrate.<sup>18</sup> Sabri beobachtete bei MB-Patienten, die durchgehend thyreostatisch behandelt wurden, eine Erfolgsrate von nur 49 % im Gegensatz zu 93 % erfolgreich behandelten Patienten ohne medikamentöse Therapie. Ihre Empfehlung ist deshalb, die Medikation 1 – 3 Tage vor Beginn der Therapie abzusetzen.<sup>61</sup>

Auch in einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse von 14 Studien mit 1306 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine thyreostatische Medikation, wenn sie innerhalb der Woche vor oder nach der Therapie gegeben wird, zu einer erhöhten Misserfolgsrate und zu einer erniedrigten Hypothyreoserate führt. Dies wird nicht nur auf eine veränderte Jodkinetik zurückgeführt, sondern auch auf die Inhibition der durch die Thyroid-Peroxidase katalysierten Synthese von freien Sauerstoffradikalen, die für den Zellschaden im Rahmen der Radiojodtherapie verantwortlich gemacht werden.<sup>74</sup>

<b>Medikament</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulierte Prozente</b>
<b>Kein</b>	34	38,6	38,6
<b>Thiamazol</b>	10	11,4	50,0
<b>Carbimazol</b>	15	17,0	67,0
<b>Thybon</b>	23	26,1	93,2
<b>Thyroxin</b>	6	6,9	100,0
<b>gesamt</b>	100,0	100,0	

Tab. 7: Verabreichte Medikamente

Ein Drittel der Patienten (in Tabelle 6 in der Gruppe „Keine Thyreostase“ eingeschlossen) erhielt vor der RJT eine exogene Suppression entweder mit dem T3-Präparat Thybon oder dem T4-Präparat Thyroxin, um einen supprimierten TSH-Wert zu erreichen. Die Suppressionsmedikation wurde in der Therapiephase noch fortgeführt.

### 3.3 Quantitative Szintigraphie

Das Szintigramm wurde noch vor Verabreichung der Testkapsel angefertigt. Abhängig von der Größe und Aktivität des autonomen Areals und dem Ausmaß der Suppression des Schilddrüsengewebes wurden erhöhte Werte gemessen.

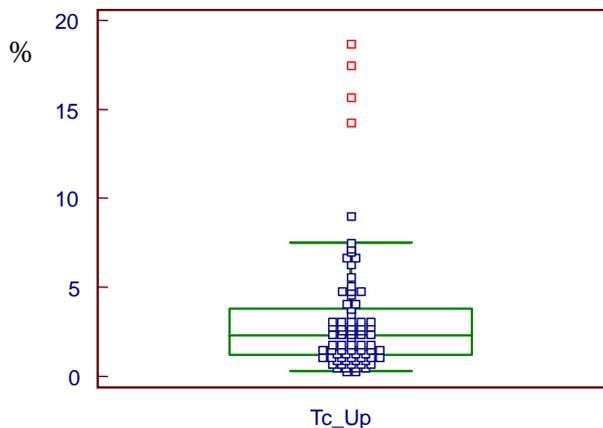


Abb. 3: <sup>99m</sup>Tc-Pertechnetat-Uptake in Prozent

Min.	Unt. Quartil	Median	MW	SD	Ob. Quartil	Max.
0,3	1,2	2,3	3,3	3,7	3,8	18,7

Tab. 8: <sup>99m</sup>Tc-Pertechnetat-Uptake

### 3.4 Applizierte Aktivität

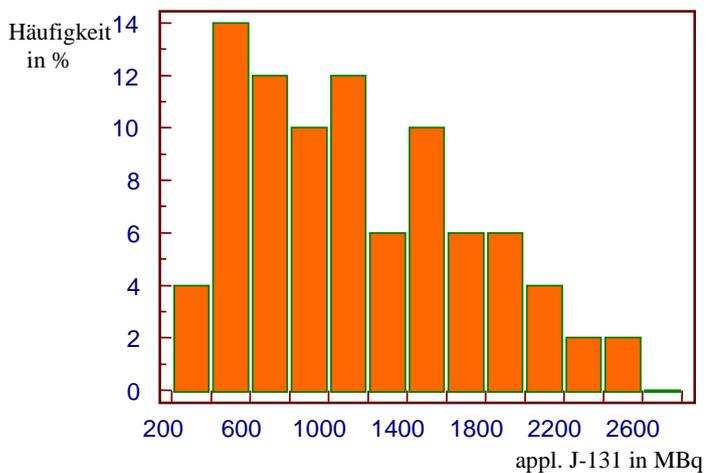


Abb. 4: Applizierte Aktivität

Im Mittel wurden 1154,5 MBq radioaktives Jod (Median 1035 MBq) appliziert bei einer Standardabweichung von 571,3 MBq, einem Minimum von 361 MBq und einem Maximum von 2541 MBq.

### 3.5 Effektive Halbwertszeit

	ang.HWZ=4,0	ang.HWZ=4,5	ang.HWZ=5,0	gesamt
<b>EU</b>	0	4	21	25
<b>LH</b>	2	33	2	37
<b>MH</b>	7	4	0	11
<b>T3H</b>	1	13	1	15
<b>gesamt</b>	10	54	24	88

Tab. 9: Angenommene HWZ je nach Stoffwechsellage

Die in die Marinelli-Formel eingesetzten angenommenen Halbwertszeiten zur Berechnung der oben aufgezeigten applizierten Aktivitätsmenge wurden v. a. von der vorherrschenden Stoffwechsellage abhängig gemacht. Dies liegt in der Ansicht begründet, dass die Stoffwechsellage das Resultat der Jodkinetik darstellt. So wurde bei Euthyreose in den meisten Fällen eine HWZ von 5 Tagen unterstellt, bei latenter Hyperthyreose und T3-Hyperthyreose eine HWZ von 4,5 Tagen und bei manifester Hyperthyreose wurde in der Mehrzahl eine HWZ von nur 4 Tagen vermutet.

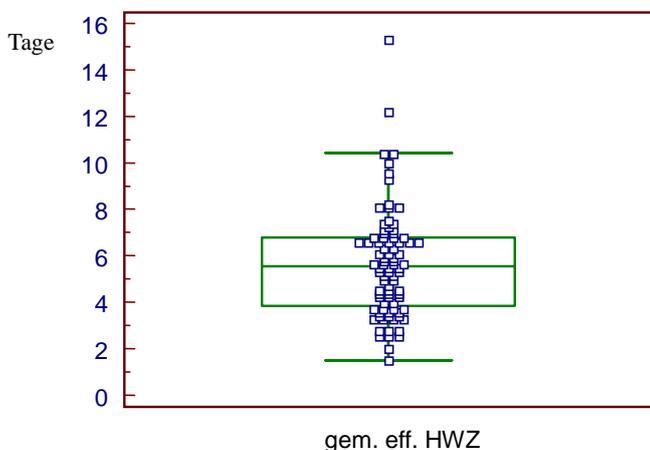


Abb. 5: gemessene effektive HWZ

Die nach Applikation der Therapiekapsel mithilfe der Uptake-Messungen erhaltenen effektiven

Halbwertszeiten ergeben einen Median-Wert von 5,6 Tagen und einen Mittelwert von 5,7 Tagen mit einer Standardabweichung von 2,3 Tagen. Überraschend ist, dass bei 10 Patienten eine effektive HWZ gemessen wurde, die über der physikalischen HWZ des Jod-131 liegt. Diese zeigten stark verzögerte Speicherungsmaxima erst nach mehreren Tagen nach Applikation der Therapiekapsel. Im Folgenden wird analysiert, inwieweit die angenommenen Halbwertszeiten mit den unter Therapie gemessenen übereinstimmen.

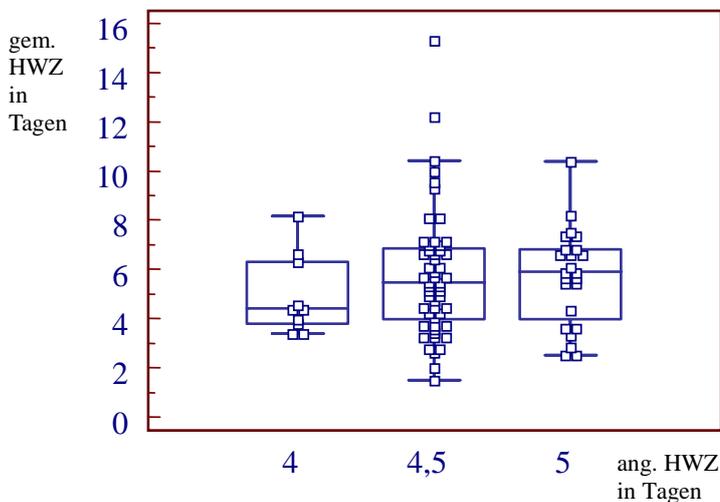


Abb. 6: Gemessene HWZ in Therapie im Vergleich zur angenommenen HWZ

Ang.HWZ	n	Min.	Unt.Q.	MW	Median	SD	Ob.Q.	Max.
4	10	3,4	3,8	4,92	4,42	1,58	6,32	8,17
4,5	53	1,49	3,98	5,78	5,48	2,56	6,86	15,3
5	24	2,53	3,97	5,72	5,90	1,95	6,83	10,4

Tab. 10: Gemessene HWZ in Therapie im Vergleich zur angenommenen HWZ

Die Abweichung der tatsächlichen HWZ in der Gruppe mit einer erwarteten HWZ von 4,5 Tagen ist signifikant mit einer mittleren Differenz von 1,28 Tagen bei  $p = 0,0006$ . Die mittlere Differenz von 0,92 Tagen bei einer angenommenen HWZ von 4 Tagen und von 0,72 Tagen bei einer angenommenen HWZ von 5 Tagen ist mit  $p = 0,1$  bzw.  $p = 0,08$  nicht signifikant. Im Gesamten betrachtet ergibt der t-Test mit 1,09 Tagen eine hoch signifikante Differenz.

Trägt man die relative Differenz der HWZ zur relativen Differenz der Herddosis auf, so ergibt sich das Scatterdiagramm in Abb. 7 mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,3350.

Die Regressionsgerade wird mit  $y = 0,1209 + 0,3146 \cdot x$  angegeben. Das bedeutet also, dass sich die Abweichung in der Herddosis zwischen Test und Therapie bis zu einem gewissen Grad

gleichsinnig verhält zur Abweichung der tatsächlich in der Therapie gemessenen HWZ von der angenommenen HWZ im Test.

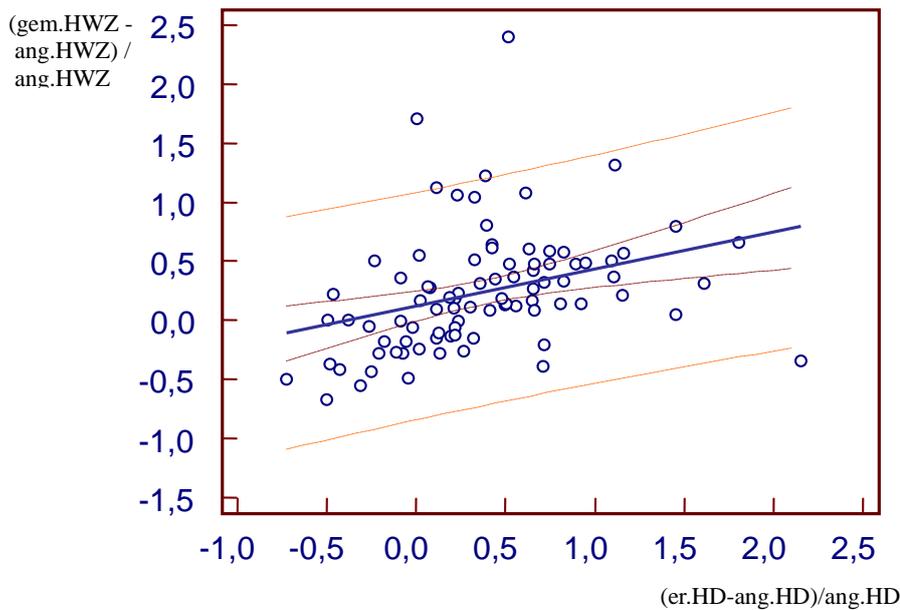


Abb. 7: Relative Differenz der HWZ im Vergleich zur relativen Differenz der HD

Da die Zuordnung zu einer bestimmten erwarteten Halbwertszeit meist von der vorliegenden Stoffwechsellage beeinflusst wurde, soll nun geklärt werden, inwieweit die Stoffwechsellage mit der Therapiehalbwertszeit zusammenhängt. Diese wurde retrospektiv aus der Steigung der aus den logarithmischen Werten der Schilddrüsenaktivitäten berechneten Regressionsgeraden bestimmt.

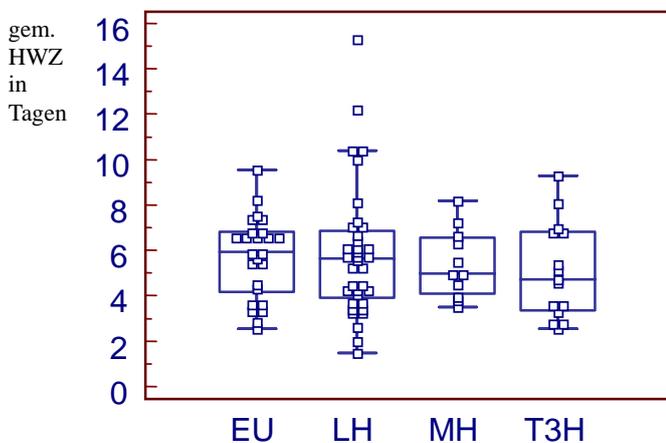


Abb. 8: Gemessene HWZ je nach Stoffwechsellage

Stoffw.	n	Min.	Unt.Q.	MW	Median	SD	Ob.Q.	Max.
EU	25	2,56	4,46	5,83	5,95	1,74	6,81	9,54
LH	36	1,49	3,93	5,87	5,63	2,89	6,86	15,3
MH	11	3,50	4,09	5,41	4,99	1,51	6,55	8,17
T3H	15	2,53	3,36	5,10	4,72	2,09	6,81	9,28

Tab. 11: Gemessene HWZ je nach Stoffwechsellage

Nach dem Kruskal-Wallis-Test hat die Stoffwechsellage keinen signifikanten Einfluss auf die gemessene Halbwertszeit. Auch für die einzelnen Diagnosegruppen ergibt sich keine signifikante Abweichung der HWZ in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage. Allerdings wird der vermutete Trend bestätigt, dass sich von der Euthyreose über die latente Hyperthyreose bis zur manifesten Hyperthyreose die Jodkinetik beschleunigt, d. h. die HWZ abnimmt. Bei der T3-Hyperthyreose wurde im Test bis auf zwei Fälle eine HWZ von 4,5 Tagen vermutet; sie wurde also zwischen der EU und der MH eingeordnet. De facto fiel die Halbwertszeit bei der T3-Hyperthyreose unter Therapie von allen Stoffwechsellagen am niedrigsten aus. Aus der Tatsache, dass in allen Stoffwechselgruppen die Halbwertszeiten zu niedrig angesetzt wurden, folgt nun, dass die Abweichung der tatsächlichen HWZ von der angenommenen HWZ bei der T3-Hyperthyreose mit im Schnitt 0,6 Tagen am geringsten ist.

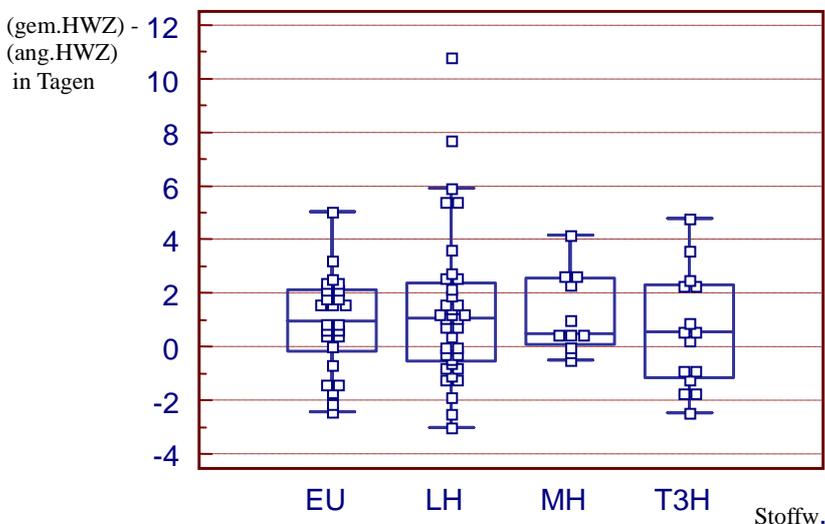


Abb. 9: Differenz der gemessenen zur angenommenen HWZ je nach Stoffwechsellage

Stoffwechsellage	n	MW	Median
EU	25	0,91	0,95
LH	36	1,37	1,07
MH	11	1,22	0,49
T3H	15	0,60	0,57

Tab. 12: Differenz der gemessenen zur angenommenen HWZ je nach Stoffwechsellage

Betrachtet man die Differenz der gemessenen Halbwertszeit zur angenommenen Halbwertszeit als kumulative Häufigkeitsverteilung (Abb.11), so entspricht der Unterschied der Halbwertszeiten annähernd einer Normalverteilung mit einem Umkehrpunkt bzw. Scheitelpunkt beim Mittelwert von 1,09 Tagen (SD = 2,30 Tage).

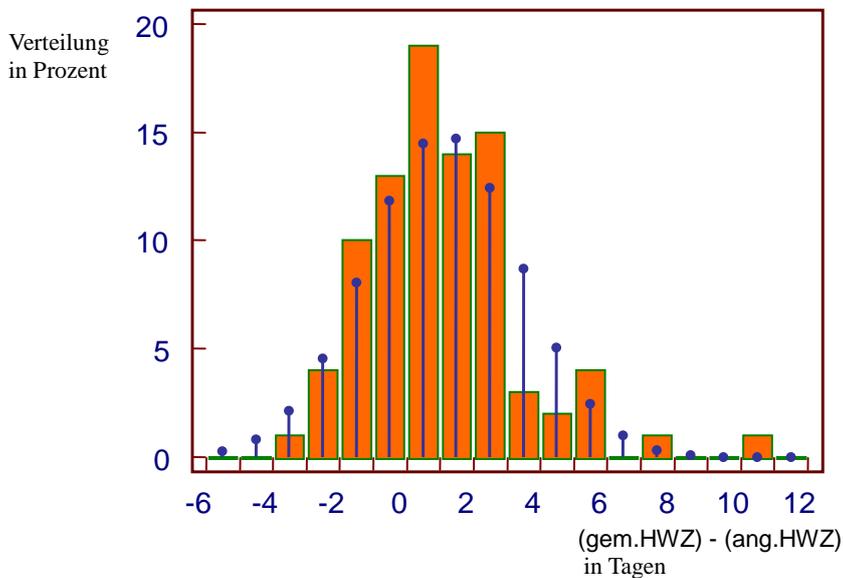


Abb.10: Verteilung der HWZ-Differenz

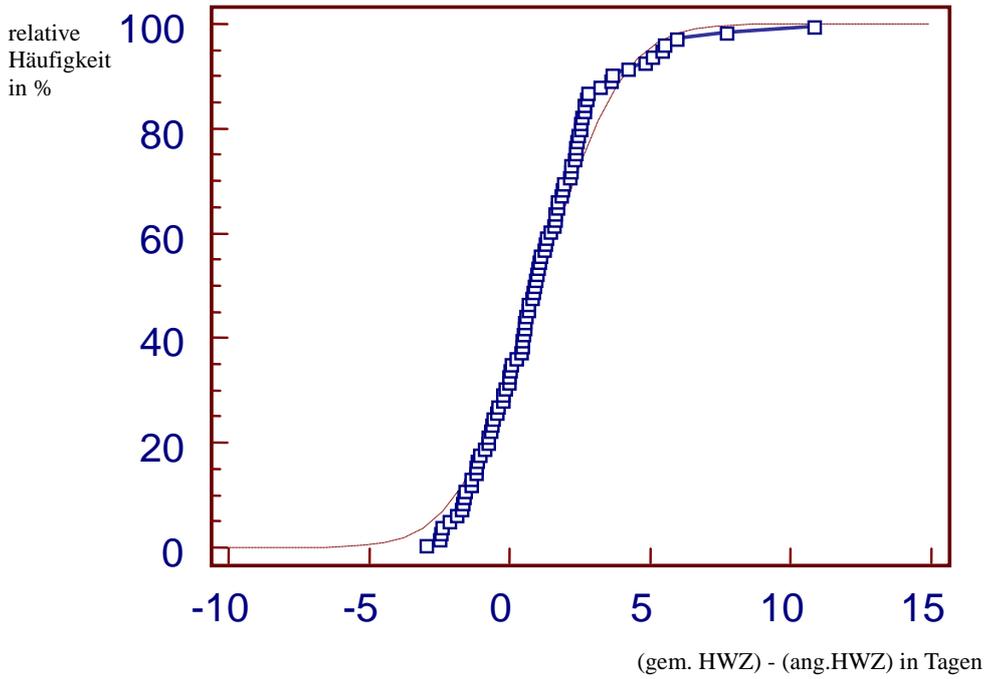


Abb. 11: Kumulative Verteilung der HWZ - Differenz

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Diagnosegruppe möglicherweise besser mit der Halbwertszeit korreliert.

