

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung für Nuklearmedizin und  
Klinische Molekulare Bildgebung**

**Bedeutung des  $^{99m}\text{Tc}$ -Uptakes im Zielgewebe  
für die Planung einer Radioiodbehandlung  
bei benignen Schilddrüsenerkrankungen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Berner, Katharina**

**2017**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Heni

Tag der Disputation: 19.12.2016

Für meine Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Grundlagen.....</b>	<b>5</b>
1.1 Anatomie und Funktion der Schilddrüse.....	5
1.1.1 Anatomie .....	5
1.1.1.1 Übersicht.....	5
1.1.1.2 Aufbau.....	5
1.1.2 Funktion.....	5
1.2 Benigne Schilddrüsenerkrankungen .....	7
1.2.1 Hyperthyreose .....	7
1.2.1.1 Morbus Basedow (immunogene Hyperthyreose) .....	8
1.2.1.2 Funktionelle Autonomie (nicht-immunogene Hyperthyreose)...	8
1.2.2 Struma .....	11
1.3 Szintigrafie .....	13
1.3.1 Prinzip und Anwendung.....	13
1.3.2 Radionuklide .....	13
1.3.3 Szintigrafie mit <sup>99m</sup> Tc.....	14
1.4 Radioiodtest .....	16
1.5 Radioiodtherapie .....	18
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>20</b>
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
3.1 Vorgehensweise.....	21
3.2 Datenerfassung.....	23
3.2.1 Erhobene Daten.....	23
3.2.2 Therapiekapsel- Aktivität .....	26
3.3 Auswertung .....	27

3.4	Patientengut.....	28
3.4.1	Unterschiedliche Formen der funktionellen Autonomie.....	29
3.4.2	Stoffwechsellage.....	29
3.4.3	Häufigkeitsverteilung der Herddosis .....	30
3.4.4	Häufigkeitsverteilung nach TcTU .....	32
3.4.5	Therapieergebnisse .....	33
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
4.1	Beziehung zwischen Tc-Uptake und Iod-Uptake.....	34
4.1.1	Beziehung zwischen Iod(4h)-Uptake und Iod(24h)-Uptake .....	34
4.1.2	Beziehung zwischen Technetium-Uptake und Iod-Uptake .....	38
4.1.2.1	Korrelation: TcTU vs. RIU nach 4h.....	38
4.1.2.2	Korrelation: TcTU vs. RIU nach 24h.....	41
4.2	Berechnung der Therapieaktivität mittels Tc-Uptake.....	45
4.2.1	Modell zur Berechnung der Therapieaktivität mittels TcTU .....	45
4.2.2	Notwendigkeit einer Modellmodifikation.....	48
4.2.3	Vergleich der Therapieaktivitäten - TcTU vs. Marinelli.....	54
4.3	Fehlerabschätzung – bisheriges Vorgehen .....	58
4.3.1	Vergleich der Therapieaktivitäten – Marinelli vs. bestellt .....	58
4.3.2	Vergleich der Therapieaktivitäten – Marinelli vs. verabreicht.....	59
4.3.3	Wertung des bisherigen Vorgehens.....	61
4.4	Simulation der Effekte des neuen Berechnungsmodells .....	62
4.4.1	Vergleich der Therapieaktivitäten – TcTU vs. bestellt.....	62
4.4.2	Vergleich der Therapieaktivitäten – TcTU vs. verabreicht .....	67
4.4.3	Kapselaktivität bezogen auf den Therapieerfolg .....	69
4.4.3.1	Therapieerfolge .....	69
4.4.3.2	Mögliche Misserfolge .....	70
4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	73
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>75</b>
5.1	Patientengut.....	75

5.2	Methodik und Ergebnisse .....	78
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>90</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>92</b>
<b>8</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>99</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>101</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>102</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<sup>123</sup> I	-	Iod-123
<sup>131</sup> I	-	Iod-131
DA	-	disseminierte Autonomie
fT3	-	freies Triiodthyronin
fT4	-	freies Tetraiodthyroxin
Gy	-	Gray (Maßeinheit der Energiedosis)
HWZ	-	Halbwertszeit
keV	-	Kiloelektronenvolt
MBq	-	Megabecquerel (SI-Einheit der Radioaktivität)
MFA	-	multifokale Autonomie
mSv	-	Millisievert (Maßeinheit der Äquivalentdosis = gewichtete Energiedosis als Strahlenschutzgröße)
Na <sup>+</sup> /I <sup>-</sup> -Symporter	-	Natrium-Iodid-Symporter
PG	-	Patientengruppe
RIU	-	Radioiod-Uptake
T3	-	Triiodthyronin
T4	-	Tetraiodthyroxin
Tc	-	Tc-99m (metastabiles Technetium-99m)
TcTU	-	Technetium-Uptake
Th.A.	-	Therapieaktivität
TSH	-	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UFA	-	unifokale Autonomie
UMT	-	disseminierte Autonomie mit fokaler Akzentuierung

# **1 Grundlagen**

## **1.1 Anatomie und Funktion der Schilddrüse**

### **1.1.1 Anatomie**

#### **1.1.1.1 Übersicht**

Die Schilddrüse ist die größte endokrine Drüse beim Erwachsenen. Sie besteht aus zwei Lappen, welche durch einen Isthmus miteinander verbunden sind. Der Isthmus befindet sich auf Höhe des 2.-3. Trachealknorpels, die Lappen reichen normalerweise vom Unterrand des Kehlkopfes bis zur oberen Thoraxapertur. In ca. 50% der Fälle existiert ein Lobus pyramidalis (Rest des embryonalen Ductus thyreoglossus), der vom Isthmus aus kranialwärts unterschiedlich weit in Richtung Zungenbein reicht. Beim Erwachsenen wiegt die Schilddrüse ca. 18 - 30g. [5, 33, 83]

#### **1.1.1.2 Aufbau**

Die Schilddrüse besitzt außen eine Capsula fibrosa (externa), welche nach innen in eine Capsula interna (Organkapsel) übergeht. Dazwischen liegen dorsal die Glandulae parathyroideae (Nebenschilddrüsen, Epithelkörperchen). Bindegewebszüge der Organkapsel unterteilen das Drüsengewebe (Parenchym) in Drüsenläppchen (Lobuli), die sich aus bläschenförmigen Gebilden (Follikeln) zusammensetzen. [5, 33]

#### **1.1.2 Funktion**

Für eine normale Funktion der Schilddrüse muss ausreichend Iod mit der Nahrung aufgenommen werden. Laut der DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) sollten Erwachsene täglich ca. 180-200µg und Kinder/Jugendliche ca. 40-200µg Iod zu sich nehmen. Im Dünndarm wird das Iod als Iodid resorbiert.

Der nächste Schritt ist die Aufnahme in die Thyreozyten. Die Thyreozyten sitzen als Follikelepithel einer Basalmembran auf. Bei der Aufnahme wird Iodid gegen das Konzentrationsgefälle durch den ATP (Adenosintriphosphat) abhängigen Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-Symporter in die Zelle transportiert (sekundär aktiver Transport). Dieser Vorgang wird als Iodination bezeichnet. Hierbei können neben Iod auch iodähnliche Ionen, wie z.B. <sup>99m</sup>Tc-Perchnetat in die Schilddrüsenzelle

aufgenommen werden. Hiernach wird Iodid durch die Schilddrüsenperoxidase zu Iod ( $I_2$ ) oxidiert und danach in die Tyrosylreste des Thyreoglobulins eingebaut. Die Hormonvorläufer Monoiodtyrosin (MIT) und Diiodtyrosin (DIT) entstehen. Der Einbau in organische Verbindungen wird Iodisation genannt. Anschließend wird das iodierter Thyreoglobulin (Kolloid) ins Follikellumen abgegeben, wo es nach Bedarf in die Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) und Tetraiodthyroxin (T<sub>4</sub>) umgewandelt werden kann. [16, 57, 103] Diese steigern den Grundumsatz und werden unter Kontrolle des TSH (Thyreoid-stimulierendes Hormon), welches in der Hypophyse gebildet wird, produziert. [46] Die Höhe des Epithels und die Fülle mit Kolloid sind abhängig vom Funktionszustand der Schilddrüse. [5, 36, 62]

Neben den Thyreozyten gibt es die C-Zellen, ein weiterer Zelltyp, welcher Hormone produziert. Die C-Zellen liegen im Bindegewebe neben den Follikeln (parafollikulär) in kleinen Zellgruppen und bilden das Hormon Calcitonin. Bei hohem Blutcalciumspiegel wird das Hormon Calcitonin freigesetzt und senkt den Blutcalciumspiegel durch vermehrten Einbau von Calcium in den Knochen und Hemmung der enteralen Resorption. [5, 33, 71]

## 1.2 Benigne Schilddrüsenerkrankungen

Gutartige Schilddrüsenerkrankungen können je nach Art, Ursache und Ausprägung medikamentös, operativ oder mit Radioiod behandelt werden. [88]

Diejenigen Erkrankungen, bei denen u.a. auch Radioiod zur Behandlung eingesetzt wird, werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

### 1.2.1 Hyperthyreose

Eine Überfunktion der Schilddrüse wird als Hyperthyreose bezeichnet. Hierbei liegt eine erhöhte Konzentration frei zirkulierender Schilddrüsenhormone vor, welche eine gesteigerte Wirkung auf zahlreiche Funktionen des Stoffwechsels und der Organe des Körpers hat. [45]

Bei einer Hyperthyreose ist TSH im Serum vermindert oder nicht mehr nachweisbar, die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone ist noch normal oder erhöht. [46] Patienten weisen einen erhöhten Grundumsatz, psychomotorische Unruhe, Ruhetremor der Gliedmaßen sowie eine erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie) auf. [5] Weitere mögliche Symptome sind Schlaflosigkeit, exzessives Schwitzen, Gewichtsverlust trotz gesteigertem Appetit und erhöhte Stuhlfrequenz bis hin zu Durchfällen. [58] Laborchemisch unterscheidet man zwischen latenter (subklinischer) und manifester Hyperthyreose: [46]

- subklinisch: TSH = vermindert oder supprimiert, fT3/fT4 = normal
- manifest: TSH = supprimiert, fT3 und/oder fT4 = erhöht

Eine akut lebensbedrohliche Exazerbation stellt die thyreotoxische Krise dar. [45]

#### **1.2.1.1 Morbus Basedow (immunogene Hyperthyreose)**

Schon 1840 beschrieb von Basedow die Symptomentrias: Struma, Tachykardie und Exophthalmus. Die Erkrankung betrifft meist junge Patienten (zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr), Frauen sind 5-mal häufiger betroffen als Männer. [34, 45]

Pathogenetisch handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der aufgrund eines genetisch determinierten Immundefekts, der durch verschiedene endo- und exogene Auslöser (Stress, Umweltfaktoren) verstärkt wird, TSH-Rezeptor-stimulierende Immunglobuline gebildet werden (überwiegend von intrathyreoidalen B-Lymphozyten). Diese wirken ähnlich wie TSH selbst und rufen dadurch eine Überstimulation der Thyreozyten hervor. Bei erhöhter Iodzufuhr werden die Symptome der Hyperthyreose durch Zunahme der Hormonproduktion verstärkt. [99]

#### **1.2.1.2 Funktionelle Autonomie (nicht-immunogene Hyperthyreose)**

Bei der funktionellen Autonomie produzieren die Thyreozyten unabhängig vom TSH-Spiegel die Hormone T3 und T4. Es wird je nach Verteilung der autonomen Follikel innerhalb der Schilddrüse zwischen einer unifokalen (autonomes Adenom, singulärer hyperfunktioneller Knoten), multifokalen (mehrere hyperfunktionelle Knoten) oder einer disseminierten Autonomie (diffus erhöhte Aktivität der Schilddrüse) unterschieden (siehe Abb.1-3). [42, 95]

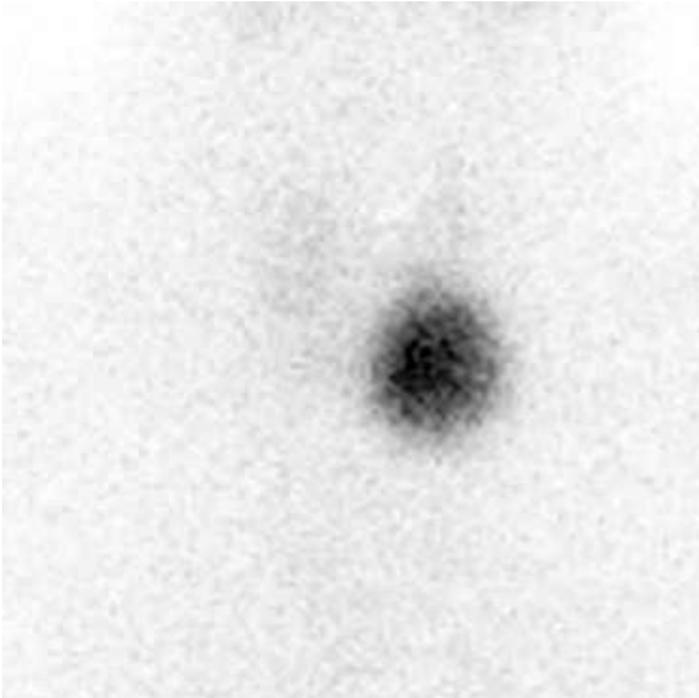


Abbildung 1: unifokale Autonomie am linken Schilddrüsenunterpol

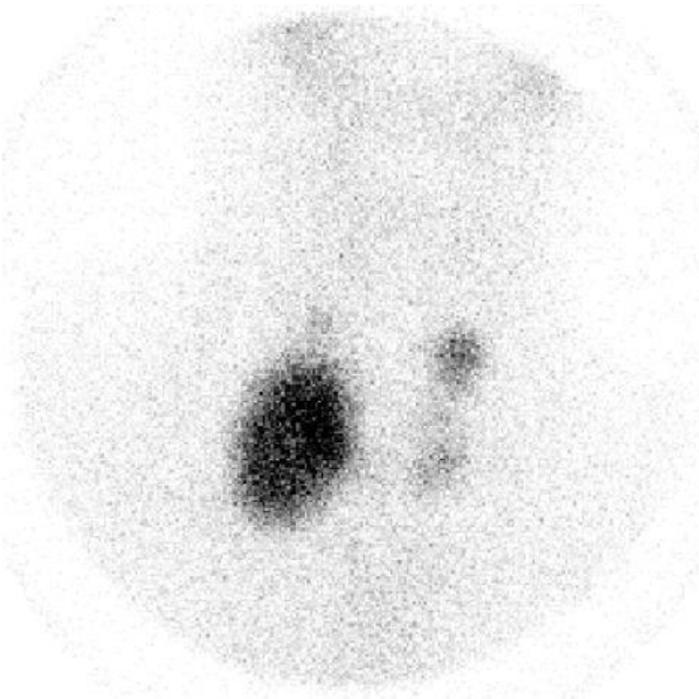


Abbildung 2: multifokale Autonomie mit großem Adenom am rechten Unterpol

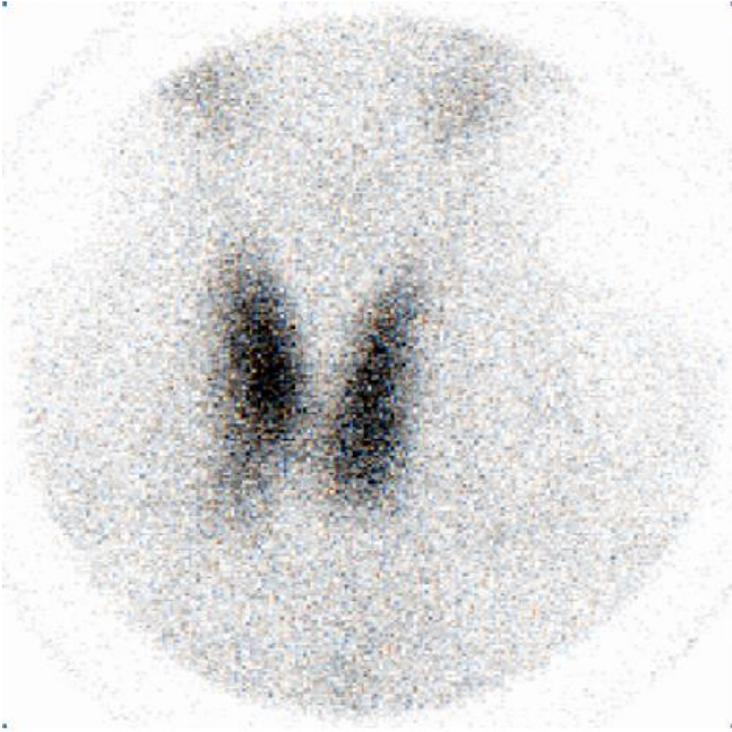


Abbildung 3: disseminierte Autonomie

Ursache der funktionellen Autonomie ist eine Mutation in kodierenden Gensequenzen des TSH-Rezeptors und der G-Proteine (Gs $\alpha$ -Protein). Eine andere, weitaus seltenere Ursache ist eine Mutation in der Keimbahn (familiäre nicht-immunogene Hyperthyreose). [45]

### 1.2.2 Struma

Jede tast- oder sichtbare Vergrößerung der Schilddrüse wird als Struma bezeichnet. Wenn das sonografisch ermittelte Gesamtvolumen über den geschlechtsbezogenen Referenzgrenzen (Frauen > 18ml, Männer > 25ml) liegt, besteht eine Schilddrüsenvergrößerung. [35] Für Kinder bestehen alters- und geschlechtsabhängige Referenzwerte, welche die Obergrenze des Normbereichs darstellen:

Tabelle 1: Schilddrüsenvergrößerung bei Kindern – Obergrenze des Normbereichs, modifiziert nach [44]

Alter	männlich	weiblich
Neugeborene	2,0 ml	1,5 ml
1-4 Jahre	2,9 ml	3,0 ml
5-10 Jahre	5,4 ml	5,0 ml
11-12 Jahre	13,2 ml	14,1 ml

Das Symptom „Struma“ ist vieldeutig und kann auf verschiedenen Ursachen beruhen (siehe Abb.4). [72]

Häufig (ca. 90%)	Weniger häufig	Selten
– alimentärer Iodmangel	– Autonomie der Schilddrüse	– angeborene Enzymdefekte
	– Morbus Basedow	– TSH- Rezeptormutationen
	– Hashimoto Thyreoiditis	– TSH- produzierender Hypophysentumor
	– andere Thyreoiditiden (z.B.subakute Thyreoiditis de Quervain)	– Schilddrüsenhormonresistenz
	– Tumoren, Zysten	– Riedel- Struma
	– Schwangerschaft	– Lymphome, Metastasen
	– Medikamente (Thyreostatika, Lithium)	– Akromegalie
		– U.v.m.

Abbildung 4: Ursachen der Struma, modifiziert nach [45]

### **Euthyreote Struma**

Die euthyreote Struma (früher: „blande“ Struma) ist die häufigste endokrine Erkrankung. Es liegt eine benigne, nicht entzündlich bedingte Vergrößerung der Schilddrüse bei euthyreoter Funktionslage vor. [93] Hauptursache ist der alimentäre Iodmangel. Besteht dieser länger, kommt es nicht nur zur Strumaentwicklung, sondern auch die Entstehung von Knoten wird begünstigt (Struma nodosa). [45, 72]

## 1.3 Szintigrafie

### 1.3.1 Prinzip und Anwendung

Die Szintigrafie ist ein bildgebendes nuklearmedizinisches Verfahren, welches zur Darstellung der Radioaktivitätsverteilung in einem untersuchten Körpervolumen dient. Im Rahmen der Schilddrüsendiagnostik lässt sich szintigrafisch die Funktion des Schilddrüsengewebes regional beurteilen, überdies lassen sich ektop lokalisiertes Schilddrüsengewebe und ggf. Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome nachweisen. [22, 46]

### 1.3.2 Radionuklide

In der Nuklearmedizin wird eine Vielzahl von Radionukliden verwendet. In Bezug auf die Schilddrüse haben radioaktive Iodisotope und das iodanalogue  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat eine besondere Bedeutung. [16] Diese können von funktionell aktiven Schilddrüsenzellen aufgenommen werden. [46]

#### $^{131}\text{I}$ :

$^{131}\text{I}$  führt aufgrund der emittierten Beta-Strahlung zu einer relativ hohen Strahlenexposition des Patienten und wird daher außerhalb des Radioiodtests nicht mehr zur Diagnostik eingesetzt. Unter Annahme üblicher Dosierungen ist die Strahlenexposition der Schilddrüse bei Verwendung von  $^{131}\text{I}$  300mal höher als z.B. bei  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat. [46]

#### $^{123}\text{I}$ und $^{99m}\text{Tc}$ :

Diese Radionuklide besitzen ähnliche physikalische Eigenschaften (siehe Tabelle 2). Wegen der einfacheren Verfügbarkeit und niedrigeren Kosten wird  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat heute als Standard-Radiopharmazeutikum für die Schilddrüsendiagnostik eingesetzt. [46]

Tabelle 2: physikalische Eigenschaften – Radionuklide, modifiziert nach [46]

	<b>Physikalische Halbwertszeit</b>	<b>Strahlung</b>	<b>Energie</b>
$^{99m}\text{Tc}$	6 Stunden	$\gamma$ -Strahler	140 keV
$^{123}\text{I}$	13 Stunden	$\gamma$ -Strahler	159 keV
$^{131}\text{I}$	8,1 Tage	$\gamma$ -Strahler und $\beta$ -Strahler	364 keV

### Radioiod vs. Pertechnetat

Iod wird von den Schilddrüsenzellen nicht nur aufgenommen, sondern auch in die Hormonsynthese eingeschleust.  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat hingegen wird zwar in die Zellen aufgenommen, aber nicht in organische Verbindungen eingebaut. Die Aufnahme von  $^{99m}\text{Tc}$  ist somit nur ein Maß für die Iodination. [46] Der Zusammenhang zwischen der Radioiod-Clearance und dem Tc-Uptake (TcTU) wurde von Mahlstedt et al. untersucht. [64]  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat wird mit einer vergleichbaren Geschwindigkeit wie radioaktives Iod aufgenommen. Die maximale intrathyreoidale Konzentration ist in der Regel nach 15-20 Minuten erreicht. Die Zeit-Aktivitätskurve von Radioiod steigt demgegenüber durch Iodisation weiter an, so dass die Aufnahme von Radioiod um den Faktor 10 höher, als die von  $^{99m}\text{Tc}$  ist. Durch Gabe einer höheren Radioaktivitätsmenge ist  $^{99m}\text{Tc}$  dennoch für die Routinediagnostik geeignet. [46]

#### 1.3.3 Szintigrafie mit $^{99m}\text{Tc}$

$^{99m}\text{Tc}$  bietet durch seine physikalischen Eigenschaften hervorragende Voraussetzungen für die Szintigrafie.

Bei der Szintigrafie mit  $^{99m}\text{Tc}$  werden einem Erwachsenen 37-74 MBq intravenös appliziert. Nach 20 Minuten wird mit einer Gammakamera die Schilddrüse bildlich dargestellt und der Tc-Uptake (TcTU) in der Schilddrüse bestimmt. Dieser entspricht dem von der Schilddrüse aufgenommenen Anteil der applizierten Menge an  $^{99m}\text{Tc}$ . [46]

Hierfür wird die ROI-Technik (region-of-interest) angewendet und folgende Formel genutzt: [65]

$$\text{TCTU (\%)} = \frac{(\text{Zählrate über der Schilddrüse} - \text{Zählrate über dem Hintergrund}) \times 100}{\text{Zählrate der injizierten Aktivität}}$$

Atkins und Klopper zeigten schon 1973, dass eine Gammakamera mit entsprechendem Computersystem zur Uptake-Messung geeignet ist. [4]

Da  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat ein reiner Gammastrahler ist und eine kurze Halbwertszeit hat (vgl. Tabelle 2), führt die Szintigraphie zu einer geringeren Strahlenexposition als ein Radioiodtest mit  $^{131}\text{I}$  (Strahlenexposition  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ : effektive Dosis für 75 MBq ca. 0,9mSv [59];  $^{131}\text{I}$ : effektive Dosis für 1,9 MBq ca. 21mSv [109]).

Der normale Uptake bei Gesunden mit ausreichender Iodversorgung liegt derzeit bei 0,5-2%. Im Vergleich hierzu kann bei manifestem Iodmangel ein Uptake von 2-8% erreicht werden. Weitere Ursachen eines hohen Uptakes sind eine Hyperthyreose (Morbus Basedow, funktionelle Autonomie) und endogene oder exogene Störungen der intrathyreoidalen Iodverwertung (z.B. Thyreostase). Eine Schilddrüsenhormontherapie, Schilddrüsenkrankheiten wie Autoimmunthyreoiditis, subakute Thyreoiditis de Quervain oder eine Messung nach Perchloratgabe führen zu einem erniedrigten Uptake (<0,5%). [46]

## 1.4 Radioiodtest

Der Radioiodtest ist ein Verfahren zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik, mit dem die erforderliche Radioaktivitätsmenge zur Durchführung einer Radioiodtherapie berechnet wird. [102]

Der Radioiodtest findet meist ambulant statt. Der Patient sollte ca. 1,5h vor und nach der oralen Gabe von  $^{131}\text{I}$  nüchtern sein, um eine zuverlässige Resorption zu gewährleisten. [46] Die Messungen erfassen die Iodspeicherung der Schilddrüse nach 4h und 24h, ggf. auch nach 48h und später. Frühere Messungen können bei einem Morbus Basedow sinnvoll sein, da hier das Speichermaximum früher auftreten kann. Durch weitere Messungen über 5-7 Tage kann man die effektive Halbwertszeit unter Testbedingungen ermitteln. [100] Um zuverlässige Ergebnisse zu erzielen, sollten schilddrüsenwirksame Medikamente zuvor abgesetzt werden, zudem sollte auf eine Iodkarenz (z.B. Iodsalz, iodhaltige Medikamente oder Röntgenkontrastmittel) geachtet werden, damit die Iodaufnahme nicht blockiert wird. [88, 107]

Bei der praktischen Umsetzung des Radioiodtests sollten einige Bedingungen bedacht werden. Man benötigt spezielle Messgeräte (Sondenmessplatz), überdies können logistische Probleme auftreten, da bei mehrtägigen Messungen ambulante Patienten mehrmals den Weg zur Klinik auf sich nehmen müssen und ein mehrtägiger Abstand zwischen dem Testzeitpunkt und dem Beginn der Therapie nicht vermieden werden kann.

Nachdem die Messwerte erhoben worden sind, muss die Stärke der Therapiekapsel festgelegt werden. Die Aktivität der bestellten Kapseln kann herstellungsbedingt bis zu 10% von der gewünschten Aktivitätsmenge abweichen. In der Praxis wird zunehmend nur noch ein Kurztest über 24 h durchgeführt unter der Annahme, dass der maximale Uptake nach spätestens 24h erreicht ist. Anstelle gemessener effektiver Halbwertszeiten werden fixe Halbwertszeiten verwendet, die zuvor empirisch ermittelt wurden. [101]

## Radioiod-Uptake (RIU)

Der Anteil der Radioiodmenge, der innerhalb einer definierten Zeit nach Applikation in der Schilddrüse vorhanden ist, wird als Radioiod-Uptake bezeichnet.

Er wird nach Zerfallskorrektur des jeweils gemessenen Werts über folgende Gleichung bestimmt: [20, 25]

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

## Messtechnik

Während des Radioiodtests werden die Messungen der Radioaktivität in der Schilddrüse üblicherweise mit Hilfe eines Sondenmessplatzes durchgeführt. Der Messplatz setzt sich aus einem Szintillationsdetektor, der aus einem Natriumiodid-Kristall besteht, und einem auf die Schilddrüse gerichteten Kollimator zusammen. Der Detektor ist an einem Vielkanalanalysator angeschlossen und in der Regel mit einem PC zur Weiterverarbeitung und Archivierung der Daten verbunden. Zudem sollte eine ausreichende Abschirmung vorhanden sein, damit keine unerwünschte Strahlung von außen auf den Detektor trifft. Der Abstand zwischen der Kristalloberfläche und dem Patientenhals sollte mindestens 25cm betragen. Bei allen Messungen sollte ein gleicher Abstand mit Hilfe eines fixierbaren Abstandshalters eingehalten werden. Da die Messung durch die Messgeometrie (Größe des Detektors, Kollimatorform und Abstand des Detektors zur Schilddrüse) stark beeinflusst wird, können nur bei Einhaltung gleicher Bedingungen verlässliche Aussagen über den Radioiod-Uptake erzielt werden. [20, 27, 37, 78, 94]

Im Vergleich zur Gammakamera, welche für die Tc-Szintigrafie verwendet wird, weist der Sondenmessplatz eine höhere Empfindlichkeit auf. [25]

## 1.5 Radioiodtherapie

Die erste Radioiodtherapie bei Hyperthyreose führten 1941 Hertz et al. in den USA durch. Seither wird sie als nicht invasive Behandlungsoption der Hyperthyreose eingesetzt. Im Jahr 1948 wurde in Europa die erste Radioiodtherapie von Winkler durchgeführt. [30, 41, 91, 110]

Zur Therapie wird das radioaktive  $^{131}\text{I}$  meist oral verabreicht, gegebenenfalls auch intravenös. Es wird über den  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ -Symporter (sekundär aktiver Transport) von funktionell aktiven Thyreozyten aufgenommen und reichert sich so im metabolisch aktiven Schilddrüsengewebe an. [88, 94] 90% der von  $^{131}\text{I}$  emittierten Strahlung sind Betastrahlen, 10% Gammastrahlen, die zur Bildgebung genutzt werden können. Die Betastrahlung führt zum angestrebten Zelltod der autonomen Schilddrüsenzellen, es folgt eine Vernarbung des Schilddrüsengewebes. [54, 88] Gemäß der derzeit gültigen Strahlenschutzgesetzgebung in Deutschland ist für die Therapie ein stationärer Aufenthalt von mindestens 48 Stunden in einer speziell ausgestatteten und hierzu zugelassenen Bettenstation vorgeschrieben. [10] Physikalische Kennwerte von  $^{131}\text{I}$  sind die maximale Reichweite im Weichteilgewebe (2mm), die Halbwertsschichtdicke (0,5mm) und die physikalische Halbwertszeit (8,02 Tage). [46, 55]

Um die zu applizierende Radioaktivitätsmenge zu ermitteln, verlangen die deutschen Strahlenschutzbestimmungen eine individuelle Therapieplanung. Diese erfolgt mit Hilfe von Tests, bei dem folgende Parameter erhoben werden: [10, 100]

- Schilddrüsen- bzw. Knotenvolumen (Zielvolumen):  
Die Bestimmung erfolgt durch Sonografie, in Einzelfällen unter Hinzuziehung der Szintigrafie. Eine Bestimmung mittels Magnetresonanztomografie erlaubt zwar die höchste Genauigkeit, ist aufgrund des Aufwands jedoch allenfalls bei ektopen oder sehr großvolumigen Strumen indiziert.

