

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Zentrum für Radiologie der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Carl Schümichen



**Ergebnisse einer risikoadaptierten und
funktionsorientierten Radioiodtherapie bei
Patienten mit Immunhyperthyreose
(Morbus Basedow)**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Volker Christof Neumann
geboren am 19.08.1974 in Karlsburg

vorgelegt am 27.02.2008
verteidigt am 27.10.2008

Dekan **Herr Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger**

1. Gutachter **Herr Prof. Dr. med. Carl Schümichen**
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universität Rostock

2. Gutachter **Herr Prof. Dr. med. Rainer Hampel**
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Abteilung Endokrinologie
Universität Rostock

3. Gutachter **Herr Prof. Dr. med. Gerhard Kirsch**
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Meinem Sohn Gustaf

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	1
1.2. Diagnostik und Therapieprinzipien	2
1.3. Radioiodtherapie	5
1.4. Zielsetzung	7
2. Patienten und Methoden	8
2.1. Patienten und Untersuchungszeitraum	8
2.1.1. <i>Patientengruppe mit Radioiodkurztest</i>	9
2.1.2. <i>Patientengruppe mit 48-Std-Radioiodtest</i>	9
2.2. Methoden	11
2.2.1. <i>Bestimmung der Schilddrüsenfunktion</i>	11
2.2.2. <i>Bestimmung des Schilddrüsenvolumens</i>	12
2.2.3. <i>Quantitative Schilddrüsenszintigraphie</i>	13
2.2.4. <i>Therapieplanung mit dem risikoadaptierten Dosiskonzept</i>	13
2.2.5. <i>Prätherapeutische Basisdaten des Gesamtkollektivs</i>	15
2.3. Follow-Up und Definition Therapieerfolg	16
2.4. Datenerfassung und statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Therapieergebnis des risikoadaptierten Dosiskonzeptes	18
3.2. Ergebnisse in den Zielherddosisgruppen	19
3.3. Einfluss prätherapeutischer Parameter auf das Therapieergebnis	21
3.3.1. <i>Prätherapeutische Stoffwechsellage</i>	22
3.3.2. <i>Schilddrüsenvolumen</i>	24
3.3.3. <i>Maximaler ¹³¹Iod-Uptake</i>	26
3.3.4. <i>^{99m}Technetium-Uptake</i>	28
3.3.5. <i>Autoimmunaktivität anhand des pTRAK- oder hTRAK-Titers</i>	29
3.3.6. <i>Adjuvante Prednisolontherapie</i>	31
3.3.7. <i>Altersstruktur</i>	31
3.3.8. <i>Geschlecht</i>	32
3.3.9. <i>Art des Radioiodtests</i>	32

4. Diskussion	33
5. Zusammenfassung	44
6. Literaturverzeichnis	46
Anhang	
<i>Danksagung</i>	55
<i>Erklärung</i>	56
<i>Thesen</i>	57

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
CD	cluster of differentiation
CTLA	cytotoxic T-lymphocyte antigen
ECLIA	Elektrochemischer Lumineszenzimmunoassay
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
Gy	Gray
HLA	humanes Leukozytenantigen
HWZ	Halbwertszeit
IL	Interleukin
LUMI	Lumineszenz
m	männlich
M	Mittelwert
MBq	Mega-Becquerel
RIA	Radioimmunoassay
RIT	Radioiodtherapie
SD	Standardabweichung
T4	Thyroxin
Tc	Technetium
TG	Thyreoglobulin
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
TPO	Thyreoidale Peroxidase
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
hTRAK	humaner TRAK-Assay (Assay 2. Generation)
pTRAK	porciner TRAK-Assay (Assay 1. Generation)
TSH	Thyreoidale stimulierende Hormone
w	weiblich

1. Einführung

In Deutschland wurde erstmals 1840 durch den Merseburger Arzt Carl Adolph von Basedow (1799-1854) eine Erkrankung beschrieben, die durch Struma, Hyperthyreose und Exophthalmus charakterisiert ist und später nach ihm benannt wurde. Etwa zeitgleich berichtete der irische Arzt Robert Graves über diese Form der Hyperthyreose, weshalb in der englischsprachigen Literatur der Morbus Basedow als Graves' Disease bezeichnet wird. Die heute üblichen Synonyme Immunhyperthyreose oder immuno-gene Hyperthyreose charakterisieren die Erkrankung als ein Autoimmungeschehen, das sich neben der endokrinen Orbitopathie auch als prätibiales Myxödem sowie als seltene Akropachie extrathyreoidal manifestieren kann. Von zentraler klinischer Bedeutung sind jedoch die Auswirkungen der Hyperthyreose [Meng 1992, Pfannenstiel 1997, Derwahl 2006].

