

Die Therapie der Autonomie der Schilddrüse
und der immunogenen Hyperthyreose
vom Typ Morbus Basedow mit Radiojod:
Einflussfaktoren und Ergebnisse.

Von Sebastian Tim Peltz

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität
München Klinikum rechts der Isar (Direktor: Univ.- Prof. M. Schwaiger)

Die Therapie der Autonomie der Schilddrüse und der immunogenen Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow mit Radiojod: Einflussfaktoren und Ergebnisse.

Sebastian Tim Alexander Peltz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.- Prof. Dr. M. Schwaiger
2. Univ.- Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 27.04.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.07.2004 angenommen.

Danken möchte ich
Herrn Prof. Schwaiger, Herrn Dr. Weber, Frau Busch und meiner gesamten Familie,
besonders meinem Vater, meiner Mutter und Herrn Dietrich Leiding.

Gliederung

I.	Einleitung	5
I.1.	Allgemeines	5
I.2.a.	Pathologie Morbus Basedow	6
I.2.b.	Pathologie Schilddrüsenautonomie	7
I.3.a.	Medikamentöse Behandlung	9
I.3.b.	Chirurgische Therapie	10
I.3.c.	Behandlung mit Radiojod	11
I.4.	Problemstellung	13
II.	Material und Methoden	14
II.1.	Patienten	14
II.2.	Methoden	25
III.	Ergebnisse Morbus Basedow	29
III.1.	Allgemeine Ergebnisse	29
III.2.	Einfluss der Schilddrüsenstoffwechsellage zum Zeitpunkt der RJT auf den Therapieerfolg	30
III.3.	Einfluss der prätherapeutischen Schilddrüsenmasse auf den Therapieerfolg	31
III.4.	Einfluss der Zieldosis auf den Therapieerfolg	32
III.5.	Einfluss der bei der RJT erreichten Halbwertszeit auf den Therapieerfolg	34
III.6.	Einfluss der prätherapeutischen TRAK Werte auf den Therapieerfolg	36
III.7.	Einfluss der thyreostatischen Medikation zum Zeitpunkt der RJT auf das Therapieergebnis	37
III.8.	Einfluss des Patientenalters auf den Therapieerfolg	39
III.9.	Einfluss des Geschlechts auf den Therapieerfolg	40
III.10.	Zusammenfassung	41

IV.	Ergebnisse Schilddrüsenautonomie	42
IV.1.	Allgemeine Ergebnisse	42
IV.2.	Einfluss der Schilddrüsenstoffwechsellage zum Zeitpunkt der RJT auf den Therapieerfolg	44
IV.3.	Einfluss der prätherapeutischen Schilddrüsenmasse auf den Therapieerfolg	45
IV.4.	Einfluss der Zieldosis auf den Therapieerfolg	46
IV.5.	Einfluss der bei der RJT erreichten Halbwertszeit auf den Therapieerfolg	48
IV.6.	Einfluss der thyreostatischen Medikation zum Zeitpunkt der RJT auf das Therapieergebnis	49
IV.7.	Einfluss der Anzahl der Radiojodgaben auf den Therapieerfolg	51
IV.8.	Einfluss des Schilddrüsen OP-Status auf den Therapieerfolg	51
IV.9.	Einfluss des Patientenalters auf den Therapieerfolg	52
IV.10.	Einfluss des Geschlechts auf den Therapieerfolg	53
IV.11.	Zusammenfassung	54
V.	Diskussion	55
V.1.	Einleitung	55
V.2.	Allgemeines	57
V.3.	Probleme	59
V.4.	Morbus Basedow	60
V.5.	Schilddrüsenautonomie	65
V.6.	Schlussfolgerung	72
VI.	Zusammenfassung	73
VII.	Literaturverzeichnis	74
VIII.	Lebenslauf	80

I. Einleitung

1. Allgemeines

Es gibt viele mögliche Ursachen für eine Überfunktion der Schilddrüse und dem damit verbundenen klinischen Bild der Hyperthyreose. Die beiden häufigsten Gründe für die exzessive Schilddrüsenhormonproduktion sind jedoch der Morbus Basedow und die funktionelle Autonomie der Schilddrüse (11).

	synonyme Bezeichnung	englische Bezeichnung
funktionelle Schilddrüsenautonomie	- autonomes Adenom - heißer Knoten - Morbus Plummer	- autonomous thyroid nodule - toxic nodular goiter - Plummer's disease
Morbus Basedow	- immunogene Hyperthyreose	- Graves` Disease

Tabelle 1 Namensgebung der Krankheiten

Schon 1835 erkannten Robert J. Graves und kurz darauf Karl Adolf von Basedow die klinischen Symptome der nach ihnen benannten Krankheit (5,23). So stellten sie bei ihren Patienten gesteigerte Schweißneigung, Temperaturregulationsstörungen, Gewichtsverlust trotz Heiß-Hunger, hoch frequente Pulse, motorische und psychische Unruhe mit feinschlägigem Tremor, Muskelschwäche und Haarausfall bei zum Teil stark geschwollenen Schilddrüsen fest. Einige ihrer vor allem weiblichen Patienten zeigten zusätzlich das Phänomen der „Glotzaugen“ und „sulzig“ geschwollener Unterschenkel. Erst 80 Jahre später konnte Henry Plummer den Morbus Basedow als Form der Schilddrüsenüberfunktion mit schlechter Prognose vom Morbus Plummer mit knotig veränderter Struma und fast 100 prozentiger chirurgischer Therapieerfolgsquote abgrenzen (51).

Die Radiojodtherapie, die 1942 von Hamilton und Lawrence (26) beziehungsweise von Hertz und Roberts (28) eingeführt wurde, ist nun seit über 50 Jahren ein anerkanntes Verfahren zur Behandlung dieser benignen Schilddrüsenerkrankungen und wird immer häufiger als Alternative zur operativen und medikamentösen Therapie eingesetzt. Der Vorteil dieser Therapie ist es, eine dauerhafte Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion bei, im Vergleich zur chirurgischen oder pharmakologischen Therapie sehr geringen Nebenwirkungen zu erreichen (7,21,22,24,52,62).

2a. Die Pathologie des Morbus Basedow

Dem Morbus Basedow liegt ein komplexes multifaktorielles Krankheitsgeschehen zugrunde. Beteiligt sind genetische und immunologische Faktoren, aber auch Umwelteinflüsse und psychosoziale Faktoren spielen eine noch weitgehend ungeklärte Rolle. Die genetische Prädisposition wird gestützt durch ein vermehrtes familiäres Auftreten und eine Häufung der Krankheit bei Menschen mit den Gewebsantigenen HLA-B8 und HLA-DR3 (50). Eine zentrale Rolle spielt die immunologische Komponente dieser Schilddrüsenerkrankung, die somit auch als Immunhyperthyreose bezeichnet wird. Über eine komplizierte zum Teil noch ungeklärte Kaskade von Fehlregulationen kommt es in der Schilddrüse zu einer T-Zellaktivierung und im weiteren Verlauf vermittelt durch spezielle Zytokine zu einer unkontrollierten Proliferation von B-Lymphozyten. Dies führt unter anderem zur Produktion von Autoantikörpern gegen die TSH Rezeptoren. Zusätzlich zu ihrer Eigenschaft als Immunglobulin haben diese Antikörper an den Rezeptoren eine ähnlich stimulierende Wirkung wie das physiologische aus der Hypophyse stammende TSH (Thyroidea Stimulierendes Hormon). Diese unkontrollierte Aktivierung der TSH Rezeptoren durch die Autoantikörper verursacht eine Überproduktion und Sezenierung der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin und Thyroxin und führt somit zum klinischen Bild der Basedowhyperthyreose.

Die extrathyroidalen Manifestationen des Morbus Basedow sind mit einer ähnlichen lymphozytären Infiltration des periokulären und prätibialen Bindegewebes zu erklären. So kommt es bei bis zu 5% der Morbus Basedow Patienten zu einer zusätzlichen klinisch relevanten endokrinen Orbitopathie und in sehr seltenen Fällen auch zum prätibialen Myxödem (4). Dementsprechend gilt der Morbus Basedow als Multisystemerkrankung und ist zum Teil auch mit anderen Autoimmunerkrankungen wie dem Diabetes mellitus Typ I, dem Morbus Addison, der perniziösen Anämie, der Myasthenia gravis oder auch der Vitiligo vergesellschaftet (2).

2b. Die Pathologie der Schilddrüsenautonomie

Im Gegensatz zum Morbus Basedow ist bei der funktionellen Schilddrüsenautonomie der Auslöser für die übermäßige Hormonproduktion eine Entkoppelung der durch das TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon) gesteuerten Regulation einiger Follikel epithelzellen. Somit ist die Krankheit ausschließlich auf die Schilddrüse begrenzt. Die autonomen Zellen produzieren unabhängig (autonom) Schilddrüsenhormone, ohne Berücksichtigung der vorliegenden Serumkonzentrationen im Blut. Dieser Vorgang ist nach neuesten Forschungen wahrscheinlich begründet durch eine Mutation des TSH-Rezeptors. Dieser liegt normalerweise „unaktiv“ vor. Erst mit der Aktivierung durch das TSH stimuliert dieser über eine G-Protein gekoppelte Signaltransduktion die intrazellulären Effektorproteine (second messenger). Bei der Mutation ist wahrscheinlich die extrazelluläre Domäne des membranständigen Rezeptors betroffen, die so ohne Schlüsselreiz des TSH den gesamten Rezeptor in einen fortwährenden Aktivitätszustand versetzt und so das ständige Signal zur Hormonspeicherung, Produktion und Sezernierung gibt (56). Dieser Mutationsvorgang wird wahrscheinlich durch die fehlgesteuerte Anpassung der Schilddrüse an einen über längere Zeit bestehenden Jodmangel unterstützt. Somit ist die Prävalenz der Schilddrüsenautonomien in Jodmangelgebieten erhöht. Die krankhaften Zellen können in Form einer knotigen Ansammlung solitär vorliegen oder selten auch in der gesamten Schilddrüse disseminiert verteilt vorhanden sein.

Die Überproduktion der autonomen Zellanteile kann zu Beginn der Krankheit noch durch die supprimierten gesunden Schilddrüsenareale kompensiert werden (kompensiertes autonomes Adenom). Später jedoch wird der ungesteuert hormonproduzierende Anteil der entkoppelten Schilddrüsenbezirke zu groß und es resultiert eine hyperthyreote Stoffwechsellage (dekompensiertes autonomes Adenom). Abbildung 1 verdeutlicht den Regelkreis zwischen TRH, TSH und den Schilddrüsenhormonen.

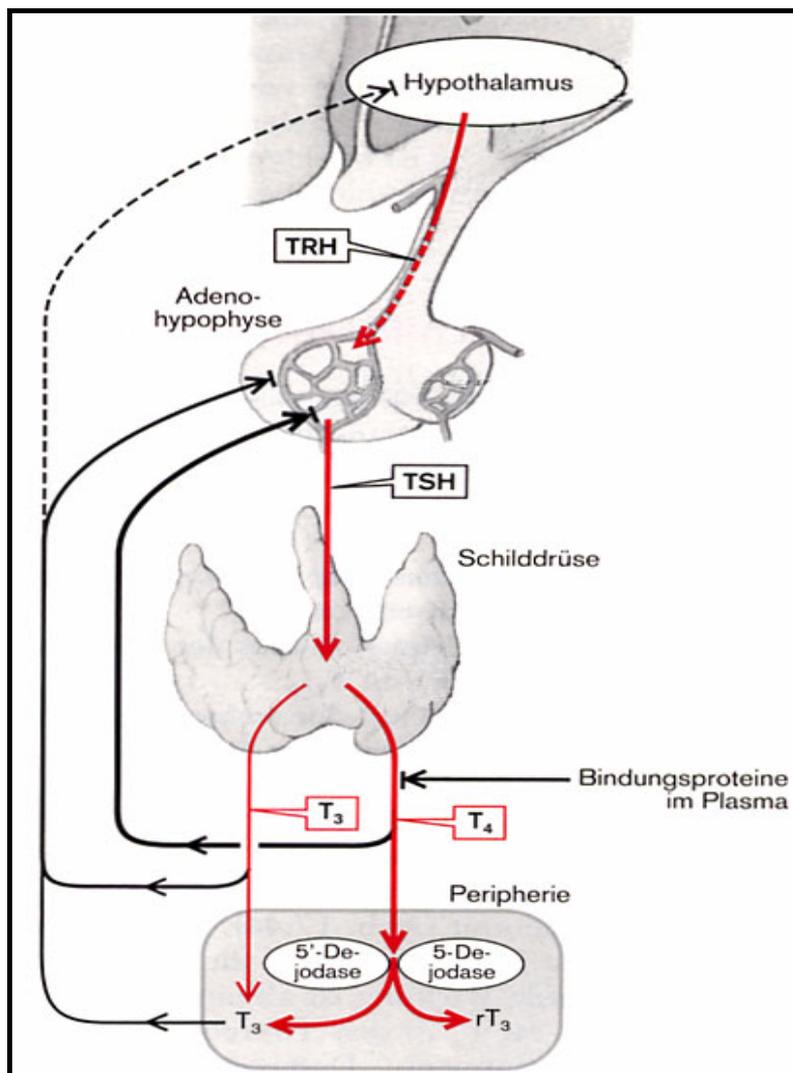


Abbildung 1 Regelkreisschema der physiologischen SD-Hormonregulierung
 (T₃ = Trijodthyronin, T₄ = Thyroxin, TRH = Thyreotropin Releasing Hormon, TSH = Thyroidea Stimulating Hormon)
 (Aus: Lehrbuch der Physiologie; Klinke/Silbernagl; S.482; (67))

3a. Medikamentöse Behandlung

Eine Therapie mit thyreostatisch wirksamen Medikamenten beseitigt lediglich die Hyperthyreose, nicht aber deren Ursache. Somit lässt sich beim Morbus Basedow nach einer mindestens einjährigen thyreostatischen Therapie in ca. 50% der Fälle eine Dauerremission erreichen, bei den Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie jedoch nie. Für die Beherrschung einer hyperthyreoten Phase oder einer thyreotoxischen Krise ist sie jedoch gut geeignet. Ebenso ist die Behandlung mit Thyreostatika hilfreich zur Operationsvorbereitung oder nach einer Radiojodtherapie zur zeitlichen Überbrückung bis zum Eintritt des strahlentherapeutischen Effekts (50). Die am meisten verwendete Substanzklasse sind die Thioamide wie zum Beispiel das Carbimazol oder das Propylthiouracil. Diese Medikamente hemmen kompetitiv Peroxidasen, welche bei der Schilddrüsenhormonsynthese für den Jodeinbau in das Hormon notwendig sind. Den eigentlichen Jodidtransport in die Thyreozyten kann Kaliumperchlorat hemmen. Die hochdosierte Gabe von Jod in ionischer Form führt zur Herabsetzung der Schilddrüsendurchblutung, zur Hemmung der Hormonsynthese sowie zur Drosselung der Hormonfreisetzung. Lithium wird als Notmedikament bei einer thyreotoxischen Krise eingesetzt und hemmt die Hormonsekretion sowie die periphere Konversion von Thyroxin (T4) zu Trijodthyronin (T3) (41). Die Nebenwirkungen der Thyreostatika sind vielseitig und hängen von Dosierung und Substanzklasse ab. Die Inzidenz für leichte Nebenwirkungen erreicht eine Rate von etwa 15 – 20%. Zu den häufigsten zählen allergische Hautreaktionen, Arthralgien, gastrointestinale Beschwerden und Geschmacksstörungen. Die schweren Nebenwirkungen wie Leberschädigung, Cholestase und Thrombozytopenie treten ausschließlich bei sehr hohen Dosierungen auf und sind sehr selten (< 1%) (50). Die gefürchtete Agranulozytose tritt zwar grundsätzlich nur bei hohen Thyreostatikakonzentrationen auf, jedoch dann meistens völlig abrupt und unvorhersehbar (18).

3b. Chirurgische Behandlung

Die chirurgische Therapie zeichnet sich durch einen raschen und sicheren Wirkungseintritt, sowie bei komplikationslosem Verlauf einen kurzen stationären Aufenthalt aus. Vor allem bei sehr großen Strumen oder bei einem Malignitätsverdacht stellt diese Therapie die Methode der Wahl da. Zu den allgemeinen Operationsrisiken wie Blutung, Wundheilungsstörungen und Narkosezwischenfällen kommen Nebenwirkungen wie die passagere (5%) oder permanente (bis 3%) Rekurrensparese und der passagere (bis 5%) oder permanente (bis 3%) Hyperparathyreodismus (siehe auch Tabelle 2) (41,50). Die posttherapeutische Hypothyreoserate beträgt beim Morbus Basedow durch die zur Rezidivprophylaxe notwendige fast totale Thyreoidektomie bis zu 90%. Bei schonenderen Operationsmethoden, zur Therapie der Autonomieerkrankungen mit Belassung einer Restschilddrüse liegt der Prozentsatz darunter (20 bis 60%). Die posttherapeutisch entstandene Schilddrüsenunterfunktion kann durch Gabe von synthetischen Hormonanaloga gut kontrolliert werden. Bei einer dem Bedarf angepassten Dosierung gibt es keine Nebenwirkungen, jedoch muss die Substitution lebenslang fortgeführt werden.

3c. Behandlung mit Radiojod

Bei der Radiojodtherapie wird die Beseitigung der Hyperthyreose durch die therapeutische Wirkung des Jodisotops I-131 erreicht. Dieses nimmt so wie das stabile Jod (I-127) regulär am Schilddrüsenstoffwechsel teil und reichert sich praktisch nicht extrathyreoidal an. Als Radionuklid emittiert I-131 Betastrahlen, die die speichernden Schilddrüsenzellen beziehungsweise deren DNA ionisieren können und somit einen bindegewebigen Umbau induzieren. Durch die geringe Reichweite der Betastrahlen im Schilddrüsengewebe von ca. 0,5 bis 2 mm und dem damit verbundenen schnellen Dosisabfall ist die radiotherapeutische Wirkung lokal gut begrenzt (50). Bei entsprechender Supprimierung des Schilddrüsenrestgewebes wird das Radionuklid nur in das Thyreoglobulin der krankhaft mehrspeichernden Thyreozyten eingebaut. So ist das normale Schilddrüsengewebe vor der Zerstörung durch die Betastrahlung weitgehend geschützt. Dieses Therapieverfahren ist sehr geeignet umschriebene hyperfunktionelle Areale, wie sie bei unifokalen oder multifokalen Autonomien vorkommen lokal zu eliminieren. Im Idealfall kann so posttherapeutisch eine stabile Schilddrüsenfunktion mit euthyreoten Hormonwerten erreicht werden (65). Bei disseminierten Autonomien oder der immunogenen Hyperthyreoseform des Morbus Basedow kann dieses Therapieziel nicht im selben Umfang erreicht werden. Durch die Verteilung der krankhaft mehrspeichernden Thyreozyten im ganzen Organ fällt die Strahlendosis überall in der Schilddrüse an. So ist die Beseitigung der Hyperthyreose in diesen Fällen nur um den Preis einer, relativ hohen Hypothyreoserate zu erreichen. Bei den disseminierten Autonomien kann durch optimierte Dosisberechnungen und moderne Therapiekonzepte versucht werden diese Hypothyreoserate klein zu halten. Aber gerade beim Morbus Basedow hat sich gezeigt, dass die sichere Eliminierung möglichst aller Schilddrüsenareale, mit resultierender Schilddrüsenunterfunktion, ein Garant für eine niedrige Rezidivrate ist. Somit wird die posttherapeutische Hypothyreose beim Morbus Basedow bewusst in Kauf genommen (ablatives Therapiekonzept (8,25,43,63,65)). Die hypothyreote Stoffwechsellage kann wie nach einer chirurgischen Therapie durch eine adäquate, lebenslang fortgeführte Substitutionstherapie problemlos beherrscht werden (65,66).

Die Größenordnung der Strahlenexposition des Gesamtkörpers (Knochenmark, Gonaden) liegt bei 30 bis 50 mSv und überschreitet damit nicht die Belastung einer normalen Magen-Darm Röntgenuntersuchung. Im Gegensatz zur chirurgischen Therapie erfolgt bei der Radiojodtherapie der Wirkungseintritt erst nach 6 bis 12 Wochen. Entsprechend der deutschen Strahlenschutzverordnung muss ein radiojodtherapierter Patient solange stationär in Quarantäne bleiben, bis die in einem Meter Abstand gemessene Äquivalentdosis (Maß für die biologische Wirkung ionisierender Strahlung) unter 5,4 µSv abgeklungen ist (im Durchschnitt nach 3 bis 5 Tagen). Erst dann ist gesichert, dass eine Person, zum Beispiel die Ehefrau (Ehemann) die (der) sich theoretisch 24 Stunden innerhalb einem Meter Entfernung zum Patienten ein Jahr lang aufhält nicht mehr als der nach Strahlenschutzverordnung maximal zulässigen Strahlenexposition von 1,5 mSv aussetzt. Bis auf die Hypothyreose liegen die Wahrscheinlichkeiten für weitere Nebenwirkungen allesamt unter 1%.

Zu diesen zählen eine Exazerbation der Hyperthyreose, die Strumitis und eine strahleninduzierte Gastritis (siehe auch Tabelle 2).

	Operation	Radiojodtherapie
Beseitigung der Überfunktion*	90-100 %	90-100 %
Beseitigung der Struma*	vollständig	teilweise
Wiederholbarkeit*	begrenzt	möglich und üblich
Wirkungseintritt*	sofort	Nach 2-3 Monaten
Stationärer Aufenthalt*	3-5 Tage	3-5 Tage
Letalität*	0 - 0,7 %	0,01 - 0,02 % (hypothetisch)
Genetische Schäden*	keine	0,001 - 0,005 % (hypothetisch)
Rekurrensparese**	3 - 5 %	keine
Hypoparathyreoidismus**	3 - 5%	keiner
Geschätzte Kosten***	2500 Euro	1500 – 1900 Euro

* Quelle 53. Nürnberger Fortbildungskongress der Bayerischen Landesärztekammer

** Quelle (50)

*** Quelle (19,20)

Tabelle 2 Vergleich Schilddrüsenoperation versus Radiojodtherapie

4. Problemstellung

In der modernen Therapie der Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod führten in den letzten Jahrzehnten ständige Modifikationen und technische Neuerungen zu einer signifikanten Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und somit zu einer Erhöhung des Anteils der bereits durch die erste Radiojodtherapie erfolgreich behandelten Patienten. Trotzdem wird die optimale Auslegung des Therapiekonzeptes immer noch kontrovers diskutiert.

Allem voran wurde in letzter Zeit ein negativer Einfluss von thyreostatischen Medikamenten bei der I-131-Therapie von Morbus Basedow Patienten durch die Studien von Sabri et. al betont (57,58,59,61). Aber auch gegensätzliche Ergebnisse, die keinen Zusammenhang zwischen der Thyreostatikagabe und dem Therapieergebnis bestätigen können wurden aktuell veröffentlicht (1,12,19,30,39). Außerdem geben die zur Ausschaltung der Hyperthyreose notwendige Energiedosis und deren Berechnung, sowie die Parameter Schilddrüsenmasse, FT3-Spiegel, therapeutische HWZ, TSH-Rezeptor Antikörperspiegel, Alter und Geschlecht als mögliche Einflussfaktoren weiterhin Anlass zur Diskussion.

Ziel der vorliegenden Studie war es somit, eine retrospektive Analyse von mit Radiojod therapierten Patienten mit der Diagnose „Schilddrüsenautonomie“ und einer kleinen Kontrollgruppe mit der Diagnose „Morbus Basedow“ zu erstellen, um charakteristische Einflussfaktoren und deren Wichtigkeit für den Therapieausgang zu beurteilen. Besonderes Augenmerk galt hier der in den letzten fünf Jahren häufig diskutierten Frage des Einflusses einer thyreostatischen Medikation auf das Therapieergebnis und deren Übertragbarkeit auf das Patientengut unserer Autonomiepatienten.