- Maximaler Iod-Uptake und effektive Halbwertszeit:

Diese Größen werden mit dem beschriebenen Radioiodtest (siehe Kapitel 1.4) ermittelt, bei dem in der Regel das gleiche Nuklid wie bei der Therapie verwendet wird.

Mit Hilfe der ermittelten Werte lässt sich anhand der Marinelli-Formel die zur Therapie erforderliche Aktivitätsmenge berechnen: [88]

$$\text{Aktivität (MBq)} = 25 * \frac{\text{gewünschte Herddosis (Gy)} * \text{Volumen (ml)}}{\text{Iod – Uptake (\%)} * \text{effektive Halbwertszeit (d)}}$$

Mögliche Nebenwirkungen der Radioiodtherapie sind neben einer lokalen Entzündungsreaktion (Strahlenthyreoiditis), das Neuauftreten oder die Zunahme einer vorbestehenden Immunthyreopathie sowie die Erstmanifestation oder Verschlechterung einer vorbestehenden Orbitopathie. [8, 24] Langzeitstudien zeigten, dass bei der Radioiodbehandlung benigner Erkrankungen keine deterministischen oder stochastischen Strahlenschäden wie z.B. eine Malignominduktion oder genetische Schäden in derselben sowie in der Folgegeneration auftreten. [6, 32, 92]

## 2 Fragestellung

Aufgrund der deutlichen Diskrepanz zwischen den im Rahmen des Radioiodtests und der Therapie erhobenen Daten, ist die Durchführung des Radioiodtests zur Therapieplanung nicht unumstritten. Uptake wie auch HWZ verändern sich unter Therapie in etwa zwei Drittel der Fälle. [77] Aus diesem Grund wird immer wieder erwogen, den aufwendigen Radioiodtest zu ersetzen und dadurch zeitnah mit der Therapie beginnen zu können.

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war zu prüfen, ob anhand des Tc-Uptakes eine ausreichend exakte Berechnung der Therapieradioaktivität möglich ist, so dass auf den bisher angewendeten Radioiodtest verzichtet werden könnte. Im Einzelnen sollten hierbei folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Besteht eine feste Beziehung zwischen dem Tc-Uptake und dem maximalen Iod-Uptake?
  
- 2) Lässt sich mit Hilfe des TcTU die zur Therapie erforderliche Radioaktivitätsmenge mit hinreichender Genauigkeit bestimmen, insbesondere
  - Würde die Berechnung zu einer vergleichbaren Aktivität der Therapiekapsel führen?
  - Wäre bei abweichender Kapselaktivität der Therapieerfolg gefährdet?

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Vorgehensweise**

Um die aufgeführten Fragen zu beantworten, wurde eine retrospektive Analyse des Datenmaterials der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Hierzu wurden Patientendaten aus dem Zeitraum 2010 bis 2012 einbezogen.

Ausgangspunkt war, dass zur Bestimmung der Therapieaktivität die Marinelli-Formel eingesetzt wird und die verwendeten Daten im Rahmen eines Radioiodtests ermittelt werden.

Mit dem Ziel, die Planung einer Radioiodtherapie ohne Radioiodtest vornehmen zu können, wurde im ersten Schritt der Zusammenhang zwischen TcTU und RIU für die Gesamtkohorte und Untergruppen durch Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten untersucht. Mit Hilfe dieser Analyse sollte die Grundlage für ein Modell zur Planung der Radioiodtherapie auf Basis des TcTU gelegt werden.

Im nächsten Schritt wurde mit Hilfe des TcTU die Therapieaktivität neu bestimmt. Hierzu wurde anhand einer multivariaten Regressionsanalyse mit Hilfe der Software JMP 11 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina 27513, USA) ein Berechnungsmodell erstellt. Durch den Einsatz von Streudiagrammen einzelner Parameter in Bezug auf die Therapieaktivität konnte entschieden werden, wie der jeweilige Parameter in das Modell mit einfließt (linear, logarithmisch, etc.). Unter der Annahme, dass der Parameter HWZ überwiegend von der Schilddrüsenfunktionslage abhängt, wurde die nicht individuell gemessene HWZ durch die Werte TSH, fT3 und fT4 ersetzt. Sie sind einfach zu bestimmen (mittels Blutanalyse) und erlauben eine zuverlässige Beurteilung der Stoffwechselaktivität der Schilddrüse.

In einer anschließenden Analyse wurde überprüft, ob das neu erstellte Berechnungsmodell weiterer Modifikationen bedarf. Hierzu wurde die absolute sowie relative Abweichung der neu errechneten Therapieaktivität von der

konventionell (d.h. mit der Marinelli-Formel) berechneten Therapieaktivität ermittelt und hinsichtlich etwaiger systematischer Auffälligkeiten geprüft.

Da nicht für alle mit der Marinelli-Formel errechneten Therapieaktivitäten Radioiod-Kapseln kommerziell verfügbar waren, wurde der errechneten Therapieaktivität jeweils eine verfügbare Kapselstärke zugewiesen. Die hieraus resultierende Abweichung der errechneten, bestellten und tatsächlich verabreichten Therapieaktivität wurde ebenfalls untersucht.

Hiernach erfolgte die Betrachtung, inwieweit sich durch das neue Modell die bestellte Kapselstärke verändert hätte. Ebenso erfolgte eine Abschätzung, ob die neu berechneten Kapselstärken zu klinischen Konsequenzen geführt hätten. Hierfür wurde die jeweilige Abweichung der Kapselstärke mit dem Therapieergebnis (Erfolg oder Misserfolg) verglichen.

### 3.2 Datenerfassung

Das erhobene Datenmaterial stammt aus der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen. Mit Hilfe der Software „SAP“ (SAP, 15 Wayside Road, Burlington, MA 01803, USA / Version 7200.2.6.1064) und „iSOFT“ (iSOFT Health GmbH, Am Exerzierplatz 14, 68167 Mannheim / Version 31.1.8635.3) wurden die Patientendaten erhoben und in eine selbsterstellte Excel- Tabelle eingefügt.

#### 3.2.1 Erhobene Daten

In folgender Tabelle sind alle erfassten Daten aufgelistet.

Tabelle 3: erhobene Patientendaten mit Erklärung

Erhobene Daten	Erklärung
Pat. ID	Patientenidentifikationsnummer
Geburtsdatum	Geburtsdatum Bsp.: 01.01.1950
Behandlung im Jahr	Jahreszahl Bsp.: 2010
Erkrankung codiert	DA = disseminierte Autonomie, TSH < 0,1 mU/l MFA = multifokale Autonomie, TSH < 0,1 mU/l UFA = unifokale Autonomie, TSH < 0,1 mU/l UMT = uni- + multifokale Autonomie, TSH > 0,1 mU/l
Stoffwechsellage	1 = fT3 + fT4 ↓, fT3 n + fT4 ↓, fT3 ↓ + fT4n 2 = fT3 + fT4 n 3 = fT3 ↑ + fT4 n/↓ 4 = fT4 ↑ + fT3 n/↓ 5 = fT3 + fT4 ↑
Tc-Uptake an	1 = Infinia - Kamera 2 = C3 - Kamera
Wert (14h) (%)	Erster Iod-Uptake-Wert zum Zeitpunkt (14h) in %
Wert (124h) (%)	Zweiter Iod-Uptake-Wert zum Zeitpunkt (124h) in %
Wert (124h) für Formel	Wert für den Iod-Uptake, der in der Marinelli-Formel verwendet wurde

Erhobene Daten	Erklärung
Tc-Uptake (%)	TcTU-Wert in %
TcTU codiert	1 = TcTU-Wert < 0,5% 2 = TcTU-Wert 0,5-2% 3 = TcTU-Wert > 2% TcTU-Wert Norm: 0,5-2%
TSH-Wert (mU/l)	TSH- Wert in mU/l
Codierung TSH- Wert	1 = TSH-Wert < 0,1 mU/l 2 = TSH-Wert ≥ 0,1 mU/l
fT3 in pmol/l	fT3-Wert in pmol/l
fT3-Wert	fT3-Wert codiert: 1 = erniedrigt = fT3 < 3,5 pmol/l 2 = Norm = 3,5 pmol/l ≤ fT3 ≤ 6,5 pmol/l 3 = erhöht = fT3 > 6,5 pmol/l
fT4 in pmol/l	fT4-Wert in pmol/l
fT4-Wert	fT4-Wert codiert: 1 = erniedrigt = fT4 < 11 pmol/l 2 = Norm = 11 pmol/l ≤ fT4 ≤ 23 pmol/l 3 = erhöht = fT4 > 23 pmol/l
Medikationszeitraum vor Therapie	0 = keine Medikation 1 = Medikation <3 Wochen davor abgesetzt 2 = Medikation 3-4 Wochen davor abgesetzt 3 = Medikation >4 Wochen davor abgesetzt
Medikament vor Therapie	1 = Carbimazol 2 = Irenat 3 = L- Thyroxin 4 = Thiamazol
Volumen aus Sono (ml)	= Gesamtvolumen der Schilddrüse in ml
Zielvolumen (ml)	= Volumenanteil der Schilddrüse, der mit Radioiod behandelt werden sollte in ml (Bestandteil der Marinelli- Formel)
Zielvolumen codiert	1 = Zielvolumen < 5 ml 2 = Zielvolumen 5 ml – 10 ml 3 = Zielvolumen > 10 ml
Szintigramm-Bild	1 = unifokale Autonomie, TSH < 0,1 mU/l 13 = unifokale Autonomie, TSH > 0,1 mU/l 2 = multifokale Autonomie, TSH < 0,1 mU/l 3 = uni- und multifokale Autonomie (ein oder mehrere Knoten + Speicherung)

Erhobene Daten	Erklärung
	im dazwischenliegenden Gewebe), TSH > 0,1 mU/l 4 = disseminierte Autonomie, TSH < 0,1 mU/l
gewünschte Herddosis (Gy)	Bestandteil der Marinelli-Formel, wird prätherapeutisch festgelegt
erreichte Herddosis (Gy)	Die Dosis, welche während der Radioiodtherapie erreicht wurde
Therapie-Aktivität (MBq) bestellt	Stärke der Therapiekapsel, die nach der formalen Berechnung der Therapieaktivität bestellt wurde
Therapie-Aktivität (MBq) verabreicht	Aktivität (MBq) der Therapiekapsel, welche der Patient zur Therapie bekommen hat
HWZ geschätzt (d)	Vor der Therapie geschätzte HWZ
HWZ unter Therapie	Tatsächliche HWZ während der Therapie
HWZ errechnet aus 2 Punkten	0 = HWZ nicht aus 2 Punkten berechnet 1 = HWZ nur aus 2 Punkten berechnet
Tc-Uptake (4 Monate nach Therapie) (%)	Wert des TcTU in % 4 Monate nach erfolgter Therapie
TSH (4 Monate nach Therapie) (mU/l)	Wert des TSH in mU/l 4 Monate nach erfolgter Therapie
Medikation nach Therapie	Welche Dosierung und welches Medikament nahm der Patient nach erfolgter Therapie 0 = kein Medikament
Diagnose 4 Mon. nach Radioiodtherapie	Bei der Nachuntersuchung 4 Monate nach Therapie festgestellte Diagnose
Finale Diagnose	0 = „unklar-potenzieller Misserfolg“ 1 = Erfolg 2 = „nicht bewertbar“
Therapiekontrollszintigramm final	0 = nicht vorhanden 1 = Autonomie beseitigt (Defekt im ehemaligen Adenom) 2 = ehemalige Autonomie mit normaler Speicherung (wie umgebendes Gewebe) 3 = Restautonomie

### 3.2.2 Therapiekapsel- Aktivität

Alle Therapiekapseln wurden von der Firma GE Healthcare bezogen. Der Produktname lautet THERACAP 131“. Die Kapsel enthält Natriumiodid ( $^{131}\text{I}$ ) und ist in verschiedenen Abstufungen erhältlich (siehe Abbildung 5).

Aktivität in MBq	in mCi	Aktivität in MBq	in mCi
37	1	1.110	30
50	1,35	1.200	32,4
74	2	1.290	35
100	2,7	1.300	35,1
111	3	1.400	37,8
148	4	1.480	40
150	4,05	1.500	40,5
185	5	1.600	43,2
200	5,4	1.670	45
222	6	1.700	45,9
250	6,75	1.800	48,6
259	7	1.850	50
296	8	1.900	51,3
300	8,1	2.000	54
333	9	2.040	55
350	9,45	2.100	56,7
370	10	2.200	59,4
400	10,8	2.220	60
407	11	2.300	62,1
444	12	2.400	64,8
450	12,15	2.450	65
481	13	2.500	67,5
500	13,5	2.590	70
518	14	2.600	70,2
550	14,85	2.700	72,9
555	15	2.780	75
592	16	2.800	75,6
600	16,2	2.900	78,3
629	17	2.960	80
650	17,55	3.000	81
666	18	3.100	83,7
700	18,9	3.150	85
703	19	3.200	86,4
740	20	3.300	89,1
750	20,25	3.330	90
800	21,6	3.400	91,8
850	22,95	3.500	94,5
900	24,3	3.550	95
925	25	3.600	97,2
950	25,55	3.700	100
1.000	27		

Abbildung 5: Bestellgrößen der Therapiekapselaktivität Natriumiodid ( $^{131}\text{I}$ ) (GE Healthcare) modifiziert nach Angebot Nr. 599/95 vom 27.11.95

### **3.3 Auswertung**

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe der Software Excel 2013 (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA), die statistische Auswertung mit der Software JMP 11 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina 27513, USA).

Zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen den verglichenen Daten wurden Streudiagramme erstellt und der Spearman-Korrelationskoeffizient bestimmt. Anhand multivariater Analysen wurde versucht, ein geeignetes Modell zur Berechnung der Therapieaktivität mittels TcTU zu finden.

### 3.4 Patientengut

Im Zeitraum von 2010 bis 2012 wurden insgesamt 295 Patienten, die an einer unifokalen oder einer multifokalen Autonomie erkrankt waren, in der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen mit radioaktivem Iod behandelt.

In die Auswertung wurden alle Patienten einbezogen, bei denen folgende Daten vorhanden bzw. folgende Auswahlkriterien erfüllt waren:

- Behandlungszeitraum von 01/2010 bis 12/2012
- Radioiodbehandlung wegen einer funktionellen Autonomie:
  - UFA: unifokale Autonomie, TSH < 0,2 mU/l
  - MFA: multifokale Autonomie, TSH < 0,2 mU/l
  - DA: disseminierte Autonomie, TSH < 0,2 mU/l
  - UMT: disseminierte Autonomie mit fokaler Akzentuierung und TSH > 0,2 mU/l (Sondergruppe, die eigens für diese Auswertung definiert wurde)
- Aufzeichnung des prätherapeutischen Schilddrüsenszintigramms mit der Gammakamera Infinia™ 3/8" (GE Healthcare-Americas, Milwaukee, WI, USA)
- Radioiodtest und prätherapeutisches Szintigramm am selben Untersuchungstag
- Keine Medikation vor Therapie oder Medikation mindestens 4 Wochen vor Therapie abgesetzt
- Komplette Daten des prätherapeutischen Tests:
  - Iod(4h)-Uptake
  - Iod(24h)-Uptake
  - Zielvolumen
  - Gewünschte Herddosis
  - Diagnoseabhängige feste (nicht gemessene) HWZ
- Nachuntersuchung 4 Monate nach Radioiodtherapie zur Erfolgsbeurteilung

Anhand dieser Kriterien wurden von den initial 295 Patienten 103 für die weitere Auswertung ausgewählt.

Nachfolgend wird das Patientengut im Hinblick auf die Erkrankung, Stoffwechsellage, Herddosis, TcTU, sowie das Therapieergebnis dargestellt.

### 3.4.1 Unterschiedliche Formen der funktionellen Autonomie

Im untersuchten Patientengut wurden die unterschiedlichen Erkrankungen anhand der prätherapeutischen Szintigrafie in vier Gruppen eingeordnet. Um hierbei eine einheitliche Beurteilung zu gewährleisten, wurden alle Szintigramme von einem erfahrenen Nuklearmediziner nachbeurteilt.

Bei der Mehrheit (49,5%, n=51) der Patienten lag eine unifokale Autonomie vor. Eine multifokale Autonomie fand sich bei 28,2% der Patienten (n=29). Von den insgesamt 103 Patienten wurde bei 17 Patienten eine disseminierte Autonomie mit fokaler Akzentuierung festgestellt (16,5%). Lediglich bei 6 Patienten handelte es sich um eine rein disseminierte Autonomie (5,8%).

### 3.4.2 Stoffwechsellage

Bei insgesamt 78 Patienten (75,7%) lag ein supprimierter TSH-Wert (kleiner 0,1mU/l) vor. 25 Patienten (24,3%) hatten einen TSH-Wert zwischen 0,1 und 0,2mU/l. Bei Ihnen handelte es sich ausschließlich um Patienten mit disseminierter Autonomie und fokaler Betonung (UMT) oder UFA.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung des TSH-Wertes in Abhängigkeit von der Erkrankung

Codierung TSH-Wert	N	Erkrankung codiert			
		DA	MFA	UFA	UMT
TSH supprimiert: < 0,1 mU/l	78	6	29	43	0
TSH nicht supprimiert: >= 0,1 mU/l	25	0	0	8	17

### **Periphere Hormonwerte bei Patienten mit supprimiertem TSH**

Bei 41 Patienten (52,6%) wurde ein normaler fT3- sowie ein normaler fT4-Wert festgestellt. 38,5% der Patienten wiesen nur einen erhöhten fT3-Wert auf. Der fT4-Wert lag im Normbereich oder darunter. Ein erhöhter Wert von fT3 und fT4 wurde bei 7 Patienten (8,97%) ermittelt.

### **Periphere Hormonwerte bei Patienten mit nicht supprimiertem TSH**

Bei Patienten mit einem TSH  $\geq 0,1$  mU/l lagen bei 21 Patienten (84%) normale fT3- und fT4-Werte vor. Drei Patienten (12%) hatten einen erhöhten fT3-Wert, der fT4-Wert war normal oder erniedrigt. Lediglich bei einem Patienten lagen erniedrigte fT3- und fT4-Werte vor (TSH-Wert 0,21 mU/l).

### **3.4.3 Häufigkeitsverteilung der Herddosis**

Die Herddosen, die den Patienten zugeteilt wurden, sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Um aussagekräftigere Vergleiche zu erhalten, wurden die Gruppen weiter zusammengefasst. Für insgesamt 66 Patienten wurde eine Herddosis von 400Gy angesetzt, für 33 Patienten eine Dosis von 150Gy.

Tabelle 5: angestrebte Herddosen

gewünschte Herddosis (Gy)	N	% von Gesamt
100	6	5,83 %
125	3	2,91 %
150	24	23,30 %
200	2	1,94 %
250	2	1,94 %
300	3	2,91 %
350	1	0,97 %
400	62	60,19 %

Für die Diagnose UFA wird üblicherweise eine Zieldosis von 400Gy angestrebt, für eine MFA und DA eine Dosis von 150Gy. In begründeten Einzelfällen wurde von diesem Konzept abgewichen. So wurden 15 MFA-Patienten mit einer Dosis von 400Gy behandelt und 2 UFA-Patienten mit einer Herddosis von 150Gy.

Diese Abweichungen erklären sich wie folgt: wurde bei einer multifokalen Autonomie ein sehr großer Knoten festgestellt, so erfolgte die Therapieplanung wie bei einer unifokalen Autonomie mit einer Zieldosis (für diesen Knoten) von 400Gy. Lag demgegenüber zusätzlich zur UFA eine kräftige Iodaufnahme im paranodulären Gewebe vor, erfolgte die Therapieplanung gemäß dem Konzept für eine MFA/DA mit 150Gy.

Bei sehr großen Adenomen wurde unter der Annahme einer höheren Wirksamkeit der Behandlung in großen Knoten die Dosis auf 150Gy reduziert.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Verteilung der gewünschten Herddosis in Abhängigkeit von der Größe des Zielvolumens und der Art der jeweiligen Erkrankung.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Herddosen, gruppiert nach Zielvolumen und Art der Erkrankung

	Erkrankung codiert					
	UFA				UMT	
	gewünschte Herddosis (Gy)				gewünschte Herddosis (Gy)	
Zielvolumen codiert	150	200	250	400	150	400
<5ml	0	0	0	4	0	1
5-10ml	0	0	0	26	0	3
>10ml	2	2	1	16	13	0

	Erkrankung codiert				
	DA		MFA		
	gewünschte Herddosis (Gy)		gewünschte Herddosis (Gy)		
Zielvolumen codiert	150	400	150	250	400
<5ml	0	0	0	0	1
5-10ml	0	1	0	0	12
>10ml	5	0	13	1	2

### 3.4.4 Häufigkeitsverteilung nach TcTU

Der normale Technetiumuptake liegt bei 0,5 – 2%. Insgesamt 76 Patienten wiesen einen normalen Uptake-Wert auf. Ein TcTU von größer als 2% wurde bei 25 Patienten festgestellt. Nur 2 Patienten hatten einen Uptake-Wert von < 0,5%.

Bei Patienten mit einer Zieldosis von 400Gy wurde zu 68,2% (45 Patienten) ein normaler TcTU-Wert zwischen 0,5 – 2% gemessen, 30,3% hatten einen erhöhten Uptake-Wert. Auch für die meisten Patienten der Gruppe 150Gy (84,8%, n=28) war der Uptake-Wert normal, nur bei 12,1% (4 Patienten) war er erhöht (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung des Tc-Uptakes, gruppiert nach gewünschter Herddosis

TcTU codiert	N	gewünschte Herddosis (Gy)			
		150	200	250	400
erniedrigt	2	1	0	0	1
normal	76	28	1	2	45
erhöht	25	4	1	0	20

Die Verteilung des TcTU, gruppiert nach Art der Erkrankung, stellte sich wie folgt dar: 66,7% der Patienten (n=34) mit einer UFA hatten einen normalen TcTU; 33,3% (n=17) einen erhöhten Wert >2%. MFA-Patienten wiesen zu 75,9% (n=22) einen normalen, zu 20,7% (n=6) einen erhöhten und zu 3,4% (n=1) einen erniedrigten TcTU auf. Bei 94,1% der Patienten (n=16) mit einer UMT wurde ein normaler TcTU-Wert gemessen; lediglich 5,9% (n=1) hatte einen erniedrigten Wert. DA-Patienten wiesen zu 66,7% (n=4) einen normalen und zu 33,3% (n=2) einen erhöhten TcTU-Wert auf. Tabelle 8 gibt einen Überblick.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung des Tc-Uptakes, gruppiert nach Art der Erkrankung

TcTU codiert	N	Erkrankung codiert			
		DA	MFA	UFA	UMT
erniedrigt	2	0	1	0	1
normal	76	4	22	34	16
erhöht	25	2	6	17	0

### **3.4.5 Therapieergebnisse**

Die Betrachtung der Therapieergebnisse soll aufzeigen, ob die Behandlung erfolgreich war, d.h. ob die erreichte Dosis zur Behebung der Erkrankung ausgereicht hat.

Von insgesamt 103 Radioiodtherapien konnten 85 als Erfolg (82,52%) gewertet werden. Bei diesen Patienten wurde bei einem Mindestabstand von vier Monaten nach Therapie ein normaler TSH-Wert ( $> 0,4\text{mU/l}$ ) gemessen. Bei 14 Patienten (13,59%) wurde das Therapieergebnis als „nicht bewertbar“ definiert. Diese Beurteilung ergab sich dann, wenn entweder keine Ergebnisse nach Therapie vorlagen oder die Nachuntersuchung unter Thyreostase erfolgte, das TSH somit zur Erfolgsbeurteilung nicht geeignet war. Bei weiteren 4 der 103 Therapien (3,88%) konnte ein Erfolg nicht eindeutig belegt werden. In diesen Fällen entwickelte sich hier nach Therapie eine immunogene Hyperthyreose im Sinne eines Morbus Basedow oder der TSH-Wert lag nicht über  $0,4\text{mU/l}$ . Diese 4 Behandlungen wurden daher als „unklar“ gewertet und von den Therapieerfolgen ausgeschlossen.

## 4 Ergebnisse

In den nachfolgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen auf Basis der in Kapitel 3 beschriebenen Methodik und Daten dargestellt.

### 4.1 Beziehung zwischen Tc-Uptake und Iod-Uptake

Zunächst wurde die Beziehung zwischen dem Tc-Uptake und dem Iod-Uptake untersucht und dabei im ersten Schritt der Iod(4h)-Uptake und Iod(24h)-Uptake verglichen. Es wurden die gemessenen Werte verwendet, losgelöst vom exakten Messzeitpunkt.

#### 4.1.1 Beziehung zwischen Iod(4h)-Uptake und Iod(24h)-Uptake

Tabelle 9: Korrelationskoeffizienten nach Art der Patientengruppe – RIU(4h) vs. RIU (24h)

Art der Patientengruppe	Anzahl der Patienten N	Korrelationskoeffizient Spearman $\rho$
Gesamtkohorte	103	0,67
150 Gy	33	0,56
400 Gy	66	0,7
5-10ml	42	0,72
>10ml	18	0,65
TcTU normal	76	0,63
TcTU erhöht	25	0,77
TSH supprimiert	78	0,7
fT4 u. fT3 norm	41	0,54
fT4 u./o. fT3 erhöht	37	0,78
TSH nicht supprimiert	25	0,59

Es zeigt sich, dass ein positiver monotoner Zusammenhang zwischen dem Iod-Uptake-Wert nach 4h und dem Iod-Uptake-Wert nach 24h besteht. Einen Überblick für die Gesamtkohorte liefert das Streudiagramm in Abbildung 6. Eine starke Korrelation findet sich bei den Gruppen „400Gy“ und „TSH supprimiert“, insbesondere bei der Subgruppe „fT4 u./o. fT3 erhöht“ (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8). Zusammengefasst findet sich eine starke Korrelation bei kleinen fokalen Autonomien mit hohem TcTU und manifester Hyperthyreose (sehr aktive Adenome). Die niedrigsten Korrelationskoeffizienten ( $\rho=0,54$  bzw.  $\rho=0,56$ ) weisen die Untergruppen „fT4 u. fT3 norm“ von der Patientengruppe „TSH supprimiert“ und die Patientengruppe „150Gy“ auf (siehe Abbildung 9).

Zudem zeigt sich, dass bei hohem Iod(4h)-Uptake der weitere Anstieg nur noch gering ist, was auf einen raschen Iod-Turnover hinweist.