1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

In Regionen mit guter Iodversorgung (z.B. USA und Japan) stellt der Morbus Basedow mit über 95 % die Hauptursache aller Hyperthyreoseformen dar [Pfannenstiel 1997]. Im Iodmangelgebiet Deutschland [Hampel 1996] sind dagegen immer noch mehr als die Hälfte der Schilddrüsenüberfunktionen auf eine Autonomie zurückzuführen – die Häufigkeit der Immunhyperthyreose liegt hier bei etwa 40 %. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, hat ihren Altersgipfel aber meist bei jüngeren Patienten bzw. in den mittleren Lebensjahrzehnten [Meng 1992, Tunbridge 2000]. Frauen sind vier- bis fünfmal häufiger betroffen, was zum Teil auf die immunmodulierende Wirkung von Östrogenen zurückgeführt wird [Derwahl 2006].

Die Genese des Morbus Basedow ist als multifaktoriell anzusehen. Es besteht eine genetische Prädisposition bei häufig positiver Familienanamnese. Ferner konnte eine deutliche Assoziation mit dem HLA-Histokompatibilitätssystem, insbesondere mit HLA-B8, HLA-DR3 und HLA-DQA1*0501 nachgewiesen werden [Heward 1998]. Häufiger findet sich auch ein Polymorphismus am zytotoxischen T-Lymphozyten-

antigen 4 (CTLA-4) [Badenhoop 1997]. Darüber hinaus wurden verschiedene Loci auf Chromosom 14q31, 20q11.2 und Xq21 beschrieben [Tomer 1998]. Einfluss auf Auslösung und Verlauf der Erkrankung haben schließlich immunmodulierend wirkende Umweltfaktoren wie psychischer Stress [Derwahl 1998], Nikotinabusus [Vestergaard 2002], virale und bakterielle Infektionen [Tomer 1993] und Iodbelastung [Weetman 2001].

Bei der hierdurch angestoßenen, pathologisch veränderten zellulären und humoralen Immunreaktivität kommt es nach Präsentation des thyreoidalen Antigens durch Makrophagen und zytokinaktivierte Thyreozyten zur Proliferation aktivierter B-Lymphozyten und schließlich zur Produktion von Autoantikörpern. Hierbei spielen verschiedene Zytokine wie IL-1, -6, -8 oder TNF- α und Adhäsionsmoleküle wie CD54 eine zentrale und den Autoimmunprozess weiter unterhaltende Rolle. Letztlich kommt es durch die autoantikörpervermittelte Dauerstimulation der TSH-Rezeptoren unter Umgehung der hypothalamisch-hypophysär-thyreoidalen Achse zu einer unkontrollierten Überproduktion von Schilddrüsenhormonen und somit zum klinischen Bild der Hyperthyreose [Pfannenstiel 1997, Heufelder 1998].

1.2. Diagnostik und Therapieprinzipien

Im Vordergrund der Symptomatik stehen die durch die Hyperthyreose verursachten Beschwerden wie Hyperaktivität, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Hitzeintoleranz mit vermehrtem Schwitzen, Schwäche, Gewichtsverlust, Diarrhoen u.a. Durch Erhebung der Familienanamnese, Nachweis einer diffusen Struma und Vorhandensein einer ein- oder beidseitigen endokrinen Orbitopathie kann eine Abgrenzung zu anderen Hyperthyreoseformen erfolgen und bereits klinisch die Diagnose einer Immunhyperthyreose gestellt werden. Der laborchemische Nachweis einer hyperthyreoten Stoffwechsellage mit erhöhten TRAK-Titern sichert den Verdacht. Ergänzend sollte eine Schilddrüsenonographie und ggf. -szintigraphie erfolgen, ferner kann die Bestimmung von TPO- und TG-Antikörpern die Diagnose stützen.

Nach Diagnosestellung herrscht über das weitere therapeutische Vorgehen in Deutschland allgemein Konsens, der in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Stand 07/2007) zusammengefasst ist [Dietlein 2007]. Das therapeutische Regime stützt sich dabei auf die drei Säulen Thyreostatische Therapie, Operation oder Radioiodtherapie. Dabei finden diese Verfahren isoliert oder in Kombination sowohl parallel als auch sukzessiv Anwendung, um den oft sehr individuellen Verläufen der Erkrankung Rechnung tragen zu können. Das in Deutschland übliche therapeutische Vorgehen nach Diagnosestellung ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