II. Material und Methoden

1. Patienten

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von insgesamt 604 Patienten, die sich im Zeitraum von September 1994 bis September 1999 (fünf Jahre) wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung einer Radiojod Therapie (RJT) im Klinikum Rechts der Isar unterzogen haben, analysiert. Zu diesem Zweck wurde aus zwei bereits bestehenden Datenbanken, einer Labordatentabelle und einer Radiojodtherapiedatentabelle, mit dem Microsoft Programm „Access“ eine neue Datenbank gebildet in der Labor- und Therapiedaten in einer Tabelle zusammengefügt wurden. Bei der Analyse dieses Datensatzes ergaben sich Probleme mit der Zuordnung der Patienten im Hinblick auf die Dokumentation der spezifischen Diagnosen. Somit konnten nur 252 Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen zur Auswertung zugelassen werden, bei denen eine Zuordnung der ICD-Kodierungen eindeutig vorgenommen werden konnte.

Es ergab sich die in Abbildung 1 dargestellte Aufteilung der benignen Schilddrüsenerkrankungen unseres Patientenguts.

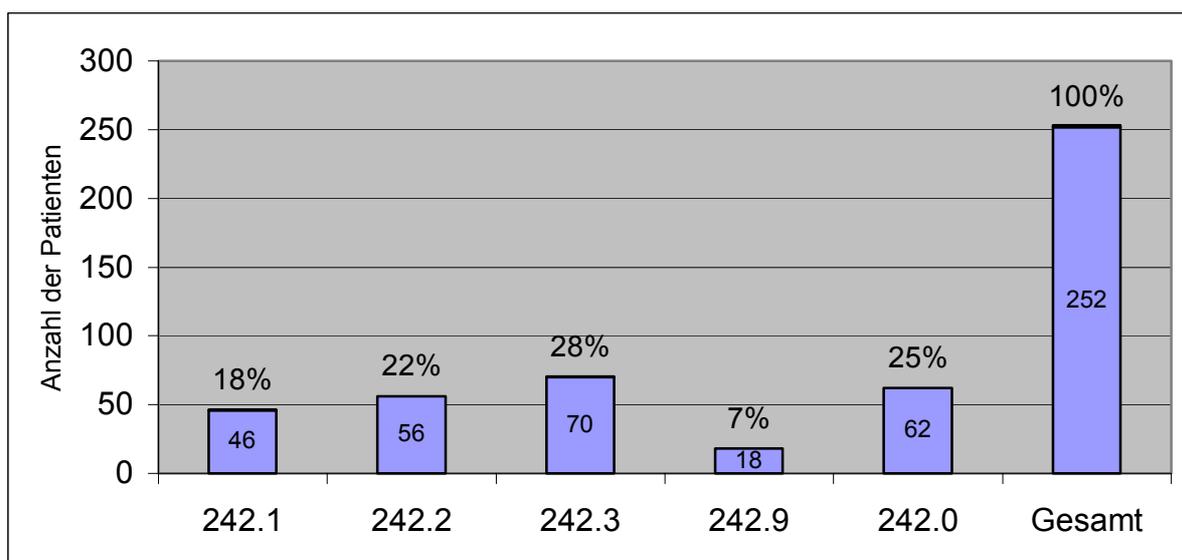


Abbildung 1. Aufteilung des Patientenguts nach Diagnosestellung

Bei der Analyse der so entstandenen Datenbank ergaben sich weitere Probleme der Auswertbarkeit. Einerseits konnten die Nachuntersuchungszeiträume nicht immer eingehalten werden, andererseits waren in keiner der Datenbanken die thyreostatischen Medikationen und deren Dosierungen vermerkt. Erst ab dem Jahr 1998 wurden die Medikationen teilweise mitregistriert. Um eine umfassende Analyse der Einflussfaktoren inklusive des eventuellen Einflusses thyreostatischer Medikation auf die Radiojodtherapie durchzuführen mussten die Datensätze konventionell mit den Krankenakten aus dem aktuellen Archiv der nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München ergänzt werden.

Es entstand letztendlich ein zu untersuchendes Kollektiv von 115 Patienten, welche in den Jahren 1998 und 1999 an der nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München mit Radiojod therapiert wurden und bei denen alle notwendige Daten zur Auswertung verfügbar waren. In dem zu untersuchenden Kollektiv von 115 Patienten, welches alle statistischen Kriterien zur Auswertung erfüllte, befanden sich 22 Morbus Basedow (MB) Patienten und 93 Patienten mit Schilddrüsenautonomien (SDA). So ergibt sich die in Abbildung 2 dargestellte Zusammensetzung der endgültig ausgewerteten 115 Patienten. Die verhältnismäßig geringe Anzahl von Morbus Basedow Patienten wurde in den statistischen Bewertungen jeweils berücksichtigt.

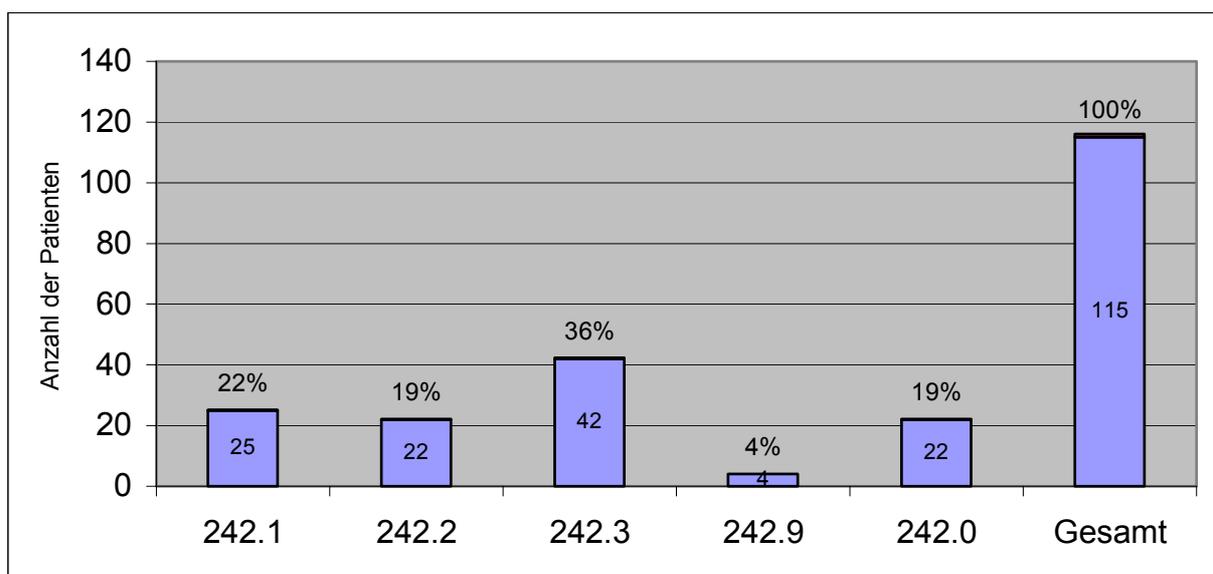


Abbildung 2 Aufteilung der untersuchten 115 Patienten

Die Einordnung der Autonomieformen erfolgte nach den Laborparametern, den prätherapeutischen szintigraphischen und sonographischen Befunden und orientiert sich am ICD Katalog der WHO. Die Schilddrüsenszintigraphie mit Bestimmung des Tc-99m-Uptakes erfolgte unter maximaler TSH-Suppression. Es wurde zwischen unifokalen (242.1), bi- beziehungsweise multi-fokalen (242.2), gemischt fokal disseminierten (242.3) und rein disseminierten (242.3) Autonomien unterschieden.

Die Patienten mit einem Morbus Basedow (ICD 242.0) wurden anhand folgender Kriterien diagnostiziert:

- Behandelte oder noch bestehende Hyperthyreose
- Homogene Speicherung im Schilddrüsenszintigramm
- Diffuse Echoarmut der Schilddrüse in der Ultraschalluntersuchung
- Positive TSH-Rezeptor Antikörperbestimmung (TRAK > 11 U/l)

Für die spätere Analyse der Einflussfaktoren auf die RJT der SDA Patienten ist die Unterteilung in die einzelnen Autonomieunterformen nicht immer relevant und wurde, auch im Hinblick auf die geringen Fallzahlen nicht im Einzelnen aufgeführt.

In Tabelle 1 wird die genaue Einteilung der Diagnosen erörtert, in den Abbildungen 3 bis 7 werden aus unserem untersuchten Patientenkollektiv exemplarische Schilddrüsenszintigramme und deren zugehörigen Kurzanamnesen beziehungsweise Therapieverläufe dargestellt.

ICD-Code	Diagnose	szintigraphische Charakteristika	sonographische Charakteristika
242.1	unifokale Schilddrüsen-Autonomie	solitäre Mehrspeicherung im Aktivitätsverteilungsbild ohne Darstellung des Schilddrüsenrestgewebes	Meistens echoarmer Knoten mit zum Teil echofreiem zystischem Zentrum umgeben von echonormalem homogen gezeichnetem Schilddrüsenparenchym (selten auch echoreiche Darstellung des Knotens möglich)
242.2	bifokale und multifokale Schilddrüsenautonomie	wie 242.1 jedoch multiple Speicherherde	wie 242.1 jedoch mit multiplen sonographisch auffälligen meist echoarmen Herden in homogen gezeichneter Umgebung
242.3	gemischt fokal disseminierte Schilddrüsenautonomie	Mischform: solitäre oder multiple fokale Mehrspeicherung mit zusätzlicher diffuser Radioaktivitätsverteilung im Schilddrüsen-Restgewebe	schwierig abzugrenzen: meist multiple echoarme Strukturen in inhomogenem aber zum Teil auch normalem Schilddrüsenparenchym
242.9	rein disseminierte Schilddrüsen-Autonomie	diffuse Aktivitätsverteilung in der gesamten Schilddrüse ohne fokale Aktivitätsherde	oft normaler sonographischer Befund, zum Teil vergrößertes Gesamtvolumen und inhomogene Binnenstruktur
242.0	Morbus Basedow (Basedow Autoimmunthyreoditis)	homogene intensive Aktivitätsverteilung in der gesamten Schilddrüse ohne fokale Aktivitätsherde	Zum Teil normaler sonographischer Befund, oft vergrößertes Gesamtvolumen und diffuse echoarme Binnenstruktur

Tabelle 1 ICD Codierung und Diagnosekriterien der einzelnen Schilddrüsenkrankheiten (Diagnosen nur in Kombination von Laborwerten, Szintigramm und Sonogramm formulierbar) (ICD: „International statistical Classification of Diseases and related health problems“)

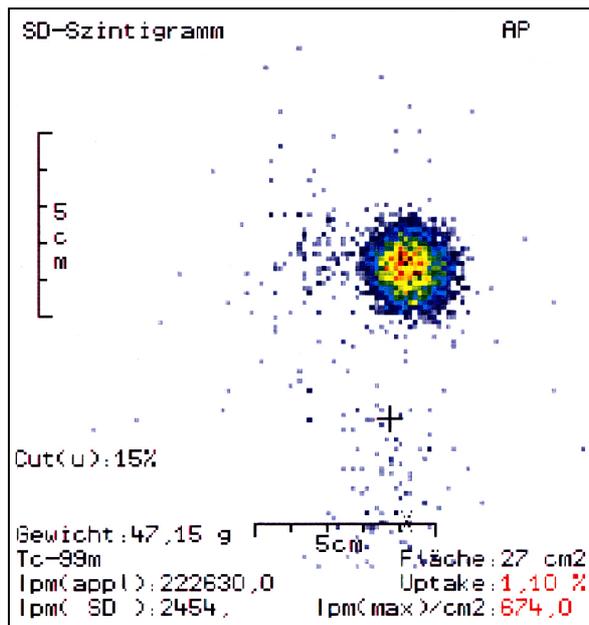


Abbildung 3a Patient G. H., weiblich, 69 Jahre, prätherapeutischer Befund: Dekompensierte unifokale Schilddrüsenautonomie bei einer Struma uninodosa Grad I. Patientin klagt über Nervosität, Schlafstörungen und Durchfall, die Schilddrüsenhormonwerte liegen im oberen Normbereich. In der prätherapeutischen Szintigraphie zeigt sich eine fokale Mehrspeicherung im linken Unterpol. Das paranoduläre Gewebe ist weitgehendst supprimiert.

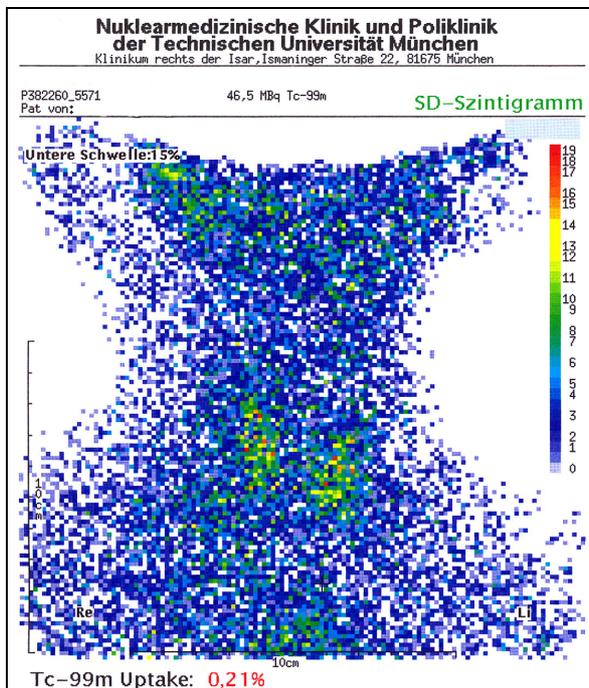


Abbildung 3b Patient G. H., weiblich, 69 Jahre, Befund nach Radiojodtherapie mit 175 Gy erhaltener Energiedosis: Patientin bis auf weiter bestehende Nervosität beschwerdefrei. Im Szintigramm zeigt sich eine epiklavikulär gelegene Schilddrüse mit homogener Aktivitätsbelegung ohne umschriebene mehr- oder minderspeichernde Areale bei erhöhter Hintergrundaktivität.

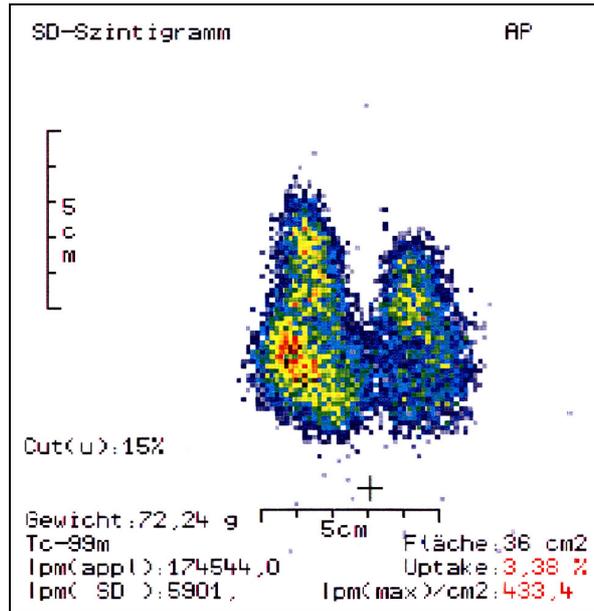


Abbildung 4a Patient G. B., weiblich, 61 Jahre, prätherapeutischer Befund: Multifokale Schilddrüsenautonomie bei einer Struma diffusa et nodosa Grad II mit kameraszintigraphischer Darstellung einer epiklavikulär gelegenen, rechts stärker als links vergrößerten Schilddrüse, mit inhomogen Aktivitätsbelegungen. Fokale Mehrspeicherungen rechts und Minderspeicherung links medial. Die Patientin klagt über erhöhte Schweißneigung und einen Tremor der Hände (FT3: 10 pmol/l, FT4: 26 pmol/l, TSH basal: 0,3 mU/l).

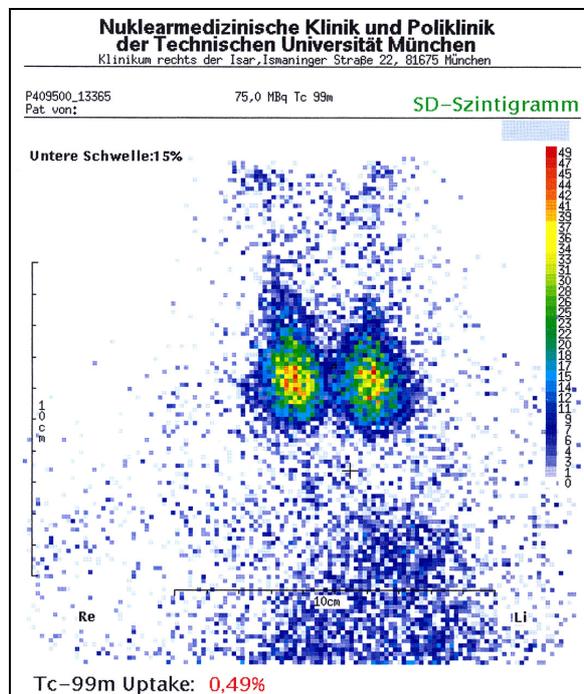


Abbildung 4b Patient G. B., weiblich, 61 Jahre, Befund nach Radiojodtherapie mit 164 Gy erhaltener Energiedosis: Patientin beschwerdefrei mit normal großer Schilddrüse. Im Szintigramm zeigt sich eine epiklavikulär gelegene Schilddrüse mit volumenproportionaler Tracerspeicherung. Der Technetiumuptake ist im Vergleich zur prätherapeutischen Untersuchung von 3,38% auf 0,5% gesunken.

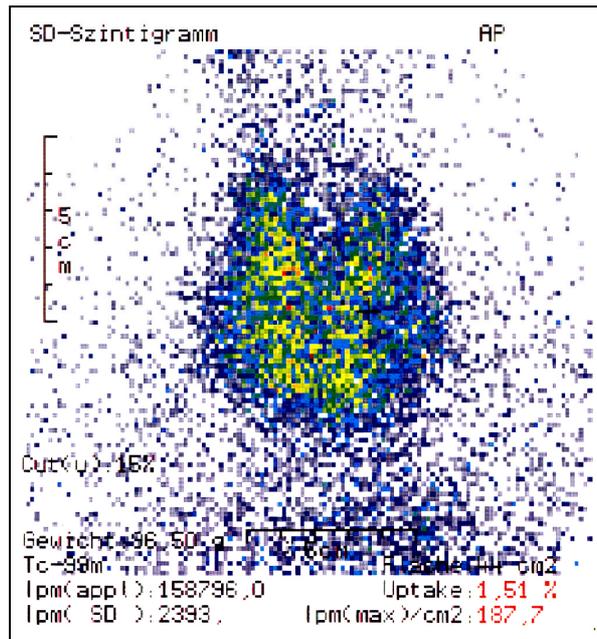


Abbildung 5a Patient G. L., weiblich, 69 Jahre, prätherapeutischer Befund: Struma diffusa Grad II-III (ca. 100ml) mit kameraszintigraphischer Darstellung einer homogen disseminierten Aktivitätsmehrbelegung beidseits. Die Patientin äußert keine schilddrüsenspezifischen Beschwerden und die Schilddrüsenhormonwerte liegen im euthyreoten Bereich.

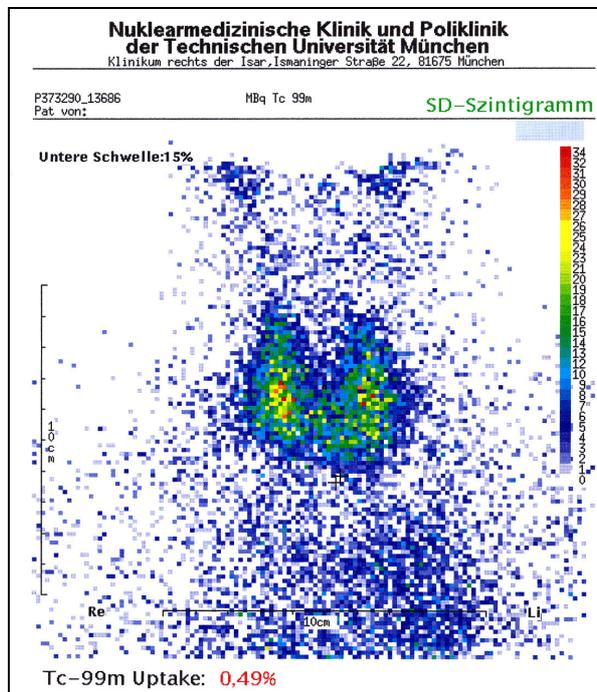


Abbildung 5b Patient G.L., weiblich, 69 Jahre, Befund nach Radiojodtherapie mit 159 Gy erhaltener Energiedosis: Patientin mit normal großer Schilddrüse (ca. 10ml) und euthyreoter Stoffwechsellage. Im Szintigramm zeigt sich eine epiklavikulär gelegene Schilddrüse mit weitgehend volumensproportionaler Tracerspeicherung.

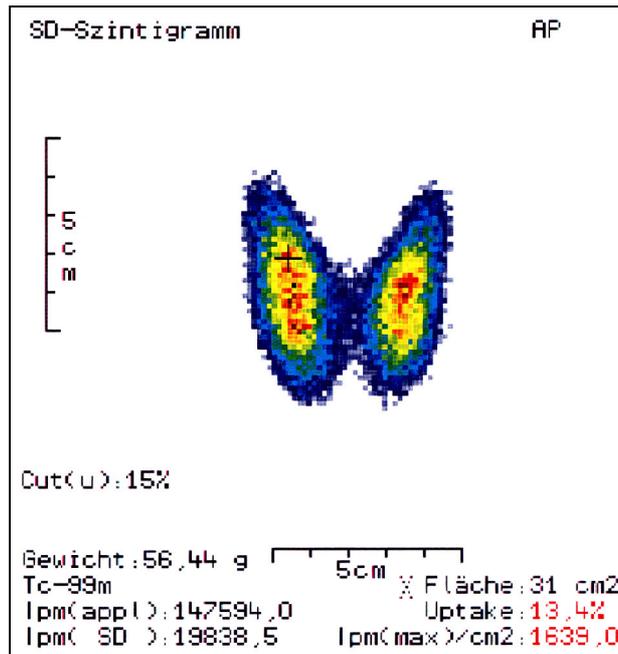


Abbildung 6a Patient R. A., weiblich, 32 Jahre, prätherapeutischer Befund: Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow in einer Struma diffusa Grad I-II mit szintigraphischer Darstellung einer epiklavikulär gelegenen leicht vergrößerten Schilddrüse mit beidseits homogener, deutlich vermehrter Tracerbelegung. Die Patientin klagt über Nervosität, Schweißneigung und Haarausfall. Die Schilddrüsenhormonwerte liegen im hyperthyreoten Bereich (FT4: 45 pmol/l, FT3: 16 pmol/l, TSH basal: 0,03 mU/l), Die Schilddrüsenantikörper sind als Ausdruck eines floriden autoimmunologischen Geschehens erhöht (TSH-Rezeptorantikörper: 98 U/l).