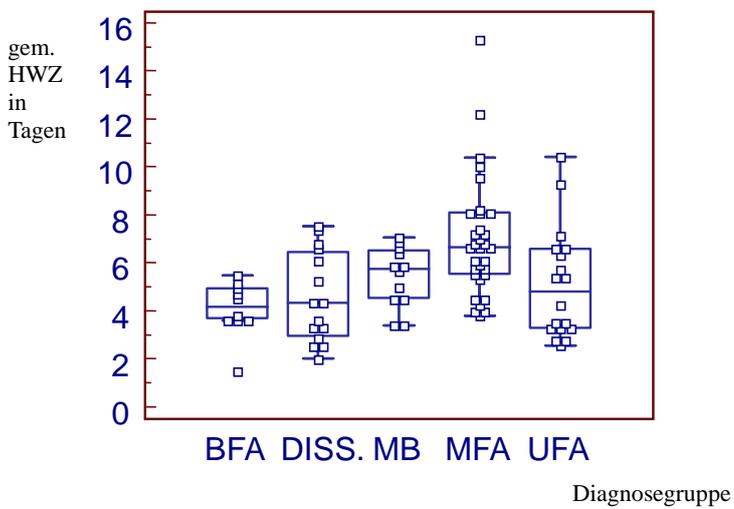


Abb. 12: Gemessene HWZ je nach Diagnosegruppe

Diagnose	n	Min.	Unt. Q.	MW	Median	SD	Ob. Q.	Max.
BFA	10	1,49	3,70	4,11	4,16	1,14	4,93	5,48
Diss.A.	15	2,00	2,96	4,72	4,36	1,88	6,45	7,52
MB	12	3,40	4,53	5,44	5,75	1,26	6,52	7,05
MFA	32	3,80	5,53	6,99	6,67	2,48	8,10	15,3
UFA	18	2,56	3,28	5,13	4,81	2,29	6,60	10,41

Tab. 13: Gemessene HWZ je nach Diagnosegruppe

Der Kruskal-Wallis-Test gibt einen signifikanten Einfluss ( $p = 0,0004$ ) der Diagnose auf die HWZ an. Die MFA hat mit fast 7 Tagen die höchste HWZ, an zweiter Stelle liegt der Morbus Basedow mit knapp 5,5 Tagen. Es folgen UFA und disseminierte Autonomie; die BFA hat in dieser Untersuchung die kürzeste HWZ von nur knapp über 4 Tagen.

In anderen Studien werden, falls die Halbwertszeit nicht individuell im Rahmen des Radiojodtests bestimmt wird, empirische Standard-Halbwertszeiten verwendet, die von der Diagnosegruppe abhängig gemacht werden. So verwenden z. B. Nüchel et al. für MFA 6,3 Tage, für MB 5,5 Tage und für UFA 5,0 Tage als Standardhalbwertszeiten.<sup>48</sup>

Berg et al. fanden eine HWZ von 5 Tagen für MB und von 6 Tagen für MFA heraus.

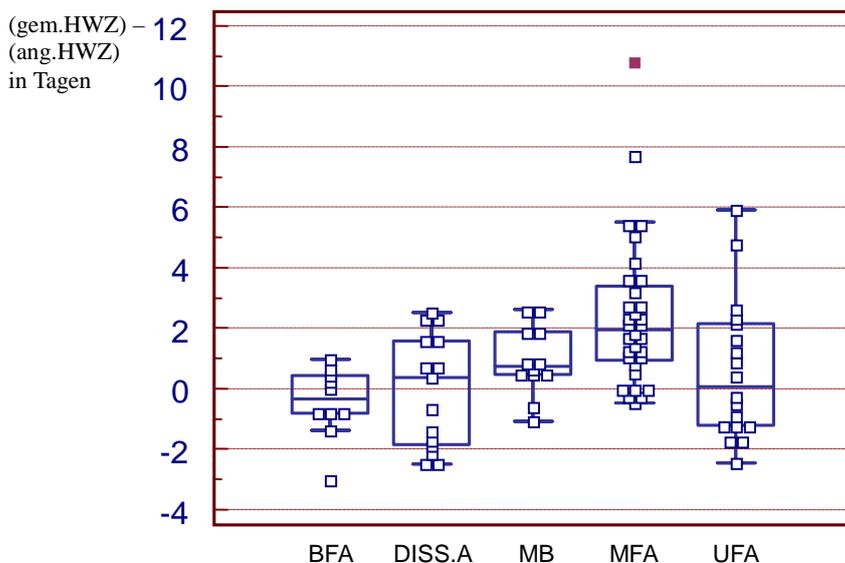


Abb. 13: Differenz der HWZ je nach Diagnosegruppe

	n	Min.	Unt. Q.	MW	Median	SD	Ob. Q.	Max.
BFA	10	- 3,01	- 0,80	- 0,44	- 0,35	1,17	0,43	0,98
Diss.A	15	- 2,50	- 1,84	- 0,04	0,36	1,87	1,58	2,52
MB	12	- 1,09	0,49	0,94	0,75	1,14	1,88	2,63
MFA	32	- 0,46	0,94	2,42	1,97	2,45	3,40	10,80
UFA	18	- 2,44	- 1,22	0,60	0,08	2,31	2,16	5,91

Tab. 14: Differenz der HWZ je nach Diagnosegruppe

Als Konsequenz der beobachteten hohen Halbwertszeiten bei MFA ergibt sich hier auch die höchste Abweichung von der Test-Halbwertszeit mit im Mittel 2,42 Tagen. Im Gegensatz dazu liegt der Median bei der BFA, bei der man die kürzesten HWZ gemessen hatte, sogar unter der 0-Linie. Allgemein fällt aber die große Streuung auf, d. h. am einzelnen Patienten beobachtet man eine hohe Divergenz der tatsächlichen Halbwertszeit zur im Test angenommenen Halbwertszeit.

Wie folgende Graphik zeigt, sind die beobachteten Stoffwechsellagen relativ gleichmäßig auf die Diagnosegruppen verteilt. Auch im Chi-Quadrat-Test ist keine signifikante Häufung einer bestimmten Stoffwechsellage in einer der Diagnosegruppen sichtbar. Somit kann eine Beeinflussung der Variablen „Stoffwechsellage“ auf die soeben beobachtete Korrelation von Diagnosegruppe und Halbwertszeit ausgeschlossen werden.

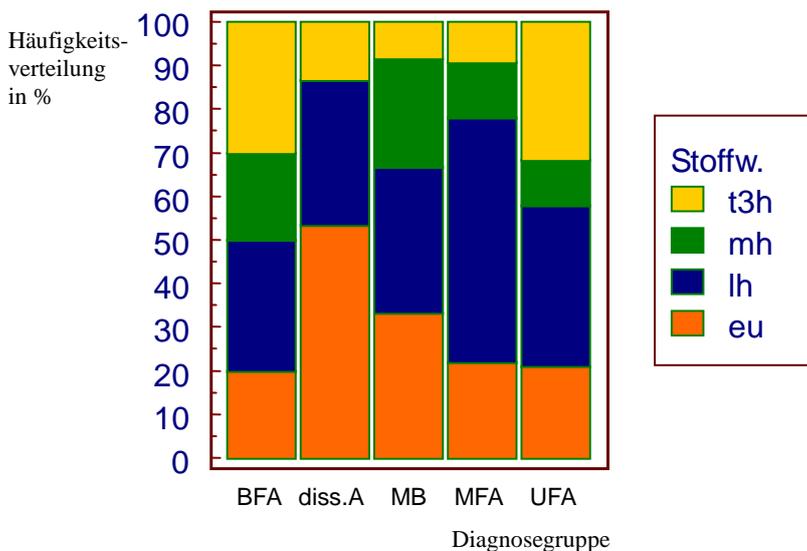


Abb. 14: Prozentuale Unterteilung der Diagnosegruppen nach Stoffwechsellage

Um die thyreostatisch behandelten Patienten mit den Patienten ohne Medikation in Bezug auf die

HWZ vergleichen zu können, werden zunächst die Patienten, die unter exogener Suppression standen, ausgeschlossen. Es zeigt sich, dass die Patienten, die vor der Therapie mit Carbimazol oder Thiamazol behandelt wurden, eine niedrigere Halbwertszeit aufwiesen, obwohl die Thyreostase zum Zeitpunkt der Therapie bereits für mehrere Tage abgesetzt worden war. Der Welch-Test für ungleiche Varianzen ergibt mit  $p = 0,0397$  eine signifikante Differenz von 1,15 Tagen. Erhielten die Patienten Thybon oder Thyroxin, so war die Halbwertszeit ebenfalls geringer als ohne Medikation, allerdings nicht auf signifikantem Niveau.

In Studien wurde gezeigt, dass unter thyreostatischer Medikation die Halbwertszeit abnimmt. Nach Absetzen der Thyreostatika beobachtete man dann allerdings wieder eine Zunahme der Halbwertszeit.<sup>5</sup> Moka konnte zeigen, dass sich, wenn man die thyreostatische Medikation während der Therapie absetzt, die Halbwertszeit der zweiten Radiojodapplikation 2 – 3 Tage im Anschluss daran signifikant verlängerte und zwar bei MB von 3,4 auf 5,7 Tage, bei MFA von 3,2 auf 6,2 Tage und bei UFA von 2,5 auf 5,0 Tage.<sup>46</sup>

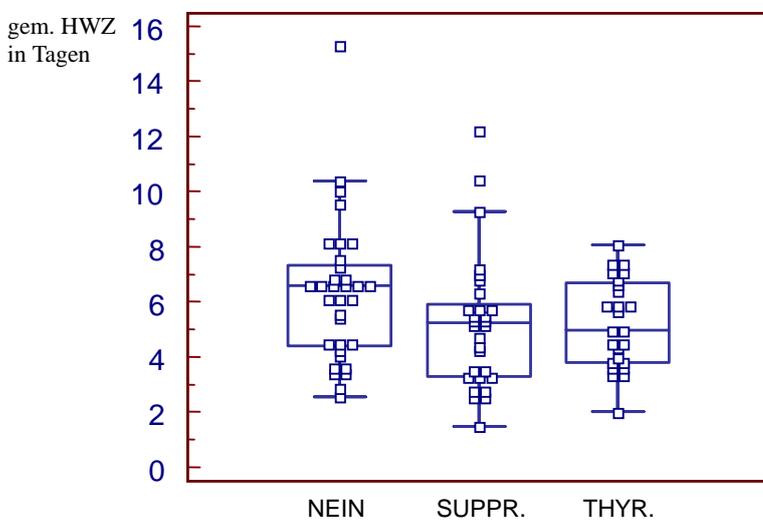


Abb. 15: Gemessene HWZ je nach Medikation

Medikation	n	Min.	Unt. Q.	MW	Median	SD	Ob. Q.	Max.
Nein	33	2,56	4,49	6,32	6,58	2,53	7,32	15,3
Suppression	29	1,49	3,30	5,21	5,25	2,41	5,91	12,2
Thyreostase	25	2,00	3,81	5,24	4,99	1,60	6,67	8,08

Tab. 15: Gemessene HWZ je nach Medikation

Ein ähnliches Ergebnis erhält man, wenn man die Differenz zwischen der in Therapie gemessenen und der angenommenen HWZ in Bezug auf die Medikationsgruppen betrachtet. Zwar zeigten alle Patienten höhere Halbwertszeiten als prätherapeutisch angenommen, doch thyreostatisch vorbehandelte und unter Suppression stehende Patienten hatten im Mittel eine um nur 0,7 Tage erhöhte HWZ. Dagegen betrug die Differenz zur veranschlagten HWZ bei den unbehandelten Patienten 1,7 Tage.

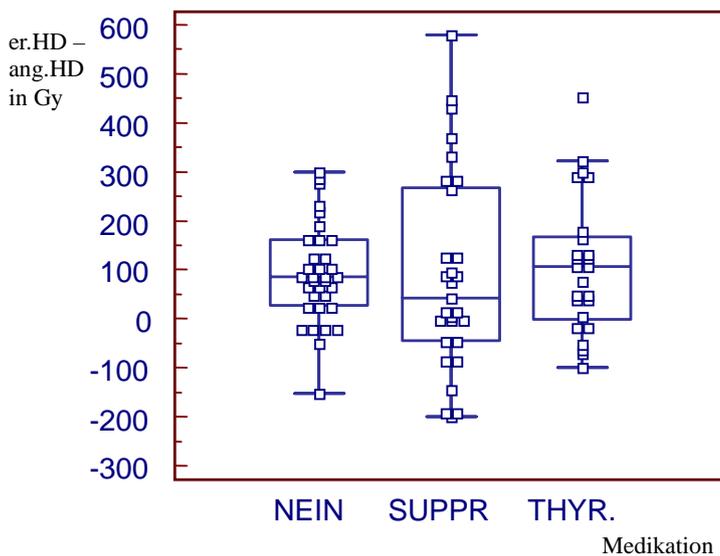


Abb. 16: Differenz der Herddosis je nach Vormedikation

Ein signifikanter Einfluss der Medikation auf die Differenz der erreichten zur angestrebten Herddosis konnte nicht nachgewiesen werden. Bei den thyreostatisch behandelten Patienten wich man sogar mit im Mittel 107 Gy um 14 Gy mehr nach oben von der angestrebten Herddosis ab als bei nicht medikamentös behandelten Patienten, d. h. die unter Thyreostase geringere positive Abweichung der HWZ kann die hohen erreichten Herddosen nicht erklären. Außerdem ist auffällig, dass unter Suppression hohe individuelle Abweichungen in der Herddosis bestehen.

Erkennbar ist, dass durch Absetzen der Thyreostase vor Test und Therapie ähnliche Herddosen wie ohne Medikation erreicht werden. Ob noch radioprotektive Effekte durch die Medikation bestehen, auf die in vielen Studien hingewiesen wurde, kann damit allerdings nicht ausgeschlossen werden. Diese Strahlenresistenz wurde dabei auf Sulfhydrylgruppen der Thionamide zurückgeführt, vor allem bei Propylthiouracil, das aber bei dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht verabreicht wurde.<sup>61, 14</sup>

Wie man in der nachfolgenden Abbildung sieht, ist die Beziehung zwischen der beobachteten

Halbwertszeit zum Ausgangsvolumen mäßig; der Rangkorrelationskoeffizient beträgt 0,402 ( $p = 0,0002$ ). Ein Erklärungsansatz wäre, dass bei großem Schilddrüsenvolumen der Jodpool größer ist als bei kleinem Ausgangsvolumen und somit der Jodumsatz langsamer ist.

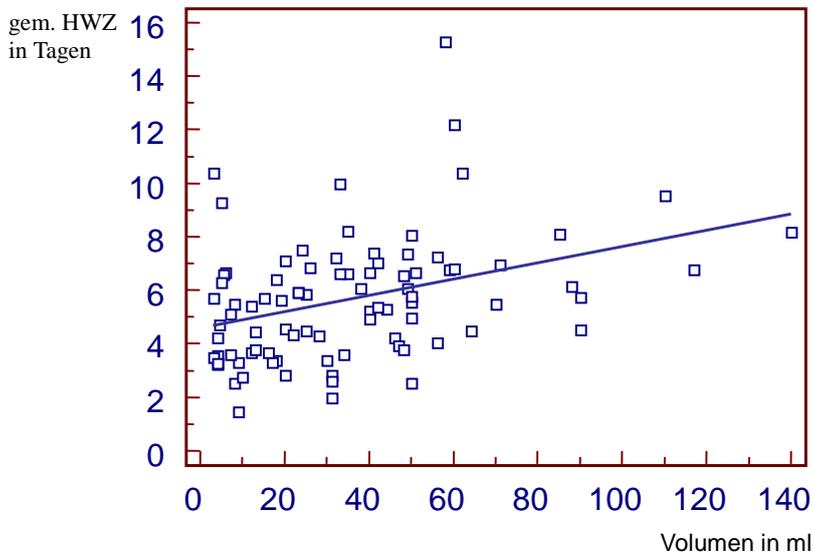


Abb. 17: Gemessene HWZ in Bezug auf das autonome Volumen

Auch zu den anderen erfassten Parametern wie Alter, Geschlecht, TSH-Wert und Tc-Uptake kann kein maßgeblicher Zusammenhang festgestellt werden.

### 3.6 Uptake im Radiojodtest

Der in der Therapieplanung relevante 24 h-Uptake-Wert wurde bei den meisten Patienten in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Regensburg gemessen. 36 Patienten ließen den Radiojodtest ambulant bei Ärzten außerhalb des Klinikums durchführen; deren Werte wurden hier übernommen.

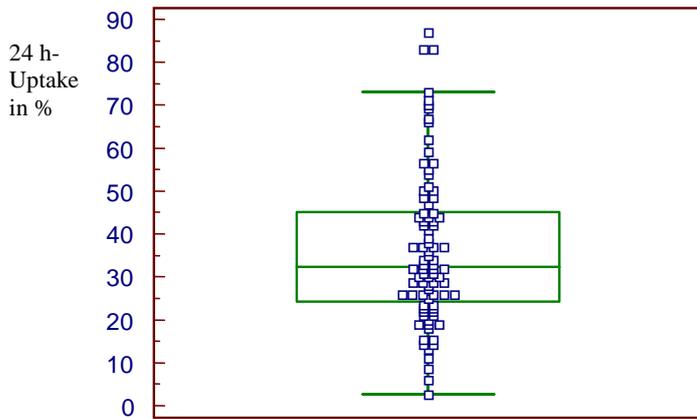


Abb. 18: 24 h-Uptake im Radiojodtest

Min.	Unt. Quartil	Median	MW	SD	Ob. Quartil	Max.
2,60	24,25	32,30	36,59	18,07	45,00	87,80

Tab. 16: 24 h-Uptake im Radiojodtest

### 3.7 Uptake im Therapieverlauf

Zum direkten Vergleich werden hier die Uptake-Werte 24 Stunden nach Verabreichung der Therapiekapsel dargestellt.