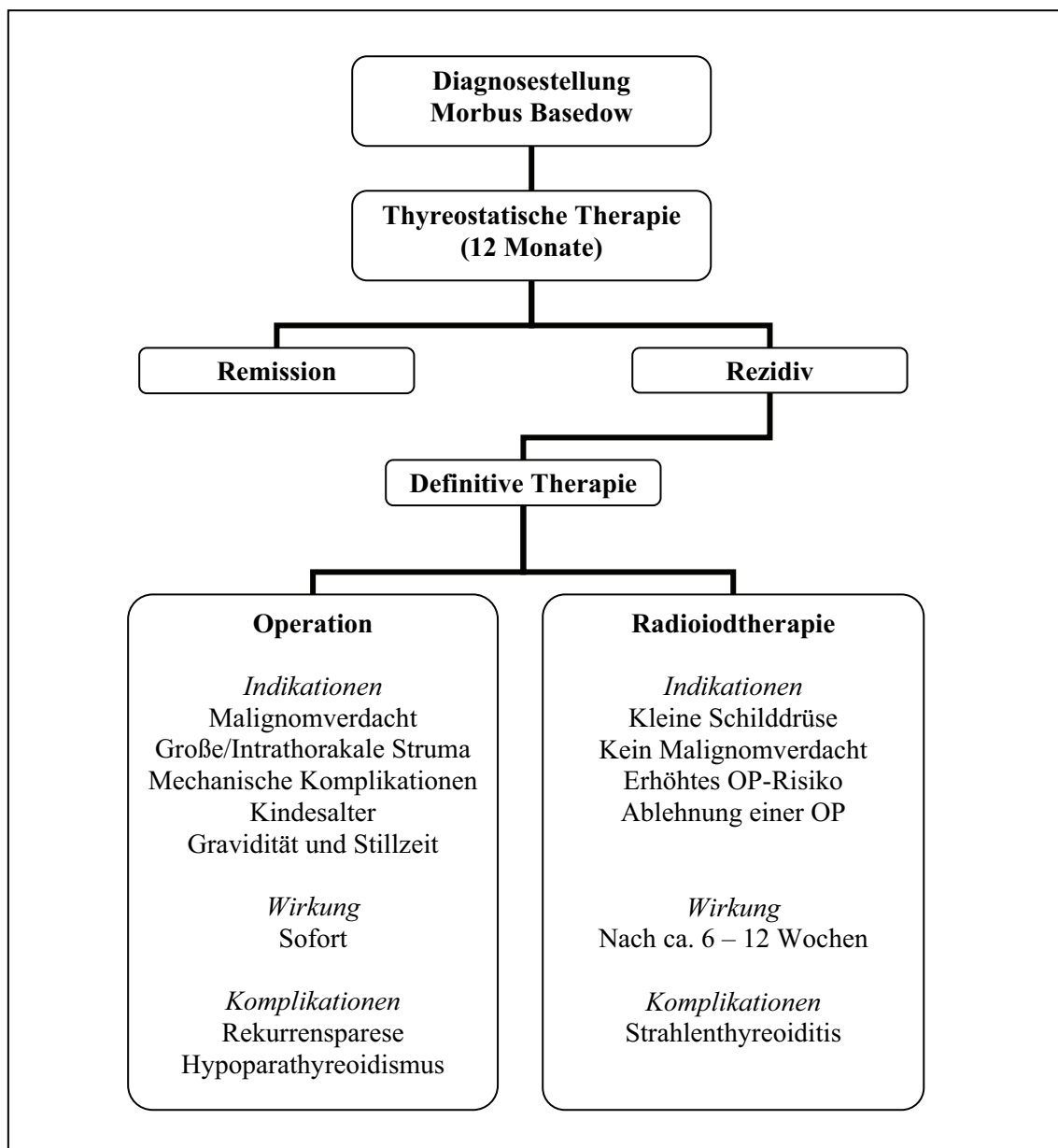


Abbildung 1. Therapeutisches Vorgehen bei Morbus Basedow

Hierbei wird in Deutschland im Gegensatz zu anderen Ländern, insbesondere den USA, traditionell primär thyreostatisch behandelt, auch um Remissionen abzuwarten. In den USA, wo die Radioiodtherapie ambulant durchgeführt werden darf, wird zur Behandlung des Morbus Basedow in 70 – 90 % primär eine Behandlung mit Radioiod bevorzugt. Für den gleichen Standardpatienten in Deutschland erfolgt dagegen der konservativ-thyreostatische Therapieversuch in 90 % [Schicha 2002].