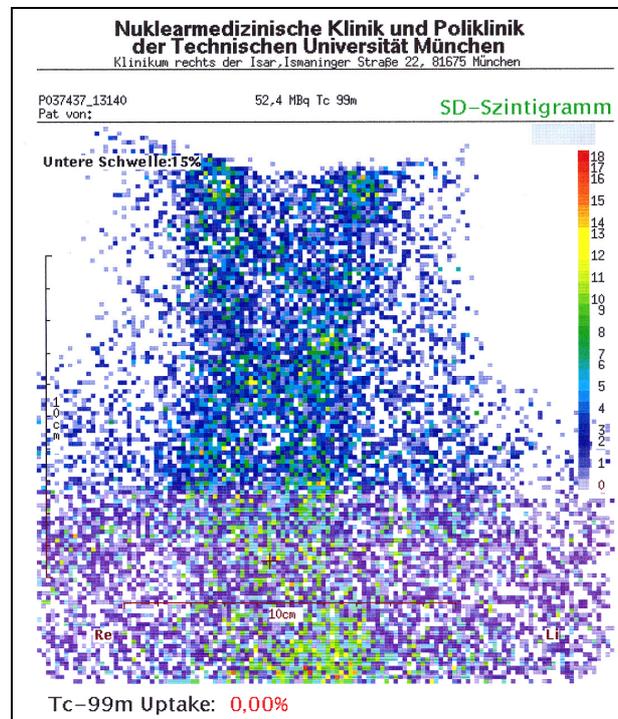


Abbildung 6b Patient R. A., weiblich, 32 Jahre, Befund nach Radiojodtherapie mit 289 Gy erhaltener Energiedosis: Unter Substitution von 125µg L-Thyroxin pro Tag, im Normbereich liegende Schilddrüsenhormonwerte. Patientin klagt über keinerlei schilddrüsenspezifische Beschwerden. Im posttherapeutischen Kontrollszintigramm zeigt sich im Sinne des ablativen Therapiekonzeptes keine Technetiumaufnahme mehr. Der Technetiumuptake ist im Vergleich zur prätherapeutischen Untersuchung von 13,4% auf 0% gesunken.

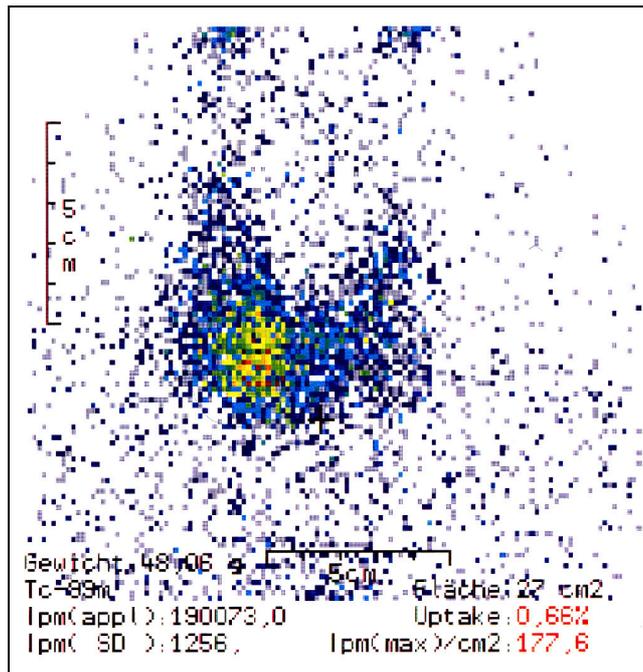


Abbildung 7a Patient H. H., männlich, 76 Jahre, prätherapeutischer Befund: Unifokales autonomes Adenom rechts kaudal in einer nach subclaviculär reichenden Struma diffusa et uninodosa Grad I mit disseminiert gelegenen autonomen Gewebe beidseits. Patient klagt über ständiges Schwitzen (FT4: 27 pmol/l, FT3: 6 pmol/l, TSH basal: 0,03 mU/l).

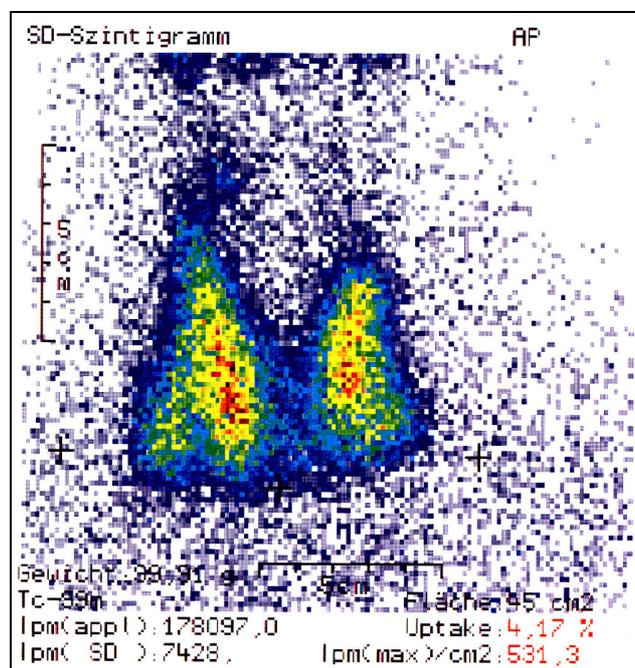


Abbildung 7b Patient H. H., männlich, 76 Jahre, Befund 3 Monate nach Radiojodtherapie mit 126 Gy erhaltener Energiedosis: Vermehrte Nervosität, Belastungsdyspnoe und wieder aufgetretenes Schwitzen. Hormonstatus deutlich hyperthyreot (FT4: 55 pmol/l, FT3: 13 pmol/l, TSH basal: 0,03 mU/l), TSH-Rezeptorantikörper als Hinweis auf ein autoimmunologisches Geschehen erhöht (50 U/l). Szintigraphisch im Vergleich zur Voraufnahme deutliche Traceranreicherung der gesamten Schilddrüse, mit Ausnahme des zuvor als autonomes Adenom beschriebene Areal rechts kaudal. Steigerung des Technetiumuptake von 0,66% auf 4,17%. Seltene Therapiekomplication im Sinne einer durch eine Radiojodtherapie induzierten Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow.

Allgemein betrug das mittlere Alter des Gesamtpatientenguts 61 (\pm 9,8) Jahre. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug 88 (77%) weibliche Patienten zu 27 (23%) männlichen Patienten.

Bei 17 (15%) Patienten ist eine Operation der RJT vorausgegangen.

Eine zweite Radiojoddosis wurde dann verabreicht, sobald anhand der Messwerte nach der ersten RJT abzusehen war, dass die beabsichtigte Herddosis nicht erreicht werden würde. Somit musste 28 (24%) Patienten eine zweite I-131 Dosis verabreicht werden (zweizeitiges Therapievorgehen).

Bei 26 (23%) Patienten wurde die RJT unter einer hyperthyreoten Schilddrüsenstoffwechsellage durchgeführt.

Insgesamt 17 (15%) Patienten sind unter thyreostatischer Medikation mit Radiojodtherapiert worden.

Die restlichen Patienten haben entweder noch nie Thyreostatika eingenommen oder die Medikation wurde mindestens 48 Stunden vor der Radiojodtestung abgesetzt (70). Von den 115 Patienten konnten insgesamt 107 Patienten (93%) erfolgreich (Erfolgskriterien, siehe „2. Methoden“) therapiert werden. Eine Übersicht über die Basisdaten des Gesamtpatientenguts verschafft Tabelle 2.

	Anzahl	in Prozent
weibliche Patienten	88	77%
männliche Patienten	27	23%
voroperierte Patienten	17	15%
zweizeitige therapierte Patienten	28	24%
hyperthyreot therapierte Patienten	26	23%
unter Thyreostatika therapierte Patienten	17	15%
erfolgreich therapierte Patienten	107	93%
Gesamtanzahl therapierter Patienten	115	100%

Tabelle 2 allgemeine Daten zur RJT unseres Patientenguts

Die genaue Unterteilung der Basisdaten mit der jeweiligen Zuordnung zu den zwei Untergruppen Morbus Basedow und Schilddrüsenautonomie werden im Teil „Ergebnisse“ gesondert aufgeführt.

Folgende potentielle Einflussfaktoren, die das erzielte Therapieergebnis beeinflussen könnten wurden im Ergebnisteil untersucht:

- FT3-Werte zur Therapie (SDA+MB)
- Schilddrüsenmasse (SDA+MB)
- erhaltene Zieldosis (SDA+MB)
- therapeutische HWZ (SDA+MB)
- TRAK-Werte zur Therapie (nur MB)
- thyreostatische Medikation (SDA+MB)
- OP-Status (SDA)
- einzeitiges/zweizeitiges Therapievorgehen (SDA)
- Alter (SDA+MB)
- Geschlecht (SDA+MB)

2. Methoden

Die zur Ausschaltung der Hyperthyreose notwendige Energiedosis wurde in Abhängigkeit von dem zugrunde gelegten Adenom- oder Schilddrüsengesamtvolumen festgelegt. Bei allen unifokalen und multifokalen Autonomien mit einem abschätzbaren autonomen Volumen wurde eine Energiedosis von 300 bis 400 Gy (29 Patienten / 31%), bezogen auf das bestimmte Adenomvolumen, angestrebt. Bei allen disseminierten und gemischt fokal disseminierten Autonomien sowie bei den Patienten mit multifokalen Autonomien, die keine Abschätzung des Adenomvolumens zuließen, wurde eine Energiedosis von 150 bis 200 Gy (64 Patienten / 69%), bezogen auf das Schilddrüsengesamtvolumen, angestrebt (33). Bei allen 22 Patienten mit einem Morbus Basedow wurde eine Zieldosis von 250 Gy bezogen auf das Schilddrüsengesamtvolumen angestrebt.

Die für die angestrebte Energiedosis erforderliche Therapieaktivität wurde bei allen Patienten mittels der modifizierten Marinelli Formel berechnet (40,54). Somit wurde der maximale I-131 Speicherungswert und die effektive Halbwertszeit mit dem Radiojod-Zweiphasen-Test (Uptakebestimmung nach sechs Stunden, einem, zwei, drei, vier und fünf Tagen) bestimmt. Die jeweiligen Schilddrüsenvolumina wurden mit Hilfe der prätherapeutischen Szintigramme (kranio-kaudale und medio-laterale Ausdehnung) und der ebenfalls unmittelbar vor der Therapie erstellten Sonogramme (anterio-posteriore Ausdehnung) ermittelt. Zusätzlich wurde der aktuelle Palpationsbefund berücksichtigt. Die Überprüfung und damit Feststellung der im Einzelfall erzielten Energiedosen erfolgte durch entsprechende Nachberechnungen unter Zugrundelegung der unter Therapiebedingungen ermittelten Werte für die maximale I-131 Speicherung und die effektive Halbwertszeit (tägliche Ganzkörpermessung ohne und mit Bleiabdeckung der Schilddrüse nach therapeutischer Radiojodgabe) (6). Hierbei wurde wiederum nach der modifizierten Marinelli Formel verfahren.

Die Nachuntersuchungsintervalle entsprachen den üblichen auch in anderen großen Zentren gebräuchlichen. So wurden die Patienten routinemäßig einen Monat, sechs Monate und 1 Jahr posttherapeutisch zur Nachuntersuchung einbestellt. Um genügend große Patientenkollektive zu erhalten wurden zur Auswertung zwei Intervalle bestimmt: 1 bis 3 Monate und 6 bis 12 Monate. Zu diesen Terminen wurden die wichtigsten Laborparameter, FT3 (freies Trijodthyronin), FT4 (freies Thyroxin), TSH (basales Thyreotropin) und bei Verdacht auf eine Autoimmunthyreoiditis auch der TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper) Wert bestimmt. Zu den allgemeinen Nachuntersuchungen mit Anamneseerhebung, klinischer Exploration und Erfassung beziehungsweise Einstellung eventueller Medikationen wurde bei der letzten Kontrolle auch ein Schilddrüsenszintigramm erstellt um den genauen Aktivitätsverlauf zu kontrollieren.

Die Erfolgsbeurteilung der Therapie unter dem Gesichtspunkt der Autonomieausschaltung erfolgte anhand der Schilddrüsenhormonwerte und des Kontrollszintigramms mindestens sechs Monate nach erfolgter RJT, wobei folgende Kategorien unterschieden wurden:

- Ausschaltung der Schilddrüsenautonomie mit stabilen euthyreoten Hormonwerten bei basalen TSH-Werten über 0,5 mU/l und Beseitigung der vormals aktivitätsmehranreichernden Areale im Kontrollszintigramm (Therapieerfolg im Sinne des „optimierten Therapiekonzeptes“(65)).
- Ausschaltung der Autonomie mit hypothyreoten Hormonwerten und substituionspflichtiger Schilddrüsenstoffwechsellage, und Beseitigung der vormals aktivitätsmehranreichernden Areale im Kontrollszintigramm (Therapieerfolg im Sinne des „ablativen Therapiekonzeptes“(8,25,57,63,65)).
- Schließlich ungenügende Ausschaltung der Autonomie mit hyperthyreoten Hormonwerten, nicht messbar niedrigen TSH-Werten und Verbleib der mehranreichernden Areale im Kontrollszintigramm (Therapieversager).

Im Ergebnisteil wurde - nur bei der Analyse des absoluten Therapieerfolges und bei der Untersuchung des Einflusses der applizierten Radiojoddosis in der Gruppe der Autonomiepatienten - eine Einteilung in drei Gruppen vorgenommen, ansonsten wurde eine Erfolgsgruppe aus euthyreoten und hypothyreoten Patienten zusammen formuliert und der Gruppe der erfolglos therapierten, hyperthyreoten Patienten gegenübergestellt.

Ein Hyperthyreoserezidiv der Autonomiepatienten im Sinne einer posttherapeutischen Immunhyperthyreose wurde definiert als das posttherapeutische Auftreten einer hyperthyreoten Funktionslage bei vorheriger Normalisierung von Schilddrüsenhormonwerten, wobei gleichzeitig oder nachfolgend ein Anstieg der TRAK-Konzentrationen in den sicher pathologischen oder oberen Graubereich erfolgt (37).

Bei den Morbus Basedow Patienten wurde gemäß dem ablativen Therapiekonzept eine definitive Beseitigung der Hyperthyreose mit substitutionspflichtiger Hypothyreose und sich normalisierenden TRAK-Werten als Erfolg gewertet. Patienten mit grenzwertig hohen euthyreoten und hyperthyreoten Laborparametern oder erneut ansteigenden TRAK -Werten wurden als Therapieversager eingeteilt.

Die Hormonbestimmungen erfolgten mit dem ACS-Verfahren von Ciba Corning, für die Antikörperbestimmung wurde der TRAK-Assay von B.R.H.M.S. verwendet. Somit ergaben sich folgende laborspezifische Normwerte:

- FT3 -Normbereich: 3,5 bis 6,5 pmol/l
- FT4 -Normbereich: 10 bis 25 pmol/l
- TSH -Normbereich: 0,3 bis 4,2 mU/l
- TRAK -Normbereich: bis 14 U/l (8 U/l bis 13 U/l Graubereich)

Eine Hyperthyreose wurde definiert durch das Vorliegen abnormal hoher FT3- (>7 pmol/l) oder FT4- (>25 pmol/l) Serumwerte mit gleichzeitig zu kleinen nicht mehr messbaren TSH-Werten (<0,2 mU/l).

Eine Hypothyreose war gekennzeichnet durch das Vorliegen abnormal niedriger FT4- (<10 pmol/l) Werte mit gleichzeitig hohen Serum-TSH-Spiegeln (>5 mU/l).

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Microsoft Programmen „Access“ und „Excel“ sowie dem Statistikprogramm „SPSS“. Einzeldaten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung zusammengefasst. Bei kontinuierlichen Variablen fand der Kruskal Wallice Test für unabhängige Stichproben Verwendung. Bei nichtkontinuierlichen Stichproben erfolgte die statistische Auswertung in Abhängigkeit der Stichprobengröße durch den χ -Quadrat-Test beziehungsweise bei Stichproben mit $n > 25$ durch den exakten Fisher-Test. Um die gegenseitigen Beziehungen der einzelnen Parameter zu klären, wurde eine multivariate Analyse der Varianzen durchgeführt (ANOVA:MANOVA), abschließend mittels einer multivariaten Faktorenanalyse eine Bewertung der Bedeutung der korrelierenden Faktoren für den Therapieerfolg durchgeführt (ODDS Ratio). Die statistische Signifikanz wurde wie üblich als $p \leq 0,05$ definiert.

III. Ergebnisse Morbus Basedow

1. Allgemeine Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Basisdaten aller 22 Morbus Basedow (MB) Patienten.

Nach einer durchschnittlich erreichten Herddosis von 270 ± 66 Gy konnten bei der Therapiekontrolle mindestens sechs Monaten nach erfolgter Radiojodtherapie (RJT) 18 von 22 (=82%) Morbus Basedow Patienten im Sinne des angestrebten ablativen Therapiekonzeptes (hypothyreote Schilddrüsenstoffwechsellage) erfolgreich therapiert werden. Vier von 22 (=18%) Patienten erreichten das Therapieziel nicht und wurden als Therapieversager gewertet.

	Alter	SD-Volumen in ml	FT3 in pmol/l	FT4 in pmol/l	TSH-basal in mU/l	TSH-Rez.-AK in U/l	HWZ in Tagen	Dosis gefordert in GY	Dosis erhalten in Gy
Minimum	21	15	5	11	0,03	8	1	200	151
Maximum	83	75	30	168	0,7	210	8	350	524
Mittelwert	51,2	34,9	9,7	35,5	0,09	68,9	5,3	252,3	269,6
Median	51	30	8	25,5	0,03	40,5	5,5	250	261,5
Standard-Abweichung	17,3	18	6,2	32,6	0,17	60,5	1,7	24,3	66,3
Anzahl N	22	22	22	22	22	22	22	22	22

Tabelle 1 Basisdaten zur RJT der 22 MB Patienten

In unserem Patientengut wurde bei allen 18 erfolgreich therapierten Patienten eine hypothyreote Schilddrüsenstoffwechsellage erreicht und somit eine T3/T4 Substitution erforderlich. Im Gegensatz dazu mussten die vier als Therapieversager eingestufte Patienten nach im Mittel 3,7 Monaten wieder als hyperthyreot bezeichnet werden. Somit bestand bei zwei Patienten bereits nach einem Monat die Notwendigkeit eine medikamentöse thyreostatische Therapie einzuleiten. Die anderen beiden Patienten zeigten zunächst euthyreote Werte, es entwickelte sich aber nach fünf beziehungsweise acht Monaten ebenfalls eine stark hyperthyreote Stoffwechsellage. Alle vier Therapieversager mussten sich letztendlich einer erneuten RJT unterziehen.

2. Einfluss der Schilddrüsenstoffwechsellage zum Zeitpunkt der RJT auf den Therapieerfolg

Von den neun zum Zeitpunkt der RJT hyperthyreoten Patienten konnten acht (89%) erfolgreich therapiert werden, bei einem (11%) Patienten lag ein Therapieversagen vor. Von den übrigen 13 Patienten waren die FT3 Werte zur RJT alle im euthyreoten Bereich. Bei drei (23%) der 13 euthyreoten Patienten war die Therapie nicht erfolgreich, zehn (77%) wurden erfolgreich therapiert.

Abbildung 1 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen FT3 Werten zum Zeitpunkt der RJT und den erzielten Therapieergebnissen. Bei der statistischen Bearbeitung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Erfolgsraten von zum Zeitpunkt der RJT euthyreoten vs. hyperthyreoten Patienten ($p = 0,268$).

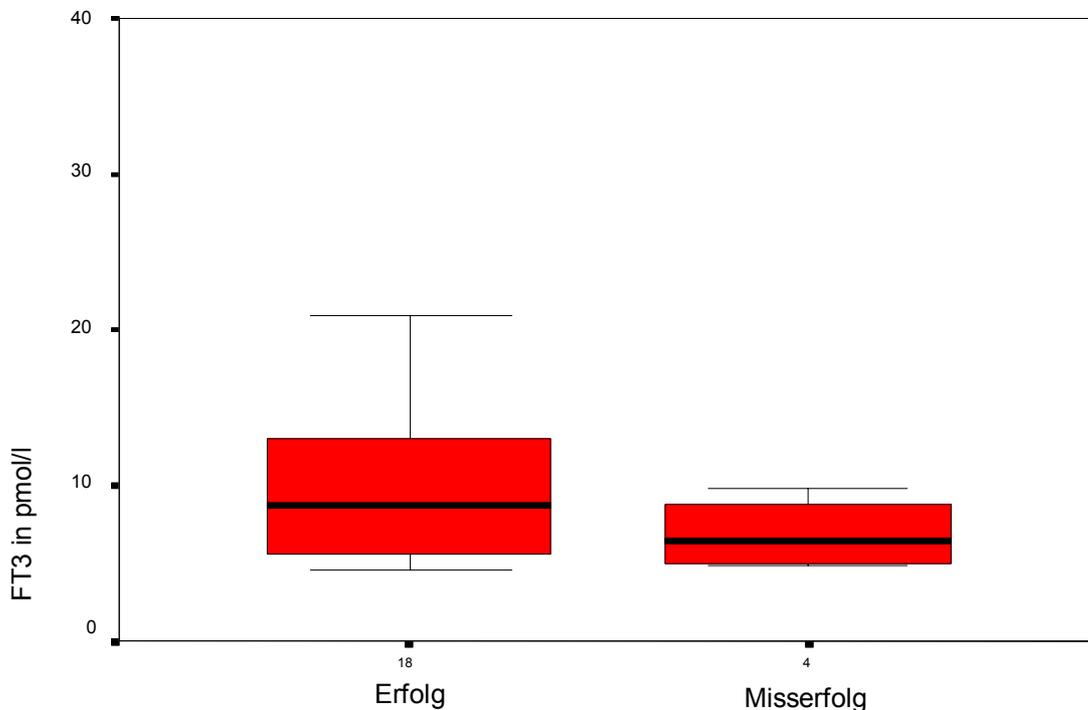


Abbildung 1. FT3 Werte zum Zeitpunkt der RJT

3. Einfluss der prätherapeutischen Schilddrüsenmasse auf den Therapieerfolg

Bei der Analyse der Schilddrüsenvolumina fällt auf, dass von den Therapieversagern alle Patienten eine deutlich vergrößerte Schilddrüse mit einem Volumen von bis zu 75ml aufwiesen. Wie in Tabelle 2 dargestellt, liegt der SD-Volumenmittelwert der Therapieversager bei ca. 50ml, während die SD-Größe der erfolgreich therapierten Patienten bei ca. 32ml liegt. Anzumerken ist jedoch, dass sich auch unter den Therapieerfolgen zwei Patienten mit jeweils 70ml beziehungsweise 75ml befanden.

Erfolg/Misserfolg	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Anzahl N
Erfolg	15	75	31,56	26,5	16,68	18
Misserfolg	34	75	49,75	45	18,08	4
Gesamt	15	75	34,86	30	17,98	22

Tabelle 2. Verteilung der Schilddrüsenvolumina in ml

Abbildung 2 zeigt das Schilddrüsenvolumen von Patienten, die erfolgreich und nicht erfolgreich therapiert wurden. Der Unterschied des Schilddrüsenvolumens dieser beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p= 0.0029$).

