

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

Strumaverkleinerung durch Radioiod - Ergebnisse bei
Patienten mit Morbus Basedow und disseminierter
Autonomie im Vergleich zur unifokalen Autonomie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Lutoschkin, Alexander

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. P. Haber

Tag der Disputation: 18.10.2017

Abkürzungsverzeichnis

AA	Autonomes Adenom
CT	Computertomographie
DA	Disseminierte Autonomie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
et al.	und andere
fT3	Freies Triiodthyronin
fT4	Freies Thyroxin
Gy	Gray, abgeleitete SI-Einheit der Energiedosis (Joule/Kilogramm)
HWZ	Halbwertszeit
¹³¹ I	Iod-Isotop ¹³¹ Iod
L-Thyroxin	Levothyroxin
M.	Morbus
MB	Morbus Basedow
MBq	Megabecquerel, abgeleitete SI-Einheit der Radioaktivität (1/Sekunde)
MFA	Multifokale Autonomie
MHz	Megahertz, abgeleitete SI-Einheit der Frequenz (1/Sekunde)
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NaI	Natrium-Iodid
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PACS	Picture Archiving and Communication System
RIT	Radioiodtherapie
SD	Schilddrüse
Sv	Sievert, abgeleitete SI-Einheit von Strahlendosen (Joule/Kilogramm)
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UFA	Unifokale Autonomie
2D/3D	Zwei-/dreidimensional

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schilddrüsen- und Adenomvolumen vor Therapie.....	25
Abbildung 2: Stoffwechsellage bei Therapie	26
Abbildung 3: Applizierte Therapieaktivitäten.....	31
Abbildung 4: Erzielte Herddosen	32
Abbildung 5: Volumenreduktion nach Radioiodtherapie bezogen auf das initiale Volumen	38
Abbildung 6: Graphischer Zusammenhang zwischen Volumenreduktion und der erreichten Herddosis im Gesamtkollektiv	40
Abbildung 7: Volumenreduktion des autonomen Adenoms in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis	41
Abbildung 8: Volumenreduktion in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis in der Gruppe der DA	42
Abbildung 9: Volumenreduktion in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis in der Gruppe des M. Basedow.....	43
Abbildung 10: Volumenreduktion in Abhängigkeit der erreichten Herddosis bei Basedow- und DA-Patienten im Dosiskorridor 100-325 Gy.....	45
Abbildung 11: Vergleich der Volumenreduktion zwischen M. Basedow und DA im Dosiskorridor 100 bis 325 Gy	46
Abbildung 12: Vergleich der Volumenreduktion zwischen Patienten mit M. Basedow und DA bei erreichten Herddosen bis und über 200 Gy	47
Abbildung 13: Graphischer Zusammenhang zwischen Volumenreduktion und Alter.....	49
Abbildung 14: Graphischer Zusammenhang zwischen Volumenreduktion und Ausgangsvolumen.....	50
Abbildung 15: Volumenreduktion in Abhängigkeit vom TRAK-Spiegel bei Basedow-Patienten	51
Abbildung 16: Abhängigkeit der Volumenreduktion vom Therapieuptake	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung in den einzelnen Therapiegruppen und im Gesamtkollektiv	24
Tabelle 2: Einteilung der Basedow-Patienten gemäß des sonographischen Befunds in drei Floriditätsausprägungen	30
Tabelle 3: Stoffwechsellage bei der ersten posttherapeutischen Kontrolle und im weiteren Verlauf	35
Tabelle 4: Schilddrüsen- und Adenomvolumen vor und nach Therapie	36
Tabelle 5: Erreichte Reduktion des Zielvolumens in verschiedenen Dosiskorridoren	43
Tabelle 6: Volumenreduktion bei Unterschreitung bis und über 20 % der beabsichtigten Herddosis	44
Tabelle 7: Volumenreduktion des Adenomknotens in Abhängigkeit vom Ausgangsvolumen	50
Tabelle 8: Volumenreduktion in den sonographisch ermittelten Floriditätsgruppen bei Patienten mit M. Basedow	52
Tabelle 9: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse	55
Tabelle 10: Vergleich der im eigenen Kollektiv erreichten Volumenreduktion bei Autonomie-Patienten mit zwei Studien aus der Literatur	64
Tabelle 11: Vergleich der im eigenen Kollektiv erreichten Volumenreduktion bei Basedow-Patienten mit Studien aus der Literatur	66

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des Schilddrüsenvolumens nach dem Rotationsellipsoidmodell	18
Formel 2: Berechnung des Adenomvolumens bzw. fokaler Veränderungen	18
Formel 3: Berechnung des paranodulären Volumens bei Patienten mit UFA ..	19
Formel 4: Berechnung der ^{131}I -Aktivitätsmenge nach Marinelli	20
Formel 5: Reduktion des Zielvolumens in linearer Abhängigkeit der Dosis.....	69

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Material und Methoden.....	15
2.1 Patientengut	15
2.1.1 Einschlusskriterien	15
2.1.2 Auswertungszeitraum.....	16
2.2 Sonographie	17
2.2.1 Volumetrie	17
2.3 Labordiagnostik	19
2.4 Radioiodtherapie.....	19
2.5 Erfasste Daten.....	22
2.6 Statistik	22
3. Ergebnisse	24
3.1 Befunde vor Radioiodtherapie	24
3.1.1 Gruppengröße	24
3.1.2 Geschlechterverteilung.....	24
3.1.3 Alter.....	24
3.1.4 Schilddrüsen- und Adenomvolumen.....	25
3.1.5 Stoffwechsellage bei Therapie	26
3.1.6 Thyreostatische Vorbehandlung.....	27
3.1.7 Medikamentöse Prophylaxe oder Therapie einer endokrinen Orbitopathie.....	28
3.1.8 TSH-suppressive Therapie.....	28
3.1.9 Sonographische Befunde bei autonomen Adenomen	29
3.1.10 TRAK-Spiegel.....	29
3.1.11 Floridität bei Patienten mit M. Basedow	30
3.2 Daten zur Radioiodtherapie: Applizierte Therapieaktivität und erreichte Herddosis	30
3.3 Befunde nach Radioiodtherapie	33
3.3.1 Therapieerfolg	33
3.3.2 Schilddrüsen- und Adenomvolumina.....	36
3.3.3 Volumenreduktion	36

3.3.4	Regressive Veränderungen des autonomen Adenoms	38
3.3.5	TRAK-Spiegel.....	39
3.4	Dosis-Wirkungsbeziehung.....	39
3.4.1	Unifokale Autonomie	40
3.4.2	Disseminierte Autonomie	41
3.4.3	M. Basedow.....	42
3.4.4	Volumenreduktion in einzelnen Dosiskorridoren	43
3.4.5	Volumenreduktion bei Unterschreitung der geplanten Herddosis..	44
3.4.6	Vergleich der Volumenreduktion bei Patienten mit M. Basedow oder disseminierter Autonomie im Dosiskorridor 100 bis 325 Gy	44
3.5	Einflussfaktoren auf die Reduktion des Zielvolumens.....	48
3.5.1	Geschlecht	48
3.5.2	Alter.....	48
3.5.3	Ausgangsvolumen.....	49
3.5.4	TRAK-Spiegel.....	51
3.5.5	Floridität bei M. Basedow	52
3.5.6	Cortisonprophylaxe	52
3.5.7	Thyreostase.....	52
3.5.8	Regressive Veränderungen im Adenom.....	53
3.5.9	Therapieuptake	54
3.6	Multiple lineare Korrelationsanalyse	54
4.	Diskussion.....	56
4.1	Volumetrie	56
4.2	Dosimetrie	59
4.3	Dosis-Wirkungsbeziehung.....	62
5.	Zusammenfassung.....	75
6.	Literaturverzeichnis	77
7.	Erklärung zum Eigenanteil	87
8.	Danksagung.....	88
9.	Lebenslauf.....	89

1. Einleitung

Die Hyperthyreose ist eines der häufigsten endokrinologischen Krankheitsbilder (Krüzfeldt und Christ 2011). Etwa 1,9 bis 2,7 % der Frauen sind betroffen (Tunbridge et al. 1977). Die Prävalenz bei Männern ist um eine Zehnerpotenz niedriger (Tunbridge et al. 1977).

Die funktionelle Schilddrüsenautonomie ist in Deutschland mit einem Anteil von ca. 60 % die häufigste Ursache einer Hyperthyreose (Grünwald und Derwahl 2016). Sie entsteht auf dem Boden einer somatischen Mutation in den TSH-Rezeptorgenen (Krohn et al. 1998). Durch Abkopplung vom thyreotropen Regelkreis wird eine vermehrte Schilddrüsenhormonsynthese begünstigt. Je nach dem Verteilungsmuster innerhalb der Schilddrüse lassen sich uni-, multi- oder disseminierte Autonomien unterscheiden. Dabei steigt mit höherem Alter, einem größeren Schilddrüsenvolumen und Multinodularität die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer autonomen Parenchymveränderung an (Baier 2011).

Danach ist hierzulande die immunogene Hyperthyreose (M. Basedow) die zweithäufigste Ursache einer Schilddrüsenüberfunktion (Grünwald und Derwahl 2015). Verantwortlich dafür sind zirkulierende Immunglobuline gegen Schilddrüsenantigene, die einerseits eine stimulierende Wirkung an den TSH-Rezeptoren der Follikelzellen haben und so zu einer Hypersekretion von Schilddrüsenhormonen führen (Weetman 2000). Andererseits kommt es durch Follikelhyperplasie und -hypertrophie zu einer Organvergrößerung (Weetman 2000, Woeber 2006). Frauen sind typischerweise 5-10 mal häufiger betroffen als Männer, der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (Weetman 2000).

Darüber hinaus gibt es noch weitere, jedoch seltenere Ursachen einer Hyperthyreose (z.B. transiente Hyperthyreose bei Thyreoiditis de Quervain, im Rahmen eines Schilddrüsenkarzinoms, paraneoplastisch oder die sekundäre

Hyperthyreose bei TSH-produzierendem Hypophysenadenom), auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

Die Therapie einer Hyperthyreose richtet sich nach der Ursache. Zur Therapie des M. Basedow und der funktionellen Autonomie stehen grundsätzlich die medikamentöse Therapie, eine Behandlung mit Radioiod oder eine Operation zur Verfügung. Zusätzlich werden seit einigen Jahren für benigne Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich der unifokalen Autonomie, verschiedene lokale Behandlungsmethoden angeboten (Korkusuz et al. 2014a, Korkusuz et al. 2014b, Sung et al. 2015).

Um zu bestimmen, welcher Therapieansatz optimal geeignet ist, muss zunächst geprüft werden, ob initial ein medikamentös-konservativer Therapieversuch sinnvoll ist (Schicha und Dietlein 2002). Für diese Entscheidung ist die Einschätzung des Rezidivrisikos nach thyreostatischer Medikation wichtig. Einige Studien berichteten beim M. Basedow von Rückfallquoten zwischen 49 und 60 % (Vitti et al. 1997, Weetman et al. 1986, Young et al. 1988), wobei ein größeres Schilddrüsenvolumen, ein niedrigeres Erkrankungsalter, ein höherer TRAK-Spiegel sowie hohe Triiodthyronin-Werte sich ungünstig auf das Eintreten bzw. die Dauer einer Remission auswirken.

Bei der fokalen Autonomie kann die Rückfallquote sogar bis zu 90 % betragen (Schicha und Dietlein 2002). Grund dafür ist nach Meller et al. (2002) der irreversible Charakter der autonomen Knoten. Die Behandlung mit Thyreostatika als Ersttherapie sollte sich daher auf drei Situationen beschränken: Basedow-Patienten mit niedrigem Rückfallrisiko, Autonomie-Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung oder als Überbrückungstherapie bis zu einer definitiven Behandlung (Baier 2011, Schicha und Dietlein 2002).

Fällt die Entscheidung zu Gunsten eines definitiven Therapieansatzes, muss zwischen den beiden Therapieoptionen Radioiodtherapie und Operation gewählt werden. Leitlinienkonform sollten Basedow-Patienten mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit, einer Rezidivhyperthyreose nach konservativem Therapieversuch oder einer persistierenden Hyperthyreose über 6-12 Monate

unter bestehender Thyreostase bei kleinem bis mittelgroßen Drüsenvolumen primär einer Radioiodtherapie zugeführt werden (Dietlein et al. 2015). Bei nachgewiesener funktioneller Autonomie rechtfertigt schon eine stoffwechselrelevante Überfunktion die Behandlung mit ^{131}I (Dietlein et al. 2015). Eine Indikation zur Operation ist hingegen bei Malignomverdacht, ausgeprägten regressiven Veränderungen und lokalen Kompressionssyndromen gegeben.

Die Radioiodtherapie wurde in den frühen 40er Jahren in den Vereinigten Staaten zum ersten Mal zur Therapie der Hyperthyreose von Patienten mit M. Basedow eingesetzt (Chapman und Evans 1946, Hertz und Roberts 1946). Seit ihrer Einführung kam es zu einer stetigen Verbreitung und Etablierung sowohl bei benignen als auch malignen Schilddrüsenerkrankungen. Die Behandlung mit Radioiod stellt eine endogene Radiotherapie mit dem Iod-Isotop ^{131}I dar, dessen Halbwertszeit 8,1 Tage beträgt. ^{131}I emittiert sowohl Elektronen als auch Photonen, wobei der Therapieeffekt zu über 95 % dem Beta-Strahlenanteil zuzuschreiben ist (Reiners 1993). Die Penetration der Betastrahlung im Schilddrüsenparenchym beträgt ca. 1 mm (Wyszomirska 2012). Da der Gammastrahlenanteil eine höhere Reichweite im Gewebe aufweist und von außen nachweisbar ist, wird er zur Diagnostik und zur Überwachung bzw. Kontrolle der Therapie genutzt (Reiners 1993). Das primäre Therapieziel ist die Beseitigung der hyperthyreoten Stoffwechsellaage. Sekundär wird auch eine Reduktion des Schilddrüsenvolumens angestrebt.

Die Radioiodtherapie kommt neben der Operation gelegentlich auch zur Strumaverkleinerung zum Einsatz. Hierbei entscheidet das Strumavolumen neben dem Patientenwunsch, dem Allgemeinzustand des Patienten und einem etwaig bestehenden Malignitätsverdacht darüber, welcher der beiden Therapieansätze optimal geeignet bzw. alternativ vertretbar ist. So sollte bei Vorliegen einer großvolumigen Struma mit intrathorakalen Anteilen, insbesondere bei lokalen Kompressionssyndromen eine operative Therapie angestrebt werden (Schicha und Dietlein 2002). Im Gegensatz dazu empfehlen Dietlein et al. (2006) die Indikation zur Radioiodtherapie auch bei höheren

Schilddrüsenvolumina großzügiger zu stellen, sodass die Radioiodtherapie nicht nur als Ausweichoption für Risikopatienten betrachtet werden soll. Andere Studien konnten zeigen, dass selbst bei sehr großem Schilddrüsenvolumen (bis 311 ml im Mittel) mit Radioiod eine Volumenreduktion zwischen 34 und 66 % innerhalb von 12 Monaten erreicht werden kann (Bachmann et al. 2009, Baczyk et al. 2009, Bonnema et al. 1999) und somit auch diese Patienten einer Radioiodtherapie unterzogen werden können.

Je nachdem welches Therapieziel verfolgt werden soll und welche Erkrankung vorliegt, kommen bei der Radioiodtherapie unterschiedliche Konzepte zur Anwendung. Beim M. Basedow wird in der Regel ein ablatives Therapiekonzept angewandt. Es wird dabei versucht, das komplette Parenchym auszuschalten. Der Preis für die Beseitigung der Überfunktion ist in diesem Falle eine substituitionsbedürftige Hypothyreose, die jedoch durch eine exogene Hormonsubstitution relativ einfach behandelt werden kann.

Funktionelle Autonomien und euthyreote Strumen werden demgegenüber mit einem funktionsoptimierten Regime therapiert. Hierbei wird versucht, selektiv die autonomen Follikel zu beseitigen und so eine euthyreote Stoffwechsellage zu erreichen. Um das paranoduläre Schilddrüsenparenchym zu schonen, sollten Adenome unter TSH-Suppression behandelt werden. Dies kann durch die vorherige Gabe von Levothyroxin erreicht werden (Dietlein et al. 2015). Jeder Patient muss vor Therapiebeginn über eine mögliche Schilddrüsenunterfunktion mit einer lebenslangen Substitutionspflichtigkeit aufgeklärt werden.

Je nach vorliegender Schilddrüsenerkrankung betragen die Zieldosen gemäß den gültigen deutschen Leitlinien (Dietlein et al. 2015):

Unifokale Autonomie:	300-400 Gy
M. Basedow:	200-300 Gy
Disseminierte Autonomie:	100-150 Gy
Strumareduktion:	100-150 Gy

Die für das Erreichen des Therapieziels erforderliche Radioaktivitätsmenge muss gemäß den deutschen Richtlinien individuell (üblicherweise im Rahmen eines vor der Therapie durchgeführten Radioiodtests) ermittelt werden (StrlSch RL 2011). Dies geschieht meist durch einen ambulanten Kurztest. Zwei und 24 Stunden nach peroraler Gabe einer standardisierten Testaktivität (meist nur wenige MBq) von ^{131}I als Natriumiodid wird die in der Schilddrüse gespeicherte Radioaktivitätsmenge mit einer Sonde gemessen. Der sogenannte Uptake errechnet sich aus dem Verhältnis der aktuell gemessenen und der verabreichten Ausgangsaktivität. Der 24h-Uptake wird unter der Annahme einer zu diesem Zeitpunkt maximalen Speicherung zur Berechnung der Therapieradioaktivität benutzt, während der 2h-Uptake zur internen Qualitätskontrolle sowie zur Erfassung einer atypisch schnellen Radioiodkinetik dient.

Um die Radioiodkinetik nicht zu beeinflussen, wird eine etwaige thyreostatische Medikation einige Tage vor Testbeginn abgesetzt. Sie kann 1-2 Tage nach Verabreichung der Therapieradioaktivität bis zum Wirkeintritt der Radioiodtherapie fortgeführt werden (Dietlein et al. 2015).

Da eine Schwangerschaft bzw. Stillzeit als absolute Kontraindikationen für die Durchführung einer Radioiodtherapie gilt, ist bei Frauen im gebärfähigem Alter ein negativer Schwangerschaftstest Therapievoraussetzung. Eine Schwangerschaftskarenz von sechs Monaten nach Therapie wird empfohlen (Dietlein et al. 2015).

Eine Iodbelastung im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung (durch Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln) muss ebenfalls ausgeschlossen werden.

Bei Vorliegen suspekter intrathyreoidaler Herdbefunde muss vor Therapie z.B. durch Feinnadelpunktion ein maligner Prozess ausgeschlossen werden.

In Deutschland ist die Durchführung einer Radiotherapie nur unter stationären Bedingungen auf einer eigens dafür ausgestatteten und zugelassenen Bettenstation gestattet (StrlSch RL 2011). Nach Aufnahme erhält der Patient die

zuvor errechnete Aktivitätsmenge in der Regel in Form einer Kapsel, in Ausnahmefällen, z. B. bei Schluckstörungen, Passagestörungen des Magen-Darm-Traktes oder Resorptionsstörungen kann die Therapieaktivität auch parenteral verabreicht werden.

Während des Aufenthaltes wird täglich die in der Schilddrüse sowie im übrigen Körper verbliebene Aktivitätsmenge gemessen. Unterschreitet nach mindestens 48 Stunden Aufenthalt die Ortsdosisleistung in einer Entfernung von 2 m $3,5 \mu\text{Sv}$ pro Stunde oder beträgt die Ganzkörperaktivität max. 250 MBq (StrlSch RL 2011), so kann eine Entlassung des Patienten erfolgen.

Da die Wirkung der Radioiodtherapie erst allmählich innerhalb von drei Monaten eintritt (Dietlein et al. 2015), findet eine vollständige Nachuntersuchung erst nach diesem Zeitraum statt. Dabei erfolgt neben der Erhebung der Zwischenanamnese seit Therapie eine körperliche Untersuchung, die Bestimmung des Schilddrüsenhormonstatus und eine Szintigraphie. Durch die Volumetrie der Schilddrüse, üblicherweise mittels Sonographie, kann die eingetretene Volumenabnahme quantifiziert werden. Besteht eine Hypothyreose, wird eine Substitutionstherapie eingeleitet oder angepasst. Von einer erfolgreichen Therapie ist auszugehen, wenn eine vorbestehende Hyperthyreose ohne medikamentöse Begleittherapie beseitigt ist. Ist sie weiterhin nachweisbar, ist eine erneute Radioiodtherapie erforderlich.

Bei Patienten mit M. Basedow oder fokalen Autonomien ist eine Normalisierung des Stoffwechsels in über 90 % der Fälle zu erwarten (Kobe et al. 2008, Meller et al. 2002). Begleitend kann eine Reduktion des Schilddrüsen- bzw. Knotenvolumens (bei fokaler Autonomie) um bis zu 80-90 % erreicht werden (Dietlein et al. 2015).

Die Wirkung der Radioiodtherapie beruht auf der β -Strahlung des Isotops ^{131}I . Das Ausmaß des Zellunterganges steht in direkter Abhängigkeit zur erreichten Dosis, so steigt mit höheren Herddosen die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Therapieausganges an (Meller et al. 2000, Peters et al. 1995,

Reinhardt et al. 2002, Reinhardt et al. 1995, Sabri et al. 2001). Auch mehrere retrospektive Studien konnten die Abhängigkeit der Erfolgsrate von der im Zielvolumen deponierten Dosis nachweisen (De Souza et al. 2006, Hernandez-Jimenez et al. 2007, Szumowski et al. 2015).

Da unter Einnahme von thyreostatisch wirksamen Medikamenten ein Therapieerfolg seltener zu erwarten ist (Sabri et al. 1999, Sabri et al. 1998, Urbanek et al. 2001) sollte nach Möglichkeit die Radioiodtherapie nicht unter Einnahme von Thyreostatika erfolgen. Thyreostatika beeinflussen die Radioiodkinetik nachteilig, indem sie den ^{131}I -Uptake und -HWZ verringern und damit die erreichte Herddosis vermindern (Moka et al. 2002). Um ein Therapieversagen zu vermeiden, sollte daher eine thyreostatische Medikation entweder einige Tage vor dem Radioiodtest abgesetzt werden und bis nach Abschluss der Radioiodtherapie unterbleiben (Dietlein et al. 2015) oder aber eine höhere Zieldosis angestrebt werden (Sabri et al. 1998).

Einige Arbeitsgruppen, die Basedow-Patienten mit Radioiod behandelten, sahen das Strumavolumen als einen prognostischen Faktor an (Körper et al. 2001, Marcocci et al. 1990). Andere Arbeitsgruppen konnten jedoch keinen signifikanten Einfluss des prätherapeutischen Schilddrüsenvolumens auf den Therapieausgang beobachten (Dederichs et al. 1996, Sabri et al. 2001, Sabri et al. 1999).

Zum Einfluss von Alter und Geschlecht gibt es in der Literatur gegensätzliche Aussagen. So wurde in einigen Studien berichtet, dass niedriges Alter und männliches Geschlecht negative Einflussfaktoren sind (Alexander und Larsen 2002, Allahabadia et al. 2001, Yamashita et al. 2004). Sfiligoj D. et al. (2015) zeigten im Gegensatz dazu eine niedrigere Erfolgsrate bei älteren Patienten. In anderen Studien ergab sich kein Einfluss des Geschlechtes oder des Alters auf die Therapieerfolgsrate (Andrade et al. 2001, Szumowski et al. 2015).

Bei verschiedenen Autoren (Andrade et al. 2001, Catargi et al. 1999) zählte der Radioioduptake zu den Faktoren, die den Therapieausgang beeinflussen können.

Die Ergebnisse einiger Arbeiten deuten an, dass bei Basedow-Patienten, die in Hyperthyreose mit Radioiod therapiert wurden, eine geringere Erfolgsrate als bei Therapie in Euthyreose erzielt wird (Alfadda et al. 2007, Franklyn et al. 1995, Guhlmann et al. 1995).

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass sich ein hoher TSH-Rezeptor-Antikörper-Spiegel nachteilig auswirkt (Chiovato et al. 1998, Kaise et al. 1991, Murakami et al. 1996).

Betrachtet man die durch die Radioiodtherapie herbeigeführte Volumenreduktion, so wird berichtet, dass die Volumenverkleinerung ebenfalls mit der Herddosis positiv korreliert (Dederichs et al. 1996, Peters et al. 1996).

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die Volumenverkleinerung nach Radioiodbehandlung von benignen Schilddrüsenerkrankungen zu untersuchen. Dabei sollte insbesondere die Beziehung zwischen der erreichten Herddosis und der erzielten Volumenreduktion analysiert werden. Zudem sollte die Frage beantwortet werden, ob bei den einzelnen Krankheitsbildern eine unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit besteht und sonstige Einflussfaktoren existieren oder die Volumenänderung ausschließlich auf die Herddosis zurückzuführen ist.

2. Material und Methoden

2.1 Patientengut

Die zur Auswertung genutzten Patientendaten wurden aus Krankenakten der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinischer Molekularer Bildgebung des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Alle Patienten hatten eine Radioiodtherapie wegen vorbestehender Hyperthyreose erhalten.