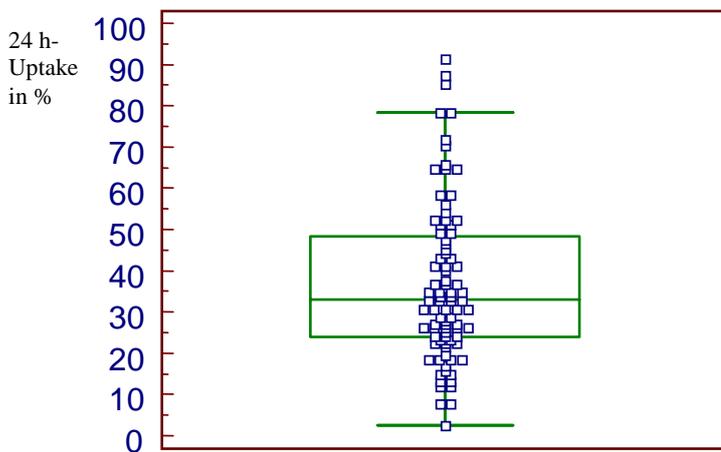


Abb. 19: 24 h-Uptake unter Therapie

Min.	Unt. Quartil	Median	MW	SD	Ob. Quartil	Max.
2,60	23,85	32,90	36,96	19,20	48,35	91,40

Tab. 17: 24 h-Uptake unter Therapie

### 3.8 Test- und Therapie-Uptakewerte im Vergleich

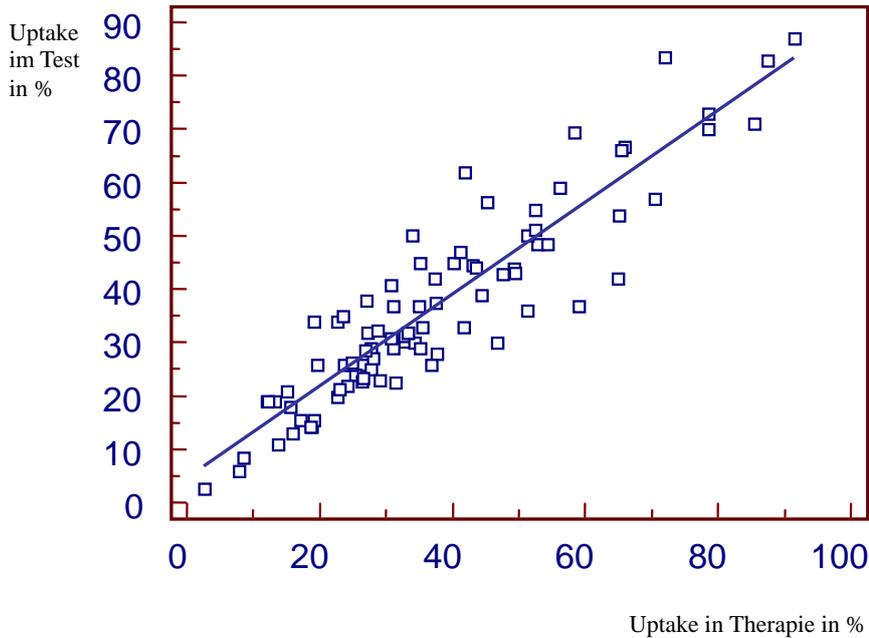


Abb. 20: Korrelation von 24 h-Uptake im Test und in Therapie

An diesem Scatter-Diagramm ist ersichtlich, dass die Uptake-Werte, die nach 24 Stunden im Test und in Therapie gemessen wurden, sehr hoch miteinander korrelieren. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,92. Die Regressionsgerade folgt der Gleichung  $y = 4,6482 + 0,8602 \cdot x$ . In einer vergleichbaren Studie von Reinartz et al. wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,91 erreicht.<sup>50</sup>

Im Mittel stimmen die beiden Uptake-Werte sehr gut überein, der maximale Therapie-Uptake-Wert lag im Schnitt 0,54 Prozentpunkte über dem maximalen Test-Uptake-Wert, das heißt, es wurden 102,8 % des Test-Uptakes erreicht.

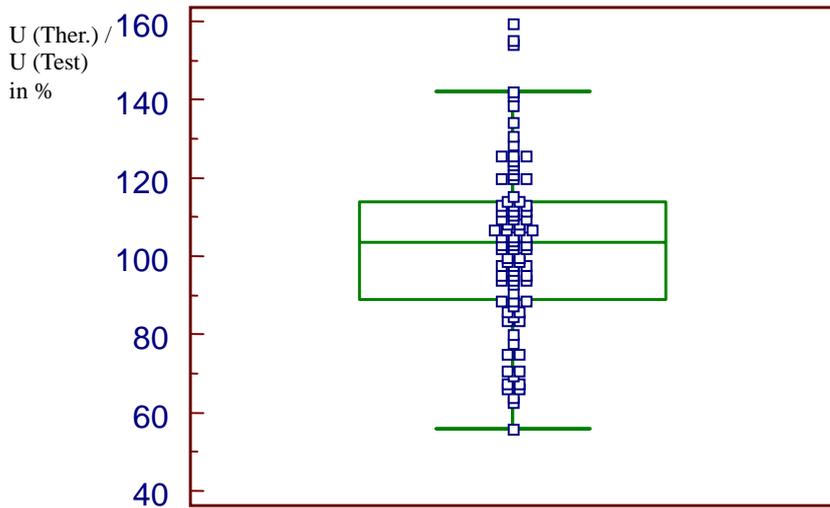


Abb. 21: 24h-Uptake unter Therapie prozentual zum 24 h-Uptake im Test

	Min.	Unt. Q.	Median	MW	SD	Ob. Q.	Max.
U(Th.)/U(Test) in %	55,9	88,9	103,4	102,8	21,7	113,9	159,5
U(Th.) - U(Test) absolut	- 20,2	- 3,48	1,20	0,54	7,75	4,40	22,0

Tab. 18: 24 h-Uptake unter Therapie prozentual zum 24 h-Uptake im Test

Im Bland-Altman-Plot sieht man, dass 95 % der erhaltenen Differenzen in einem Bereich von  $-14,6$  bis  $+15,7$  Prozentpunkten des Uptakes liegen, was einer Abweichung von  $-41,8$  % bzw.  $+42,8$  % des Mittelwertes entspricht. Demnach stimmen die beiden Uptake-Werte im Mittel gut miteinander überein, aber im Einzelnen sind doch recht hohe Divergenzen vorhanden.

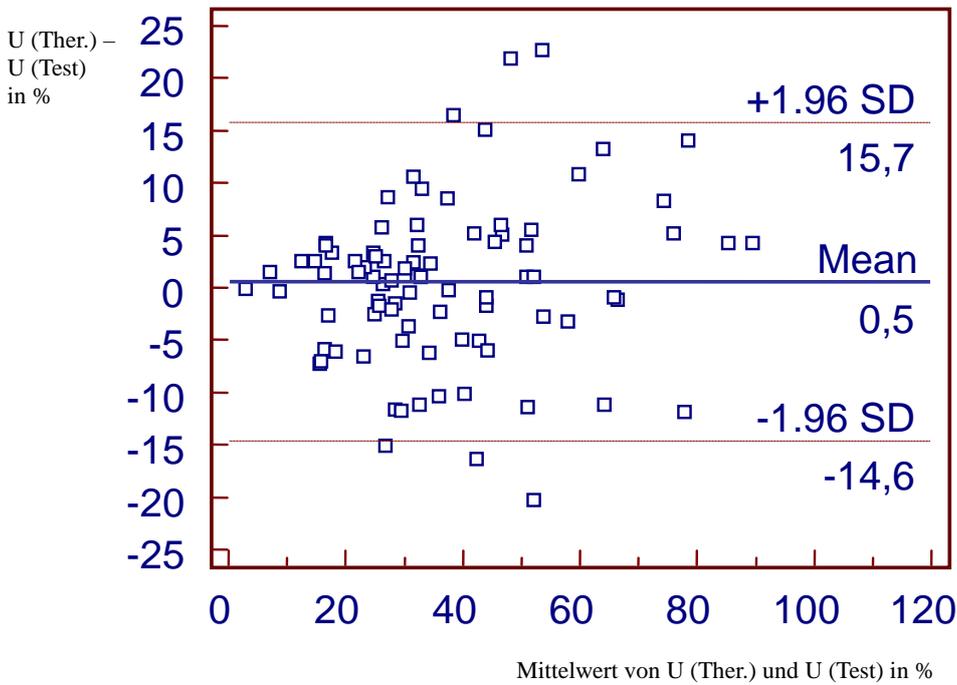


Abb. 22: Differenz der Uptake-Werte im Bland-Altman-Plot

Bei 36 Patienten wurde der Radiojodtest außerhalb des Klinikums durchgeführt. Der Mittelwert der Differenz zwischen dem Uptake im Test und in Therapie lag bei  $-0,28$  Prozentpunkten (Median  $-1,8$ ). Der Mittelwert bei den Patienten, die auch den Test im Klinikum durchführen ließen, betrug dagegen  $1,13$  Prozentpunkte (Median  $1,5$ ). Allerdings ist die Streuung bei den externen Patienten sehr viel größer bei einer Standardabweichung von  $9,39$  Prozentpunkten im Gegensatz zu  $6,38$  Prozentpunkten bei den vollständig hier behandelten Patienten.

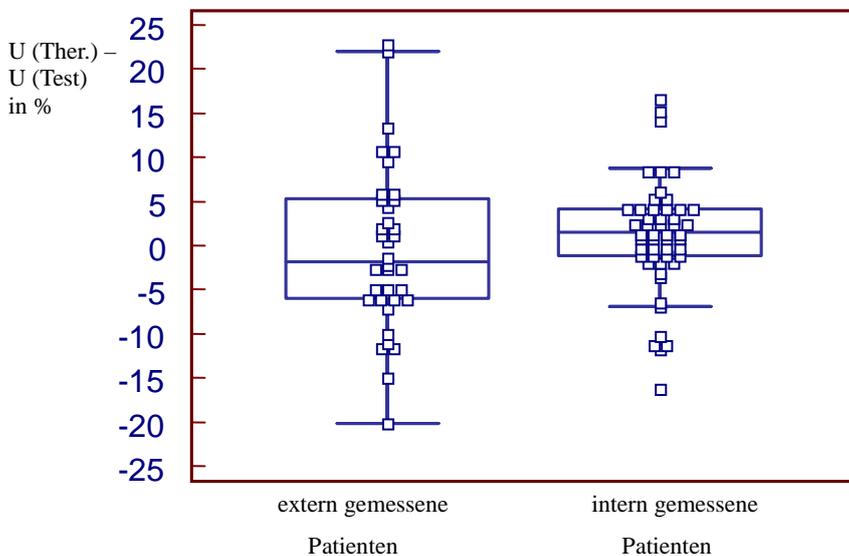


Abb. 23: Uptake-Differenzen bei extern und intern gemessenen Patienten

In folgendem Scatter-Diagramm erkennt man, dass die relative Differenz der Uptake-Werte nicht mit der relativen Differenz der erreichten Herddosis zur angestrebten Herddosis korreliert. Im Gegensatz zur Abweichung in der Halbwertszeit zwischen Test und Therapie kann also eine „Fehlbestimmung“ des maximalen Uptakes im Test die beobachteten Herddosis-Differenzen nicht erklären.

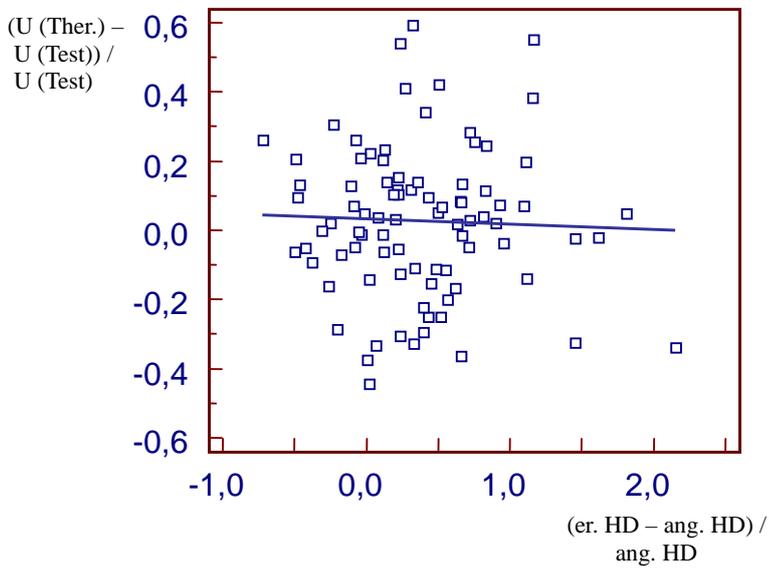


Abb. 24: Korrelation der relativen Uptake-Differenz zur relativen HD-Differenz

Nun soll geprüft werden, ob einzelne Faktoren wie Geschlecht, Alter der Patienten, Stoffwechsellage, Medikation, Art der Erkrankung oder Ausgangsvolumen der Schilddrüse die Uptake-Werte in Test und Therapie beeinflussen.

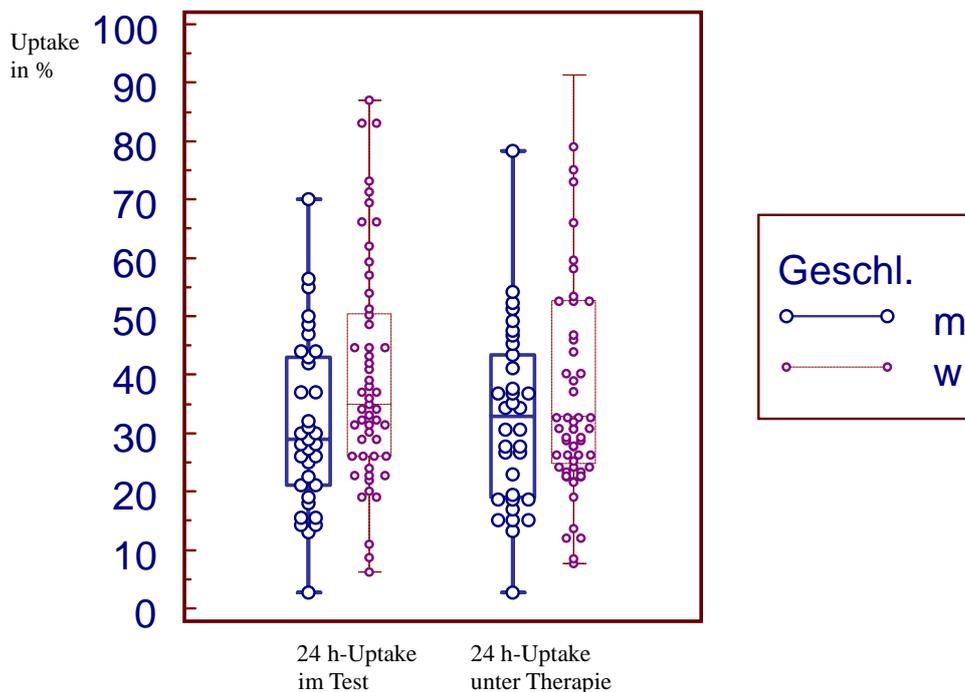


Abb. 25: Uptake-Werte je nach Geschlecht

Betrachtet man die Uptake-Werte der Patienten getrennt nach Geschlecht, so sieht man, dass weibliche Patienten im Test (Median = 35,0; MW = 40,0; SD = 19,3) etwas höhere Uptake-Werte aufwiesen als nach Erhalt der Therapiekapsel (Median = 32,9; MW = 39,6; SD = 20,9). Dagegen hatten männliche Patienten im Test (Median = 28,9; MW = 31,3; SD = 14,8) eher niedrigere Werte als im Therapieverlauf (Median = 32,8; MW = 32,7; SD = 15,4). Der Unterschied von 8,6 Prozentpunkten im Testlauf zwischen männlichen und weiblichen Patienten ist signifikant. Die Tendenz, dass weibliche Patienten höhere Uptake-Werte haben, war im Therapieverlauf nur mehr marginal nachweisbar.

Werden die Patienten in eine Gruppe mit Patienten eingeteilt, die jünger als der Median-Wert (hier mit „1“ bezeichnet) sind und in eine Gruppe mit Patienten, die älter als der Median-Wert („0“) sind, und trägt man dann die Uptake-Werte von Test und Therapie gegeneinander auf, so ergibt sich folgender Box-and-Whisker-Plot:

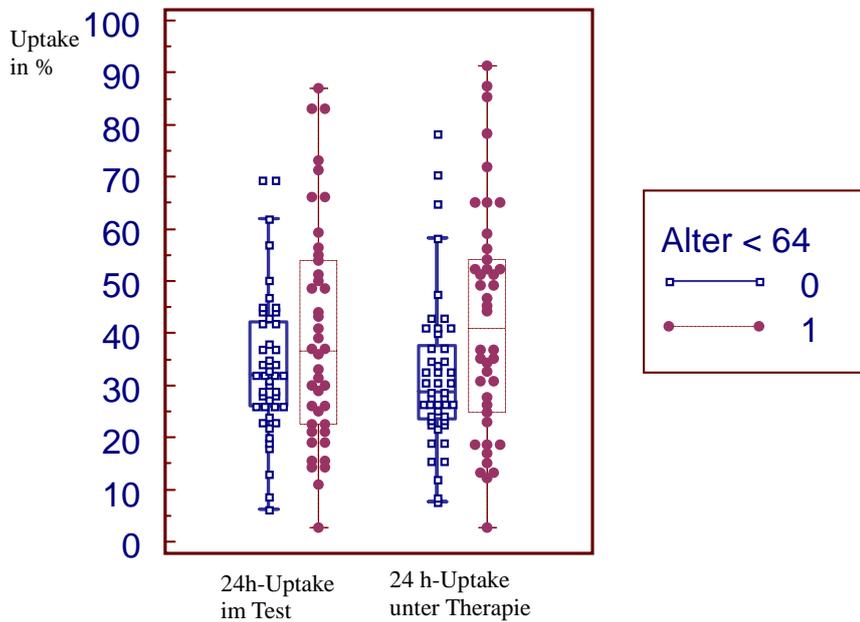


Abb. 26: Uptake-Werte je nach Alter

Die jüngere Hälfte der Patienten hatte sowohl im Test (Median = 36,5; MW = 39,6; SD = 21,5) als auch in Therapie (Median = 40,9; MW = 42,4; SD = 22,2) einen höheren maximalen Uptake als die älteren Patienten im Test (Median = 32; MW = 33,8; SD = 13,8) und in Therapie (Median = 28,8; MW = 32,0; SD = 14,5). Die Therapie-Uptake-Werte unterscheiden sich zwischen den beiden Altersgruppen nach dem t-Test für unabhängige Variablen hoch signifikant; die Differenz der Test-Uptake-Werte erreicht dagegen nicht ganz das Signifikanz-Niveau.

Man erkennt auch, dass die Uptake-Werte der Patienten unter 64 Jahren zwischen Test und Therapie stärker divergieren. Im Mittel ist der maximale Uptake-Wert, der unter Therapie gemessen wurde, um 2,8 Prozentpunkte höher als im Testlauf und damit im t-Test für verbundene Stichproben signifikant ( $p = 0,01$ ). Somit wichen in der jüngeren Gruppe die Uptake-Werte in gegenläufiger Richtung zur älteren Gruppe ab. In der älteren Gruppe lagen die Therapie-Werte im Mittel niedriger als im Test – allerdings nicht signifikant.