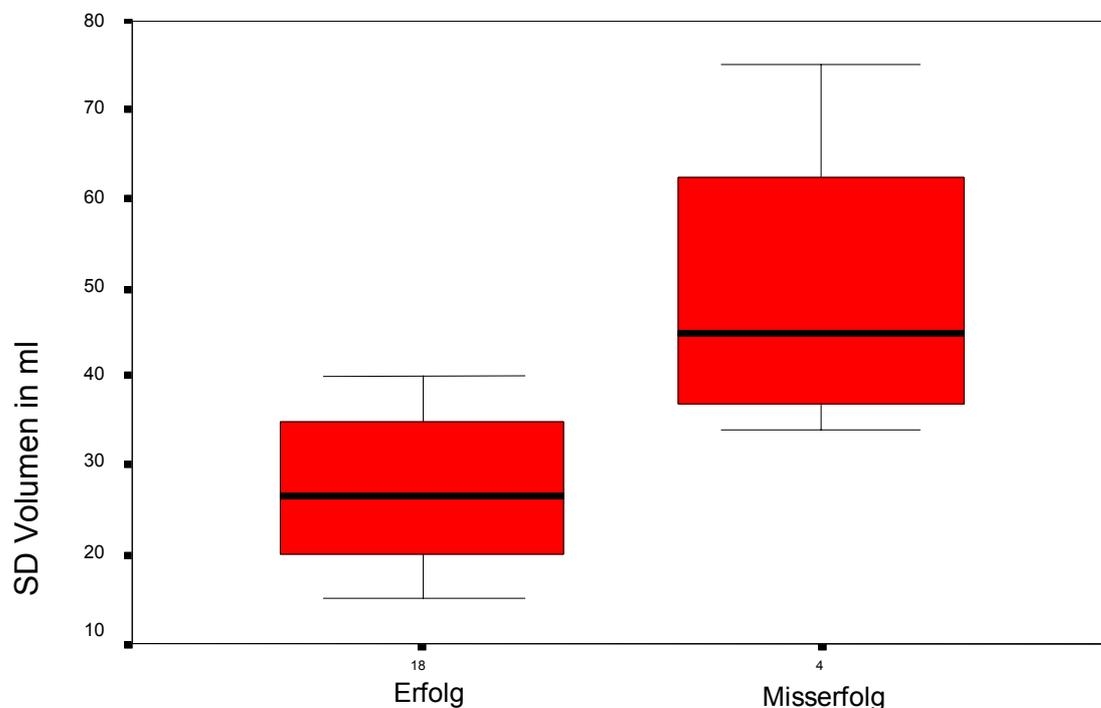


Abbildung 2. prätherapeutische SD Volumina zum Zeitpunkt der RJT

4. Einfluss der Zieldosis auf den Therapieerfolg

Für eine bessere Veranschaulichung der erreichten Therapiedosis wurde ein Verhältnis von effektiv erreichter Dosis zu geforderter Dosis berechnet. In der Gruppe der erfolgreich therapierten Patienten wurden somit durchschnittlich 110% ($\pm 28\%$), in der Gruppe der Therapieversager 97% ($\pm 27\%$) der mit Hilfe des Radiojodtests berechneten und geforderten Zieldosis erreicht (siehe Tabelle 3 und Abbildung 3).

		Dosis gefordert	Dosis erhalten	Dosis erh. in Prozent *
Erfolg	Minimum	250	217	69,14
	Maximum	350	524	209,6
	Mittelwert	255,6	277,9	109,6
	Standardabweichung	23,6	66,9	28,4
Misserfolg	Minimum	200	151	75,5
	Maximum	250	282	112,8
	Mittelwert	237,5	232,5	96,8
	Standardabweichung	25	56,7	15,6

* bezogen auf die geforderte Dosis

Tabelle 3. Dosisparameter der Patienten mit und ohne Therapieerfolg in Gy bzw. %

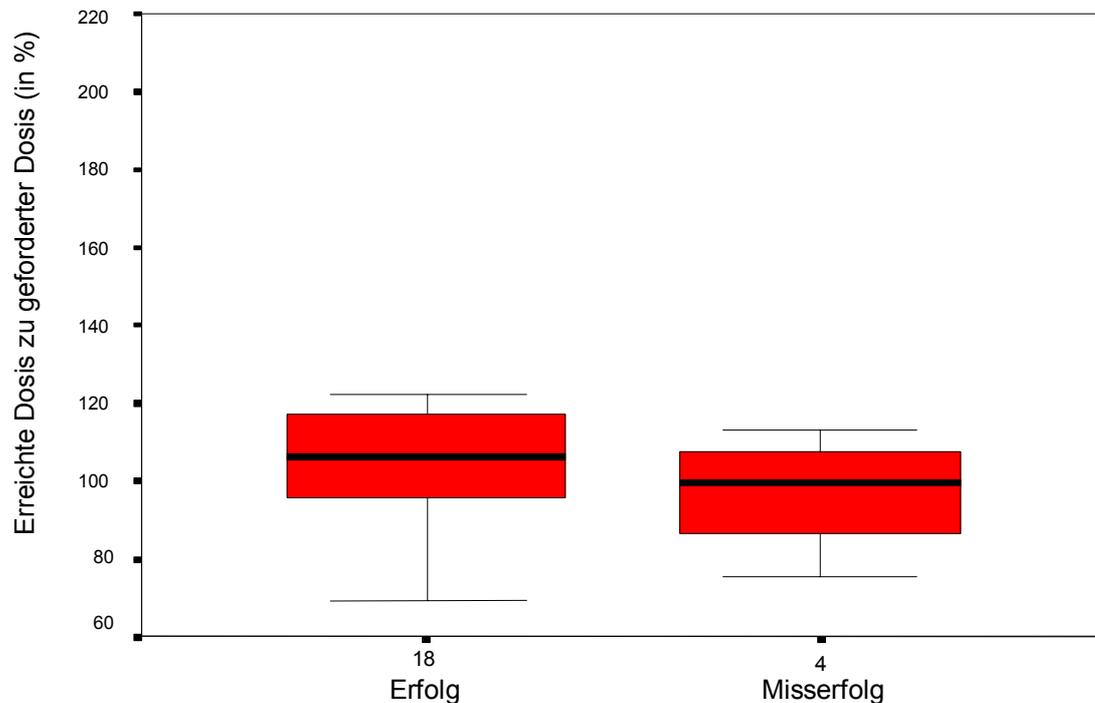


Abbildung 3. Prozentuales Verhältnis von erreichter Dosis zu geforderter Dosis

Beim Vergleich der absolut erreichten Herddosen, fällt bei den erfolgreich therapierten Patienten (278Gy (± 67 Gy)) im Gegensatz zu der Gruppe der Therapieversager (233Gy (± 57 Gy)) ein Trend zu höheren Energiedosen auf (siehe Tabelle 3 und Abbildung 4).

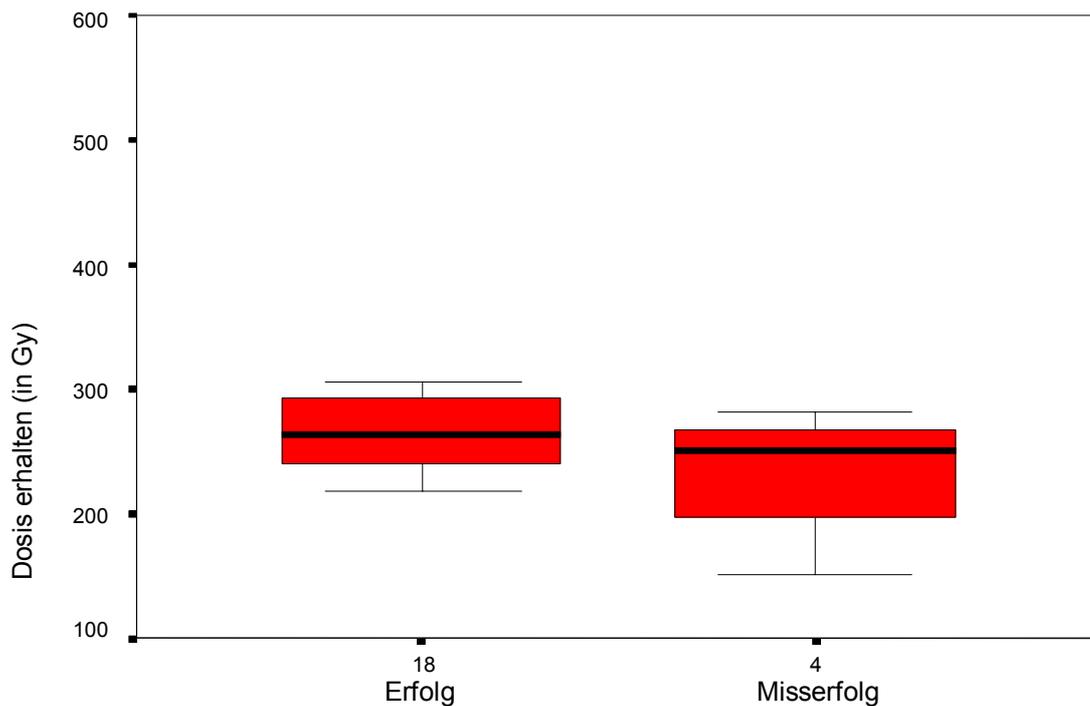


Abbildung 4. Erreichte Zieldosis

Trotz der in der Gruppe der Therapieversager im Schnitt 45Gy beziehungsweise 16% weniger erreichten effektiven Zieldosis, kann der Einfluss der Höhe der erreichten Dosis auf den erzielten Erfolg statistisch nicht signifikant bestätigt werden ($p = 0,349$).

5. Einfluss der bei der RJT erreichten Halbwertszeit auf den Therapieerfolg

Der Median der gemessenen therapeutischen Halbwertszeit aller Morbus Basedow Patienten lag bei 5,8 Tagen. Bei der Erfolgskontrolle dieser beiden Untergruppen ließen sich signifikante Unterschiede feststellen.

So konnten alle elf Patienten, die mit einer verhältnismäßig kürzeren HWZ ihre Zieldosis erhielten erfolgreich therapiert werden. In der Gruppe der Patienten bei denen Halbwertszeiten über 5,8 Tage gemessen wurden konnten nur sieben Patienten erfolgreich therapiert werden (siehe Tabelle 4).

	Therapieerfolg in %	HWZ Mittelwert in Tagen	Anzahl N
HWZ > Median (> 5,8 Tage)	64	6,75	11
HWZ < Median (< 5,8 Tage)	100	5,1	11

Tabelle 4. HWZ Parameter

In Abbildung 5 ist der Einfluss der HWZ auf den Therapieerfolg graphisch dargestellt. Bei der statistischen Berechnung ergab der Kruskal-Wallis-Test für diesen Zusammenhang ein signifikantes Ergebnis unter 5% ($p = 0,041$).

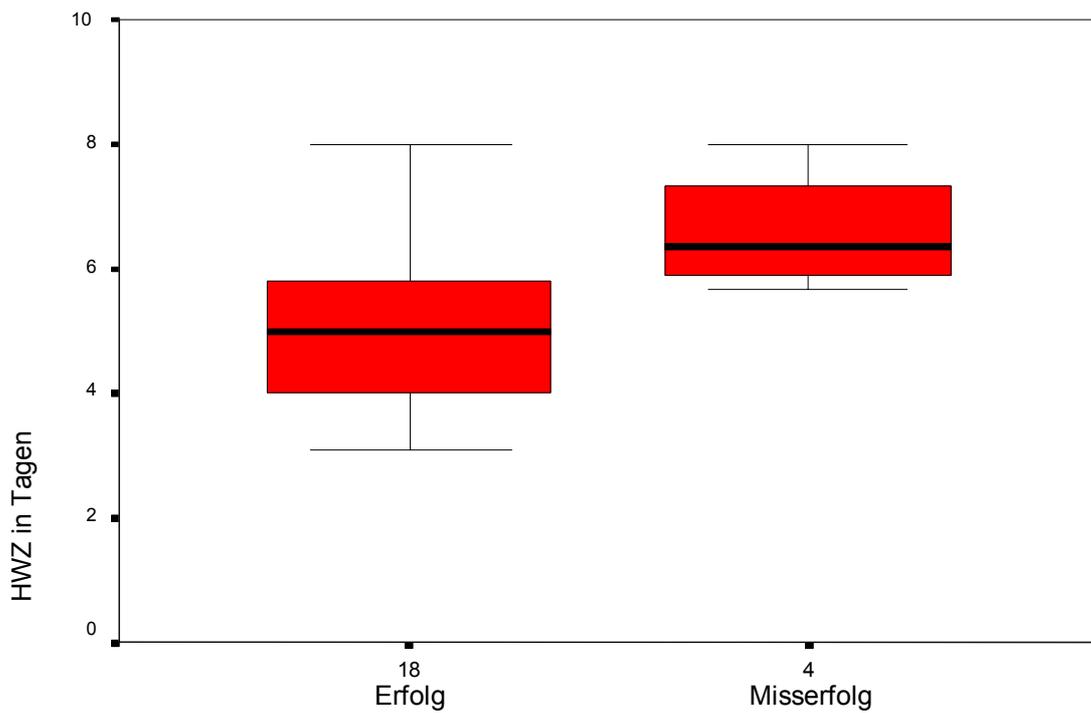


Abbildung 5. Einfluss der HWZ auf den Therapieerfolg

6. Einfluss der prätherapeutischen TRAK Werte auf den Therapieerfolg

Abbildung 6 zeigt den Einfluss des zu Beginn der RJT bestehenden TRAK Werte auf den Erfolg der Therapie. Die Berechnung der Signifikanz für diesen Zusammenhang ergab einen p Wert von 0,348. Somit ist hier statistisch nicht nachweisbar, dass die Konzentration der TSH-Rezeptorantikörper im Serum zum Zeitpunkt der RJT einen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg hat.

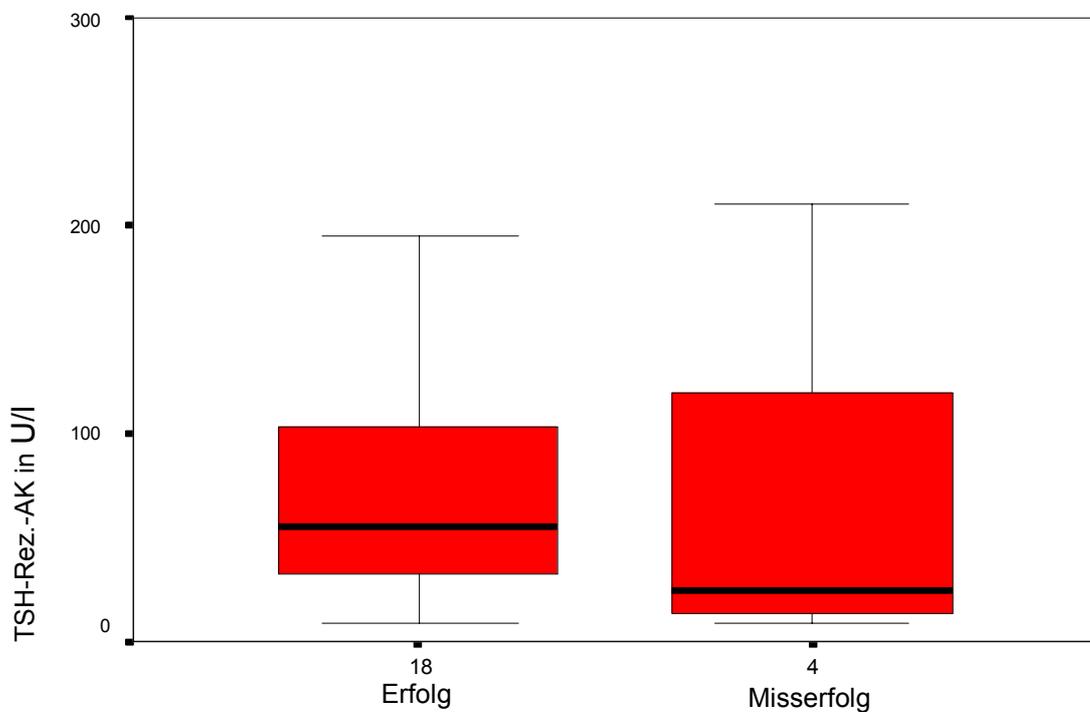


Abbildung 6. TRAK Werte zur RJT

7. Einfluss der thyreostatischen Medikation zum Zeitpunkt der RJT auf das Therapieergebnis

Sieben MB Patienten wurden zum Zeitpunkt der RJT thyreostatisch behandelt. Im Schnitt erhielten diese Patienten 11,1 mg ($\pm 5,4$) Carbimazol pro Tag. Die übrigen Patienten haben entweder noch nie Thyreostatika eingenommen oder die Medikation wurde mindestens 48 Stunden vor der Radiojodtestung abgesetzt. In der Gruppe der sieben unter Thyreostase therapierten Patienten ergab sich eine Erfolgsrate von 86%, in der Gruppe der 15 ohne Medikamente therapierten Patienten eine Rate von 80%. Der Einfluss der zum Zeitpunkt der RJT bestehenden Medikation auf den Therapieerfolg ist in Abbildung 7 dargestellt. Die statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen diese beiden Patientengruppen ($p = 0,622$).

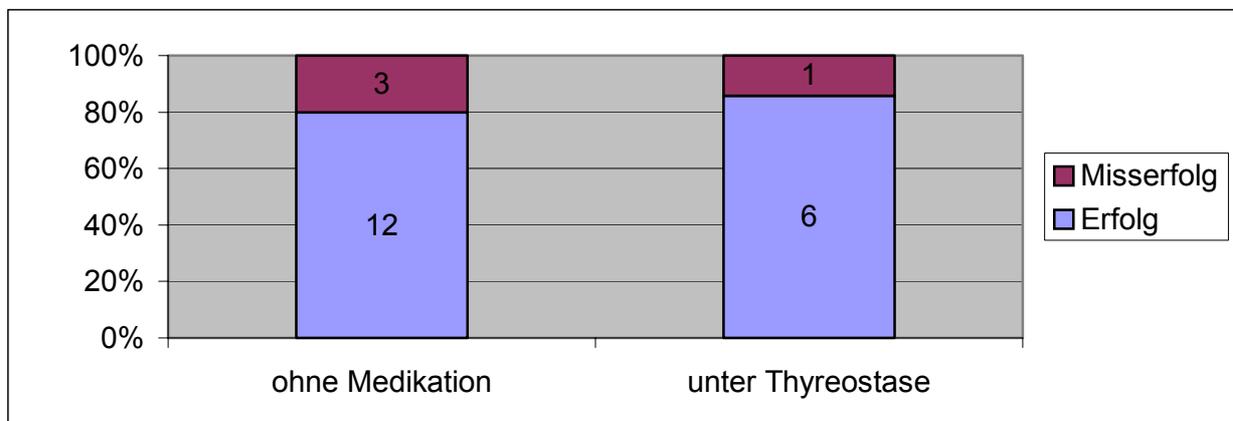


Abbildung 7. Einfluss der Thyreostase auf den Therapieerfolg

Bei der weiteren Analyse der gemessenen Halbwertszeiten lässt sich ein Einfluss der thyreostatischen Medikation feststellen. Die bereits gezeigte Korrelation der Länge der therapeutischen HWZ mit dem Therapieerfolg lässt sich bei weiterer Unterteilung nur für die Gruppe der 15 nicht medikamentös behandelten Patienten feststellen. In der Gruppe der 7 Patienten, die unter simultaner Thyreostase radiojodtherapiert wurden, ist keine Korrelation feststellbar (siehe Abbildung 8).

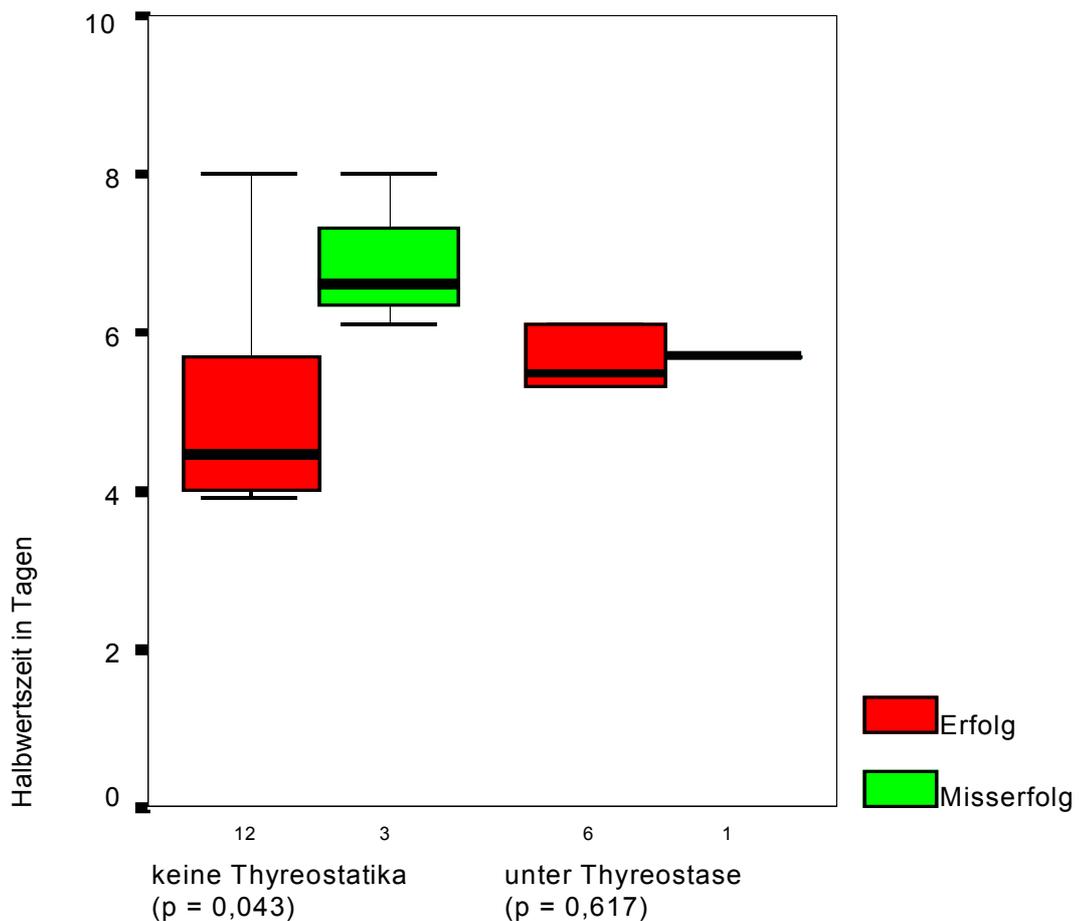


Abbildung 8. Einfluss der Thyreostase auf die therapeutische HWZ und den Therapieerfolg

Die kleine Fallzahl von 22 Patienten mit 4 Therapieversagern lässt keine weitere sinnvolle Testung des Einflusses der Thyreostatika auf andere Parameter zu.

8. Einfluss des Patientenalters auf den Therapieerfolg

Im Mittel betrug das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der RJT 51 Jahre. Der jüngste Patient war 21, der älteste 83 Jahre alt. Wie in Abbildung 10 ersichtlich, lässt sich keine aussagekräftige Signifikanz für diesen Zusammenhang feststellen ($p = 0,932$).