Die Patientendaten wurden entsprechend der zugrundeliegenden Diagnose in drei Gruppen zusammengefasst:

- Patienten mit unifokaler funktioneller Autonomie
- Patienten mit disseminierter Autonomie
- Patienten mit einem M. Basedow

2.1.1 Einschlusskriterien

Um in die Auswertung einbezogen zu werden, mussten die Patientendaten folgende Kriterien erfüllen:

- Radioiodtherapie im Zeitraum 01.01.11 - 21.01.13.
- Gesicherte Diagnose eines M. Basedow, einer disseminierten oder unifokalen funktionellen Autonomie, wobei folgende Kriterien hierfür erfüllt sein mussten:

a) M. Basedow

- Immunologisch: Positiver TRAK-Titer mit/ohne endokrine Orbitopathie. Bei nicht nachweisbaren Antikörpern und sonst typischem szintigraphischen und sonographischen Befund wurde die Diagnose eines TRAK-negativen M. Basedow gestellt.
- Stoffwechselfunktion: Therapierte oder noch persistierende Hyperthyreose.

b) Unifokale Autonomie

- Immunologisch: Negativer TRAK-Titer.
- Stoffwechselfunktion: Therapierte oder noch persistierende Hyperthyreose.

- Szintigraphie: Unifokal erhöhte Radionuklidspeicherung ohne Nachweis weiterer eindeutig abgrenzbarer mehrspeichernder Areale mit/ohne vollständiger Dekompensation.

c) Disseminierte Autonomie

- Immunologisch: Negativer TRAK-Titer.
 - Stoffwechselfunktion: Therapierte oder noch persistierende Hyperthyreose.
 - Szintigraphie: Homogene Radionuklidspeicherung ohne Nachweis fokaler mehrspeichernder Areale.
- Keine vorausgegangene Operation oder Radioiodtherapie
 - Vollständige Datensätze zur Beurteilung des prä- bzw. posttherapeutischen Befundes:
 - Vollzählige Unterlagen zur Krankengeschichte, Therapie und posttherapeutischem Verlauf.
 - Vollständig dokumentierte sonographische Untersuchungen im PACS.

2.1.2 Auswertungszeitraum

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Patientendaten wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Prätherapeutisch war dies der Tag des Radioiodtests. Posttherapeutisch wurde die erste Nachuntersuchung (zwischen drei und vier Monate nach der Radioiodtherapie) gewählt, da die vollständige Wirkung in der Regel nach etwa drei Monaten zu erwarten ist (Dietlein et al. 2015). Durch Vergleich der an diesen beiden Untersuchungszeitpunkten erhobenen Volumina konnte die relative bzw. absolute Volumenänderung der Schilddrüse oder des behandelten Adenoms quantifiziert werden.

Zu beiden Zeitpunkten wurde überdies die Anamnese, der klinische Untersuchungsbefund, die Stoffwechsellage und eine szintigraphische Untersuchung erfasst. Alle Untersuchungen erfolgten in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung am Universitätsklinikum Tübingen.

2.2 Sonographie

Alle Patienten hatten sowohl vor der Therapie als auch bei jedem Vorstellungstermin in der Nachsorge eine sonographische Untersuchung im zweidimensionalen B-Bild-Modus erhalten, die von einem nuklearmedizinischen Facharzt oder einem erfahrenen Assistenzarzt durchgeführt worden war. Hierbei wurde der liegende Patient in Rückenlage und mit rekliniertem Hals untersucht. Es erfolgte eine Bilddokumentation, Ausmessung und genaue Befundbeschreibung.

Alle Untersuchungen wurden mit zwei Ultraschallgeräten des Herstellers Hitachi durchgeführt:

- EUB 5500 HV
- HI Vision Avius

Verwendet wurden planare Schallköpfe mit einer Transducerlänge von 4,5, 5 und 7,5 cm bei Frequenzen zwischen 5 und 13 MHz.

2.2.1 Volumetrie

Die Volumetrie der Schilddrüse erfolgte anhand der im PACS gespeicherten Ultraschallbilder nach dem Rotationsellipsoidmodell (Brunn et al. 1981). Dabei wird angenommen, dass jeder Schilddrüsenlappen in Form und Gestalt näherungsweise einem geometrischen Rotationsellipsoid entspricht. Im vorhandenen Bildmaterial wurden manuell die maximalen Lappendurchmesser in zwei senkrecht aufeinander stehenden Ebenen gemessen. Die Summe beider Lappen entspricht dem Gesamtvolumen der Schilddrüse. Zur Vereinfachung wurde der Faktor $\pi/6$ auf 0,5 gerundet. Das Schilddrüsenvolumen wurde anhand *Formel 1* berechnet.

Formel 1: Formel zur Berechnung des Schilddrüsenvolumens (ml) nach dem Rotationsellipsoidmodell. Die Summe beider Schilddrüsenlappen ergibt das Gesamtvolumen.

$$V_{\text{Schilddrüse}} = V_{\text{rechts}} + V_{\text{links}} = ((l \times t \times b)_{\text{rechts}} + (l \times t \times b)_{\text{links}}) \times 0,5$$

$V_{\text{Schilddrüse}}$: Schilddrüsenvolumen in ml

$V_{\text{rechts/links}}$: Volumen rechter bzw. linker Schilddrüsenlappen in ml

l : Max. Längsdurchmesser in cm

t : Max. Tiefendurchmesser in cm

b : Max. Querdurchmesser in cm

Auch das Volumen der Adenome und fokaler Veränderungen (Knoten, Zysten) wurde mit Hilfe dieses Modells berechnet. Hier wurden ebenfalls die größten Höhen-, Tiefen- und Querdurchmesser aus den gespeicherten Ultraschallbildern entnommen. Mit *Formel 2* konnte deren Volumen berechnet werden.

Formel 2: Formel zur Berechnung des Adenomvolumens (ml) bzw. fokaler Veränderungen (ml).

$$V_{\text{Adenom}} = (h \times t \times b) \times 0,5$$

V_{Adenom} : Adenomvolumen in ml

l : Max. Längsdurchmesser in cm

t : Max. Tiefendurchmesser in cm

b : Max. Querdurchmesser in cm

Zysten sind benigne, flüssigkeitsgefüllte Veränderungen im Schilddrüsenparenchym. Da Zysten kein hormonaktives Gewebe enthalten, wurde bei größeren Zysten (>10 mm im Durchmesser) das Zystenvolumen vom Schilddrüsenvolumen subtrahiert.

Das Volumen prominenter Isthmen wurde ebenfalls anhand *Formel 2* berechnet und zum Volumen der Schilddrüse addiert.

In unifokalen funktionellen Autonomien entspricht das paranoduläre Gewebe, dem Gesamtvolumen der Schilddrüse abzüglich des Adenoms. Folgende Formel beschreibt die Berechnung dessen:

Formel 3: Berechnung des paranodulären Volumens (ml) bei Patienten mit UFA. Die Subtraktion des Adenomvolumens vom Schilddrüsengesamtvolumen ergibt das paranoduläre Volumen.

$$V_{Paranodulär} = V_{Schilddrüse} - V_{Adenom}$$

V_{Paranodulär}: Paranoduläres Volumen in ml

V_{Schilddrüse}: Schilddrüsenvolumen in ml

V_{Adenom}: Adenomvolumen in ml

2.3 Labordiagnostik

Bei jeder Schilddrüsenuntersuchung ist eine Bestimmung des TSH-Wertes unabdingbar. Um eine latente von einer manifesten Hypo-/Hyperthyreose zu unterscheiden, wurden zusätzlich die freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 ermittelt.

Bei Verdacht auf eine immunogene Hyperthyreose vom Typ Basedow wurde standardmäßig nach Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor gesucht.

In allen Patienten wurden diese Werte im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen bestimmt.

Dabei wurden folgende Messmethoden verwendet:

- TSH, fT3, fT4: ADVIA Centaur® Immunoassay/Fa. Siemens
- TRAK: ELISA/Fa. TECOmedical

Bei der Beurteilung der Laborwerte galten folgende Referenzbereiche:

TSH: 0,4-2,5 mU/l

fT3: 3,5-6,5 pmol/l

fT4: 11-23 pmol/l

TRAK: <1,5 IU/l neg.

2.4 Radioiodtherapie

Zur Ermittlung der individuellen Therapieaktivität wurde bei allen Patienten ein Radioiodtest durchgeführt. Er erfolgte als ambulanter Kurztest, bei dem eine

standardisierte Testaktivität von 2-3 MBq ^{131}I -NaI in Form einer Kapsel eingenommen wird. Anhand der Messung der nach 2 bzw. 24 Stunden in der Schilddrüse verbliebenen Radioaktivitätsmenge wurde die maximale intrathyreoidale Iodspeicherung ermittelt. Für die effektive Halbwertszeit verwendete man empirisch ermittelte Werte.

Die Therapieaktivität bezogen auf die angestrebte Herddosis errechnete sich mittels der Marinelli-Formel (Marinelli 1949):

Formel 4: Individualisierte Berechnung der ^{131}I -Aktivitätsmenge (MBq) nach Marinelli.

$$A = \frac{k \times D \times V}{\text{Uptake}_{24h} \times T_{1/2}}$$

A: Aktivität in MBq

k: Umrechnungsfaktor, bezogen auf eine 20 g schwere und homogen geformte SD, 24,7 MBq · d · % · g⁻¹ · Gy⁻¹

D: Angestrebte Herddosis zum Erreichen des Therapieerfolges in Gy
- UFA: 400 Gy, MB: 250 Gy, DA: 150 Gy

V: Zielvolumen in ml

- Bei UFA das AA, bei MB und DA die gesamte Schilddrüse, jeweils sonographisch bestimmt

*Uptake*_{24h}: Uptake nach 24h in %, zuvor im Kurzzeittest ermittelt

*T*_{1/2}: Empirisch gewonnene Halbwertszeit in Tagen

- UFA: 5 Tage, MB: 4 Tage, DA: 6,5 Tage

Die Gabe der Therapiekapsel erfolgte zwischen 1 und 16 Tagen nach dem Radioiodtest. Lediglich ein Patient erhielt die Therapieaktivität noch am gleichen Tag.

Die Therapieaktivität wurde mit einer Ausnahme peroral verabreicht. Hierbei mussten die Patienten wie vor dem Radioiodtest vier Stunden vor und eine Stunde nach Applikation nüchtern bleiben. Die Therapiekapsel wurde zusammen mit Vitamin C verabreicht, um den Speichelfluss anzuregen.

Fokale Autonomien mit einem prätherapeutischem TSH >0,3 mU/l, erhielten zwischen 50 und 100 µg L-Thyroxin bzw. 20 µg Triiodthyronin/d zur exogenen Suppression des TSH-Spiegels. Auf diese Weise sollte eine Speicherung im

paranodulären Gewebe vermieden oder reduziert werden, um eine posttherapeutische Hypothyreose zu verhindern.

Allen Patienten mit M. Basedow wurde begleitend zur Radioiodtherapie eine orale Gabe von Glucocorticosteroiden angeboten. Zur Prophylaxe einer endokrinen Orbitopathie lag die Dosierung bei 30 mg Prednison/d. Bei gesicherter endokriner Orbitopathie wurde eine Dosis von 50 mg Prednison/d verabreicht. Im Verlauf von drei Monaten erfolgte eine schrittweise Reduktion mit Absetzen der Medikation.

Durch die während des stationären Aufenthalts täglich durchgeführten Messungen der Ortsdosisleistung konnte der maximale intratherapeutische Radioiod-Uptake bestimmt werden. Die effektive Halbwertszeit wurde aus dem Aktivitäts-Zeit-Integral ermittelt.

Nach Umstellung der Marinelli-Formel (*Formel 4*) konnte aus diesen Daten die therapeutisch erreichte Herddosis errechnet werden.

wurde die tatsächlich erzielte Therapiedosis errechnet. Bei einer Unterschreitung der angestrebten Herddosis um mehr als 25 %, wurde eine zweite Applikation von Radioiod durchgeführt.

Bei allen Patienten wurde nach drei bis vier Monaten eine komplette Nachuntersuchung vorgenommen. Weitere Kontrollen erfolgten nach 12, 24 und 36 Monaten. Hierbei lag das Augenmerk auf der Beurteilung des Therapieerfolgs und der ggf. erforderlichen Einleitung oder Anpassung einer Substitutionstherapie. Der Therapieerfolg wurde anhand folgender Kriterien beurteilt:

➤ Erfolg

- M. Basedow: Entwicklung einer substituitionsbedürftigen Hypothyreose
- Funktionelle Autonomie: Euthyreose, substituitionsbedürftige Hypothyreose

➤ Misserfolg: Fortbestehen der Hyperthyreose

- Unsicher: Eu-/Hypothyreose unter Thyreostase, Euthyreose bei M. Basedow, Restautonomie mit grenzwertig euthyreoter Stoffwechsellage (TSH zwischen 0,5 und 0,9 mU/l)

2.5 Erfasste Daten

- Name
- Geschlecht
- Alter
- Diagnose
- Schilddrüsen-/Adenomvolumina vor und nach RIT
- Volumenänderung Schilddrüse/Adenom
- fT3/4, TSH, TRAK-Spiegel vor und nach RIT
- Applizierte Therapieaktivität
- Angestrebte und erreichte Herddosis
- ¹³¹I-Uptake und Halbwertszeit bei Therapie und im Radioiodtest
- Thyreostatische Vortherapie: Medikament und Dosis, Einnahmedauer, Absetzzeitpunkt vor Therapie
- Höhe der Cortisonprophylaxe bei vorliegender oder V.a. endokrine Orbitopathie
- Substitution: Medikament und Dosis
- TSH-suppressive Medikation vor Therapie: Medikament und Dosis, Dauer der Einnahme

2.6 Statistik

Relevante Patientendaten wurden direkt aus den Patientenunterlagen übernommen und unter Nutzung von Microsoft Excel 2007® in Tabellen eingetragen. Die deskriptive und schließende Statistik einschließlich der Diagrammerstellung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 22® für das Betriebsprogramm Microsoft Windows 10®.

Da in der vorliegenden Arbeit überwiegend nicht normalverteilte Daten ausgewertet wurden (zuvor Überprüfung mit Balkendiagrammen und

Kolmogorow-Smirnow-Test), erfolgt die Beschreibung der Daten im Folgenden mit dem Median und dem 1. bzw. 3. Quartil.

Der Lageunterschied zwischen zwei unverbundenen Stichproben wurde mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test ermittelt, wobei bei entgegengesetzter Verteilungsform der Median-Test verwendet wurde. Für mehr als zwei Stichproben erfolgte die Berechnung mit dem Kruskal-Wallis-Test.

Die Prüfung auf Korrelation zwischen zwei metrischen Werten erfolgte durch graphische Darstellung in einem Streudiagramm und Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman.

Der Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variable und mehreren unabhängigen Variablen wurde mittels multipler linearer Regressionsanalyse untersucht.

Das Signifikanzniveau lag in sämtlichen statistischen Berechnungen, wenn nicht anders angegeben, bei 1 %.

Die Visualisierung der Daten und Zusammenhänge erfolgte mittels Balken-, Boxplot- und Streudiagrammen sowie Tabellen.

Im Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen erfolgte eine Beratung durch Diplom-Statistikerin Frau Aline Naumann.

3. Ergebnisse

3.1 Befunde vor Radioiodtherapie

3.1.1 Gruppengröße

Insgesamt erfüllten 134 Patienten die Einschlusskriterien. Diese entfielen auf zwei gleich große Gruppen (unifokale Autonomie und M. Basedow) mit einer Patientenzahl von je 53 (39,6 %) und eine kleinere Gruppe (disseminierte Autonomie) mit 28 Patienten (20,9 %).

3.1.2 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 134 Patienten waren 91 weiblich (67,9 %) und 43 männlich (32,1 %).

Der größte Frauenanteil war erwartungsgemäß in der Basedow-Gruppe zu finden. Von 53 Patienten waren hier 40 weiblich und 13 männlich. In der Gruppe der disseminierten Autonomie waren 15 Patienten weiblich und 13 männlich. Es gab doppelt so viele Frauen mit unifokaler Autonomie als Männer, das Verhältnis lag bei 36 zu 17 Patienten.

3.1.3 Alter

Im Gesamtkollektiv betrug zum Zeitpunkt der Therapie das Altersminimum 18 und das -maximum 87 Jahre bei einem Altersmedian von 59 (49; 70) Jahren.

Die Altersverteilung in den einzelnen Therapiegruppen ist *Tabelle 1* ersichtlich.

Tabelle 1: Altersverteilung in den einzelnen Therapiegruppen und im Gesamtkollektiv. Das Alter (Jahre) wird im Median bzw. dem 1. und 3. Quartil in Klammern angegeben.

	<i>n</i>	<i>Alter</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>UFA</i>	53	60,0 (51,5; 72,0)	25	81
<i>DA</i>	28	68,5 (56,8; 75,8)	41	80
<i>MB</i>	53	54,0 (45,5; 64,5)	18	87
<i>Gesamt</i>	134	59,0 (49,0; 70,0)	18	87

3.1.4 Schilddrüsen- und Adenomvolumen

Prätherapeutisch hatte die größte Schilddrüse ein Volumen von 135,5 ml. Das kleinste Schilddrüsenvolumen betrug 9,3 ml. Der Median lag bei 26,9 ml (17,9; 41,5).

Von den drei Patientengruppen fand man in der DA-Gruppe die größten Schilddrüsen. Der Median betrug 41,5 ml (25,2; 55,9). Die größte und kleinste Drüse wiesen dabei ein Volumen von 95,3 bzw. 9,8 ml auf.

In *Abbildung 1* ist das initiale Adenomvolumen und die Schilddrüsenvolumina im Gruppenvergleich dargestellt.

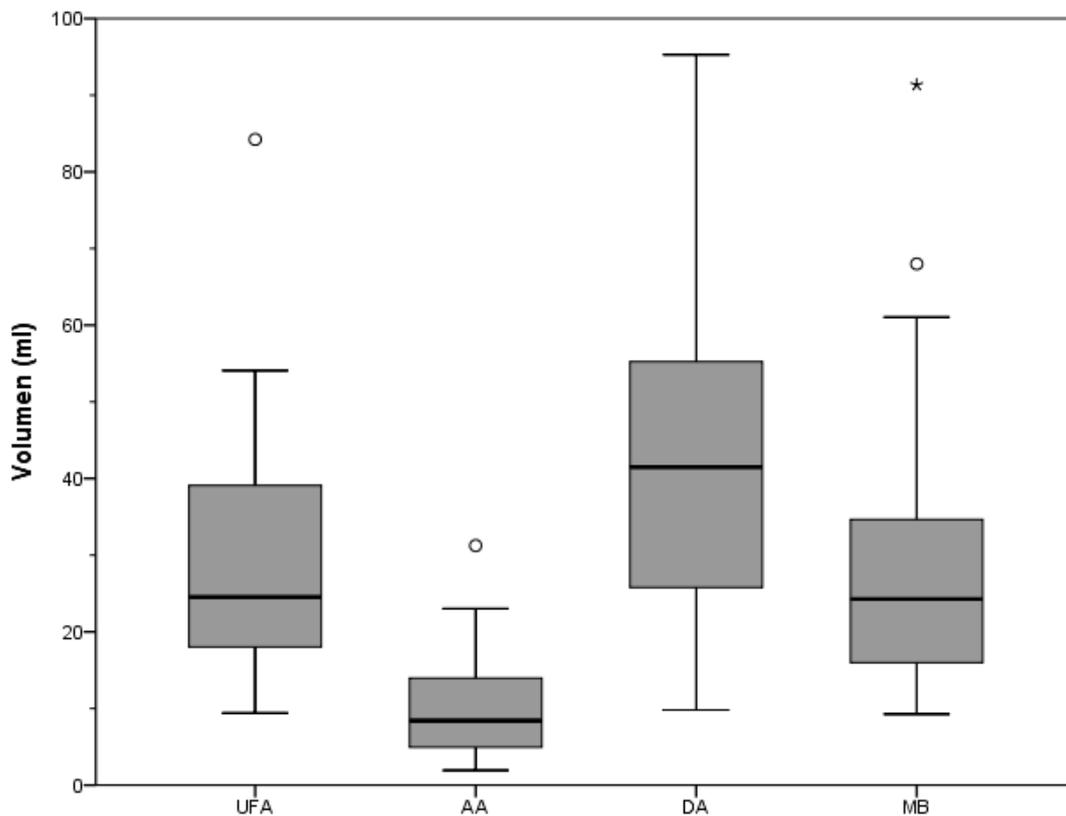


Abbildung 1: Schilddrüsen- und Adenomvolumen (ml) vor Therapie. UFA und AA: n=53, DA: n=28, MB: n=53. Aus Gründen der besseren Übersicht wurde ein Basedow-Patient bei einem Schilddrüsenvolumen von 135,5 ml nicht mit abgebildet.

3.1.5 Stoffwechsellage bei Therapie

Funktionelle Autonomien wurden, unter strenger Berücksichtigung von Kontraindikationen, in Hyperthyreose, d.h. bei erniedrigtem oder vollständig supprimiertem TSH behandelt.

Zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie waren drei Patienten in hypothyreoter Stoffwechsellage (2,2 %), 30 in Euthyreose (22,4 %), 64 latent (47,8 %) und 37 manifest hyperthyreot (27,6 %). Insgesamt erhielten 101 Patienten (75,4 %) die Therapie während einer bestehenden Schilddrüsenüberfunktion.

Abbildung 2 vergleicht die Schilddrüsenfunktion zum Zeitpunkt der Therapie zwischen den einzelnen Therapiegruppen.

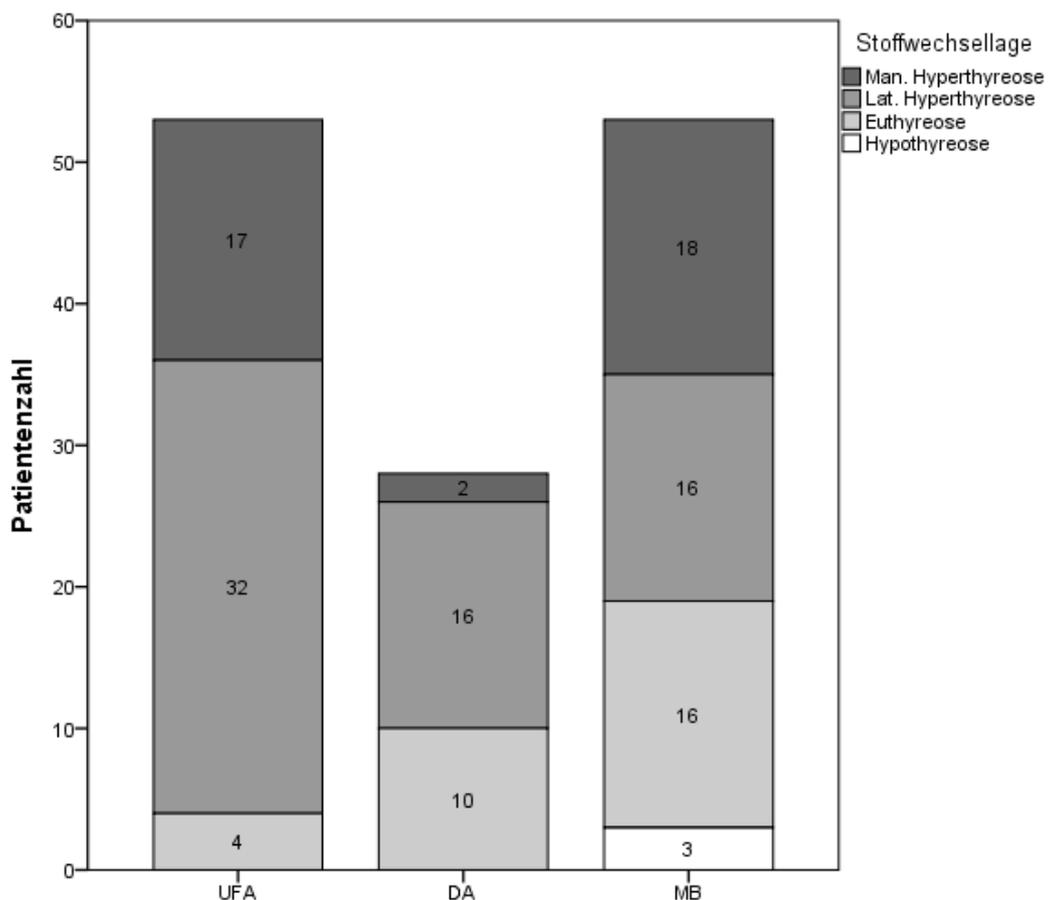


Abbildung 2: Übersicht der Stoffwechsellage bei Therapie (n=134) geordnet nach Therapiegruppe. UFA: n=53; DA: n=28; MB: n=53.

Fast zwei Drittel (64,2 %) der Patienten mit M. Basedow waren zum Zeitpunkt der Therapie in Hyperthyreose, 16 davon latent und 18 manifest. 16 Patienten (30,2 %) waren in euthyreoter und drei Patienten (5,7 %) in hypothyreoter Stoffwechsellage.

In der Gruppe der DA erhielten 10 von 28 Patienten (35,7 %) die Therapie in euthyreoter Stoffwechsellage, wobei hier der TSH im Bereich zwischen 0,41 und 1,98 mU/l lag. Die eine Hälfte davon zeigte in der Vergangenheit hyperthyreote Episoden und wurde bisher noch nie thyreostatisch behandelt. Die andere Hälfte setzte die Thyreostase zwischen 3 und 28 Tagen vor Therapie ab. Die restlichen 18 DA-Patienten (64,3 %) waren hyperthyreot.