Im folgenden Diagramm wird deutlich, dass sich die Uptake-Werte der einzelnen Diagnosegruppen stark unterscheiden. Sowohl im Test als auch in Therapie gibt der Kruskal-Wallis-Test einen signifikanten Einfluss der Diagnosegruppe an. Die höchsten Werte wurden bei MB gemessen, es folgen MFA, diss.A, BFA und UFA.

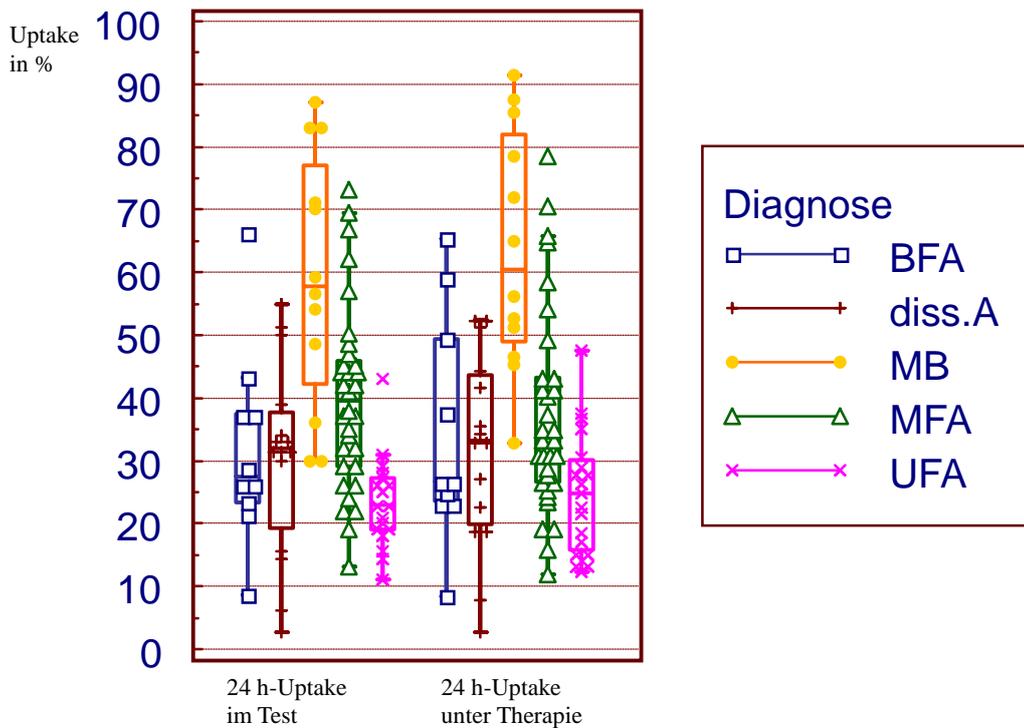


Abb. 27: Uptake-Werte je nach Diagnosegruppe

Diagnose	N	Min.	Unt. Q.	Median	MW	SD	Ob. Q.	Max.
BFA	10	8,6	23,4	27,6	31,8	15,5	37,5	66,1
Diss.A.	15	2,6	19,2	32,0	30,6	15,5	37,8	55,0
MB	12	30,0	42,3	57,9	59,1	20,4	77,1	87,0
MFA	32	13,1	29,0	39,5	39,9	14,7	46,0	73,1
UFA	18	11,0	19,0	22,9	23,3	7,3	27,2	43,0

Tab. 19: Uptake-Werte je nach Diagnosegruppe im Test

Diagnose	N	Min.	Unt. Q.	Median	MW	SD	Ob. Q.	Max.
BFA	10	8,4	23,6	26,6	34,4	18,0	49,3	65,3
Diss.A.	15	2,6	20,0	33,1	31,7	15,5	43,6	52,4
MB	12	32,7	48,9	60,6	63,7	19,1	81,9	91,4
MFA	32	11,9	26,7	33,6	37,4	16,3	43,2	78,4
UFA	19	12,2	15,9	24,8	24,9	9,8	30,2	47,5

Tab. 20: Uptake-Werte je nach Diagnosegruppe unter Therapie

Ähnliche diagnoseabhängige Werte wurden auch in anderen Studien gemessen, so z. B. mittlere Werte um 59 % bei MB,<sup>1</sup> oder 39 % bei MFA.<sup>11</sup> Gotthardt et al. beobachteten 24 h-Uptake-Werte bei MFA von 26,5 % (SD: 7,3 %).<sup>28</sup>

Um einen Einfluss der unterschiedlichen Schilddrüsen volumina bei den verschiedenen Krankheitsdiagnosen auf die Uptake-Werte zu verhindern, kann man auch den Uptake pro Volumen Schilddrüsen gewebe berechnen. Dieser relative Uptake nimmt einen fast exponentiellen Verlauf und nähert sich mit zunehmendem Volumen dem Wert „0“ an (Abb. 28 und 29). Das bedeutet, dass, je größer das Volumen ist, desto weniger das Gewebe relativ an Radiojod aufnimmt. Nach dem Kruskal-Wallis-Test gibt es signifikante Unterschiede auch im relativen Uptake zwischen den Diagnosen. Die höchsten relativen Uptake-Werte werden bei UFA (Median = 3,71; MW = 3,92; SD = 2,02) und BFA (Median = 2,89; MW = 2,74; SD = 2,89) gemessen. Als Volumen geht hier nur das autonome Gebiet ein, wohingegen bei der MFA das gesamte Schilddrüsen volumen gemessen wird. Dieses enthält auch die nicht autonomen Gebiete, die je nach Stoffwechsellage meist supprimiert sind. Somit ergeben sich hier die niedrigsten relativen Uptake-Werte (Median = 0,72; MW = 0,82; SD = 0,47). Dazwischen liegen die relativen Uptake-Werte von Morbus Basedow (Median = 2,21; MW = 2,20; SD = 1,01) und disseminierter Autonomie (Median = 1,02; MW = 1,06; SD = 0,69). Die Art der Diagnose ist somit ein entscheidender Faktor für das Ausmaß der Jodaufnahme.

Innerhalb der Diagnosegruppen ergeben sich Korrelationskoeffizienten um  $-0,7$  zwischen relativem Uptake und Volumen. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass bei Zunahme des autonomen Gewebes auch regressive Veränderungen entstehen, die relativ weniger zur Jodaufnahme beitragen.

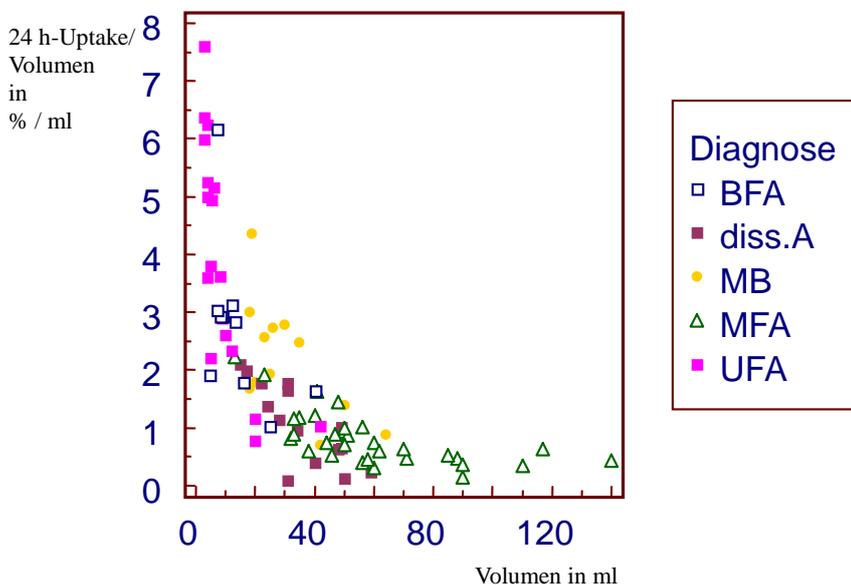


Abb. 28: Relativer Uptake im Test

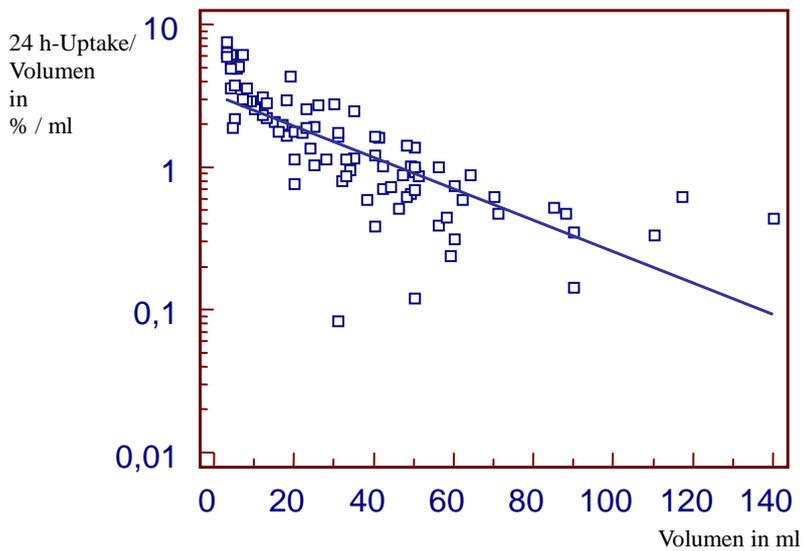


Abb. 29: Relativer Uptake (halblogarithmisch)

Nun soll der Zusammenhang geprüft werden, der zwischen dem Jod-131-Uptake und der Stoffwechsellage besteht.

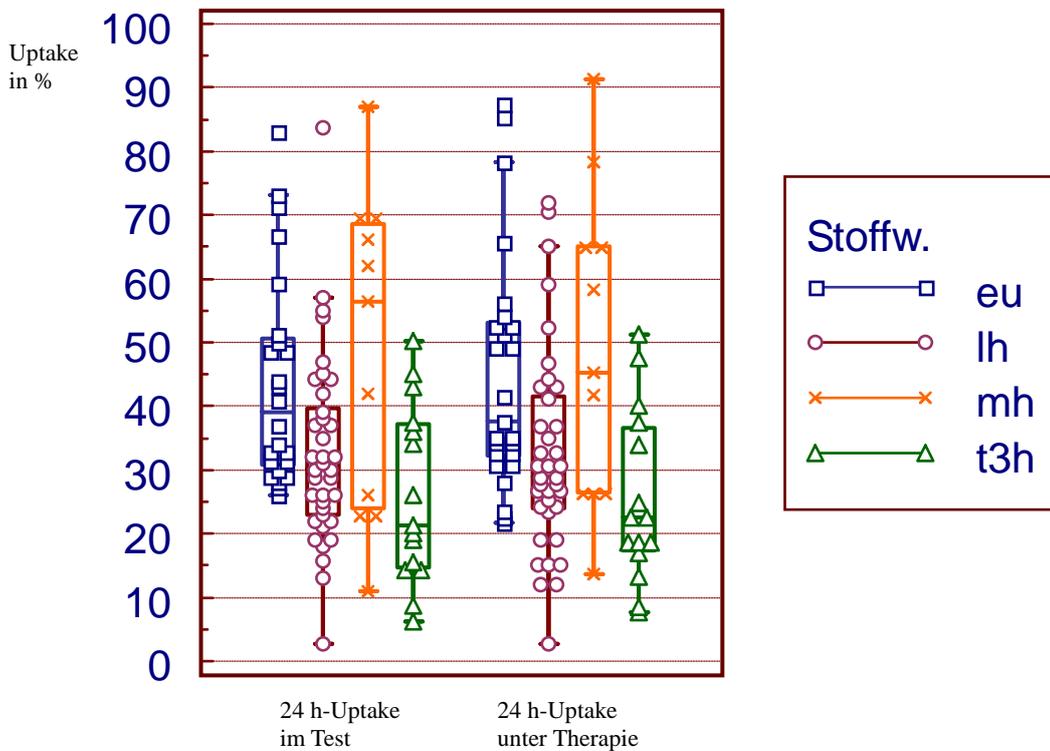


Abb. 30: Uptake in Test und Therapie je nach Stoffwechsellage

Stoffw.	n	Min.	Unt. Q.	Median	MW	SD	Ob. Q.	Max.
EU	24	26,0	30,7	39,0	43,7	16,4	50,7	83,0
LH	37	2,6	23,0	30,2	32,6	14,8	39,8	83,6
MH	11	11,0	24,1	56,5	48,7	24,9	68,6	87,0
T3H	15	6,1	14,7	21,3	26,1	13,9	37,1	50,2

Tab. 21: Uptake-Werte je nach Stoffwechsellage im Test

Stoffw.	n	Min.	Unt. Q.	Median	MW	SD	Ob. Q.	Max.
EU	25	21,6	32,3	37,6	45,0	18,6	53,1	87,4
LH	37	2,6	23,9	28,9	32,6	16,0	41,6	71,9
MH	11	13,7	26,5	45,2	48,9	24,7	65,2	91,4
T3H	15	7,7	17,4	22,6	25,5	13,5	36,5	51,2

Tab. 22: Uptake-Werte je nach Stoffwechsellage unter Therapie

Bei der manifesten Hyperthyreose ergaben sich die höchsten Uptake-Werte mit einem Median von 56,5 Prozent im Test und 45,2 Prozent in Therapie, wobei eine sehr hohe Streuung innerhalb dieser Stoffwechselgruppe besteht. Auch bei euthyreoten Patienten lag ein hoher Uptake vor, dagegen zeigte sich bei der latenten Hyperthyreose und besonders bei der T3-Hyperthyreose ein niedriger Uptake-Wert. Insgesamt ergibt der Kruskal-Wallis-Test einen hoch signifikanten Einfluss der Stoffwechsellage.

Im Vergleich der Test- zu den Therapie-Werten schneidet die latente Hyperthyreose mit der geringsten Abweichung der Werte am besten ab; die Jodaufnahme scheint hier am stabilsten zu sein. Ein anderes Bild ergibt sich, wenn die Höhe des TSH-Wertes – des zentralen Stimulus der Schilddrüsenfunktion – als Kriterium zur Unterscheidung der Gruppen herangezogen wird. Nach Aufteilung des Kollektivs in euthyreote Patienten und solche mit supprimiertem TSH-Wert (MH, T3H, LH) resultiert folgende Aufstellung.

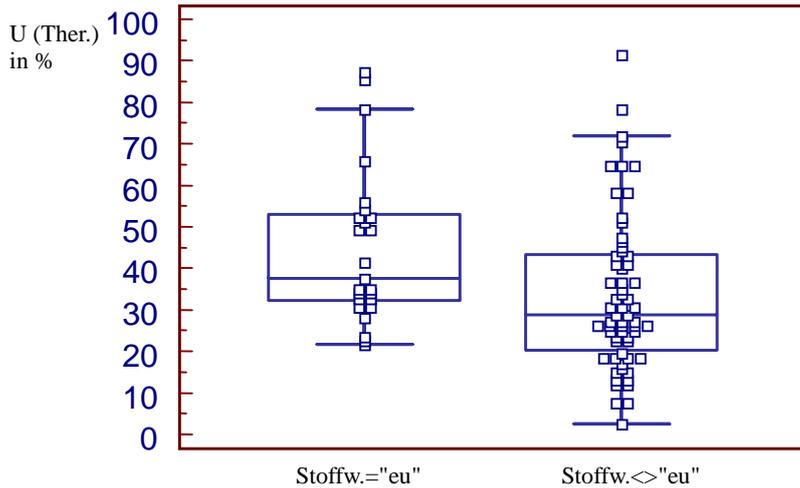


Abb. 31: 24 h-Therapie-Uptake getrennt nach normalem und supprimiertem TSH-Wert

Stoffw.	n	Min.	Unt. Q.	Median	MW	SD	Ob. Q.	Max.
euthyreot	25	21,6	32,3	37,6	45,0	18,6	53,1	87,4
nicht euthyreot	63	2,6	20,3	28,7	33,8	18,6	43,3	91,4

Tab. 23: 24 h-Therapie-Uptake getrennt nach normalem und supprimiertem TSH-Wert

Nach dem t-Test für unabhängige Stichproben weicht der mittlere Therapie-Uptake-Wert bei euthyreoter Stoffwechsellaage hoch signifikant zum um 11,8 Prozentpunkte niedrigeren Uptake bei supprimiertem TSH-Wert ab. Auch die Test-Uptake-Werte sind bei euthyreoten Patienten signifikant höher. Dieses Ergebnis ist verständlich, da bei Euthyreose ebenfalls nicht autonomes Gewebe Radiojod aufnimmt und zum Uptake-Wert beiträgt.

Das macht deutlich, dass es von Vorteil ist, die Patienten mit fokaler Autonomie nicht in euthyreoter Stoffwechsellaage zu therapieren, um das gesunde Schilddrüsengewebe zu schonen.

Da wiederum die Medikation die Stoffwechsellaage stark beeinflusst, folgt nun eine Darstellung der Häufigkeitsverteilungen von Stoffwechsellaage und Medikation.

	keine Medikation	Suppression	Thyreostatikum	Summe
<b>EU</b>	15	2	8	25
<b>LH</b>	15	12	10	37
<b>MH</b>	1	4	6	11
<b>T3H</b>	3	11	1	15
	34	29	25	88

Tabelle 24: Medikation und Stoffwechsellage

Chi-Quadrat = 24,288;  $p = 0,0005$ ; Kontingenzkoeffizient = 0,465

Aus der Kontingenztabelle ist abzulesen, dass die unter Suppression stehenden Patienten überdurchschnittlich oft eine latente Hyperthyreose und eine T3-Hyperthyreose aufwiesen. Da genau diese beiden Stoffwechselgruppen die niedrigsten Uptake-Werte hatten, kann gefolgert werden, dass eine Suppressionsbehandlung mit Thybon oder Thyroxin mit niedrigen Uptake-Werten korreliert. Dies ist erklärbar mit einem niedrigeren Volumen jodaufnehmenden Schilddrüsengewebes.