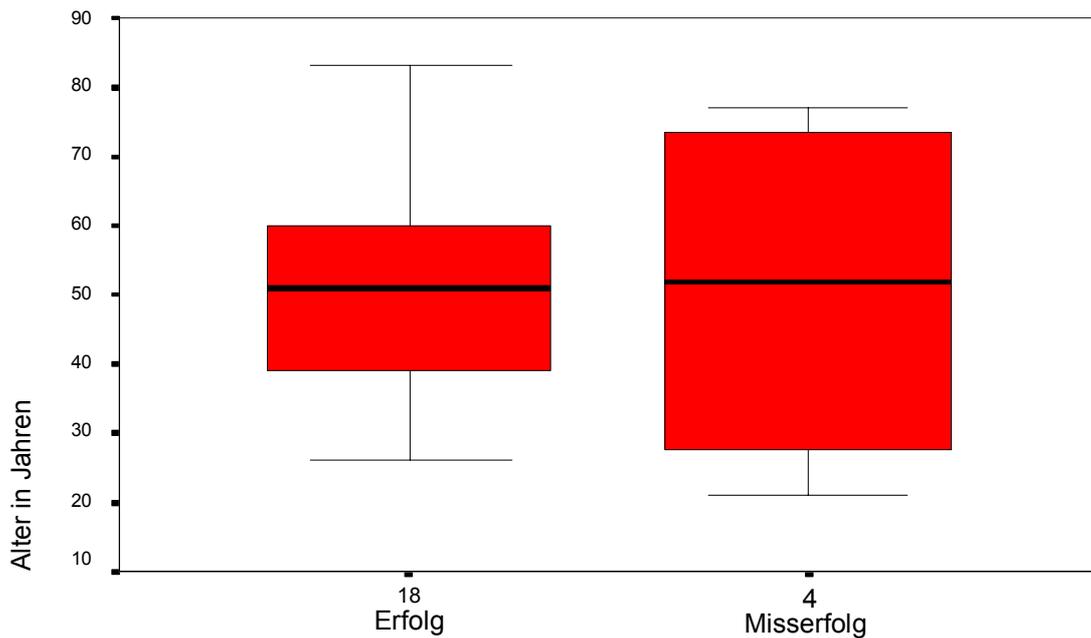


Abbildung 9. Einfluss des Patientenalters auf den Therapieerfolg

9. Einfluss des Geschlechts auf den Therapieerfolg

Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patienten betrug 19 Frauen zu 3 Männern, wobei sich unter den Frauen drei Therapieversager befanden und in der Gruppe der Männer einer. Trotz der in Tabelle 5 erkennbaren Unterschiede der Erfolgsraten der beiden Gruppen ergab sich für diesen Zusammenhang kein statistisch gültiges Signifikanzniveau ($p = 0,464$).

	Anzahl N	Anzahl Versager	Erfolg
weiblich	19	3	84%
männlich	3	1	67%

Tabelle 5. Geschlechtsverhältnis

10. Zusammenfassung

In unserer Patientengruppe erwiesen sich die Schilddrüsenmasse und die Halbwertszeit statistisch signifikant mit dem Therapieansprechen korreliert.

Eine schrittweise logistische Regression bestätigte diese beiden Einflussfaktoren als zueinander unabhängig signifikant. Eine Berechnung der odds ratios dieser beiden Parameter ergab für die Halbwertszeit einen Wert von 2,65 und für die Schilddrüsenmasse einen Wert von 1,06. Somit erhöht sich rein statistisch das Risiko für ein Therapieversagen um 165% pro Tag längerer HWZ beziehungsweise um 6% pro ml Schilddrüsenvolumen.

	Signifikanz	Odds Ratio
FT3 Wert	0,268	
Schilddrüsenmasse	0,029	1,06
erhaltene Zieldosis	0,349	
therapeutische HWZ	0,041	2,65
TRAK Wert	0,348	
thyreostatische Medikation	0,622	
Alter	0,932	
Geschlecht	0,464	

Tabelle 6. Signifikanzwerte der einzelnen Parameter

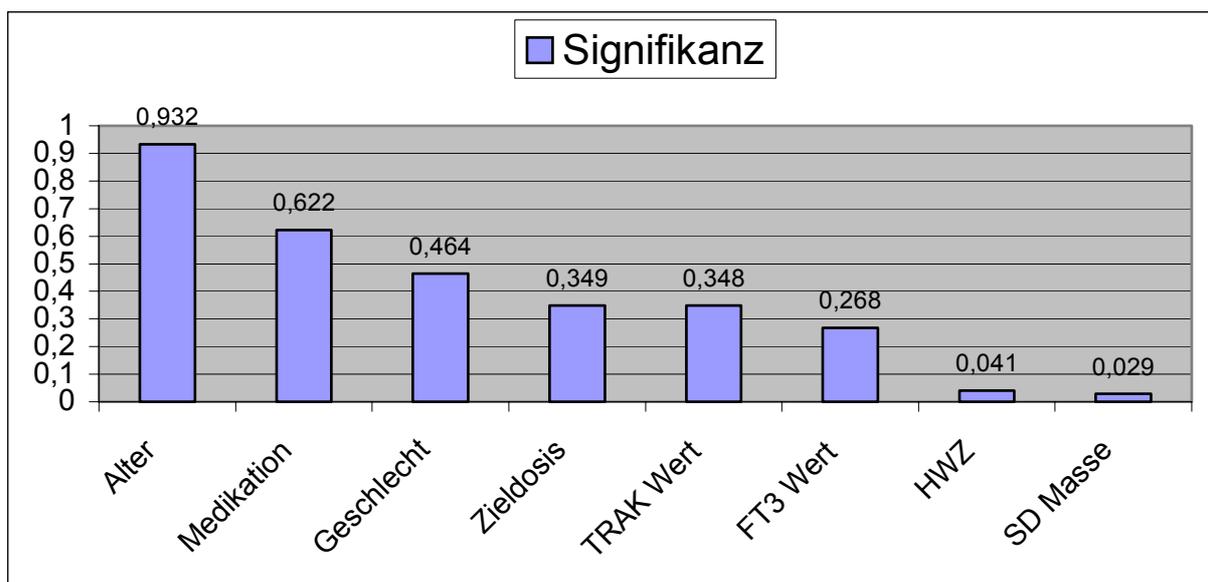


Abbildung 10. In absteigende Reihenfolge gebrachte Signifikanzwerte

IV. Ergebnisse Schilddrüsenautonomie

1. Allgemeine Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Basisdaten aller 93 Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie (SDA). Nach einer durchschnittlich erreichten Herddosis von 263 ± 85 Gy konnten bei der Therapiekontrolle mindestens sechs Monate nach erfolgter Radiojodtherapie 75 von 93 Patienten im Sinne des angestrebten optimierten Therapiekonzeptes (euthyreote Schilddrüsenstoffwechsellage) als Erfolg eingestuft werden. 14 Patienten erreichten lediglich eine hypothyreote Schilddrüsenfunktion und mussten einer T3/T4 Substitutionstherapie zugeführt werden. Vier Patienten wurden als Therapieversager gewertet. Somit ergibt sich unter Einschluss der hypothyreoten Patienten ein Therapieerfolg in 96% der Fälle.

	Alter	SD-Volumen in ml	FT3 in pmol/l	FT4 in pmol/l	TSH-basal in mU/l	HWZ in Tagen	Dosis gefordert in Gy	Dosis erhalten in Gy
Minimum	33	5*/7**	4	11	0,03	1	150	122
Maximum	86	80*/40**	20	91	0,3	8	400	550
Mittelwert	63,4	32*/18**	7,2	25,5	0,04	5,8	258,9	262,9
Median	64	30*/15**	6,2	23	0,03	6	300	271
Standard-Abweichung	10,7	19*/9**	2,8	10,4	0,04	1,6	71,1	84,9
Anzahl N	93	64*/29**	93	92	93	93	93	93

* bei 64 Patienten autonomes Volumen nicht bestimmbar → SD-Gesamtvolumen

** bei 29 Patienten autonomes Volumen bestimmbar → autonomes Volumen

Tabelle 1. Basisdaten zur RJT der 93 Patienten mit Schilddrüsenautonomie

Einer der vier als Therapieversager eingestufte Patienten musste bereits nach 3 Monaten als hyperthyreot bezeichnet werden. Die anderen drei Patienten zeigten zunächst euthyreote Werte, entwickelten dann aber nach im Schnitt sieben Monaten wieder eine hyperthyreote SD Stoffwechsellagen.

Drei der vier Patienten wiesen bei der Erfolgskontrolle sechs Monate nach der RJT erhöhte TSH Rezeptor Antikörper (TRAK) Werte auf. Hieraus könnte geschlossen werden, dass bei diesen Therapieversagern eine Autoimmunhyperthyreose durch die RJT hervorgerufen wurde.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl N
Erfolg	8	20	8,2	2,25	39*
Misserfolg	8	276	127	121,79	4

*nur bei 43 der 89 erfolgreich therapierten Patienten lag der TRAK Wert zur Therapiekontrolle vor.

Tabelle 2. TSH Rezeptor Antikörper (TRAK) Werte in U/l zur Therapiekontrolle 6 Monate nach RJT

2. Einfluss der Schilddrüsenstoffwechsellage zum Zeitpunkt der RJT auf den Therapieerfolg

Von den 17 zum Zeitpunkt der RJT hyperthyreoten Patienten konnten 16 (94%) erfolgreich therapiert werden, bei einem (6%) Patienten lag ein Therapieversagen vor. Bei den 76 euthyreoten Patienten konnten drei (4%) nicht erfolgreich therapiert werden, 73 (96%) wurden erfolgreich therapiert.

Tabelle 3 und Abbildung 1 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen FT3 Werten zum Zeitpunkt der RJT und den erzielten Therapieergebnissen. Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg ($p = 0,404$).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Anzahl N
Erfolg	4	20	7,19	6,2	2,71	89
Misserfolg	6	14	8,43	7,05	3,84	4

Tabelle 3. Verteilung der FT3 Werte zur RJT

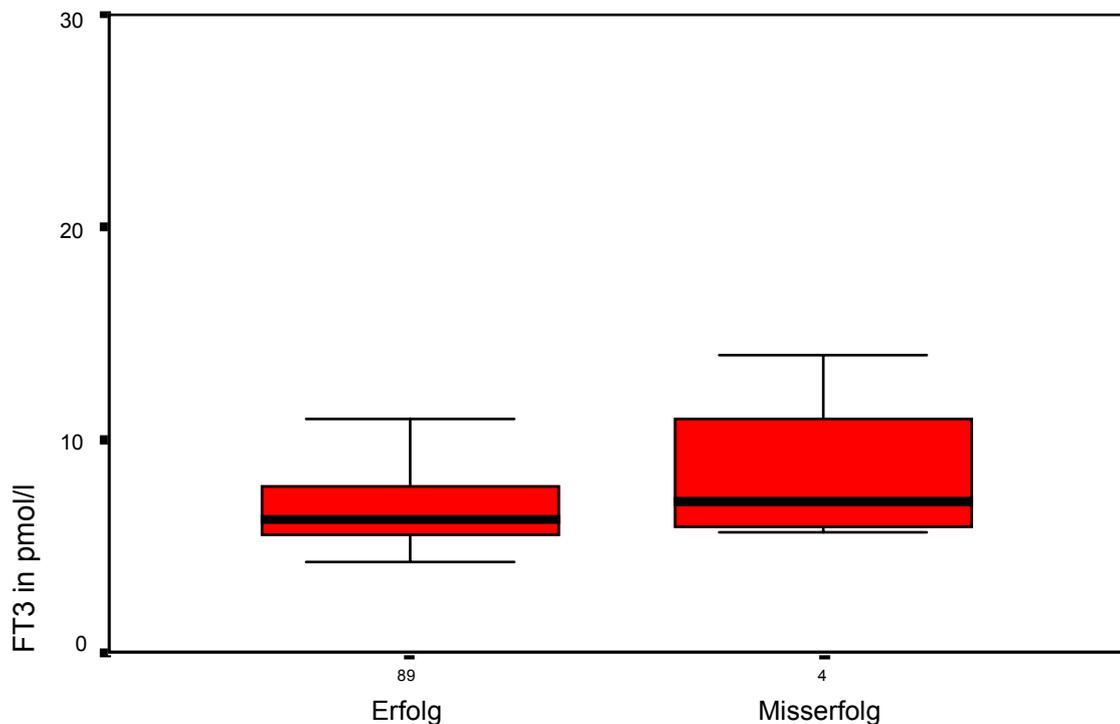


Abbildung 1. FT3 Werte zum Zeitpunkt der RJT

3. Einfluss der prätherapeutischen Schilddrüsenmasse auf den Therapieerfolg

Bei der Analyse der Schilddrüsenvolumina müssen die Fälle der Patienten, bei denen die autonome Masse messbar war von den Fällen bei denen nur das Gesamtvolumen bestimmt wurde unterschieden werden. Bei 29 Patienten war das autonome Schilddrüsenvolumen abschätzbar, bei 64 Patienten konnte nur das Gesamtvolumen bestimmt werden. Bei der Untersuchung dieser beiden Untergruppen im Hinblick auf den Einfluss der jeweiligen Masse auf den Therapieerfolg lassen sich keine signifikanten Einflüsse feststellen (siehe Tabelle 4 und Abbildung 2).

		Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standard- Abweichun g	Signifikanz p
64 Patienten (Gesamt- volumen)	Erfolg (61)	5	80	31,75	30	19,1	0,536
	Misserfolg (3)	22	40	34	40	10,39	
29 Patienten (autonomes Volumen)	Erfolg (28)	7	40	17,29	15	9,29	0,256
	Misserfolg (1)	25	25	25	25	0	

Tabelle 4. Verteilung der Schilddrüsenvolumina in ml

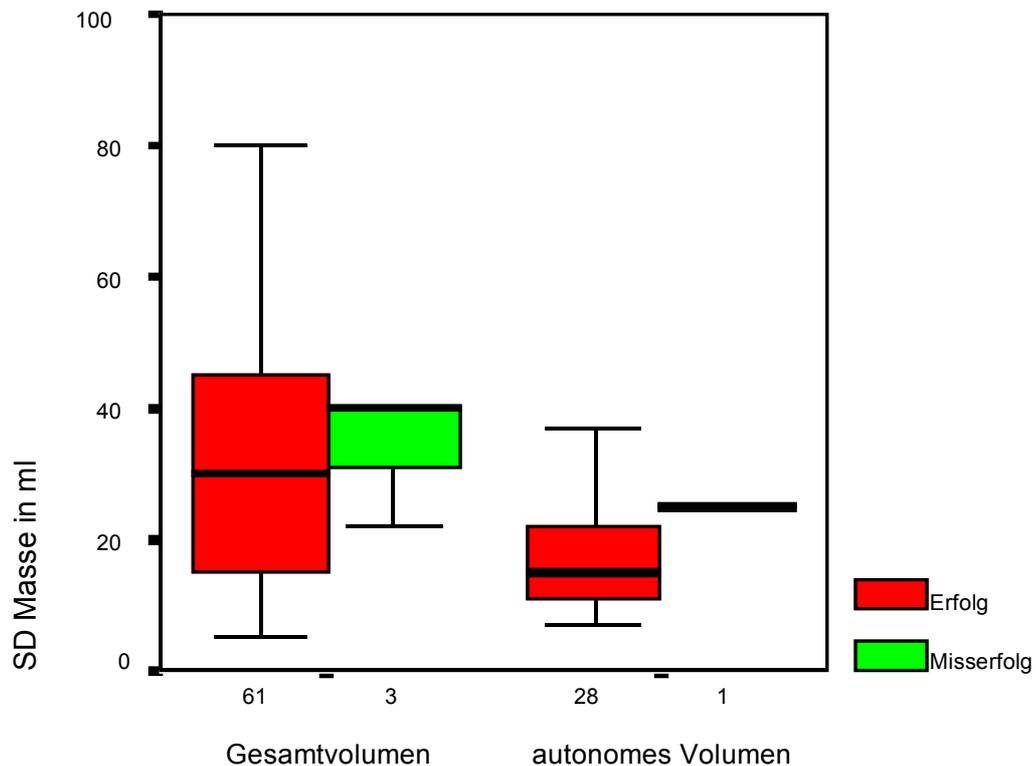


Abbildung 2. prätherapeutische SD Massen zum Zeitpunkt der RJT

4. Einfluss der Zieldosis auf den Therapieerfolg

Für eine bessere Veranschaulichung der erreichten Therapiedosis wurde ein Verhältnis von effektiv erreichter Dosis zu geforderter Dosis berechnet. In der Gruppe der erfolgreich therapierten Patienten (inkl. der sechs Monate nach erfolgter RJT als hypothyreot eingestuftten Patienten) wurden durchschnittlich 103% ($\pm 23\%$), in der Gruppe der Therapieversager 95% ($\pm 21\%$) der mit Hilfe des Radiojodtests berechneten und geforderten Zieldosis erreicht (siehe Tabelle 5).

		Dosis gefordert	Dosis erhalten	Dosis erh. in Prozent*
Erfolg (euthyreot und hypothyreot)	Minimum	150	122	58,3
	Maximum	400	550	183,3
	Mittelwert	259,6	264,5	102,9
	Standardabweichung	70,9	85,2	23,2
Misserfolg (hyperthyreot)	Minimum	150	126	76,9
	Maximum	350	311	124,4
	Mittelwert	243,8	228,8	94,5
	Standardabweichung	82,6	80,3	20,9

* bezogen auf die geforderte Dosis

Tabelle 5. Dosisparameter der Patienten mit und ohne Therapieerfolg in Gy bzw. %

Abbildung 3 verdeutlicht diesen Zusammenhang unter Berücksichtigung der Unterteilung der erfolgreich therapierten Patienten in die Untergruppen: Erfolg unter erreichter Euthyreose und Erfolg unter erreichter Hypothyreose.

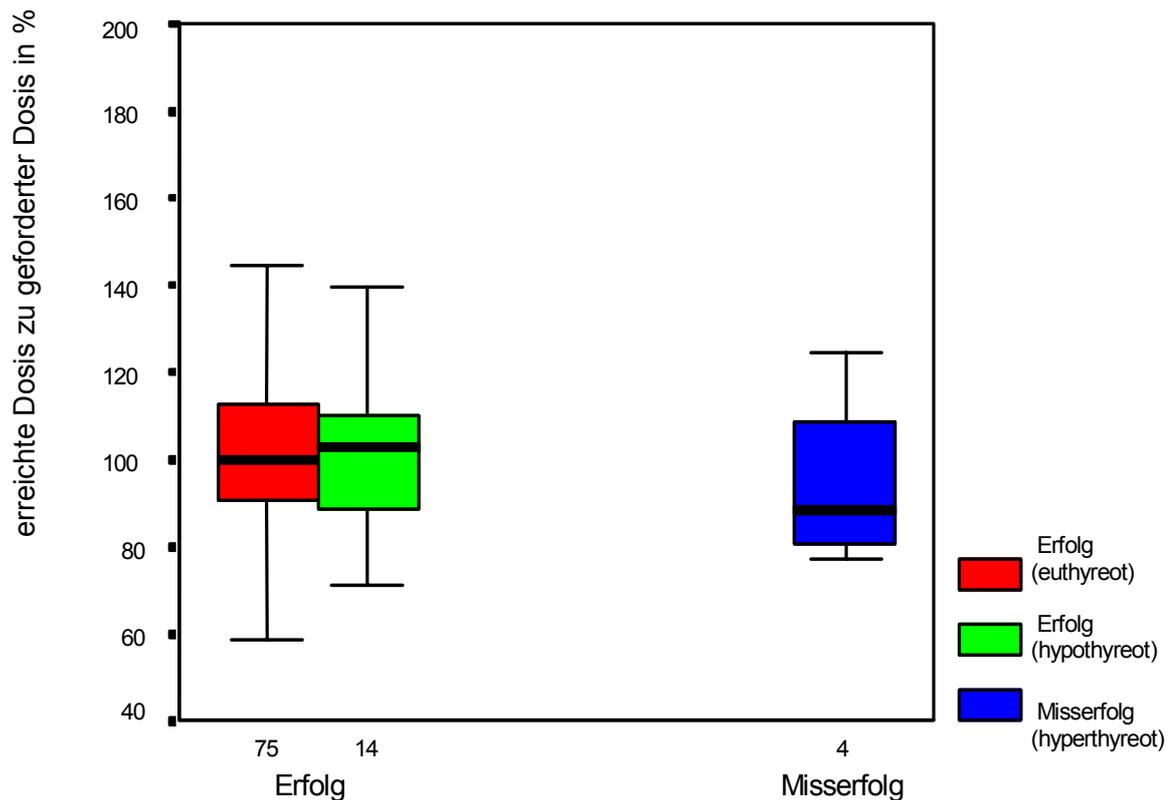


Abbildung 3. Prozentuales Verhältnis von erreichter Dosis zu geforderter Dosis

In der Gruppe der Therapieversager wurden somit im Schnitt 36Gy beziehungsweise 13% weniger Zieldosis erreicht. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,443$).

Auch lässt sich nicht beweisen, dass in der Gruppe der 14 Patienten mit posttherapeutisch hypothyreoter Stoffwechsellage eine signifikant höhere Dosis erreicht wurde ($p = 0,628$).

5. Einfluss der bei der RJT erreichten Halbwertszeit auf den Therapieerfolg

In der Gruppe der 93 SDA Patienten können keine signifikanten Einflüsse der gemessenen Halbwertszeit auf das Therapieergebnis nachgewiesen werden.

Abbildung 4 veranschaulicht diesen Zusammenhang. Die Berechnung der hierfür gültigen Signifikanz ergab einen p Wert von 0,569.

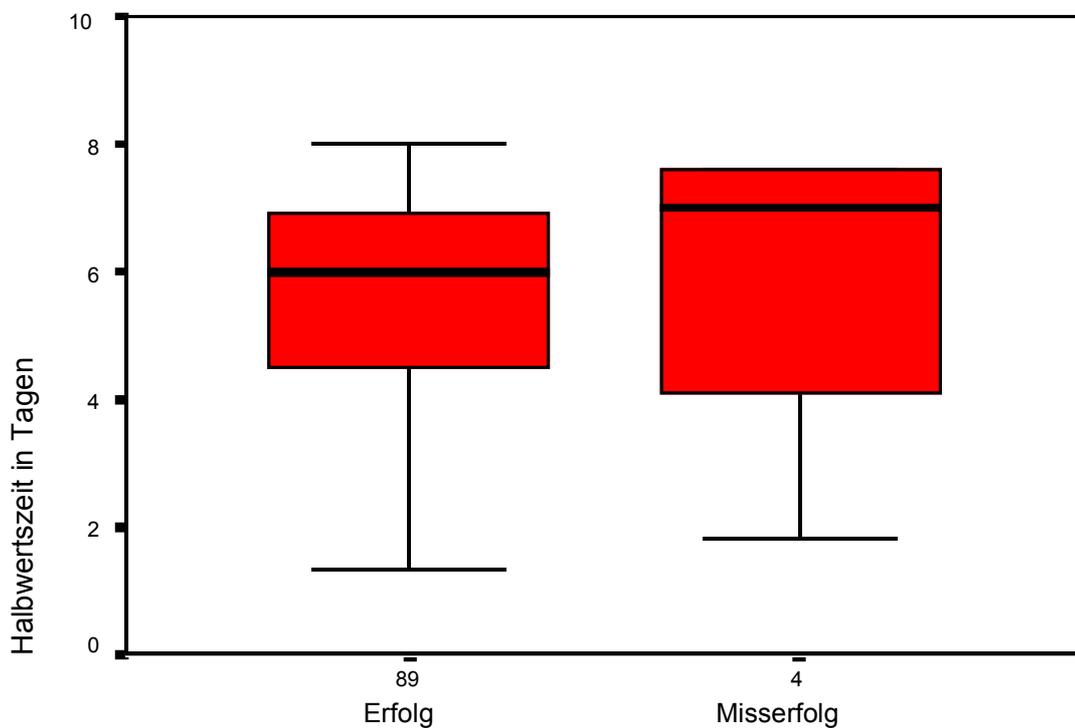


Abbildung 4. Einfluss der HWZ auf den Therapieerfolg

6. Einfluss der thyreostatischen Medikation zum Zeitpunkt der RJT auf das Therapieergebnis

Fünf der 93 Autonomiepatienten wurden zum Zeitpunkt der RJT thyreostatisch behandelt. Im Schnitt erhielten diese fünf Patienten 4,5 mg ($\pm 3,3$ mg) Carbimazol pro Tag. Die übrigen Patienten haben entweder noch nie Thyreostatika eingenommen oder die Medikation wurde mindestens 48 Stunden vor der Radiojodtestung abgesetzt. In der Gruppe der fünf unter Thyreostase behandelten Patienten konnten alle erfolgreich therapiert werden (Therapieerfolg 100%). Die vier Therapieversager lagen somit alle in der Gruppe der 88 Patienten die ohne thyreostatische Medikation therapiert wurden (Therapieerfolg 95%). Abbildung 5 veranschaulicht diesen Sachverhalt. Es ist statistisch nicht belegbar, dass in unserem SDA Patientengut eine thyreostatische Medikation zum Zeitpunkt der RJT das Therapieergebnis relevant beeinflusst ($p = 0,626$).