Ergebnisse - Beziehung zwischen Tc-Uptake und Iod-Uptake

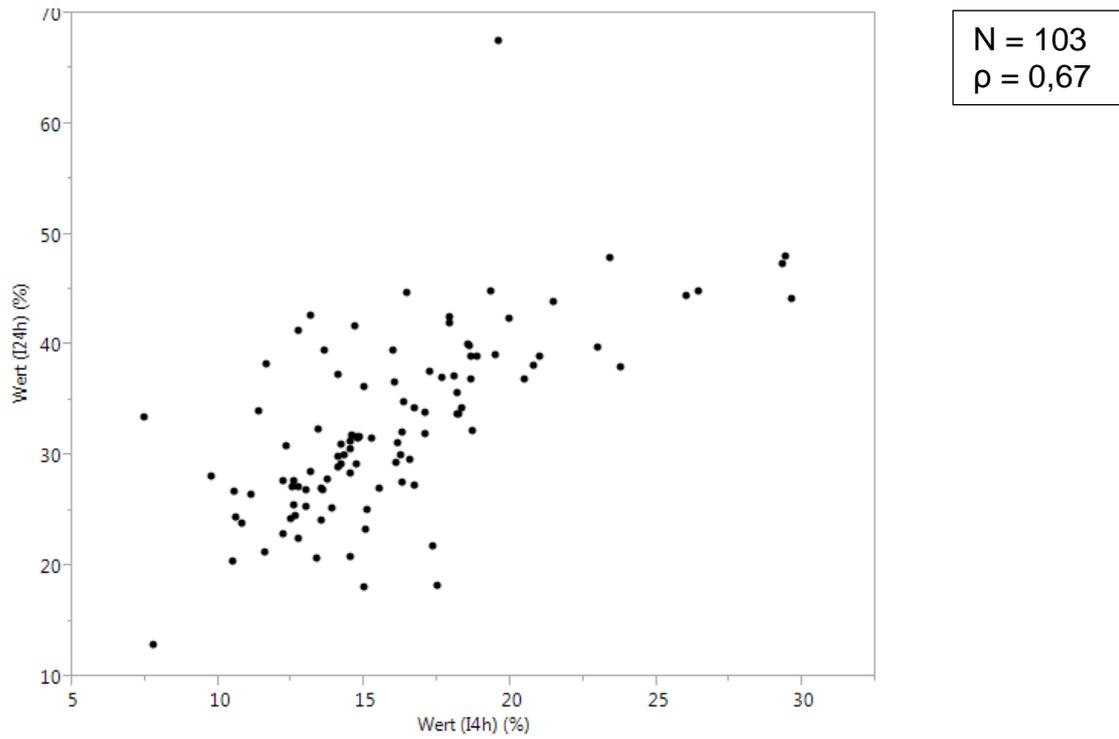


Abbildung 6: Gesamtkohorte – Streudiagramm RIU(4h) vs. RIU(24h)

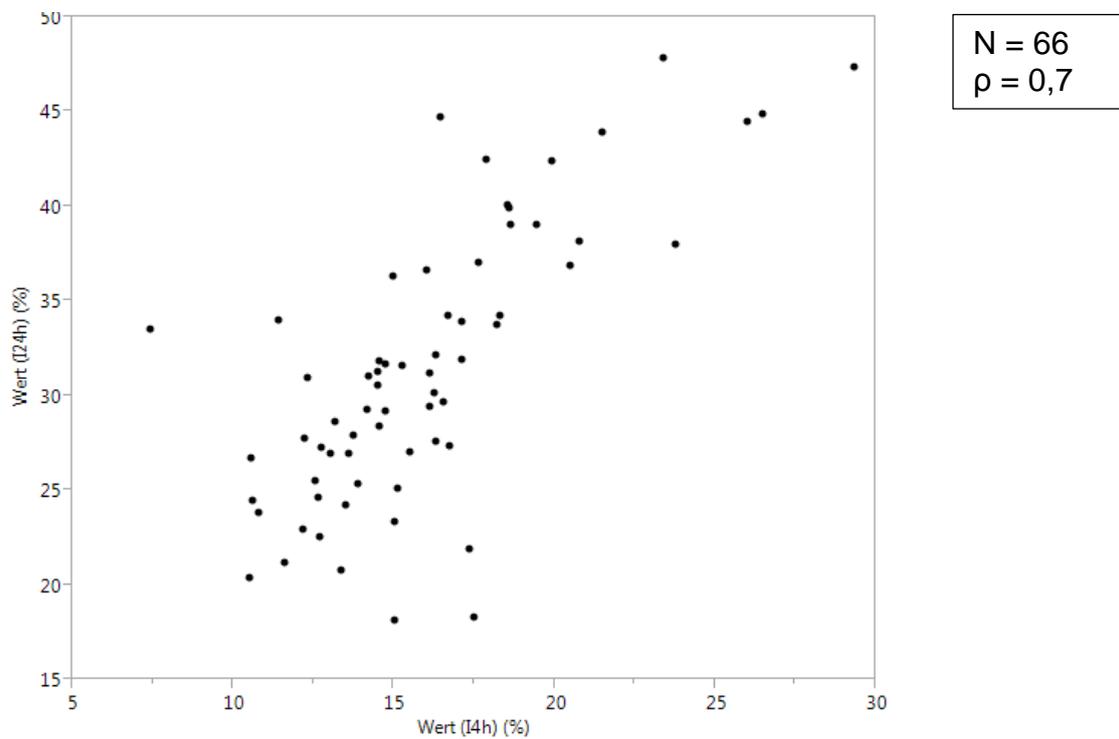


Abbildung 7: Patientengruppe 400Gy – Streudiagramm RIU(4h) vs. RIU(24h)

Ergebnisse - Beziehung zwischen Tc-Uptake und Iod-Uptake

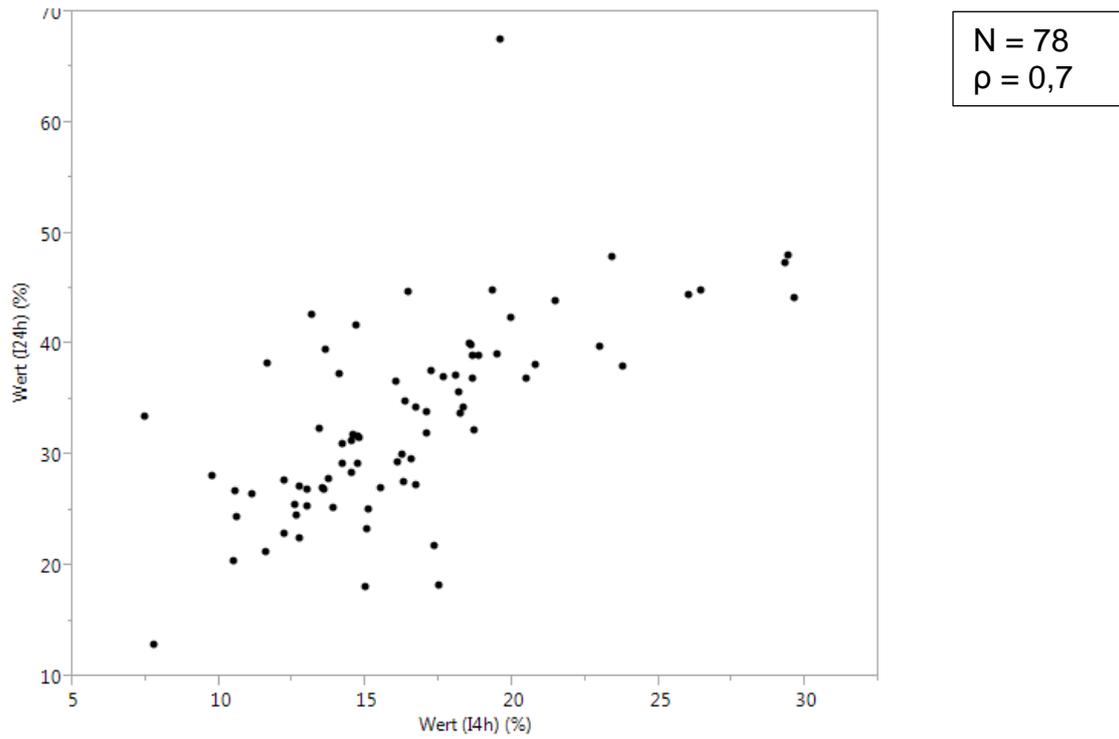


Abbildung 8: Patientengruppe TSH supprimiert – Streudiagramm RIU(4h) vs. RIU(24h)

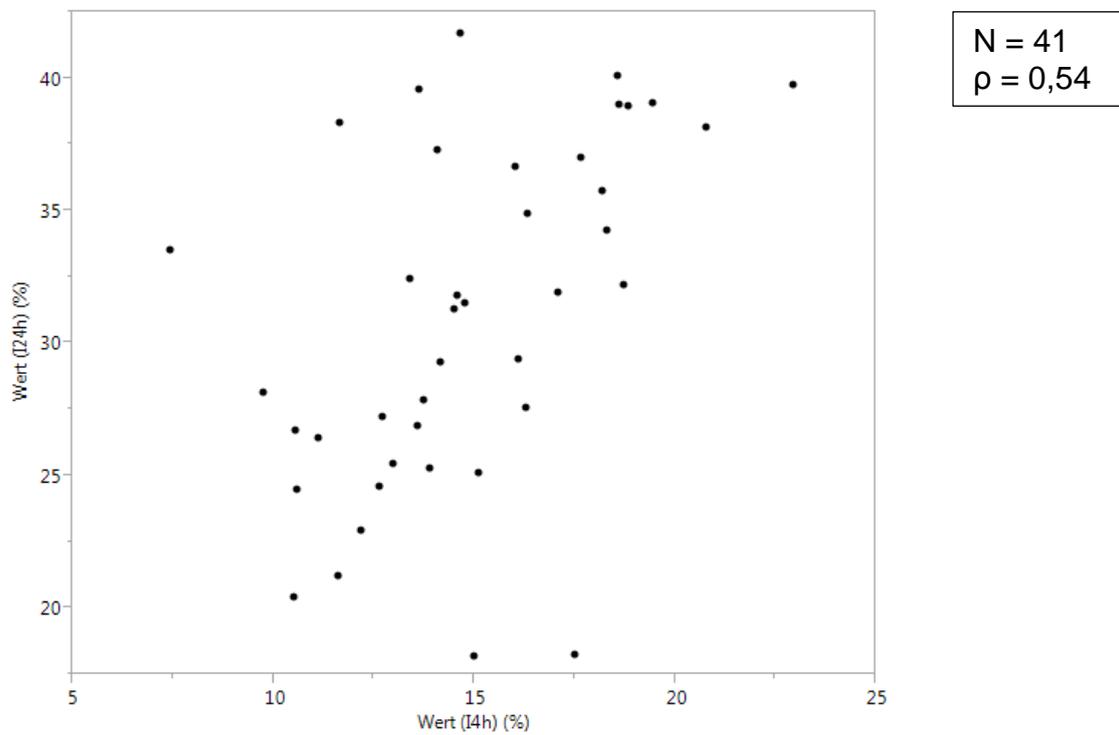


Abbildung 9: Patientengruppe TSH supprimiert, fT4 u. fT3 norm – Streudiagramm RIU(4h) vs. RIU(24h)

## 4.1.2 Beziehung zwischen Technetium-Uptake und Iod-Uptake

### 4.1.2.1 Korrelation: TcTU vs. RIU nach 4h

Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten nach Art der Patientengruppe – TcTU vs. RIU (4h)

Art der Patientengruppe	Anzahl der Patienten N	Korrelationskoeffizient Spearman $\rho$
Gesamtkohorte	103	0,56
150 Gy	33	0,59
400 Gy	66	0,52
5-10ml	42	0,4
>10ml	18	0,66
TcTU normal	76	0,35
TcTU erhöht	25	0,4
TSH supprimiert	78	0,58
fT4 u. fT3 norm	41	0,38
fT4 u./o. fT3 erhöht	37	0,6
TSH nicht supprimiert	25	0,37

Es ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Technetium-Uptake-Wert und dem Radioiod-Uptake nach 4 Stunden. Der Spearman-Korrelationskoeffizient zeigt überall einen positiven monotonen Zusammenhang. Abbildung 10 verdeutlicht in einem Streudiagramm den Zusammenhang für die Gesamtkohorte. Bei der Unterteilung nach dem TSH-Wert zeigt die Patientengruppe „TSH supprimiert“ mit  $\rho=0,58$ , ebenso wie bei der Gesamtkohorte eine starke Korrelation (siehe Abbildung 11). Unterteilt man die Patientengruppe „TSH supprimiert“ weiter, so erkennt man eine stärkere Korrelation bei der Gruppe „fT4 u./o. fT3 erhöht“ (siehe Abbildung 12), als bei der Gruppe „fT4 u. fT3 norm“ (siehe Abbildung 13). Die besten Ergebnisse zeigen sich also bei großen Adenomen mit manifester Hyperthyreose.

Die Unterteilung der Gesamtkohorte nach Technetium-Uptake-Werten liefert keine stärkere Korrelation als die Gesamtkohorte. Der Korrelationskoeffizient ist bei der Patientengruppe „TcTU normal“ mit  $\rho=0,35$  am niedrigsten (siehe Abbildung 14).

Ergebnisse - Beziehung zwischen Tc-Uptake und Iod-Uptake

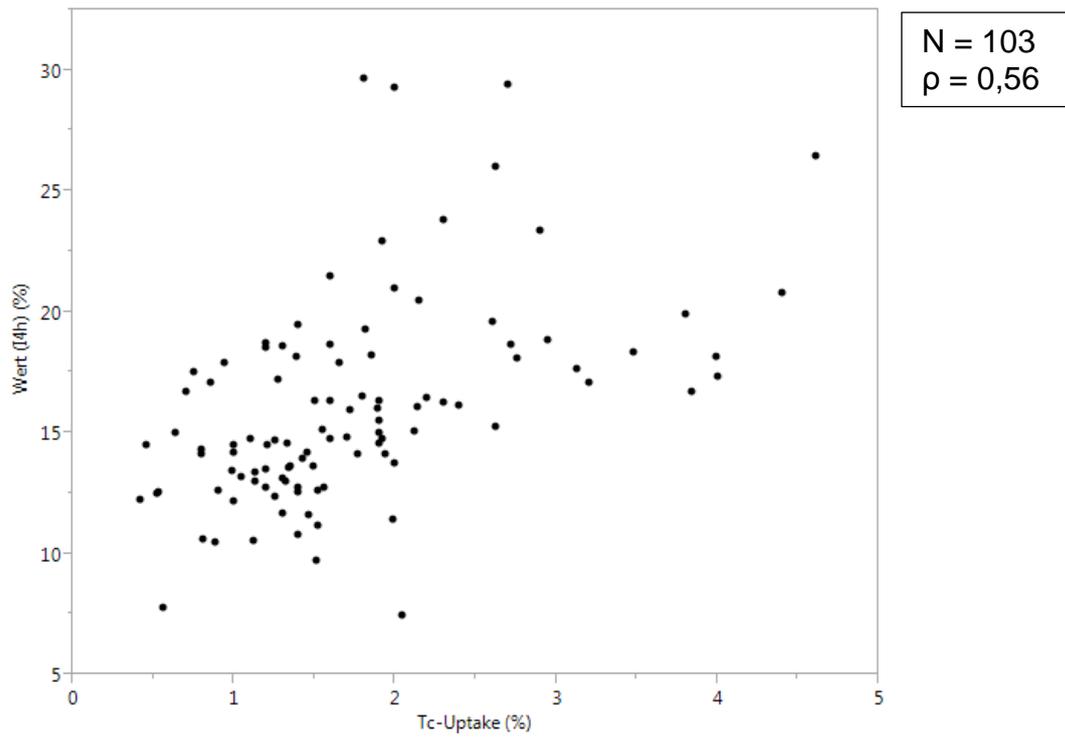


Abbildung 10: Gesamtkohorte – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h)

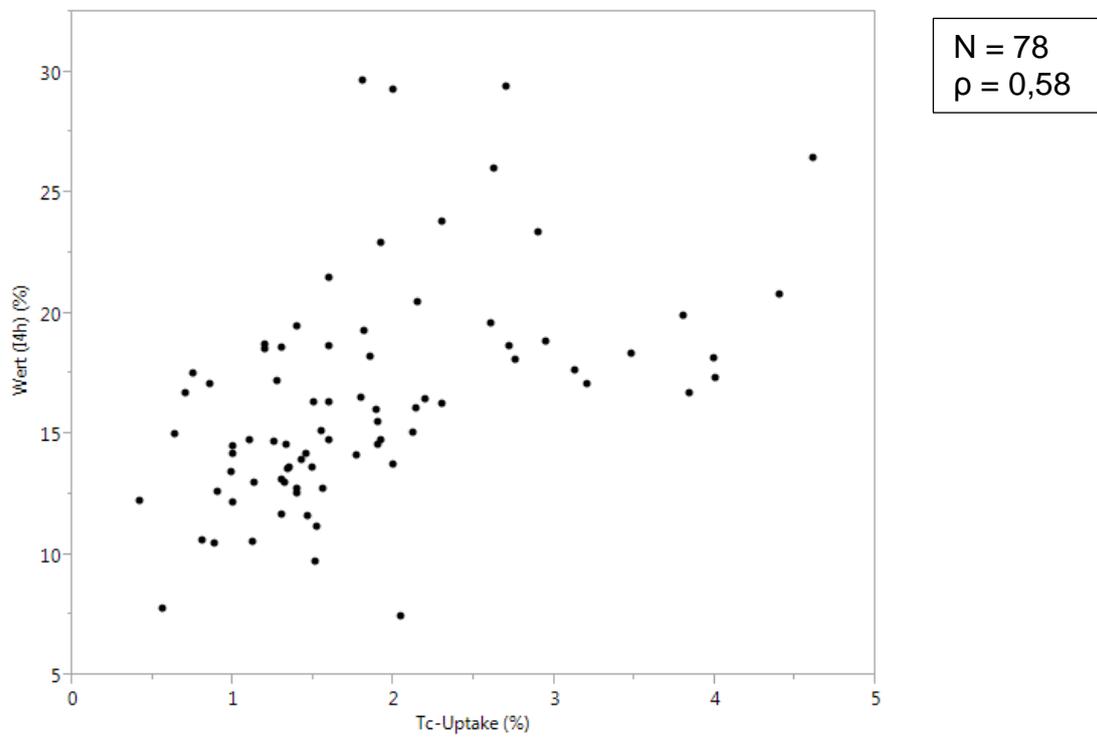


Abbildung 11: Patientengruppe TSH supprimiert – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h)

Ergebnisse - Beziehung zwischen Tc-Uptake und Iod-Uptake

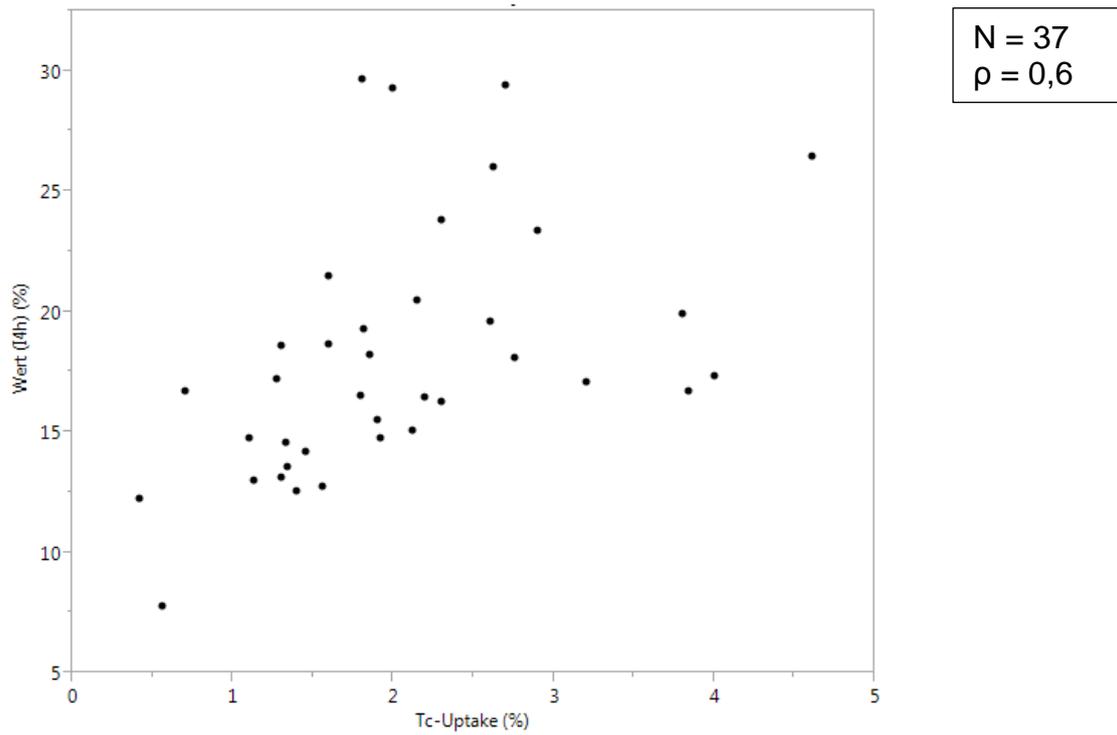


Abbildung 12: Patientengruppe TSH supprimiert, ft4 u./o. ft3 erhöht – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h)

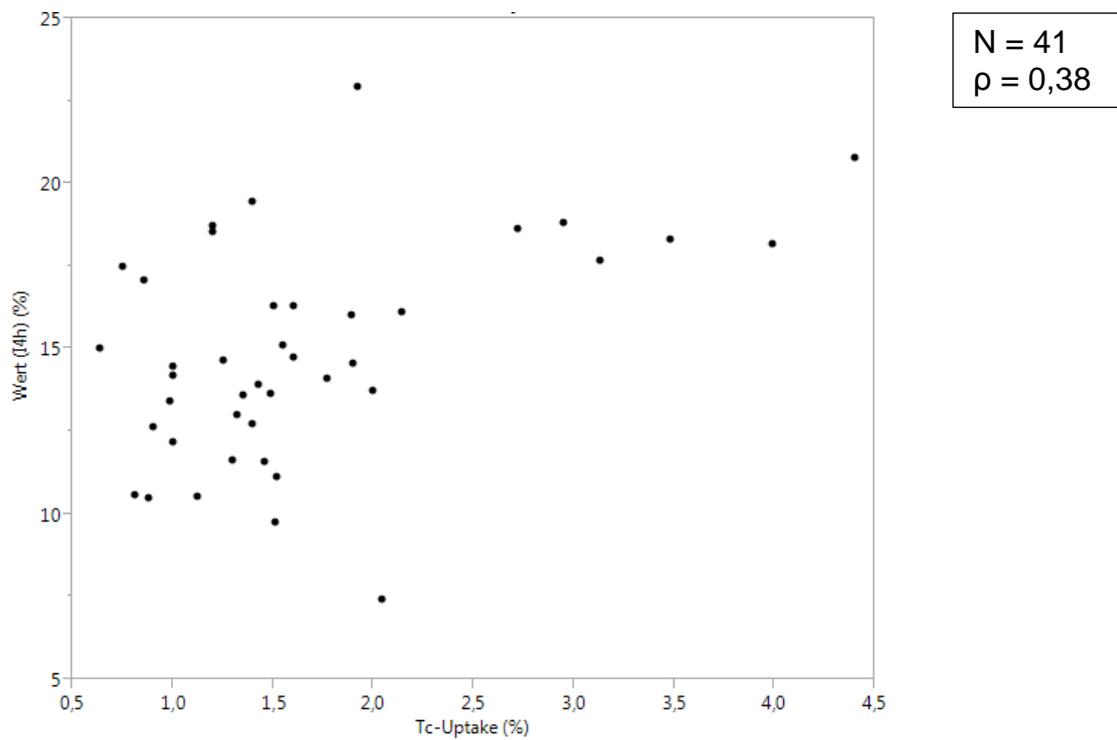


Abbildung 13: Patientengruppe TSH supprimiert, ft4 u. ft3 norm – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h)

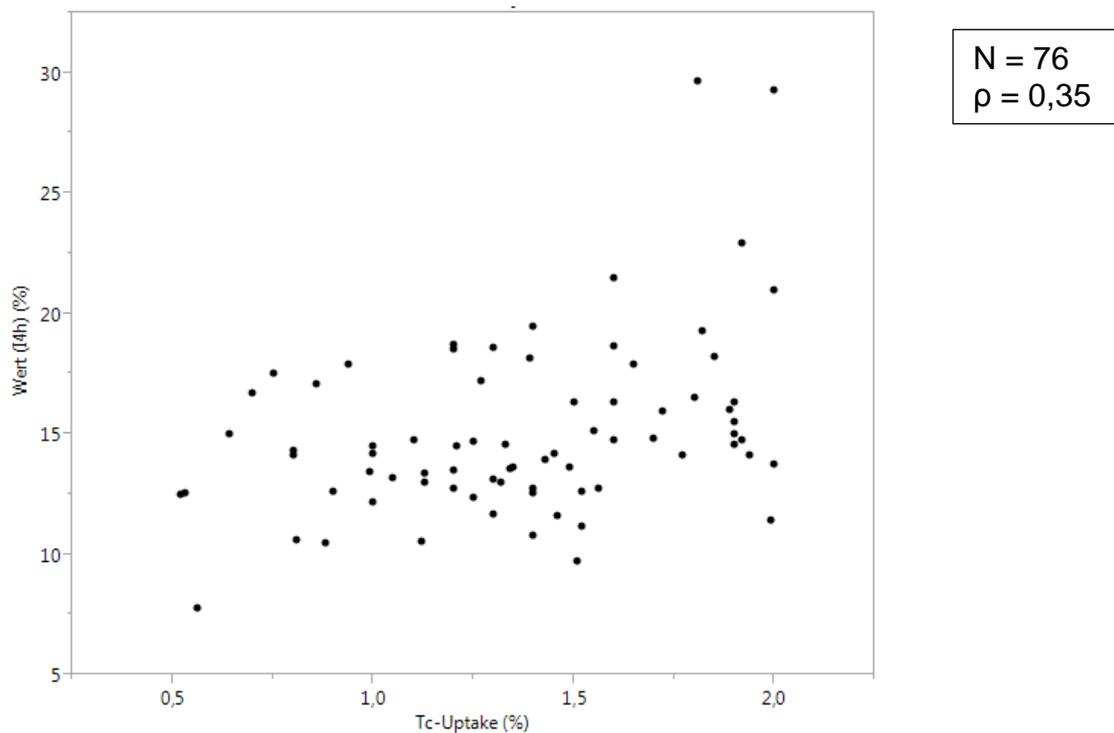


Abbildung 14: Patientengruppe TcTU normal – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h)

#### 4.1.2.2 Korrelation: TcTU vs. RIU nach 24h

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten nach Art der Patientengruppe – TcTU vs. RIU (24h)

Art der Patientengruppe	Anzahl der Patienten N	Korrelationskoeffizient Spearman $\rho$
Gesamtkohorte	103	0,45
150 Gy	33	0,47
400 Gy	66	0,45
5-10ml	42	0,5
>10ml	18	0,33
TcTU normal	76	0,37
TcTU erhöht	25	0,15
TSH supprimiert	78	0,44
ft4 u. ft3 norm	41	0,5
ft4 u./o. ft3 erhöht	37	0,34
TSH nicht supprimiert	25	0,47

Zwischen dem Technetium-Uptake und dem Radioiod-Uptake nach 24 Stunden zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang. Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $\rho$  weist bei allen Gruppen einen positiven monotonen Zusammenhang auf. Das Streudiagramm in Abbildung 15 verdeutlicht den Zusammenhang in Bezug auf die Gesamtkohorte. Den höchsten Korrelationskoeffizienten mit  $\rho=0,5$  zeigen die Gruppen „400Gy, 5-10ml“ sowie „TSH supprimiert, fT4 u. fT3 norm“ (siehe Abbildung 16 und Abbildung 17). Die niedrigste Korrelation besteht bei der Patientengruppe „TcTU erhöht“. Mit lediglich 25 Patienten ergibt sich hier ein Spearman-Korrelationskoeffizient von  $\rho=0,15$  (siehe Abbildung 18).

Aufgrund der schwachen Korrelation zwischen dem TcTU und dem RIU nach 24h ist festzuhalten, dass ein reines Ersetzen des RIU durch den TcTU in der Marinelli-Formel nicht sinnvoll ist. Dies begründet die Notwendigkeit, einen neuen Berechnungsansatz auf Basis des TcTU zu entwickeln, der im folgenden Kapitel dargestellt wird.

Nach Untersuchung der oben genannten Zusammenhänge ergab sich zunächst die Vermutung, dass diese durch eine lineare Funktion am besten beschrieben werden. Allerdings ist ab einem TcTU von 2% zu vermuten, dass der Radioiod-Uptake Werte von ca. 40-45% nicht überschreiten wird. Aus diesem Grund wurde ein logarithmierter Zusammenhang, der dies besser beschreiben könnte, in Form einer Regressionsanalyse untersucht. Das korrigierte Bestimmtheitsmaß  $r^2$  ergab hierbei keine signifikante Verbesserung (lediglich um knapp 3%) im Vergleich zur Regressionsanalyse einer linearen Funktion. Aufgrund der relativ hohen Fallzahl (72,5%) mit einem TcTU-Wert unter 2% (in diesem Bereich lässt sich eine lineare Funktion der Punktwolke eindeutig vermuten), wird im Folgenden eine lineare Funktion angenommen. Zudem weist die bessere Korrelation bei kleinen Adenomen, mit normalem TcTU und fehlender oder nur leichter Hyperthyreose auf Situationen hin, wo ein schneller Turnover nicht wahrscheinlich ist und daher wahrscheinlich ein linearer Zusammenhang besteht.