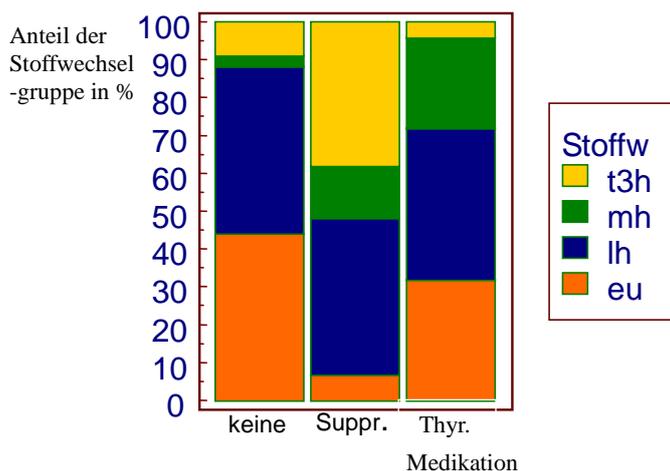


Abb. 32: Verteilung der Stoffwechselgruppen zu den Medikationsgruppen

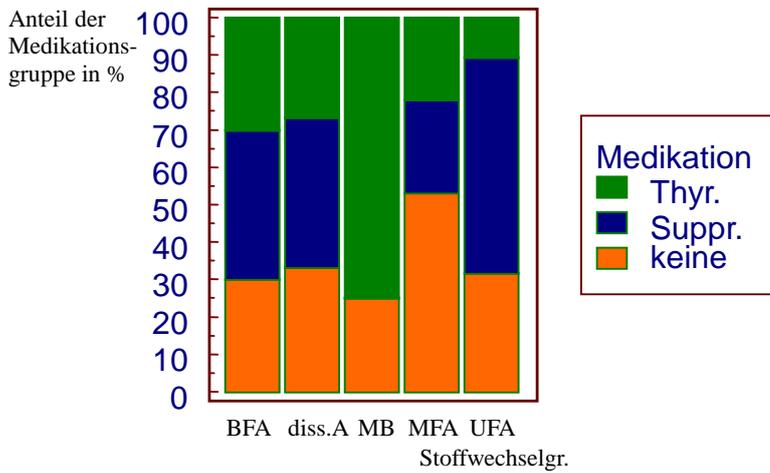


Abb. 33: Verteilung der Medikationsgruppen zur Stoffwechselgruppe

Auch die folgende Graphik zeigt nochmals die signifikante Abweichung der Uptake-Werte unter Suppression:

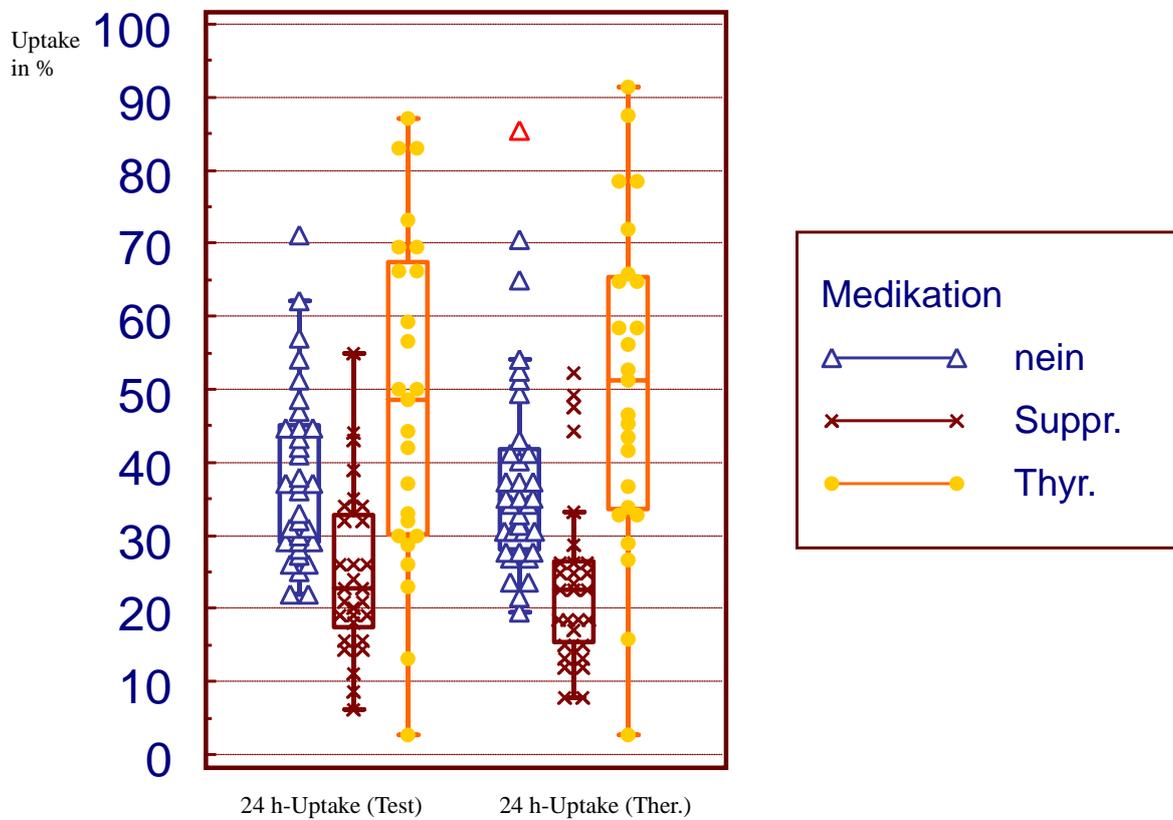


Abb. 34: Uptake-Werte je nach Medikationsgruppe

Medikation	n	Min.	Unt. Q.	Median	MW	SD	Ob. Q.	Max.
Nein	33	22,0	29,0	37,0	38,1	11,8	45,0	71,2
Suppr.	29	6,1	17,4	22,8	24,8	11,3	32,7	55,0
Thyr.	25	2,6	30,2	48,5	48,2	22,8	67,5	87,0

Tab. 25: 24 h-Uptake-Werte im Test je nach Medikationsgruppe

Medikation	n	Min.	Unt. Q.	Median	MW	SD	Ob. Q.	Max.
Nein	34	19,5	28,0	34,9	38,1	14,3	41,8	85,4
Suppr.	29	7,7	15,4	22,6	23,8	11,7	26,5	52,3
Thyr.	25	2,6	33,7	51,2	50,7	22,0	65,4	91,4

Tab. 26: 24 h-Uptake-Werte in Therapie je nach Medikationsgruppe

Der Tabelle kann man entnehmen, dass die vor der Durchführung des Tests und der Therapie mit Carbimazol oder Thiamazol behandelten Patienten deutlich höhere Uptake-Werte aufwiesen. Dagegen zeigten mit Thybon oder Thyroxin behandelte Patienten sehr niedrige Uptake-Werte. In der Diagnosegruppe MB, die sehr hohe Uptake-Werte zeigte, befanden sich zwei Drittel in thyreostatischer Behandlung, in der Diagnosegruppe UFA wiederum, die die niedrigsten Uptake-Werte hatte, standen zwei Drittel unter Suppressionsbehandlung. Die Medikation scheint also einen hohen Einfluss auf den Uptake zu haben, allerdings gibt es sicherlich Korrelationen zu anderen Parametern wie etwa der Diagnose. Wenn bei zu hoher thyreostatischer Medikation der TSH-Wert erhöht ist, trägt das nicht supprimierte Schilddrüsengewebe zum Uptake bei und „entzieht“ dem autonomen Areal das Radiojod. Damit sind die in manchen Studien schlechteren Erfolgsraten bei thyreostatisch Behandelten erklärbar.<sup>39</sup>

Bemerkenswert ist, wie hoch der Technetium-Uptake unter Suppressionsbedingungen mit dem Radiojod-Uptake korreliert. Man erkennt am Scatter-Plot, dass ein annähernd linearer Zusammenhang mit einem mäßigen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,65$  besteht (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient  $\rho = 0,8$ ).

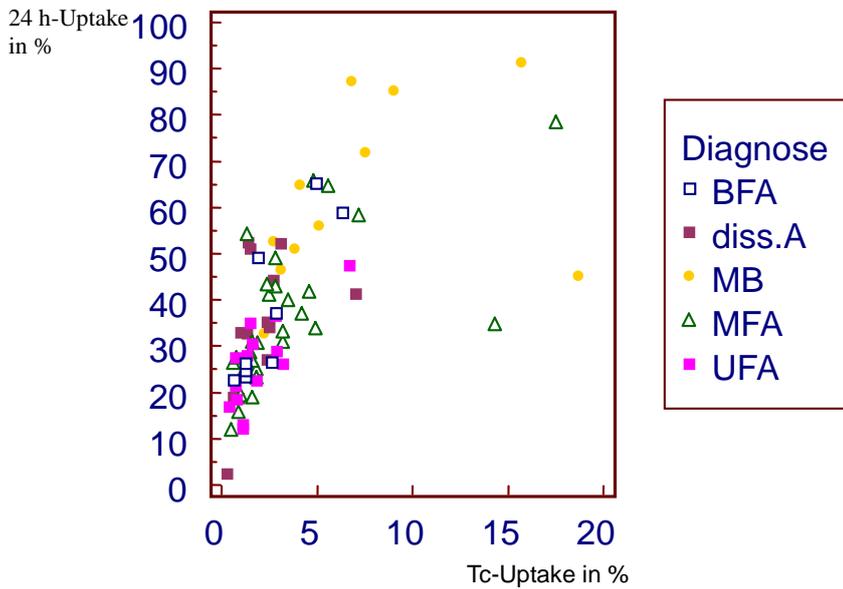


Abb. 35: Korrelation von Radiojod-Uptake (Ther.) und Technetium-Uptake

In folgender Abbildung werden die beiden untersuchten Variablen HWZ und Uptake, jeweils als Verhältnis von Therapie zu Test dargestellt und dabei der Herddosis – als Verhältnis von erreichter zu angestrebter Herddosis – gegenübergestellt.

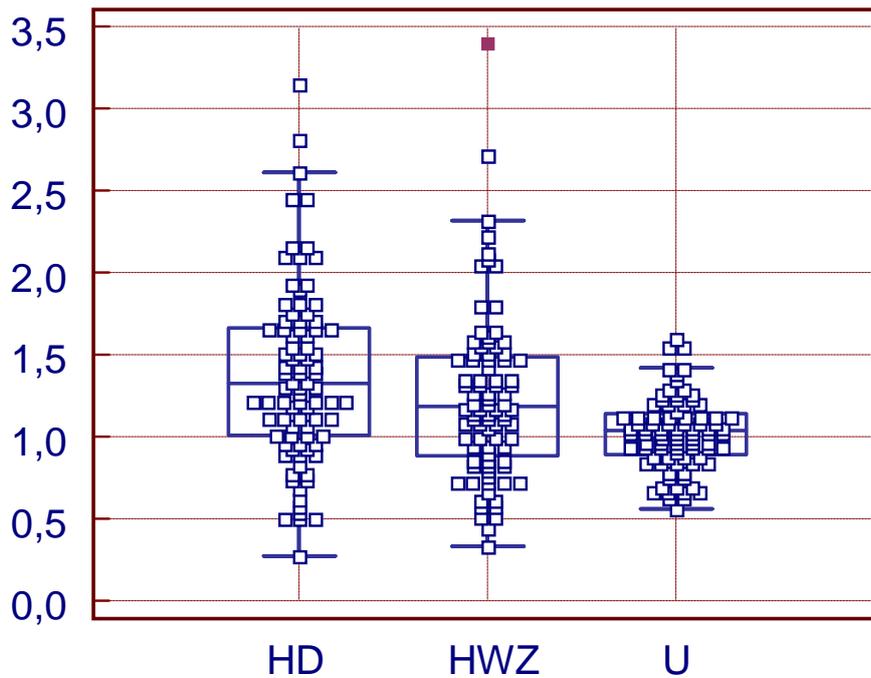


Abb. 36: Therapiewert im Verhältnis zum Testwert der Variablen HD, HWZ und U

Da die Größen „gem. HWZ / ang. HWZ“ und „U (Ther.) / U (Test)“ untereinander unabhängig sind, kann man deren prozentuale Abweichung von 100 % aufsummieren. Man erhält einen Prozentwert von 26,8. Damit kann die Abweichung der erreichten Herddosis von der angenommenen Herddosis teilweise erklärt werden, d. h. 72 % der 37,2 % zu hoch erzielten Herddosis können auf die Abweichung in der HWZ und im Uptake zurückgeführt werden. Aus der Marinelli-Formel folgend ist dieses Ergebnis logisch, da bei längerer HWZ und höherem Uptake auch die Herddosis höher ausfällt. Einschränkend muss auf Abb. 24 hingewiesen werden, die eine schlechte Korrelation der relativen Uptake-Wert-Differenz zur relativen Herddosis-Differenz nachweist.

### 3.9 Herddosis

Die erzielten Herddosen liegen auf alle Diagnosegruppen gemittelt mit 96,6 Gy weit über den angestrebten Werten.

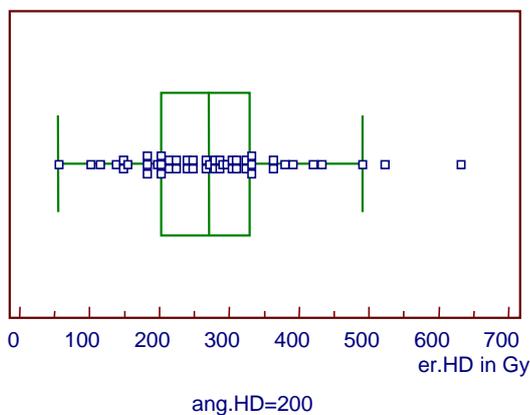


Abb. 37: Erzielte Herddosis bei MFA und diss.A

Erz. HD	Min.	Unt.Q.	MW	Median	SD	Ob.Q.	Max.
HD in Gy	55,0	202,5	274,2	271,0	109,1	327,3	630
HD in %	27,5	101,3	137,1	135,5	54,6	163,6	315,0

Tab. 27: Erzielte Herddosis bei MFA und diss.A

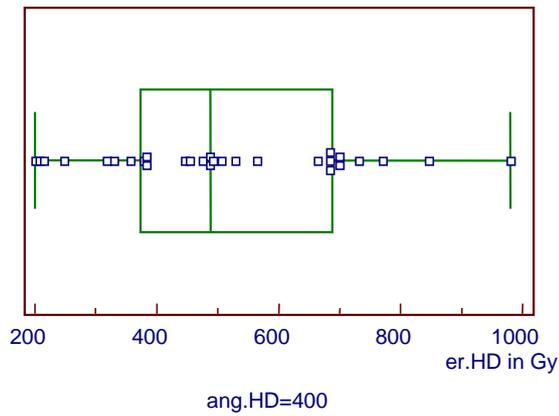


Abb. 38: Erzielte Herddosis bei UFA und BFA

Erz. HD	Min.	Unt.Q.	MW	Median	SD	Ob.Q.	Max.
HD in Gy	200	372,5	513,7	488	201,5	686	980
HD in %	50,0	93,1	128,4	122	50,4	171,5	245,0

Tab. 28: Erzielte Herddosis bei UFA und BFA

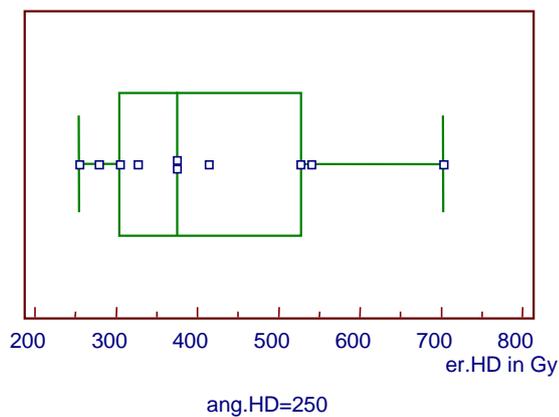


Abb. 39: Erzielte Herddosis bei MB

Erz. HD	Min.	Unt.Q.	MW	Median	SD	Ob.Q.	Max.
HD in Gy	254	304	409,3	375	140,7	526	702
HD in %	101,6	121,6	163,7	150,0	56,3	210,4	280,8

Tab. 29: Erzielte Herddosis bei MB

Die tatsächlich erreichten Energiedosen lagen in allen Diagnosegruppen signifikant über dem angestrebten Wert. Bei MFA und disseminierter Autonomie lag die Herddosis im Schnitt mit 74,2 Gy um 37,1 % über der angestrebten Dosis, bei UFA und BFA mit 113,7 Gy um 28,4 % und bei MB sogar mit 159,3 Gy um 63,7 % darüber.

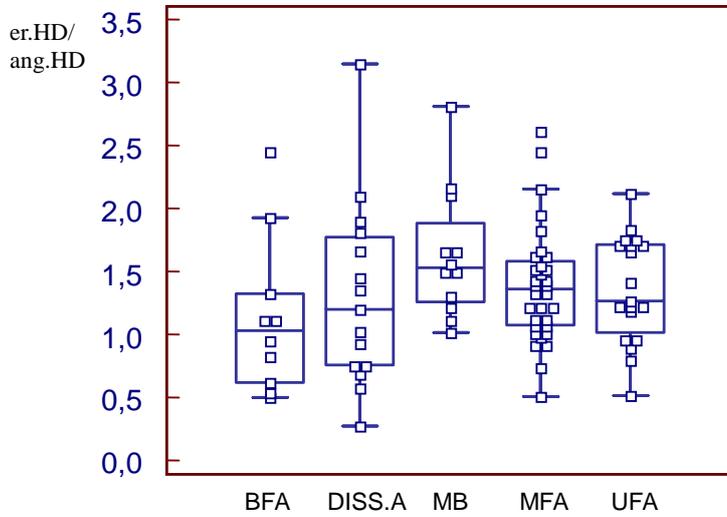


Abb. 40: Abweichung der Herddosis pro Diagnosegruppe

## 4 Diskussion

### 4.1 Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg

Das therapeutische Ziel der Radiojodtherapie ist die Zerstörung des autonom funktionierenden Schilddrüsengewebes und damit das Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage. Dies korreliert bei genügend großen autonomen Arealen und v. a. bei MB mit einer sonographisch feststellbaren Volumenreduktion der Schilddrüse.<sup>9</sup>

Da in der vorliegenden Studie die posttherapeutischen Schilddrüsenwerte zur Beurteilung des Therapieerfolges nicht ausreichend vorhanden waren, wurde als Maß zur Beurteilung einer erfolgreichen Therapie die erreichte Herddosis verwendet. Dabei wird vorausgesetzt, dass die Herddosis signifikant mit dem Ergebnis der Therapie korreliert. Das ist unmittelbar nachvollziehbar, da auf dieser akkumulierten Aktivität gerade die Wirkung der Therapie beruht. So zeigte Sabri, dass MB-Patienten, die eine Herddosis von weniger als 200 Gy erhielten, eine Erfolgsrate von lediglich 12,5 % hatten, dagegen Patienten mit Herddosen über 200 Gy zu 100 % bzw. bei Peters zu 80 – 84 % erfolgreich behandelt werden konnten.<sup>61, 52</sup> Er bewies, dass der Einflussfaktor Herddosis den Therapieausgang bestimmt.<sup>59, 60</sup> In einer japanischen Studie über Morbus Basedow war eine Dosis von über 122 Gy die Schwelle zum Gelingen der Therapie, Patienten mit geringerer Herddosis blieben öfter hyperthyreot.<sup>36</sup> Eine weitere japanische Studie zeigte, dass die Serum-Level von T3, T4 und FT4 6 und 12 Monate nach Therapie im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie signifikant mit der Herddosis korrelieren. Je höher die erhaltene Herddosis ist, desto geringer sind die gemessenen Hormonlevel nach der Therapie.<sup>47</sup>

Die angestrebte Dosis bei Morbus Basedow variiert von Institution zu Institution, doch der Trend geht zu höheren Dosen von 250 – 300 Gy. Dieses sog. ablative Konzept verfolgt im Gegensatz zum sog. funktionsoptimierten Konzept mit einer Herddosis von 150 Gy nicht primär das Ziel einer euthyreoten Stoffwechsellaage, zumal dieses Stadium der Euthyreose nur vorübergehend ist und meist in eine Hypothyreose oder eine wiederauftretende Hyperthyreose übergeht.<sup>24, 45</sup> Stattdessen soll eine möglichst hohe Heilungsrate erzielt werden.