Lediglich vier Patienten mit unifokaler Autonomie (7,5 %) waren grenzwertig euthyreot, wobei der höchste TSH-Wert bei 0,67 mU/l lag (Range zwischen 0,44 und 0,67). Zwei dieser euthyreoten Patienten wurden aufgrund einer kardialen Vorerkrankung nicht exogen supprimiert (TSH 0,44 und 0,65 mU/l). Bei den anderen zwei Patienten waren die autonomen Adenome trotz niedrig normalem TSH (0,67 und 0,47 mU/l unter 50 µg L-Thyroxin) szintigraphisch vollständig dekompensiert.

3.1.6 Thyreostatische Vorbehandlung

Von 134 Patienten erhielten 85 (63,4 %) vor der Radioiodtherapie eine thyreostatische Behandlung, die in einem Fall sogar intratherapeutisch fortgesetzt wurde.

Als iodisationshemmende Substanzen wurden Carbimazol, Thiamazol und Propylthiouracil verabreicht.

Carbimazol wurde am häufigsten eingenommen, insgesamt in 76 Fällen. Die niedrigste Dosis betrug hierbei 1,25 mg/d, die höchste 40 mg/d. Die mediane Tagesdosis lag bei 10 mg (10,0; 20,0). In drei Fällen fehlte die Dosisangabe.

Thiamazol wurde sieben Patienten verabreicht. Jeweils zweimal in der Dosis 10, 20 und 30 mg/d. Ein Patient erhielt 40 mg/d.

Nur zwei Patienten erhielten Propylthiouracil, in der Dosis 100 bzw. 150 mg/d.

In 39 Fällen (46,4 %) wurde die Thyreostase eine Woche oder kürzer vor Therapie beendet, wobei sechs Patienten sie am Tag vor der Behandlung absetzten. 44 Patienten (52,4 %) setzten die Thyreostatika acht Tage oder mehr vor Therapiebeginn ab. Das größte Intervall zwischen dem Ende der Thyreostase und der Radioiodgabe betrug ein Jahr (373 Tage). Der Median aller Patienten mit unterbrochener Thyreostase betrug 8,0 Tage (4,0; 27,0). In einem Fall fehlte die Information über den Zeitpunkt des Absetzens.

22 Patienten (41,5 %) mit unifokaler Autonomie nahmen vor der Radioiodtherapie Thyreostatika ein, in der Gruppe der disseminierten Autonomie waren es 12 Patienten (42,9 %). Umgekehrt erhielten nur zwei (3,8 %) der insgesamt 53 Patienten mit M. Basedow keine Thyreostase vor der Radioiodtherapie. Ein Basedow-Patient stand sogar während der Therapie unter 10 mg Carbimazol/d.

3.1.7 Medikamentöse Prophylaxe oder Therapie einer endokrinen Orbitopathie
Basedow-Patienten mit bekannter oder vermuteter endokriner Orbitopathie erhielten zur Radioiodtherapie Corticosteroide per os für drei Monate. Dies traf auf 54,7 % (29 von 53) der Basedow-Patienten zu. Je nach Schweregrad der Orbitopathie wurde entweder mit 30 oder 60 mg Prednison/d begonnen, so in 26 Fällen mit der niedrigeren und in einem mit Fall 60 mg/d. Bei bereits begonnener Corticoidprophylaxe oder Vorliegen relevanter anderer Erkrankungen wurde je einmal eine Dosis von 40 und 50 mg/d gewählt.

Ein Patient erhielt 30 mg/d Prednison nur für vier Tage im Rahmen einer Kurzzeitprophylaxe wegen einer psychischen Erkrankung.

3.1.8 TSH-suppressive Therapie

Fokale Autonomien wurden primär in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage therapiert. Hierbei wurde ein TSH $<0,3$ mU/l angestrebt. Um diesen Zielbereich zu erreichen, war bei 10 Patienten (18,9 %) eine exogene Gabe von Schilddrüsenhormonen notwendig. Neun Mal wurde L-Thyroxin verabreicht, in

vier Fällen eine Gesamttagesdosis von 50, in weiteren vier Fällen 75 µg/d. Ein Patient erhielt 100 µg/d. In einem Fall verabreichte man 20 µg/d Triiodthyronin.

3.1.9 Sonographische Befunde bei autonomen Adenomen

Sonographisch stellten sich 43 Adenome (81,1 %) echoarm dar, bei 19 von ihnen waren auch echoreiche Areale abgrenzbar. Sechs Adenome (11,3 %) hatten ein echonormales Schallmuster, vier (7,5 %) waren echoreich.

Alle dopplersonographisch untersuchten Adenome (n=52) zeigten eine adenomtypische Randvaskularisation. In 14 Adenomen (26,9 %) konnte zudem eine Binnenvaskularisation nachgewiesen werden. In einem Fall wurde der Knoten nicht dopplersonographisch auf seine Durchblutung untersucht.

36 von 53 Adenomen hatten zystische Anteile, wobei es sich in sieben Fällen (19,4 %) um eine solitäre Zystenbildung handelte. In 29 Fällen (80,6 %) hatte das Adenom mindestens zwei Zysten oder war diffus zystisch durchsetzt.

Intranodale Kalkformationen wurden in lediglich sechs Fällen gefunden. Der maximal messbare Durchmesser der Verkalkungen lag zwischen 1,8 und 5,9 mm.

3.1.10 TRAK-Spiegel

Bei 14 Patienten mit Basedow-typischem Befund in der Sono- und Szintigraphie lag der TRAK-Spiegel bei Radioiodgabe unter der Nachweisgrenze, im weiteren als TRAK-negativer M. Basedow bezeichnet. Bei 38 Patienten wurde ein positiver TRAK-Spiegel ermittelt. Die Werte lagen zwischen 1,5 und 295,9 U/l. Der Median lag bei 6,4 U/l (3,4; 11,7). In einem Fall fehlte der TRAK-Spiegel.

3.1.11 Floridität bei Patienten mit M. Basedow

Alle Basedow-Patienten wurden gemäß des sonographischen Befunds in drei Floriditätsausprägungen eingeteilt. Die Kriterien, die hier beurteilt wurden, waren die Echogenität des Schilddrüsenparenchyms, sowie das Ausmaß der Vaskularisation. Vereinzelt fleckige Parenchyminhomogenitäten halfen zusätzlich bei der Unterscheidung zwischen moderater und fehlender Floridität.

Tabelle 2 zeigt die sonographischen Kriterien sowie die Stärke der einzelnen Floriditätsgruppen.

Tabelle 2: Einteilung der Basedow-Patienten gemäß des sonographischen Befunds in drei Floriditätsausprägungen. n=53.

	Floridität		
	<i>Fehlend</i>	<i>Moderat</i>	<i>Hoch</i>
<i>Parenchymechogenität</i>	Echonormal	Echoarm	Stark echoarm
<i>Vaskularisation</i>	Normal	Gering erhöht	Stark erhöht
<i>Zusätzlich</i>	Keine Flecken	Vereinzelte Flecken	± Septierungen
<i>n</i>	16	18	19

3.2 Daten zur Radioiodtherapie: Applizierte Therapieaktivität und erreichte Herddosis

Im Median wurde eine Aktivität von 658,0 MBq (541,3; 882,3) verabreicht. Die niedrigste Aktivität betrug 240 und die höchste 1489 MBq.

In *Abbildung 3* ist die Verteilung der applizierten Aktivitätsmenge der einzelnen Gruppen graphisch dargestellt.

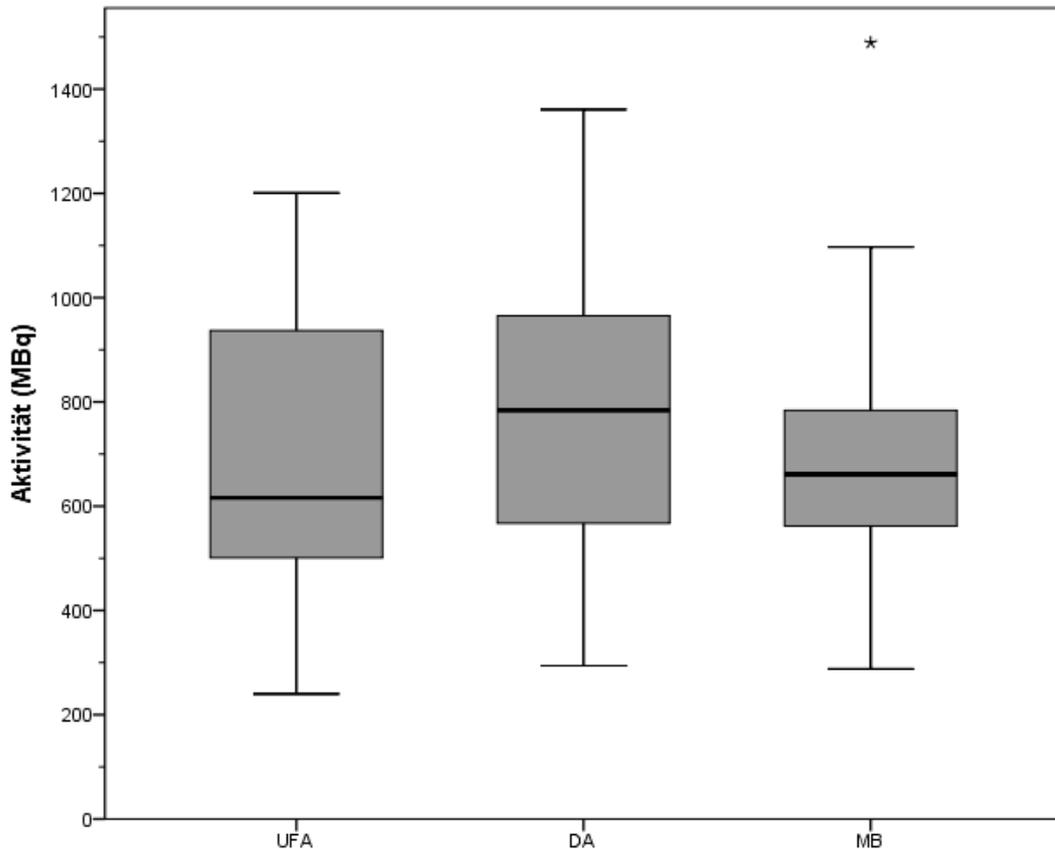


Abbildung 3: Applizierte Therapieaktivität (MBq) im Vergleich der einzelnen Therapiegruppen. UFA: n=53; DA: n=28; MB: n=53.

Bei zwei Patienten lag die tatsächlich erreichte Herddosis erheblich unterhalb der beabsichtigten Dosis, ein Patient mit disseminierter Autonomie unterschritt die beabsichtigte Herddosis um 36,4 % und ein Patient mit unifokaler Autonomie um 42,1 %. Daher erhielten diese Patienten eine zusätzliche Radioiodkapsel mit 393 bzw. 500 MBq. Die initial applizierte Aktivitätsmenge betrug 968 MBq und 989 MBq.

Aufgrund einer Niereninsuffizienz wurde einem Patienten 100 MBq weniger als ursprünglich berechnet verabreicht.

Im Gesamtkollektiv betrug der Median der im Zielvolumen erreichten Herddosis 314,9 Gy (219,3; 433,7). Die niedrigste Dosis lag bei 63,6 und die höchste bei 1005,5 Gy.

Bei der unifokalen Autonomie betrug der Median der erreichten Herddosis 399,3 Gy (287,4; 504,6), beabsichtigt waren 400 Gy. Die kleinste Dosis in dieser Gruppe lag bei 122,1 Gy. Das Dosismaximum hatte einen Wert von 1005,5 Gy. Bei Patienten mit disseminierter Autonomie betrug die Zieldosis 150 Gy, erreicht wurde eine mediane Dosis von 194,8 Gy (169,8; 237,1). Die niedrigste bzw. höchste Herddosis lag hier bei 63,6 und 407,0 Gy.

Bei den Basedow-Patienten wurde die geplante Herddosis von 250 Gy bei einem Median von 350,9 Gy (244,4; 408,8) deutlich überschritten. Die höchste erzielte Herddosis lag bei 835,5 Gy, die niedrigste bei 86,8 Gy. *Abbildung 4* gibt die Verteilung der erzielten Herddosen wieder.

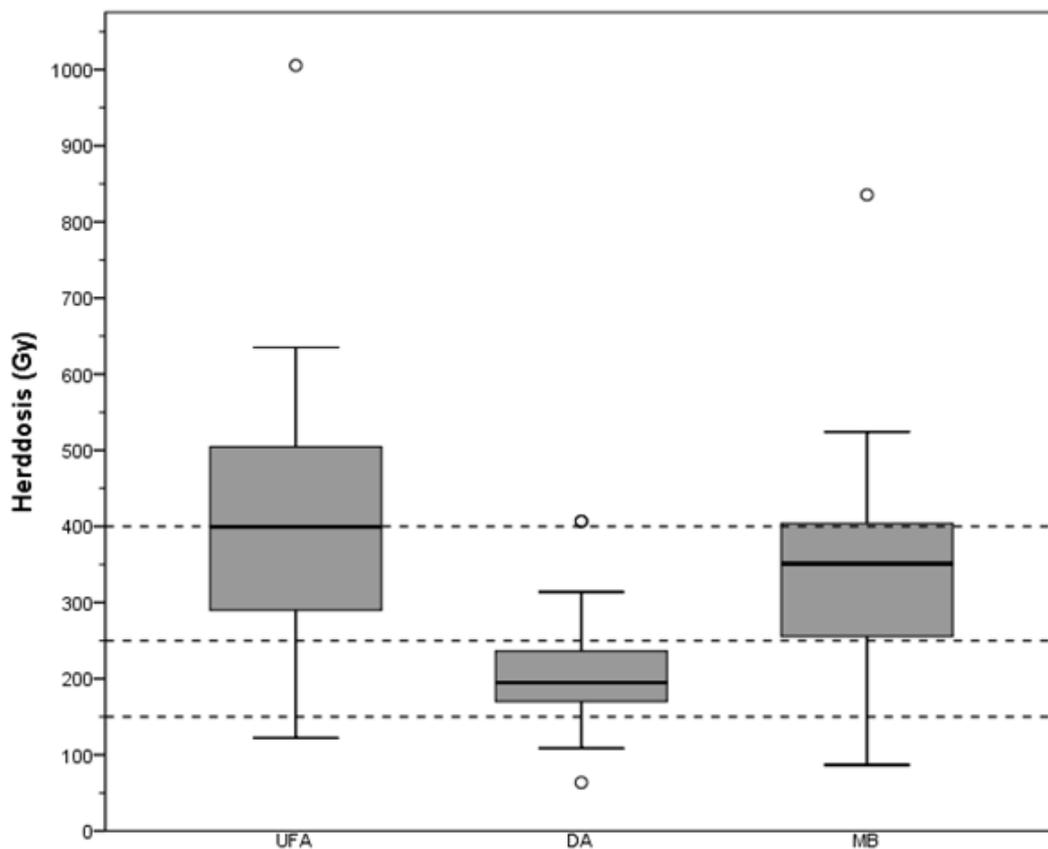


Abbildung 4: Vergleich der erzielten Herddosen (Gy). Die gestrichelten Linien entsprechen den beabsichtigten Dosen: Bei UFA 400 Gy, DA 150 Gy und MB 250 Gy. UFA: n=53; DA: n=28; MB: n=53.

Insgesamt wurde in 42 Fällen (31,3 %) die angestrebte Dosis unter- und in 92 Fällen überschritten (68,7 %). Die Unterschreitung betrug minimal 0,7 und

maximal 277,9 Gy (Median 53,1 Gy) was einer relativen Abweichung von 0,2 bzw. 69,5 % (Median 23,1 %) entspricht.

Die Überschreitung lag im Bereich zwischen 2,5 und 605,5 Gy, der Median bei 104,6 Gy (51,6;169,9). Das entsprach einer relativen Abweichung von 1,7 und 234,2 % (Median 44,2 %).

3.3 Befunde nach Radioiodtherapie

3.3.1 Therapieerfolg

Das primäre Therapieziel der Radioiodtherapie ist die Beseitigung der Hyperthyreose. Eine substitutionsbedürftige posttherapeutische Hypothyreose wird dabei in Kauf genommen (funktionelle Autonomie) oder beabsichtigt (M. Basedow) und weist auf den Therapieerfolg hin. Sekundäres Therapieziel ist eine Struma- bzw. Adenomverkleinerung.

Kriterium für einen Misserfolg war die fortbestehende Überfunktion. Im Falle von Eu- bzw. Hypothyreose unter Thyreostase wurde der Therapieerfolg als unsicher eingestuft, ebenso bei euthyreoter Stoffwechsellage von Basedow-Patienten ohne Begleitmedikation. Zur abschließenden Beurteilung dieser zunächst unsicheren Fälle waren weitere Verlaufskontrollen, ggf. mit Stopp der Thyreostase notwendig.

Im Gesamtkollektiv ergab sich eine Therapieerfolgsrate von 92,2 % bei 106 erfolgreichen und neun erfolglosen Therapien. Erfolglos behandelten Patienten wurde eine Wiederholung der Radioiodtherapie vorgeschlagen. Drei der Patienten lehnten dies ab.

Bei den restlichen 19 Patienten konnte der Therapieerfolg nicht endgültig beurteilt werden, daher wurden sie in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt. Gründe der unzureichenden Beurteilbarkeit waren ein Abbruch der Nachsorge nach der ersten Kontrolluntersuchung (n=13), eine bestehende

szintigraphische Restautonomie im autonomen Adenom bei euthyreoter Stoffwechsellage (n=2) oder Euthyreose bei M. Basedow (n=4).

Die Kontrolluntersuchungen erfolgten bis zu 36 Monate posttherapeutisch. An der ersten Nachuntersuchung 3-4 Monate nahmen alle Patienten teil, im weiteren Verlauf erschienen insgesamt 27 Patienten nicht mehr zu weiteren Untersuchungen (im Folgenden als Aussteiger bezeichnet).

In der ersten Verlaufsuntersuchung nach Radioiodtherapie standen noch insgesamt 31 Patienten unter thyreostatischer Medikation, 25 davon in eu- oder hypothyreoter Stoffwechsellage. Nach Absetzen der Thyreostase war in 16 dieser 25 Patienten keine Hyperthyreose mehr nachweisbar, so dass sie bis auf eine Ausnahme (UFA-Patient mit szintigraphischer Restautonomie) als Therapieerfolg gewertet werden konnten. Acht Patienten nahmen nicht mehr an den Nachkontrollen teil und bei einem Patienten mit unifokaler Autonomie entwickelte sich acht Monate nach Absetzen der Thyreostase erneut eine Hyperthyreose, so dass eine weitere Radioiodtherapie durchgeführt wurde.

Bei den restlichen sechs, in der ersten Nachkontrolle unter Thyreostase stehenden Patienten, lag der TSH unter der Norm. In fünf Fällen war er vollständig supprimiert als Ausdruck einer manifesten Hyperthyreose und somit als Therapiemisserfolg gewertet. Ein UFA-Patient mit TSH von 0,29 mU/l unter 10 mg Carbimazol/d, zeigte nach Absetzen der Thyreostase eine substitutionsbedürftige Hypothyreose.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse in der ersten Nachuntersuchung und im weiteren Verlauf.

Tabelle 3: Stoffwechsellage bei der ersten posttherapeutischen Kontrolle und im weiteren Verlauf. Die Gesamtbeobachtungszeit betrug 36 Monate. Die erste Nachkontrolle erfolgte spätestens vier Monate nach Therapie, weitere Kontrolluntersuchungen nach 12 Monaten und hiernach wiederholt im jährlichen Intervall.

		UFA		DA		MB		Σn
		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
1. Nachkontrolle	<i>Substitution</i>	13	28,3	1	4,0	22	50,0	36
	<i>Hypothyreose</i>	8	17,4	6	24,0	13	29,5	27
	<i>Euthyreose</i>	25	54,3	18	72,0	2	4,5	45
	<i>Hyperthyreose</i>	0	0	0	0	7	15,9	7
Im weiteren Verlauf	<i>Substitution</i>	20		6		33		59
	<i>Hyperthyreose</i>	1		0		1		2
	<i>Aussteiger</i>	11		8		8		27
Therapieerfolge/-misserfolge (Erfolgsrate in %)		45/1 (97,8)		25/0 (100)		36/8 (81,8)		106/9 (92,2)

Bei unifokaler Autonomie wurde in nur einem Fall kein Erfolg erreicht (Erfolgsrate von 97,8 %). In der Gruppe der disseminierten Autonomie gab es einen 100%igen Therapieerfolg. Die Basedow-Gruppe hatte die höchste Anzahl an Therapieversagern. Die Radioiodtherapie verlief hier 36-mal erfolgreich und 8-mal erfolglos. Dies entspricht einer Therapieerfolgsrate von 81,8 %. Die mediane Therapiedosis betrug 365,3 Gy (281,5; 441,1) bei Therapieerfolg, hingegen 204,7 Gy (126,1; 293,8) bei erfolglosem Therapieausgang.

Die effektive Herddosis war bei allen erfolglos therapierten Patienten niedriger. Der Median betrug 190,0 Gy (123,1; 287,6). Sechs Patienten unterschritten die geplante Dosis um max. 64,9 %, drei Patienten erreichten eine um max. 61,4 % höhere Dosis.

Im Vergleich dazu lag der Dosismedian bei erfolgreichem Therapieausgang bei 351,3 Gy (226,2; 443,5). Hier wurde in 32 Fällen die beabsichtigte Dosis unterschritten, max. um 69,5 %. Hingegen kam es bei 74 Patienten mit Erreichen des primären Therapieziels zu einer Überschreitung der Zieldosis um max. 234,2 %.

Da die Gruppe der Therapieversager überwiegend aus Basedow-Patienten bestand (acht Basedow-Patienten und ein Patient mit unifokaler Autonomie), drückte sich diese Dominanz auch in der niedrigeren Herddosis aus.

3.3.2 Schilddrüsen- und Adenomvolumina

Spätestens vier Monate nach Therapie wurde bei allen 134 Patienten eine erneute sonographische Volumetrie durchgeführt. Im Gesamtkollektiv hatten die Schilddrüsen einen Median von 16,5 ml (9,2; 26,3). Dabei hatte die größte Schilddrüse ein Volumen von 92,9 ml. Die kleinste Schilddrüse wurde mit 2,4 ml gemessen.

Tabelle 4 stellt in jeder Therapiegruppe das Schilddrüsen- bzw. Adenomvolumen nach Radioiodtherapie dem initialen Volumen gegenüber.

Tabelle 4: Vergleich des Schilddrüsen- und Adenomvolumens (ml) vor und nach Therapie. Das Volumen wird im Median bzw. 1. und 3. Quartil in Klammern angegeben. UFA: n=53; DA: n=28; MB: n=53.

		<i>Volumen (ml)</i>	
		<i>Vor Therapie</i>	<i>Nach Therapie</i>
UFA	<i>Schilddrüse</i>	24,5 (17,5; 39,1)	17,9 (10,6; 26,4)
	<i>Adenom</i>	8,4 (4,8; 14,0)	3,4 (1,6; 6,0)
DA		41,5 (25,2; 55,9)	25,9 (17,9; 40,9)
MB		24,3 (15,5; 36,2)	11,0 (6,2; 19,1)

3.3.3 Volumenreduktion

Untersucht wurde die durch die Radioiodbehandlung erreichte Volumenänderung bezogen auf das Ausgangsvolumen. Im Gesamtkollektiv betrug der Median der Schilddrüsenvolumenreduktion 39,7 % (25,9; 60,0). Die durch die Radioiodtherapie maximal erreichte Organverkleinerung wies einen Wert von 84,0 % auf. Bei insgesamt vier Patienten kam es formal zu einer Vergrößerung der Schilddrüse im Bereich zwischen 0,8 und 14,9 %. Dieser Unterschied liegt in der Größenordnung der sonographischen Messungengenauigkeit (Schlögl et al. 2001).

Beim Vergleich der einzelnen Therapiegruppen findet man die größte Volumenreduktion der Schilddrüse in der Basedow-Gruppe mit einem Median

von 55,7 % (43,3; 65,5). Die maximale Volumenabnahme lag bei 84,0 %. Bei einem Patienten kam es formal zu einer Organvergrößerung um 1,5 %.

Bei den funktionellen Autonomien kam es zu einer niedrigeren Volumenreduktion der Schilddrüse. Die mediane Abnahme betrug bei den unifokalen Autonomien 33,5 % (19,0; 43,3) und 29,8 % (21,4; 46,0) bei den disseminierten Autonomien. In der UFA-Gruppe kam es in zwei Fällen zu Organvergrößerungen, in einem Fall um 12,7 und im anderen um 0,8 %. Bei einem Patienten mit disseminierter Autonomie kam es zu einer Volumenzunahme um 14,9 %. Die maximal erreichte Organverkleinerung betrug bei den unifokalen Autonomien 68,1 % und in der Gruppe der disseminierten Autonomien 79,6 %.

Die Volumenreduktion im einzelnen autonomen Adenom lag im Median bei 63,8 % (46,2; 71,5). Vergleicht man die Reduktion des therapierten Volumens innerhalb der drei Gruppen, so war sie beim Adenom signifikant am höchsten ($p < 0,01$ im Kruskal-Wallis-Test). Auch die maximal erreichte Adenomvolumenreduktion mit 93,1 % war am höchsten im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen. Die geringste Reduktion des Adenoms betrug 13,7 %. Es kam bei keinem Adenom zu einer Vergrößerung.

Das paranoduläre Parenchym verkleinerte sich bei 39 Patienten um 3,9 bis 65,7 %, der Median betrug 17,6 % (-2,6; 35,0). In 14 Fällen kam es zu einer Vergrößerung im Bereich zwischen 1,6 und 181,3 %.