Ergebnisse - Beziehung zwischen Tc-Uptake und Iod-Uptake

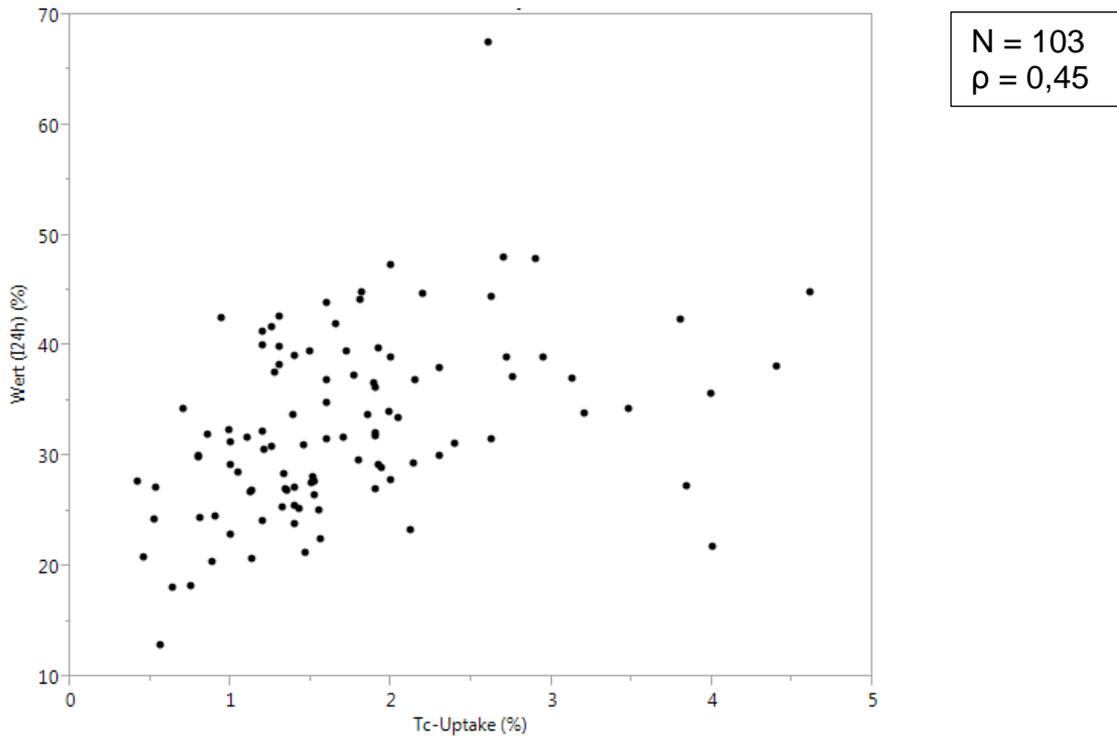


Abbildung 15: Gesamtkohorte – Streudiagramm TcTU vs. RIU(24h)

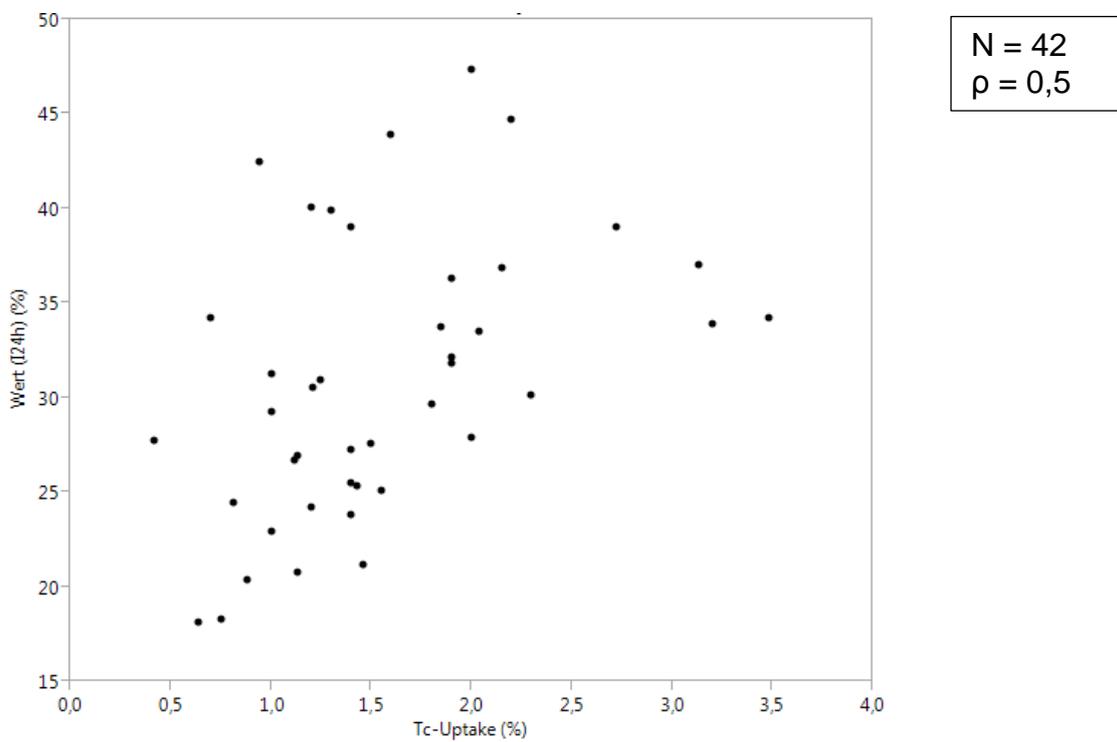


Abbildung 16: Patientengruppe 400Gy, 5-10ml – Streudiagramm TcTU vs. RIU(24h)

Ergebnisse - Beziehung zwischen Tc-Uptake und Iod-Uptake

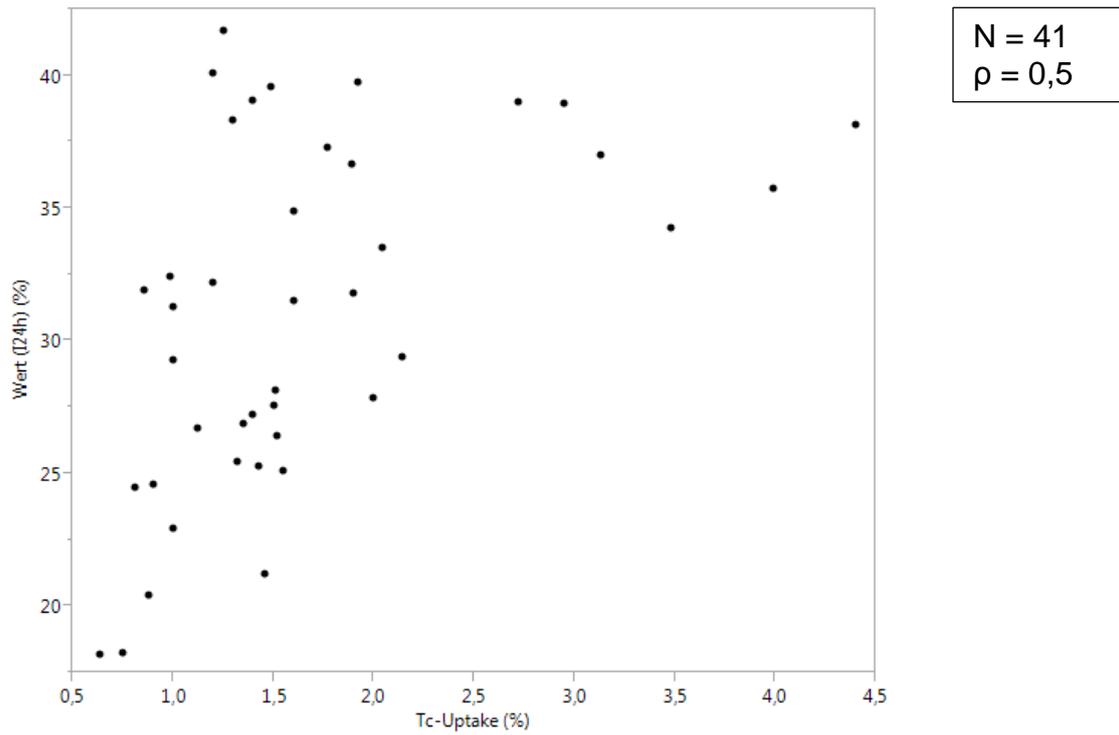


Abbildung 17: Patientengruppe TSH supprimiert, ft4 u. ft3 norm – Streudiagramm TcTU vs. RIU(24h)

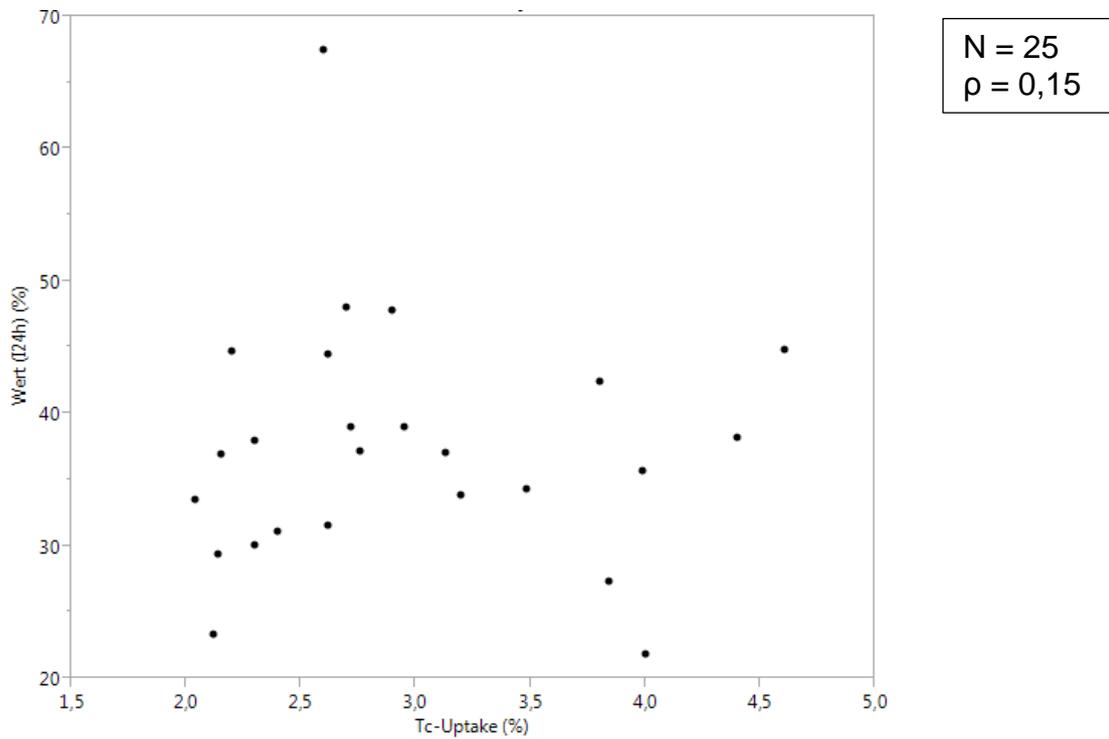


Abbildung 18: Patientengruppe TcTU erhöht – Streudiagramm TcTU vs. RIU(24h)

## 4.2 Berechnung der Therapieaktivität mittels Tc-Uptake

In diesem Kapitel wird ein neues Berechnungsmodell, welches mit Hilfe des TcTU-Wertes die Therapieaktivität ermittelt, vorgestellt. Anschließend wird untersucht, inwieweit das neue Modell (im Folgenden als „TcTU-Modell“ bezeichnet) auf die gleiche lieferbare Kapselstärke schließt, wie die bisher verwendete Marinelli-Formel. Zudem wird analysiert, ob das bisher erzielte Therapieergebnis unter Verwendung des TcTU-Modells gefährdet wäre.

### 4.2.1 Modell zur Berechnung der Therapieaktivität mittels TcTU

Ziel war es, zur Berechnung der Therapieaktivität den TcTU anstelle des 24-Stunden-RIU zu verwenden. Dafür wurde mit Hilfe der Software JMP 11 eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden folgende Parameter in das Modell mit einbezogen:

- TcTU (% , bei der Szintigrafie erfasst, ersetzt RIU)
- TSH (mU/l, Laborwert)
- fT3 (mol/l, Laborwert)
- fT4 (pmol/l, Laborwert)
- Zielvolumen (ml, vom Therapeuten mit Hilfe der Sonografie ermittelt)
- gewünschte Herddosis (Gy, dem jeweiligen Krankheitsbild angepasst)

Die gewünschte Herddosis wurde codiert:

0 = 150 Gy

1 = 400 Gy

Diese Parameter wurden gewählt, da sie ebenfalls Bestandteil der Marinelli-Formel sind. Lediglich die effektive HWZ wurde durch die tatsächlich gemessenen Werte für TSH, fT3 und fT4 ersetzt, um eine geschätzte/feste HWZ zu vermeiden, da diese zwar statistisch ein größeres Kollektiv gut charakterisiert, jedoch im Einzelfall stark abweichen kann. Die neu gewählten Parameter liefern eine Aussage über die Stoffwechselaktivität mit dem Vorteil der exakten individuellen Messung.

Aufgrund der Fokussierung auf die beiden Herddosen 150 bzw. 400 Gy, wurden 4 Patienten, die mit einer Herddosis von 200 Gy behandelt worden waren, aus den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Des Weiteren lag ein Datensatz vor, bei welchem die mittels der Marinelli-Formel errechnete Therapieaktivität und die im Rahmen der Behandlung festgelegte Therapieaktivität extrem voneinander abwichen (um das 2,6fache). Dieser Datensatz wurde als Ausreißer angesehen und im Folgenden nicht mit einbezogen.

Nachdem das Modell ursprünglich nur lineare Parameter enthielt, ergab sich aufgrund eines Spearman-Korrelationskoeffizienten von nur  $\rho=0,69$  und einer nicht normalverteilten Residuenverteilung Optimierungsbedarf.

Nach Betrachtung der einzelnen Parameter stellte sich heraus, dass alle Parameter bis auf das Zielvolumen linear in das Modell gingen. Das Zielvolumen wurde logarithmisch eingesetzt. Die Notwendigkeit der Logarithmierung des Zielvolumens ergab sich aus der Verteilung des Zielvolumens im Verhältnis zur Therapieaktivität, welche im nachfolgenden Streudiagramm (Abbildung 19) dargestellt ist. Die Punkteverteilung weist eher auf eine logarithmische Funktion als auf einen linearen Zusammenhang hin. Durch dieses Vorgehen konnte eine Steigerung des Spearman-Korrelationskoeffizienten auf  $\rho=0,78$  erreicht werden.

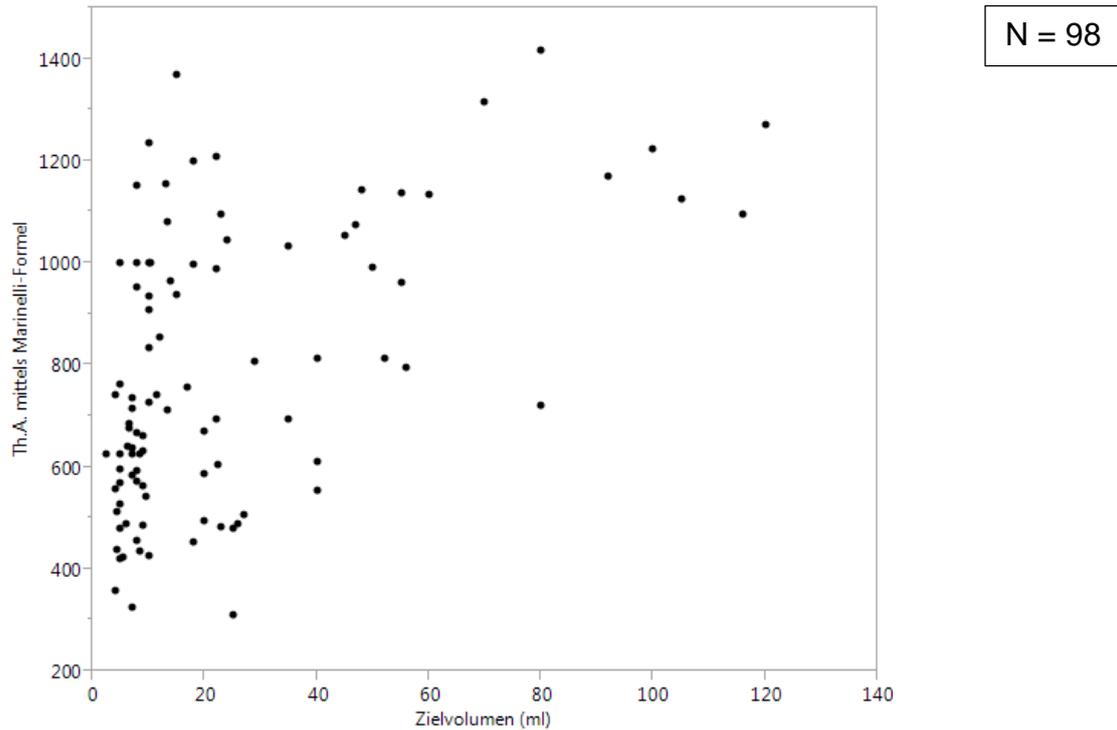


Abbildung 19: Streudiagramm Zielvolumen – Therapieaktivität mittels Marinelli

Folgendes Modell wurde durch eine multivariate Regressionsanalyse erstellt:

- bei gewünschter Herddosis = 150Gy

$$Th. A. (TcTU) = -135,4 - 46,4 \times TcTU - 86,9 \times TSH - 28,1 \times fT3 - 4,3 \times fT4 + 430,7 \times \ln(\text{Zielvolumen}) - 312,5$$

- bei gewünschter Herddosis = 400Gy

$$Th. A. (TcTU) = -135,4 - 46,4 \times TcTU - 86,9 \times TSH - 28,1 \times fT3 - 4,3 \times fT4 + 430,7 \times \ln(\text{Zielvolumen}) + 312,5$$

#### 4.2.2 Notwendigkeit einer Modellmodifikation

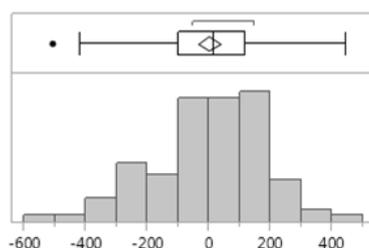
Anhand der absoluten und relativen Abweichung zwischen der mittels TcTU-Modell bzw. mittels Marinelli-Formel errechneten Therapieaktivität wurde untersucht, ob Verbesserungen am entwickelten Modell möglich sind. Hierzu wurden die absoluten und relativen Abweichungen in Streudiagrammen auf einen möglichen Zusammenhang mit den Parametern TcTU, Zielvolumen und ft3 überprüft.

#### Absolute Abweichung vs. TcTU

$E = x_i - x_t$ ; wobei

$x_i$  = Therapieaktivität berechnet mit TcTU-Modell

$x_t$  = Therapieaktivität berechnet mit Marinelli-Formel



Quantile	
100.0 %	Maximum 448,157
99.5 %	448,157
97.5 %	318,673
90.0 %	201,796
75.0 %	Quartil 120,104
50.0 %	Median 14,8119
25.0 %	Quartil -99,615
10.0 %	-247,82
2.5 %	-409,25
0.5 %	-506,25
0.0 %	Minimum -506,25

Statistische Kenngrößen	
Mittelwert	-4,95e-13
Std.-Abw.	177,82002
Std.-Fehler Mittelwert	17,962535
95% KI oben Mittelwert	35,650659
95% KI unten Mittelwert	-35,65066
N	98

Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der absoluten Abweichung der Th.A.(TcTU) vs. Th.A.(Marinelli)

Das Streudiagramm (Abbildung 21) zeigt in keinem Bereich eine auffallende Häufung des Tc-Uptakes. Aus diesem Grund ist eine Modellanpassung bezogen auf den Parameter TcTU nicht notwendig.

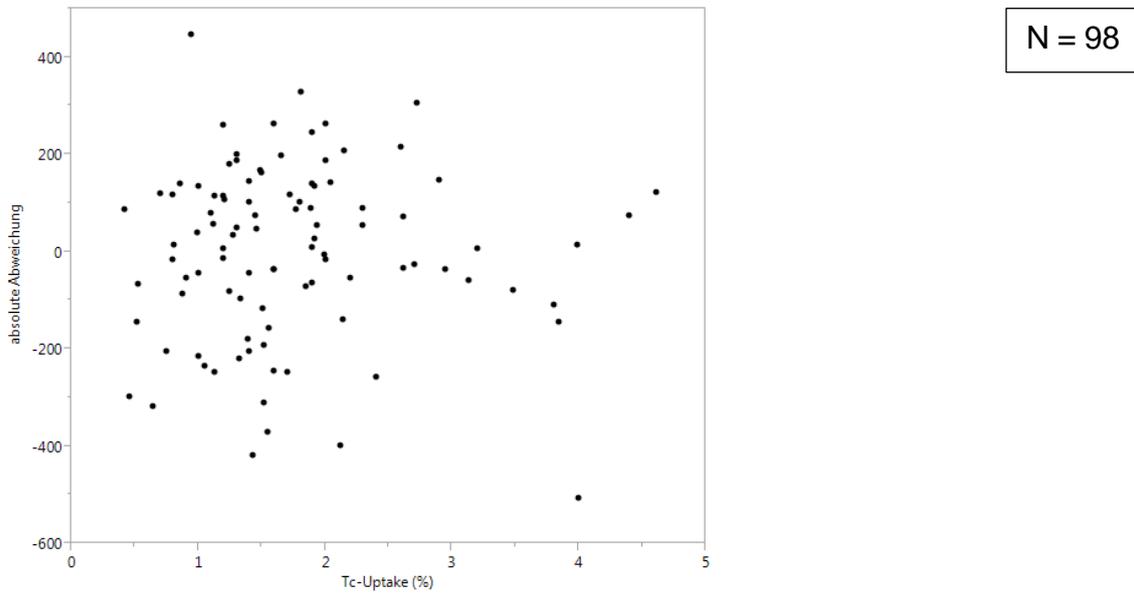


Abbildung 21: Streudiagramm TcTU vs. absolute Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli)

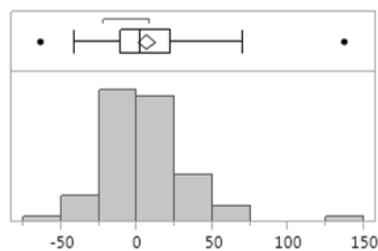
## Relative Abweichung vs. TcTU

Nachdem die absolute Abweichung der Therapieaktivität (TcTU vs. Marinelli) untersucht worden war, wurde dies ebenfalls für die relative Abweichung durchgeführt:

$E_r = ((x_i - x_t)/x_t) \cdot 100$ ; wobei

$x_i$  = Therapieaktivität mit TcTU-Modell

$x_t$  = Therapieaktivität mit Marinelli-Formel



### Quantile

100.0 %	Maximum	137,648
99.5 %		137,648
97.5 %		69,9817
90.0 %		36,9616
75.0 %	Quartil	22,5235
50.0 %	Median	2,37978
25.0 %	Quartil	-10,849
10.0 %		-21,96
2.5 %		-39,515
0.5 %		-63,878
0.0 %	Minimum	-63,878

### Statistische Kenngrößen

Mittelwert	5,9421386
Std.-Abw.	27,707825
Std.-Fehler Mittelwert	2,798913
95% KI oben Mittelwert	11,497206
95% KI unten Mittelwert	0,387071
N	98

Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der relativen Abweichung der Th.A.(TcTU) vs. Th.A.(Marinelli)

Auch für die relative Abweichung zeigt sich keine Häufung in einem Bereich des Tc-Uptakes (siehe Abbildung 23).

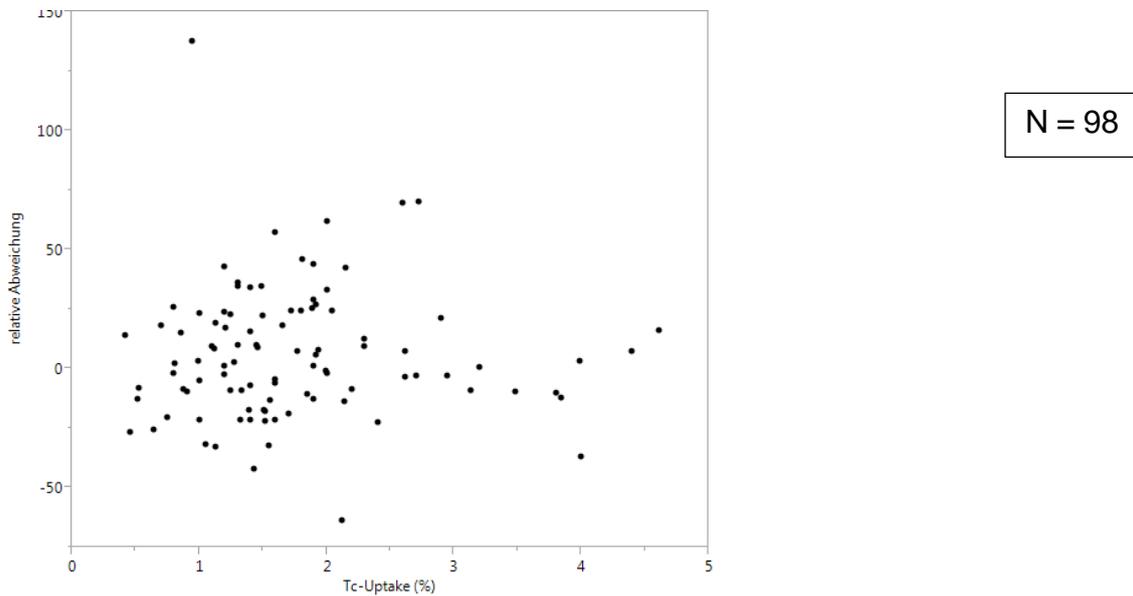


Abbildung 23: Streudiagramm TcTU vs. relative Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli)

### **Absolute Abweichung vs. Zielvolumen**

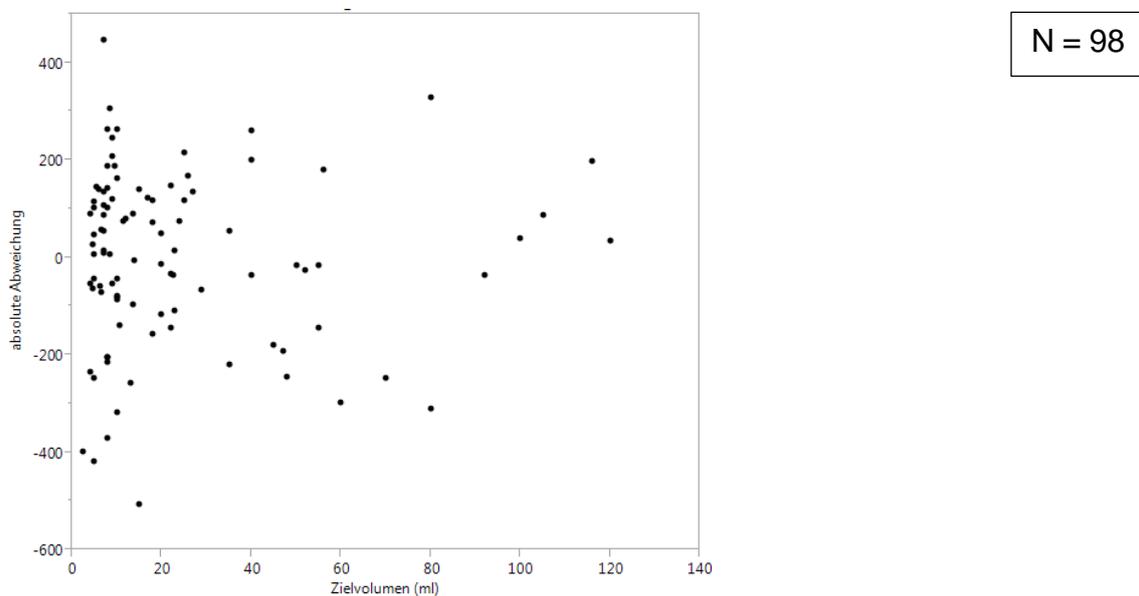


Abbildung 24: Streudiagramm Zielvolumen vs. absolute Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli)

Auch beim Vergleich mit dem Parameter Zielvolumen war keine spezielle Häufung erkennbar (siehe Abbildung 24 und 25).