Es hat sich gezeigt, dass durch die Verteilung der krankhaft mehrspeichernden Thyrozyten im ganzen Organ die Strahlendosis überall in der Schilddrüse anfällt und so die Beseitigung der Hyperthyreose nur um den Preis einer relativ hohen Hypothyreoserate zu erreichen ist. Die posttherapeutische Hypothyreose wird also bewusst in Kauf genommen und kann gut mit einer lebenslang fortgeführten Substitutionstherapie beherrscht werden. Bei Organdosen über 300 Gy konnte keine weitere Steigerung der Erfolgsrate nachgewiesen werden.<sup>37</sup> Einer Studie zufolge steht die Beseitigung der Hyperthyreose bei MB in einem logarithmischen Verhältnis zur applizierten

Aktivität bzw. der absorbierten Dosis, die posttherapeutische Hypothyreose folgt dagegen einer linearen Beziehung.<sup>22</sup> Zwar ist der Patient nach der Therapie von seiner Hyperthyreose befreit, doch bleiben die TSH-Rezeptor-Antikörper bei den meisten Patienten noch im Serum nachweisbar, d. h. die Autoimmunität gegen den TSH-Rezeptor bleibt weiter bestehen.<sup>41</sup>

Bei den fokalen Autonomien wird mit einer Herddosis von 400 Gy primär eine posttherapeutische Euthyreose angestrebt, da man hier von dem Ideal ausgeht, nur die autonomen Knoten zu zerstören. Dennoch besteht als mögliche Nebenwirkung das Risiko einer späten Hypothyreose, die sich dann meist erst nach einigen Jahren manifestiert.<sup>17</sup>

Allerdings muss auch bedacht werden, dass die Radiojodtherapie eine große therapeutische Breite aufweist, so dass Abweichungen in der erzielten Herddosis nicht immer für den einzelnen Patienten einen Misserfolg bedeuten. Selbst bei Verwendung einer Standard-Aktivität von 370 MBq für Patienten mit MB und MFA – was zwangsläufig zu abweichenden Herddosen führen muss – erzielten Allahabadia et al. eine Erfolgsrate von 84,6 %.<sup>2</sup>

Grundsätzlich sollte man auch mitbedenken, dass es einen großen Einfluss unbekannter Faktoren auf den Therapieerfolg gibt. Nach Körbers Hypothese lassen sich bei der Radiojodtherapie nur 5 % des Einflusses auf das Therapieergebnis durch heute bekannte Umstände erklären, 95 % der am Therapieerfolg beteiligten Faktoren seien noch unbekannt.<sup>40</sup>

Wie zuvor gezeigt wurde, liegt in allen Diagnosegruppen die erreichte Herddosis über dem angestrebten Wert. Das macht zwar das Gelingen der Therapie wahrscheinlicher, bedeutet allerdings auch eine unnötige Strahlenbelastung. Zusätzlich wird paranoduläres nicht-autonomes Gewebe zerstört, was die Hypothyreoserate ansteigen lässt. Höhere Organdosen führen auch zu einer vermehrten Strahlenbelastung der Umgebung und wegen der strengen Reglementierung in Deutschland zu längeren stationären Aufenthaltszeiten, was wiederum mit zusätzlichen Kosten verbunden ist. Weiterhin ist im untersuchten Kollektiv die hohe Streuung der erreichten Herddosen auffällig, was für den einzelnen Patienten ein ungewisses Therapieergebnis bedeutet.

Deshalb soll in diesem Kapitel diskutiert werden, ob ein Zusammenhang zwischen bestimmten Faktoren und einer Abweichung von der gewünschten Herddosis auszumachen ist. Da sich die erreichte Herddosis aus den Faktoren Uptake, HWZ, applizierte Aktivität und Volumen errechnet, muss die Abweichung von der geplanten Herddosis durch eine Differenz einer oder mehrerer dieser Faktoren zwischen Test und Therapie zustande kommen.

Das Volumen wird sonographisch bestimmt und geht unverändert in die Berechnung ein. Allerdings wird bei manchen Verfahren zur Dosisberechnung auch eine Änderung des Schilddrüsenvolumens unter Therapie miteinberechnet.<sup>71, 53</sup> Dabei wird angenommen, dass die Volumenreduktion direkt proportional zur Aktivitätsaufnahme ist.<sup>15</sup> Jedoch ist die mit dieser scheinbar genaueren Formel berechnete zu applizierende Aktivität nicht signifikant verschieden von

der mit gewöhnlichen Methoden berechneten Aktivität. Dies könnte man damit erklären, dass die sonographische Bestimmung des Volumens mit einer so großen Ungenauigkeit behaftet ist, dass dies den Einfluss einer Volumenreduktion unter Therapie limitiert. Dreidimensionale Ultrasonographie oder SPECT wären im Vergleich zur herkömmlichen Sonographie weitaus genauere Methoden, werden in der Routine aber nicht durchgeführt.

Ein weiterer die Herddosis bestimmender Faktor ist die applizierte Aktivität. Sie stimmt in der Praxis zwar nicht exakt mit der berechneten Aktivität überein, kann aber bei im Mittel 96,7 % (Median 101,7 %, SD 23,4 %) nicht die positive Abweichung der erreichten Herddosis erklären. Dennoch muss diese Diskrepanz als zusätzlicher Ungenauigkeitsfaktor beachtet werden.

Nun bleiben als erklärende Faktoren für das Nicht-Erreichen der Herddosis die Abweichung der effektiven Halbwertszeit im Therapieverlauf von der erwarteten Halbwertszeit und der Unterschied im Radiojod-Uptake unter Test und Therapie. Beide Faktoren sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

## **4.2 Effektive Halbwertszeit**

Zahlreiche Studien, in denen neben dem Radiojod-Uptake auch die effektive Halbwertszeit individuell im Rahmen des Radiojodtests bestimmt wurde, zeigten einen nur mäßigen linearen Zusammenhang zwischen der im Test und der in Therapie bestimmten HWZ. So liegen die Korrelationskoeffizienten in der Literatur zwischen 0,03 (Schümichen 1982) und 0,64 (Nüchel 1992).<sup>50</sup> Gründe für die schlechte Korrelation könnten einerseits Fehler bei der Bestimmung der HWZ im Test sein, da die Anzahl der Messpunkte und die Länge des Messintervalls im Test oftmals ungenügend waren. Dahingegen lagen bei der RJT meist deutlich mehr Messpunkte vor, was die Bestimmung zuverlässiger machen musste.<sup>7</sup> Andererseits fanden Bockisch et al. eine starke Korrelation zwischen der Kinetik der Test- und Therapieaktivität und empfehlen deshalb eine Uptake-Messung nach 1 Tag und eine zweite Messung nach 5 bis 8 Tagen, was zu guten Voraussagen der Halbwertszeit für die Therapie führte.<sup>11</sup> Deren Formel wurde auch in die Leitlinien der Nuklearmedizin aufgenommen.

Aufgrund der Problematik der ungewissen Korrelation und der Aufwändigkeit eines bis zu 8 Tage dauernden Tests wird in vielen Therapiezentren die effektive Halbwertszeit empirisch bestimmt, so auch in der hier vorliegenden Untersuchung.

Dabei konnte nach Abschluss der Therapie festgestellt werden, dass die Halbwertszeit im Mittel um 1,09 Tage zu niedrig angenommen wurde. Die tatsächliche in Therapie gemessene Halbwertszeit lag bei durchschnittlich 5,7 Tagen; sie war somit im Mittel sogar höher als die maximal

angenommene HWZ von 5 Tagen. Die hohe Standardabweichung von 2,3 Tagen lässt erahnen, wie komplex das Zusammenspiel multipler Faktoren am Zustandekommen der Dauer der Halbwertszeit ist.

Dass die beobachtete Abweichung von gemessener zu angenommener Halbwertszeit annähernd normalverteilt ist (siehe Abb. 11), zeigt, dass zwar die Halbwertszeit im Gesamten zu niedrig vermutet wurde, dass aber davon abgesehen die Streuung um die mittlere Differenz von 1,09 Tagen relativ gleichmäßig verteilt ist. Man kann folglich von einer durchwegs zu niedrig angenommenen HWZ ausgehen. Warum die gemessene HWZ abgesehen von dieser systematisch zu niedrigen Annahme eine derart starke Streuung aufweist, kann mit den in dieser Studie gemessenen Parametern nicht erklärt werden, da kein linearer Zusammenhang zu einem der untersuchten Parameter festgestellt werden konnte. Allenfalls könnte man, wenn man zur Festsetzung der angenommenen HWZ die Diagnosegruppe zugrundelegt, zu besseren Übereinstimmungen kommen, da die Diagnose eine bessere Korrelation zur gemessenen HWZ zeigt (siehe Abb. 12) – und auch im Kruskal-Wallis-Test ein signifikantes Ergebnis erzielt – als die Stoffwechsellage (siehe Abb. 8). Mit dieser Vorgehensweise hätte man beispielsweise die beträchtliche Unterschätzung von 2,42 Tagen bei Patienten mit MFA vermeiden können, da bei diesen Patienten die effektive Halbwertszeit mit 7 Tagen besonders hoch lag. Auch Morbus Basedow-Patienten lagen mit 5,5 Tagen weit über der Bandbreite an Halbwertszeiten von 4,0 bis 5,0 Tagen, die für das gesamte Patientenkollektiv angenommen wurden.

Die Frage des Einflusses der thyreostatischen Vorbehandlung auf die Dauer der Halbwertszeit wird kontrovers diskutiert. Moka <sup>46</sup> zeigte in seiner Studie, dass nach Absetzen der Medikation die Halbwertszeit im Vergleich zum Ausgangswert um 2 – 3 Tage ansteigt. Die in dieser Studie thyreostatisch vorbehandelten Patienten hatten dagegen um 1,15 Tage kürzere Halbwertszeiten als die unbehandelten Patienten. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass in Mokas Studie ein Längsvergleich durchgeführt wurde, während sich in dieser Studie die thyreostatisch behandelten Patienten von den unbehandelten Patienten in weiteren Parametern unterschieden. So fällt in die Gruppe der unbehandelten Patienten ein Großteil der Patienten mit MFA, bei denen ganz abgesehen von der Medikation eine besonders lange HWZ nachgewiesen werden konnte.

### **4.3 Uptake**

Die maximalen Uptake-Werte im Test und in Therapie korrelieren sehr gut mit einem Korrelationskoeffizient von 0,92. Der Median ist bei beiden Messungen fast identisch, der Mittelwert ist im Therapieverlauf nur marginal höher mit durchschnittlich 0,54 Prozentpunkten.

Gleichermaßen fanden Bockisch et al. eine hohe Korrelation der maximalen Uptake-Werte zwischen Test und Therapie, wobei die Therapie-Werte im Mittel etwas niedriger ausfielen als die Test-Werte.<sup>10</sup> Auch in zahlreichen anderen Studien liegt der Radiojod-Uptake unter Therapiebedingungen niedriger als im Stoffwechselstudium.<sup>12, 48</sup>

Allerdings ist in Abbildung 21 sichtbar, dass ein nicht unerheblicher Anteil an Patienten eine hohe Differenz zwischen Test- und Therapie-Uptake-Wert aufweist. Dabei werden Abweichungen um durchaus 20 Prozentpunkte erreicht, die sich über das gesamte Kollektiv zwar wieder ausgleichen und so den guten Median- und Mittelwert erklären, für einzelne Patienten aber eine hohe Ungenauigkeit in der Therapieplanung bedeuten. Abgesehen von einer geringen messtechnisch bedingten Divergenz sind die Gründe für eine Abweichung des Uptakes unklar. Diskutiert wird eine Dosisabhängigkeit im Resorptionsverhalten oder ein erhöhter Jodumsatz durch Strahlungseffekte während der Therapie; dabei verbunden mit einer Abnahme der effektiven Halbwertszeit und des Uptakes.<sup>11</sup>

Die Frage der Medikation vor und während der Radiojodtherapie wurde in zahlreichen Studien diskutiert und hat zu verschiedenartigen Ansichten im Bezug auf die Fortführung der Medikation geführt. Zumindest in dieser Untersuchung hat eine thyreostatische Medikation, die einige Tage vor dem Test abgesetzt wurde, keinen negativen Einfluss auf die Korrelation der Uptake-Werte zwischen Test und Therapie ( $r = 0,91$ ). Schicha wies in einer Studie auf das gezielte Absetzen der thyreostatischen Medikation während der Radiojodtherapie hin und auf den damit verbundenen Effekt der Verlängerung der HWZ und die Erhöhung des Uptakes. Mit gezieltem Absetzen der Medikation könne die Energiedosis in der Schilddrüse erhöht werden.<sup>48</sup> Eine Veränderung der HWZ kann hier wegen Verwendung von Standardhalbwertszeiten nicht nachgeprüft werden. Eine Erhöhung des Uptakes kann indirekt bestätigt werden, da durch Absetzen der Medikation schon vor dem Test die höchsten Uptake-Werte in der Thyreostatika-Gruppe beobachtet wurden. Die im Gegensatz zu den anderen beiden Subgruppen gering höheren Therapie- als Testwerte könnten weiterhin dem Einfluss einer abgesetzten thyreostatischen Medikation entsprechen.

Die Bedeutung des Technetium-Uptakes der Schilddrüse besteht in der derzeitigen Praxis im Sichtbarmachen der autonomen Areale und im Ausschluss kalter Knoten. Abbildung 35 zeigt, dass der Technetium-Uptake unter Suppressionsbedingungen mit dem maximalen Joduptake zu 0,65 korreliert. Vor allem bei der multifokalen Autonomie könnte der Technetium-Uptake verwendet werden, um das Volumen der tatsächlich autonomen Anteile in der Schilddrüse zu quantifizieren. Denn bei der MFA koexistieren aktive autonome und passive Follikel in unmittelbarer Nähe zueinander. Deren jeweilige Anteile sind aber sonographisch nicht aufzulösen, womit der Anteil des autonomen Gewebes ungewiss bleibt. Dieser Tatsache wird mit dem dosimetrischen Kompromiss Rechnung getragen, bei dem eine Herddosis von 200 Gy für das Gesamtvolumen der Schilddrüse

angestrebt wird. Problematisch ist auch die sonographische Bestimmung bei disseminierter Autonomie. Hier könnte der Anteil der autonom aktiven Thyreozyten über den Tc-Uptake unter Suppressionsbedingungen bestimmt werden.<sup>67</sup>

Wie auch bei Gotthardt et al. besteht beim hier vorliegenden Patientenkollektiv ein nur mäßiger Korrelationskoeffizient von 0,39 zwischen Tc-Uptake und sonographisch bestimmtem Volumen.<sup>27</sup> Eine Erklärung wäre, dass mit zunehmendem Volumen zystische und regressive Veränderungen entstehen, die sonographisch nicht erkannt bzw. herausgerechnet werden können.

Das am öftesten zitierte Technetium-adaptierte Konzept ist das von Emrich, bei dem das autonome Volumen mit der Formel  $Vol_{au} = 5 \cdot TcTUs + 0,6$  berechnet wird.<sup>23</sup> Ein weiteres, nach Gotthardt et al. bei höheren TcT-Uptake-Werten genaueres Modell ist das von Joseph (1977) mit  $Vol_{au} = 8,33 \cdot TcTUs - 6,67$ .<sup>56</sup>

Oexle et al. verwenden zwar das gesamte Schilddrüsenvolumen bei MFA und diss.A zur Dosisberechnung, machen aber die angestrebte Herddosis abhängig von der Höhe des TcT-Uptakes unter Suppressionsbedingungen, da dieser mit dem autonomen Volumen korreliert.<sup>49</sup>

#### **4.4 Prätherapeutische Dosimetrie**

In Deutschland ist die Durchführung eines Radiojodtests für jeden Patienten vor der Radiojodtherapie rechtlich vorgeschrieben, um aufgrund der individuellen Jodkinetik die zu applizierende Aktivität zum Erreichen der gewünschten Herddosis berechnen zu können.

Die Entscheidung über die Ausführlichkeit des Tests bleibt dabei dem durchführenden Institut vorbehalten. So ist bei Verwendung einer Standard-HWZ eine Uptake-Messung ausreichend, wohingegen bei Bestimmung der individuellen HWZ im Rahmen des Radiojodtestes weitere Messungen innerhalb eines Zeitraumes von bis zu 8 Tagen erforderlich sind. Je nach dem, wie viele Daten durch prätherapeutische Messungen vorhanden sind, können unterschiedliche Formeln zur Berechnung der Aktivität zum Einsatz kommen.

Die verschiedenen Konzepte zur prätherapeutischen Dosimetrie werden in zahlreichen Studien bewertet. Berg et al. fanden heraus, dass sich die applizierten Aktivitäten bei Verwendung einer Standard-HWZ und nur einer Uptake-Messung signifikant von denen bei Bestimmung der individuellen HWZ unterscheiden.<sup>8</sup> Erstere Methode würde bei den untersuchten Patienten mit MB und MFA und Verwendung einer HWZ von 5 Tagen zu gehäuften Unter- bzw. Übertherapien führen. Berg hält die Berechnung der individuellen HWZ sogar für entscheidender als den Faktor der Schilddrüsenmasse, da die HWZ eine hohe individuelle Schwankungsbreite von 1,6 bis

7,5 Tagen aufweist. Dagegen kann Schneider keinen Vorteil einer individuell bestimmten HWZ feststellen.<sup>66</sup> Er verglich die Formel von Bockisch, bei der die HWZ durch eine späte Uptake-Messung nach 5 – 8 Tagen bestimmt wird<sup>11</sup> mit einer Formel, bei der eine HWZ von 5,5 Tagen verwendet wird. Mit beiden Methoden erhielt er bei MB ähnliche Erfolgsraten von 66,6 %. Auch Gotthardt et al. hatten unter Verwendung einer Standard-HWZ von 5,5 Tagen bei MFA eine ähnlich hohe Erfolgsrate von 90,2 % wie bei Berechnung der HWZ mithilfe von vier Uptake-Werten, die zu einer durchschnittlichen HWZ von 7,0 Tagen (SD = 1 Tag) und einer Erfolgsrate von 93,1 % führte.<sup>28</sup> Er stellte fest, dass die tatsächlichen Halbwertszeiten unter Test und Therapie um über 35 % voneinander abwichen. Der maximale Uptake variierte im Mittel um 22 – 28 %, was bei einzelnen Patienten zu einer erzielten Dosisabweichung von den erwünschten 150 Gy von durchaus 50 % führen konnte.

## 4.5 Fehlerquellen

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Test und Therapie besteht in der Größenordnung der verabreichten Aktivitäten. Über die unmittelbaren Konsequenzen der Verabreichung einer Aktivität von ca. 1000 MBq im Rahmen der Therapie auf die im Test verwendeten Variablen gibt es kaum Studien. Kimmig weist darauf hin, dass Sättigungseffekte auftreten, die zu Nichtlinearitäten in der Jodkinetik führen.<sup>35</sup> Außerdem wird durch die Zerfallsenergie des Radiojods Schilddrüsengewebe akut geschädigt, was genau dem gewünschten therapeutischen Effekt entspricht. Dadurch ist aber die Verwendung eines Modells, das von konstanten Verteilungsräumen ausgeht, mit Fehlern verbunden. Ein kinetisches Modell für die Radiojodtherapie kann demnach nicht einfach aus Tracer-Experimenten mit kleinen Aktivitäten extrapoliert werden. Diese Phänomene sind v. a. bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten zu bedenken, da hier weitaus höhere Aktivitäten verwendet werden als bei der Behandlung von Autonomen. Allerdings kann man auch aus den Aktivitäts-Zeit-Kurven am Beispiel MFA und diss.A (Abb. 41 und 42) entnehmen, dass der Abbau des Radiojods aus der Schilddrüse nicht in jedem Fall einer Exponentialfunktion folgt, wie bei der Auswertung der Test-Uptake-Werte unter einem Kompartiment-Modell mit konstanten Verteilungsräumen angenommen wird. Nach Erreichen des Speichermaximums würde dabei die Aktivität einer e-Funktion folgen; doch zeigt sich aus den Therapie-Uptake-Werten nach 24, 48, 72 und 96 Stunden, dass es mehrphasige exponentielle Verläufe gibt, die möglicherweise durch akute Veränderungen des Schilddrüsengewebes unter dem Einfluss der ionisierenden Strahlung bedingt sind.<sup>35</sup> Zwei Mechanismen kommen zur Erklärung in Betracht: Entweder erhöht sich die Permeabilität der Thyrozyten-Zellmembran, wodurch sich die Übergangsrate des Jods zwischen Schilddrüsen-

gewebe und Blutplasma erhöht, oder der strahlenbedingte Zelluntergang führt zu einer vermehrten Ausschwemmung von Jod in das Blut.