Abbildung 5 zeigt die durch die Radioiodtherapie erreichte Volumenreduktion der Schilddrüse, des Adenoms und des paranodulären Gewebes bei UFA.

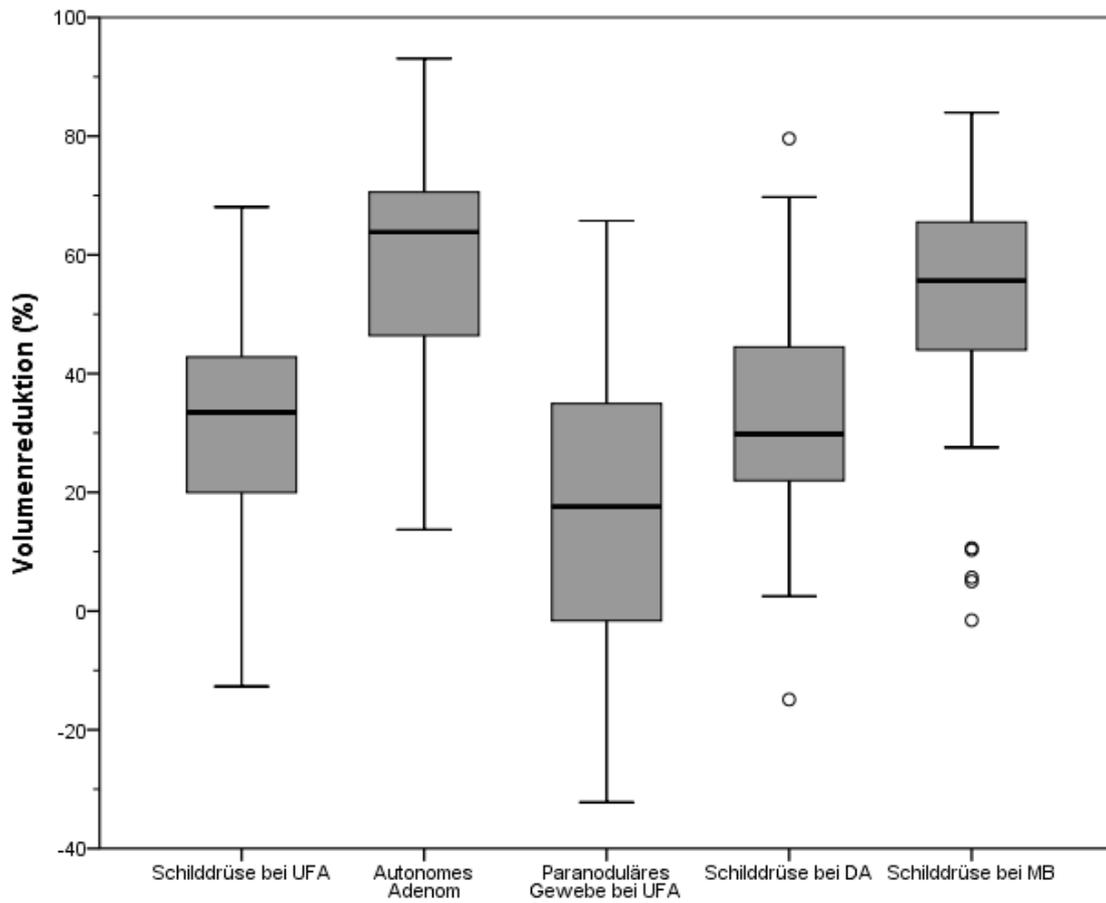


Abbildung 5: Volumenreduktion (%) nach Radioiodtherapie bezogen auf das initiale Volumen. Aus Übersichtsgründen sind vier UFA-Patienten mit einer formalen Vergrößerung des paranodulären Volumens von 83,4, 94,8, 110,8 und 181,3 % nicht mit abgebildet. Positive Werte entsprechen einer Verkleinerung, negative Werte formal einer Volumenzunahme. Adenomkollektiv: n=53; DA: n=28; MB: n=53.

3.3.4 Regressive Veränderungen des autonomen Adenoms

In der posttherapeutischen Nachuntersuchung kam es in 22 von 36 Fällen (61,1 %) zu einer Verkleinerung des maximalen Zystendurchmessers im Bereich zwischen 3,5 und 70,0 %. In 5 Fällen (13,9 %) kam es zu einer Vergrößerung zwischen 3,6 und 41,5 %. Bei den restlichen neun Patienten (25 %) mit deutlich abgrenzbaren Zysten im Adenom vor Therapie, war die Referenzzyste auf den gespeicherten Ultraschallaufnahmen nicht abgebildet, sodass die Volumenänderung nicht verlässlich beurteilt werden konnte. Zwei Gründe sind hierfür denkbar: Zum einen eine komplette Rückbildung oder zum anderen eine nicht durchgeführte Dokumentation der Zyste.

Nur bei der Hälfte der Patienten (n=3) konnte posttherapeutisch eine vorbestehende Kalkformation in unveränderter Größe aufgefunden werden. Die Verkalkungen bei den übrigen drei Patienten waren auf den gespeicherten Ultraschallaufnahmen nicht abgebildet, sodass ein Vergleich der Größenausdehnung nicht möglich war.

3.3.5 TRAK-Spiegel

Von den 38 Basedow-Patienten mit nachgewiesenen TRAK vor Therapie zeigten 23 (60,5 %) eine Zunahme des Titers, im Median um das 5,2-fache des Ausgangswertes. Der kleinste TRAK-Spiegel nach Radioiodtherapie betrug 1,5 und der höchste 295,5 U/l. Bei 10 Patienten (26,3 %) konnten in der Nachuntersuchung keine Antikörper mehr gemessen werden. Bei fünf Patienten (13,2 %) fehlten die posttherapeutischen TRAK-Spiegel.

In 9 von 14 initial TRAK-negativen Patienten, konnten auch posttherapeutisch keine über der Nachweisgrenze liegenden TRAK-Werte gemessen werden. Die restlichen fünf Patienten wiesen nach Therapie jedoch positive TRAK-Werte im Bereich zwischen 3,3 und 264,7 U/l auf.

Ein Patient mit fehlendem prätherapeutischen TRAK-Wert, zeigte nach Therapie einen positiven TRAK-Titer von 2,3 U/l.

3.4 Dosis-Wirkungsbeziehung

Im Folgenden wird die Dosis-Wirkungsbeziehung bezüglich der durch die effektive Herddosis herbeigeführte Volumenreduktion graphisch dargestellt. Unsichere Therapieerfolge (n=19) wurden hierbei nicht miteinbezogen, daher beträgt die Zahl der dargestellten Fälle 115.

Abbildung 6 zeigt die im Gesamtkollektiv erzielte Volumenreduktion in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis.

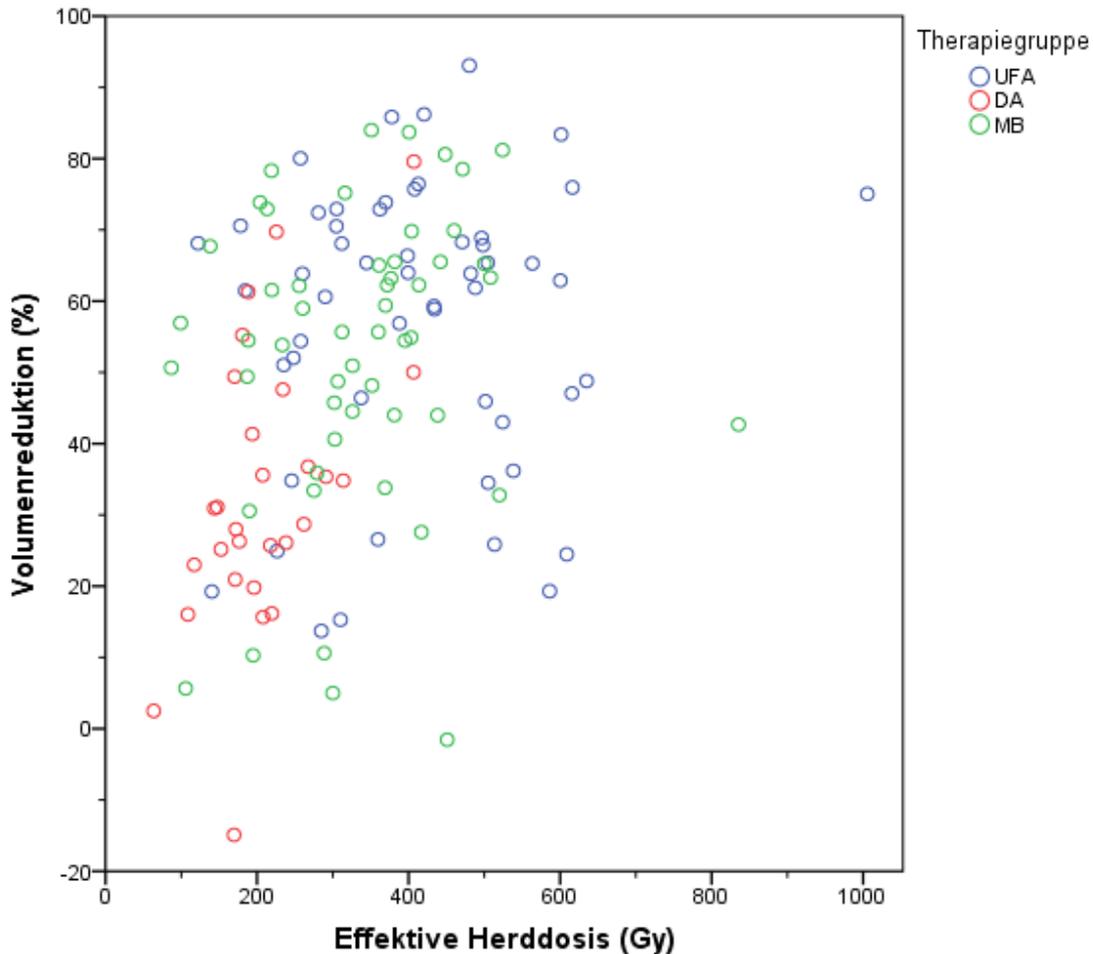


Abbildung 6: Graphischer Zusammenhang zwischen Volumenreduktion (%) und der erreichten Herddosis (Gy) im Gesamtkollektiv. Die verschiedenen Farben entsprechen den einzelnen Therapiegruppen. n=134.

3.4.1 Unifokale Autonomie

Die maximal erreichte Herddosis betrug 1005,5 Gy, bei der eine Adenomverkleinerung von 75,1 % erzielt wurde.

Bei dem Patienten mit der niedrigsten erreichten Herddosis von 122,1 Gy, verkleinerte sich das Adenom um 68,1 %. Bei der nächst höheren Herddosis von 140,3 Gy, wurde jedoch eine Volumenreduktion von lediglich 19,2 % bei Therapiemisserfolg ermittelt.

Die mittlere Volumenreduktion lag in *Abbildung 7* im Bereich von ca. 60 %, wobei eine angedeutete positive Korrelation zu erkennen ist. In der statistischen Korrelationsprüfung nach Spearman hatte der ρ -Koeffizient einen Wert von 0,16.

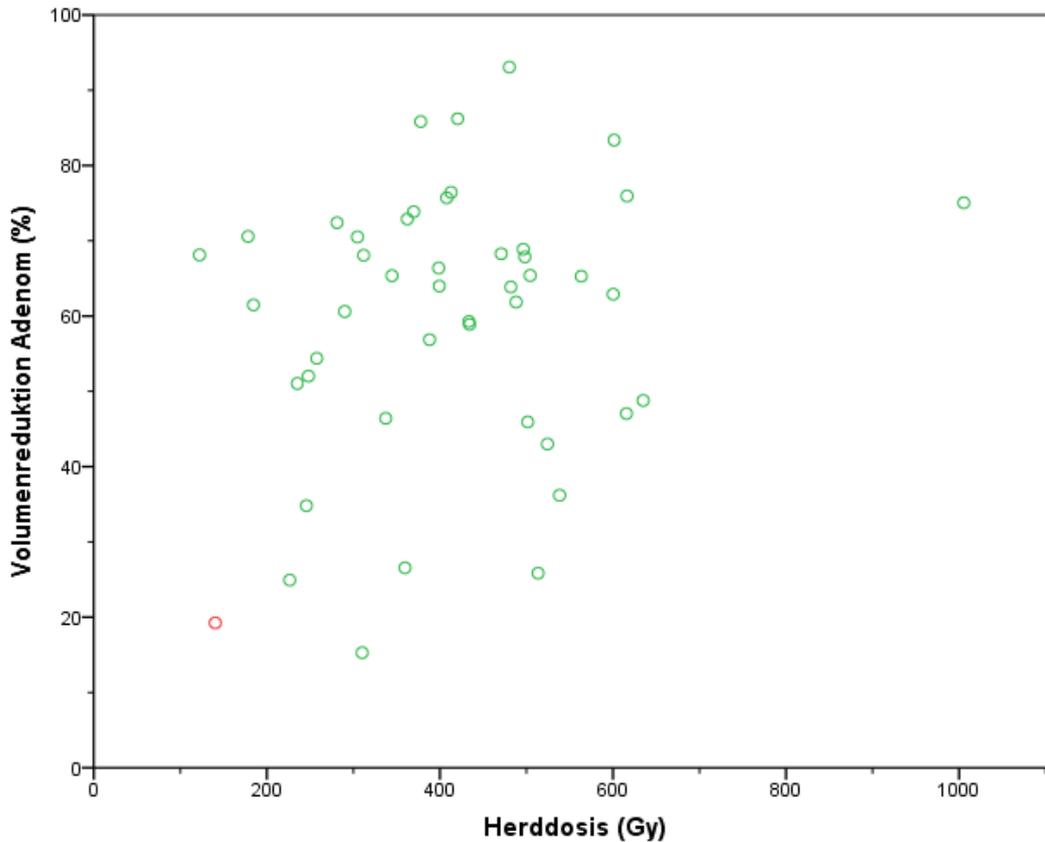


Abbildung 7: Volumenreduktion des autonomen Adenoms (%) in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis (Gy). Gemessen an der Beseitigung der Hyperthyreose entsprechen die grünen Punkte einem Therapieerfolg (n=45), der rote Punkt einem Therapiemisserfolg (n=1).

3.4.2 Disseminierte Autonomie

Die niedrigste im Zielgewebe erreichte Herddosis betrug 63,6 Gy. Dabei wurde eine Volumenabnahme von 2,5 % erzielt. Die maximal erreichte Dosis von 407 Gy ging mit einer Schilddrüsenverkleinerung von 79,6 % einher. In der statistischen Auswertung zeigte sich mit einem Spearmanschen Korrelationskoeffizienten von 0,42 ein positiver Zusammenhang zwischen Volumenreduktion und erreichter Herddosis. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch grenzwertig nicht signifikant ($p=0,04$). *Abbildung 8* veranschaulicht die Beziehung zwischen Dosis und Volumenreduktion und lässt einen linearen Zusammenhang erahnen. Die mittlere Volumenreduktion lag hier um etwa 30 %.

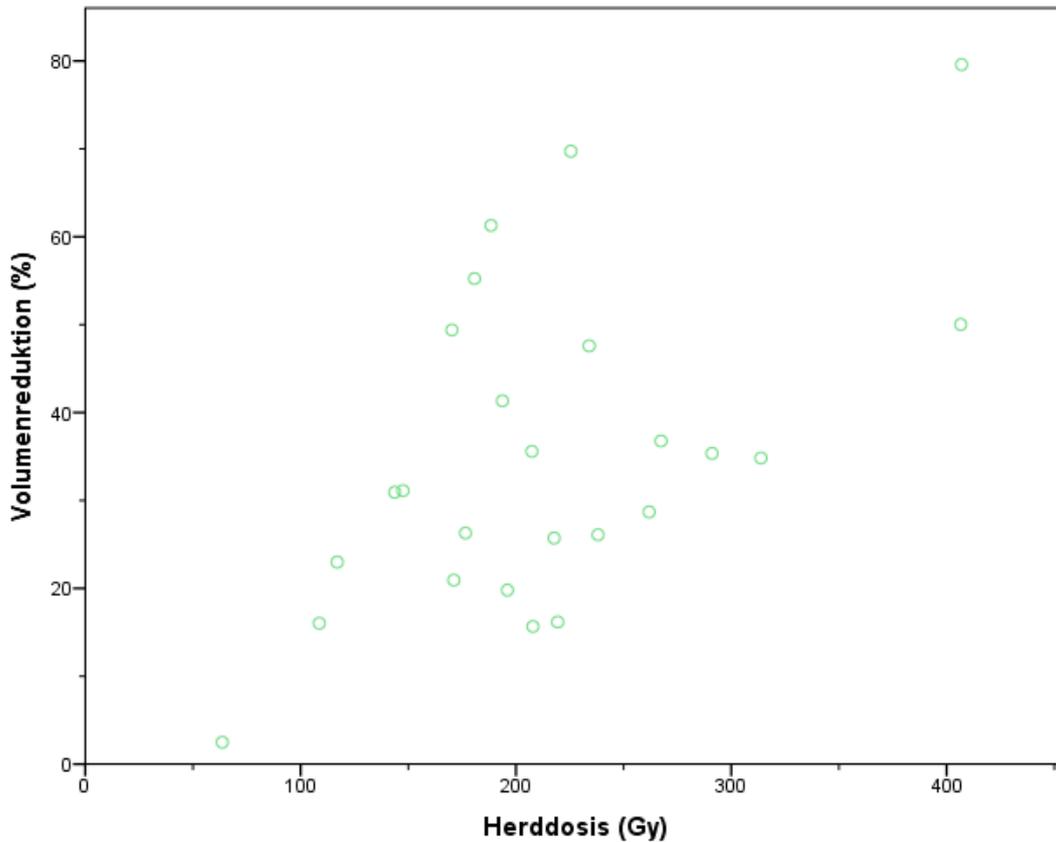


Abbildung 8: Volumenreduktion (%) in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis (Gy) in der Gruppe der DA. Gemessen an der Beseitigung der Hyperthyreose entsprechen die grünen Punkte einem Therapieerfolg (n=25).

3.4.3 M. Basedow

In der Datenauswertung der Basedow-Gruppe fiel auf, dass 5 von 8 Therapieversagern unter der beabsichtigten Therapiedosis von 250 Gy lagen. Die erzielten Herddosen der übrigen drei Patienten betrug 275,1, 300,1 und 403,4 Gy. Die Volumenreduktion unter allen Therapieversagern lag im Bereich von 5,0 bis 61,6 %.

Die maximale Therapiedosis ging mit einer Volumenreduktion von 42,7 % einher. Bei einem p -Wert von 0,20 bestand ein mäßig positiver Zusammenhang zwischen Herddosis und Abnahme des Schilddrüsenvolumens.

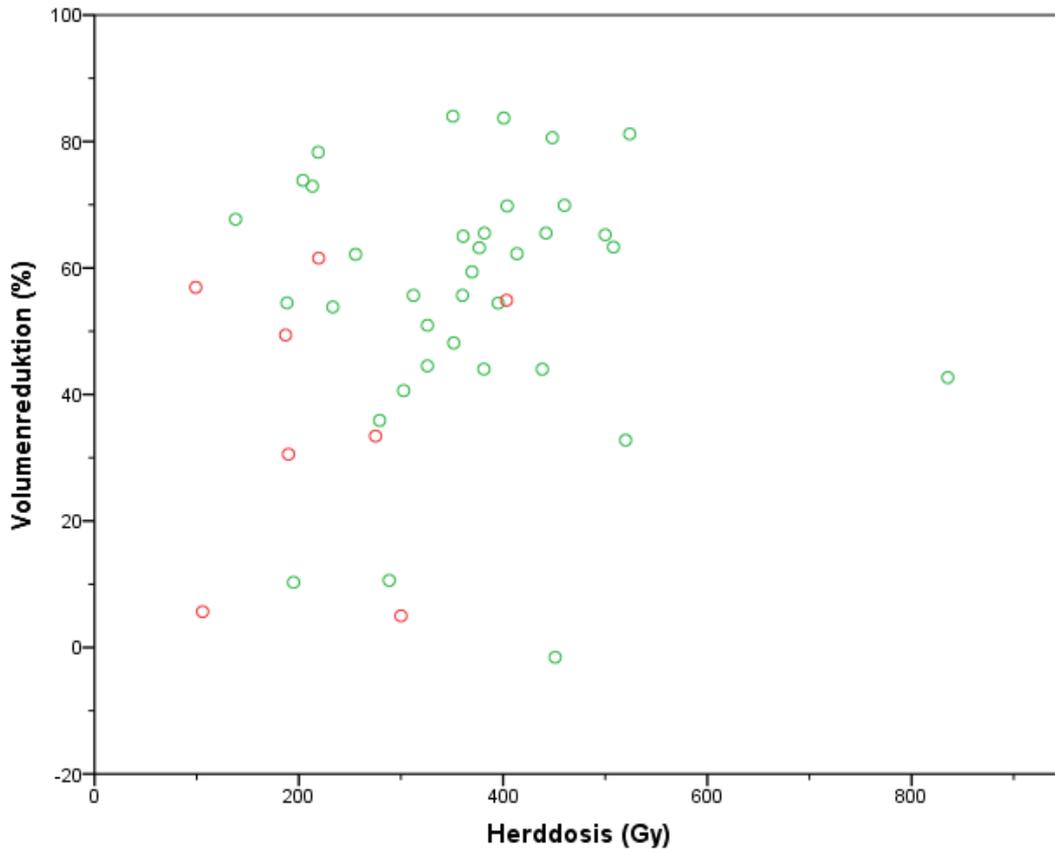


Abbildung 9: Volumenreduktion (%) in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis (Gy) in der Gruppe des M. Basedow. Gemessen an der Beseitigung der Hyperthyreose entsprechen die grünen Punkte einem Therapieerfolg (n=36), die roten Punkte einem Therapiemisserfolg (n=8).

3.4.4 Volumenreduktion in einzelnen Dosiskorridoren

Im Wirkdosisbereich zwischen 63,6 und 448,3 Gy wurden vier Dosiskorridore gebildet in denen die erzielte Volumenreduktion verglichen wurde (Tabelle 5).

Die statistische Prüfung zeigte, dass mit steigender Dosis eine signifikant höhere Volumenreduktion erreicht wurde ($p < 0,001$ im Kruskal-Wallis-Test).

Tabelle 5: Erreichte Reduktion des Zielvolumens (%) in verschiedenen Dosiskorridoren. Werte sind angegeben im Median bzw. 1. und 3. Quartil in Klammern. n=105.

	Dosiskorridor (Gy)			
	≤ 150	151-250	251-350	351-450
Reduktion (%)	30,9 (16,0; 56,9)	44,5 (25,3; 59,8)	49,8 (35,2; 65,6)	62,7 (54,6; 75,3)
n	11	32	30	32

3.4.5 Volumenreduktion bei Unterschreitung der geplanten Herddosis

42 Patienten unterschritten die geplante Dosis um minimal 0,7 und maximal 277,9 Gy. Dies entsprach einer relativen Abweichung zwischen 0,2 und 69,3 % (Median 23,1 %) in Bezug auf die beabsichtigte Dosis.

In 17 Patienten wurde die beabsichtigte Herddosis um bis zu 20 %, bei 25 Patienten um mehr als 20 % unterschritten. Vergleicht man die Volumenreduktion beider Gruppen so zeigt sich in der Gruppe mit einer Abweichung von bis zu 20 % eine höhere Volumenreduktion, wobei der Unterschied bei einem grenzwertig erhöhtem p -Wert von 0,08 (Mann-Whitney-U-Test) nicht als signifikant einzustufen ist.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse beider Gruppen je nach vorliegender Schilddrüsenerkrankung.

Tabelle 6: Vergleich der Volumenreduktion (%) bei Unterschreitung bis und über 20 % der beabsichtigten Herddosis. Angaben im Median und 1. bzw. 3. Quartil in Klammern.

	Unterschreitung der Zieldosis			
	<20 %		>20 %	
Adenomreduktion bei UFA (%)	65,2 (49,0; 73,6)	n=8	61,5 (24,9; 70,5)	n=15
Schilddrüsenreduktion bei DA (%)	31,0 (30,9)	n=2	16,0 (2,5)	n=3
Schilddrüsenreduktion bei MB (%)	61,6 (44,5; 73,8)	n=7	50,7 (10,3; 56,9)	n=7
Reduktion des Zielvolumens im Gesamtkollektiv (%)	61,6 (37,8; 73,4)	n=17	52,0 (17,6; 67,9)	n=25

3.4.6 Vergleich der Volumenreduktion bei Patienten mit M. Basedow oder disseminierter Autonomie im Dosiskorridor 100 bis 325 Gy

Sowohl bei der Immunhyperthyreose vom Typ Basedow als auch bei der disseminierten Autonomie entspricht das Zielvolumen dem ganzen Schilddrüsenparenchym. Die Volumenänderung beider Thyreopathien wird im

Folgenden im therapeutischen Korridor zwischen 100 und 325 Gy miteinander verglichen.

In der Basedow-Gruppe wurde eine mediane Volumenabnahme von 51,6 % (32,7; 63,6) erreicht. In der Autonomie-Gruppe lag der Median bei 28,7 % (22,0; 39,1).

Die erzielten Herddosen lagen in der Basedow-Gruppe bei 244,4 Gy im Median (193,6; 300,5). Die höchste Dosis war 316 und die niedrigste 105,8 Gy. Der Dosismedian war im Autonomiekollektiv mit 193,7 Gy (170,0; 230,0) kleiner. Das Dosismaximum bzw. -minimum betrug hier 313,8 und 108,7 Gy.