**Relative Abweichung vs. Zielvolumen**

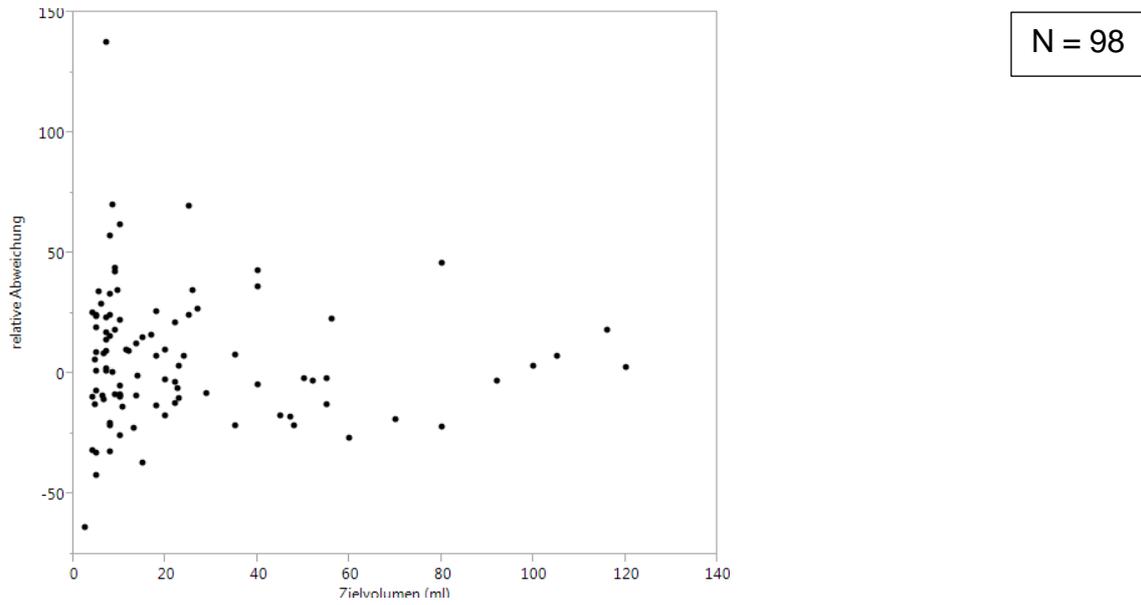


Abbildung 25: Streudiagramm Zielvolumen vs. relative Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli)

**Absolute Abweichung vs. fT3**

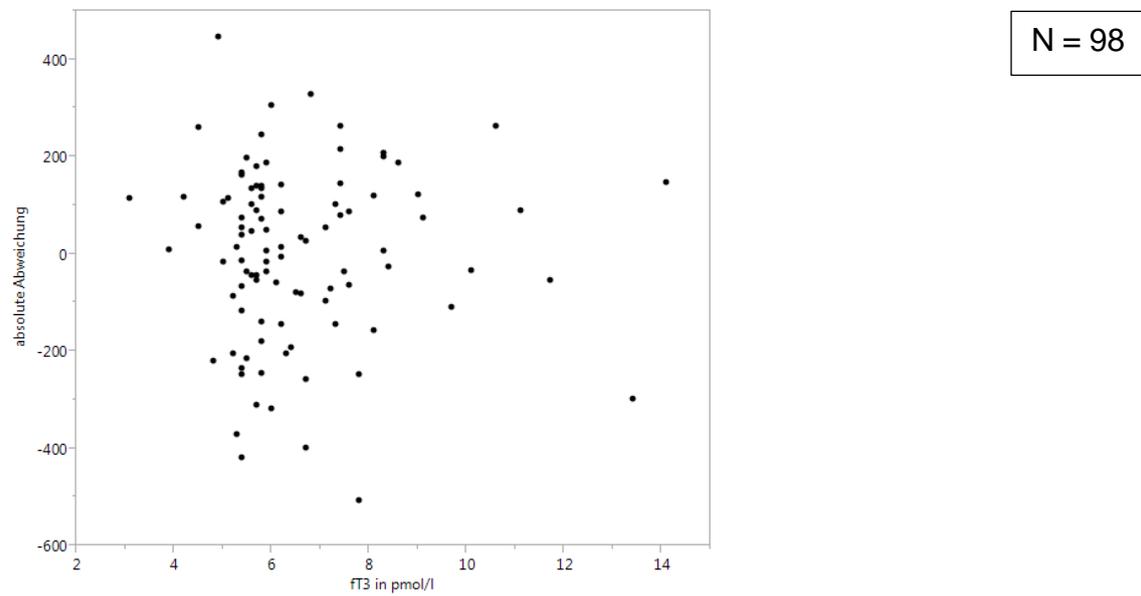


Abbildung 26: Streudiagramm fT3 vs. absolute Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli)

Die beiden Streudiagramme, bei denen die fT3-Werte gegen die absoluten sowie relativen Häufigkeiten der Abweichung der berechneten Therapieaktivitäten (TcTU vs. Marinelli) aufgetragen wurden, weisen ebenso keine spezielle Gruppierung auf. Aus diesem Grund ist auch hier keine Veränderung des Modells erforderlich. (siehe Abbildung 26 und 27)

### **Relative Abweichung vs. fT3**

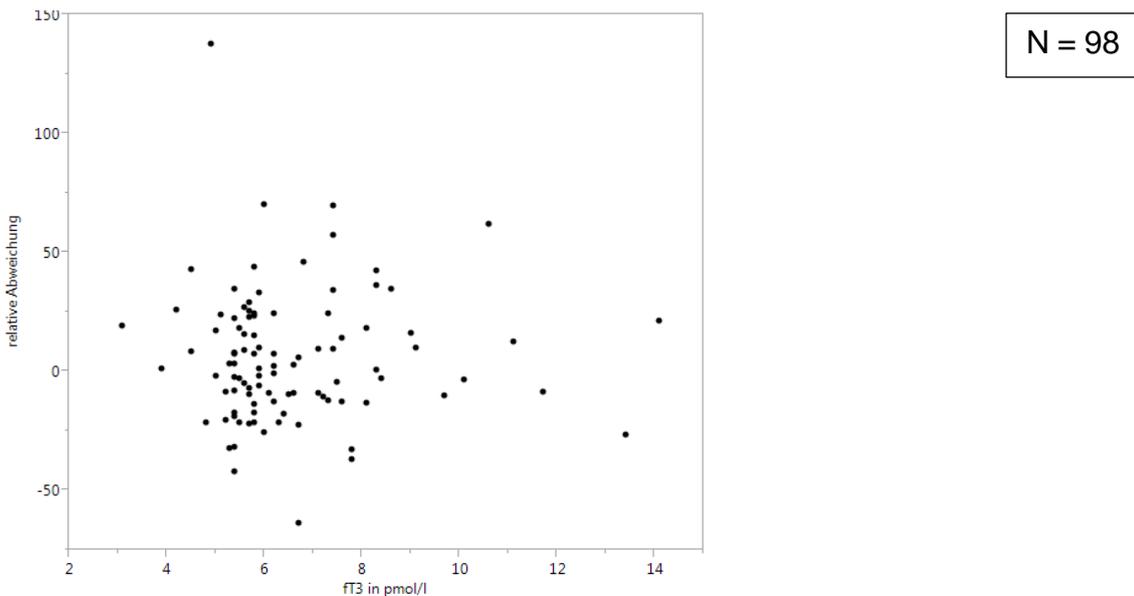


Abbildung 27: Streudiagramm fT3 vs. relative Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli)

Zusammengefasst ist festzuhalten, dass sich nach Überprüfung der einzelnen Parameter in Bezug auf einen möglichen Zusammenhang mit den absoluten bzw. relativen Abweichungen keine Notwendigkeit für eine Modifikation des Modells ergab.

Im Weiteren erfolgt der Vergleich der neu ermittelten Werte (TcTU-Modell) mit den aus der Marinelli-Formel berechneten Werten.

### 4.2.3 Vergleich der Therapieaktivitäten - TcTU vs. Marinelli

Dieses Kapitel stellt die Korrelation und die Analyse der Abweichungen zwischen den mit dem neuen TcTU-Modell und mit der Marinelli-Formel ermittelten Therapieaktivitäten dar.

#### TcTU-Modell vs. Marinelli-Formel

Die mit Hilfe des Modells neu errechneten Therapieaktivitätswerte („Vorhersage Th.A. mit TcTU-Modell“) wurden in einem Streudiagramm (Abbildung 28) gegen die ursprünglichen Therapieaktivitätswerte („Th.A. mittels Marinelli-Formel“) aufgetragen.

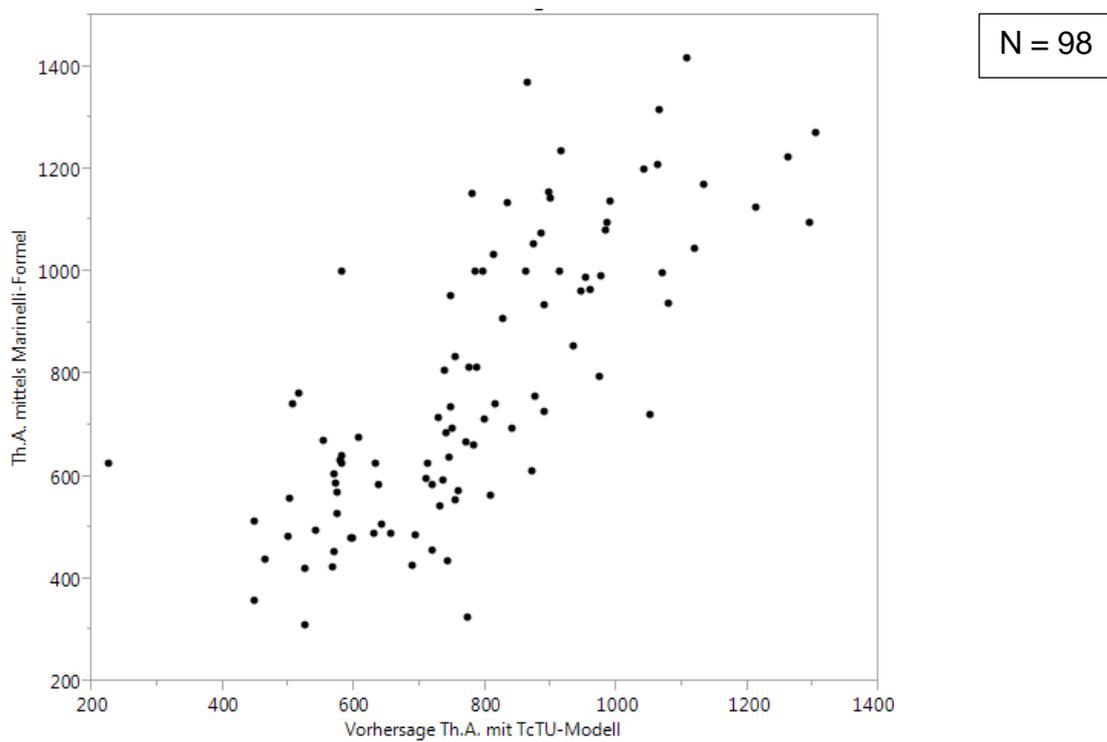


Abbildung 28: Streudiagramm Vorhersage Th.A. mit TcTU-Modell – Th.A. mittels Marinelli-Formel

Die Häufigkeitsverteilung der Residuen zeigt weitestgehend eine Normalverteilung, der Mittelwert liegt bei  $4,95 \cdot 10^{-13}$  (siehe Abbildung 29).

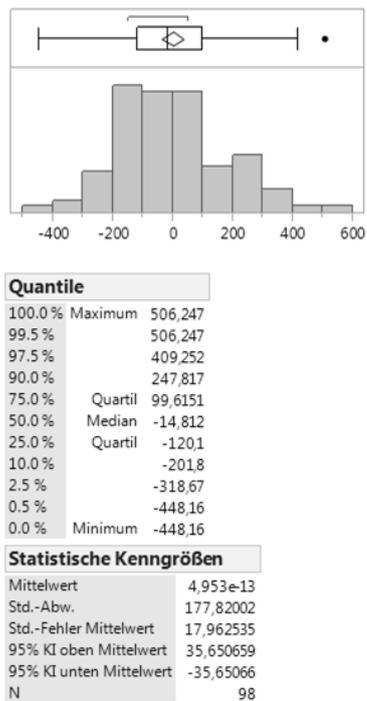


Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Residuen Therapieaktivität mit TcTU-Modell

Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $\rho$  zwischen den Therapieaktivitäten des neuen TcTU-Modells und den Werten auf Basis der Marinelli-Formel weist einen positiven monotonen Zusammenhang auf. Dieser liegt bei  $\rho = 0,78$ .

Abbildung 30 zeigt in einem Scattergram die prozentualen Abweichungen der Therapieaktivität mittels TcTU-Modell im Vergleich zur Therapieaktivität, die mittels der Marinelli-Formel errechnet wurde. Hier ist im Bereich niedriger Aktivitäten eine Verschiebung zu höheren Werten, bei hohen Aktivitätswerten eine Verschiebung zu niedrigeren Werten zu erkennen.

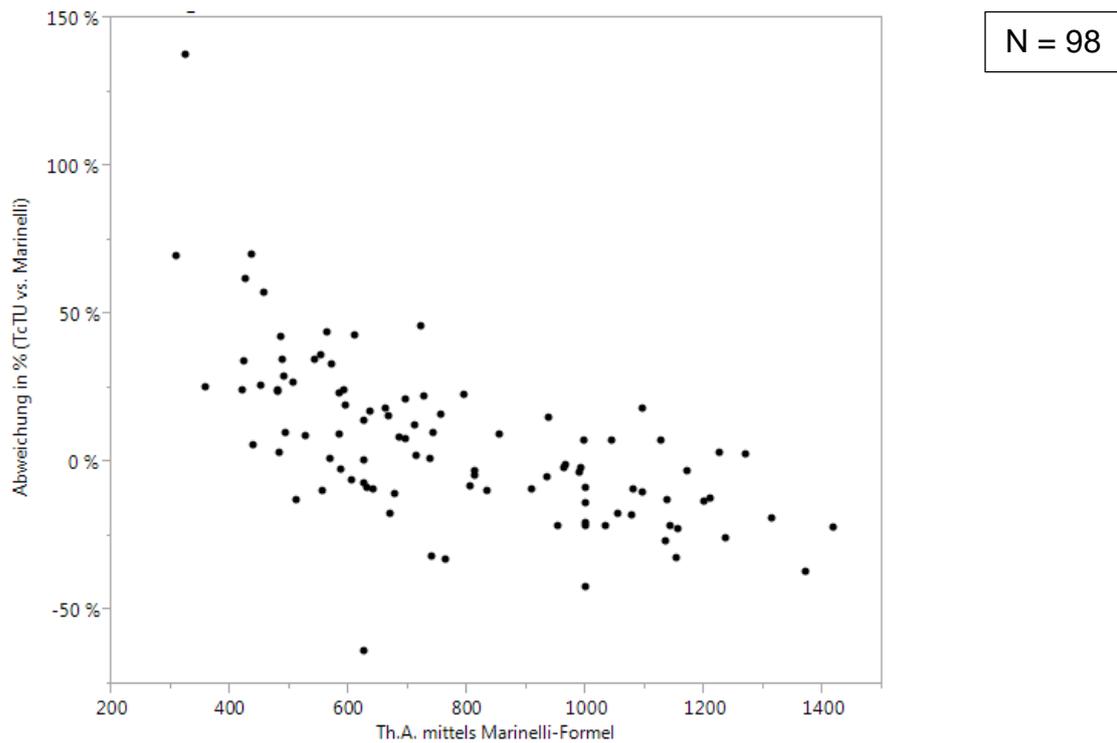


Abbildung 30: Vergleich der Abweichung der Th.A. mittels TcTU-Modell vs. Th.A. mittels Marinelli-Formel

In einer weiteren Analyse wurde überprüft, wie viele der neu errechneten Therapieaktivitäten (TcTU-Modell) innerhalb einer Bandbreite von 10, 15 und 20% um die nach der Marinelli-Formel berechnete Therapieaktivität liegen. Das Ergebnis ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Abweichung Th.A. TcTU – Marinelli in Prozentbereichen

<b>10% Abweichung</b>	<b>N</b>
Th.A. (TcTU) mehr als 10% kleiner als Th.A.(Marinelli)	25
Th.A. (TcTU) innerhalb 10% Abweichung von Th.A.(Marinelli)	38
Th.A. (TcTU) mehr als 10% größer als Th.A. (Marinelli)	35
<b>15% Abweichung</b>	
Th.A. (TcTU) mehr als 15% kleiner als Th.A.(Marinelli)	19
Th.A. (TcTU) innerhalb 15% Abweichung von Th.A.(Marinelli)	46
Th.A. (TcTU) mehr als 15% größer als Th.A. (Marinelli)	33
<b>20% Abweichung</b>	
Th.A. (TcTU) mehr als 20% kleiner als Th.A.(Marinelli)	15
Th.A. (TcTU) innerhalb 20% Abweichung von Th.A.(Marinelli)	57
Th.A. (TcTU) mehr als 20% größer als Th.A. (Marinelli)	26

Es zeigt sich, dass durch das neue Modell tendenziell eher höhere Radioaktivitätsmengen berechnet werden.

### 4.3 Fehlerabschätzung – bisheriges Vorgehen

Grundsätzlich ist die Bestimmung jedes Parameters methodisch ungenau oder mit Fehlern behaftet. Diese Fehler bzw. Ungenauigkeiten können in der Regel nicht individuell bestimmt werden und werden deshalb an dieser Stelle vernachlässigt.

Bei der Erstellung des Therapieplans wurden im Anschluss an die Berechnung der Therapieaktivität die Ergebnisse auf- oder abgerundet, sodass das Ergebnis einer lieferbaren Kapselstärke entsprach. Dies bedeutet, dass die bestellte Therapieaktivität nicht immer mit der berechneten Therapieaktivität übereinstimmte. Zudem besteht auch eine Abweichung zwischen der bestellten und gelieferten bzw. verabreichten Therapieaktivität. Nachfolgend ist die Abweichung zwischen der nach Marinelli-Formel berechneten und der bestellten bzw. verabreichten Therapieaktivität dargestellt.

#### 4.3.1 Vergleich der Therapieaktivitäten – Marinelli vs. bestellt

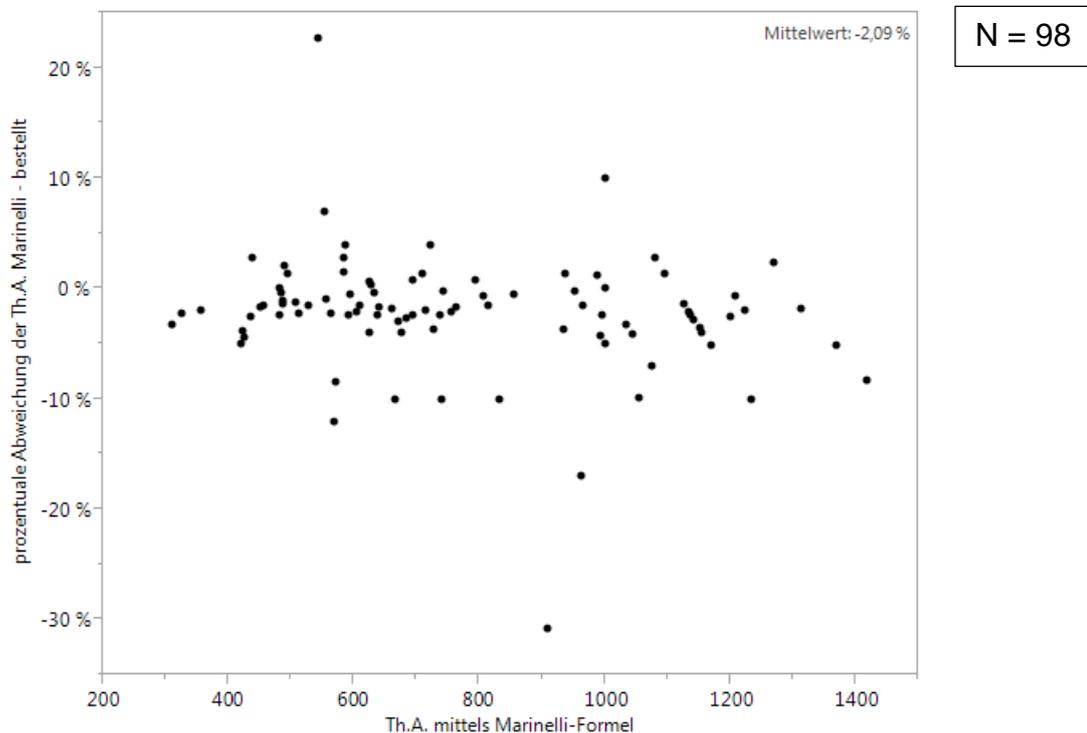


Abbildung 31: Scattergramm Abweichung bestellter Th.A. von Th.A. mittels Marinelli-Formel

Die bestellte Therapieaktivität wich in 90 von 98 Fällen (91,8%) um maximal 10% von der mittels Marinelli-Formel errechneten Therapieaktivität ab. Der Median der prozentualen Abweichung, welcher alle Abweichungen inkl. Vorzeichen berücksichtigt und somit eine Aussage liefert, ob die Werte im Schnitt eher über oder unter den ursprünglich berechneten Werten liegen, liegt bei -1,82%. (siehe Abb. 31 und Tabelle 13)

Tabelle 13: 10% Abweichung Th.A. bestellt – Th.A.(Marinelli)

<b>10% Abweichung Th.A. bestellt - Th.A. (Marinelli)</b>	<b>N</b>
Th.A. bestellt mehr als 10% kleiner als Th.A.(Marinelli)	7
Th.A. bestellt innerhalb 10% Abweichung von Th.A.(Marinelli)	90
Th.A. bestellt mehr als 10% größer als Th.A. (Marinelli)	1

Ermittelt man die durchschnittliche prozentuale Abweichung auf Basis der Absolutbeträge (ohne Berücksichtigung der Vorzeichen) erhält man einen Wert von 3,58%, dieser gibt die durchschnittliche Abweichung an, ohne eine Aussage über eine positive oder negative Tendenz geben zu können. Es ergibt sich eine Aufteilung von 3,3% bei der Patientengruppe 150Gy sowie 3,7% bei der Patientengruppe 400Gy.

Unter Berücksichtigung der nominalen Werte zeigt sich eine durchschnittliche Abweichung von 29,15 MBq, welche sich in 30,75MBq bei der Patientengruppe 150Gy und 28,34 MBq (Patientengruppe 400Gy) gliedert.

#### **4.3.2 Vergleich der Therapieaktivitäten – Marinelli vs. verabreicht**

Die Therapiekapseln wurden vor der Applikation gemessen. Dieser Radioaktivitätswert entspricht der tatsächlich verabreichten Menge und wird in diesem Kapitel mit den mittels Marinelli-Formel errechneten Werten verglichen.

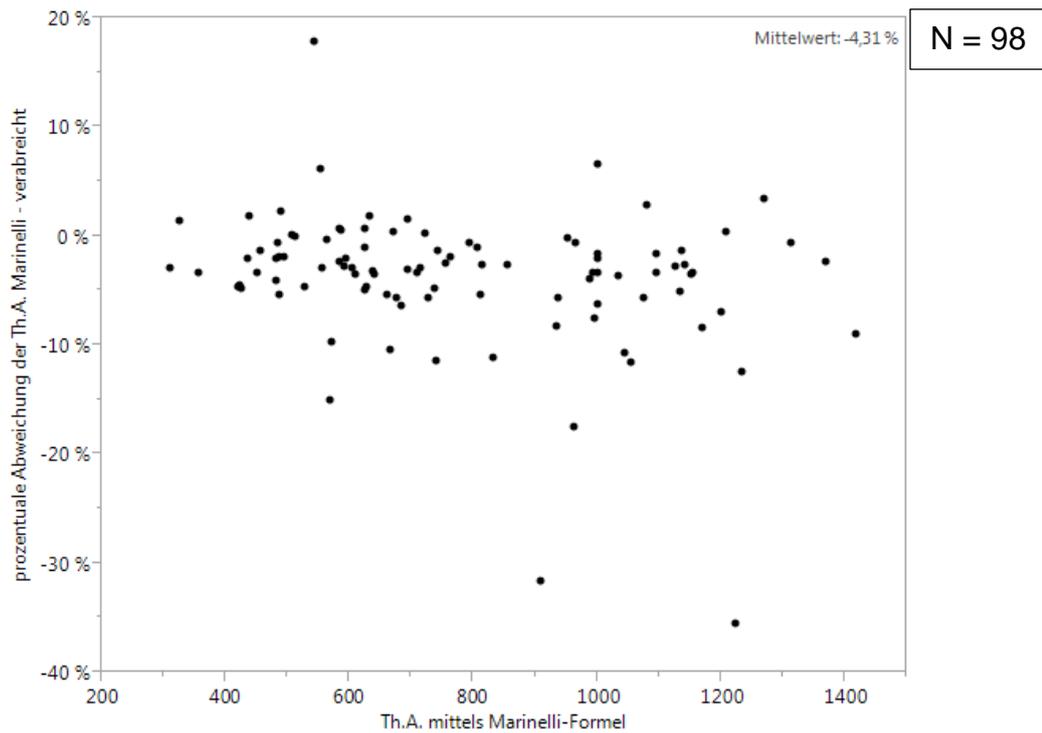


Abbildung 32: Scattergram Abweichung verabreichter Th.A. von Th.A. mittels Marinellii-Formel

In 87 von 98 Fällen (88,8%) lag die verabreichte Therapieaktivität innerhalb einer Bandbreite von 10%. Abbildung 32 zeigt die prozentuale Abweichung der verabreichten Therapiekapseln von der mittels Marinelli-Formel berechneten Therapieaktivität. Der Spearman-Korrelationskoeffizient beträgt 0,98.

Tabelle 14: 10% Abweichung Th.A. verabreicht – Th.A.(Marinelli)

<b>10% Abweichung Th.A. verabreicht - Th.A. (Marinelli)</b>	<b>N</b>
Th.A. verabreicht mehr als 10% kleiner als Th.A.(Marinelli)	10
Th.A. verabreicht innerhalb 10% Abweichung von Th.A.(Marinelli)	87
Th.A. verabreicht mehr als 10% größer als Th.A. (Marinelli)	1

Der Median der prozentualen Abweichung liegt bei -2,98%; die durchschnittliche prozentuale Abweichung der Absolutbeträge liegt bei 4,78%. Hierbei ergibt sich eine Aufteilung von 4,71% bei der Patientengruppe 150Gy sowie 4,8% bei der Patientengruppe 400Gy. Unter Berücksichtigung der nominalen Werte zeigt sich eine durchschnittliche Abweichung von 40,58 MBq. Die Patientengruppe 150Gy

weist einen durchschnittlichen Wert von 46,82 MBq auf, die Patientengruppe 400Gy einen Wert von 37,41 MBq.

### **4.3.3 Wertung des bisherigen Vorgehens**

Zur Beantwortung der Frage welches Verfahren am geeignetsten, bzw. das Richtige ist, ist zu berücksichtigen, dass auch das aktuell angewendete Verfahren und die Berechnungslogik mittels Marinelli-Formel fehlerbehaftet sein können.

Weder eine exakte Messung noch eine genaue Vorhersage der intratherapeutischen Iod-Kinetik und damit der Dosimetrie ist möglich. Auch eine objektive Festlegung, welche Aktivitätsmenge für den einzelnen Patienten die Optimale ist, ist nicht abschließend möglich. Jedoch spricht der Therapieerfolg des bisherigen Vorgehens für sich.

Über 90% der Fälle enden mit einem Therapieerfolg und dies mit nahezu keinen Nebenwirkungen. Der unvermeidliche, zufällige Fehler, welcher sich durch die Anpassung der berechneten an die bestellbare sowie an die später verabreichte Therapieaktivität ergibt, lag in 89% der Fälle <10%.

Hieraus lässt sich schließen, dass ein alternatives Modell zur Berechnung der Therapieaktivität diese Vorgaben zumindest erreichen, wenn nicht sogar übertreffen sollte.

#### **4.4 Simulation der Effekte des neuen Berechnungsmodells**

Das neue Modell wurde aufgrund seiner zeit- und ressourcenschonenden Eigenschaften zur Vereinfachung der Durchführung des Radioiodtests entwickelt.

Aus diesem Grund sollte zumindest die gleiche Erfolgsrate im Vergleich zum bisherigen Vorgehen erreicht werden. Zudem sollte aus Strahlenschutzgründen die verabreichte durchschnittliche Radioaktivitätsmenge nicht steigen.

Im nachfolgenden Kapitel werden die Effekte des neuen Berechnungsmodells simuliert. Hierzu werden zunächst die Abweichungen zwischen der neu errechneten und der tatsächlich bestellten bzw. verabreichten Therapieaktivität ermittelt. Des Weiteren wird eine Abschätzung im Hinblick auf das vermutete Therapieergebnis getroffen.

##### **4.4.1 Vergleich der Therapieaktivitäten – TcTU vs. bestellt**

Die mit dem neuen TcTU-Modell berechnete Therapieaktivität bedarf ebenso wie die mittels Marinelli-Formel berechnete Therapieaktivität einer Zuordnung zu einer bestellbaren Kapselstärke. Es folgt zuerst der direkte Vergleich zwischen den errechneten Werten des neuen TcTU-Modells und den tatsächlich bestellten Kapseln, anschließend wird versucht mit Hilfe einer Gruppeneinteilung die Zuordnung zu automatisieren.