Die beschriebene, strahleninduzierte Veränderung der Speicherfähigkeit des Schilddrüsengewebes führt zu einer Massenabnahme gegenüber dem zum Therapieaktivitätsberechnung verwendeten Anfangswert und damit zu einer Überhöhung der tatsächlich erreichten Herddosis. Dieser Erklärungsansatz wird durch die Werte der vorliegenden Untersuchung unterstützt. Im Schnitt werden 37 % zu hohe Herddosen erreicht, die nicht vollständig auf Abweichungen in der HWZ und des Uptakes zurückgeführt werden können. Einschränkend ist zu sagen, dass schon die ursprüngliche Bestimmung der Masse mithilfe der Sonographie mit einer hohen Ungenauigkeit behaftet ist, so dass der Effekt einer möglichen Masseabnahme innerhalb der Therapie verschwindend sein mag.

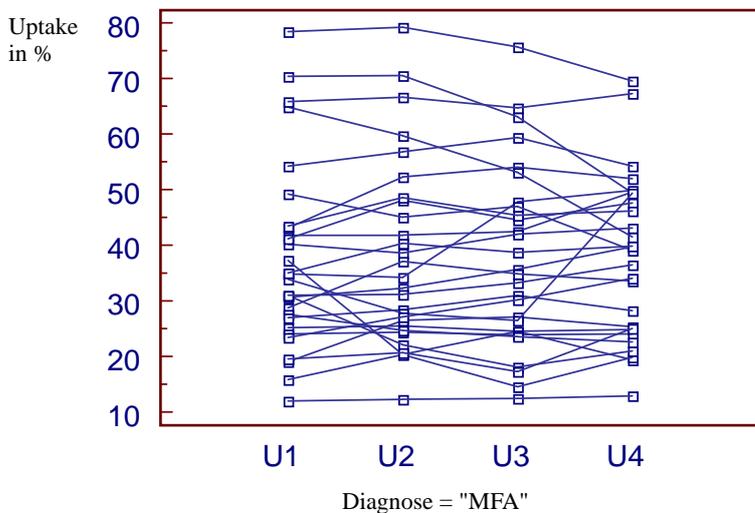


Abb. 41: Verlauf der Uptake-Werte unter Therapie bei MFA

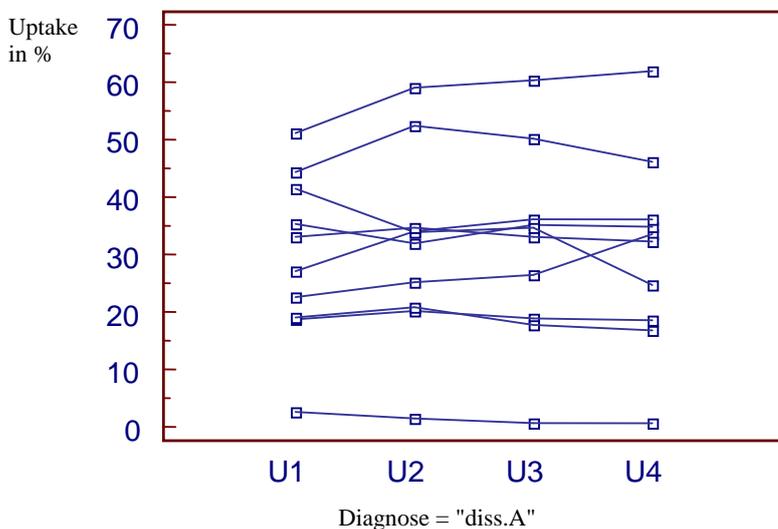


Abb. 42: Verlauf der Uptake-Werte unter Therapie bei diss.A

Nachdem die beiden im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Parameter HWZ und Uptake jeweils im Radiojodtest und im Therapieverlauf gegenübergestellt wurden, muss festgestellt werden, dass die Halbwertszeit die größte Differenz aufweist. Die HWZ ist die einzige Größe, die im Rahmen des Radiojodtests nicht gemessen, sondern nach Erfahrungswerten geschätzt wird.

Ob die HWZ besser als Standardwert festgelegt oder durch aufwändige Messungen errechnet werden sollte, wird – wie im Kapitel 4.4 schon dargelegt – unterschiedlich gehandhabt. Denn selbst beim Versuch, die HWZ genau zu bestimmen, muss mit Abweichungen der Test- und Therapie-Halbwertszeiten gerechnet werden, deren Gründe letztlich unklar bleiben. Hierbei werden die Dosisabhängigkeit und andere Faktoren wie z. B. die Stoffwechsellage und Begleitmedikationen sowie unterschiedliches Resorptionsverhalten als Ursachen vermutet. Keiner der Faktoren konnte aber bisher von den Autoren als kausale Ursache bewiesen werden. Bogner kam bei einer in einem Messintervall von 4 Tagen bestimmten prätherapeutischen effektiven Halbwertszeit auf einen Korrelationskoeffizienten von lediglich 0,12 – 0,15 zu den langzeitbestimmten posttherapeutischen HWZ-Werten.<sup>12</sup> Deshalb empfiehlt er die prätherapeutische Planung mit einer Standardhalbwertszeit von 4,5 Tagen für alle Diagnosegruppen, ebenso wie Nüchel und Schicha, die allerdings mit einer HWZ von 5,0 Tagen kalkulieren.<sup>43</sup> Erst Uptake-Messungen über mehr als 5 Tage würden eine zuverlässige individuelle Bestimmung der HWZ erlauben.

Eine weitere Fehlerquelle in der Dosimetrie der Radiojodtherapie ist die Uptake-Messung. Abgesehen von einem nicht zu vermeidenden geringen Messfehler entstehen Fehler durch die Interpretation der gewonnenen Messwerte.

Im Radiojodtest werden zwei Uptake-Messungen durchgeführt, und zwar nach ca. 2 und 24 Stunden. Der 2 h-Wert dient der Überprüfung der angemessenen, ausreichenden Aufnahme des Radiojods in die Schilddrüse, der 24 h-Wert geht als Speichermaximum in die Marinelli-Formel ein. Dieser Wert stimmt im Mittel gut mit dem Speichermaximum überein, das durch Extrapolation aus den mindestens 4 vorhandenen Uptake-Werten unter Therapie bestimmt wird. Bogner wies aber darauf hin, dass es relativ häufig deutlich verzögerte Speichermaxima gibt.<sup>12</sup> Bei etwa 30 % seiner wegen benigner Schilddrüsenüberfunktionen behandelten Patienten lag das Maximum bei 48 Stunden. Etwa 6 % erreichten dieses erst nach 72 Stunden oder später.

Auch in unserem Patientenkollektiv sind verzögerte Anflutphasen sichtbar, wenn wie in folgender Graphik die Differenz des Uptakes nach 48 h (U2) und 24 h (U1) aufgezeigt wird.

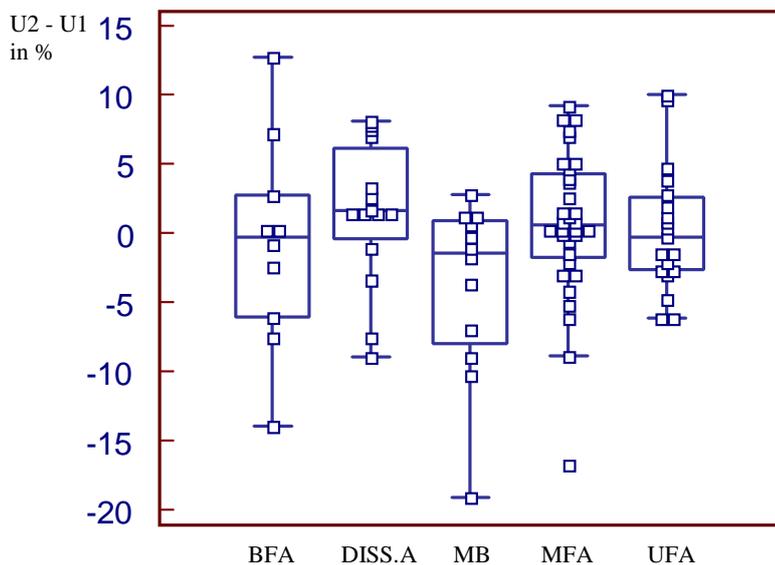


Abb. 43 : Differenz des Uptake-Wertes zwischen 48 h und 24 h je nach Diagnosegruppe

Diagnose	n	Min.	Unt. Q.	Median	MW	SD	Ob. Q.	Max.
BFA	10	- 14,00	- 6,10	- 0,30	- 0,77	7,54	2,70	12,70
Diss.A	15	- 9,00	- 0,48	1,60	1,52	5,20	6,08	8,10
MB	12	- 19,10	- 8,00	- 1,45	- 3,87	6,40	0,90	2,80
MFA	32	- 16,80	- 1,80	0,60	0,66	5,39	4,30	9,20
UFA	19	- 6,20	- 2,68	- 0,30	0,23	4,55	2,58	10,80

Tab. 30: Differenz des Uptake-Wertes zwischen 48 h und 24 h je nach Diagnosegruppe

Bei disseminierter Autonomie und multifokaler Autonomie liegt der Median im Positiven (1,60 bzw. 0,60), d. h. es werden öfter 48 h-Werte gemessen, die höher liegen als der 24 h-Wert. Auch bei UFA und BFA kommen verzögerte Maxima vor. Nur bei MB ist der Jodumsatz sehr schnell. Damit ist das Speichermaximum meist schon vor 24 Stunden erreicht.

Der verwendete 24 h-Kurztest führt letztlich bei anflutverzögerten Uptake-Kurven zu einer Überdosierung, da eine zu niedrige Radiojodaufnahme vorgetäuscht wird. Als Konsequenz müsste die Bestimmung der Uptake-Kurve über ein längeres Messintervall erfolgen. Lediglich bei MB könnte man auf spätere Uptake-Messungen verzichten.

Der Zeitpunkt des Speicherungsmaximums ist auch abhängig von der Stoffwechsellage (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0,015$ ). Wieder wird deutlich, dass der Uptake-Wert nach 48 Stunden (U2) oftmals über dem nach 24 Stunden (U1) liegt. Lediglich bei manifester Hyperthyreose ist der 24 h-Wert generell höher als der 48 h-Wert. Ob der maximale Wert nicht schon vor dem 24 h-Wert erreicht

wurde und in der Messreihe verfehlt wurde, kann nicht beurteilt werden, da mit den Uptake-Messungen erst 24 Stunden nach Einnahme der Therapiekapsel gestartet wurde.

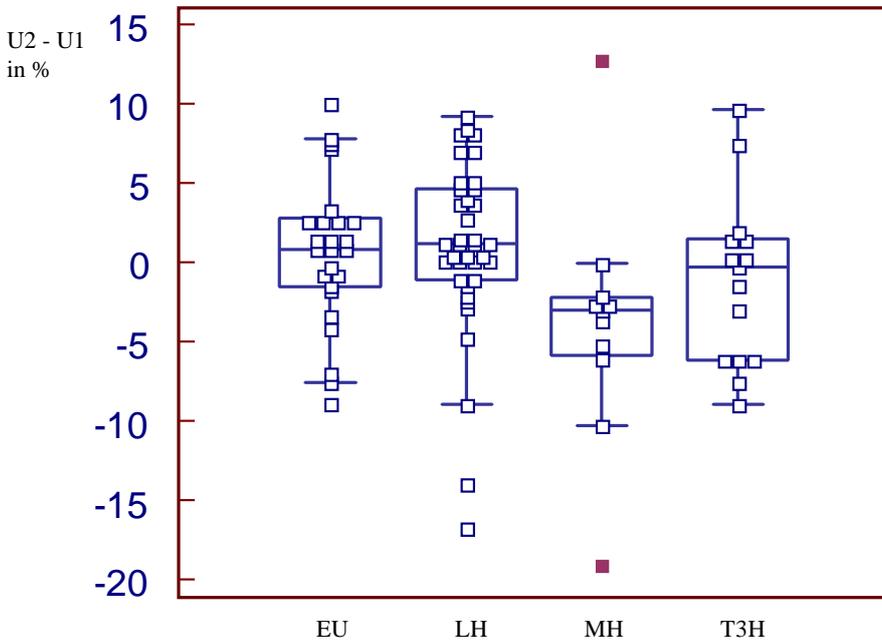


Abb. 44: Differenz des Uptake-Wertes zwischen 48 h und 24 h je nach Stoffwechsellage

Einen etwas anderen Ansatz bietet Bockisch: Uptake-Messungen nach 8, 24, 32, 48, 72, 96 und 192 Stunden können reduziert werden auf eine spätere Messung nach 96 h oder 192 h, da dieser Wert mit einem hohen Koeffizienten von 0,97 bzw. 0,99 mit dem Dosis-Aktivitäts-Faktor korreliert, den er nach Berechnung aus der vollständigen Anzahl an Uptake-Messungen erhalten hatte. Die akkumulierte Aktivität wird in folgender Formel mit dem Uptake nach 96 Stunden beschrieben:

$$A \text{ [MBq]} = \text{const} (2,49) \cdot [(\text{MBq} \cdot \%)/(\text{g} \cdot \text{Sv})] \cdot m \text{ [g]} \cdot \text{Dosis [Sv]} / U \text{ [%]}.$$

Nach einer Reduktion des so gewonnenen Dosis-Aktivitäts-Faktors um 15 % kann daraus die zu applizierende Aktivität bestimmt werden. Die Subtraktion von 15 % ist notwendig, da er bei Applikation der höheren Therapieaktivitäten im Vergleich zu Testaktivitäten einheitlich niedrigere Dosis-Aktivitäts-Faktoren feststellte, was wiederum durch einen erhöhten Jodumsatz im Therapieverlauf erklärbar ist.<sup>11</sup>

## 4.6 Folgerungen

Wie in vielen Bereichen der modernen Medizin ist nicht die Frage vorrangig, „wie viel gemacht werden kann“, sondern „wie viel gemacht werden soll“, da nur beschränkte Ressourcen zur Verfügung stehen und alle diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen einem Kosten-Effektivitäts-Vergleich standhalten können müssen. Trotz zahlreicher Studien gibt es nicht ein einziges Dosierungs-Schema in der RJT, das anderen Konzepten in allen Endpunkten eindeutig überlegen wäre, zumal die Studien aufgrund unterschiedlicher Voraussetzungen und Zielvorgaben nicht ohne weiteres vergleichbar sind.<sup>69</sup>

Nachdem in dieser Arbeit alle vorliegenden Daten retrospektiv analysiert wurden, soll nun versucht werden, das verwendete Dosimetrie-Konzept zu optimieren. Natürlich muss dabei die Praktikabilität und Patienten-Compliance berücksichtigt werden.

Die grundsätzliche Strategie, Standardhalbwertszeiten zu verwenden, sollte beibehalten werden, da eine solide individuelle Bestimmung der Test-HWZ nur über ein langes Messintervall von über 5 Tagen möglich wäre, was aber unter den Einschränkungen der Ökonomie im klinischen Alltag nicht durchführbar ist. Zum anderen entspricht die Jodkinetik unter Testbedingungen nicht unbedingt der unter Therapiebedingungen, wie im vorausgehenden Kapitel beleuchtet wurde. Somit garantiert selbst eine aufwändig individuell bestimmte HWZ nicht die Vorhersage der therapeutischen HWZ. Nun hat die Analyse der HWZ aber belegt, dass die vermuteten HWZ, mit denen prätherapeutisch gearbeitet wurde, nicht gut mit denen im Therapieverlauf korrelieren. In Kapitel 4.2 wurde aufgezeigt, dass die therapeutische HWZ besser mit der Diagnosegruppe korreliert als mit der vorliegenden Stoffwechsellage. Als Konsequenz sollte in der prätherapeutischen Planung die Diagnose als Richtschnur für die Verwendung der anzunehmenden HWZ gelten und nicht – wie bisher – primär die Stoffwechsellage. Unter Beachtung der beobachteten Werte – aufgeschlüsselt nach Diagnose und zusätzlich Stoffwechsellage – könnte man folgende Standard-HWZ als möglichst gute Näherung an die gemessenen Therapie-Werte verwenden:

- UFA, BFA und diss.A: 4,5 Tage,
- MB: 5,5 Tage,
- MFA: 6,5 Tage, nur bei gleichzeitigem Vorliegen einer manifesten Hyperthyreose: 6,0 Tage.

Die Vorgehensweise, zur Bestimmung der maximalen Radiojodaufnahme eine Uptake-Messung nach 2 h und eine weitere nach 24 h durchzuführen, bringt im Mittel eine sehr gute Übereinstimmung mit dem maximalen Therapie-Wert (MW = 0,54 Prozentpunkte). Jedoch streuen die Werte recht stark mit einer Standardabweichung von 22 % des Testwertes. Will man die

Aussagekraft des im Test bestimmten maximalen Uptake-Werts erhöhen, müsste man eine weitere Messung nach 48 h durchführen, da durch ein zu kurzes Zeitintervall möglicherweise der maximale Uptake nicht erfasst wird. Außerdem würde ein weiterer Messpunkt zwischen 2 und 24 Stunden besonders bei thyreoidaler Jodumsatzbeschleunigung eine genauere Erfassung des Maximums bedeuten. Vor allem bei MB kann man damit auf eine bessere Treffsicherheit des maximalen Uptakes hoffen.<sup>33</sup> Ein möglicher Zeitpunkt wäre zum Beispiel 4 Stunden nach Einnahme der Testkapsel.

In jedem Fall sollte eine dritte Uptake-Messung durchgeführt werden, um die Jodkinetik besser zu erfassen. Rink zeigte, dass mit drei Messpunkten nach 3 - 6 Stunden, sowie nach 1 und nach 5 Tagen die tatsächliche Jodaufnahme in ihrem Zeitverlauf mit einer Genauigkeit von 99,7 % vorhergesagt werden kann. Er verglich die so gewonnene, interpolierte Zeit-Aktivitäts-Kurve mit einer aus mehr als 7 Werten ermittelten Referenzkurve.<sup>58</sup> Jodspeicherungskurven, die mit einem 24 h-Uptake und einer festen HWZ von 5 Tagen erstellt wurden, stimmten nur zu 72,8 % mit den tatsächlichen Kurven überein. Meist kam es zu einer deutlichen Unterschätzung der Jodaufnahme. Die Gemeinsamkeit dieses Modells mit dem in Kapitel 4.5 beschriebenen Konzept von Bockisch besteht darin, dass nicht versucht wird, den Zeitpunkt des maximalen Uptakes zu erraten und dann direkt zu messen, sondern dass vielmehr durch Messung der akkumulierten Aktivität auf das Speichermaximum rückgerechnet wird.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der Studie war eine Überprüfung der Übereinstimmung der Variablen „effektive Halbwertszeit“ und „maximaler Uptake“ in Test und Therapie. Dazu wurden retrospektiv die Daten von 88 Patienten mit den Diagnosen Morbus Basedow, disseminierte Autonomie, unifokale, bifokale und multifokale Autonomie untersucht. Bei allen Patienten wurde ein Radiojodtest mit Messung des Uptakes nach 2 h und 24 h durchgeführt. Mithilfe des 24 h-Wertes als maximalem Uptake-Wert und Standard-Halbwertszeiten von 4,0 Tagen, 4,5 Tagen oder 5 Tagen wurde die zu applizierende Aktivität nach der Marinelli-Formel berechnet, um Herddosen von 200 Gy für diss.A und MFA, 250 Gy für MB und 400 Gy für UFA und BFA anzustreben.