Zur Verfügung stehen hierfür die gebräuchlichen Standardmedikamente vom Thionamid-Typ (Thiamazol, Carbimazol) sowie Propylthiouracil. Zur Reduktion der Nebenwirkungsrate wird hierbei zunehmend ein Niedrigdosiskonzept verfolgt [Mann 1998, Reinwein 1993]. Die Remissionsrate innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn liegt bei etwa 50 % [Schleusener 1990] bis 65 % [Reinwein 1993], wobei bisher nicht ausreichend geklärt werden konnte, ob es sich dabei um Spontanremissionen oder zusätzlich um durch Thyreostatika bedingte Remissionen handelt. Seit längerem werden dieser Substanzgruppe immunmodulatorische Effekte (Reduktion der Zytokine) zugeschrieben [Weetman 2000]. Bei etwa der Hälfte der Patienten in Remission tritt ein Rezidiv auf. Risiken für das Auftreten eines Rezidivs sind ein Strumavolumen über 40 ml, ein Lebensalter unter 40 Jahren, eine vorbestehende endokrine Orbitopathie, stark erhöhte TRAK-Titer und männliches Geschlecht [Dietlein 1999, 2003, Schicha 2002]. Bei erfolglosem Therapieversuch mit Thyreostatika nach 6 bis 12 Monaten (Persistenz oder Rezidiv der Hyperthyreose) sowie bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte dann eine definitive Behandlung angestrebt werden.

Wird eine definitive Therapie erforderlich, muss zwischen einer Operation (subtotale Strumaresektion) und einer Radioiodtherapie entschieden werden. Die Durchführung einer alleinigen thyreostatischen Dauertherapie sollte nur bei Patienten mit geringem Rezidivrisiko (s.o.) erfolgen [Schicha 2001, Dietlein 2007]. Eine Operation ist stets dann angezeigt, wenn Malignomverdacht besteht, also z.B. bei zusätzlich bestehendem szintigraphisch kaltem Knoten. Meist ist die Operation auch bei intrathorakaler oder großer Struma (> 60 ml) indiziert, besonders wenn mechanische Komplikationen bestehen. Alternativ dazu stellt die Radioiodtherapie mit keinerlei Sofort- und nur sehr

geringem theoretischen Spättrisiko eine gute Alternative zum klassischen operativen Vorgehen dar, insbesondere wenn ein erhöhtes Operationsrisiko besteht. Einzige tatsächliche Nachteile gegenüber der Operation sind der verspätete Wirkungseintritt sowie die nicht vorausberechenbare Volumenreduktion der Schilddrüse [Schümichen 1997].

Bei der Entscheidung über das geeignete therapeutische Vorgehen spielen nicht immer nur objektive Gesichtspunkte eine Rolle – auch Ängste des Patienten sind oft von ausschlaggebender Bedeutung. Letztlich können alle Therapien mit mehr oder weniger gutem Erfolg angewandt werden, wobei die letzte Entscheidung der Patient treffen sollte – nach fachkundiger ärztlicher Beratung [Schicha 2002].

1.3. Radioiodtherapie

Die Radioiodtherapie zur Behandlung der Autoimmunhyperthyreose ist eine etablierte, risikoarme und kostengünstige Therapieoption [Dietlein 1997, 1998, 1999, Wartofsky 1997, Reiners 2004]. Die Wirksamkeit der Behandlung und ihr Stellenwert in der Therapie der Hyperthyreose sind unbestritten und wurden in zahlreichen Studien belegt [Franklyn 1994, Sankar 2000, Konrády 2006, Tarantini 2006]. Obwohl die Radioiodtherapie seit über 60 Jahren Anwendung findet, unterscheidet sich das therapeutische Vorgehen insbesondere beim Morbus Basedow von Land zu Land und sogar von Klinik zu Klinik [Jönsson 2004]. Noch immer herrschen kontroverse Ansichten über das optimale Dosisregime zur definitiven Behandlung der Immunhyperthyreose. Dabei wurde in den letzten 20 Jahren die Herddosis mehr als verdreifacht – von 80 Gy auf 250 bis 300 Gy –, um die Erfolgsrate (Beseitigung der Hyperthyreose) zu erhöhen [Schümichen 1997].

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Stand 07/2007) empfehlen zur Durchführung einer Radioiodtherapie bei Immunhyperthyreose zwei Möglichkeiten: das ablative oder das funktionsoptimierte Konzept. Standardaktivitäten (z.B. 555 MBq ^{131}I od), wie sie früher auch in Deutschland Verwendung

fanden und aktuell in anderen Ländern [Allahabadia 2001, Metso 2004] noch gegeben werden, sind abzulehnen [Dietlein 2007].

Beim ablativen Konzept werden Zielherddosen von 200 bis 300 Gy empfohlen, hier wird in Analogie zur subtotalen Strumaresektion die posttherapeutische Hypothyreose bewusst in Kauf genommen, da diese durch eine adäquate Hormonsubstitution problemlos beherrscht werden kann. Diese Substitutionstherapie muss jedoch lebenslang erfolgen. Die Anwendung eines funktionsoptimierten Therapiekonzeptes mit etwa 150 Gy Zielherddosis wird alternativ zum ablativen Therapiekonzept auf Wunsch des Patienten bevorzugt bei niedrigem Rezidivrisiko (s.o.) empfohlen. Hier soll durch Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage posttherapeutisch der Verzicht auf eine Levothyroxingabe oder weitere thyreostatische Behandlung ermöglicht werden.