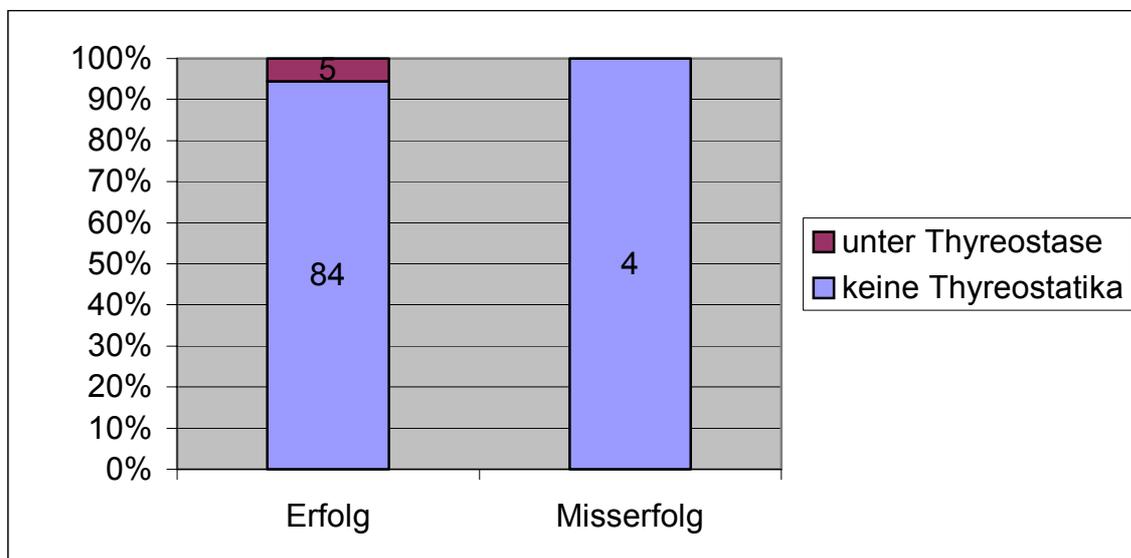


Abbildung 5. Einfluss der Thyreostatika auf den Therapieerfolg

In Abbildung 6 ist der zeitliche Verlauf der FT3 Werte im Hinblick auf die zur RJT erfolgte Thyreostase veranschaulicht.

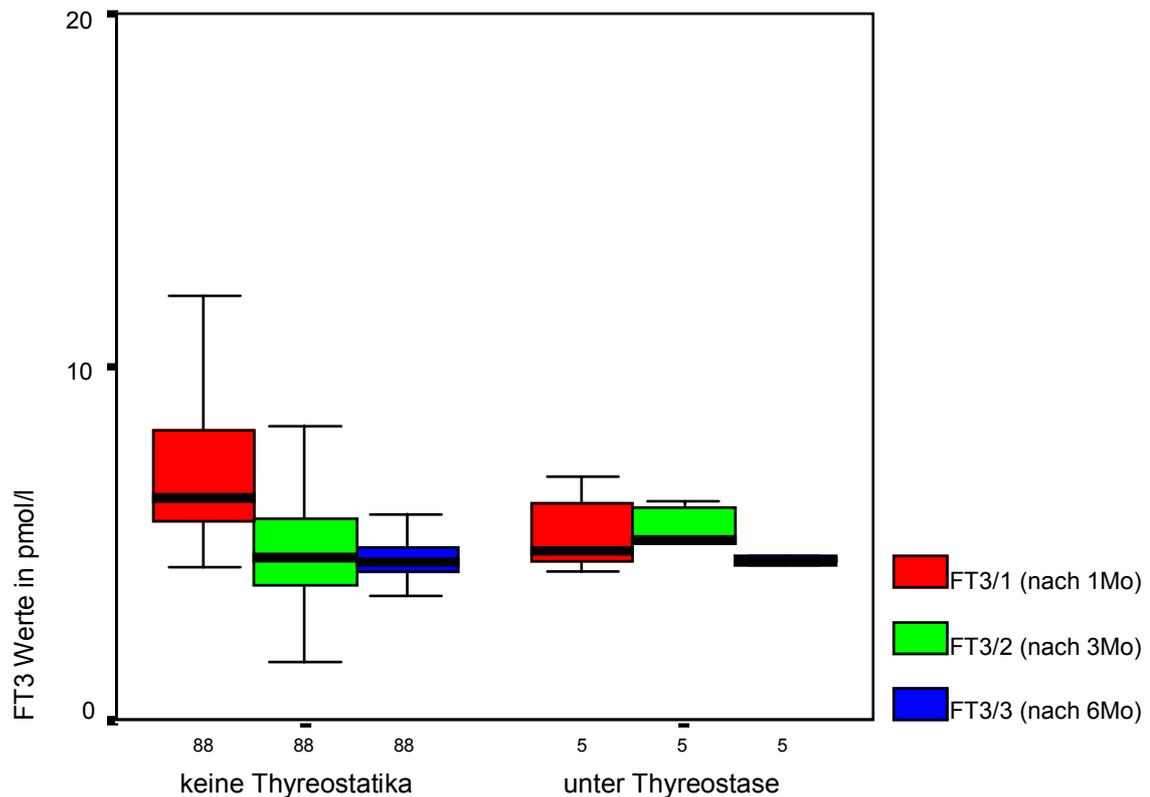


Abbildung 6. zeitlicher Verlauf der FT3 Werte mit und ohne Thyreostase

Die FT3 Werte zur RJT starten in der Gruppe der thyreostatisch behandelten Patienten von einem niedrigeren Basislevel und gleichen sich dann aus. Es ist jedoch wie in IV.2. bereits gezeigt kein signifikanter Einfluss statistisch berechenbar. Somit lässt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Abbildung 5 und 6 ein protektiver Effekt der simultan zur RJT erfolgten Thyreostase für die Entstehung einer Autoimmunhyperthyreose nur schwer erkennen. Die drei Patienten bei denen eine durch die RJT erzeugte Autoimmunhyperthyreose zu diskutieren ist, wiesen keine erhöhten FT3-Werte zur RJT auf und wurden ohne simultane thyreostatische Medikation Therapiert.

7. Einfluss der Anzahl der Radiojodgaben auf den Therapieerfolg

Insgesamt 70 Patienten wurden einzeitig mit Radiojod therapiert, 23 Patienten musste eine zweite Dosis J131 verabreicht werden. Tabelle 6 verdeutlicht den nicht vorhandenen Unterschied dieser beiden Gruppen. Die berechnete Signifikanz liegt somit auch nahe eins ($p = 0,99$).

	Anzahl N	Anzahl Versager	Erfolg
einzeitig	70	3	96%
zweizeitig	23	1	96%

Tabelle 6. Zeitigkeit der Radiojodapplikation

8. Einfluss des Schilddrüsen OP-Status auf den Therapieerfolg

Von den 13 der 93 MB Patienten, die sich bereits einer Schilddrüsenoperation unterzogen hatten (2-32 Jahre vor der RJT), wurden alle erfolgreich therapiert. Alle vier Therapieversager befanden sich in der Gruppe der nicht voroperierten Patienten (siehe Tabelle 7). Die Chi-Quadrat-Testung ergab keinen signifikanten Einfluss des prätherapeutischen OP Status auf den Therapieerfolg ($p = 0,634$).

	Anzahl N	Anzahl Versager	Erfolg
nicht voroperiert	80	4	95%
voroperiert	13	0	100%

Tabelle 7. Operationsstatus

9. Einfluss des Patientenalters auf den Therapieerfolg

Im Mittel betrug das Alter der Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie zum Zeitpunkt der RJT 63 Jahre. Der jüngste Patient war 33, der älteste 86 Jahre alt. Im Einzelnen ergeben sich die in Tabelle 8 und Abbildung 7 aufgezeigten Parameter für das Patientenalter.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Erfolg (89 Patienten)	33	86	62,9	10,53
Misserfolg (4 Patienten)	61	80	74	8,83

Tabelle 8. Patientenalter zum Zeitpunkt der RJT in Jahren

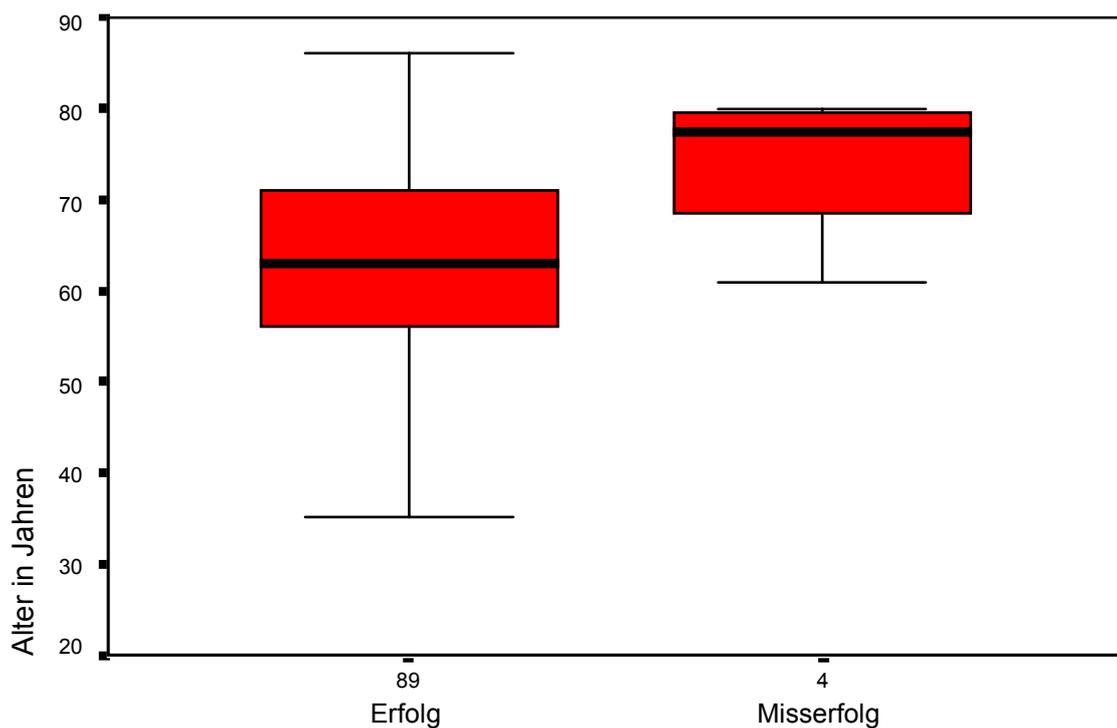


Abbildung 7. Einfluss des Patientenalters auf den Therapieerfolg

Der schlechtere Therapieerfolg der älteren Patienten konnte mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,034$ statistisch bestätigt werden.

10. Einfluss des Geschlechts auf den Therapieerfolg

Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patienten betrug 69 Frauen zu 24 Männern, wobei sich unter den Frauen drei Therapieversager befanden und in der Gruppe der Männer einer. Wie in Tabelle 9 zu erahnen ergab die statistische Kontrolle für diesen Zusammenhang kein statistisch aussagekräftiges Signifikanzniveau ($p = 0,97$).

	Anzahl N	Anzahl Versager	Erfolg
weiblich	69	3	96%
männlich	24	1	96%

Tabelle 9. Geschlechtsverhältnis

11. Zusammenfassung

Bei der Analyse der Einflussfaktoren für den Therapieerfolg in der Gruppe der 93 SDA Patienten, lässt sich in unserem Patientengut lediglich ein hohes Alter zur Therapie als negativer Faktor für den Ausgang der Behandlung mit Radiojod feststellen. Eine schrittweise logistische Regression bestätigte diesen Einflussfaktor als unabhängig signifikant. Eine Berechnung des odds ratios ergab einen Wert von 1,16. Somit ergibt sich statistisch ein Anstieg des Risikos für ein Therapieversagen um 16% pro Jahr erhöhtem Lebensalter zur RJT.

	Signifikanz	Odds Ratio
FT3 Wert	0,404	
Schilddrüsenmasse	0,536*/0,256**	
erhaltene Zieldosis	0,443	
therapeutische HWZ	0,569	
thyreostatische Medikation	0,626	
OP Status	0,634	
Zeitigkeit	0,990	
Alter	0,034	1,16
Geschlecht	0,970	

* SD-Gesamtvolumen

** autonomes Volumen

Tabelle 10. Signifikanzwerte der einzelnen Parameter

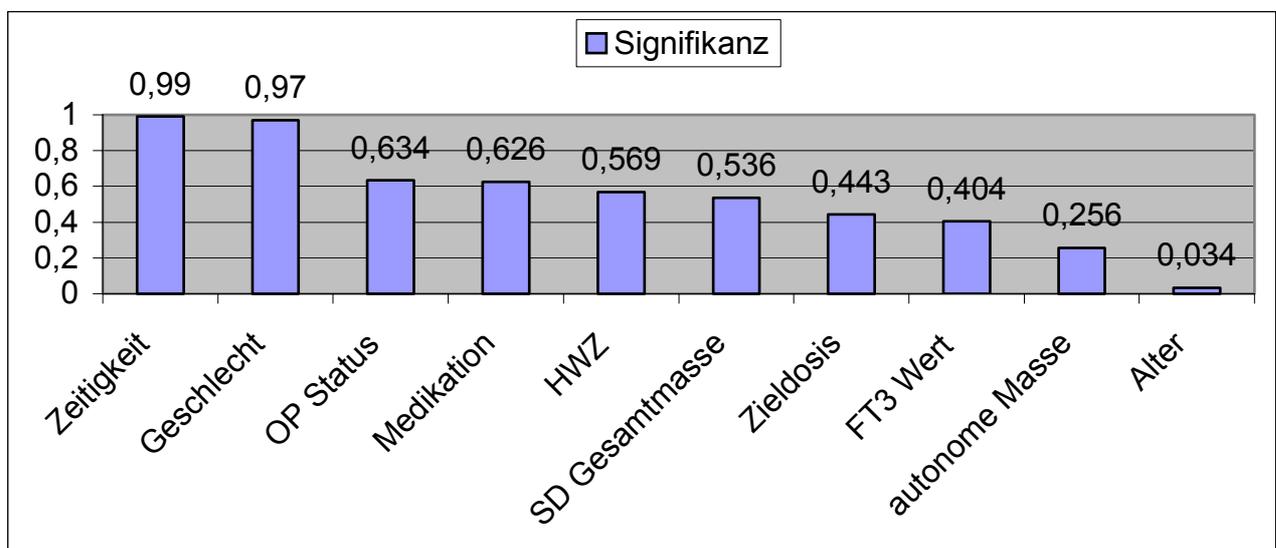


Abbildung 8. In absteigende Reihenfolge gebrachte Signifikanzwerte

V. Diskussion

1. Einleitung

In letzter Zeit wurde vor allem durch die Studien von Sabri, Urbanek, Burch et al. der Einfluss einer thyreostatischen Medikation zur Radiojodtherapie für eine Erhöhung der Therapieversagerrate um bis zu 50% verantwortlich gemacht (14,59,70). Aber auch Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen von Körber, Andrade, Braga et al. wurden aktuell veröffentlicht und führten zur Diskussion über die Bedeutung der simultanen thyreostatischen Behandlung (3,12,30). Die meisten Arbeiten befassen sich bei dieser Frage hauptsächlich mit dem Krankheitsbild des Morbus Basedow. Der Einfluss der thyreostatischen Medikation auf die Radiojodtherapie der Schilddrüsenautonomien beschäftigte dagegen nur wenige Forschungsgruppen.

In diesem Zusammenhang war es Ziel der Studie, anhand einer repräsentativen Anzahl von 93 Autonomiepatienten festzustellen, welche Auswirkungen eine simultane thyreostatische Medikation auf das Therapieergebnis der Radiojodtherapie hat, und ob andere Faktoren den Ausgang der Therapie beeinflussen. Um eine Vergleichbarkeit mit den oben genannten Studien zu erlangen, wurde eine Referenzgruppe von 22 Morbus Basedow Patienten ausgewertet.

Folgende Ergebnisse konnten in unserer Studie festgestellt werden:

In der Gruppe der Morbus Basedow Patienten ergab sich, dass die prätherapeutische Schilddrüsenmasse und die zur Therapie erreichte Halbwertszeit statistisch signifikant mit dem Therapieansprechen korrelieren.

In der Gruppe der Patienten mit Schilddrüsenautonomien konnte in unserem Patientengut nur ein hohes Patientenalter als negativer Faktor für das Ergebnis der Behandlung mit Radiojod festgestellt werden.

In beiden Gruppen war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der zur Therapie gegebenen thyreostatischen Medikation und dem Therapieergebnis zu bestätigen.

Auch andere untersuchte Einflussfaktoren wie FT3-Werte zur Therapie, erhaltene Zieldosis, TRAK-Werte zur Therapie, Operationsstatus, einzeitiges bzw. zweizeitiges Therapievorgehen oder Geschlecht hatten in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis.

Der Anteil der in unserer Studie mit der Radiojodtherapie erfolgreich behandelten Patienten war im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien überdurchschnittlich hoch. Von den 115 ausgewerteten Patienten konnten in der Gruppe der 93 Autonomiepatienten 96 Prozent erfolgreich therapiert werden. In der Gruppe der 22 Morbus Basedow Patienten betrug dieser Prozentsatz 82 Prozent.

2. Allgemeines

Thyreostatika sind grundsätzlich sichere und wirksame Medikamente. Die Remissionsrate bei der medikamentösen Therapie des Morbus Basedow beträgt nach 24 Monaten bis zu 50% (35), allerdings sinkt diese Rate bei einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren auf 20% ab (68), in nahezu Korrelation zur natürlichen Heilungsrate. Nebenwirkungen wie allergische Hautreaktionen, Arthralgien, gastrointestinale Beschwerden und Geschmacksstörungen sind relativ häufig zu beobachten (bis zu 20%); eine Agranulozytose tritt zwar sehr selten (< 1%) dafür aber unvorhersehbar auf (18). So müssen alle thyreostatisch behandelten Patienten darauf geschult werden, bei einem auftretenden Infekt die Medikation abzusetzen und eine Bestimmung des Blutbildes durchführen zu lassen (48). In Deutschland wird üblicher Weise gefordert, bei einem erfolglosen Auslassversuch nach einem Jahr thyreostatischer Behandlung einem Morbus Basedow Patienten eine definitive Therapie durch chirurgische oder nuklearmedizinische Verfahren anzubieten (50).

Nach den Resultaten einer neueren Studie von Törring et al. wurden beim chirurgischen Vorgehen mit der „fast totalen Thyreoidektomie“ („near total thyroidectomy“) beim M. Basedow Therapieerfolge von 92-97% erreicht (69). Der schnell einsetzenden Wirkung und der hohen Erfolgsrate der chirurgischen Therapie stehen die Invasivität und die zum Teil gravierenden Nebenwirkungen wie die passagere (5%) oder permanente (bis 3%) Rekurrensparese, der passagere (bis 5%) oder permanente (bis 3%) Hypoparathyreodismus und die allgemeinen Operationsrisiken wie Blutung, Infektion und Narkosezwischenfälle gegenüber (41,50). Wie auch in den europäischen Nachbarländern und seit langer Zeit in den USA gewinnt die Radiojodtherapie als nebenwirkungsarme Therapieform an Bedeutung. Die Befürchtung, die Therapie des Morbus Basedow mit Radiojod könnte eine Verschlechterung oder sogar Initialisierung einer Ophthalmopathie verursachen, wurde in neueren Studien relativiert (38). So lassen sich auch bei der Radiojodtherapie des Morbus Basedow mit einem ablativen Therapiekonzept Erfolgsraten von über 90% erzielen (49,59,71).

Eine bedeutend kleinere Rolle spielt die medikamentöse Therapie beim Krankheitsbild der funktionellen Schilddrüsenautonomie, wobei in diesen Fällen Thyreostatika keine Remission der Erkrankung bewirken können. So bleibt bei der hyperthyreoten Schilddrüsenautonomie nur die definitive Therapie mittels chirurgischer Entfernung einerseits oder nuklearmedizinischer Therapie des autonomen Gewebes andererseits.

Bei der Radiojodtherapie kann durch eine ausreichend hohe Menge Radiojod das autonome Schilddrüsengewebe in über 90 % der Fälle ausgeschaltet und damit die Hyperthyreose dauerhaft beseitigt werden (33). Jedoch ist, wie bei der chirurgischen Therapie, je nach Autonomieform eine posttherapeutische Hypothyreoserate von bis zu 90% zu erwarten. Auch wenn diese therapiebedingte Hypothyreose durch frühzeitige Substitution von Hormonanaloga ohne Probleme und praktisch ohne Nebenwirkungen beherrschbar ist, soll gerade bei jungen Patienten beachtet werden, dass die Substitution lebenslang fortgeführt werden muss (64). Aus sozioökonomischer Sicht sind deswegen die notwendigen regelmäßigen ärztlichen Überprüfungen der Substitutionsdosis, der damit verbundene Zeitaufwand und die entstehenden Kosten zu bedenken. Zusätzlich kann der durch ein ablatives Therapieverfahren bedingte Verlust beziehungsweise Teilverlust des Organs für den Patienten aus psychosozialer Sicht belastend wirken, da ihm die Möglichkeit genommen wird, sich zukünftigen, eventuell auf immunologischen Konzepten beruhenden funktionellen Therapien zu unterziehen.

3. Probleme

Bei der Diskussion der Einflussfaktoren der Radiojodtherapie entstehen immer wieder Missverständnisse durch die teilweise schwierige Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse. Auch Sabri bemerkt in seinen Arbeiten die besondere Bedeutung einer Messung der erreichten Herddosis als wichtigen Faktor bei der Auswertung der Ergebnisse (59). So kann zum Beispiel der multivariate Einfluss der nicht erreichten Zieldosis auf eine andere Variable unerkannt bleiben und falsche Schlussfolgerungen zulassen. Vor allem bei der Frage, wie stark Thyreostatika den Therapieerfolg beeinflussen, darf von einer Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Studien nur dann ausgegangen werden, wenn die wirklich am Organ erreichte Radiojoddosis im Rahmen der statistischen Auswertung beachtet wurde. Grundsätzlich sollte bei der Bewertung aller möglichen Einflussfaktoren der multivariate Einfluss anderer Variablen durch eine entsprechende statistische Analyse ausgeschlossen werden.

Ein weiteres Problem bei der Diskussion um den Einfluss einer simultanen thyreostatischen Medikation ist die Definition der Simultanität. So gehen einige Autoren von einer Simultanität aus, obwohl die thyreostatischen Medikamente zum Teil schon Tage vor der Radiojodtherapie abgesetzt wurden. Diese Kritikpunkte sind nicht immer von Bedeutung, da verschiedene Studien manchmal nur Teilaspekte besprechen. Grundsätzlich sollte aber in allen Arbeiten vor allem durch eine exakte Dosimetrie eine gute Vergleichbarkeit angestrebt werden.