**direkter Vergleich**

N = 98

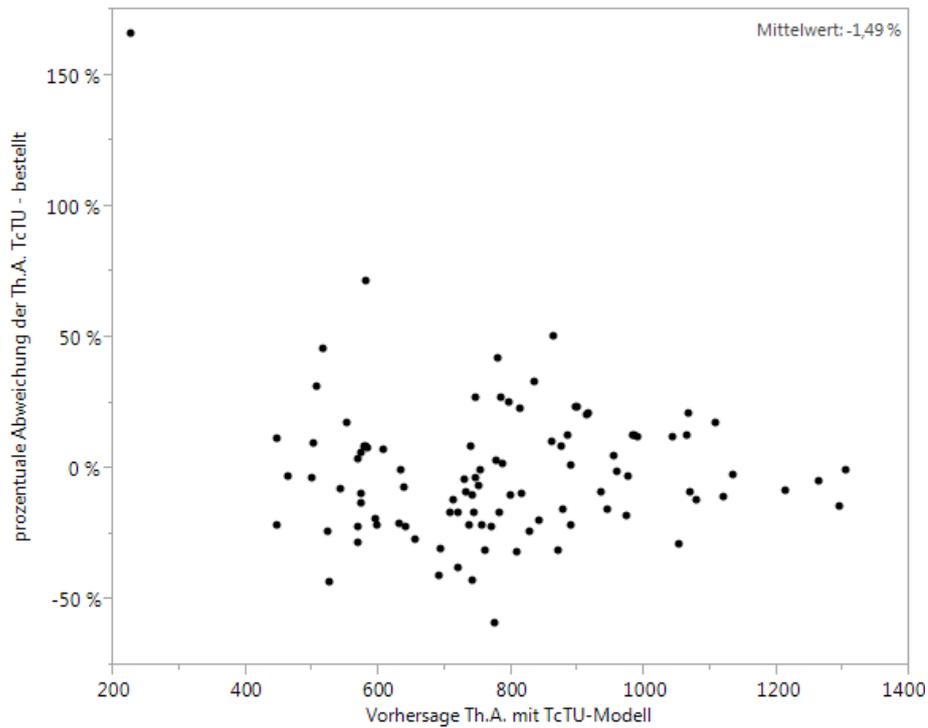


Abbildung 33: Scattergram Abweichung bestellter Th.A. von Th.A.mit TcTU-Modell

Der Median der prozentualen Abweichung liegt bei -4,45%. Eine Abweichung von maximal 10% findet sich jedoch nur bei 34 von 98 Fällen (34,7%). Bei 59 von 98 Fällen (60,2%) beträgt die Abweichung bis zu 20%.

Tabelle 15: 10% Abweichung Th.A. bestellt – Th.A.(TcTU)

<b>10% Abweichung Th.A. bestellt - Th.A. (TcTU)</b>	<b>N</b>
Th.A. bestellt mehr als 10% kleiner als Th.A.(TcTU)	38
Th.A. bestellt innerhalb 10% Abweichung von Th.A.(TcTU)	34
Th.A. bestellt mehr als 10% größer als Th.A. (TcTU)	26

Zur Vereinfachung der Zuordnung der einzelnen Kapselstärken erfolgte eine Einteilung der Therapieaktivität in Gruppenmodelle, welche nachfolgend angewendet und bewertet werden.

### **Gruppeneinteilung**

Der Hersteller der Therapiekapseln garantiert für die lieferbaren Kapselaktivitäten (siehe Abb. 5), dass die tatsächliche Kapselaktivität nicht mehr als 10% von der Bestellten abweicht. Es wurde nun geprüft, ob mit Hilfe des erstellten TcTU-Modells, dieselbe Kapselstärke ermittelt werden kann, die sich bei Verwendung der Marinelli-Formel ergeben hätte. Die Einteilung der Gruppen ergab sich aus den lieferbaren Kapselaktivitäten (siehe Kapitel 3.2.2). Es wurden zwei Gruppenmodelle erstellt. Bei Modell 1 wurde die Therapieaktivität in 9 Gruppen eingeteilt. Die lieferbare Kapselaktivität wies hierbei für 5 Gruppen dieselbe prozentuale Abweichung nach oben wie nach unten auf, bei den restlichen 4 Gruppen ergab sich eine circa gleiche prozentuale Über- wie Unterschreitung (maximale Abweichung zwischen berechneter und bestellter Kapselaktivität von +/-15,5%). Ebenso wurde bei Modell 2 die Therapieaktivität in 9 Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 16). Die lieferbare Kapselaktivität zeigte in den verschiedenen Gruppen jedoch nicht dieselbe prozentuale Abweichung nach oben wie nach unten. Die Unterschreitungen betragen 11-16%, die Überschreitungen 4-7%. Motiv der zweiten Einteilung war die Überlegung, eher eine höhere als eine niedrige Therapieaktivität zuzulassen, um das Therapieziel nicht zu gefährden.

Die im ausgewerteten Kollektiv mittels Marinelli-Formel errechneten Therapieaktivitäten lagen zwischen 310 MBq und 1417 MBq, die errechneten Therapieaktivitäten mit Hilfe des TcTU-Modells im Bereich zwischen 226 MBq und 1305 MBq.

In der Analyse der beiden Gruppenmodelle lieferte Gruppenmodell 2 bessere Ergebnisse. Aus diesem Grund wird nachfolgend ausschließlich der direkte Vergleich unter Gruppeneinteilung 2 dargestellt.

Tabelle 16: Gruppenmodell 2

Aktivität von	bis	zu bestellende Kapselstärke
<250	314	296
315	388	370
389	475	450
476	575	550
576	703	666
704	850	800
851	1050	1000
1051	1250	1200
1251	>1500	1400

Mit 21,4% ist die Gruppe 576-703 MBq die Häufigste bei Verwendung der Marinelli-Formel (links). Unter Anwendung des TcTU-Modells (rechts) ist die Gruppe 704-850 MBq mit 32,6% mit Abstand die Häufigste.

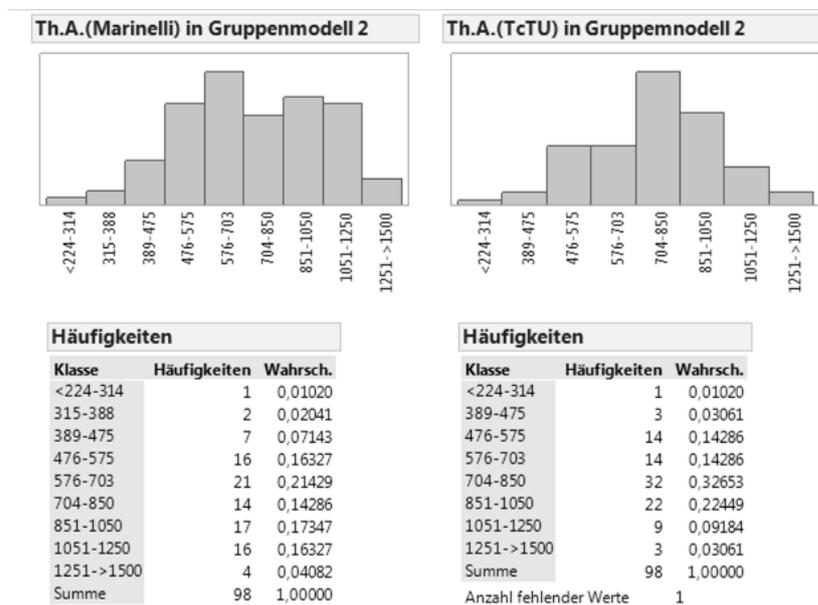


Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung Gruppenmodell 2

Ordnet man die Werte der Marinelli-Formel bzw. der mit Hilfe des TcTU-Modells errechneten Werte in Gruppeneinteilung 2 ein und vergleicht diese, erhält man folgendes Ergebnis:

Insgesamt werden 32 Therapieaktivitäten in dieselbe Gruppe eingeordnet. 28 Therapieaktivitäten des TcTU-Modells werden in eine höhere Gruppe, 20 in eine niedrigere Gruppe eingeteilt. Die Kreuztabelle 17 zeigt die genauen Zuordnungen der Gruppen im Vergleich.

Tabelle 17: Kreuztabelle Th.A.(TcTU) vs. Th.A.(Marinelli) in Gruppenmodell 2

Th.A.(TcTU) in Gruppenmodell 2								
296	450	550	666	800	1000	1200	1400	
		N: 1						296
	N: 1			N: 1				370
	N: 1	N: 3	N: 1	N: 2				450
	N: 1	N: 5	N: 6	N: 4				550
N: 1		N: 3	N: 6	N: 10	N: 1			666
		N: 2		N: 8	N: 3	N: 1		800
			N: 1	N: 5	N: 8	N: 3		1000
				N: 2	N: 9	N: 3	N: 2	1200
					N: 1	N: 2	N: 1	1400
								<b>Th.A.(Marinelli) in Gruppenmodell 2</b>

#### 4.4.2 Vergleich der Therapieaktivitäten – TcTU vs. verabreicht

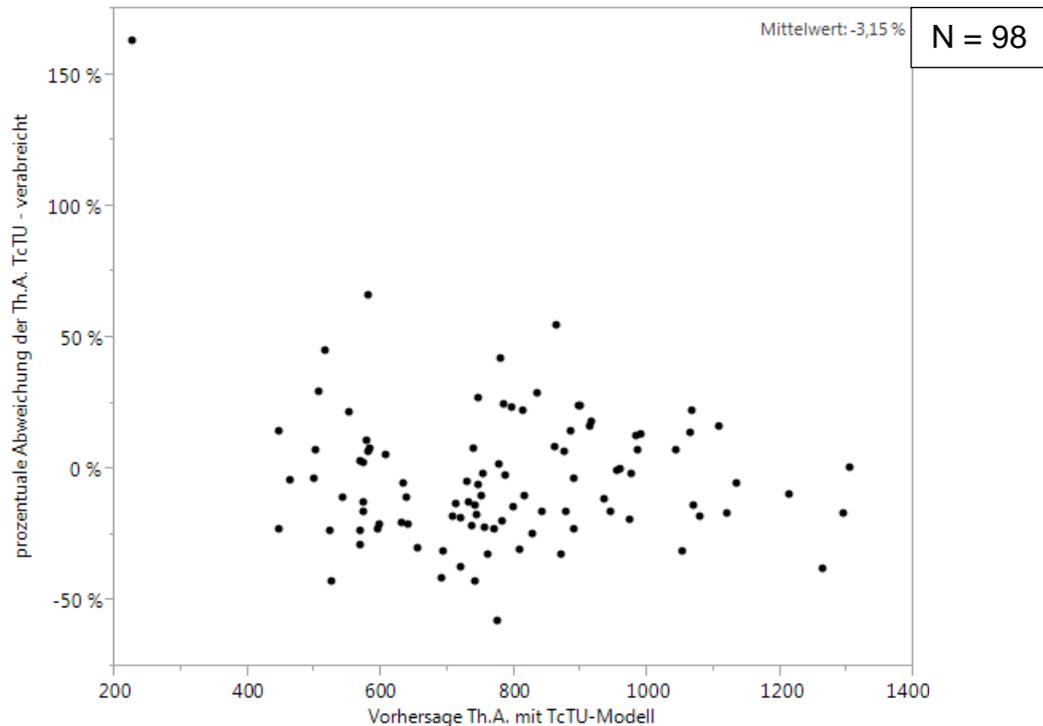


Abbildung 35: Scattergram Abweichung verabreichter Th.A. von Th.A. mit TcTU-Modell

Der Median der prozentualen Abweichung lag bei -7,95%. Jedoch nur bei 26 von 98 Therapien (26,5%) war die Abweichung innerhalb der Bandbreite von 10%, in 58 von 98 Fällen (59,2%) betrug die Abweichung bis zu 20%.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient liegt hier bei 0,77.

Tabelle 18: 10% Abweichung Th.A. verabreicht – Th.A.(TcTU)

<b>10% Abweichung Th.A. verabreicht - Th.A. (TcTU)</b>	<b>N</b>
Th.A. verabreicht mehr als 10% kleiner als Th.A.(TcTU)	48
Th.A. verabreicht innerhalb 10% Abweichung von Th.A.(TcTU)	26
Th.A. verabreicht mehr als 10% größer als Th.A. (TcTU)	24

Die durchschnittliche prozentuale Abweichung (Absolutwerte) liegt bei 19,99% und somit rund 15% über der Abweichung bei den Therapieaktivitäten nach

Marinelli-Formel. Unter Berücksichtigung der nominalen Werte zeigt sich eine durchschnittliche Abweichung von 144,97 MBq. (Zum Vergleich: bei der mit Marinelli-Formel errechneten Therapieaktivität lag die Abweichung bei 40,58 MBq)

Die mit dem TcTU-Modell berechnete kumulative Aktivitätsmenge betrug 76.556 MBq und entsprechend einem Durchschnitt von 781,2 MBq pro Patient. Diese ist aufgrund des ausgewählten Modellansatzes (multivariate Regression, Ziel: die mittels Marinelli-Formel errechnete Therapieaktivität soll erreicht werden) mit der konventionell Errechneten identisch. Das Ziel einer neuen Konzeption mit maximal gleicher durchschnittlicher Aktivitätsmenge ist somit zumindest für das hier zu Verfügung stehende Patientengut auf Basis der errechneten Werte mittels Marinelli-Formel erfüllt.

Vergleicht man allerdings die kumulative Aktivitätsmenge des TcTU-Modells mit der tatsächlich verabreichten Aktivitätsmenge, liegt diese aufgrund von individuellen Aspekten und der nicht abschätzbaren, zufälligen Abweichungen zwischen Berechnung, Bestellung und Verabreichung mit insgesamt 72.357 MBq (durchschnittlich 747,5 MBq pro Patient) unter den Werten des neuen TcTU-Modells.

#### 4.4.3 Kapselaktivität bezogen auf den Therapieerfolg

Das nachfolgende Kapitel legt seinen Fokus auf das Therapieergebnis unter Berücksichtigung einer veränderten Kapselstärke. Zur Überprüfung, ob der Therapieerfolg gefährdet wäre, wurde neben den erfolgreich abgeschlossenen Behandlungen (83,7%) auch die als möglicher Misserfolg bewerteten Therapien (4,1%) analysiert. Diese sind aber nicht gesichert, da eine abschließende Bewertung nicht möglich war und wurden daher als „unklar“ bezeichnet.

##### 4.4.3.1 Therapieerfolge

Werden die berechneten Therapieaktivitäten (Marinelli vs. TcTU) verglichen, sind mit TcTU-Modell 56,1% der Aktivitätswerte größer oder gleich den Marinelli-Werten, sodass bei diesen Therapien der Erfolg nicht gefährdet wäre. Nimmt man zusätzlich eine Abweichung von 10% nach unten in Kauf, wäre der Therapieerfolg bei 75,61% nicht gefährdet.

Beim Vergleich mit der verabreichten Therapieaktivität, welche für den letztendlichen Therapieerfolg ausschlaggebend war, wären 62,2% nach dem TcTU-Modell gleich oder größer. Unter Hinzunahme einer Abweichung von 10% nach unten, liegt die Übereinstimmung bei 76,83%.

Tabelle 19: Vergleich Th.A.(TcTU) mit Th.A.Marinelli berechnet/verabreicht

Vergleich Th.A.(TcTU) - Th.A.(Marinelli)	N	% von Gesamt	
Th.A.(Marinelli) > Th.A.(TcTU)	36	43,90 %	
Th.A.(Marinelli) ≤ Th.A.(TcTU)	46	56,10 %	
<b>10% Abweichung Th.A.(TcTU) - Th.A.(Marinelli)</b>			
Th.A. (TcTU) mehr als 10% kleiner als Th.A.(Marinelli)	20	24,39 %	} 75,61%
Th.A. (TcTU) innerhalb 10% Abweichung von Th.A.(Marinelli)	33	40,24 %	
Th.A. (TcTU) mehr als 10% größer als Th.A. (Marinelli)	29	35,37 %	
<b>Vergleich Th.A.(TcTU) - Th.A.verabreicht</b>			
Th.A.verabreicht > Th.A.(TcTU)	31	37,80 %	
Th.A.verabreicht ≤ Th.A.(TcTU)	51	62,20 %	
<b>10% Abweichung Th.A. verabreicht - Th.A. (TcTU)</b>			
Th.A. verabreicht mehr als 10% kleiner als Th.A.(TcTU)	40	48,78 %	} 76,83%
Th.A. verabreicht innerhalb 10% Abweichung von Th.A.(TcTU)	23	28,05 %	
Th.A. verabreicht mehr als 10% größer als Th.A. (TcTU)	19	23,17 %	

#### 4.4.3.2 Mögliche Misserfolge

Bei der Analyse der möglichen Misserfolge waren sowohl beim Vergleich mit den nach der Marinelli-Formel errechneten als auch beim Vergleich mit den tatsächlich verabreichten Therapieaktivitäten bei je zwei Therapien die Aktivitätswerte nach dem TcTU-Modell gleich oder größer, sodass hier eventuell ein besseres Therapieergebnis möglich gewesen wäre.

Abbildung 36 stellt die prozentuale Abweichung der verabreichten Therapieaktivität von der Therapieaktivität nach Marinelli-Formel (links), bzw. der Therapieaktivität des TcTU-Modells (rechts) dar. Hierbei stellen negative Abweichungen einen niedrigeren verabreichten Wert als den Errechneten dar, eine positive Abweichung symbolisiert einen höheren verabreichten Wert als errechnet. Es zeigt sich, dass die Abweichungen der mit der Marinelli-Formel berechneten Aktivität in 3 von 4 Fällen bei +/- 2% liegen, während die Abweichungen der mit dem TcTU-Modell berechneten Aktivität deutlich höher sind.

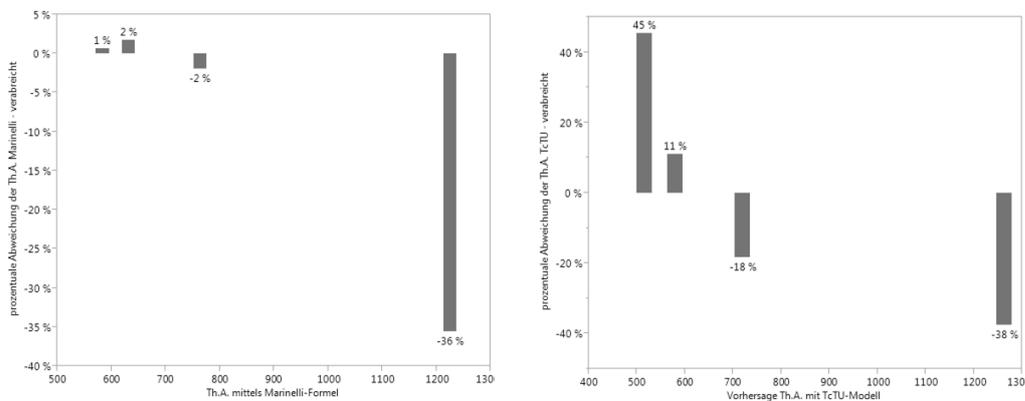


Abbildung 36: prozentuale Abweichung verabreichter Th.A. von Th.A. Marinelli(links)/TcTU(rechts)

Bei der Analyse, inwieweit sich die Abweichung zwischen berechneter und applizierter Aktivität für TcTU-Modell und Marinelli-Formel unterscheiden, ergibt sich folgendes Bild (Fragestellung: relativiert die Ungenauigkeit der Lieferung die Unterschiede in der Berechnung?):

In 2 Fällen vergrößerten sich die Abweichungen bei Anwendung des TcTU-Modells. Hierbei stieg die Abweichung in einem Fall (Fall 2) um 21,4% (Differenz

TcTU-Marinelli = 54 MBq, Differenz TcTU-verabreicht = 65 MBq, Steigerung um 21,4%) an und lag somit weiter unter der verabreichten Therapieaktivität. Im zweiten Fall (Fall 4) stieg die Abweichung extrem an, so dass die berechnete Aktivität deutlich über der Verabreichten lag, und somit evtl. ein Therapieversagen vermieden worden wäre.

In den beiden anderen Fällen wurde die Abweichung teilweise durch den Unterschied zwischen berechneter, bestellter und verabreichter Therapieaktivität relativiert. In Fall 1 reduzierte sich die Abweichung um 5,7%, lag aber immer noch unter der verabreichten Therapieaktivität (Differenz TcTU-Marinelli = 248 MBq, Differenz TcTU-verabreicht = 234 MBq, Reduzierung um 5,7%). Im letzten Fall (Fall 3) verringerte sich die Abweichung um 2,7% (Differenz TcTU-Marinelli = 135 MBq, Differenz TcTU-verabreicht = 131 MBq, Reduzierung um 2,7%) und näherte sich der verabreichten Therapieaktivität an.

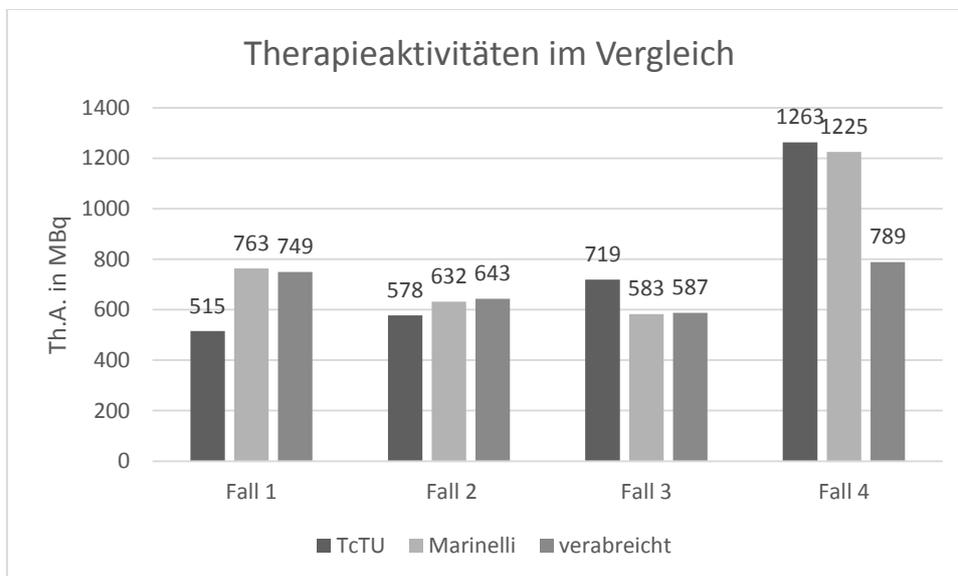


Abbildung 37: mögliche Misserfolge – Therapieaktivitäten im Vergleich

Da bei diesen aufgeführten Fällen die Misserfolge streng genommen nicht gesichert sind, erfolgt ein Vergleich zwischen den berechneten Aktivitäten.

**Fall 1:**

Die mit TcTU-Modell errechnete Therapieaktivität liegt mit 515 MBq deutlich unter der mit Marinelli-Formel berechneten Therapieaktivität. Hier würde die Neuberechnung voraussichtlich zu einer Unterdosierung führen.

**Fall 2:**

Die beiden Berechnungen ergeben keinen wesentlichen Unterschied. Eine Aussage über einen möglichen anderen Therapieausgang ist nicht möglich.

**Fall 3:**

Mit 719 MBq liegt die mit TcTU-Modell berechnete Therapieaktivität deutlich über der mit Marinelli-Formel Berechneten. Dies könnte evtl. zu einem besseren Ergebnis führen.

**Fall 4:**

Beide Berechnungen liegen nahezu auf gleicher Höhe. Aus unbekanntem Grund lag die verabreichte Therapieaktivität deutlich unter diesen Werten, was eventuell zu einem Therapieversagen geführt hat.

## 4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Auswertungen belegen sowohl einen positiven monotonen Zusammenhang zwischen dem Iod-Uptake nach 4 und 24 Stunden (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,67) als auch zwischen dem TcTU und dem Iod-Uptake nach 4 Stunden (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,56), welcher als stark eingestuft werden kann. Zwischen dem Iod-Uptake nach 24 Stunden und dem Tc-Uptake ergab sich ein monotoner positiver Zusammenhang mit einem mittelstarken Korrelationskoeffizient nach Spearman von 0,45.

Aufgrund dieser Ergebnisse erschien der einfache Ersatz des Iod-Uptakes durch den Tc-Uptake nicht gerechtfertigt. Stattdessen wurde durch multivariate Regressionsanalyse mit Hilfe der Software JMP ein neues Modell zur Berechnung der Therapieaktivität anhand des TcTU erstellt. Da sich in der weiteren Analyse kein Anhaltspunkt ergab, dass durch die Parameter TcTU, Zielvolumen und fT3 eine spezifische Häufung größerer absoluter oder relativer Abweichungen zwischen alter und neuer Aktivitätsberechnung auftrat, bestand keine Notwendigkeit für eine weitere Optimierung des Modells.

Bei den Berechnungen mit dem neuen TcTU-Modell ergab sich im Vergleich zur Marinelli-Formel ein sehr starker positiver Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,78. 47% der neu errechneten Werte wichen um maximal 15% von den Ursprungswerten ab. Bei niedrigen Therapieaktivitäten errechneten sich durch das neue TcTU-Modell eher höhere Werte, bei hohen Therapieaktivitäten tendenziell niedrigere Werte als nach der Marinelli-Formel.

Bei Anwendung des aufgezeigten Gruppenmodells wäre mit dem TcTU-Modell in 32 Fällen die gleiche Kapselstärke wie mit den errechneten Werten nach Marinelli-Formel bestellt worden.

Ausgehend von einer als akzeptabel einzustufenden Abweichung zwischen berechneter und verabreichter Therapieaktivität von 10%, ergaben sich für die neue Berechnung deutlich größere Unterschiede. Die durchschnittliche prozentuale Abweichung des TcTU-Modells zur verabreichten Therapieaktivität betrug 19,99%. Bei 26,5% der Fälle betrug die Abweichung der errechneten

Aktivität von der verabreichten Therapieaktivität  $<10\%$ . Bei  $24,5\%$  lag die errechnete Aktivität mehr als  $10\%$  unter der verabreichten Therapieaktivität und hätte daher zu einem Therapieversagen führen können.

Bezogen auf das Therapieergebnis wäre bei mindestens  $56,1\%$  bei Anwendung des TcTU-Modells ein Erfolg zu erwarten gewesen. Lässt man auch noch bis  $10\%$  niedrigere Aktivitäten zu, ergäbe sich eine potentielle Erfolgsrate von  $75,61\%$ . Die Betrachtung der möglichen Therapieversager ergab, dass eventuell bei 2 der 4 Fälle ein Therapieerfolg erreicht worden wäre, da der neu errechnete TcTU-Wert über dem bisherigen verabreichten und berechneten Wert lag.

Insgesamt ist festzuhalten, dass zwischen den Berechnungsmodellen nach Marinelli und TcTU grundsätzlich eine gute Korrelation besteht, vielfach die Abweichungen jedoch größer als  $20\%$  sind. Zur Bewertung der klinischen Eignung wäre daher eine prospektive Vergleichsstudie erforderlich, die die Ergebnisse von Therapien vergleicht, die nach der Marinelli- Formel bzw. dem TcTU-Modell errechnet worden sind.

## 5 Diskussion

### 5.1 Patientengut

In der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen wurden im Zeitraum von 01/2010 bis 12/2012 insgesamt 295 Patienten wegen einer funktionellen Autonomie mit radioaktivem Iod behandelt. Nach Aufstellung verschiedener Kriterien (siehe Kapitel 3.4) konnten 98 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Diese Anzahl ist ausreichend für statistische Aussagen und entspricht der Größenordnung einer Reihe von Studien zu ähnlichen Themen. Eine Übersicht über die Patientenzahl verschiedener Studien in diesem Bereich zeigt Tabelle 20.

Tabelle 20: Vergleich von Patientenzahlen verschiedener Studien

<b>Studie</b>	<b>Anzahl der Patienten insgesamt</b>	<b>Quelle</b>
Creutzig et al. (1976)	46	[19]
Oexle et al. (1998)	75	[81]
eigene Studie	98	
Khandani et al. (1999)	100	[52]
Moka et al. (1997)	109	[74]
Seeger et al. (1995)	131	[97]
Reinhardt et al. (1998)	510	[87]
Nüchel at al. (1993)	518	[79]

In dieser Studie entsprachen rund 33% der Patienten den aufgestellten Kriterien und wurden in die Auswertung einbezogen. Im Vergleich hierzu lag der Anteil der einbezogenen Patienten bei Khandani et al. bei lediglich 11%, bei Moka et al. bei 40%.

Das Alter und das Geschlecht der Patienten wurden nicht erfasst, da diese Kriterien keinen signifikanten prognostischen Faktor für den Therapieerfolg darstellen. [29, 90, 108]

Die Schilddrüsenszintigramme wurden an derselben Gammakamera aufgezeichnet, um eine technische Beeinflussung der Ergebnisse ausschließen zu können.

Des Weiteren wurden nur Patienten miteinbezogen, welche keine Medikation erhielten oder die Medikation mindestens 4 Wochen vor Beginn der Therapie abgesetzt wurde. Dieses Kriterium wurde gewählt, um eine Beeinflussung der Radioiodkinetik zu vermeiden bzw. eine bessere Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten. [89] Ohne thyreostatische Medikation sind der RIU sowie die effektive Halbwertszeit höher [12, 56]; bei gleicher Therapieaktivität treten weniger Therapieversager auf. [106] Thyreostatika können demnach zu einer Verminderung des Uptakes und zu einer verkürzten effektiven HWZ führen. [38, 84] Pirnat et al. haben eine Reduktion des 24-h-Uptakes unter Thyreostase und ein Wiederangleichen des Radioioduptakes nach Absetzen thyreostatischer Medikamente festgestellt. [84] Gimlette et al. beobachteten nach Absetzen von Thyreostatika einen Anstieg der HWZ. [38] Allerdings werden die Effekte einer thyreostatischen Medikation vor Radioiodtherapie auch kontrovers diskutiert. [18, 56] Hingegen wurde gezeigt, dass während der Radioiodtherapie durch Absetzen der thyreostatischen Medikation eine zu niedrige effektive thyreoidale Halbwertszeit kompensiert werden kann. [74] Setzt man Thyreostatika zwei Tage vor Radioiodtherapie ab, erzielt man eine Steigerung der Effizienz um circa 50%. [61, 67, 105] Die Einnahme von Thyreostatika beeinflusst auch den TcTU, sodass in den Studien von Reinhardt [86] und Oexle et al. [81] die Medikation vier Wochen vor Therapiebeginn abgesetzt wurde.