In der Literatur wird in den letzten Jahren vermehrt die Anwendung des ablativen Therapiekonzeptes propagiert, um eine definitive Beseitigung der Hyperthyreose auch aus Kostengründen anzustreben [Guhlmann 1995, Peters 1995, Schicha 2002, Sabri 1998, 1999, van Isselt 2004, Metso 2004]. Vor allem aber aufgrund des nur schwer vorhersehbaren Therapieergebnisses anhand prätherapeutischer Faktoren wird das ablative Therapiekonzept empfohlen [Lind 2002, van Isselt 2004], als vordergründiges Ziel wird dabei die Beseitigung der Hyperthyreose angesehen.

1.4. Zielsetzung

Auch wenn eine posttherapeutische Hypothyreose als Therapieerfolg zu werten ist, da das Primärziel (die Beseitigung der Hyperthyreose) erreicht wird, besteht der Ehrgeiz des Nuklearmediziners in der Wiederherstellung einer euthyreoten Stoffwechsellaage, vor allem auch, um dem Patienten die lebenslang notwendige Einnahme von Schilddrüsenhormonen zu ersparen. An der Klinik für Nuklearmedizin Rostock wurde daher ein risikoadaptiertes, funktionsorientiertes Dosiskonzept entwickelt, das individuell anhand prätherapeutischer Einflussfaktoren die zum Erreichen der posttherapeutischen Euthyreose notwendige Zielherddosis berechnen soll.

In der vorliegenden Arbeit sollen deshalb die folgenden Fragestellungen bearbeitet werden:

Zum ersten, inwieweit anhand einer prospektiven Therapiestudie eines risikoadaptierten, funktionell ausgerichteten Dosiskonzeptes das Therapieergebnis in Richtung Euthyreose optimiert werden kann.

Zum zweiten, welche der nachfolgend aufgelisteten prätherapeutischen Parameter einen besonderen Einfluss auf das Therapieergebnis bei Anwendung eines funktionsorientierten Dosiskonzeptes haben:

- Stoffwechsellage
- Schilddrüsengesamtvolumen
- Autoimmunaktivität (bewertet anhand des TRAK-Titers)
- Iodkinetik (bewertet anhand des maximalen ^{131}I -Uptakes und TcTU)
- Alter und Geschlecht
- Art des Radioiodtests

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten und Untersuchungszeitraum

In die vorliegende Studie gingen 362 Patienten ein, die zwischen November 1997 und Dezember 2001 an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Rostock wegen einer gesicherten Immunhyperthyreose (Morbus Basedow) erstmalig mit Radioiod nach dem risikoadaptierten funktionell ausgerichteten Dosiskonzept behandelt worden waren. Allen Patienten wurde nach schriftlicher und mündlicher Erläuterung der Vor- und Nachteile der Verfahren sowohl das ablativ als auch das funktionsoptimierte Therapiekonzept zur freien Wahl angeboten.

Als Kriterien für die Diagnose des Morbus Basedow galten eine thyreostatisch behandelte oder noch bestehende Hyperthyreose, ein positiver TSH-Rezeptor-Antikörpertiter und/oder das Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie. Da bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie oder in der Vorgeschichte eine Hyperthyreose und/oder erhöhte TRAK-Titer nachgewiesen worden waren, konnte die Diagnose bei allen Patienten gesichert werden, so auch für Patienten ohne endokrine Orbitopathie. 11 Patienten wurden wegen bestehender Extremwerte außerhalb der vierfachen Standardabweichung für Schilddrüsenvolumen, TRAK und TPO-AK ausgeschlossen.

Für die Auswertung standen somit **351 Patienten** zur Verfügung.

Der Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs lag bei $52,4 \pm 14,2$ Jahren (Range 18 – 89 Jahre). 305 der Patienten waren weiblich, 46 männlich, entsprechend einem Verhältnis von w : m = 6,6 : 1.

2.1.1. Patientengruppe mit Radioiodkurztest

Bei 279 Patienten kam der Radioiodkurztest zur Anwendung, bei dem mit Uptake-Messungen nach 4, 6, 8, 10, 22 und 24 Stunden der maximale ^{131}I -Uptake ermittelt wurde. Die verwendeten Halbwertzeiten wurden einem fixen Schema unter Berücksichtigung von Thyreostase und prätherapeutischer Stoffwechsellage entnommen.