4. Morbus Basedow

Vorab bleibt zu bemerken, dass die Anzahl der 22 ausgewerteten Morbus Basedow Patienten keine allgemein repräsentativen Ergebnisse zulässt. Die volle Auswertung dieses Patientenkollektives findet allerdings seine Berechtigung als Kontrollgruppe und Diskussionsergänzung. In diesem Patientengut von 22 Morbus Basedow Patienten ergab sich insgesamt eine Erfolgsquote von 82%. Alle 19 erfolgreich therapierten Patienten erreichten eine durch das ablativ Therapiekonzept vorgesehene substituionspflichtige hypothyreote Stoffwechsellage. Somit liegen die Zahlen unserer Studie im oberen Mittelfeld der Ergebnisse der in den letzten Jahren veröffentlichten Arbeiten. Nur die Untersuchung von Sabri erreichte eine noch höhere Erfolgsrate von 94 Prozent (59) (siehe Tabelle 1).

Verfasser et al. (Jahreszahl der Veröffentlichung)	Erfolgsquote (%)	Anzahl der Patienten	Dosis*	Einfluss durch Herddosis	Einfluss durch Thyreostatika	Einfluss durch SD-Masse	Einfluss durch prätherap. Hyperthyreose	Sonst. Einflüsse
Körber (2001)	68,1	144	200 Gy	nein	nein	ja	nein	-
Peters (1997)	80	98	200-250 Gy	ja	-	ja	-	Alimentation
Sabri (2001)	93,8	226	250 Gy	ja	ja	nein	nein	-
Urbanek (2001)	-	385	200-250 Gy	ja	ja	nein	-	-
Andrade (2002)	85	61	200 µCi/g	ja NS	nein	ja NS	ja	-
Crooks (1960)	57	150	5000-8000 Rad	ja	ja	-	-	-
Catargi (1999)	67	100	50 Gy	ja	-	-	-	-
Braga (2002)	89	42	15 mCi	-	nein	nein	nein	-
Tuttle (1995)	83	86	200 µCi/g	nein	ja	nein	-	-
Hancock (1997)	88	116	520 MBq	ja NS	ja (PTU)	-	ja	-
Goolden (1969)	77	181	150-300 µCi/g	-	nein	-	-	-
Maracocci (1990)	79	274	355 MBq	nein	nein	ja	-	-
Imseis (1998)	24-66	93	120 µCi/g	-	ja (PTU) nein (MM)	-	-	-
Allahabadia (2001)	69,5	321	185MBq (370MBq)	ja	ja (nein)	ja	ja	männl. Geschlecht
Burch (2001)	-	42	16 mCi	nein	ja	nein	nein	männl. Geschlecht
Peltz (2003)	82	22	270 Gy	nein	nein	ja	nein	HWZ

*Tabelle 1 Vergleich der Ergebnisse der RJT bei Patienten mit Morbus Basedow (NS = Nicht Signifikant, PTU = Propylthiouracil, MM = Methimazole)
* je nach Dosiskonzept erreichte Dosis (Gy (=Gray) bzw. Rad) oder applizierte Aktivität (Bq (=Becquerel) bzw. Ci (=Curie))*

Zur Beurteilung des Einflusses der thyreostatischen Medikation wurden bei uns zwei Gruppen unterschieden. So konnte in der Gruppe der sieben unter simultaner thyreostatischer Medikation therapierten Morbus Basedow Patienten eine Erfolgsrate von 86% erzielt werden. Diese Erfolgsrate unterschied sich nicht signifikant von der Erfolgsrate der Gruppe der 15 Patienten, die simultan zur Radiojodtherapie kein Carbimazol verabreicht bekommen haben ($p = 0,62$). Die beiden Gruppen unterschieden sich lediglich durch ein erhöhtes Schilddrüsenvolumen und ein jüngeres Patientenalter in der Gruppe der medikamentös behandelten Patienten (siehe Tabelle 2).

	Anzahl Patienten	SD-Masse in g	FT3-Werte in pmol/l	Dosisverhältnis in %	Alter in Jahren	HWZ in Tagen
unter Thyreostase	7	46,1 ($\pm 18,8$)	7,9 ($\pm 2,8$)	108 (± 8)	46,2 ($\pm 19,5$)	5,6 ($\pm 1,4$)
ohne Medikamente	15	29,6 ($\pm 15,4$)	10,6 ($\pm 7,2$)	107 (± 32)	53,4 ($\pm 16,6$)	5,1 ($\pm 1,7$)
Gesamt	22	34,8 ($\pm 17,9$)	9,7 ($\pm 6,1$)	107 (± 26)	51,2 ($\pm 17,3$)	5,3 ($\pm 1,6$)

Tabelle 2 Standardparameter der beiden Therapiegruppen

Sabri stellte in seinen Studien 1999 die simultane thyreostatische Behandlung als einen entscheidenden negativen Einflussfaktor für die Radiojodtherapie fest (59,61). Auch andere Arbeiten vertreten diese Meinung und stellen einen langsameren Therapieerfolg (14) oder eine nötige Erhöhung der Dosis (70) mit der thyreostatischen Behandlung in Zusammenhang. Sabri nimmt einen generellen strahlenprotektiven Effekt der Thyreostatika aus der Thioamidgruppe (Carbimazol) an, der nicht mit dem durch die Thyreostatika verminderten Radiojod-Uptake und der Verkürzung der Halbwertszeit begründet werden kann (37). Demgegenüber findet Andrade in seiner randomisierten Studie mit 61 Morbus Basedow Patienten keinen Unterschied der Erfolgsraten zwischen den Gruppen, die sich mit oder ohne thyreostatische Medikation der Radiojodtherapie unterzogen haben. Auch die Zeitperiode, in der sich der Erfolg nach der RJT einstellte, war bei Andrade in beiden Gruppen identisch (5). Körber und Braga et al konnten diese Ergebnisse in ihren aktuellen Studien bestätigen (58,62).

Allerdings bleibt zu bemerken, dass in den Studien von Burch, Andrade und Braga et al. die Gruppe der thyreostatisch behandelten Patienten nur bis maximal 4 Tage vor der Radiojodtherapie Thyreostatika erhielten und somit während der eigentlichen RJT nicht als thyreostatisch behandelt gelten dürfen. Wie schon frühere Arbeiten von Clerc, Kung, Berg und auch Sabri zeigten, reicht dieser Zeitraum aus, um eine Beeinflussung der RJT durch die Medikamentengabe zu vermeiden (3,10,16,32,61). Ein Faktor, der den fehlenden Einfluss der simultanen Medikation in unserer Studie erklären könnte, ist die relativ hohe erreichte Organdosis von durchschnittlich 270 Gy in unserem Patientengut. So zeigt Allahabadia in seiner Studie eindrucksvoll, dass der negative Einfluss der Thyreostatika nur in der „low-dose“ Gruppe, die mit einer fixen Dosis von 185 MBq therapiert wurde, auftritt. Im Vergleichskollektiv, das mit einer Dosis von 370 MBq behandelt wurde, konnte kein Einfluss der Thyreostatika auf den Therapieerfolg festgestellt werden (1).

In einer früheren Arbeit von Sabri, bei der speziell der Einfluss der prätherapeutischen Schilddrüsengröße untersucht wurde, konnte kein Unterschied der Erfolgsraten der Gruppe von Patienten mit Schilddrüsenvolumina über 50 ml im Vergleich zu den Patienten mit Volumina unter 20 ml festgestellt werden (60). Dieses Ergebnis ist in unserer Studie nicht zu beobachten. In unserem Patientengut lässt sich in der Gruppe der erfolgreich therapierten Patienten ein signifikant niedrigeres Schilddrüsenvolumen von durchschnittlich 31ml im Gegensatz zu durchschnittlich 50ml bei den ohne Erfolg therapierten Patienten feststellen ($p = 0,029$). Zu betonen ist in diesem Zusammenhang, dass die beiden Gruppen hinsichtlich des Dosisverhältnisses zwischen geforderter und erreichter Dosis keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, und bei der Dosisberechnung das erhöhte Volumen berücksichtigt wurde. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Körber und Allahabadia, wenngleich Allahabadia mit seinem fixen Dosiskonzept dem erhöhten Schilddrüsenvolumen nicht Rechnung trägt und deswegen fordert, bei erhöhten Schilddrüsenvolumina eine Dosisangleichung vorzunehmen (1,30). Doch wie in unserer als auch in Körbers Studie gezeigt wurde, kann ein erhöhtes Schilddrüsenvolumen, auch bei entsprechend angepasster Applikation von Radiojod, den Ausgang der Radiojodtherapie beim Morbus Basedow negativ beeinflussen.

In der Diskussion um die thyreoidale Stoffwechsellage als Faktor für den Erfolg der Therapie beim Morbus Basedow stellt Andrade als negative Einflussgröße die zur Therapie bestehende Hyperthyreose fest (3). Auch Allahabadia und Hancock finden in ihren Studien einen negativen Einfluss der erhöhten Thyroxinwerte zur Radiojodtherapie (1,27). Hier muss wieder beachtet werden, dass in diesen Arbeiten nur die applizierte Dosis in Curie bzw. Becquerel angegeben wurde, und die eigentlich erreichte Organdosis ungeklärt bleibt. So fällt der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien schwer. Bei der Überprüfung des postulierten negativen Einflusses der Hyperthyreose an unserem Patientengut konnte das Ergebnis der oben genannten Arbeiten nicht bestätigt werden. Von den neun zum Zeitpunkt der RJT hyperthyreoten Patienten wurden 89% erfolgreich therapiert, von den übrigen 13 euthyreoten Patienten nur 77%. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Stoffwechsellage und dem erreichten Therapieerfolg. Wie auch in den Arbeiten von Körber, Sabri und Braga spielt die Hyperthyreose bei der Radiojodtherapie des Morbus Basedow in unserer Studie keine signifikante Rolle (59,12,30).

Eine relativ neue Studie von Catargi hält an dem Therapieziel der Euthyreose für die Radiojodbehandlung des Morbus Basedow fest und versucht, durch eine niedrige geforderte Dosis von 50 Gy dieses Ziel zu erreichen (15). Dieses Konzept erscheint fraglich, da viele große Studien gezeigt haben, dass bei der Radiojodtherapie des Morbus Basedow nur ein ablatives, das heißt ein zur hypothyreoten Stoffwechsellage führendes Konzept ausreichende Erfolgsquoten und Schutz vor Rezidiven bietet (8,25,43,63,65). So erkennen die meisten der zu diesem Thema veröffentlichten Studien die Höhe der applizierten Radiojoddosis als einen entscheidenden Faktor für den Therapieerfolg an (1,3,15,17,27,49,59,70). Es gibt allerdings keine allgemeine Einigkeit über die für das ablativ Therapieziel notwendige Höhe oder die Berechnungsart der Dosis. In unserer Arbeit kann bei den erfolgreich therapierten Patienten ein Trend zu höheren Radiojoddosen erkannt werden, aber der Unterschied ist nicht signifikant. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich durch das relativ hoch angesetzte und streng durchgeführte Dosiskonzept unserer Abteilung zu begründen. Im Durchschnitt erreichten unsere Basedow Patienten bei einer geforderten Zieldosis von 250 Gy eine durchschnittliche Dosis von 270 Gy.

Als weiterer negativer Einflussfaktor war in unserer Studie die im Therapieversagerkollektiv um durchschnittlich 1,5 Tage längere Halbwertszeit festzustellen. Dieser Effekt konnte bei näherer Untersuchung nur in der Gruppe der nicht mit Thyreostatika behandelten Patienten beobachtet werden. In der Gruppe der zur Radiojodtherapie simultan mit Thyreostatika behandelten Patienten ergaben sich keine signifikanten Differenzen der gemessenen Halbwertszeiten bei den erfolgreich beziehungsweise nicht erfolgreich therapierten Patienten. Allerdings konnte die unter anderen von Sabri, Körber, Berg und Müller beschriebene allgemeine Verkürzung der therapeutischen Halbwertszeit unter Thyreostatikagabe hier nicht festgestellt werden (10, 37,45,61). Es ist schwierig, die in unserer Studie beobachteten längeren Halbwertszeiten in der Gruppe der Therapieversager mit den genannten Ergebnissen zu vereinbaren. Festzuhalten bleibt: In unserem Patientengut konnte ein signifikant besseres Therapieergebnis beobachtet werden, wenn die veranschlagte Zieldosis mit einer verhältnismäßig kurzen Halbwertszeit erreicht wurde. Dies gilt nur für die Patientengruppe, die nicht thyreostatisch behandelt wurde.

5. Schilddrüsenautonomie

In unserem Patientengut der 93 Autonomiepatienten ergab sich insgesamt eine Erfolgsquote von 96%.

Dieses Ergebnis ist im Vergleich zu den in den letzten vier Jahren veröffentlichten Arbeiten als überdurchschnittlich einzustufen (siehe Tabelle 3).

Verfasser et al. (Jahreszahl der Veröffentlichung)	Erfolgsquote in %	Anzahl der Patienten	Dosis*	Einfluss durch Herddosis	Einfluss durch ATDs	Einfluss durch SD-Masse	Einfluss durch prätherap. Hyperthyreose	Sonst. Einflüsse
Körber (2001)	74,2	563	300 Gy	ja	ja NS	nein	nein	-
Langhammer (1999)	92	632	150-400 Gy	ja	-	-	-	Autonomieform
Allahabadia (2001)	71,4	126	185MBq (370MBq)	ja	ja (nein)	ja	ja	männl. Geschlecht
Nygaard (1998)	75	62	332MBq	ja	nein	nein	nein	-
Le Moli (1998)	86	50	999MBq	ja	-	ja	nein	-
Peltz (2003)	96	93	260 Gy	nein	nein	nein	nein	Alter

*Tabelle 3 Vergleich der Ergebnisse der RJT bei Patienten mit Schilddrüsenautonomen (ATDs = „Anti Thyroid Drugs“ = Thyreostatika, NS = Nicht Signifikant)
* je nach Dosiskonzept erreichte Dosis Gy (=Gray) oder applizierte Aktivität Bq (=Becquerel)*

Auch der Gesamtanteil der nach mindestens sechs Monaten als hypothyreat eingestuft Patienten von 15% ist niedrig, wenn zusätzlich beachtet wird, dass in unserem Patientengut 46 von 93 Patienten an gemischt fokal disseminierten und rein disseminierten Autonomien litten. Bei diesen Adenomformen muss davon ausgegangen werden, dass viele autonome und supprimierte Schilddrüsenareale nahe nebeneinander liegen. So wird im Gegensatz zu den isolierten fokalen Autonomien trotz der geringen Reichweite der Betastrahlung verhältnismäßig viel supprimiertes, das heißt gesundes Schilddrüsengewebe mit bestrahlt (44).

Bei der Therapie der funktionellen Schilddrüsenautonomien mit Radiojod wurden in den letzten Jahren hauptsächlich der Einfluss der verschiedenen Dosiskonzepte und die Höhe der zu applizierenden Radiojodmenge diskutiert. Als Zielvorgabe galt, mit einer entsprechenden Radiojoddosis posttherapeutisch eine möglichst euthyreote Stoffwechsellage zu erreichen, um so dem Patienten eine Heilungsmethode anzubieten, die keinerlei Nachsorge bedarf. Die Dosiskonzepte, die dabei verwendet wurden, können grundsätzlich in zwei Kategorien eingeteilt werden: berechnete und fixe Dosiskonzepte. Neben den fixen Konzepten, die je nach Patientengut und Autor Aktivitäten zwischen 80 MBq (low-dose) (36), 185-370 MBq (standard-dose) (1) und 555-1850 MBq (high-dose) (42) vorsehen, wird bei den individuell angepassten Konzepten die Berechnung der nötigen Aktivität hauptsächlich auf Basis der Schilddrüsengröße beziehungsweise des autonomen Volumens angestellt. Die Volumenbestimmung durch eine Ultraschalluntersuchung, kombiniert mit einer szintigraphischen Abschätzung der aktiven Schilddrüsenareale, hat im Vergleich zur rein manuell palpatorischen Größenbestimmung den Vorteil, nicht nur ohne große Schwierigkeiten die Größe der Gesamtschilddrüse festzustellen, sondern auch einzelne fokale Adenome sicher zu bestimmen (47). Bei multifokalen Autonomien ist auch unter Zuhilfenahme moderner szintigraphischer Methoden die Beurteilung des autonomen Volumens, beziehungsweise der funktionell aktiven Masse, nicht immer durchführbar. Bei rein disseminierten Autonomien ist die Unterscheidung zwischen krankhaft speicherndem und supprimiertem gesundem Gewebe nahezu unmöglich. So wird, wenn das autonome Gewebe nicht einzeln differenzierbar ist, als Referenzwert das Schilddrüsengesamtvolumen herangezogen. Die meisten dosimetrischen Berechnungen für die notwendige zu applizierende Radiojodmenge beinhalten das Schilddrüsenvolumen beziehungsweise das autonome Volumen als Hauptfaktor, aber auch der Radiojod „Uptake“ und die gemessene Halbwertszeit werden zum Teil für die Berechnung verwendet. Unsere Studie orientierte sich bei der Bestimmung der zu applizierenden Dosis an den Vorgaben von Langhammer et al. So wurde für jeden der 93 Patienten individuell unter Berücksichtigung des autonomen Volumens, der im Radiojodtest gemessenen I-131-Speicherungswerte und der Halbwertszeiten eine Aktivitätsberechnung durchgeführt.

Bei den unifokalen und multifokalen Autonomien, bei denen das autonome Volumen bestimmt werden konnte, wurde eine Zieldosis von 300 bis 400 Gy bezogen auf das autonome Volumen veranschlagt. Bei allen Autonomien, bei denen keine Differenzierung der autonomen Bezirke möglich war, wurde eine Energiedosis von 150 bis 200 Gy, bezogen auf das Gesamtvolumen der Schilddrüse, gefordert. Durch die exakte Berechnung der nötigen Dosis mit Hilfe der modifizierten Marinelli Formel konnte in unserem Patientengut bei den 93 Autonomiepatienten im Durchschnitt 102% ($\pm 20\%$) der geforderten Dosis erreicht werden. So war es nicht möglich, einen signifikanten Einfluss der Herddosis auf den Therapieerfolg festzustellen. Lediglich ein Trend der Therapieversager zu leicht niedrigeren erreichten Zieldosen war feststellbar.

Gegen die Kritik einiger Autoren, dass die aufwendige individuelle Dosisbestimmung keine Vorteile gegenüber den fixen Dosiskonzepten habe (13,15,29,49), muss auf unsere sehr guten Therapieergebnisse, auch in Bezug auf die niedrige posttherapeutische Hypothyreoserate von 15%, hingewiesen werden. So erreichte Allahabadia mit einem fixen Dosiskonzept von 185 MBq eine Erfolgsrate von 67%. Davon erreichten nur 25% euthyreote Stoffwechsellagen, 41% mussten als hypothyreot eingestuft werden.

Eine Steigerung der fixen Dosis auf 370 MBq brachte zwar eine Verbesserung des Gesamterfolgs auf 85%, jedoch stieg auch der Anteil an hypothyreoten Patienten auf inakzeptable 61% (1). Körper erreicht mit einem berechneten Dosiskonzept und einer geforderten Dosis von 300 Gy einen Therapieerfolg bei 74,2% der Autonomiepatienten und verweist beim Vergleich mit der Studie von Langhammer et al. auf die zwar um 18% erhöhte Erfolgsrate von Langhammer, aber auch auf die dafür notwendige Dosiserhöhung um 36% (30,37). Le Moli erreicht bei seinem Hochdosiskonzept bei einer durchschnittlich verabreichten Aktivität von 999 MBq eine Erfolgsquote von 86%, mit 48% fällt der Anteil der hypothyreoten Patienten jedoch entsprechend hoch aus.

Bei der Analyse der aktuell veröffentlichten Studien ist kein großer Fortschritt in der Planung der zu applizierenden Dosis erkennbar. So bleiben die Ergebnisse früherer Studien, die bei messbarem autonomem Volumen eine erreichte Herddosis von 300 bis 400 Gy bezogen auf das Adenomvolumen fordern und so Therapieerfolge von über 90% erzielen, weiter gültig (9,25,33,44,55).

Durch eine exakte Messung der jeweiligen Volumina mit der sonographischen Volumetrie und einem kombinierten Suppressions-Szintigramm unter Einbeziehung der maximalen I-131 Speicherung und Halbwertzeit bei der Berechnung der erforderlichen Therapiedosis kann auch die Anzahl der posttherapeutisch hypothyreoten Patienten unter 20% gehalten werden.

Wie auch bei der Therapie des Morbus Basedow machen einige Autoren bei der Radiojodtherapie der Schilddrüsenautonomien den Einfluss der Thyreostatika als wichtigen Grund für das erhöhte Aufkommen von Therapieversagern verantwortlich, während andere einen solchen Einfluss nicht feststellen können. Jedoch ist es schwierig, präzise Angaben über die Auswirkungen einer thyreostatischen Vorbehandlung von Autonomiepatienten zu finden. Die wenigen Arbeiten, die den Einfluss der Thyreostatika bei der Therapie der Autonomiepatienten erörtern, verweisen oft auf Studien, die sich mit dem Krankheitsbild des Morbus Basedow befassen.

Zusätzlich ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch die schon angesprochene Problematik der unterschiedlichen Berechnungskonzepte der erforderlichen Radiojoddosis erschwert. So wird in manchen Arbeiten zwar ein individuell berechnetes Dosiskonzept angewandt, jedoch beinhalten die Formeln zur Berechnung der Dosis nicht die effektive Halbwertzeit als wichtigen Faktor. Aber gerade bei der Diskussion um den vermeintlichen Einfluss der Thyreostatika ist die Beachtung der individuell sehr unterschiedlichen intrathyroidalen Radiojodkinetik, die zusätzlich durch Jodisationshemmer wie Carbimazol verändert wird, essentiell.

Dieses Phänomen wird in der Arbeit von Allahabadia erkennbar, wenn er einerseits für die Gruppe der mit 185 MBq behandelten Patienten eine Verschlechterung des Therapieerfolgs durch die simultane Gabe von Thyreostatika feststellt, andererseits in der Gruppe der Patienten, die mit einer höheren Dosis von 370 MBq therapiert wurden, der Einfluss der Thyreostatika nicht mehr erkennbar ist (1). Hier muss der Verdacht geäußert werden, dass die Beeinflussung des Therapieergebnisses durch die Thyreostatika in der „low-dose Gruppe“ lediglich durch eine zu geringe erreichte Dosis verursacht wurde da keine individuelle Dosisanpassung stattgefunden hat. Körber findet in seiner Studie mit 420 Autonomiepatienten einen bedeutenden Unterschied der Erfolgsraten der Patienten, die mit (57%) oder ohne (80%) Thyreostatika behandelt wurden. Allerdings relativiert sich das Ergebnis in der durchgeführten, schrittweise multiplen Regressionsanalyse. Als signifikanter Einfluss auf das Therapieergebnis bleibt nach Ausschluss der sich gegenseitig bedingenden Faktoren wieder nur die applizierte Dosis übrig (30). Nygaard findet im Hinblick auf den Einfluss der Thyreostatika keine direkte Verbindung von Thyreostase zu Therapieversagen. Doch wird in Übereinstimmung mit früheren Studien (32,27,53) die Notwendigkeit der Dosisanpassung bei thyreostatisch vorbehandelten Patienten wiederholt (46). In unserem Patientengut konnte, unter Berücksichtigung dieser individuellen Dosisanpassung, keine Beeinflussung der Ergebnisse durch eine simultane thyreostatische Behandlung festgestellt werden. Die in der Gruppe der mit Thyreostatika behandelten Patienten stattgefundenene Anpassung und somit Steigerung der erreichten Zieldosis ist mit durchschnittlich 7 Gy im Sinne einer Erhöhung des strahlungsbedingten Gesundheitsrisikos vernachlässigbar. Es ist jedoch auch zu bemerken, dass die in unserer Studie verabreichte Thyreostatikadosis von durchschnittlich 4,5 mg/d Carbimazol im unteren Ermessensspielraum liegt.