Im untersuchten Patientengut lag bei der Mehrheit (49,5%) der Patienten eine unifokale Autonomie vor. Eine multifokale Autonomie fand sich bei 28,2% der Patienten, bei 16,5% eine disseminierte Autonomie mit fokaler Akzentuierung. Lediglich bei 6 Patienten handelte es sich um eine rein disseminierte Autonomie (5,8%). Eine ähnliche Verteilung der verschiedenen Formen der funktionellen Autonomie ist auch in der Literatur zu finden. Bei 35-50% der Patienten liegt eine unifokale Form der Autonomie vor, bei zwei Drittel eine multifokale oder disseminierte Autonomie. [81]

Im Hinblick auf die Wirkung der Radioiodtherapie werden in der Literatur bei autonomen Adenomen Erfolgsraten von 65-100% angegeben. [63] Eine Beseitigung der Schilddrüsenautonomie nach Radioiodtherapie zeigt sich in der Literatur in ca. 80-100% der Fälle. [21, 63] In dieser Studie waren 12% der Therapieergebnisse nicht bewertbar, bei weiteren 4% konnte ein Erfolg nicht eindeutig belegt werden. Die restlichen 84% konnten als Erfolg gewertet werden.

## 5.2 Methodik und Ergebnisse

Die Radioiodtherapie zählt zu den ältesten nuklearmedizinischen Therapieverfahren. [17] Aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit hat sie sich weltweit bei der definitiven Therapie hyperthyreoter Patienten fest etabliert. Erstaunlicherweise bestehen jedoch beim praktischen Vorgehen, insbesondere bei der Therapieplanung in den verschiedenen Ländern und Zentren erhebliche Unterschiede. [47] So wird in zahlreichen europäischen Ländern die Therapie ambulant und mit Radioiodkapseln einer einheitlichen Stärke durchgeführt. Je nach Land ist eine maximale Aktivität gesetzlich festgelegt. Beispielsweise sind in den USA aufgrund der liberalen Strahlenschutzbedingungen ambulante Therapien mit einer Aktivitätsgabe von bis zu 1110 MBq möglich, in Frankreich, Belgien und Großbritannien dürfen Patienten mit einer Aktivität bis zu 740 MBq therapiert werden. Aktivitäten bis zu 555 MBq können in Polen, Finnland, Griechenland und Ungarn ambulant verabreicht werden. [9, 85] Eine Gabe von Standardaktivitäten (siehe oben) ist jedoch abzulehnen. [13, 21] Die Verabreichung einer Standardaktivität führt laut Peters et al. häufig zu einer Überdosierung. [82] Die Arbeitsgruppe von Leslie et al. stellte jedoch fest, dass fixe Dosen im Vergleich zu angepassten Therapieaktivitäten keinen Unterschied im Ergebnis ausmachen. [60] Während die Verwendung von Standardaktivitäten in diversen Ländern noch stattfindet [2], fordert die deutsche Strahlenschutzverordnung (StrSchV) eine Therapieplanung, die eine individuelle Dosierung der Behandlungskapseln ermöglicht. Zudem ist vorgeschrieben, dass die Therapie stationär und in ausschließlich zu diesem Zweck zugelassenen Bettenstationen durchzuführen ist. [51]

Zur Ermittlung der hierzu notwendigen Parameter dient der sogenannte Radioiodtest (vgl. Kap. 1.4), der in unterschiedlichen Variationen durchgeführt wird. Für die Berechnung der Therapieradioaktivität sind verschiedene Formeln entwickelt worden. Es gibt bislang kein Dosierungs-Schema für die Radioiodtherapie, das anderen Konzepten in allen Punkten überlegen ist. [98]

Die von Marinelli entwickelte Formel hat die weltweit größte Verbreitung gefunden (vgl. Kap. 1.5). [66, 88]:

$$\text{Aktivität (MBq)} = 25 * \frac{\text{gewünschte Herddosis (Gy)} * \text{Volumen (ml)}}{^{131}\text{I Uptake (\%)} * \text{effektive Halbwertszeit (d)}}$$

Sie basiert auf der Festlegung einer gewünschten Herddosis im Zielgewebe (z.B. autonomes Adenom) und der Bestimmung definierter Kenngrößen des Zielgewebes: Zielvolumen, maximale Iod-Speicherung und effektive Halbwertszeit im Zielgewebe.

In der Literatur findet sich eine Reihe von Studien über die zur Beseitigung einer funktionellen Autonomie erforderliche Herddosis. Für die Behandlung einer unifokalen Autonomie bzw. multifokalen Autonomie mit klar abgrenzbaren Adenomknoten werden 300-400Gy angegeben, während für die multifokale oder disseminierte Autonomie meist eine Dosis von 150Gy angesetzt wird. [21] Das Zielvolumen wird in der Regel sonografisch bestimmt. Es stellt jedoch eine fehlerbelastete Größe dar, die sowohl vom Untersucher, seinem technischen Instrumentarium als auch von individuellen Gegebenheiten der zu untersuchenden Schilddrüse abhängt. Bei normalen oder gering vergrößerten Schilddrüsen liegt der Fehler der Volumenbestimmung bei etwa 10%, bei großen Schilddrüsen kann er jedoch bis ca. 40% ansteigen. [11] Die beste Methode besteht darin, das Volumen mit Hilfe der Sonografie sowie der Szintigrafie zu bestimmen, welche optimalerweise vom selben Untersucher ausgewertet werden sollten. [3, 15, 26] Während der sonografischen Bestimmung des Zielvolumens erfolgt die Ermittlung der maximalen Iod-Speicherung und effektiven Halbwertszeit durch wiederholte Messungen nach Gabe einer niedrig dosierten Radioiod-Testkapsel. Hieraus kann die erreichbare Gewebedosis/MBq ermittelt werden. Da die intrathyreoidale Verweilzeit von Iod physiologischerweise Tage bis Wochen beträgt, wären zur exakten Beschreibung der Iodkinetik Messungen über einen Zeitraum von mindestens einer Woche oder länger erforderlich. Dies ist im klinischen Alltag und bei ambulant zu untersuchenden Patienten oft nicht möglich. Die Frage, ob die Verwendung einer individuell ermittelten Halbwertszeit oder einer Standardhalbwertszeit günstiger ist, wurde in unterschiedlichen

Studien thematisiert. Während Berg et al., Bockisch, sowie Moka et al. die individuelle Bestimmung der HWZ befürworten, sehen Bogner, Schneider, Gotthardt et al., Müller et al. sowie Nüchel et al. eine standardisierte HWZ als ausreichend an. [12, 14, 15, 40, 73, 77, 79, 96] Letztendlich kann festgehalten werden, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Erfolgsrate bei Standard-HWZ im Vergleich zur individuell gemessenen HWZ gibt. [79, 96] Viele Zentren entschlossen sich daher inzwischen, das Vorgehen zu vereinfachen und anstelle einer Messreihe zur Ermittlung der individuellen effektiven Halbwertszeit empirisch ermittelte, feste Halbwertszeiten zu verwenden. [15] Auf diese Weise lässt sich der Radioiodtest auf die Messung des maximalen Uptakes beschränken. Dieser ist zwar mehrheitlich nach 24 Stunden erreicht, individuelle Abweichungen sind jedoch möglich, so dass für eine exakte Bestimmung Messungen über 48 Stunden erforderlich wären. Bei einer Verkürzung der Messperiode auf 24 Stunden muss in Kauf genommen werden, dass in bis zu 30% der Fälle, das tatsächliche Maximum am Ende der Messperiode noch nicht erreicht ist und somit der zur Therapieplanung verwendete Uptake um bis zu 5-10% unterschätzt wird. [15, 21] Ein weiterer Nachteil dieser Vorgehensweise besteht darin, dass man auf die Verfügbarkeit eigens hierzu gelieferter Testkapseln inklusive geeigneten Messapparaturen (Sondenmessplatz) angewiesen ist.

Überdies ergaben vergleichende Untersuchungen, dass die genannten Parameter unter diagnostischen und therapeutischen Bedingungen zum Teil erheblich voneinander abweichen. Die Radioiodkinetik kann sich im Einzelfall bzw. bei längerem Abstand zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie erheblich unterscheiden. [52] Als Ursache hierfür können neben messtechnischen Gründen auch eine Änderung des Stoffwechsels oder unerkannte Iodbelastungen bzw. medikamentöse Einflüsse in Betracht gezogen werden. Die HWZ und der RIU während des Tests sind in der Regel etwas höher als unter Therapiebedingungen. [13, 15, 66, 79] Als mögliche Ursachen werden eine Dosisabhängigkeit im Resorptionsverhalten oder ein erhöhter Jodumsatz durch Strahlungseffekte während der Therapie diskutiert. Beides könnte zu einer Abnahme des Uptakes und/oder der effektiven HWZ führen. [14] Die genannten

Aspekte machen deutlich, dass die ursprünglich angestrebte exakte Vorhersage der intratherapeutischen Iodkinetik durch einen Radioiodtest nicht erreicht werden kann.

Ziel der vorgelegten Arbeit war es daher zu prüfen, ob es möglich ist, auf den Radioiodtest komplett zu verzichten und stattdessen die Ergebnisse einer quantitativen Szintigraphie der Schilddrüse unter Verwendung von  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat zu verwenden.

Der Uptake von  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat (TcTU) stellt den ersten Schritt der Iodination dar, das sogenannte „Trapping“. [1, 31, 111] In mehreren Studien wurde gezeigt, dass er als Maß für die funktionelle Autonomie angesehen werden kann. [7, 28, 49, 64] Ebenso hat der TcTU einen Einfluss auf den Therapieerfolg bzw. Misserfolg, wie Meller et al. und Seeger et al. herausfanden. [69, 97] Der TcTU ist ein Schätzmaß für die Anzahl der funktionell intakten Natrium-Iodid-Symporter und somit auch ein indirektes Maß für die Krankheitsaktivität. [68]

Es wurde zunächst untersucht, inwieweit ein Zusammenhang zwischen dem TcTU und dem Uptake von Radioiod (RIU) nach 4 bzw. 24 Stunden besteht (Kap. 4.1.2.1 und 4.1.2.2). Es zeigte sich ein positiver monotoner Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,56 (TcTU vs. RIU nach 4 Stunden) bzw. 0,45 (TcTU vs. RIU nach 24 Stunden), der zwar signifikant ist, für eine verlässliche Abschätzung des RIU jedoch nicht ausreicht. Auch Dunkelmann et al. fanden heraus, dass bei multifokalen und disseminierten Autonomien lediglich eine mäßige Korrelation zwischen TcTU und Iod-131 nach 24h (diagnostisch) zu finden ist. [23] Für Subgruppen des betrachteten Kollektivs ergaben sich geringfügig höhere bzw. niedrigere Korrelationskoeffizienten, die sich interessanterweise für den RIU nach 4 bzw. 24 Stunden gegensätzlich verhielten. So fand sich die höchste Korrelation zwischen TcTU und dem RIU nach 4 Stunden für große unifokale Autonomien (>10 ml) und bei manifester Hyperthyreose ( $\rho = 0,66$  bzw. 0,6), während sich die beste Korrelation zwischen TcTU und dem RIU nach 24 Stunden für kleine unifokale Autonomien (5-10 ml) und bei nur latenter Hyperthyreose nachweisen ließ (jeweils  $\rho = 0,5$ ). Die großen Unterschiede zwischen den ermittelten Korrelationskoeffizienten weisen darauf

hin, dass hier eventuell mehrere, voneinander unabhängige Einflussfaktoren wirksam sind, die im Folgenden besprochen werden sollen.

Als Ursache für die nur moderate Stärke des Zusammenhangs zwischen TcTU und RIU kommt zunächst die Präzision der Bestimmung des TcTU in Betracht. Messtechnische Limitationen verschiedener Art sind hier denkbar:

- ungenügende Messstatistik aufgrund der nur geringen Speicherung im Zielgewebe (normal: 0,5 – 2,0% der applizierten Aktivität)
- Fehler bei der szintigrafischen Uptake-Bestimmung durch fehlende Schwächungskorrektur der oberflächenfern lokalisierten Schilddrüsenanteile, unzuverlässige Untergrundkorrektur [80] sowie schlechte Abgrenzbarkeit des Zielgewebes bei geringem Uptake
- Variation des Messzeitpunkts (in der Regel 5-15 Minuten nach Tracerinjektion, gelegentlich auch später). Diese Variation kann sich ebenso beim Zeitpunkt der Messung des Iod(4h)- bzw. Iod(24h)-Uptakes ergeben.

Alle genannten Mechanismen können zu Fehlern bzw. Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des TcTU führen, die individuell unterschiedlich stark ausgeprägt sein können und damit den Korrelationsfaktor ungünstig beeinflussen. Des Weiteren müssen auch folgende physiologische bzw. pathophysiologische Gegebenheiten berücksichtigt werden:

- Die Anreicherung von  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat in der Schilddrüse erfolgt ausschließlich durch Transport aus dem Blut, der durch den Na-I-Symporter vermittelt wird. Hiernach verlässt  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat die Schilddrüse allmählich, so dass die Speicherung im Verlauf von Stunden wieder abnimmt. Demgegenüber wird  $^{131}\text{I}$  in die Synthese von Schilddrüsenhormonen einbezogen und als radioaktives Schilddrüsenhormon (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> und dessen Vorstufen) in der Schilddrüse retiniert, so dass es zu höhergradigen Anreicherungen kommt. In Abhängigkeit von der jeweiligen Iodversorgung und Stoffwechsellage kann der zeitliche Verlauf der Uptake-Kurven variabel ausfallen (ein- oder

mehrphasisch, frühes oder spätes Maximum). TcTU und RIU reflektieren somit unterschiedliche Phänomene, die nicht zwingend und in einer definierten Weise miteinander verknüpft sein müssen.

- Bei großen und/oder sehr stoffwechselaktiven Adenomen kann es zu einem frühen Speichermaximum kommen, so dass nach 24 Stunden der Uptake bereits wieder rückläufig sein kann. Dies erklärt die bessere Korrelation des TcTU zum RIU nach 4 Stunden, während bei kleineren und weniger stoffwechselaktiven Adenomen eine langsamere Anreicherungskinetik zu erwarten ist, die eine bessere Korrelation zwischen TcTU und dem RIU nach 24 Stunden wahrscheinlich macht.
- Ein im Vergleich zum TcTU höherer Korrelationskoeffizient fand sich zwischen dem RIU nach 4 und 24 Stunden (0,54 bis 0,7), der sich daraus erklärt, dass beide Parameter zwar von der Stoffwechselaktivität (und damit dem Zeitpunkt des Erreichens des Speichermaximums) abhängig sind, der Iodtransport jedoch nur noch eine geringe Rolle spielt. Bei den höheren Korrelationskoeffizienten (RIU 4h vs. 24h, z.B. Gesamtkohorte von 0,67) kann man von einem starken positiven Zusammenhang sprechen. In der Literatur werden ähnliche Korrelationsergebnisse als „gut“ bezeichnet. [52, 79]

Aus diesen Voruntersuchungen ging hervor, dass eine ausreichend enge und für alle Adenome gültige Korrelation zwischen TcTU und RIU nicht anzunehmen ist. Somit erschienen weitere Versuche zur Optimierung der Abschätzung des RIU aus dem TcTU als Grundlage einer vereinfachten Therapieplanung wenig erfolgversprechend.

Es musste daher ein alternativer Weg gesucht werden, um bei der Berechnung der Therapieaktivität anhand des TcTU das Stoffwechselverhalten des jeweiligen Adenoms in geeigneter Weise zu berücksichtigen. Hierzu wurden die Parameter "TSH", "freies T3" und "freies T4" ausgewählt, da diese einerseits für alle Patienten verfügbar und exakt bestimmbar sind sowie andererseits durch sie eine zuverlässige Charakterisierung der jeweiligen Stoffwechsellage möglich ist. [29] Mithilfe des Software-Pakets JMP 11 wurden Gleichungen zur Ermittlung der

Therapieradioaktivität modelliert, die zu einer möglichst geringen Abweichung von der konventionell errechneten Therapieradioaktivität führen sollten:

- bei gewünschter Herddosis = 150Gy

$$Th. A. (TcTU) = -135,4 - 46,4 \times TcTU - 86,9 \times TSH - 28,1 \times fT3 - 4,3 \times fT4 \\ + 430,7 \times \ln(\text{Zielvolumen}) - 312,5$$

- bei gewünschter Herddosis = 400Gy

$$Th. A. (TcTU) = -135,4 - 46,4 \times TcTU - 86,9 \times TSH - 28,1 \times fT3 - 4,3 \times fT4 \\ + 430,7 \times \ln(\text{Zielvolumen}) + 312,5$$

In der Vergangenheit wurde vielfach versucht, den TcTU in die Marinelli-Formel mit einzubeziehen. Hierbei diente der TcTU hauptsächlich zur Bestimmung des autonomen Volumens. [23, 28, 39, 40, 43, 48, 50, 70, 81, 86, 104] Im Gegensatz hierzu wurde in dieser Studie ein Modell auf Basis des TcTU als Ersatz für den Radioiodtest verwendet. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht mit den zitierten früheren Studien vergleichbar. Die aufgestellten Gleichungen wurden hiernach auf ihre praktische Eignung getestet.

In einem ersten Schritt wurde geprüft, ob für bestimmte Bereiche des TcTU die Differenz zwischen der konventionell bzw. neu ermittelten Therapieradioaktivität auffallende Abweichungen zeigte (Abb. 21-27). Da dies nicht der Fall war, wurde im nächsten Schritt der Zusammenhang zwischen der konventionell bzw. neu berechneten Therapieradioaktivität untersucht. Hierbei fand sich ein positiver monotoner Zusammenhang, der mit einem  $\rho = 0,78$  deutlich stärker als der zuvor ermittelte Zusammenhang zwischen TcTU und RIU war ( $\rho = 0,45$  (RIU 24h) bzw.  $\rho = 0,56$  (RIU 4h)) und damit die Eignung des entwickelten Modells bestätigt (Abb. 28). Analysiert man die prozentuale Abweichung zwischen der konventionell und neu berechneten Aktivität, so ist festzustellen, dass durch die neue Gleichung bei niedrigen Aktivitäten eher höhere Werte, bei hohen Aktivitäten dagegen niedrigere Werte ermittelt werden (Abb. 30). Biologisch bedeutet dies, dass kleine und damit sehr stoffwechselaktive Adenome mit

höheren Aktivitäten behandelt würden, während große Adenome, die bezogen auf ihr Volumen eine geringere Stoffwechselaktivität aufweisen, eine geringere Dosis erhalten würden. Vom dosimetrischen Standpunkt könnte dies vorteilhaft sein, da eine hohe Stoffwechselaktivität zu einem raschen Hormonumsatz und damit auch zu einer kurzen effektiven Halbwertszeit führt, die eine Unterschreitung der geplanten Herddosis mit der Folge eines möglichen Therapieversagens bewirken würde. Durch die modifizierte Therapieplanung könnte dies eventuell kompensiert werden. Ein inverser Effekt wäre bei großen Adenomen zu vermuten. Ob diese Mechanismen jedoch tatsächlich wirksam sind und eine klinische Relevanz besitzen, kann nur durch prospektive Studien geklärt werden.

Um dennoch eine Abschätzung zu erhalten, ob die veränderte Berechnung der Therapieradioaktivität einen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse haben könnte, wurden die Abweichungen zwischen der konventionell und der neu berechneten Therapieradioaktivität hinsichtlich ihrer Richtung (Über- bzw. Unterschreitung) und ihres Ausmaßes (mehr als 10, 15 oder 20%) unterteilt. Hierbei zeigte sich, dass bei 42% der Behandlungen die Abweichung mehr als 20% betragen hätte, davon bei 2/3 der Fälle als Überschreitung der ursprünglich berechneten Radioaktivitätsmenge. Da hiervon vornehmlich die geringen Aktivitäten betroffen waren (s.o.), ist die Bedeutung dieser Überschreitung für die effektive Ganzkörperdosis der Patienten, die als Ausmaß für die Strahlenexposition der Körperabschnitte außerhalb des Zielvolumens betrachtet werden kann, jedoch nur gering. Des Weiteren muss für eine praxisnahe Bewertung berücksichtigt werden, dass die berechnete nicht notwendigerweise der bestellten und applizierten Radioaktivitätsmenge entspricht, da nur eine begrenzte Anzahl von Kapselstärken kommerziell erhältlich ist. Der Median der prozentualen Abweichung der bestellten von der berechneten Therapieradioaktivität betrug zwar nur -1,82%, bei 8,2% der Patienten war die tatsächliche Abweichung jedoch über 10%.

Die Entscheidung, welche Kapselstärke bestellt werden soll, wird in der Realität vom Therapeuten getroffen, der dabei auch individuelle Aspekte des Patienten

bzw. des Krankheitsfalles berücksichtigt. So ist zu erklären, dass bei der Bestellung von Kapseln mit einer Abweichung von  $>10\%$  zum formal errechneten Wert in 7 von 8 Fällen eine schwächere Kapselstärke gewählt wurde. Dies wirkt sich auch auf den Vergleich zwischen der berechneten und der tatsächlich verabreichten Aktivität aus. Für das untersuchte Patientenkollektiv betrug der Median der prozentualen Abweichung  $-2,98\%$  und überschritt bei  $11,2\%$  der Patienten die  $10\%$ -Grenze, wobei es auch hier mehrheitlich (10 von 11 Fällen) zu einer Unterschreitung kam.

Auch bei Anwendung der neuen Berechnungsformel werden die oben genannten Mechanismen zu einer Abweichung zwischen der formal berechneten und der bestellten und schließlich applizierten Radioaktivitätsmenge führen. Überdies werden auch weiterhin individuelle Anpassungen durch den Therapeuten erfolgen, die von den Besonderheiten des jeweiligen Krankheitsfalles (z.B. problematische Volumetrie des Zielgewebes mit vermuteter Unter- oder Überschätzung) und auch den persönlichen Erfahrungen des Therapeuten (d.h. empirisch) geprägt sein können. Dies macht einen Vergleich zwischen den real berechneten und verabreichten Therapiekapseln und den mit Hilfe der entwickelten Formel neu berechneten Therapiekapseln problematisch, so dass hier bestenfalls eine grobe Abschätzung der Richtigkeit und Eignung des neuen Verfahrens möglich ist. Um dies dennoch zu versuchen, wurden für die neu errechnete Therapieaktivität 2 Modelle entwickelt, die eine einheitliche Zuteilung zu den kommerziell erhältlichen Kapselstärken ermöglichten. Hierbei konnte die in der Realität oft individuelle Entscheidung des Therapeuten natürlich nicht simuliert werden. Modell 1 hatte das Ziel, für alle Kapselstärken eine möglichst gleichmäßige mittlere Abweichung zwischen errechneter und bestellter Radioaktivitätsmenge zu ermöglichen ( $\pm 15,5\%$ ), während bei Modell 2 eher eine höhere als eine niedrigere Therapieaktivität zugelassen wurde, um den Therapieerfolg nicht zu gefährden. Der direkte Vergleich der Zuordnungen ergab individuell eine Reihe von Unterschieden, wobei Gruppenmodell 2 die besseren Ergebnisse lieferte. Bezogen auf das gesamte Kollektiv waren diese Effekte jedoch gering, da bei beiden Zuteilungen für ca.  $70\%$  der Behandlungen eine von der realen Berechnung abweichende Kapselstärke bestellt worden wäre.

Vergleicht man die neu berechnete mit der tatsächlich verabreichten Radioaktivitätsmenge (Spearman-Korrelationskoeffizient  $\rho = 0,77$ ), so beträgt die prozentuale Abweichung im Median -7,95% und liegt damit nur geringfügig über dem entsprechenden Wert für die konventionell berechnete Radioaktivitätsmenge (-2,98%). Allerdings ist die durchschnittliche Abweichung mit 19,99% gegenüber 4,78% deutlich größer. Bei 40% der neu berechneten Radioaktivitätsmengen betrug die Abweichung mehr als 20% während die konventionell berechnete Radioaktivitätsmenge nur in 11,2% der Fälle um mehr als 10% von der verabreichten Aktivität abwich.

Hieraus ergibt sich folgende Frage:

- Würde die durch Neuberechnung veränderte Kapselstärke zu einer relevanten Gefährdung des Therapieerfolgs führen?

Zur Beantwortung dieser Frage sollte ein Vergleich der Therapieverläufe, insbesondere der prä- und intratherapeutischen Dosimetrie von Patienten herangezogen werden, bei denen die Radioiodbehandlung erfolgreich bzw. nicht erfolgreich gewesen war. Bei 83,7 % der Patienten war die Therapie gemäß der in Kapitel 3.4.5 gegebenen Definition erfolgreich, d.h. durch die verabreichte Aktivitätsmenge konnte das Behandlungsziel erreicht werden. Bei mindestens 62,2% dieser Therapieerfolge wäre dies auch bei Anwendung des TcTU-Modells eingetroffen, da die errechnete Therapieaktivität gleich oder größer als die tatsächlich Verabreichte war. Akzeptiert man eine maximal 10%ige Unterschreitung der Therapieaktivität (dies entspricht der zulässigen Abweichung der gelieferten von der bestellten Kapselstärke) wäre mit den neu berechneten Kapselstärken bei mindestens 76,83% der Therapien ein Erfolg zu erwarten gewesen.

Moser et al. stellten fest, dass bei den mit 400Gy therapierten Autonomen (hier konnten die einzelnen Adenome volumetriert werden) die Erfolgsrate bei 95% lag, wohingegen bei einem dosimetrischen Kompromiss (Volumen der Adenome nicht sonografisch bestimmbar) nur eine Erfolgsquote von 88% erreicht wurde. [76] Dies wurde mit der Schwierigkeit erklärt, das autonome Volumen korrekt zu

bestimmen. Bei unifokalen Autonomien ist in der Regel die Volumetrie genauer durchführbar (Erfolgsrate hier 95%) als bei multifokalen Autonomien, da eine exakte Volumenbestimmung aller Knoten nicht immer möglich ist. [75, 81, 97] Grundsätzlich könnten noch weitere, bisher unbekannte Faktoren einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben. 95% der am Therapieerfolg beteiligten Faktoren sind laut Körbers Hypothese unbekannt, lediglich 5 % lassen sich durch heute bekannte Umstände erklären. [53]

Nach Sichtung der klinischen Daten unseres Kollektivs ergab sich, dass es lediglich bei 4,1% möglicherweise zu einem Misserfolg der Therapie gekommen war, der anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht eindeutig zu belegen war. Eine zuverlässige Abschätzung, unterhalb welcher erreichten Herddosis bzw. ab welcher prozentualen Unterschreitung der geplanten Radioaktivitätsmenge mit einem Misserfolg der Therapie gerechnet werden muss, konnte daher nicht vorgenommen werden. Betrachtet man dennoch die Daten der Patienten mit einem möglichen Therapieversagen genauer, so ist festzustellen, dass bei 3 der 4 Patienten die geplante Aktivität verabreicht wurde, bei einem Patienten diese jedoch aus logistischen Gründen deutlich unterschritten wurde. Die Neuberechnung hätte bei 2 der 4 Patienten zu einer deutlich höheren Aktivität geführt, bei den übrigen 2 wäre die ursprünglich geplante Aktivität moderat unterschritten worden. Somit hätten eventuell 2 der 4 Patienten von der neu berechneten Radioaktivitätsmenge profitiert. Demgegenüber wäre bei 38% der erfolgreich behandelten Patienten die ursprünglich errechnete Aktivität unterschritten worden. Bei 23% der Patienten betrug die Unterschreitung mehr als 10%, so dass es bei ihnen möglicherweise zu einer Unterdosierung gekommen wäre. Auch diese Analysen bleiben jedoch spekulativ, da bei einem Therapieerfolg lediglich festgestellt werden kann, dass die verabreichte Radioaktivitätsmenge ausreichend war, nicht jedoch, ob diese auch tatsächlich erforderlich war.

Das vorgestellte neue Verfahren zur Berechnung der Therapieradioaktivität zeichnet sich durch eine hohe Praxisfreundlichkeit aus, da es die Behandlungsplanung innerhalb eines Untersuchungstages und unter Nutzung

des stets verfügbaren  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetats zulässt. Da ein enger Zusammenhang zwischen den konventionell bzw. nach dem neuen Verfahren berechneten Aktivitäten besteht, ist zu vermuten, dass die Behandlungsergebnisse vergleichbar sein werden. Es ist festzuhalten, dass auch das bisher angewendete Verfahren fehlerbehaftet sein kann. Allerdings spricht der Therapieerfolg mit über 90%, der nahezu ohne Nebenwirkungen erreicht wird, für sich. Die klinische Eignung eines alternativen Berechnungsmodells wäre nur dann anzunehmen, wenn im Vergleich zum bisherigen Vorgehen eine zumindest vergleichbare Rate an Therapieerfolgen erzielt werden kann. Eine valide Beurteilung ist daher nur anhand einer prospektiven und randomisierten Vergleichsstudie möglich.

## 6 Zusammenfassung

Mit einer Radioiodtherapie können immunogene wie auch nicht-immunogene Formen der Hyperthyreose behandelt werden. In Deutschland wird die zur Therapie erforderliche Radioaktivitätsmenge anhand der in einem Radioiodtest gemessenen Daten meist mittels der Marinelli-Formel [66] berechnet.