***Tabelle 1.** Effektive Halbwertzeit im Radioiodkurztest*

Kriterien	Halbwertzeit
Keine Thyreostase bzw. mindestens 2 Tage vor Therapie abgesetzt und Euthyreose oder Hypothyreose	5 d
Keine Thyreostase bzw. mindestens 2 Tage vor Therapie abgesetzt und Hyperthyreose	4 d
Thyreostase und Euthyreose oder Hypothyreose	4 d
Patient unter Thyreostase und Hyperthyreose	3 d

Die Altersspanne für diese Patientengruppe reichte von 18 bis 88 Jahren, mit einem Mittel von $52,7 \pm 14,2$ Jahre. 239 Patienten waren Frauen (85,7 %), 40 Patienten waren Männer (14,3 %). Der Kontrollzeitraum nach RIT lag für diese Gruppe zwischen 4,0 und 17,2 Monaten, im Mittel vergingen $8,0 \pm 2,5$ Monate bis zur Kontrolle.

2.1.2. Patientengruppe mit 48-Std-Radioiodtest

In dem ab März 2001 bei 72 Patienten durchgeführten 48-stündigen Radioiodtest erfolgte die Bestimmung des maximalen ^{131}I -Uptakes im Vergleich zum Radioiodkurztest anhand zusätzlicher Messpunkte (Messungen nach 4, 6, 8, 10, 22, 24, 26, 32, 46 und 48 Stunden). Mit Hilfe einer polynomischen Gleichung wurde anschließend aus dem Zeitpunkt des maximalen ^{131}I -Uptakes die effektive Halbwertzeit individuell bestimmt.

Patienten in dieser Gruppe waren zwischen 22 und 89 Jahren alt, im Mittel $51,3 \pm 14,1$ Jahre. 91,7 % waren Frauen (n=66) und 8,3 % waren Männer (n=6). Die Therapiekontrolle erfolgte zwischen 4,2 und 13,3 Monaten, im Mittel nach $8,0 \pm 2,0$ Monaten.

Signifikante Unterschiede beider Gruppen hinsichtlich der Zusammensetzung (Altersstruktur, Schilddrüsenvolumen, Technetium-Uptake und Zeit bis zum Follow-Up (U-Test) bzw. Geschlechtsverteilung, prätherapeutische Stoffwechsellage und Prednisolontherapie (Chi²-Test) ergaben sich nicht. Die weitere Planung und Durchführung der Therapie war für beide Patientengruppen identisch. Tabelle 2 stellt die prätherapeutischen Basisdaten beider Gruppen gegenüber.

Tabelle 2. Prätherapeutische Parameter beider Gruppen im Vergleich ($M \pm SD$)

	Radioiodkurztest (n=279)	48-Std-Radioiodtest (n=72)
Alter (Jahre)	$52,7 \pm 14,2$	$51,3 \pm 14,1$
Geschlecht (w : m)	6 : 1	11 : 1
Stoffwechsellage (n / %)		
latent hypothyreot	10 / 3,6	5 / 6,9
euthyreot	78 / 28,0	14 / 19,4
latent hyperthyreot	60 / 21,5	18 / 25,0
manifest hyperthyreot	131 / 47,0	35 / 48,6
Schilddrüsenvolumen (ml)	$24,0 \pm 15,9$	$24,4 \pm 16,9$
max. ¹³¹ Iod-Uptake (%)	$61,7 \pm 16,5$	$68,9 \pm 17,3$
Technetium-Uptake (%)	$6,3 \pm 4,9$	$6,9 \pm 5,4$
pTRAK-Titer* (U/l)	$24,3 \pm 30,9$	–
hTRAK-Titer* (U/l)	–	$8,5 \pm 9,1$
adjuvant Prednisolon (n / %)	195 / 69,9	50 / 69,4

*pTRAK bis 12/99, hTRAK ab 01/00

2.2. Methoden

Zur Indikationsstellung und Dosisplanung wurden sämtliche Patienten unmittelbar vor der Radioiodtherapie einer Untersuchung unterzogen. Hierbei wurde bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese erhoben, in der insbesondere aktuelle Symptome, Dauer der Erkrankung, Art und Dauer der Einnahme schilddrüsenwirksamer Medikamente, eventuelle Iodkontaminationen (beispielsweise im Rahmen von Röntgenkontrastuntersuchungen) sowie Nebendiagnosen erfragt wurden. In der körperlichen Untersuchung wurden die Palpation der Halsweichteile, die Beurteilung der Herz-Kreislauf-Funktion sowie die Dokumentation möglicher Zeichen einer endokrinen Orbitopathie berücksichtigt.