In *Abbildung 10* ist die Volumenreduktion gegenüber der Herddosis aufgetragen.

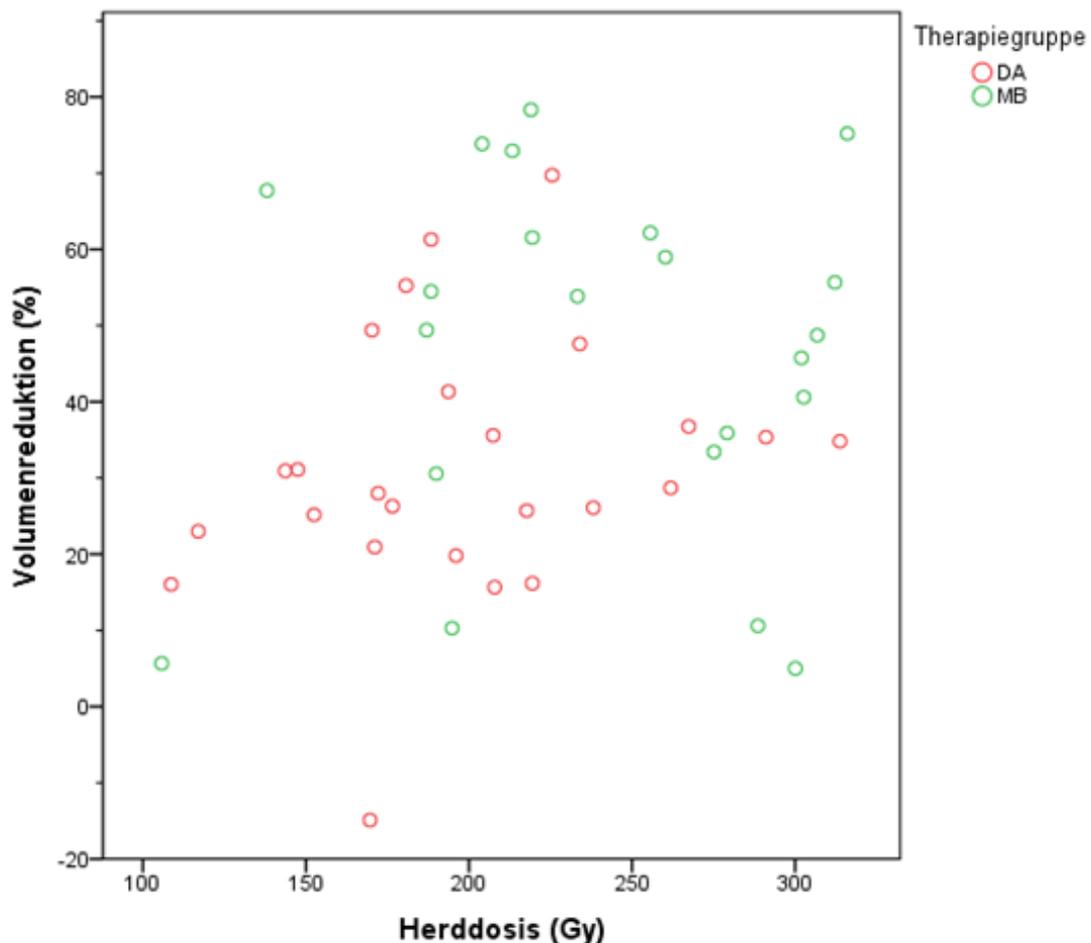


Abbildung 10: Graphischer Zusammenhang zwischen Volumenreduktion (%) und erreichter Herddosis (Gy) bei Basedow- und DA-Patienten im Dosiskorridor 100-325 Gy. Die unterschiedlichen Farben entsprechen den beiden Therapiegruppen. DA: n=25; MB: n=22.

Bei einem p -Wert von $<0,01$ % kann hier von einem signifikanten Unterschied der Volumenreduktion zwischen Basedow- und DA-Patienten im Dosiskorridor 100-325 Gy ausgegangen werden. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte mit dem Median-Test.

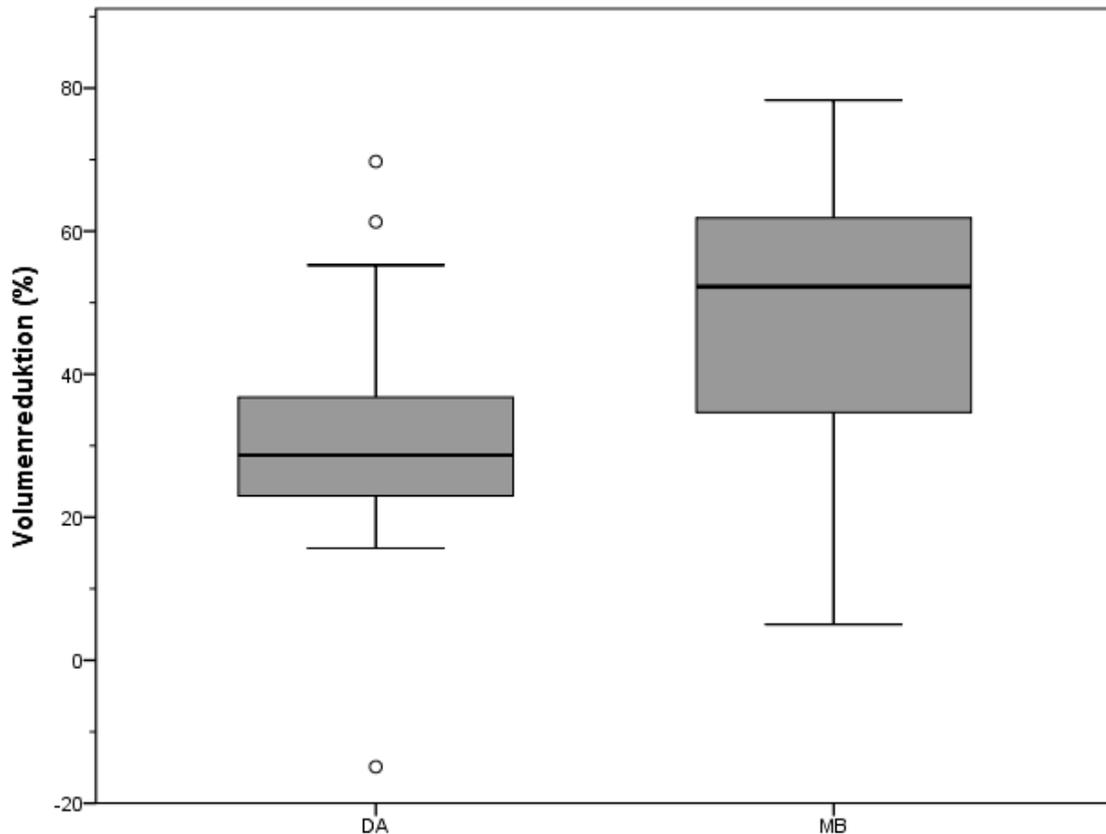


Abbildung 11: Vergleich der Volumenreduktion (%) zwischen M. Basedow (n=22) und DA (n=25) im Dosiskorridor 100 bis 325 Gy.

Da dieses Ergebnis auf eine unterschiedliche Strahlensensitivität von M. Basedow und disseminierter Autonomie weist, wurden zur genaueren Analyse zwei engere Dosisgruppen gebildet, auf der einen Seite eine Gruppe mit einer erreichten Herddosis bis 200 Gy und auf der anderen Seite eine Gruppe mit einer Herddosis über 200 Gy. Besonders homogene Gruppen wurden bei Anwendung einer oberen Dosisgrenze von 316 Gy erreicht.

In der Basedow-Gruppe unterschritten acht Patienten die Herddosis von 200 Gy, fast doppelt so viele Patienten (n=15) in der Autonomie-Gruppe. Der Dosismedian betrug dabei 162,5 Gy (100,7; 189,6) bzw. 170,3 Gy (143,7; 180,7). Bei 16 Basedow- und 11 DA-Patienten wurden höhere Herddosen als 200 Gy erreicht, wobei die mediane Dosis in der Basedow-Gruppe 277,1 (222,9; 302,5) bzw. 234,0 Gy (217,7; 267,4) in der Autonomie-Gruppe betrug.

Vergleicht man die erreichte Volumenreduktion in diesen zwei Dosisgruppen, so zeigt sich sowohl in der Dosisgruppe unter 200 Gy als auch über 200 Gy eine größere Volumenreduktion zu Gunsten der Basedow-Patienten, wobei der Unterschied nicht signifikant ist. In der höheren Dosisgruppe war der Unterschied bei einem p -Wert von 0,02 und einem Signifikanzniveau von 1% grenzwertig nicht signifikant. In der niedrigeren Dosisgruppe hatte der p -Wert eine Höhe von 0,19 und ist somit als nicht signifikant zu werten. Die statistische Signifikanzprüfung erfolgte jeweils mit dem Mann-Whitney-U-Test. *Abbildung 12* zeigt die Verteilung der Volumenreduktion.

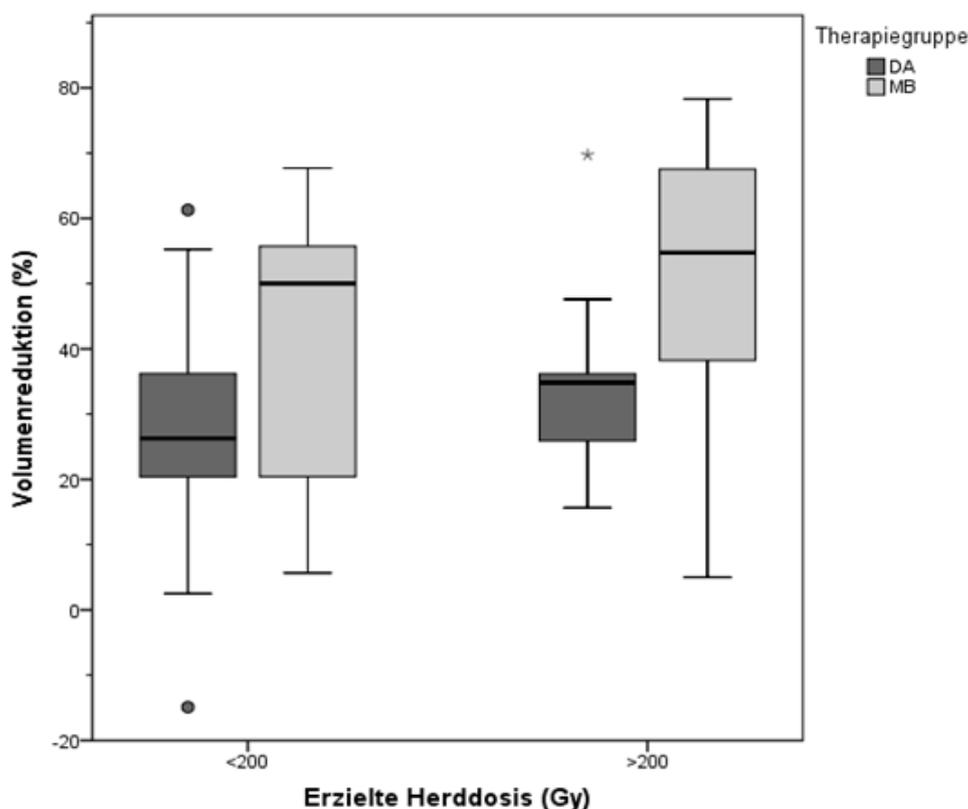


Abbildung 12: Vergleich der Volumenreduktion (%) zwischen Patienten mit M. Basedow und DA bei erreichten Herddosen bis bzw. über 200 Gy. Gruppe <200 Gy: MB n=8 und DA n=15; Gruppe >200 Gy: MB n=16 und DA n=11. Dosiskorridor 63,6-316 Gy.

3.5 Einflussfaktoren auf die Reduktion des Zielvolumens

3.5.1 Geschlecht

Die mediane Volumenreduktion betrug bei der Gesamtheit der weiblichen Patienten 54,4 % (34,8; 65,4). Männer wiesen eine mediane Reduktion von 55,2 % (30,9; 73,0) auf. Bei den weiblichen Patienten ergab sich eine maximale Verkleinerung der Schilddrüse um 93,1, bei den Männern um 86,2 %. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern kam es je in einem Fall formal zu einer Volumenzunahme nach Therapie, bei Frauen um 1,5 und bei Männern um 14,9 %.

3.5.2 Alter

Abbildung 13 zeigt die Verteilung der Volumenreduktion in Abhängigkeit vom Alter für das Gesamtkollektiv. Es erfolgte eine Korrelationsprüfung nach Spearman. Mit einem Korrelationskoeffizient ρ von -0,25 bestand ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen Alter und Volumenreduktion ($p < 0,01$).

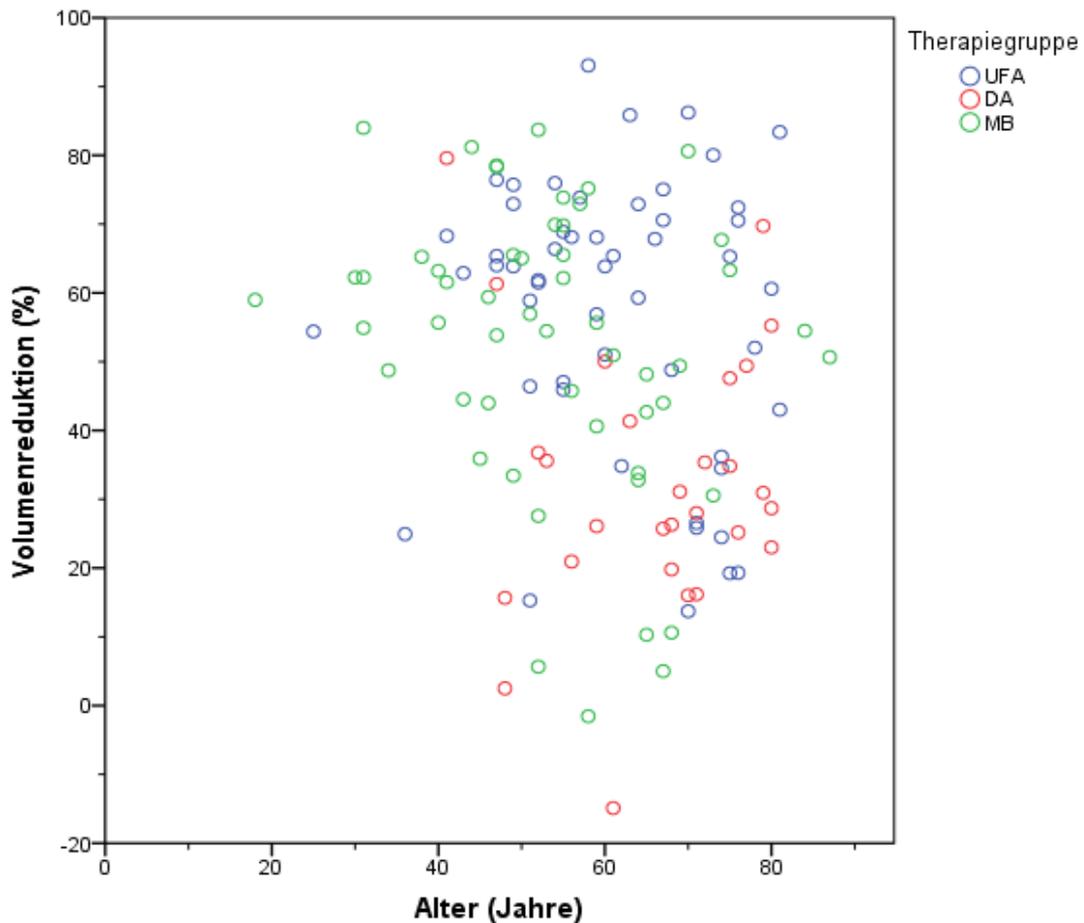


Abbildung 13: Graphischer Zusammenhang zwischen Volumenreduktion (%) und Alter (Jahren). Die verschiedenen Farben entsprechen den einzelnen Therapiegruppen. UFA: n=53, DA: n=28, MB: n=53.

3.5.3 Ausgangsvolumen

Das Gesamtkollektiv wurde auf eine Korrelation zwischen Volumenreduktion und Ausgangsvolumen untersucht. *Abbildung 14* veranschaulicht den graphischen Zusammenhang zwischen Volumenreduktion und dem Ausgangsvolumen. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug $-0,27$, sodass von einem leicht negativen Zusammenhang ausgegangen werden kann ($p < 0,01$).

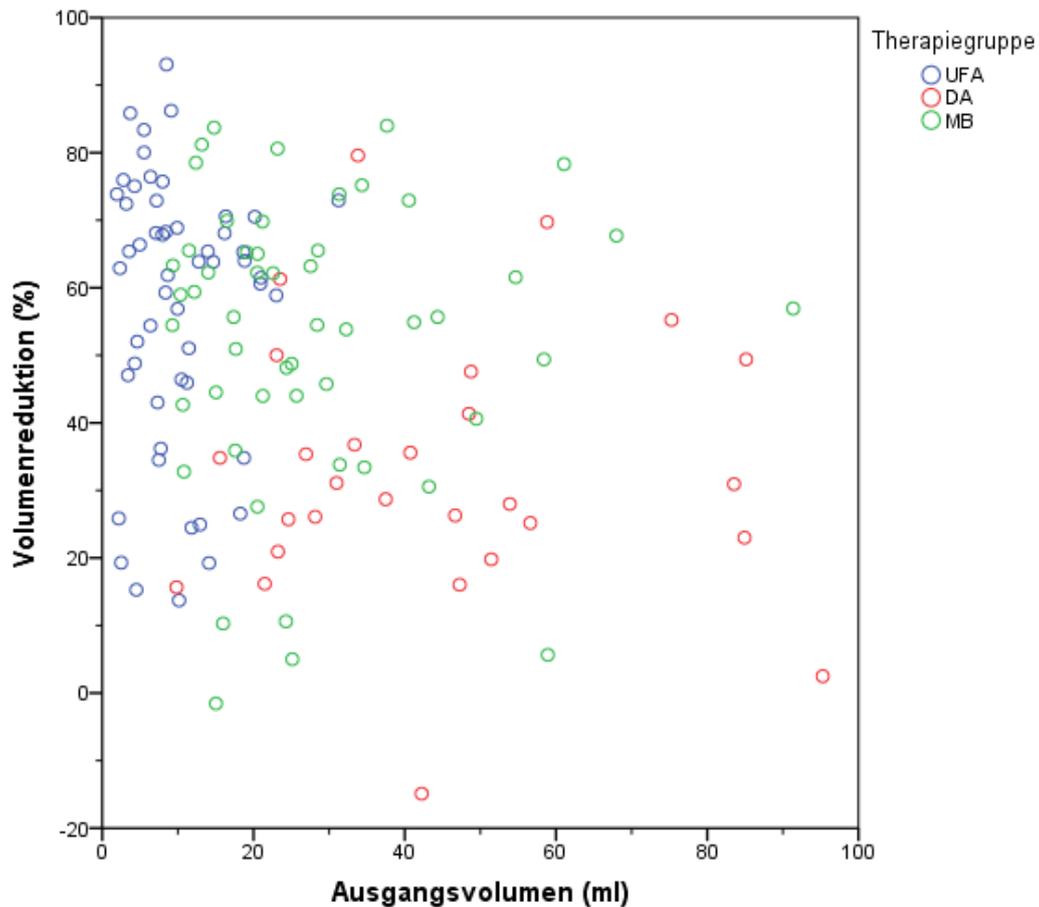


Abbildung 14: Graphischer Zusammenhang zwischen Volumenreduktion (%) und Ausgangsvolumen (ml). Die verschiedenen Farben entsprechen den einzelnen Therapiegruppen. Aus Übersichtsgründen ist ein DA-Patient mit einer erreichten Volumenreduktion von 50,7 % und einem Ausgangsdrüsenvolumen von 135,5 ml nicht dargestellt, daher n=133. UFA: n=53, DA: n=27, MB: n=53.

Um die Reduktion des Adenomvolumens weiter zu untersuchen, wurden die Adenome nach ihrem Volumen in drei Gruppen aufgeteilt. *Tabelle 7* zeigt, dass kein Zusammenhang zwischen der Volumenreduktion und dem Ausgangsadenomvolumen besteht.

Tabelle 7: Volumenreduktion der Adenomknoten (%) in Abhängigkeit vom Ausgangsvolumen (ml). Angaben im Median bzw. 1. und 3. Quartil in Klammern. n=53.

	<i>Ausgangsvolumen (ml)</i>		
	<7	7-12	>12
Adenomreduktion (%)	65,9 (48,4; 76,1)	59,3 (43,0; 68,9)	63,9 (40,8; 67,4)
Erreichte Herddosis (Gy)	458,6 (302,9; 604,9)	470,9 (362,3; 501,5)	304,9 (231,3; 389,3)
n	18	19	16

3.5.4 TRAK-Spiegel

Verglichen wurde die Volumenreduktion von TRAK negativen (n=14) und positiven (n=38) Basedow-Patienten. TRAK-negative Patienten hatten nach Therapie im Median eine um 54,4 % (38,1; 65,7) kleinere Schilddrüse als vor Therapie. Bei positivem TRAK-Spiegel lag der Median der Volumenreduktion bei 56,3 % (43,7; 66,6).

Abbildung 15 stellt die eingetretene Volumenabnahme in Abhängigkeit von der Höhe des TRAK-Spiegels dar. In der Korrelationsprüfung nach Spearman hatte der ρ -Koeffizient einen Wert von 0,26 ($p=0,11$).

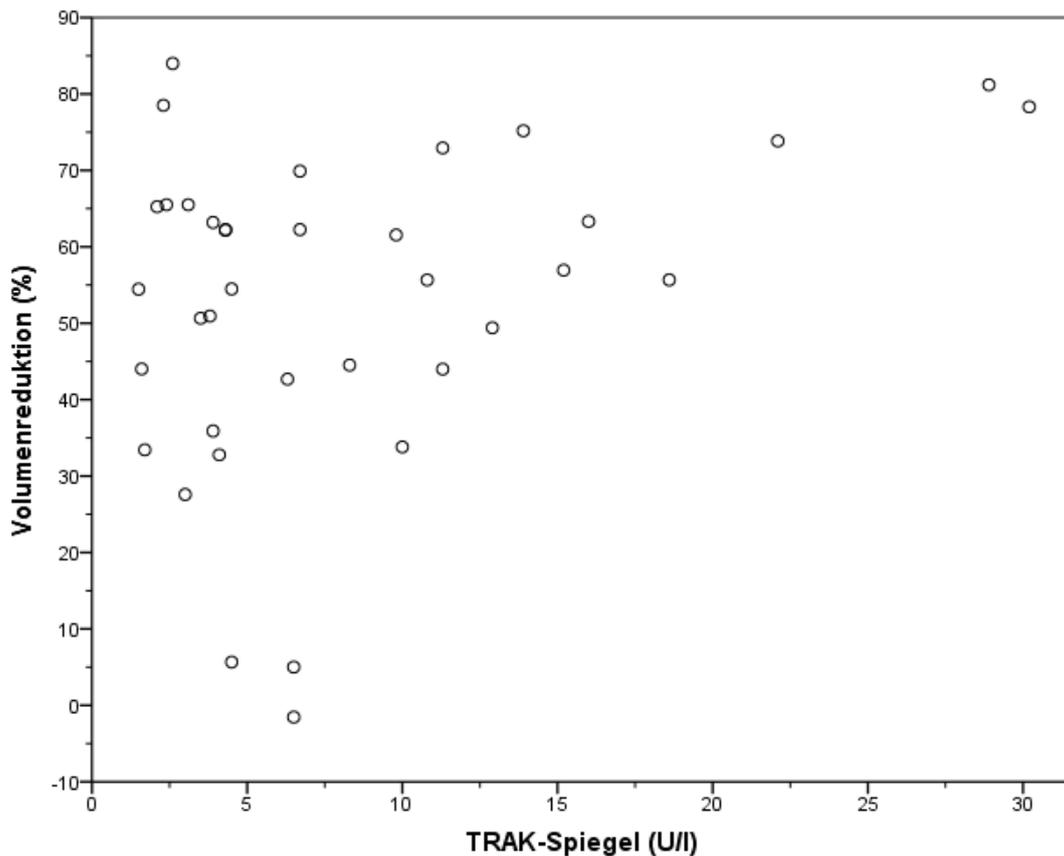


Abbildung 15: Volumenreduktion (%) in Abhängigkeit vom TRAK-Spiegel bei Basedow-Patienten. Ein Patient mit einem TRAK-Spiegel von 295,9 U/l und einer Volumenreduktion von 80,6 % ist aus Darstellungsgründen nicht abgebildet, daher n=37.

3.5.5 Floridität bei M. Basedow

Verglichen wurde die die erreichte Volumenreduktion in den zuvor sonographisch ermittelten Floriditätsausprägungen (*Tabelle 8*).

Die erzielte Volumenreduktion unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Floriditätsgruppen ($p=0,88$ im Kruskal-Wallis-Test).

Tabelle 8: Vergleich der Volumenreduktion (%) in den sonographisch ermittelten Floriditätsgruppen bei Patienten mit M. Basedow. Zusätzlich sind die erreichten Herddosen (Gy) und Therapieerfolge bzw. -misserfolge angegeben. Angaben im Median bzw. 1. und 3. Quartil. n=53.