Beim Vergleich der erreichten Herddosis mit der in der Therapieplanung erwünschten Herddosis zeigte sich in dieser Studie eine während der Therapie im Mittel um fast 100 Gy erhöhte Herddosis gegenüber der gewünschten Herddosis.

Eine mögliche Erklärung ist die um ca. 1 Tag unterschätzte effektive HWZ, da dadurch höhere Aktivitäten errechnet wurden als bei der in Therapie tatsächlich erreichten HWZ nötig gewesen wären.

Die Höhe der effektiven HWZ ist nicht abhängig von der Stoffwechsellage, wie in der prätherapeutischen Veranschlagung der Standard-HWZ angenommen wurde. Es gibt lediglich einen Trend zur Abnahme der HWZ von der Euthyreose über die latente Hyperthyreose und die manifeste Hyperthyreose hin zur T3-Hypertyreose. Einen signifikanten Einfluss hat dagegen die Diagnosegruppe, weshalb dieser Parameter den entscheidenden Einfluss bei der Kalkulation der HWZ ausmachen sollte. Als gute Näherung sollte man für MB 5,5 Tage, für die diss.A, UFA und BFA 4,5 Tage und für die MFA 6,5 Tage, bei MFA und gleichzeitigem Vorliegen einer manifesten Hyperthyreose 6,0 Tage verwenden.

Die maximalen Uptake-Werte korrelieren zwischen Test und Therapie mit 92 % recht gut. Im Mittel entsprach der Therapie-Wert 102,8 % des Test-Wertes.

Jüngere Patienten und Patienten mit MB hatten auffallend höhere Uptake-Werte als die anderen Untergruppen.

Wurde der Radiojodtest von einer externen Stelle durchgeführt, so gab es größere Abweichungen zu den Therapiewerten, möglicherweise wegen einer größeren Zeitspanne zwischen Test und Therapie. Bei den komplett im Klinikum Regensburg behandelten Patienten betrug dieser nur 24 Stunden, somit war die Wahrscheinlichkeit für eine zwischenzeitliche Änderung der Jodkinetik weitaus unwahrscheinlicher. Um die individuell recht hohe Streuung der beiden Werte – trotz der im Gesamtkollektiv guten mittleren Übereinstimmung der Uptake-Werte – zu minimieren, empfiehlt es

sich, eine weitere, möglichst späte Messung durchzuführen. Damit könnte man den Verlauf der Radiojodspeicherung im Test besser beschreiben. Aufgrund der durch Integration der Werte gewonnenen kumulierten Aktivität kann dann das Speicherungsmaximum errechnet werden.

Alternativ könnte man die von Bockisch vorgeschlagene Konstante verwenden, um von dem nach 96 h gemessenen Uptake direkt die zu applizierende Aktivität abzuleiten (siehe Kapitel 4.5).<sup>11</sup> Dabei müsste der Patient einmal zur Applikation der Testdosis in die Klinik kommen und ein weiteres Mal nach 4 Tagen zur Uptake-Messung und folgender Applikation der Therapiedosis. Ob das etablierte bisher verwendete Dosimetrie-konzept geändert werden soll und auf welches alternative Modell man sich in der Praxis einigen könnte, hängt natürlich neben der Durchführbarkeit auch vom erwarteten Effekt dieser neuen Vorgehensweise bei der schon sehr guten bestehenden Erfolgsquote der Radiojodtherapie ab.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Alexander EK, Larsen PR  
High dose <sup>131</sup>I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease.  
J Clin Endocrinol Metab 87 (2002) 1073 – 1077
2. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA  
Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism – Prognostic Factors for Outcome.  
J Clin Endocrinol Metab 86 (2001) 3611 – 3617
3. Bell E, Grünwald F  
Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen.  
Springer, Berlin - Heidelberg, 2000, S. 22
4. Bell E, Grünwald F  
Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen.  
Springer, Berlin - Heidelberg, 2000, S. 33
5. Bell E, Grünwald F  
Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen.  
Springer, Berlin - Heidelberg, 2000, S. 68
6. Bell E, Grünwald F  
Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen.  
Springer, Berlin - Heidelberg, 2000, S. 86
7. Berberich R  
Möglichkeiten und Grenzen der Dosisabschätzung bei der Radiojodtherapie gutartiger  
Schilddrüsenerkrankungen.  
Nuklearmediziner 5 (1991), 263-267
8. Berg G, Michanek A, Holmberg E, Fink M  
Iodine - <sup>131</sup>I Treatment of Hyperthyroidism: Significance of Effective Half-life  
Measurements.  
J Nucl Med 37 (1996) 228 – 232
9. Biersack JH, Hartmann F, Rödel R, Reinhardt M  
Long term changes in serum T4, T3, and TSH in benign thyroid disease.  
Nuklearmedizin 43 (2004) 158 –160
10. Bockisch A, Brandt-Mainz K, Görges R  
Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radiojodtherapie benigner  
Schilddrüsenerkrankungen.  
Der Nuklearmediziner 20 (1997) 315 – 322
11. Bockisch A, Jamitzky, Derwanz R, Biersack HJ  
Optimized Dose Planning of Radioiodine Therapy of Benign Thyroid Diseases.  
J Nucl Med 34 (1993) 1632 – 1638
12. Bogner L, Czempel H  
Näherungsfehler bei der physikalischen Planung der Radiojodtherapie der Schilddrüse.  
Nucl.-Med. 32 (1993) 236-246
13. Büll U, Hör G  
Klinische Nuklearmedizin.  
edition medizin VCH, 2. Aufl., 1990, S.121-127
14. Burch HB, Salomon BL, Wartofsky L, Burman KD  
Discontinuing antithyroid therapy before ablation with radioiodine in Graves's disease.  
Ann Intern Med 121 (1994) 553 – 559
15. Carlier Th, Salaun PY, Cavarec MB, Valette F, Turzo A, Bardiès M, Bizais Y  
Optimized radioiodine therapy for Graves's disease: Two MIRD-based models for the  
computation of patient-specific therapeutic <sup>131</sup>I activity.

- Nucl Med Commun 27 (2006) 559 – 566
16. Castro MR, Caraballo J, Morris JC  
Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis.  
J Clin Endocrinol Metab 87 (2002) 4145 - 4159
  17. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P et al  
Radioactive iodine therapy often results in hypothyroidism in patients with hyperfunctioning thyroid adenomas  
Clin Endocrinol 62 (2005) 331 – 335
  18. Clerc J, Izembart M, Dagousset F, Jais JP, Heshmati HM et al  
Influence of dose selection on absorbed dose profiles in radioiodine treatment of diffuse toxic goiters in patients receiving or not receiving carbimazole.  
J Nucl Med 34 (1993) 387- 93
  19. Dietlein M, Moka D, Schmidt M, Theissen P, Schicha H  
Prevention, screening and therapy of thyroid diseases and their cost-effectiveness.  
Nuklearmedizin 42 (2003) 181 – 189
  20. Dietlein M, Dressler J, Eschner W et al  
Procedure guideline for radioiodine test (Version 3)  
Nuklearmedizin 46 (2007) 198 - 202
  21. Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Leisner B  
Leitlinie zur Radiojodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4).  
Nuklearmedizin 46 (2007) 220 - 223
  22. Doe SAR, Lontfi I, Al-Shoumer UAS  
A mathematical model of optimized radioiodine – 131 therapy of Graves' Hyperthyroidism.  
BMC Nuclear Medicine 2001
  23. Emrich D, Erlenmaier U, Pohl M, Luig H  
Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid.  
Eur J Nucl Med 20 (1993) 410 – 414
  24. Franklyn JA  
The Management of Hyperthyroidism.  
New Engl J Med 330 (1994) 1731 – 1738
  25. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M et al  
Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study  
Lancet 353 (1999) 2111 – 5
  26. Fueger GF, Schreiner W  
Dosimetrie offener Radionuklide.  
Informatica, Wien, 1985, S.249
  27. Gotthardt M, Nowack M, Béhé MP, Schipper ML  
Negative correlation between therapeutic success in radioiodine therapy and TcTUs: are TcTUs-adapted dose concepts the only possible answer?  
Eur J Med Mol Imaging 30 (2003) 1165 – 1168
  28. Gotthardt M, Rubner C, Bauhofer A, Berce F, Oyen WJ, Goecke J, Pfestroff A et al  
What is the best pre-therapeutic dosimetry for successful radioiodine therapy of multifocal autonomy?  
Nuklearmedizin 45 (2006) 206 – 212
  29. Hall P, Boice JD, Berg G  
Leukaemia incidence after iodine-131 exposure.  
Lancet 340 (1992) 1 –4
  30. Hofbauer LC, Hörmann R, Heufelder AE  
Morbus Basedow. Neuester Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie.

- Dt. Ärzteblatt 93 (1996) A 2690 – 2696
31. Hovens GC, Heemstra KA, Buiting AMJ et al  
Induction of stimulating thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for toxic multinodular goitre and Graves' disease measured with a novel bioassay.  
Nucl Med Commun 28 (2007) 123 - 127
  32. IRCP Publication 30, Part I  
Limits for intakes of radionuclides by workers.  
Pergamon Press, Oxford - New York – Frankfurt, 1979
  33. Isselt van JW, Klerk de JMH, Koppeschaar HPF, Rijk van PP  
Iodine-131 uptake and turnover rate vary over short intervals in Graves' disease.  
Nucl Med Commun 21 (2000) 609 – 616
  34. Joseph K, Mahlstedt J, Pries HH, Schmidt U, Welcke U  
Early diagnosis and evaluation of the risk to develop hyperthyroidism in patients with autonomously functioning thyroid tissue.  
Nuc Compact 8 (1977) 134 – 139
  35. Kimmig B  
Ein Verfahren zur Dosimetrie bei der therapeutischen Anwendung von J-131.  
Inaugural-Dissertation, 1982, Heidelberg
  36. Kita T, Yokoyama K, Kinuya S, Taki J, Michigishi T, Tonami N  
Single dose planning for radioiodine-131 therapy of Graves' disease.  
Annals of Nucl Med 18 (2004) 151 – 155
  37. Kobe C, Weber I, Sudbrock F, Eschner W, Marx K, Dietlein M, Schicha H  
Dosisabhängigkeit des Radioiodtherapieerfolgs bei M. Basedow.  
Vortrag am 28.04.05 unter der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
  38. Koch W  
Der Einfluß prätherapeutischer Faktoren auf den Therapieerfolg der Radioiodtherapie.  
Dissertation, München, 2002
  39. Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hänscheid H, Reiners C  
Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre?  
Eur J Nucl Med 28 (2001) 1360 – 1364
  40. Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hänscheid H, Reiners C  
Letter to the editor.  
Eur J Nucl Med 29 (2002) 161
  41. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L et al  
TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study.  
Eur J Endocrinology 158 (2008) 69 – 72
  42. Malcom V M  
Essentials of Nuclear Medicine.  
Springer, London, 1998, 149-167
  43. Meier DA, Brill DR, Becker DV et al  
Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with <sup>131</sup>Iodine.  
J Nucl Med 43 (2002) 856 – 861
  44. Meller B, Haase A, Seyfarth M, Wenzel BE, Richter E, Baehre M  
Verminderter Radioiod-Uptake durch erhöhte Iodzufuhr und <sup>131</sup>I-induzierte Freisetzung von thyreoidal gespeichertem „kaltem“ Iod .  
Nuklearmedizin 44 (2005) 137 – 142
  45. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkala T, Oksala H, Salmi J  
Long term follow up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism.  
Clinical Endocrinology 61 (2004) 641 – 8
  46. Moka D, Voth E, Schicha H

- Effect of antithyroid medication on the effective half-life and uptake of  $^{131}\text{I}$ -iodine following radioiodine therapy.  
Nuklearmedizin 36 (1997) 87 – 92
47. Nakajo M, Tsuchimochi S, Junguji M, Tanabe H et al  
A possible method using baseline hormonal levels to prescribe the appropriate oral therapeutic radioiodine dosage for Graves' disease.  
Ann Nucl Med 21 (2007) 471 - 6
  48. Nüchel C, Boddenberg B, Schicha H  
Die Bedeutung des Radiojodtests für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenerkrankungen.  
Nuklearmedizin 32 (1993) 91 – 98
  49. Oexle C, Reinhardt M, Moser E  
First results of radioiodine therapy of multifocal and disseminated thyroid gland: autonomy and use of a TcTUs-adapted dose concept.  
Nuklearmedizin 37 (1998) 192 – 196
  50. Palkowitsch PK  
Evaluierung von Dosimetrie Konzepten für die Radiojodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen an einer nuklearmedizinischen Therapiestation.  
Inaugural-Diss., Frankfurt, 2002
  51. Peters A  
Endokrinologie.  
In: ``Klinikleitfaden Innere Medizin``,  
Braun J, Dormann A (Hrsg.), Urban & Fischer, München - Jena, 2003, 9. Aufl., S.508
  52. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H  
Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated  $^{131}\text{I}$ -iodine activity. Results from a prospective, randomised, multicentre study.  
Eur J Clin Invest. 25 (1995) 186 – 193
  53. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H  
Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results from a prospective, randomised, multicentre study.  
Eur J Clin Invest 26 (1996) 59 – 63
  54. Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B  
Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie.  
Berliner Med. Verl.-Anst., Berlin, 3. Aufl., 1997, 128 – 183
  55. Reinartz P, Zimny M, Schaefer W, Mueller B, Buell U, Sabri O  
Radioiodine therapy in patients with hyperthyroid disorder: standard versus dosimetric activity application.  
Nucl Med Commun 24 (2003) 1247 – 1253
  56. 70: Reinhardt MJ, Joe A, Mallek vD, Zimmerlin M, Manka – Waluch A, Palmedo H  
Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - pertechnetate thyroid uptake.  
Eur J Nucl Med 29 (2002) 480 – 485
  57. Reschini E, Matheoud R, Canzi C, Castellani M et al  
Dosimetry Study in Patients with Autonomous Thyroid Nodule Who Are Candidates for Radioiodine Therapy.  
J Nucl Med 40 (1999) 1928 – 1934
  58. Rink Th, Bormuth FJ, Braun S, Zimny M, Schroth HJ  
Concept and validation of a simple model of the intrathyroidal iodine kinetics.  
Nuklearmedizin 43 (2004) 21 – 25
  59. Robert AN, Gilbert FI Jr.  
Hyperthyroidism in Graves' disease.  
J Nucl Med 32 (1991) 411 – 416

60. Sabri O, Zimmy M, Schreckenberger M, Reinartz P, Nowak B, Ostwald E et al  
Characterization of radioiodine therapy failures in Graves' disease.  
Nuklearmedizin 40 (2001) 1 – 6
61. Sabri O, Zimmy M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz M, Willmers K, Büll U  
Success Rate of Radioiodine therapy in Graves' disease: The influence of Thyrostatic  
Medication.  
J Clin Endocrinol Metab 84 (1999) 1229 – 1233
62. Sarkar SD, MD, FACP  
Benign Thyroid Disease: What is the role of nuclear medicine?  
Semin Nucl Med 36 (2006) 185 –193
63. Schicha H  
Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. Leitlinien Nuklearmedizin.  
Dt. Ges. f. Nuklearmedizin, 2004
64. Schicha H, Dietlein M  
Graves' disease and toxic nodular goiter – radioiodine therapy.  
Nuklearmedizin 41 (2002) 63 –70
65. Schicha H, Schober O  
Nuklearmedizin.  
Schattauer, Stuttgart, 1997, 3. Auflg., S.130
66. Schneider P, Körber C, Körber-Hafner N, Hänscheid H, Reiners Chr  
Does an individual estimation of halflife improve the results of radioiodine therapy of  
Graves's disease?  
Nuklearmedizin 41 (2002) 240 – 244
67. Seeger T, Emrich D, Sandrock D  
Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie unter Verwendung des funktionellen  
autonomen Volumens.  
Nuklearmedizin 34 (1995) 135 – 140
68. Shackett P  
Nuclear Medicine Technology.  
Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2000, 298-303
69. Shapiro B  
Optimization of Radioiodine Therapy of Thyrotoxicosis: What have we learned after  
50 years?  
J Nucl Med 34 (1993) 1638 – 1641
70. Solomon B, Glinoe D, Lagasse et al  
Current trends in the management of Graves's disease.  
J Clin Endocrinol Metab 70 (1990) 1518 – 1524
71. Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M, Stabin MG  
Influence of thyroid volume reduction on calculated dose in radioiodine therapy of  
Graves' hyperthyroidism.  
Phys Med Biol 45 (2000) 121 – 129
72. Uptakeprogramm UPTAKE 1 Bedienanleitung  
Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH
73. Vaidya B, Williams GR, Abraham P, Pearce SH  
Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survey of  
UK endocrinologists.  
Clin Endocrinol (Oxf) 31 (2007)
74. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J et al  
Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment:  
systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials.  
BMJ 334 (2007) 483 – 4
75. Weetman AP

Radioiodine treatment for benign thyroid diseases.

Clin Endocrinol (Oxf) 66 (2007) 757 – 764

76. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL

Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses.

J Clin Endocrinol Metab 83 (1998) 3881 – 3885

77. Ziegler R.

Erkrankungen der Schilddrüse.

In: „Innere Medizin“

Bob A., Bob K. (Hrsg.), MLP, Thieme, Stuttgart, 2001, 784-810

## **7 Danksagung**

Ich möchte allen danken, die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit zustande kommen konnte.

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Eilles für die Überlassung des Themas.

Ich möchte mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. Marienhagen für seine Geduld, Unterstützung und Hilfe bei Planung, Durchführung und Auswertung der Arbeit bedanken. Er stand mir die gesamte Zeit über beratend zur Seite.

Weiterhin danke ich Dipl. Ing. BMT (FH) Peter Männer für die Hilfe bei der Erhebung der Daten.

Mein privater Dank gilt meinen Eltern, die mir durch ihr Vertrauen und ihre Unterstützung das Studium und somit auch diese Arbeit ermöglicht haben.

## 8 Lebenslauf

**Name:** Irmengard Bruckmaier

**Geburtsdatum:** 11.01.1983

**Geburtsort:** Wasserburg am Inn

**Nationalität:** deutsch

**Familienstand:** ledig

### Ausbildungsweg:

1989-1993: Beethoven-Grundschule in Waldkraiburg

1993-2002: Ruperti-Gymnasium in Waldkraiburg

2002: Abitur (Note 1,4)

2002-2003: 1. und 2. Semester der Vorklinik an der Universität Rostock

2003-2004: 3. und 4. Semester der Vorklinik an der Universität Freiburg

2004: Ärztliche Vorprüfung (Note 1,66)

2004 bis 2008: 1. bis 8. klinisches Semester an der Universität Regensburg

2008: 2. Staatsexamen (Note 2,0)

### Famulaturen:

09/04 – 10/04: Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg

02/05: Pädiatrische Praxis in Mühldorf

03/05: Internistische Praxis in Waldkraiburg

10/05: Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg

02/06: Kinder- und Jugendpsychiatrie, Heckscher-Klinik Rosenheim

03/07: Innere Medizin, Universitätsklinikum Salamanca, Spanien

### Praktisches Jahr 08/07 – 06/08:

- 8 Wochen Chirurgie im Royal North Shore Hospital Sydney, Australien
- 8 Wochen Chirurgie im Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australien
- 7 Wochen Innere Medizin am Universitätsklinikum Regensburg
- 9 Wochen Innere Medizin am Hospital Universitario San Paul de Vicente, Medellin, Kolumbien
- 4 Wochen Pädiatrie am Klinikum St. Hedwig Regensburg
- 9 Wochen Pädiatrie am Universitätskinderspital Zürich, Schweiz