Mit dem Ziel, den aufwendigen Radioiodtest durch die einfachere Messung des Technetium-Uptakes zu ersetzen, wurden in dieser retrospektiven Studie die Datensätze von 98 Patienten ausgewertet, bei denen eine Radioiodtherapie wegen funktioneller Autonomie durchgeführt worden war. Zunächst wurde die Beziehung zwischen dem Radioiod- und Technetium-Uptake untersucht, wobei sich ein Spearman-Korrelationskoeffizient von  $\rho=0,56$  (RIU nach 4h) bzw. von  $\rho=0,45$  (RIU nach 24h) zeigte. Als Ergebnis der Untersuchungen konnte festgehalten werden, dass keine ausreichend enge und für alle Adenome gültige Korrelation zwischen TcTU und dem RIU anzunehmen ist. Daher wurde mit Hilfe der multivariaten Regressionsanalyse ein neues Modell zur Berechnung der Therapieaktivität entwickelt, welches den RIU durch den TcTU ersetzt und anstatt der effektiven HWZ die gemessenen Werte von fT3, fT4 und TSH verwendet. In einem ersten Schritt wurde überprüft, ob sich bezogen auf einzelne Parameter auffallende Abweichungen ergaben.

Hierauf aufbauend wurde geprüft, inwieweit die neu errechnete Aktivität mit der nach der Marinelli-Formel berechneten Therapieaktivität übereinstimmt. Der positive monotone Zusammenhang, der mit einem  $\rho=0,78$  deutlich stärker als der ermittelte Zusammenhang zwischen TcTU und RIU ist, bestätigt die Eignung des neu entwickelten Modells. Allerdings tendiert dieses bei niedrigen Therapieaktivitäten zu einer Verschiebung zu höheren Werten, während bei höheren Therapieaktivitäten tendenziell geringere Werte als mit der Marinelli-Formel berechnet wurden. Des Weiteren ergaben sich trotz insgesamt guter Korrelation in 42% der Fälle erhebliche Abweichungen über 20%.

Bezogen auf den Therapieerfolg wäre dieser bei Anwendung des TcTU-Modells aufgrund gleicher oder größerer Aktivität in mindestens 62,2% zu erwarten. Lässt

man eine Unterschreitung von bis zu 10% zu, wäre ein Erfolg sogar in 76,8% der Fälle zu vermuten. Bei der Bewertung der möglichen, jedoch nicht gesicherten Misserfolge hätten möglicherweise zwei Patienten von einer Anwendung des neuen Modells und dessen in diesen Fällen höherer Aktivitätsmenge profitiert.

Das neu entwickelte Modell zur Berechnung der Therapieradioaktivität zeichnet sich durch eine hohe Praxisfreundlichkeit aus, da es die Behandlungsplanung innerhalb eines Untersuchungstages und unter Nutzung des stets verfügbaren  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetats zulässt. Hierdurch erlaubt es eine deutliche Vereinfachung der Therapieplanung; dies ist jedoch nur dann von Relevanz, wenn die bisherige Erfolgsrate nicht abnimmt. Eine valide Beurteilung ist daher nur anhand einer prospektiven und randomisierten Vergleichsstudie möglich.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Alexander, W., R. Harden, and J. Shimmins, 2013. *Studies of the thyroid iodide "trap" in man*. Recent Prog Horm Res I. 9(25): p. 423-439.
2. Allahabadia, A., et al., 2001. *Radioiodine treatment of hyperthyroidism—prognostic factors for outcome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 86(8): p. 3611-3617.
3. Andermann, P., et al., 2007. *Intra-and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound*. Nuklearmedizin. 46(1): p. 1-7.
4. Atkins, H.L. and J.F. Klopper, 1973. *Measurement of thyroidal technetium uptake with the gamma camera and computer system*. American Journal of Roentgenology. 118(4): p. 831-835.
5. Aumüller, G., et al., 2007. *Duale Reihe, Anatomie*. 2007, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 931 - 937.
6. Baxter, M., et al., 1993. *Radioiodine therapy for hyperthyroidism in young patients: perception of risk and use*. QJM. 86(8): p. 495-499.
7. Becker, W., 1995. *Nuklearmedizinische Verfahren in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen*. Der Nuklearmediziner. 18: p. 105-18.
8. Becker, W., N. Hohenberger, and F. Wolf, 1990. *Nebenwirkungen und Risiken bei der Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen*. Nuklearmediziner. 13(5): p. 273.
9. Beckers, C., 1997. *Regulations and policies on radioiodine 131I therapy in Europe*. Thyroid. 7(2): p. 221-224.
10. Bell, E. and F. Grünwald, 2000. *Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen*. 2000, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
11. Berberich, R., 1990. *Möglichkeiten und Grenzen der Dosisabschätzung bei der Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen*. Nuklearmediziner. 13: p. 263-7.
12. Berg, G., et al., 1996. *Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: Significance of effective half-life measurements*. Journal of nuclear medicine. 37(2): p. 228-232.
13. Bockisch, A., K. Brandt-Mainz, and R. Görges, 1997. *Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radiojodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen*. Nuklearmediziner 20: p. 315-322.
14. Bockisch, A., et al., 1993. *Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases*. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. 34(10): p. 1632-1638.
15. Bogner, L. and H. Czempel, 1993. *Näherungsfehler bei der physikalischen Planung der Radiojodtherapie der Schilddrüse*. Nuklearmedizin Archiv. 32(5): p. 236-246.
16. Büll, U., et al., 1999. *Nuklearmedizin*. Vol. 3. 1999, Stuttgart: Georg-Thieme Verlag.
17. Campana, L., et al., 2013. *Spezielle Strahlentherapie Gutartiger Erkrankungen: Radiation Therapy of Benign Diseases*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
18. Clerc, J., et al., 1993. *Influence of dose selection on absorbed dose profiles in radioiodine treatment of diffuse toxic goiters in patients receiving or not receiving carbimazole*. Journal of nuclear medicine. 34(3): p. 387-393.
19. Creutzig, H. and H. Hundeshagen, 1976. *Ist eine Dosisberechnung für die Radiojodtherapie möglich?* Nuklearmedizin Archiv. 15(5): p. 233-236.
20. Dietlein, M., et al. *Leitlinie - Verfahrensanweisung zum Radioiodtest (Version 3)*. 2011.
21. Dietlein, M., et al., 2007. *Leitlinie zur Radiojodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4)\**. Nuklearmedizin. 46(5): p. 220-223.

22. Dössel, O., 2000 *Bildgebende Verfahren in der Medizin - Von der Technik zur medizinischen Anwendung*. 2000, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
23. Dunkelman, S., et al., 1999. *Ergebnisse der TcTUs-optimierten Radioiodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie*. Nuklearmedizin Archiv. 38(5): p. 131-139.
24. Dunkelman, S., et al., 1998. *Paradoxe Effekte der Radiojodtherapie bei funktioneller Schilddrüsenautonomie und milder Immuntthyreopathie*. Nuklearmedizin 37(1): p. 17-22.
25. Eckardt, J., et al., 2009 *Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin: Klinik und Messtechnik ; mit 54 Tabellen*. Vol. 2. 2009: Schattauer.
26. Eising, E.G. and W. Jentzen, 2010. *Calcification-related absorption in thyroid scintigraphy*. Nuklearmedizin. 49(1): p. 13-18.
27. Emrich, D. and F. Bitter, 1979 *Nuklearmedizin, Funktionsdiagnostik und Therapie*. 1979, Stuttgart: Thieme.
28. Emrich, D., et al., 1993. *Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid*. European journal of nuclear medicine. 20(5): p. 410-414.
29. Erem, C., et al., 2004. *Radioiodine treatment of hyperthyroidism*. Endocrine. 25(1): p. 55-60.
30. Fermi, E., 1934. *Radioactivity induced by neutron bombardment*. Nature. 133: p. 757.
31. Fragu, P., et al., 1982. *Early kinetics of the human thyroid trap estimated with <sup>99m</sup>Tc and <sup>131</sup>I*. European journal of nuclear medicine. 7(8): p. 339-344.
32. Franklyn, J.A., et al., 1999. *Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study*. The Lancet. 353(9170): p. 2111-2115.
33. Frick, H., H. Leonhardt, and D. Starck, 1980 *Spezielle Anatomie II, Kopf-Hals-Eingeweide-Nervensystem*. Vol. 2. 1980, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 206-208.
34. Ganten, D., et al., 2001 *Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien*. 2001, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
35. Gärtner, R., 2004 *Schilddrüsenerkrankungen Grundlagen-Diagnostik-Therapie*. 2004, Stuttgart: wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
36. Gekle, M., et al., 2010 *Taschenlehrbuch Physiologie*. 2010, Stuttgart: Georg-Thieme Verlag.
37. Geworski, L., et al., 2003 *Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin: Klinik und Messtechnik ; mit 42 Tabellen*. 2003: Schattauer.
38. Gimlette, T., et al., 1981. *The effect of carbimazole following radioiodine therapy on radiation dose to the thyroid*. Nuklearmedizin. 20(2): p. 72-75.
39. Gotthardt, M., et al., 2003. *Negative correlation between therapeutic success in radioiodine therapy and TcTUs: are TcTUs-adapted dose concepts the only possible answer?* European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 30(8): p. 1165-1168.
40. Gotthardt, M., et al., 2006. *What is the best pre-therapeutic dosimetry for successful radioiodine therapy of multifocal autonomy?* Nuklearmedizin. 45(5): p. 206-212.
41. Hamilton, J.G. and M.H. Soley, 1939. *Studies in iodine metabolism by the use of a new radioactive isotope of iodine*. American Journal of Physiology--Legacy Content. 127(3): p. 557-572.
42. Hampel, R., 2000 *Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen*. Vol. 1. 2000, Bremen: UNI-MED Verlag AG.
43. Herrmann, A., et al., 1998. *Supprimierbarkeit autonomen Schilddrüsengewebes unter endogener und zusätzlicher exogener TSH-Suppression bei Patienten mit Schilddrüsenautonomie*. Nuklearmedizin. 37(1): p. 12-16.

44. Hofer, M., 2009 *Sono-Grundkurs: ein Arbeitsbuch für den Einstieg ; 49 Tabellen ; [Abdomen, Schilddrüse, Pädiatrie, Gynäkologie & Geburtshilfe (Tatjana Reihls), FAST ; detaillierte Skizzen zur Schnittbild-Anatomie]*. Vol. 6. 2009: Thieme. 103.
45. Hörmann, R., 2005 *Schilddrüsenkrankheiten, Leitfaden für Praxis und Klinik*. Vol. 4. 2005, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
46. Horn, A., H. Vosberg, and H. Wagner, 1999 *Schilddrüse konkret, Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenkrankheiten*. 1999, Stuttgart: Georg-Thieme Verlag.
47. Jönsson, H. and S. Mattsson, 2004. *Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism*. Radiation protection dosimetry. 108(2): p. 107-114.
48. Joseph, K., 1994. *Estimation of the volume of autonomously functioning thyroid tissue*. Exp Clin Endocrinol. 102(Suppl 3): p. 12-19.
49. Joseph, K., et al., 1980. *Early recognition and evaluation of the risk of hyperthyroidism in thyroid autonomy in an endemic goiter area*. Journal of Molecular Medicine. 4(1-2): p. 21-37.
50. Joseph, K., et al., 1977. *Early diagnosis and evaluation of the risk to develop hyperthyroidism in patients with autonomously functioning thyroid tissue*. Nuc Compact. 8: p. 134-139.
51. Kemmer, W. and H. Michalczak, 2003. *Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2002*. Auflage mit ausführlichem Erläuterungsteil. Hoffmann Verlag, Berlin. 5. Aufl.
52. Khandani, A. and H. Schicha, 1999. *Zweizeitige Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen während eines stationären Aufenthaltes - Beobachtungen an 100 Patienten*. Nuklearmedizin Archiv. 38(5): p. 140-143.
53. Körber C, et al., 2002. *Letter to the editor*. European journal of nuclear medicine. 29: p. 161.
54. Kramme, R., 2011 *Medizintechnik*. Vol. 4. 2011: Springer.
55. Krieger, H., 2012 *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Vol. 4. 2012: Vieweg+Teubner Verlag.
56. Kung, A.W.-C., C.-C. Yau, and A.C.-K. Cheng, 1995. *The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism*. Thyroid. 5(1): p. 7-12.
57. Kuwert, T., et al., 2008 *Nuklearmedizin*. Vol. 4. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
58. Lehnert, H., 2010 *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel* Vol. 3. 2010, Stuttgart: Georg-Thieme Verlag KG.
59. Lehnert, H., 2014 *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwech.* 2014: Thieme.
60. Leslie, W.D., et al., 2003. *A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 88(3): p. 978-983.
61. Lind, P., 2002. *Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 29(2): p. S453-S457.
62. Lüllmann-Rauch, R., 2009 *Taschenlehrbuch Histologie*. Vol. 3. 2009, Stuttgart: Georg-Thieme Verlag.
63. Luster, M., et al., 1995. *Reduktion des Schilddrüsenvolumens nach Radiojodtherapie wegen funktioneller Autonomie*. Nuklearmedizin 34(2): p. 57-60.
64. Mahlstedt, J., H. Schmidt, and K. Joseph. *Untersuchungen zur Verlässlichkeit des <sup>99m</sup>Tc-Speichertests als Schätzer der thyreoidalen Stimulation*. in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1979. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York.

65. Mann, K., B. Weinheimer, and O.E. Janßen, 2002 *Schilddrüse 2001: Schilddrüse und Autoimmunität. Henning-Symposium, 15. Konferenz über die Menschliche Schilddrüse*. 2002: De Gruyter.
66. Marinelli, L., E.H. Quimby, and G.J. Hine, 1948. *Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection*. The American journal of roentgenology and radium therapy. 59(2): p. 260.
67. Meier, D.A., et al., 2002. *Procedure guideline for therapy of thyroid disease with 131Iodine*. Journal of Nuclear Medicine. 43(6): p. 856-861.
68. Meller, J. and W. Becker, 2002. *The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 29(2): p. S425-S438.
69. Meller, J., C. Sahlman, and W. Becker, 2002. *Radioiodine-treatment (RIT) of functional thyroidal autonomy*. Nuclear Medicine Review. 5(1): p. 1-10.
70. Meller, J., et al., 2000. *Radioiodine therapy for Plummer's disease based on the thyroid uptake of technetium-99m pertechnetate*. European journal of nuclear medicine. 27(9): p. 1286-1291.
71. Meng, W., 1992 *Schilddrüsenerkrankungen*. Vol. 3. 1992, Jena: Gustav Fischer Verlag.
72. Meng, W., 2002 *Schilddrüsenerkrankungen*. Vol. 4. 2002, München: Urban & Fischer Verlag.
73. Moka, D., M. Dietlein, and H. Schicha, 2002. *Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 29(2): p. 486-5491.
74. Moka, D., E. Voth, and H. Schicha, 1997. *Einfluß von thyreostatischer Medikation auf die effektive Halbwertszeit und den Uptake von 131Iod während einer Radioiodtherapie*. Nuklearmedizin Archiv. 36(3): p. 87-92.
75. Moser, E., 1997. *Radioiodine treatment of Plummer's disease*. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 106: p. S63-5.
76. Moser, E., et al., 1988. *Ergebnisse der Radiojod-Behandlung von Patienten mit immunogener und nichtimmunogener Hyperthyreose bei Anwendung unterschiedlicher Herddosen*. Nuklearmedizin Archiv. 27(3): p. 98-104.
77. Müller, B., R. Bares, and U. Büll, 1991. *Untersuchungen zur effektiven Halbwertszeit des 131I bei der Radiojodbehandlung der Schilddrüsenautonomie*. Nuklearmedizin Archiv. 30(3): p. 71-76.
78. Nicoletti, R., M. Oberladstätter, and F. König, 2007 *Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin: eine Einführung*. Vol. 2. 2007: Facultas.
79. Nüchel, C., B. Boddenberg, and H. Schicha, 1993. *Die Bedeutung des Radiojodtests für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenerkrankungen*. Nuklearmedizin 32(2): p. 91-98.
80. O'Connor, M.K. and J.F. Malone, 1978. *Thyroid uptake measurements: the influence of gland depth, gland mass and lobe separation*. The British Journal of Radiology. 51(606): p. 454-459.
81. Oexle, C., M. Reinhardt, and E. Moser, 1998. *Erste Ergebnisse der Radioiodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie der Schilddrüse unter Verwendung eines TcTUs-adaptierten Dosiskonzepts*. Nuklearmedizin Archiv. 37(6): p. 192-196.
82. Peters, H., et al., 1995. *Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated 131 iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study*. European journal of clinical investigation. 25(3): p. 186-193.
83. Pfannenstiel, P., 1983 *Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen*. Vol. 4. 1983, Konstanz: Schnetztor- Verlag. 13-14.

84. Pirnat, E., et al., 2004. *Early changes of thyroid hormone concentrations after 131I therapy in Graves' patients pretreated or not with methimazole*. *Nuklearmedizin*. 43(4): p. 129-134.
85. Reiners, C., 1993. *Radiojodtherapie—Indikation, Durchführung und Risiken*. *Deutsches Ärzteblatt*. 90(45): p. 44-51.
86. Reinhardt, M., et al., 1995. *Improved dose concept for radioiodine therapy of multifocal and disseminated functional thyroid autonomy*. *European journal of endocrinology*. 132(5): p. 550-556.
87. Reinhardt, M.J., et al., 1998. *Änderung des 99mTechnetium-Perthentat-Uptakes der Schilddrüse unter Suppression (TcTUs) bei Verbesserung der Iodversorgung in Deutschland*. *Nuklearmedizin* 37(6): p. 202-207.
88. Riemann, B. and O. Schober, 2012. *Wie ist bei der Radioiodtherapie der benignen Schilddrüsenerkrankungen zu verfahren?* *Der Nuklearmediziner*. 35: p. 37-42.
89. Sabri, O., M. Zimny, and U. Buell, 2002. *Influence of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre*. *European Journal of Nuclear Medicine*. 29(1): p. 160-160.
90. Sabri, O., et al., 1999. *Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 84(4): p. 1229-1233.
91. Sawin, C.T. and D.V. Becker, 1997. *Radioiodine and the Treatment of Hyperthyroidism: The Early History\**. *Thyroid*. 7(2): p. 163-176.
92. Sawka, A.M., et al., 2009. *Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Thyroid*. 19(5): p. 451-457.
93. Schaps, K.-P., O. Kessler, and U. Fetzner, 2007 *Das Zweite - Kompakt: Innere Medizin*. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
94. Schicha, H. and O. Schober, 2007 *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. Vol. 6. 2007, Stuttgart: Schattauer GmbH.
95. Schmidt, G., L. Greiner, and D. Nürnberg, 2011 *Sonographische Differentialdiagnose*. Vol. 2. 2011, Stuttgart: Georg-Thieme Verlag KG.
96. Schneider, P., et al., 2002. *Does an individual estimation of halflife improve the results of radioiodine therapy of Graves' disease?* *Nuklearmedizin*. 41(6): p. 240-244.
97. Seeger, T., D. Emrich, and D. Sandrock, 1995. *Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie unter Verwendung des funktionellen autonomen Volumens*. *Nuklearmedizin Archiv*. 34(4): p. 135-140.
98. Shapiro, B., 1993. *Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: what have we learned after 50 years?* *Journal of Nuclear Medicine*. 34(10): p. 1638-1641.
99. Siegenthaler, W. and H.E. Blum, 2006 *Klinische Pathophysiologie*. Vol. 9. 2006, Stuttgart: Georg-Thieme Verlag KG.
100. Siewert, J.R., M. Rothmund, and V. Schumpelick, 2007 *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*. Vol. 2. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
101. Siewert, J.R., M. Rothmund, and V. Schumpelick, 2013 *Praxis Der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*. Vol. 3. 2013: Springer.
102. Stalla, G.K., 2007 *Therapielexikon Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten*. 2007: Springer Berlin Heidelberg.
103. Stein, J. and K.-W. Jauch, 2003 *Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie*. 2003, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
104. Studer, H., H.-J. Peter, and H. Gerber, 1989. *Natural Heterogeneity of Thyroid Cells: The Basis for Understanding Thyroid Function and Nodular Goiter Growth*. *Endocrine Reviews*. 10(2): p. 125-135.

105. Urbanek, V., et al., 2001. *Radioiodtherapie des Morbus Basedow-dosimetrischer Vergleich verschiedener Therapieregime bezüglich der Thyreostatikagabe.* Nuklearmedizin. 40(4): p. 111-115.
106. Velkeniers, B., et al., 1988. *Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered.* The Lancet. 331(8595): p. 1127-1129.
107. Vogel, C., 2009 *Verifizierung eines Abstandhalters zur Minimierung der Bewegungs- und Positionierungsfehler während der Radiojoduptake-Testmessung bei Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen.* Vol. 1. 2009, Norderstedt: GRIN Verlag.
108. Walter, M.A., et al., 2006. *Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 33(6): p. 730-737.
109. Willgeroth, F., et al., 2013 *Weibliches Genitale Mamma · Geburtshilfe: Diagnostik mit bildgebenden Verfahren.* 2013: Springer Berlin Heidelberg.
110. Winkler, C., 1989. *Nuklearmedizin in Deutschland: Ein Rückblick auf die Anfänge.* Nuklearmedizin Archiv. 28(1): p. 1-10.
111. Wolff, J., 1964. *Transport of iodide and other anions in the thyroid gland.* Physiological reviews. 44(1): p. 45-90.

## **8 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung der radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Roland Bares durchgeführt.

Die Idee zur Erstellung dieser Arbeit basiert auf den Überlegungen von Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares. Bei der Konzipierung der Studie wurde ich von Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares unterstützt, welcher zudem für Rückfragen in regelmäßigen Treffen zur Verfügung stand und Korrekturen und Verbesserungsvorschläge zum Manuskript der Arbeit beisteuerte.

Die Datenerhebung erfolgte eigenständig auf Basis der in der Datenbank der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung gestandenen Patientendaten.

Die statistische Auswertung wurde nach Beratung durch Frau Dipl.-Statistikerin Aline Naumann vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen, von mir selbst durchgeführt. Die Modellierung sowie die anschließenden Simulationen erfolgten eigenständig.

Ich, Katharina Berner, versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche gekennzeichnet zu haben.

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: unifokale Autonomie am linken Schilddrüsenunterpol .....	9
Abbildung 2: multifokale Autonomie mit großem Adenom am rechten Unterpol .....	9
Abbildung 3: disseminierte Autonomie .....	10
Abbildung 4: Ursachen der Struma, modifiziert nach [45].....	11
Abbildung 5: Bestellgrößen der Therapiekapselaktivität Natriumiodid (131I) (GE Healthcare) modifiziert nach Angebot Nr. 599/95 vom 27.11.95 .....	26
Abbildung 6: Gesamtkohorte – Streudiagramm RIU(4h) vs. RIU(24h) .....	36
Abbildung 7: Patientengruppe 400Gy – Streudiagramm RIU(4h) vs. RIU(24h) .....	36
Abbildung 8: Patientengruppe TSH supprimiert – Streudiagramm RIU(4h) vs. RIU(24h) .....	37
Abbildung 9: Patientengruppe TSH supprimiert, fT4 u. fT3 norm – Streudiagramm RIU(4h) vs. RIU(24h) .....	37
Abbildung 10: Gesamtkohorte – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h).....	39
Abbildung 11: Patientengruppe TSH supprimiert – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h).....	39
Abbildung 12: Patientengruppe TSH supprimiert, fT4 u./o. fT3 erhöht – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h) .....	40
Abbildung 13: Patientengruppe TSH supprimiert, fT4 u. fT3 norm – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h) .....	40
Abbildung 14: Patientengruppe TcTU normal – Streudiagramm TcTU vs. RIU(4h) .....	41
Abbildung 15: Gesamtkohorte – Streudiagramm TcTU vs. RIU(24h).....	43
Abbildung 16: Patientengruppe 400Gy, 5-10ml – Streudiagramm TcTU vs. RIU(24h) .....	43
Abbildung 17: Patientengruppe TSH supprimiert, fT4 u. fT3 norm – Streudiagramm TcTU vs. RIU(24h) .....	44
Abbildung 18: Patientengruppe TcTU erhöht – Streudiagramm TcTU vs. RIU(24h).....	44
Abbildung 19: Streudiagramm Zielvolumen – Therapieaktivität mittels Marinelli.....	47
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der absoluten Abweichung der Th.A.(TcTU) vs. Th.A.(Marinelli) .....	48
Abbildung 21: Streudiagramm TcTU vs. absolute Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli) .....	49
Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der relativen Abweichung der Th.A.(TcTU) vs. Th.A.(Marinelli) .....	50
Abbildung 23: Streudiagramm TcTU vs. relative Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli) ..	51
Abbildung 24: Streudiagramm Zielvolumen vs. absolute Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli) .....	51
Abbildung 25: Streudiagramm Zielvolumen vs. relative Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli) .....	52
Abbildung 26: Streudiagramm fT3 vs. absolute Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli) ....	52
Abbildung 27: Streudiagramm fT3 vs. relative Abweichung Th.A.(TcTU) – Th.A.(Marinelli) .....	53

Abbildung 28: Streudiagramm Vorhersage Th.A. mit TcTU-Modell – Th.A. mittels Marinelli-Formel .....	54
Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Residuen Therapieaktivität mit TcTU-Modell .....	55
Abbildung 30: Vergleich der Abweichung der Th.A. mittels TcTU-Modell vs. Th.A. mittels Marinelli-Formel .....	56
Abbildung 31: Scattergram Abweichung bestellter Th.A. von Th.A. mittels Marinelli-Formel.....	58
Abbildung 32: Scattergram Abweichung verabreichter Th.A. von Th.A. mittels Marinellii-Formel .....	60
Abbildung 33: Scattergram Abweichung bestellter Th.A. von Th.A.mit TcTU-Modell.....	63
Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung Gruppenmodell 2 .....	65
Abbildung 35: Scattergram Abweichung verabreichter Th.A. von Th.A. mit TcTU-Modell .....	67
Abbildung 36: prozentuale Abweichung verabreichter Th.A. von Th.A.Marinelli(links)/TcTU(rechts).....	70
Abbildung 37: mögliche Misserfolge – Therapieaktivitäten im Vergleich .....	71

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schilddrüsenvergrößerung bei Kindern – Obergrenze des Normbereichs, modifiziert nach [44].....	11
Tabelle 2: physikalische Eigenschaften – Radionuklide, modifiziert nach [46].....	14
Tabelle 3: erhobene Patientendaten mit Erklärung.....	23
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung des TSH-Wertes in Abhängigkeit von der Erkrankung.....	29
Tabelle 5: angestrebte Herddosen.....	30
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Herddosen, gruppiert nach Zielvolumen und Art der Erkrankung.....	31
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung des Tc-Uptakes, gruppiert nach gewünschter Herddosis.....	32
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung des Tc-Uptakes, gruppiert nach Art der Erkrankung.....	32
Tabelle 9: Korrelationskoeffizienten nach Art der Patientengruppe – RIU(4h) vs. RIU (24h).....	34
Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten nach Art der Patientengruppe – TcTU vs. RIU (4h).....	38
Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten nach Art der Patientengruppe – TcTU vs. RIU (24h).....	41
Tabelle 12: Abweichung Th.A. TcTU – Marinelli in Prozentbereichen.....	57
Tabelle 13: 10% Abweichung Th.A. bestellt – Th.A.(Marinelli).....	59
Tabelle 14: 10% Abweichung Th.A. verabreicht – Th.A.(Marinelli).....	60
Tabelle 15: 10% Abweichung Th.A. bestellt – Th.A.(TcTU).....	63
Tabelle 16: Gruppenmodell 2.....	65
Tabelle 17: Kreuztabelle Th.A.(TcTU) vs. Th.A.(Marinelli) in Gruppenmodell 2.....	66
Tabelle 18: 10% Abweichung Th.A. verabreicht – Th.A.(TcTU).....	67
Tabelle 19: Vergleich Th.A.(TcTU) mit Th.A.Marinelli berechnet/verabreicht.....	69
Tabelle 20: Vergleich von Patientenzahlen verschiedener Studien.....	75

## **11 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares für die hervorragende Betreuung und die Möglichkeit unter seiner Anleitung die vorliegende Arbeit durchführen zu können. Herr Prof. Dr. Bares hatte stets Zeit für mich gefunden und mir eine außergewöhnliche Hilfsbereitschaft und Geduld entgegen gebracht. Bedanken möchte ich mich auch für die zahlreichen Ideen, Denkanstöße und Verbesserungsvorschläge.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Christian la Fougère für das Ermöglichen der Fertigstellung dieser Arbeit in seiner Abteilung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Martin Böckle für seine Hilfsbereitschaft und seine Bemühungen bedanken, mir einen Einblick in das physikalische Themengebiet zu ermöglichen und mir Hilfestellungen bei technisch bezogenen Fragen zu geben. Es war stets eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre während meiner Datenerhebung.

Ich möchte mich zudem bei Frau Dipl.-Statistikerin Aline Naumann vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die statistische Beratung bedanken.

Zum Schluss gilt mein großer Dank all denen, die mich während dieser Zeit immer wieder ermutigt haben diese Arbeit in der vorliegenden Form fertigzustellen.