	Floridität		
	<i>Fehlend</i>	<i>Moderat</i>	<i>Hoch</i>
<i>n</i>	16	18	19
<i>Erreichte Herddosis (Gy)</i>	375,4 (281,4; 411,0)	366,4 (253,5; 443,5)	312,2 (213,3; 368,9)
<i>Volumenreduktion (%)</i>	54,7 (36,1; 64,8)	56,4 (47,5; 65,5)	55,7 (40,6; 72,9)
<i>Therapieerfolge/- misserfolge; (Erfolgsrate in %)</i>	10/4 (71,4)	11/2 (84,6)	15/2 (88,2)

3.5.6 Cortisonprophylaxe

Die Schilddrüsenverkleinerung von Basedow-Patienten mit (n=29) oder ohne simultaner Prednison-Medikation (n=24) im Rahmen der Prophylaxe oder Behandlung einer endokrinen Orbitopathie, zeigte keinen relevanten Unterschied. Die mediane Volumenreduktion unter Prednison betrug 53,8 % (41,6; 64,2), ohne Prednison 56,3 % (44,0; 67,2).

3.5.7 Thyreostase

Von 134 Patienten erhielten 85 Patienten (63,4 %) vor der Radioiodtherapie eine thyreostatische Behandlung.

Der Median der Volumenreduktion bei Patienten ohne vorausgegangene Thyreostase lag bei 49,4 % (26,2; 68,6), bei Patienten mit abgesetzter Thyreostase bei 55,5 % (35,1; 67,2). Der Unterschied, zwischen diesen beiden

Gruppen war bei einem p -Wert von 0,43 statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test).

Der einzige Patient unter thyreostatischer Therapie während der Radioiodtherapie erreichte eine Volumenreduktion von 55,7 %.

Ob der Absetzzeitpunkt der Thyreostase Einfluss auf die Volumenreduktion hatte, sollte im Folgenden untersucht werden.

Die Plasmahalbwertszeit von Carbimazol/Thiamazol beträgt zwischen 4 und 12 Stunden, die von Propylthiouracil ca. zwei Stunden. Je nach individuellem Metabolismus, müsste nach vier Tagen <1 % der Ausgangsplasmakonzentration der eingenommenen Thyreostatika noch vorhanden sein. Denkbar ist somit, dass bei Absetzen der Thyreostatika mehr als vier Tage vor der Radioiodtherapie keine unmittelbaren Effekte mehr auftreten. In die statistische Auswertung wurden daher nur Patienten einbezogen, bei denen die Thyreostase vor max. vier Tagen abgesetzt worden war.

Vergleichbar große Gruppen entstanden bei Absetzen bis 2 ($n=13$) und 3-4 Tagen ($n=9$) vor Therapie. Die Volumenreduktion betrug in der ersten Gruppe im Median 61,5 (43,6; 68,1) und in der zweiten Gruppe 55,2 % (19,5; 67,7). Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei $p=0,65$ keinen signifikanten Unterschied.

3.5.8 Regressive Veränderungen im Adenom

Zur Untersuchung des potentiellen Einflusses von regressiven Anteilen auf die Volumenreduktion bei Adenomen wurden zur Vereinfachung zwei Gruppen gebildet. Auf der einen Seite rein echoarme, kalkfreie Adenome, die keinen oder einen maximalen Zystenvolumenanteil von 10 % aufwiesen ($n=20$), auf der anderen Seite echogemischte, kalkhaltige Adenome mit einem Zystenvolumenanteil von mehr als 10 % ($n=33$). Die Volumenreduktion beider Gruppen wurde einander gegenübergestellt und auf Signifikanz geprüft.

Adenome ohne regressive Veränderungen verkleinerten sich um 70,6 % im Median, regressiv veränderte Adenome um 59,3 %.

Statistisch konnte bei einem p -Wert von 0,13 keine Signifikanz gezeigt werden (Median-Test).

3.5.9 Therapieuptake

In *Abbildung 16* ist die Volumenreduktion dem Therapieuptake gegenübergestellt. Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient ρ beträgt -0,04. Eine eindeutige Beziehung ist nicht zu erkennen.

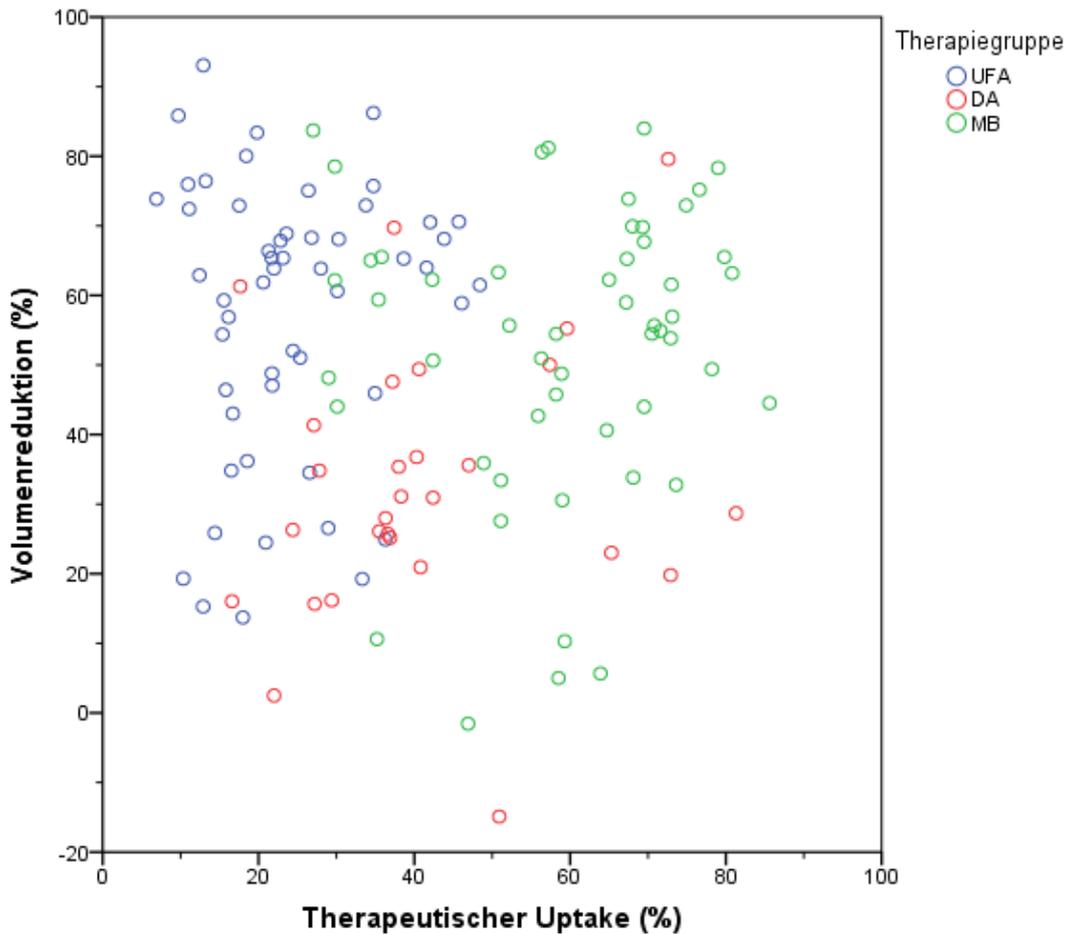


Abbildung 16: Abhängigkeit der Volumenreduktion (%) vom Therapieuptake (%). Die verschiedenen Farben entsprechen den einzelnen Therapiegruppen. UFA: n=53; DA: n=28; MB: n=53.

3.6 Multiple lineare Korrelationsanalyse

Bei der Suche nach Faktoren, die auf die Volumenreduktion einen Einfluss gehabt haben könnten, zeigten die erreichte Herddosis, das Alter, das Therapieausgangsvolumen und das Vorliegen eines M. Basedow zunächst einen signifikanten Effekt. Die ebenfalls überprüften Faktoren Geschlecht,

Thyreostase, Therapieuptake, TRAK-Spiegel und Cortisonprophylaxe (die letzten beiden in der Basedow-Gruppe) erwiesen sich als nicht signifikant.

Um zu prüfen, ob es sich bei den vier erstgenannten Variablen um echte, also sich nicht gegenseitig beeinflussende Prädiktoren handelt, wurde ihr Einfluss durch eine lineare Regressionsanalyse untersucht. Annahme war, dass es sich um einen linearen Zusammenhang handelt.

Die Analyse ergab für die erreichte Herddosis, das Alter, das Ausgangsvolumen und das Vorliegen eines M. Basedow eine Modellgüte von 0,15 (angepasstes R^2).

Bei einem Signifikanzniveau von 1 % konnte lediglich für die erreichte Herddosis ein signifikant positiver Effekt nachgewiesen werden ($p < 0,01$). Das Ausgangsvolumen, das Alter und das Vorliegen eines M. Basedow hatten keinen statistisch signifikanten unabhängigen Effekt auf die Volumenreduktion.

Tabelle 9: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse bei angepasstem R^2 von 0,15.

	<i>Beta [95 %-KI]</i>	<i>Standardisiertes Beta</i>	<i>p</i>
<i>Konstante</i>	55,410 [35,24; 75,58]		0,000
<i>Dosis</i>	0,43 [0,01; 0,07]	0,30	0,004
<i>Ausgangsvolumen</i>	-0,01 [-0,23; -0,20]	-0,01	0,91
<i>Alter</i>	-0,32 [-0,60; -0,01]	-0,20	0,03
<i>M. Basedow</i>	-1,14 [-9,15; 6,98]	-0,25	0,78

4. Diskussion

4.1 Volumetrie

Die Sonographie nimmt eine Schlüsselrolle in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen ein. Dabei wird nicht nur die Morphologie beurteilt, sondern auch die Organgröße. Auch für die Planung einer Radioiodtherapie ist die Ultraschalluntersuchung unerlässlich. Vor der Therapie dient sie zur Bestimmung des Zielvolumens (komplette Schilddrüse, autonome(r) Knoten), nach der Therapie in Kombination mit der Hormonlage und klinischen Symptomatik zur Überprüfung des Behandlungserfolgs (Dietlein et al. 2015). Aufgrund der geringen Kosten, der großen Verfügbarkeit und einfachen technischen Bedienung ist die 2D-Sonographie die Referenzmethode um das Schilddrüsenvolumen vor Radioiodtherapie zu bestimmen (Malago et al. 2008).

Üblicherweise wird hierzu das von Brunn et al. (1981) beschriebene Rotationsellipsoidmodell benutzt. Dabei wird die maximale Länge, Breite und Dicke des linken und rechten Schilddrüsenlappens sonographisch bestimmt und mit dem Korrekturfaktor $\pi/6$ multipliziert. Das bestmögliche rechnerische Ergebnis wird jedoch mit dem empirisch ermittelten Faktor 0,479 gewonnen. Aus praktischen Gründen wird im klinischen Alltag, so wie in der vorliegenden Arbeit, der gerundete Faktor 0,5 benutzt. Die Summe beider Lappen entspricht dem Gesamtvolumen.

In der Literatur sind Diskussionen darüber zu finden, inwiefern das Volumen basierend auf dem Ellipsoid-Modell das echte Organvolumen vorhersagen kann. Drei italienische Studien untersuchten die Übereinstimmung des sonographisch ermittelten Schilddrüsenvolumens mit dem wahren Volumen post sectionem (Miccoli et al. 2006, Ruggieri et al. 2008, Trimboli et al. 2008). Die Arbeitsgruppen führten jeweils vor Thyreoidektomie eine zweidimensionale sonographische Volumenmessung nach dem Ellipsoidmodell durch. Das echte Schilddrüsenvolumen wurde mittels Archimedes-Verfahren ermittelt und mit dem zuvor geschätzten Volumen verglichen. Die Patientenkollektive umfassten zwischen 53 und 101 Patienten. Es zeigte sich, dass das echte Volumen der

Schilddrüse in 77 bis 81 % der Fälle unterschätzt wurde. Die Abweichung betrug bis zu 245 %. Eine Übereinstimmung der Volumina wurde nur in 6,9 bis 23 % der Fälle erreicht. Um die Abweichungen zu minimieren, wurde einstimmig empfohlen, insbesondere bei stark nodulär veränderten Drüsen, ein neues mathematisches Modell zu entwickeln.

Grund dieser erheblichen Volumendiskrepanz dürfte die Form- und Profilabweichung der jeweiligen realen Schilddrüse vom idealen Ellipsoidkörper sein. Je mehr Konturunregelmäßigkeiten vorliegen (i.d.R. durch noduläre Veränderungen), desto größer wird die Diskrepanz. Das Ellipsoidmodell geht in der Berechnung des Volumens von einer idealen Form aus. In der Literatur werden zur Verbesserung der Vorhersagekraft entweder ein neuer Korrekturfaktor eingeführt (Shabana et al. 2006) oder eine neue Formel vorgeschlagen, die nicht auf dem Ellipsoidmodell basiert (Shabana et al. 2003, Trimboli et al. 2008, Ying et al. 2008).

Alternativ kann durch Einsatz von 3D-Ultraschalltechniken die Genauigkeit bei gleichzeitig besserer Reproduzierbarkeit erhöht werden (Lyshchik et al. 2004, Schlögl et al. 2001, Ying et al. 2005).

In der Literatur werden neben der Sonographie noch andere bildgebende Modalitäten zur Volumetrie der Schilddrüse benutzt. Auch mit Hilfe der Szintigraphie, Computer- oder Magnetresonanztomographie kann das Volumen bestimmt werden. Die Szintigraphie scheint dabei, vor allem bei nodulär veränderten Drüsen, der Sonographie unterlegen zu sein (Van Isselt et al. 2003, Wesche et al. 1998).

Der Volumetrie mittels CT oder MRT wird im Vergleich zur Sonographie eine höhere Reproduzierbarkeit zugeschrieben. Sie sei insbesondere bei großen Schilddrüsen mit substernalen Anteilen zu bevorzugen (Huysmans et al. 1994, Nygaard et al. 2002). Dabei sei der große Vorteil der MRT-Untersuchung die hervorragende anatomische Detailübersicht (Huysmans et al. 1994).

Da die Ultraschalluntersuchung eine dynamische Untersuchung mit hoher Untersucherabhängigkeit ist, weist sie bei quantitativen Fragestellungen Schwächen auf. Es benötigt Erfahrung, Geschick, und Fachkompetenz, um die Ultraschallsonde im richtigen Winkel und anatomisch korrekter Lage auszurichten, was wiederum Voraussetzung für eine möglichst genaue Messung der Durchmesser der Schilddrüsenlappen ist (Malago et al. 2008).

Das sonographisch ermittelte Organvolumen bildet somit nicht zwingend das Volumen exakt ab, man sollte daher eher von einem geschätzten als von einem wahren Volumen sprechen.

Zwei Studien untersuchten die Intra- und Interobserver-Variabilität der sonographischen Volumenbestimmung der Schilddrüse. Schlögl et al. (2006) verwendete in seiner Arbeit ein standardisiertes, sonographisches Schilddrüsenphantom mit bekanntem Volumen, an dem die Volumenmessung erfolgte. In der Arbeit von Andermann et al. (2007) wurde an zehn freiwilligen Probanden das Volumen bestimmt. Die Berechnung erfolgte in beiden Arbeiten mittels Ellipsoid-Formel. Die Intraobserver-Variabilität lag bei Schlögl et al. (2006) zwischen -9,1 % und 16,4 % (Median 3,6 %), die Interobserver-Variabilität im Bereich von -13,4 % und 11,9 % (Median 0,7 %). Bei Andermann et al. (2007) betrug der Standardfehler der Intraobserver-Variabilität 14 und der Interobserver-Variabilität 17 %. Betrachtet man einzelne Knoten so kommt es zu einer noch höheren Interobserver-Variabilität von 49 % (Brauer et al. 2005).

Da zur Berechnung der zur Therapie notwendigen wie auch der erreichten Dosis das Zielvolumen notwendig ist, ist die Genauigkeit der Dosisberechnung auch von der Genauigkeit der Volumenbestimmung abhängig (Malago et al. 2008, Van Isselt et al. 2003).

Auch in dieser Studie konnte daher das wahre Volumen der behandelten Schilddrüsen nicht ermittelt werden, so dass die genannte Unsicherheit auch auf die berechneten erreichten Herddosen zutrifft.

4.2 Dosimetrie

Die dem Schilddrüsenparenchym zugeführte Strahlendosis ist verantwortlich für die Wirkung der Radioiodtherapie. Je nach Therapiekonzept (ablativ/funktionsoptimiert) und vorliegender Schilddrüsenerkrankung (funktionelle Autonomie, M. Basedow, euthyreote Struma) werden für das Erreichen des Therapieziels empirisch ermittelte Herddosen eingesetzt. Die in der vorliegenden Arbeit beabsichtigten Dosen, 250 Gy bei M. Basedow, 150 Gy bei disseminierter und 400 Gy bei unifokaler Autonomie, liegen in dem von den Richtlinien empfohlenem Dosiskorridor (Dietlein et al. 2015).

Es gibt in der Literatur zwei grundsätzlich unterschiedliche Herangehensweisen, um die zur Erzielung der gewünschten Herddosis erforderliche Therapieradioaktivität zu berechnen, wobei ein Konsensus in der Literatur hierüber nicht existiert und es auch kein standardisiertes Verfahren gibt (Bonnema und Hegedüs 2012). Zum Teil werden krankheitsspezifische Standardaktivitäten verwendet, die je nach Untersucher durch eine oder mehrere Kenngrößen modifiziert werden. So ist nach den amerikanischen Leitlinien der *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* zur Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen eine Aktivität zwischen 3 und 8 MBq/g Zielvolumen ausreichend (Silberstein et al. 2012). Eine Anpassung der Aktivität ist bei sehr großen Strumen und bei akzeleriertem Iodstoffwechsel notwendig. Der Nachteil dieser Methode ist, dass die individuelle ^{131}I -Kinetik nicht berücksichtigt wird und so möglicherweise inadäquat hohe oder niedrige Dosen dem Zielgewebe zugeführt werden.

Demgegenüber steht der individuelle Ansatz, bei dem die ^{131}I -Kinetik berücksichtigt und somit das ALARA-Prinzip (As Low As Reasonably Achievable) gewahrt wird. Dabei wird die Aktivitätsmenge, wie in Deutschland durch die Strahlenschutzverordnung zwingend gefordert (StrlSch RL 2011), im zuvor erfolgten Radioiodtest individuell nach *Formel 4* berechnet. Idealerweise werden mehrere Uptake-Messungen durchgeführt, wobei die Genauigkeit der Berechnung mit der Anzahl der Messungen steigt. Einige Arbeitsgruppen

empfehlen Messungen bis einschließlich acht Tage nach ^{131}I -Gabe (Bajnok et al. 1999, Bockisch et al. 1993). In der Praxis ist dieses Vorgehen aus organisatorischen Gründen oft unmöglich, sodass empirisch bestimmte effektive Halbwertszeiten zur Berechnung der Aktivitätsmenge verwendet werden (Müller et al. 1991). In der vorliegenden Arbeit wurde eine effektive Halbwertszeit von 5 Tagen für die unifokale Autonomie, von 4 Tagen für M. Basedow und von 6,5 Tagen für die disseminierte Autonomie verwendet.

Als maximaler Radioioduptake im Test wurde gemäß den Richtlinien (Dietlein et al. 2015) der Messwert 24 Stunden nach Gabe der Aktivität benutzt. Intratherapeutisch erfolgten zur Qualitätssicherung und Therapiekontrolle messtäglich Bestimmungen des Radioioduptakes (zwischen einer und neun Uptake-Messungen). Bei 84 von 134 Patienten wurde der Uptake zu mindestens zwei Zeitpunkten bestimmt. Bei den restlichen 50 Patienten wurde nur ein Uptake-Wert gemessen.

Zur Ermittlung der erreichten Herddosis wurde für den Test und die Therapie eine identische ^{131}I -Kinetik angenommen. Da es sich beim ^{131}I -Uptake bzw. der Halbwertszeit um individuelle-biologische Parameter handelt, die durch viele exo- und endogene Faktoren beeinflusst werden können, ist in der Realität eine exakte Übereinstimmung nicht immer zu erwarten. In der Literatur ist seit mehr als 60 Jahren bekannt, dass es zu nicht unerheblichen Unterschieden zwischen dem Uptake und der Halbwertszeit im Radioiodtest und unter Therapiebedingungen kommen kann (Billion 1958, Fueger 1987).

Im untersuchten Kollektiv über- bzw. unterschritt der Uptake der Therapieaktivität in der Hälfte der Fälle den Testuptake, wobei die mediane Abweichung 13,0 und 14,8 % betrug. Beide Patienten, bei denen eine zweite ^{131}I -Applikation notwendig war, zeigten mit 19 und 26 % bei der zweiten ^{131}I -Gabe einen niedrigeren Wert als bei der ersten Applikation (23 bzw. 51 %).

Die Test- und Therapie-HWZ unterschieden sich beträchtlich. Die effektive Halbwertszeit lag bei der Therapie in 95 Fällen über und in 38 Fällen unter der im Radioiodtest ermittelten. Der Median der Abweichung betrug 30,6 bzw.

29,9 %. Nur bei 14 Therapien war die Abweichung geringer als 10 %. Bei einem Patienten fehlte die Angabe über die Halbwertszeit im Test.

Studien, die den Uptake und die Halbwertszeit unter Testbedingungen und bei Therapie miteinander verglichen haben, zeigten, dass beide biokinetischen Parameter bei therapeutischer Aktivitätsapplikation generell niedriger ausfallen (Bockisch et al. 1997, Bogner und Czempiel 1993, Nüchel et al. 1993). Auf der einen Seite werden durch diagnostische Mengen von Radioiod bereits Schilddrüsenfollikelzellen (Bogner und Czempiel 1993, Röhl 2010) und auch Enterozyten des Dünndarms geschädigt (Bogner und Czempiel 1993), was zu einer niedrigeren Aufnahme von ^{131}I bei Therapie führt. Auf der anderen Seite verändert sich bei Verabreichung der Therapieaktivität das metabolische Verhalten der Thyreozyten im Sinne einer erhöhten Umsatzrate, sodass eher das gespeicherte Radioiod früher abgegeben wird.

Eine besondere Bedeutung für diese Unterschiede haben die schilddrüsenwirksamen Medikamente. So sollte keine thyreostatische Medikation zwischen Test und Therapie angesetzt werden, da sie zu kürzeren effektiven Halbwertszeiten und einem niedrigerem Uptake führt (Berg et al. 1996, Moka et al. 1997, Müller et al. 1991, Urbanek et al. 2001). Im untersuchten Kollektiv stand nur ein Patient sowohl während des Tests als auch während der Therapie unter Thyreostase. Bei allen anderen Patienten wurde die thyreostatische Medikation sowohl für den Test, als auch für die Therapie pausiert.

Die Messung des Radioioduptakes erfolgt mittels einer Sonde, die in einem fest definierten Abstand zur Halskontur positioniert wird. Durch Fehlpositionierung oder atypische Lage kann die Schilddrüse unvollständig erfasst und auf diese Weise zu niedrige Uptake-Werte gemessen werden.

In *Formel 4* hatte der Umrechnungsfaktor k einen Wert von 24,7. Genau genommen gilt dieser für eine homogen geformte Schilddrüse mit einem

Volumen von 20 g (Dietlein et al. 2015). Wird dieser Faktor nicht dem Volumen und der Form der Schilddrüse angepasst, so entstehen weitere Ungenauigkeiten.

Selbst bei sorgfältig durchgeführter Messung der Radioiodkinetik und Berechnung der Aktivität können andere, nur schwer vorhersehbare und kontrollierbare Faktoren wie z.B. die Autoimmunaktivität beim M. Basedow oder allgemeine Stressreaktionen die radiokinetischen Daten in einer nicht unerheblichen Weise beeinflussen (Van Isselt et al. 2000).

In Zusammenschau aller für die Berechnung der Aktivitätsmenge notwendigen Parameter wird deutlich, dass jeder einzelne Faktor ein gewisses Fehlerpotential aufweist, welches sich noch untereinander vervielfachen kann. Die Volumetrie des Therapievolumens ist, wie bereits erörtert, hervorzuheben. Nicht weniger bedeutungsvoll sind tägliche Uptake-Messungen über einen ausreichend langen Zeitraum, da die Genauigkeit der Halbwertszeit-Bestimmung von der Zahl der Messungen abhängt. Da die meisten Patienten schon nach wenigen Tagen wieder entlassen werden konnten (die mediane Dauer des stationären Aufenthalts betrug vier Tage), sind nur einzelne Uptake-Messungen erfolgt (median zwei), was für eine genaue Bestimmung der Halbwertszeit zu wenig ist. Daher handelt es sich bei der berechneten therapeutischen Halbwertszeit bestenfalls um einen Schätzwert.

4.3 Dosis-Wirkungsbeziehung

Analog zur klassischen onkologischen Teletherapie wird der Zellschaden bei der Radioiodtherapie über einen direkten oder indirekten Weg (Balamgawala et al. 2013, Baskar et al. 2014, Borrego-Soto et al. 2015, Wannemacher et al. 2006) oder auch durch die Kombination beider Wege hervorgerufen (Balamgawala et al. 2013). Zum einen induziert ionisierende Strahlung direkt DNS-Doppelstrangbrüche und Schäden an biologisch wichtigen intrazellulären Molekülen. Zum anderen werden über Radiolyse von H₂O-Molekülen freie Radikale gebildet, die sowohl mit DNS-Verbindungen als auch mit anderen Zellbestandteilen Wechselwirkungen eingehen. Setzt sich wie bei der

Radioiodtherapie die emittierte Strahlung aus Teilchen mit nur geringer Masse zusammen (Elektronen), wird die Wirkung überwiegend über den indirekten Weg herbeigeführt (Balamgawala et al. 2013). Der strahleninduzierte Zellschaden wird von zelleigenen Mechanismen kontrolliert und repariert. Ist dies nicht möglich, kommt es zum Zelltod (Wyszomirska 2012).