2.2.1. Bestimmung der Schilddrüsenfunktion

Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion wurde im Serum bei allen Patienten TSH, die freien Schilddrüsenhormone, TPO-AK und TRAK im klinikeigenen Labor bestimmt. Bis Dezember 1999 wurde der porcine (p)TRAK-Assay und ab Januar 2000 der humane (h)TRAK-Assay eingesetzt. Änderungen der Testverfahren und Referenzbereiche wurden in der Auswertung berücksichtigt.

Eine hyperthyreote Stoffwechsellaage wurde durch das Vorliegen einer erhöhten Serumkonzentration von fT4 und/oder fT3 definiert bei gleichzeitig erniedrigter oder nicht nachweisbarer TSH-Konzentration. Eine erhöhte TSH-Konzentration bei erniedrigten freien Schilddrüsenhormonwerten wurde als hypothyreote Stoffwechsellaage klassifiziert. Als latent hyper- oder latent hypothyreot galten Patienten mit Serumkonzentrationen von fT4 und fT3 im Normbereich bei gleichzeitig erniedrigter (latent hyperthyreot) oder erhöhter TSH-Konzentration (latent hypothyreot).

Die folgende Tabelle fasst die ermittelten Parameter mit ihren Referenzbereichen und verwendeten Testverfahren zusammen.

Tabelle 3. Laborparameter mit Referenzbereichen und Testverfahren

	Referenzbereich	Testverfahren
TSH	0,27 – 4,2 µU/ml	ECLIA „Thyreotropin“ (Boehringer Mannheim)
ft3	2,8 – 7,1 pmol/l	ECLIA „ft3“ (Boehringer Mannheim)
ft4	12,0 – 25,0 pmol/l	ECLIA „ft4“ (Boehringer Mannheim)
pTRAK	< 9 U/l (Graubereich 9 – 14 U/l)	RIA „Dynotest TRAK“ (B.R.A.H.M.S. Diagnostica)
hTRAK	< 1,5 U/l	LUMI „TRAK human“ (B.R.A.H.M.S. Diagnostica)
TPO-AK	Männlich < 60 U/ml Weiblich < 100 U/ml (ab 07/99 beide < 60 U/ml)	LUMI „anti-TPOn“ (B.R.A.H.M.S. Diagnostica)

*pTRAK bis 12/99, hTRAK ab 01/00

2.2.2. Bestimmung des Schilddrüsenvolumens

Das Schilddrüsenvolumen wurde sonographisch mit einem 5- oder 7,5-MHz-Schallkopf bestimmt. Im gesamten Untersuchungszeitraum wurde dabei das Gerät „SONOLINE versa pro“ der Firma Siemens benutzt. Die Volumenbestimmung erfolgte nach folgender Formel für jeden Schilddrüsenlappen getrennt durch Ermittlung der drei Dimensionen Länge, Breite, Tiefe und unter der Annahme, dass ein Schilddrüsenlappen der Form nach einem Rotationsellipsoid gleicht [Brunn 1981]:

$$V = \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe} \times 0,479$$

Anschließend erfolgte die Umrechnung des Volumens in die Schilddrüsenmasse zur Verwendung in der Marinelli-Formel (wobei 1 ml=1 g). Weiterhin wurde das Schallmuster der Schilddrüse beurteilt. Hierbei wurde nach möglichen Knoten oder Zysten

gesucht und die thyreoidale Echogenität gegenüber der umgebenden Halsmuskulatur beurteilt. Bei ähnlichem Reflexverhalten von Muskulatur und Schilddrüse wurde das Schallmuster als echonormal definiert. Echoarmut der Schilddrüse bestand bei geringerer Echogenität gegenüber der Muskulatur.

2.2.3. Quantitative Schilddrüsenszintigraphie

Die prä- und posttherapeutischen Schilddrüsenszintigramme wurden mit einer Kleinfeld-Gamma-Kamera (Firma MIE, Seth, Deutschland) erstellt. Zur Ermittlung des Technetium-Uptakes (TcTU) wurde eine Aktivität von 40 – 80 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetat intravenös appliziert, 15 min p.i. erfolgte dann die Aufnahme über 10 Minuten in einem Energiefenster um 140 keV ($\pm 10\%$). Der ^{99m}Tc -Uptake konnte anschließend nach folgender Formel berechnet werden [Becker 1996]:

$$\text{TcTU (\%)} = 100 \times \frac{\text{Schilddrüsenimpulse} - \text{Untergrundimpulse}}{\text{Nettoimpulse der injizierten Aktivität}}$$