In der Gruppe unserer thyreostatisch behandelten Patienten starten die FT3-Werte zur RJT mit einem niedrigeren Basislevel verglichen mit der Gruppe ohne thyreostatische Medikation. Im weiteren posttherapeutischen Verlauf gleichen sich die Trijodthyroninwerte der zwei Gruppen jedoch an. Auch bei der statistischen Testung des Einflusses der zur Radiojodtherapie bestehenden FT3-Werte auf den Therapieausgang sind keine Korrelationen feststellbar. Einen ähnlichen Verlauf der FT3 Werte beobachtet auch Burch in seiner Studie. Des Weiteren findet er keinen Zusammenhang zwischen den durch die thyreostatischen Medikamente zu Beginn erniedrigten Schilddrüsenhormonwerten und dem Risiko einer Entwicklung einer thyreotoxischen Krise (13). Die drei Patienten, bei denen in unserer Studie nach sechs Monaten zum Teil stark erhöhte TSH-Rezeptorantikörper festgestellt wurden und eine durch die Radiojodtherapie erzeugte Autoimmunhyperthyreose zu diskutieren ist, wiesen keine erhöhten FT3-Werte zur RJT auf und wurden ohne simultane thyreostatische Medikation behandelt. Bei diesen drei Patienten handelte es sich jedoch nach dem prätherapeutischen Befund um fokal disseminierte Autonomien. Dies ist mit den Ergebnissen von Langhammer vereinbar, der bei aufgetretenen Immunhyperthyreosen von einer Exazerbation einer bereits prätherapeutisch bestehenden, jedoch klinisch und funktionell weitgehend stummen Immunthyreopathie ausgeht (33).

Bei der Frage des Einflusses des prätherapeutischen Schilddrüsenvolumens ist wieder auf die Problematik der verschiedenen Dosiskonzepte hinzuweisen. Dass eine große Struma mit viel autonomem Gewebe, im Gegensatz zu einem kleinen Adenom, bei einem fixen, zum Beispiel von Allahabadia verwendeten Dosiskonzept, schlechtere Therapieergebnisse zur Folge hat, ist logisch, sagt aber wenig über den eigentlichen Einfluss aus (1). Ein generell schlechteres Abschneiden der Patienten mit erhöhten Schilddrüsenvolumina unter Verwendung einer Dosisanpassung konnte aktuell nur in den Studien von Le Moli festgestellt werden (1,34). Le Moli empfiehlt daher die Therapie der Schilddrüsenadenome in einem möglichst frühen Stadium durchzuführen, um mit einer geringen Schilddrüsengröße gute Ergebnisse zu erzielen. Auch stellt er nach zwei Jahren eine beachtliche Größenreduktion von durchschnittlich 50% bei den erfolgreich therapierten Patienten fest.

Diese Volumenreduktion wird in der Arbeit von Nygaard bestätigt, allerdings findet er wie auch Körber keinen direkten Einfluss der Schilddrüsengröße auf das Therapieergebnis (30,46). Auch in unserer Studie konnte selbst bei der Unterteilung der Patienten in eine Gruppe, bei der das jeweilige Adenomvolumen feststellbar war, und die Gruppe, bei denen die zu applizierende Dosis auf das Gesamtvolumen bezogen werden musste, keine signifikante Auswirkung der prätherapeutischen Schilddrüsengröße auf den Therapieausgang festgestellt werden. Allerdings kann die bei uns gefundene signifikante Korrelation des Patientenalters auf den Therapieausgang mit den oben genannten Ergebnissen von Le Moli teilweise vereinbart werden. Das Durchschnittsalter unserer erfolgreich therapierten Patienten betrug 63 Jahre. Bei den Therapieversagern lag das Durchschnittsalter bei 74 Jahren. Der schlechtere Therapieerfolg der älteren Patienten in unserem Patientengut konnte mit einem Signifikanzniveau unter 5% statistisch bestätigt werden. Die Größe der Schilddrüse korrelierte im Gegensatz zu Le Molis Ergebnissen jedoch nicht mit dem Patientenalter oder dem Therapieergebnis.

6. Schlussfolgerung

Nach einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse unserer untersuchten Faktoren konnten in der Kontrollgruppe der Morbus Basedow Patienten statistisch die Schilddrüsenmasse und die Halbwertszeit, in der Hauptgruppe der Autonomiepatienten lediglich das Patientenalter als signifikante Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis festgestellt werden. Der Einfluss einer simultanen Thyreostatikagabe zur Radiojodtherapie war an unserem Patientengut weder in der Gruppe der Morbus Basedow Patienten noch der Autonomiepatienten nachweisbar. Bei der Durchsicht der in den letzten Jahren zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten kann keine eindeutige Übereinkunft der Therapieempfehlungen festgestellt werden (siehe auch Tabellen 1 und 3).

Bei der zusammenfassenden Analyse aller Ergebnisse und dem Vergleich unserer Studie mit den veröffentlichten Arbeiten der letzten Jahre muss die Bedeutung einer korrekten Dosisberechnung, der ausreichenden Applikation und deren Kontrolle betont werden. Eine exakte Dosisberechnung (modifizierte Marinelli Formel) und eine ausreichend veranschlagte zu erreichende Zieldosis (Autonomien: 300-400 Gy bei bekanntem autonomem Volumen, bzw. 150-200 Gy bei unbekanntem autonomem Volumen; Morbus Basedow: 250 Gy) ermöglichen im internationalen Vergleich überdurchschnittliche Therapieergebnisse und relativieren den statistischen Einfluss der übrigen Faktoren.

Viele Einflussfaktoren werden weiterhin kontrovers diskutiert und die in den einzelnen Studien veröffentlichten Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich. Dieses Phänomen liegt vielleicht nicht nur in uneinheitlichen Dosiskonzepten oder unterschiedlichen Studiendesigns begründet, sondern vielleicht auch im geringen absoluten Einfluss, der im Rahmen dieser Arbeit diskutierten Faktoren.

Nach Körbers Hypothese lassen sich nur 5% des Einflusses auf das Therapieergebnis bei der Radiojodtherapie durch heute bekannte Umstände erklären, 95% der am Therapieerfolg beteiligten Faktoren seien noch unbekannt (31).

VI. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, mit einer retrospektiven Analyse der Therapieergebnisse von Patienten mit der Diagnose „Schilddrüsenautonomie“ und einer Kontrollgruppe mit der Diagnose „Morbus Basedow“, die sich einer Radiojodtherapie am Klinikum München Rechts der Isar unterzogen haben wichtige Einflussfaktoren auf die Radiojodtherapie festzustellen. Von den 115 ausgewerteten Patienten konnten in der Gruppe der 93 Autonomiepatienten 96% erfolgreich (d.h. nach mindestens einem halben Jahr posttherapeutisch euthyreote oder hypothyreote Schilddrüsenstoffwechsellage) therapiert werden. In der Gruppe der 22 Morbus Basedow Patienten betrug der Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten im Sinne eines ablativen Therapiekonzeptes (d.h. nach mindestens einem halben Jahr hypothyreote Schilddrüsenstoffwechsellage) 82%. Bei der Analyse der Einflussfaktoren für den Therapieerfolg in der Gruppe unserer Autonomiepatienten ließ sich hohes Alter als signifikanter negativer Faktor zur Therapie feststellen. In der Gruppe der Patienten mit einer Morbus Basedow Erkrankung korrelierten die Schilddrüsenmasse und die Halbwertszeit mit dem Therapieansprechen. Eine schrittweise logistische Regressionsanalyse bestätigte diese Merkmale als zu allen anderen untersuchten Faktoren unabhängig signifikant. Der Einfluss einer zur Radiojodtherapie simultanen Behandlung mit Thyreostatika aus der Gruppe der Carbimazole auf das Therapieergebnis konnte in keiner der beiden Gruppen signifikant nachgewiesen werden. Bei der zusammenfassenden Analyse aller Ergebnisse und dem Vergleich unserer Studie mit den veröffentlichten Arbeiten der letzten Jahre muss die Bedeutung einer korrekten Dosisberechnung, der ausreichenden Applikation und deren Kontrolle betont werden. Eine exakte Dosisberechnung (modifizierte Marinelli Formel) und eine ausreichend veranschlagte zu erreichende Dosis (Autonomien: 300-400 Gy bei bekanntem autonomem Volumen, bzw. 150-200 Gy bei unbekanntem autonomem Volumen; Morbus Basedow: 250 Gy) ermöglichen im internationalen Vergleich überdurchschnittliche Therapieergebnisse und relativieren den statistischen Einfluss der übrigen Faktoren.

VII. Literaturverzeichnis

- (1) Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3611-3617.
- (2) Allolio B, Schulte H. Endokrinologie. München, Wien, Baltimor: Urban und Schwarzenberg, 1996.
- (3) Andrade VA, Gross JL, Maia AL. 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.* 2001;86(8):3488-3493.
- (4) Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol.* 2002;146(4):457-461.
- (5) Basedow KA. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöle. *Wochenschr gesammte Heilkunde.* 1840;13(13):197-228.
- (6) Bauer R, Buttermann G, Kempken K, Kriegel H, Kretschko J, Langhammer HR, Nitz D, Pabst HW. [Radiation burden and its measurement]. *Krankenpfl J.* 1987;1;25(11):16-17.
- (7) Becker DV, Hurley JR. Complications of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Semin Nucl Med.* 1971;1(4):442-460.
- (8) Becker W, Borner W, Reiners C, Roedler HD. [Radioiodine therapy of immune hyperthyroidism depending on age. A tenable risk even for younger patients?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1988;113(23):954-961.
- (9) Berding G, Schicha H. [Results of radioiodine therapy of manifest hyperthyroidism and autonomous struma with euthyroidism]. *Nuklearmedizin.* 1990;29(4):158-165.
- (10) Berg GE, Michanek AM, Holmberg EC, Fink M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med.* 1996;37(2):228-232.
- (11) Bogner U, Finke R, Schleusener H. Diagnostik der Hyperthyreose, Hypothyreose und Struma. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991;116(116):1717-1720.
- (12) Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid.* 2002;12(2):135-139.

- (13) Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after I131 ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3016-3021.
- (14) Burch HB, Wartofsky L, Burman KD. Antithyroid drugs and radioiodine therapy. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):554-555.
- (15) Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *Eur J Endocrinol.* 1999;141(2):117-121.
- (16) Clerc J, Izembart M, Dagousset F, Jais JP, Heshmati HM, Chevalier A, Leger AF, Barritault L. Influence of dose selection on absorbed dose profiles in radioiodine treatment of diffuse toxic goiters in patients receiving or not receiving carbimazole. *J Nucl Med.* 1993;34(3):387-393.
- (17) Crooks J, Buchanan WW, Wayne EJ, MacDonald E. Effect of Pretreatment with Methylthiouracil on results of 131I Therapy. *Brit Med J.* 1960;1(1):151-154.
- (18) Dai W, Zhang J, Zhan S. Retrospective analysis of 18 cases of antithyroid drug (ATD) induced agranulocytosis. *endocr J.* 2002;49(1):29-33.
- (19) Dietlein M, Moka D, Dederichs B, Hunsche E, Lauterbach KW, Schicha H. [Cost-effectiveness analysis: radioiodine or antithyroid medication in primary treatment of immune hyperthyroidism]. *Nuklearmedizin.* 1999;38(1):7-14.
- (20) Dietlein M, Troche CJ, Moka D, Bausch V, Lauterbach KW, Schicha H. [Consequences of new patient discharge guidelines on the cost structure of radioiodine therapy]. *Nuklearmedizin.* 1998;37(1):33-40.
- (21) Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38(6):976-998.
- (22) Edsmyr F, Einhorn J.. Complications in radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1966;4(1):49-54.
- (23) Graves RJ. Newley observed affection of the thyroid gland in females. *London Med Surg J.* 1835;7(7):516.
- (24) Green M., Fisher M., Miller H., Wilson G.M. Blood radiation dose after 131I-therapy of thyrotoxicosis. Calculations with reference to leukaemia. *Brit Med J.* 1962;2(2):210.
- (25) Guhlmann CA, Rendl J, Borner W. [Radioiodine therapy of autonomously functioning thyroid nodules and Graves' disease]. *Nuklearmedizin.* 1995;34(1):20-23.

- (26) Hamilton J.G., Lawrence J.H. Recent clinical developments in the therapeutic applications of radio-phosphorus and radioiodine. *J Clin Invest.* 1942;21(21):624.
- (27) Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(4):425-430.
- (28) Hertz S., Roberts A. Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' Disease. *J Clin Invest.* 1942;21(21):624.
- (29) Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(3):325-329.
- (30) Korber C, Schneider P, Korber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre? *Eur J Nucl Med.* 2001;28(9):1360-1364.
- (31) Korber C, Schneider P, Korber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C. Letter to the editor. *Eur J Nucl Med.* 2002;29(1):161.
- (32) Kung AW, Yau CC, Cheng AC. The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism. *Thyroid.* 1995;5(1):7-12.
- (33) Langhammer HR, Laubenbacher C, Hirsch C, Klingele C, Spyra JL, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M. [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.* 1999;94(8):415-424.
- (34) Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(6):783-789.
- (35) Leech N, Dayan C. Controversies in the management of Graves' Disease. *clinical endocrinology.* 1998;49(49):273-280.
- (36) Lowdell CP, Dobbs HJ, Spathis GS, Engelhardt D, Kirsch CM, Knesewitsch P, Tatsch K, Kreisig T, Kurz Chr, Saller B. Low-dose ¹³¹I in treatment of Graves' disease. *J R Soc Med.* 1985;78(78):197-202.
- (37) Maka D, Schicha H, Korber C, Schneider P, Reiners C. [Reduced antithyroid agents as a result of radioiodine therapy?]. *Nuklearmedizin.* 2000;39(2):N25-N26.
- (38) Manso P, Furlanetto R, Wolosker A, Paiva ER, de Abreu MT, Maciel RM. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid.* 1998;8(8):49-52.

- (39) Marcocci C, Bartalena L, Pinchera A. Ablative or non-ablative therapy for Graves' hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy? *J Endocrinol Invest.* 1998;21(7):468-471.
- (40) Marinelli L, Quinby E, Hine G. Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol.* 1948;59(59):260-281.
- (41) Meng W. Schilddrüsenerkrankungen. 3 ed. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1992.
- (42) Miller JM. Radioiodine therapy of the autonomous functioning thyroid. *Semin Nucl Med.* 1971;1(4):431-441.
- (43) Moser E, Kreisig T, Mann U, Dagres E, Blattmann H. Vergleich von Ergebnissen aus Freiburg und München. *Der Nuklearmediziner.* 1990;13:251-256.
- (44) Moser E, Pickardt CR, Mann K, Engelhardt D, Kirsch CM, Knesewitsch P, Tatsch K, Kreisig T, Kurz Chr, Saller B. Ergebnisse der Radiojodbehandlung von Patienten mit immunogener und nichtimmunogener Hyperthyreose bei Anwendung unterschiedlicher Herddosen. *Nuklearmedizin.* 1988;27(27):98-104.
- (45) Muller B, Bares R, Bull U. [The effective half-life of ¹³¹I during the treatment of autonomous thyroid disease with radioiodine]. *Nuklearmedizin.* 1991;30(3):71-76.
- (46) Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *clinical endocrinology.* 1999;50(50):197-202.
- (47) Olbricht T, Bustgens L, Mellinghoff HU, Benker G, Reinwein D. Comparative sonographic and scintigraphic studies in autonomous adenoma of the thyroid gland. 33[47], 1720-1722. 1982. *Med Welt.* 1982 Nov 26.
- (48) Perros P. Anti-thyroid drug treatment before radioiodine in patients with Graves' disease: soother or menace? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(1):1-2.
- (49) Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest.* 1995;25(3):186-193.
- (50) Pfannenstiel P, Hotze L, Saller B. Schilddrüsenerkrankungen - Diagnose und Therapie. 3 ed. Berlin: Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH, 1997.
- (51) Plummer HS. The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. *Am J Med Sci.* 1913;146(146):790-795.
- (52) Pochin EE. Leukaemia following radioiodine treatment of thyreotoxicosis. *Brit Med J.* 1960;1(1):1545.

- (53) Rasmussen AK, Jarlov AE, Faber J. [Radioiodine therapy of benign thyroid disease in Denmark]. *Ugeskr Laeger*. 2000;162(3):327-330.
- (54) Reinhardt M, Emrich D, Krause T, Brautigam P, Nitzsche E, Blattmann H, Schumichen C, Moser E. Improved dose concept for radioiodine therapy of multifocal and disseminated functional thyroid autonomy. *Eur J Endocrinol*. 1995;132(5):550-556.
- (55) Reinhardt MJ, Joe A, von Mallek D, Zimmerlin M, Manka-Waluch A, Palmedo H, Krause TM. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of (99m)Tc-pertechnetate thyroid uptake. *Eur J Nucl Med*. 2002;29(4):480-485.
- (56) Rodien P, Ho S, Vlaeminck V, Vassart G, Costagliola S. Activating mutations of TSH receptors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003;64(1):12-16.
- (57) Sabri O, Schulz G, Zimny M, Schreckenberger M, Zimny D, Wagenknecht G, Kaiser HJ, Dohmen BM, Bares R, Bull U. [Determination of factors affecting the therapeutic outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease]. *Nuklearmedizin*. 1998;37(3):83-89.
- (58) Sabri O, Zimny M, Buell U. Influence of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(1):160-161.
- (59) Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Nowak B, Ostwald E, Schafer W, Block S, Setani K, Bull U. [Characterization of therapy failures in radioiodine therapy of Graves' disease without simultaneous antithyroid agents]. *Nuklearmedizin*. 2001;40(1):1-6.
- (60) Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Ostwald E, Buell U. Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy. *Thyroid*. 1999;9(12):1181-1188.
- (61) Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1229-1233.
- (62) Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. *JAMA*. 1968;16;205(12):855-862.
- (63) Schicha H. Radiojodtherapie - neuester Stand: Nichtimmunogene Hyperthyreose. *Akt Endokr Stoffw*. 1999;13(13):71-79.
- (64) Schicha H. Stellungnahme zum Editorial. *Nuklearmedizin*. 1997;36(36):6.

- (65) Schicha H. Therapie mit radioaktiven Stoffen. In: Büll U, Schicha H, Biersack H et al, editors. Nuklearmedizin. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 460-87.
- (66) Schicha H. Behandlung mit Radiojod bei immunogener Hyperthyreose. In: Pickardt CR, Pfannenstiel P, Weinheimer B, editors. Schilddrüse 1987, Behandlungsstrategien und ihre Ergebnisse bei Schilddrüsenerkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989: 76-85.
- (67) Silbernagl S, Klinke R. Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1994: 482.
- (68) Sugrue D, Mcevoy M, Feely J, Drury M. Hyperthyroidism in the Land of Graves: results of treatment by surgery, radioiodine and carbimazole in 837 cases. *Quarterly Journal of Medicine*. 1980;49(49):51-61.
- (69) Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2986-2993.
- (70) Urbanek V, Voth E, Moka D, Schicha H. [Radioiodine therapy of Graves' disease--a dosimetric comparison of various therapy regimens of antithyroid agents]. *Nuklearmedizin*. 2001;40(4):111-115.
- (71) Willemsen UF, Knesewitsch P, Kreisig T, Pickardt CR, Kirsch CM. Functional results of radioiodine therapy with a 300-Gy absorbed dose in Graves' disease. *Eur J Nucl Med*. 1993;20(11):1051-1055.

VIII. Lebenslauf

Peltz, Tim Sebastian Alexander
Gumbinnenstr. 11, 81929 München, Deutschland
Tel.: (089) 934836, E-Mail: timpeltz@hotmail.com

- Eltern:** Dr. med. Wolfram Peltz, Facharzt für Chirurgie, Unfall-D-Arzt;
Luitgard Peltz, medizinisch technisch Ausgebildete
- Geboren:** 31. Mai 1974 in München, Deutschland
- Familienstand:** Ledig
- Hobbies:** Photographie, moderne interdisziplinäre Wissenschaften
(Medizin-Philosophie-Physik)
- Sport:** Seit 1995 Mitglied der deutschen Wellenreit-Nationalmannschaft;
Teilnahme an der Surfweltmeisterschaft 1996 in Los Angeles;
diverse Auslandsreisen mit Surf-Magazinen und Filmteams;
10 Jahre Wettkampfsgeräteturnen;
ambitionierter Snowboarder, Taucher und Windsurfer.
- IT:** SPSS, Access, Excel, PowerPoint, Word
- Sprachen:** Fließend Deutsch
Fließend Englisch
Solides Französisch
Grundkenntnisse Spanisch

Schulausbildung:

- 1981-1985 **Gebele-Grundschule**, München
1985-1994 **Luitpoldgymnasium**, München (Naturwissenschaftlicher Zweig)

Universitätsausbildung:

- 11.95-03.98 **Ludwig-Maximilians-Universität München**
Studium der Humanmedizin
Mai 98 **Technische Universität München: Klinikum Rechts der Isar**
Klinisches Studium der Humanmedizin
Mai 02 **III. Staatsexamen**

Forschungstätigkeiten:

- 1999-2000 **Krankenhaus München Bogenhausen**
Abteilung für Plastische-, Wiederherstellende- und Hand-
Chirurgie. Forschungsarbeit bei Herrn Professor Mühlbauer:
"Die operative Therapie der Sagittalnahtsynostose"
2000-2003 **Nuklearmedizinische Klinik der Technischen Universität München**
Doktorand bei Herrn Prof. M. Schwaiger:
" Die Therapie der Autonomie der Schilddrüse und der
immunogenen Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow mit
Radiojod: Einflussfaktoren und Ergebnisse."
Seit August 03 **Krankenhaus München Bogenhausen**
Abteilung für Plastische-, Wiederherstellende- und
Handchirurgie, Prof. Ninkovic: Prospektive Multicenterstudie zur
Erforschung einer speziellen enzymatischen Wunddebridierung
bei Brandwunden.

Zusatzvorlesungen / Fortbildungen:

- Technische Universität München**
Nahtkurse in der plast. Chirurgie (PD Dr. Graf) und der
Unfallchirurgie (PD Dr. Scherer)
Technische Universität München
Zusatzkurs der Sportmedizin (Professor Imhof)
Technische Universität München
Zusatzkurs der speziellen Unfallchirurgie (PD Dr. Scherer)

Berufserfahrung:

- 1996-2000 **Krankenhaus München Bogenhausen**
Diverse Einsätze als OP-Pfleger und Famulus in der Abteilung für Chirurgie und plastische Chirurgie.
- 11.97-01.98 **Universitätsklinikum München Rechts der Isar**
OP-Pfleger in der Handchirurgie
- 03.00-04.00 **University of Cape Town "Groote Schuur Hospital"**
(Kapstadt, Südafrika) Famulatur in der chirurgischen und internen Notaufnahme
- 08.00-11.00 **Alpha Klinik München**
Ärztlicher OP-Assistent in der Abteilung für Wirbelsäulenchirurgie
- 04.01-07.01 **Krankenhaus München Bogenhausen**
1. PJ-Tertial: Abteilung für Chirurgie und plastische Chirurgie.
- 08.01-11.01 **University of California "UCSD Medical Center"**
(San Diego, USA) 2. PJ-Tertial: Radiologie
- 12.01-03.02 **University of Cape Town "Groote Schuur Hospital"**
(Kapstadt, Südafrika) 3. PJ-Tertial: Innere Medizin
- 11.02 – 06.04 **Arzt im Praktikum, Krankenhaus München Bogenhausen**
Abteilung für plastische und wiederherstellende Chirurgie, Zentrum für Schwerbrandverletzte: Professor Mühlbauer/Ninkovic.
- 06.04 – 07.04 Notarzausbildung am Krankenhaus München Bogenhausen.