Bisher existiert nur eine beschränkte Anzahl an Arbeiten, die untersuchten, welche Faktoren Einfluss auf die Reduktion des Schilddrüsenvolumens haben. Peters et al. (1996) konnten in einer randomisierten Studie an Basedow-Patienten eine positive Korrelation zwischen erreichter Dosis und Volumenreduktion nachweisen. Im Gegensatz dazu fanden Luster et al. (1995) in ihrer retrospektiven Studie an einem Kollektiv mit funktionellen Autonomien keinen Zusammenhang zwischen der erreichten Herddosis und der eingetretenen Volumenreduktion. Untersucht wurde in Ihrer Arbeit außerdem der Einfluss des TSH-Spiegels auf die Volumenreduktion. Eine Abhängigkeit konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch der Einfluss des Ausgangsvolumens auf die Volumenänderung wurde von Dederichs et al. (1996) analysiert. Sie konnten bei einer Zieldosis von 150 Gy bezogen auf die Gesamtschilddrüse bei M. Basedow und DA, sowie 300-400 Gy beim autonomen Adenom keinen Einfluss des Ausgangsvolumens auf die Volumenreduktion zeigen. Die prätherapeutischen Volumina waren im Mittel mit 43,0 ml beim MB, 58,9 ml bei der MFA und 17,4 ml beim autonomen Adenom deutlich größer als in der eigenen Studie.

Peters et. al. (1996) beobachtete im Gegensatz dazu an einem Basedow-Kollektiv eine signifikant stärkere Verkleinerung Schilddrüse bei Patienten mit erhöhtem Schilddrüsenvolumen im Vergleich zu Patienten mit normalem prätherapeutischen Volumen.

Aus den eigenen Ergebnissen geht hervor, dass neben der Normalisierung der Schilddrüsenfunktion eine mediane Abnahme des Schilddrüsenvolumens um 33,5 % bei der unifokalen Autonomie und um 29,8 % bei der disseminierten Autonomie erreicht werden konnte. Bezogen auf das Zielvolumen war im

Gruppenvergleich die Volumenreduktion bei autonomen Adenomen am größten (im Median 63,8 %).

Tabelle 10 vergleicht die Reduktion des Schilddrüsen-/Adenomvolumens bei UFA bzw. DA im eigenen Kollektiv mit zwei Studien aus der Literatur. Die Volumetrie erfolgte in beiden Studien sonographisch.

Tabelle 10: Vergleich der im eigenen Kollektiv erreichten Volumenreduktion (%) bei Autonomie-Patienten mit zwei Studien aus der Literatur. Die Volumetrie erfolgte sonographisch. Zusätzlich Angabe der beabsichtigten und erzielten Herddosen (Gy) sowie Ausgangsvolumina für autonomes Adenom (AA) und die Schilddrüse (SD) in ml. * steht für Mittelwert und ** für Median.

	<i>Eigene Ergebnisse</i>		<i>Luster et al. 1995</i>		<i>Dederichs et al. 1996</i>
	UFA	DA	UFA	DA	UFA
Diagnose	UFA	DA	UFA	DA	UFA
n	53	28	53	21	31
Zieldosis (Gy)	400	150	300	150	300-400
Erzielte Herddosis (Gy)	399,3**	194,8**	284*	192*	262*
Ausgangsvolumen (ml)	AA	8,4**	17 *		17,4*
	SD	24,5**	41,5**	53*	47,3*
Reduktion (%)	AA	63,8**		46*	48,3*
	SD	33,5**	29,8**	44*	13,5*
Zeit (Monate)	3-4	3-4	6	6	3

Die größere Reduktion des Adenoms in der eigenen Arbeit gegenüber Luster et al. (1995) und Dederichs et al. (1996), ist am ehesten der höheren erreichten Herddosis zuzuschreiben.

Wie auch in der eigenen Studie untersuchte Dederichs et al. (1996) die Volumenänderung des paranodulären Volumens. Nach sechs Wochen kam es zu einer Vergrößerung im Mittel um 13 %. Nach 12 Monaten wurde eine Vergrößerung von noch im Mittel 3 % gemessen. Im Vergleich dazu verkleinerte sich das paranoduläre Volumen im eigenen Kollektiv im Median um 17,6 % (siehe 3.3.3). Sowohl bei Dederichs et al. (1996) als auch in der eigenen Studie liegt die Volumenreduktion des paranodulären Volumens im Bereich der bekannten

sonographischen Messunsicherheit (Andermann et al. 2007, Schlögl et al. 2001). Diese Beobachtung bestätigt auch die Tatsache, dass die Therapie unter TSH-suppressiven Bedingungen erfolgt ist und daher kein bedeutsamer Bestrahlungseffekt im paranodulären Gewebe zu erwarten sein sollte.

Im Vergleich zur uni- und multifokalen Autonomie, bei der sich das autonome Gewebe auf einen oder mehreren Knoten konzentriert, verteilen sich die autonomen Anteile bei der disseminierten Autonomie weitestgehend gleichmäßig über die gesamte Schilddrüse. Da hier das autonome Volumen sonographisch nicht bestimmt werden kann, wird ein sogenannter dosimetrischer Kompromiss eingegangen. Dabei wird als Zielvolumen die gesamte Schilddrüse festgelegt und gleichzeitig die Zieldosis verringert (Dunkelmann 2005).

Luster et al. (1995) erzielten bei einem ähnlich großen Patientenkollektiv mit disseminierter Autonomie eine Abnahme des Schilddrüsenvolumens um im Mittel 44 % nach einem halben Jahr. Die mittlere effektive Herddosis lag mit 192 Gy im vergleichbaren Bereich (Median 194,8 Gy).

Andere Autoren berichteten über eine Volumenreduktion von durchschnittlich 40 % unabhängig vom Typ der funktionellen Autonomie (Kraft und Stepien 2007).

Patienten mit M. Basedow erreichten im untersuchten Kollektiv im Median eine Schilddrüsenverkleinerung von 55,7 %. *Tabelle 11* vergleicht die eigenen Ergebnisse mit Arbeiten aus der Literatur. Auch in diesen Studien erfolgte die Volumenbestimmung sonographisch.

Tabelle 11: Vergleich der im eigenen Kollektiv erreichten Volumenreduktion (%) bei Patienten mit M. Basedow mit Studien aus der Literatur. Zusätzlich Angabe der erzielten Herddosen (Gy). * steht für Mittelwert und ** für Median.

	<i>Eigene Ergebnisse</i>	<i>Dederichs et al. 1996</i>	<i>Peters et al. 1996</i>	<i>Gomez-Arnaiz et al. 2003</i>
Diagnose	MB	MB	MB	MB
n	53	33	47	40
Erzielte Herddosis (Gy)	350,9**	163*	215**	
Schilddrüsenreduktion (%)	55,7**	42,3 *	60**	44**
Zeit (Monate)	3-4	3	6	3

Dederichs et al. (1996) berichteten drei Monate nach Radioiodtherapie über eine mittlere Volumenabnahme von 42,3 %. Dabei lag die erreichte Herddosis deutlich unter der im eigenen Kollektiv, was die geringere Reduktion erklären könnte.

Gomez-Arnaiz et al. (2003) erreichten mit median 44 % drei Monate nach Therapie eine etwas geringere Volumenabnahme. Sie verwendeten eine auf 3,7 MBq (100 µCi) festgelegte Aktivität pro Gramm zu therapierendes Gewebe. Eine Berechnung der erzielten Herddosis ist nicht erfolgt.

Peters et al. (1996) beschreiben ein halbes Jahr nach Therapie eine geringgradig höhere Volumenabnahme trotz niedrigerer Herddosis. Der Grund dafür dürfte evtl. im längeren Nachbeobachtungszeiträumen liegen. Da der Schrumpfungsprozess nach drei Monaten noch nicht abgeschlossen ist, kann es im weiteren Verlauf zu einer progredienten Volumenabnahme kommen.

So konnten einige Arbeiten eine signifikante Volumenreduktion auch noch 12 Monaten nach Therapie beobachten (Dederichs et al. 1996, Nygaard et al. 1995), wobei die Volumenabnahme bei Dederichs et al (1996) in den ersten drei Monaten am ausgeprägtesten war.

Mittels Laboruntersuchungen kann der Therapieerfolg objektiv kontrolliert werden. Da abgesehen von der Beseitigung der Hyperthyreose, auch die Volumenabnahme den Erfolg der Radioiodtherapie kennzeichnet (Dederichs et al. 1996), ist bei Patienten mit fortbestehender Hyperthyreose eine niedrigere Volumenreduktion zu erwarten. So betrug in der eigenen Arbeit die

Volumenreduktion der erfolglos behandelten Patienten im Median 33,4 %. Bei erfolgreich behandelten Patienten lag die erzielte Volumenreduktion mit 56,3 % höher, wobei aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen von 9 zu 106 Patienten ein zuverlässiger Vergleich nur bedingt möglich ist. In der Gruppe der Basedow-Patienten (36 Therapieerfolge und 8 -versager) erreichten die erfolgreich behandelten Patienten mit median 60,8 % ebenfalls eine höhere Volumenreduktion (vs. Therapieversager mit 41,4 %). Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Basedow-Gruppe war dieser, gemessen auf einem Signifikanzniveau von 5 % statistisch signifikant (je $p=0,02$ im Mann-Whitney-U-Test). Dieser Unterscheid dürfte Ausdruck der bei erfolgreich behandelten Patienten höheren erzielten Herddosis (Median 365,3 Gy vs. 204,7 Gy) zuzuschreiben sein und unterstreicht eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung. Auch andere Autoren konnten nach erfolgreicher Therapie eine höhere Volumenreduktion verzeichnen (Meller et al. 2000, Sabri et al. 2001).

Die eigenen Ergebnisse zeigten für jede Therapiegruppe ein signifikant unterschiedliches Ausmaß in der Reduktion des Zielvolumens ($p<0,01$ im Kruskal-Wallis-Test). Dabei erzielte die Gruppe der disseminierten Autonomie die geringste Reduktion (Median 29,8 %). Auch die erreichten Herddosen waren hier die niedrigsten (Median 194,8 Gy). Im Vergleich dazu wurde in der Basedow-Gruppe die 1,8-fache Dosis erreicht, es kam interessanterweise zu einer um den Faktor 1,9 signifikant höheren Volumenverkleinerung ($p<0,001$ im Mann-Whitney-U-Test). Bei den unifokalen Autonomien lag die mediane Herddosis um das 2,1-fache höher, ebenso die Volumenreduktion ($p<0,001$ Mann-Whitney-U-Test).

Trägt man im Gesamtkollektiv die erzielte Volumenreduktion gegen die erreichte Herddosis auf (*Abbildung 6*), so besteht eine signifikant positive Korrelation (Spearman'sche Korrelationskoeffizient ρ betrug 0,35 bei $p<0,001$), die bei den disseminierten Autonomien mit einem Korrelationskoeffizienten ρ von 0,42 am deutlichsten war (Rangkorrelation nach Spearman).

Es erfolgte zudem der Vergleich der Volumenabnahme in einzelnen Dosiskorridoren (*Tabelle 5*). Auch hier zeigte sich eine positive Beziehung

zwischen Volumenreduktion und Herddosis, die nach statistischer Prüfung auf dem Signifikanzniveau von 1 % sich als hochsignifikant erwies ($p < 0,001$ im Kruskal-Wallis-Test).

Bei der perkutanen Strahlentherapie von Malignomen nimmt die Herddosis ebenfalls eine Schlüsselrolle ein. So konnten mehrere Studien zur Therapie des Prostatakarzinoms zeigen, dass die Strahlendosis ein signifikanter Einflussfaktor auf den Therapieausgang ist (Eade et al. 2007, Kupelian et al. 2005, Pollack et al. 2000, Pollack und Zagars 1998, Zelefsky et al. 1998).

Auch bei der Behandlung von Lungentumoren, sowohl in konventioneller Technik (Ball et al. 1993, Willner et al. 2002) als auch stereotaktisch (Grills et al. 2012, Guckenberger et al. 2009, Onishi et al. 2004, Wulf et al. 2005) konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung in Bezug auf das Überleben bzw. die lokale Tumorkontrolle belegt werden.

Die Radioiodtherapie unterscheidet sich von der onkologischen Teletherapie durch die Art der Applikation der Strahlung. Da bei der Radioiodtherapie die Strahlung von intrazellulär emittiert wird, kommt der Radioiodkinetik eine entscheidende Rolle zu. Im Gegensatz dazu wird bei der Teletherapie die Dosis von extern dem Zielorgan zugeführt. Prinzipiell führen jedoch beide Methoden zum gleichen Zellschaden. Bei der Teletherapie folgt die Dosis-Wirkungsbeziehung von bestrahltem Gewebe bekanntermaßen einem sigmoidalen Verlauf (Barnett et al. 2009). Da für das untersuchte Kollektiv eine Dosis im optimal wirksamen Bereich (linearer Bereich) angestrebt wurde, ist eine S-förmige Dosis-Wirkungs-Kurve hier kaum zu erwarten. Vielmehr lässt das Dosis-Volumenreduktions-Diagramm (*Abbildung 6*) einen linearen Zusammenhang erahnen. Wird eine proportionale Beziehung angenommen, so beträgt der Korrelationskoeffizient R^2 0,11. Folgende mathematische Funktion würde diese lineare Beziehung beschreiben:

Formel 5: Reduktion des Zielvolumens (%) in linearer Abhängigkeit der Dosis.

$$\text{Volumenreduktion}(Dosis) = 0,05 \times Dosis + 34,8$$

Volumenreduktion: Nach Radioiodtherapie erreichte relative Volumenreduktion in %

Dosis: Erzielte Dosis in Gy

Demnach wäre im Durchschnitt mindestens eine Volumenreduktion von 34,8 % zu erwarten, was mit einer im Median erzielten Volumenreduktion von 54,5 % vereinbar ist.

An dieser Stelle ist es wichtig die methodischen Schwächen der Studie zu erwähnen. Auf Grund einer unzuverlässigen Schilddrüsenvolumetrie sowie Bestimmung der erreichten Herddosis, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung verzerrt erscheint.

Wie in den vorherigen Kapiteln ausführlich diskutiert wurde, konnte in der vorliegenden Arbeit das wahre Schilddrüsenvolumen nicht ermittelt werden. Andermann et al. (2007) und Schlögl et al. (2001) beschrieben bei der sonographischen Volumetrie der Schilddrüse einen Messfehler im Bereich von 20 %.

Auch die Bestimmung der effektiven Herddosis erfolgte nur approximativ. Bockisch et al. akzeptieren Messabweichungen von bis zu 25 % (Bockisch et al. 1997).

Da der Zusammenhang der beiden genannten Parameter untersucht wurde, muss davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis erhebliche Ungenauigkeiten bzw. Verzerrungen aufweist.

Des Weiteren ist bei ungleichen Gruppengrößen (106 vs. 9) ein zuverlässiger Vergleich zwischen Therapieerfolg und -Misserfolg sowohl in den einzelnen Subgruppen, als auch im Gesamtkollektiv nicht möglich. Acht der Therapieversager stammen aus der Basedow-Gruppe, was bei einem direkten Vergleich ebenfalls berücksichtigt werden muss.

Auf der Suche nach weiteren Einflussfaktoren auf die Volumenreduktion erfolgte zunächst eine univariate Faktoranalyse. Diese zeigte für das Geschlecht, die vorausgegangene Thyreostase, den Therapieuptake, den TRAK-Spiegel und die

simultane Cortisoneinnahme keinen signifikanten Einfluss. Jedoch konnte der erreichten Herddosis sowie auch dem Alter, dem Ausgangsvolumen und dem Vorliegen eines M. Basedow zunächst eine signifikante Bedeutung zugeordnet werden. Nach Einschluss dieser Parameter in die multivariate Analyse (multiple lineare Regressionsanalyse) erwies sich jedoch lediglich die erreichte Herddosis als unabhängiger Einflussfaktor. Die Modellgüte war für die analysierten Faktoren mit 15 % jedoch unbefriedigend. Hauptgrund dafür dürfte neben der geringen Fallzahl die ungenügende Präzision der Bestimmung der Einzelparameter sein. Es ist davon auszugehen, dass sich hierbei die Einzelfehler zu einem großen Gesamtfehler aufsummieren. Denkbar ist auch, dass weitere, die Volumenreduktion beeinflussende Faktoren in der Analyse nicht berücksichtigt worden sind.

Aus *Tabelle 3* geht hervor, dass in der Basedow-Gruppe die meisten Therapieversager, insgesamt acht, auftraten. In der ersten Nachkontrolle war in sieben Basedow-Patienten eine hyperthyreote Stoffwechsellage feststellbar, sodass die Indikation zu einer zweiten Radioiodtherapie gegeben war.

Ein weiterer Patient, der in der ersten Nachuntersuchung noch hypothyreot war, entwickelte 12 Monate posttherapeutisch eine Hyperthyreose. Auch hier wurde eine erneute Radioiodtherapie durchgeführt.

Bonnema und Hegedüs et al. (2012) analysierten alle zwischen 1965 und 2010 veröffentlichten Arbeiten zur Radioiodtherapie der Basedowschen-Hyperthyreose. Die Quote der Behandlungserfolge lag dabei zwischen 50 und 90 %. Die in der vorliegenden Arbeit erreichte Erfolgsrate bewegt sich mit 81,2 % im oberen Drittel.

Die Therapieerfolgsrate der unifokalen Autonomie lag in der eigenen Arbeit bei 97,8 %. Andere Studien, die ebenfalls eine Zieldosis von 400 Gy anstrebten, erreichten mit 95 bis 98 % vergleichbar hohe Erfolgsraten (Heinze und Bohn 1987, Meller et al. 2000, Moser 1992).

In der Therapiegruppe DA waren keine Therapieversager zu verzeichnen. Der Therapieerfolg lag in Studien mit entsprechendem Dosiskonzept (Zieldosis 150 Gy) stets über 90 % (Dunkelmann et al. 1999, Langhammer et al. 1999, Oexle et al. 1998) und damit im Vergleich zur eigenen Arbeit in einem ähnlich hohen Bereich.

Vergleicht man die erreichte Herddosis zwischen erfolgreichem und erfolglosem Therapieausgang, so zeigt sich, dass die Herddosis bei den Therapieversagern signifikant niedriger war (190,0 Gy zu 351,3 Gy bei $p < 0,01$ im Mann-Whitney-U-Test). An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass die Gruppen mit erfolgreicher bzw. erfolgloser Therapie aufgrund ihrer unterschiedlichen Gruppenstärke nur eingeschränkt vergleichbar sind (n: 9 vs. 106). Sechs der neun Therapieversager unterschritten die beabsichtigte Herddosis, in drei Fällen sogar um mehr als die Hälfte. Die übrigen drei lagen mit 25,1, 50,1 und 153,4 Gy über der geplanten Dosis. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass mit höheren Herddosen die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Therapieausganges ansteigt (Meller et al. 2000, Peters et al. 1995, Reinhardt et al. 2002, Reinhardt et al. 1995, Sabri et al. 2001). Auch mehrere retrospektive Studien wiesen bereits die Abhängigkeit der Erfolgsrate von der im Zielvolumen deponierten Dosis nach (De Souza et al. 2006, Hernandez-Jimenez et al. 2007, Szumowski et al. 2015).

Die Schilddrüsenfunktion wurde bis zu 36 Monate posttherapeutisch kontrolliert. 36,0 % aller Patienten mit disseminierter Autonomie entwickelten eine Hypothyreose. In der Gruppe der unifokalen Autonomie lag die Rate bei 60,9 %. Bei allen erfolgreich behandelten Basedow-Patienten entwickelte sich eine substituitionsbedürftige Hypothyreose. Dies wird beim ablativen Therapiekonzept explizit angestrebt (Schicha und Dietlein 2002) und ist hier Ausdruck des eingetretenen Therapieerfolgs.

Anders ist die Situation bei der Behandlung fokaler Autonomien. Hier erfolgt die Therapie funktionsoptimiert, das heißt nur das autonome Gewebe wird beseitigt. Ein hoher Therapieerfolg sollte daher bei einer niedrigen Hypothyreoserate (max. 20 %) möglich sein (Schicha und Dietlein 2002). Im Vergleich dazu war im

eigenen Kollektiv vor allem in der Gruppe der unifokalen Autonomie eine höhere Hypothyreoserate zu beobachten. Zum einen könnte dies durch eine simultan vorliegende disseminierte Autonomie bedingt sein. Zum anderen könnte dies auch Folge eines nur kleinen paranodulären Gewebes sein. Das paranoduläre Volumen betrug im Median 14,9 ml, das Adenomvolumen 8,4 ml.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein nachweisbarer TRAK-Spiegel als beweisend für einen M. Basedow angesehen. Bei fehlendem TRAK-Nachweis aber sonst typischem Befund in der Sono- bzw. Szintigraphie erfolgte die Diagnose eines TRAK-negativen M. Basedow, so in 14 von 53 Patienten (26,4 %). Die Diagnose DA wurde nach Ausschluss eines M. Basedow gestellt. Bei beiden Diagnosen wird das gesamte Schilddrüsenvolumen therapiert. Bei der disseminierten Autonomie werden zur Therapie 150 Gy als ausreichend angesehen, beim M. Basedow werden höhere Herddosen zum Erreichen des Behandlungsziels angestrebt (Dietlein et al. 2015). Interessanterweise gab es im Dosiskorridor zwischen 100 und 325 Gy einen statistisch signifikanten Unterschied in der erreichten Volumenreduktion zwischen der Autoimmunhyperthyreose und der DA. Bei einer höheren effektiven Herddosis (Median 244,4 zu 193,7 Gy) erzielten die Basedow-Patienten (n=22) mit median 51,6 % eine unverhältnismäßig höhere Organverkleinerung als die Autonomie-Patienten (n=25) mit 28,7 % im Median. Zudem zeigte sich in den Dosisgruppen <200 und >200 Gy, dass Basedow-Patienten im Vergleich zu DA-Patienten eine höhere Volumenreduktion erreichten, wobei der Unterschied hier grenzwertig nicht signifikant war ($p=0,02$ und $0,19$).

Es ist davon auszugehen, dass bei der disseminierten Autonomie die Iodaufnahme in den nicht autonomen Thyreozyten zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie supprimiert war. Dies könnte zu einer im Vergleich mit der Situation beim M. Basedow deutlich inhomogeneren Dosisverteilung im Schilddrüsengewebe geführt haben, die dann trotz vergleichbarer Herddosis im Gesamtorgan eine geringere Volumenreduktion bewirkt haben könnte.

Die beim M. Basedow offensichtlich höhere Schrumpfungseigung im Vergleich zur disseminierten Autonomie könnte möglicherweise auch durch eine

spezifische Gewebebeschaffenheit erklärt werden. Ein relevanter Bezugsparameter ist dabei zum einen die entzündliche Parenchymreaktion und zum anderen die Hypervaskularisation.

Tabelle 8 zeigt die erreichte Volumenreduktion in den zuvor sonographisch ermittelten Floriditätsausprägungen. Die erreichte Volumenreduktion unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Floriditätsgruppen ($p=0,89$ im Kruskal-Wallis-Test). Auch war kein statistisch signifikanter Unterschied der erreichten Herddosis nachweisbar ($p=0,31$ im Kruskal-Wallis-Test). Im Gegensatz dazu scheint der Therapieerfolg mit dem Grad der Floridität zu steigen.

Dederichs et al. (1996) untersuchten in ihrer retrospektiven Arbeit die Volumenreduktion von Basedow- und Patienten mit multifokaler Autonomie. Bei gleicher Zieldosis von 150 Gy kam es im Basedow-Kollektiv zu einer signifikant höheren Volumenreduktion als in der Gruppe der MFA. Dies war für die Autoren der Beleg dafür, dass die Schilddrüsengrunderkrankung ein Modulator des frühen Therapieeffektes, also des durch die Radioiodtherapie herbeigeführten Zellschadens im Zeitraum von anderthalb bis drei Monate posttherapeutisch sein könnte. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der Unterschied in der Volumenreduktion, sowohl in der eigenen als auch in der Studie von Dederichs et al. (1996) zum Teil auch durch die Suppression des nicht autonomen Parenchyms erklärt werden könnte.

Es gibt jedoch Hinweise, dass bei Basedow-Patienten die Aktivität des Autoimmunprozesses eine wichtige Rolle für den Therapieausgang spielt. Drei Studien untersuchten den Einfluss des TRAK-Spiegels auf den Therapieerfolg. Alle drei Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass höhere TRAK-Spiegel und fehlender Therapieerfolg positiv miteinander korreliert sind (Chiovato et al. 1998, Kaise et al. 1991, Murakami et al. 1996).

Im eigenen Kollektiv betrug der TRAK-Spiegel bei erfolglos behandelten Patienten im Median 8,2 U/l ($n=6$), bei erfolgreich Behandelten im Median 5,4 U/l ($n=26$), wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p=0,72$ im Mann-Whitney-U-Test).

Zudem scheinen hohe TRAK-Werte eine geringere Volumenabnahme zu begünstigen (Murakami et al. 1996). Diese Aussage kann durch die eigenen Ergebnisse nicht bestätigt werden. In *Abbildung 15* war statistisch keine signifikante Korrelation zwischen dem TRAK-Spiegel und der Volumenreduktion nachweisbar ($p=0,11$; Spearman-Korrelationskoeffizient $\rho=0,26$).

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Abnahme des Schilddrüsen- bzw. Adenomvolumens nach einmaliger Radioiodtherapie bei Patienten mit fokaler oder disseminierter Autonomie bzw. mit M. Basedow zu untersuchen. Besonderes Interesse kam dabei der Beziehung zwischen der erreichten Herddosis und der Volumenreduktion zu. Zudem wurde der Einfluss weiterer Faktoren auf die Volumenreduktion analysiert.

Methoden: Eingeschlossen wurden insgesamt 134 Patienten, die im Zeitraum von 2011 - 2013 wegen einer Hyperthyreose in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung des Universitätsklinikums Tübingen mit Radioiod behandelt worden waren. Die Überfunktion hatte sich bei 81 Patienten auf dem Boden einer funktionellen Autonomie (53 unifokal und 28 disseminiert) entwickelt, in 53 Fällen war ein Morbus Basedow ursächlich. Die Schilddrüsenvolumetrie erfolgte mittels Sonographie. Die Therapieaktivität wurde in einem Radioiodtest individuell bestimmt. Dabei wurden fokale Autonomien in einem funktionsoptimierten Dosisregime behandelt, Basedow-Patienten hingegen ablativ. Die erste posttherapeutische Kontrolle erfolgte nach drei Monaten, weitere in festgesetzten Abständen bis zu 36 Monaten nach Therapie. Nach unifaktorieller Analyse wurden Einflussfaktoren auf die Volumenreduktion multifaktoriell mittels linearer Regressionsanalyse geprüft.

Ergebnisse: In dem Zeitraum von bis zu 36 Monaten nach Radioiodtherapie konnte in über 90 % der Fälle die vorbestehende hyperthyreote Stoffwechsellage beseitigt werden. Bis vier Monate nach Therapie kam es im Gesamtkollektiv zu einer medianen Schilddrüsenverkleinerung von 39,7 %. Die Reduktion des Zielvolumens unterschied sich signifikant zwischen den einzelnen Subgruppen (UFA: 63,8 %; DA: 29,8 %; MB: 55,7 %). Bei erfolglos therapierten Patienten trat mit 33,4 % im Median eine signifikant niedrigere Volumenreduktion auf als bei erfolgreich Behandelten (56,3 % im Median). Es konnte gezeigt werden, dass die Volumenreduktion signifikant positiv mit der Herddosis korreliert. Der Vergleich der Volumenreduktion zwischen verschiedenen Dosiskorridoren machte deutlich,

dass es bei steigender Herddosis zu einer signifikant höheren Volumenreduktion kommt (<150 Gy: 30,9 % (n=11); 151-250 Gy: 44,5 % (n=32); 251-350 Gy: 49,8 % (n=30); 351-450 Gy: 62,7 % (n=32)).

In der multiplen linearen Regressionsanalyse erwies sich lediglich die erreichte Herddosis als ein unabhängiger Einflussfaktor und bestätigt eine direkte Dosis-Wirkungsbeziehung.

Im Vergleich zwischen Patienten mit M. Basedow und disseminierter Autonomie im Dosiskorridor zwischen 100-325 Gy wurde für die Autoimmunthyreopathie eine signifikant größere Volumenreduktion beobachtet (Median 51,6 vs. 28,7 %). Als mögliche Erklärung kommen die entzündliche Parenchymreaktion oder eine vermehrte Durchblutung in Betracht. In der statistischen Auswertung unter Nutzung sonographischer Daten konnte ein derartiger Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Mit der Radioiodtherapie kann nicht nur die Hyperthyreose erfolgreich behandelt, sondern auch das Schilddrüsenvolumen beträchtlich reduziert werden. Dabei besteht eine direkte Dosis-Wirkungsbeziehung sowohl in Bezug auf den Therapieerfolg als auch auf die Volumenreduktion. Bei Patienten mit M. Basedow tritt im Vergleich zur funktionellen Autonomie bei gleicher Dosis möglicherweise eine verstärkte Gewebeschrumpfung ein, die unabhängig von der Erkrankungsfloridität zu sein scheint und weiterer Untersuchungen bedarf.

6. Literaturverzeichnis

- Alexander E and Larsen P (2002) High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(3): 1073-1077.
- Alfadda A, Malabu U, El-Desouki M., Al-Rubeaan K, Al-Ruhaily A, Fouda M, Al-Maatouq M and Sulimani R (2007) Treatment of Graves' hyperthyroidism - prognostic factors for outcome. *Saudi Med J*, 28(2): 225-230.
- Allahabadia A, Daykin J, Sheppard M, Gough S and Franklyn J (2001) Radioiodine treatment of hyperthyroidism - prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(8): 3611-3617.
- Andermann P, Schlögl S, Mäder U, Luster M, Lassmann M and Reiners C (2007) Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound. *Nuklearmedizin*, 46(1): 1-7.
- Andrade V, Gross J and Maia A (2001) The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(8): 3488-93.
- Bachmann J, Kobe C, Bor S, Rahlff I, Dietlein M, Schicha H and Schmidt M (2009) Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl Med Commun*, 30(6): 466-471.
- Baczyk M, Pisarek M, Czepczynski R, Ziemnicka K, Gryczynska M, Pietz L and Sowinski J (2009) Therapy of large multinodular goitre using repeated doses of radioiodine. *Nucl Med Commun*, 30(3): 226-231.
- Baier H (2011) Ergebnisse der Radioiodtherapie unifokaler Autonomien in Abhängigkeit vom autonomen Volumen. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Rostock.
- Bajnok L, Mezosi E, Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Varga J, Galuska L and Leovey A (1999) Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: is more than seven-thousand rad target dose necessary? *Thyroid*, 9(9): 865-869.
- Balamgawala E, Stockham A, Macklis R and Singh A (2013) Introduction to radiotherapy and standard teletherapy techniques. *Dev Ophthalmol*, 52: 1-14.
- Ball D, Matthews J, Worotniuk V and Crennan E (1993) Longer survival with higher doses of thoracic radiotherapy in patients with limited non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25(4): 599-604.

- Barnett G, West G, Dunning A, Elliott R, Coles C, Pharoah P and Burnet N (2009) Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer*, 9(2): 134-142.
- Baskar R, Dai J, Wenlong N, Yeo R and Yeoh K (2014) Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci*, 1(24): 1-9.
- Berg G, Michanek A, Holmberg E and Fink M (1996) Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med*, 37(2): 228-232.
- Billion H (1958) Dosage calculation in radiotherapy of hyperthyreosis. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*, 88(4): 460-464.
- Bockisch A, Brandt-Mainz K and Görges R (1997) Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radiojodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Der Nuklearmediziner*, 5(20): 315-322.
- Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R and Biersack H (1993) Optimized dose planing of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. *J Nucl Med*, 34(10): 1632-1638.
- Bogner L and Czempel H (1993) Approximation errors in the physical planning of radioiodine therapy of the thyroid. *Nuklearmedizin*, 32(5): 236-246.
- Bonnema S and Hegedüs L (2012) Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*, 33(6): 920-980.
- Bonnema S, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen P, Knudsen D, Bastholt L and Hegedüs L (1999) The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(10): 3636-3641.
- Borrego-Soto G, Ortiz-Lopez R and Rojas-Martinez A (2015) Ionizing radiation-induced DNA injury and damage detection in patients with breast cancer. *Genet Mol Biol*, 38(4): 420-432.
- Brauer V, Eder P, Miehle K, Wiesner T, Hasenclever H and Paschke R (2005) Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid*, 15(10): 1169-1175.
- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze W and Scriba P (1981) Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr*, 106(41): 1338-1340.

- Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D and Tabarin A (1999) Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *Eur J Endocrinol*, 141(2): 117-121.
- Chapman E and Evans R (1946) The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *J Am Med Assoc*, 131: 86-91.
- Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F, Ceccarelli C and Pinchera A (1998) Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(1): 40-46.
- De Souza M, Buescu A, Vaisman M, De Souza H and Luiz R (2006) The effect of propylthiouracil on the efficacy of radioiodine (I-131) therapy in graves hyperthyroidism. *Arg Bras Endocrinol Metabol*, 50(6): 1088-1095.
- Dederichs B, Otte R, Klink J and Schicha H (1996) Volume reduction of the thyroid after radioiodine therapy in patients with autonomous goiter and Basedow's goiter. *Nuklearmedizin*, 35(5): 164-169.
- Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg F and Luster M (2015) DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5). Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 031-003: 1-15.
- Dietlein M, Dederichs B, Kobe C, Theissen P, Schmidt M and Schicha H (2006) Therapy for non-toxic multinodular goiter: radioiodine therapy as attractive alternative to surgery. *Nuklearmedizin*, 45(1): 21-34.
- Dunkelmann S (2005) Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: functional thyroid autonomy. *Der Nuklearmediziner*, 28(2): 104-107.
- Dunkelmann S, Endlicher D, Prillwitz A, Rudolph F, Groth P and Schümichen C (1999) Results of TcTUC-optimized radioiodinetherapy in multifocal and disseminated autonomy. *Nuklearmedizin*, 38(5): 131-139.
- Eade T, Hanlon A, Horwitz E, Buyyounouski M, Hanks G and Pollack A (2007) What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(3): 682-689.
- Franklyn J, Daykin J, Holder R and Sheppard M (1995) Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. *QJM*, 88(3): 175-180.
- Fueger G (1987) Dosimetry and dose schedule of radioiodine therapy with 131 iodine. *Acta Med Austriaca*, 14(3-4): 87-98.

- Gomez-Arnaiz N, Andia E, Guma A, Abos R, Soler R and Gomez J (2003) Ultrasonographic thyroid volume as a reliable prognostic index of radioiodine-131 treatment outcome in Graves' disease hyperthyroidism. *Horm Metab Res*, 35(8): 492-497.
- Grills I, Hope A, Guckenberger M, Kestin L, Werner-Wasik M, Yan D, Sonke J, Bissonnette J, Wilbert J, Xiao Y and Belderbos J (2012) A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol*, 7(9): 1382-1393.
- Grünwald F and Derwahl K (2015) Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen: Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. (2. Auflage). Berlin, Lehmanns Media: 54
- Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, Krieger T, Baier K, Gabor M, Richter A, Wilbert J and Flentje M (2009) Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74(1): 47-54.
- Guhlmann C, Rendl J and Börner W (1995) Radioiodine therapy of autonomously functioning thyroid nodules and Graves' disease. *Nuklearmedizin*, 34(1): 20-23.
- Heinze H and Bohn U (1987) Iodine-131 therapy of autonomous adenoma of the thyroid. 7-year results. *Dtsch Med Wochenschr*, 112(27): 1073-1079.
- Hernandez-Jimenez S, Pachon-Burgos A, Aguilar-Salinas C, Andrade V, Reynoso R, Rios A, Reza-Albarran A, Mehta R, Gonzalez-Trevino O, Gomez-Perez F, Perez-Enriquez B and Rull J (2007) Radioiodine treatment in autoimmune hyperthyroidism: analysis of outcomes in relation to dosage. *Arch Med Res*, 38(2): 185-189.
- Hertz S and Roberts A (1946) Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *J Am Med Assoc*, 131: 81-86.
- Huysmans D, De Haas M, Van den Broek V, Hermus A, Barentsz J, Corstens F and Ruijs S (1994) Magnetic resonance imaging for volume estimation of large multinodular goitres: a comparison with scintigraphy. *Br J Radiol*, 67(798): 519-523.
- Kaise K, Kaise N, Yoshida K, Fukazawa H, Mori K, Yamamoto M, Sakurada T, Saito S and Yoshinaga K (1991) Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (131I) therapy for hyperthyroid Graves' disease. *Endocrinol Jpn*, 38(4): 429-433.

- Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, Dietlein M and Schicha H (2008) Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmedizin*, 41(1): 13-17.
- Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hänscheid H and Reiners C (2001) Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre? *Eur J Nucl Med*, 28(9): 1360-1364.
- Korkusuz H, Sennert M, Fehre N, Happel C and Grünwald F (2014a) Local thyroid tissue ablation by high-intensity focused ultrasound: effects on thyroid function and first human feasibility study with hot and cold thyroid nodules. *Int J Hyperthermia*, 30(7): 480-485.
- Korkusuz H, Happel C, Heck K, Ackermann H and Grünwald F (2014b) Percutaneous thermal microwave ablation of thyroid nodules. Preparation, feasibility, efficiency. *Nuklearmedizin*, 53(4): 123-130.
- Kraft O and Stepien A (2007) Functional autonomies of thyroid and efficacy of radioiodine therapy. *Cancer Biother Radiopharm*, 22(2): 261-267.
- Krohn K, Führer D, Holzapfel H and Paschke R (1998) Clonal origin of toxic thyroid nodules with constitutively activating thyrotropin receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(1): 130-134.
- Krützfeldt J and Christ E (2011) Diagnosis and therapy of hyperthyreosis. *Ther Umsch*, 68(6): 297-301.
- Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M and Zietman A (2005) Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(2): 415-419.
- Langhammer H, Laubenbacher C, Hirsch C, Klingele C, Spyra J, Senekowitsch-Schmidtke R and Schwaiger M (1999) Radioiodine therapy of functional autonomy of the thyroid gland. Treatment results in view of pretreatment scintigraphic diagnosis and early response of triiodothyronine levels to treatment. *Med Klin (Munich)*, 94(8): 415-424.
- Luster M, Jacob M, Thelen M, Michalowski U, Deutsch U and Reiners C (1995) Reduction of thyroid volume following radioiodine therapy for functional autonomy. *Nuklearmedizin*, 34(2): 57-60.

- Lyshchik A, Drozd V and Reiners C (2004) Accuracy of three-dimensional ultrasound for thyroid volume measurement in children and adolescents. *Thyroid*, 14(2): 113-120.
- Malago R, D'Onofrio M, Ferdeghini M, Mantovani W, Colato C, Brazzarola P, Motton M and Mucelli R (2008) Thyroid volumetric quantification: comparative evaluation between conventional and volumetric ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 27(12): 1727-1733.
- Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, Fenzi G and Pinchera A (1990) A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*, 13(6): 513-520.
- Marinelli L (1949) Dosage determination in the use of radioactive isotopes. *J Clin Invest*, 28(6): 1271-1280.
- Meller J, Sahlman C and Becker W (2002) Radioiodine-treatment (RIT) of functional thyroidal autonomy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 5(1): 1-10.
- Meller J, Wisheu S, Munzel U, Behe M, Gratz S and Becker W (2000) Radioiodine therapy for Plummer's disease based on the thyroid uptake of technetium-99m pertechnetate. *Eur J Nucl Med*, 27(9): 1286-1291.
- Miccoli P, Minuto M, Orlandini C, Galleri D, Massi M and Berti P (2006) Ultrasonography estimated thyroid volume: a prospective study about its reliability. *Thyroid*, 16(1): 37-39.
- Moka D, Dietlein M and Schicha H (2002) Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29(2): 486-491.
- Moka D, Voth E and Schicha H (1997) Effect of antithyroid medication on the effective half-life and uptake of 131-iodine following radioiodine therapy. *Nuklearmedizin*, 36(3): 87-92.
- Moser E (1992) Results of radioiodine therapy in different forms of hyperthyreoidism in relation to the planned dosage. *Aktuelle Radiol*, 2(4): 179-187.
- Müller B, Bares R and Büll U (1991) The effective half-life of 131I during treatment of autonomous thyroid disease with radioiodine. *Nuklearmedizin*, 30(3): 71-76.
- Murakami Y, Takamatsu J, Sakane S, Kuma K and Ohsawa N (1996) Changes in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves' hyperthyroidism correlated with activity of thyroid-stimulating antibody and treatment outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(9): 3257-3260.

- Nüchel C, Boddenberg B and Schicha H (1993) The importance of the radioiodine test for the calculation of the therapeutic dose in benign thyroid diseases. *Nuklearmedizin*, 32(2): 91-98.
- Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen M, Jensen L, Soe-Jensen P, Gerhard Nielsen K, Fugl M and Hegedüs L (2002) Thyroid volume measurement by ultrasonography and CT. *Acta Radiol*, 43(3): 269-274.
- Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen B, Soe-Jensen P and Hansen J (1995) Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med*, 238(6): 491-497.
- Oexle C, Reinhardt M and Moser E (1998) First results of radioiodine therapy of multifocal and disseminated thyroid gland autonomy and use of a TcTUs-adapted dose concept. *Nuklearmedizin*, 37(6): 192-196.
- Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Hirokawa Y, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J and Yamada K (2004) Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*, 101(7): 1623-1631.
- Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C and Schleusener H (1996) Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*, 26(1): 59-63.
- Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C and Schleusener H (1995) Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*, 25(3): 186-193.
- Pollack A, Smith L and Von Eschenbach A (2000) External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48(2): 507-512.
- Pollack A and Zagars G (1998) External beam radiotherapy for stage T1/T2 prostate cancer: how does it stack up? *Urology*, 51(2): 258-264.
- Reiners C (1993) Radiojodtherapie: Indikation, Durchführung und Risiken. *Dtsch Arztebl*, 90(45): 2996-3003.
- Reinhardt M, Brink I, Joe A, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H and Krause T (2002) Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29(9): 1118-1124.

- Reinhardt M, Emrich D, Krause T, Bräutigam P, Nitzsche E, Blattmann H, Schümichen C and Moser E (1995). Improved dose concept for radioiodine therapy of multifocal and disseminated functional thyroid autonomy. *Eur J Endocrinol*, 132(5): 550-556.
- Röhl T (2010) Radiojodkinetik bei Radiojodtherapie der Schilddrüse - Vergleich von Test und Therapie, Vergleich verschiedener Berechnungsmethoden, Restkörperdosis. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Gießen.
- Ruggieri M, Fumarola A, Straniero A, Maiuolo A, Coletta I, Veltri A, Di Fiore A, Trimboli P, Gargiulo P, Genderini M and D'Armiento M (2008) The estimation of the thyroid volume before surgery-an important prerequisite for minimally invasive thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg*, 393(5): 721-724.
- Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Nowak B, Ostwald E, Schäfer W, Block S, Setani K and Büll U (2001). Characterization of therapy failures in radioiodine therapy of Graves' disease without simultaneous antithyroid agents. *Nuklearmedizin*, 40(1): 1-6.
- Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Ostwald E and Büll, U. (1999) Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy. *Thyroid*, 9(12): 1181-1188.
- Sabri O, Schulz G, Zimny M, Schreckenberger M, Zimny D, Wagenknecht G, Kaiser H, Dohmen B, Bares R and Büll U (1998) Determination of factors affecting the therapeutic outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Nuklearmedizin*, 37(3): 83-89.
- Schicha H and Dietlein M (2002) Graves' disease and toxic nodular goiter - radioiodine therapy. *Nuklearmedizin*, 41(2): 63-70.
- Schlögl S, Andermann P, Luster M, Reiners C and Lassmann M (2006) A novel thyroid phantom for ultrasound volumetry: determination of intraobserver and interobserver variability. *Thyroid*, 16(1): 41-46.
- Schlögl S, Werner E, Lassmann M, Terekhova J, Muffert S, Seybold S and Reiners C (2001) The use of three-dimensional ultrasound for thyroid volumetry. *Thyroid*, 11(6): 569-574.
- Sfiligoj D, Gaberscek S, Mekjavic P, Pirnat E and Zaletel K (2015) Factors influencing the success of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Nucl Med Commun*, 36(6): 560-565.
- Shabana W, Peeters E and De Maeseneer M (2006) Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor? *AJR Am J Roentgenol*, 186(1). 234-236.

- Shabana W, Peeters E, Verbeek P and Osteaux M (2003) Reducing inter-observer variation in thyroid volume calculation using a new formula and technique. *Eur J Ultrasound*, 16(3): 207-210.
- Silberstein E, Alavi A, Balon H, Clarke S, Divgi C, Gelfand M, Goldsmith S, Jadvar H, Marcus C, Martin W, Parker J, Royal H, Sarkar S, Stabin M and Waxman A (2012) The SNMMI Practice Guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med*, 53(10), S. 1633-1651.
- Strahlenschutz in der Medizin - Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrSchV). (2011). *Gemeinsamens Ministerialblatt*: 867.
- Sung J, Baek J, Jung S, Kim J, Kim K, Lee D, Kim W and Na D (2015). Radiofrequency ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a multicenter study. *Thyroid*, 25(1): 112-117.
- Szumowski P, Abdelrazek S, Kociura Sawicka A, Mojsak M, Kostecki J, Sykala M and Mysliwiec J (2015) Radioiodine therapy for Graves' disease - retrospective analysis of efficacy factors. *Endokrynol Pol*, 66(2): 126-131.
- Trimboli P, Ruggieri M, Fumarola A, D'Alo M, Straniero A, Maiuolo A, Ulisse S and D'Armiento M (2008). A mathematical formula to estimate in vivo thyroid volume from two-dimensional ultrasonography. *Thyroid*, 18(8): 879-882.
- Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans J, Young E, Bird T and Smith P (1977) The spectrum of thyroid disease in a community: the Wihickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 7(6): 481-493
- Urbanek V, Voth E, Moka D and Schicha H (2001) Radioiodine therapy of Graves' disease - a dosimetric comparison of various therapy regimens of antithyroid agents. *Nuklearmedizin*, 40(4). 111-115.
- Van Isselt J, De Klerk J, Van Rijk P, Van Gils A, Polman L, Kamhuis C, Meijer R and Beekman F (2003) Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol imaging*, 30(4). 525-531.
- Van Isselt J, De Klerk J, Koppeschaar H and Van Rijk P (2000) Iodine-131 uptake and turnover rate vary over short intervals in Graves' disease. *Nucl Med Commun*, 21(7): 609-616.
- Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E and Pinchera A (1997) Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*, 7(3): 369-375.

- Wannenmacher M, Debus J and Wenz F (2006) *Strahlentherapie*. (7. Auflage). Berlin, Springer: 4
- Weetman A. (2000) Graves' disease. *N Engl J Med*, 343(17): 1236-1248.
- Weetman A, Ratanachaiyavong S, Middleton G, Love W, John R, Owen G, Darke C, Lazarus J, Hall R and McGregor A (1986) Prediction of outcome in Graves' disease after carbimazole treatment. *Q J Med*, 59(228): 409-419.
- Wesche M, Tiel-van Buul M, Smits N and Wiersinga W (1998) Ultrasonographic versus scintigraphic measurement of thyroid volume in patients referred for ¹³¹I therapy. *Nucl Med Commun*, 19(4): 341-346.
- Willner J, Baier K, Caragiani E, Tschammler A and Flentje M (2002) Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52(2): 382-389.
- Woeber K (2006) Triiodothyronine production in Graves' hyperthyroidism. *Thyroid*, 16(7): 687-690.
- Wulf J, Baier K, Mueller G and Flentje M (2005) Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol*, 77(1): 83-87.
- Wyszomirska A (2012) Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 15(2): 120-123.
- Yamashita Y, Yamane K, Tamura T, Okubo M and Kohno N (2004) Onset age is associated with outcome of radioiodine therapy in Graves' disease. *Endocr J*, 51(2): 127-132.
- Ying M, Yung D and Ho K (2008) Two-dimensional ultrasound measurement of thyroid gland volume: a new equation with higher correlation with 3-D ultrasound measurement. *Ultrasound Med Biol*, 34(1): 56-63.
- Ying M, Sin M and Pang S (2005) Sonographic measurement of thyroid gland volume: A comparison between 2D and 3D ultrasound. *Radiography*, 11(4): 242-248.
- Young E, Steel N, Taylor J, Stephenson A, Stratton A, Holcombe M and Kendall-Taylor P (1988) Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease *Q J Med*, 66(250): 175-189.
- Zelefsky M, Leibel S, Gaudin P, Kutcher G, Fleshner N, Venkatramen E, Reuter V, Fair W, Ling C and Fuks Z (1998) Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41(3): 491-500.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinischer Molekularer Bildgebung der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Herrn Prof. R. Bares, Leitender Arzt Nuklearmedizinische Endokrinologie. Er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Alle notwendigen Daten habe ich aus institutsinternen Patientenunterlagen entnommen. Auch die Beurteilung und volumetrische Analyse der sonographischen Bilddaten wurde selbstständig durchgeführt.

Nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie ist die statistische Auswertung eigenständig erfolgt.

Hiermit versichere ich, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Hilfsmitteln verwendet zu haben.

Spreitenbach, den 24.04.2017

Alexander Lutoschkin

8. Danksagung

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. R. Bares für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas danken, sowie für die Möglichkeit in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinischer Molekularer Bildgebung promovieren zu dürfen. Besonders dankbar bin ich für die von Anfang an gute Betreuung, die Hilfestellung bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse sowie auch beim Verfassen des Manuskriptes.

Meine Dankbarkeit spreche ich auch Frau Dipl. Statistikerin Aline Naumann vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen aus, die mich bei der Planung der Datenerhebung unterstützte und mir mehrmalig zur Durchführung der statistischen Auswertung beratend zur Seite stand.

Besonderer Dank geht auch an Herrn Dipl. Ing. (FH) Martin Bökle, der mir stets bei organisatorischen und medizinphysikalischen Fragestellungen eine Hilfe war.

Ich danke natürlich auch meinen Eltern und Brüdern, die mich während des Studiums und bei der Entstehung dieser Arbeit ermutigten und unterstützten. Sie sind in meinem Leben immer ein großer Rückhalt und wichtige Stütze gewesen.

Besondere Dankbarkeit möchte ich nicht zuletzt meiner lieben Ehefrau Schirin entgegenbringen. Ohne ihre bedingungslose Liebe, unabdingbare Treue und große Geduld wäre diese Arbeit sicherlich nicht möglich gewesen. Herzlichsten Dank.

9. Lebenslauf

In der elektronischen Version wird der Lebenslauf nicht veröffentlicht.