2.2.4. Therapieplanung mit dem risikoadaptierten Dosiskonzept

Unmittelbar vor Radioiodtherapie wurde bei allen Patienten unter stationären Bedingungen ein Radioiodtest entweder mit 2 MBq ^{131}I über 24 Stunden ($n = 279$) [Dietlein 2003] oder über 48 Stunden ($n=72$) an einem kalibrierten Messplatz durchgeführt. Eine eventuelle Thyreostase wurde bei 332 Patienten (95 %) jeweils zwei Tage vor Beginn des Radioiodtests abgesetzt, was für die Wiederherstellung der thyreostatisch gestörten Iodkinetik ausreichend ist [Künstner 2005, Dunkelmann 2007], zu einer Steigerung der Effizienz und so zu einer deutlichen Reduktion der Strahlenexposition des Patienten führt [Urbanek 2001, Eschmann 2006] und auch keine Komplikationen bezüglich des Stoffwechsels verursacht [Pirnat 2004, Reiners 2004, Walter 2005, Kubota 2006].

Zur Bestimmung der Zielherddosis wurde dann das risikoadaptierte, funktionsorientierte Dosiskonzept angewandt [Schümichen 1997]. Hierbei wird individuell in Abhängigkeit prätherapeutisch ermittelter Risikofaktoren von einer Basisherddosis von 125 Gy ausgehend eine stufenweise Steigerung der Zielherddosis bis auf 250 Gy ermöglicht (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4. Bestimmung der Zielherddosis beim risikoadaptierten, funktionsorientierten Dosiskonzept (nach Schümichen 1997)

Kriterien	Zielherddosis
Basis	125 Gy
Schilddrüsenvolumen ≥ 15 ml und ≤ 50 ml	+ 25 Gy
Schilddrüsenvolumen > 50 ml	+ 50 Gy
Ohne adjuvante Prednisolontherapie (bei Kontraindikationen)	+ 25 Gy
Genau 1 der folgenden Kriterien erfüllt	+ 25 Gy
Genau 2 oder 3 der folgenden Kriterien erfüllt	+ 50 Gy
– <i>fT3 oder fT4 erhöht</i>	
– <i>max. $^{131}\text{Iod-Uptake} > 70\%$ oder $TcTU > 10\%$</i>	
– <i>pTRAK > 80 U/l oder hTRAK > 8 U/l</i>	

Aus der so ermittelten Zielherddosis, der Schilddrüsenmasse und der im Radioiodtest bestimmten Parameter (max. $^{131}\text{Iod-Uptake}$, Halbwertszeit) wurde dann mit Hilfe der Marinelli-Formel die erforderliche Therapieaktivität berechnet [Marinelli 1948]:

$$\text{Aktivität [MBq]} \times = \frac{\text{Zielherddosis [Gy]} \times \text{Schilddrüsenmasse [g]}}{\text{maximaler } ^{131}\text{Iod-Uptake [\%]} \times \text{eff. HWZ [d]}} \times 25$$

Anschließend wurde die so individuell ermittelte Aktivität an ^{131}I oral appliziert, und die Patienten wurden nach Unterschreiten der gesetzlich vorgeschriebenen Dosisleistungsgrenze entlassen.

Eine zusätzliche Prednisolongabe (Beginn mit 25 mg pro Tag über 6 Wochen, danach wöchentliche Reduktion um 5 mg) zur Vermeidung immunologischer Nebenwirkungen durch Radioiod war allen Patienten angedacht [Dietlein 1999] und wurde nach vorliegendem Einverständnis und Ausschluss von Kontraindikationen (Diabetes mellitus, Magenulkusanamnese, Glaukom, Osteoporose, vorangegangene Impfungen, psychiatrische Erkrankungen u.a.) bei insgesamt 245 Patienten (69,8 %) durchgeführt.

2.2.5. Prätherapeutische Basisdaten des Gesamtkollektivs

In Tabelle 5 sind die prätherapeutisch ermittelten Basisdaten des Gesamtkollektivs (n=351) aufgelistet.

Tabelle 5. Prätherapeutische Basisdaten des Gesamtkollektivs ($M \pm SD$)

Alter (Jahre)	52,4 \pm 14,2
Geschlecht (w : m)	6,6 : 1
Stoffwechsellausgangslage (n / %)	
latent hypothyreot	15 / 4,3
euthyreot	92 / 26,2
latent hyperthyreot	78 / 22,2
Manifest hyperthyreot	166 / 47,3
Schilddrüsenvolumen (ml)	24,1 \pm 16,1
max. ^{131}I -Uptake (%)	63,2 \pm 16,9
Technetium-Uptake (%)	6,4 \pm 5,0
pTRAK-Titer* (U/l)	24,3 \pm 30,9
hTRAK-Titer* (U/l)	8,6 \pm 9,8
adjuvant Prednisolon erhalten (n / %)	245 / 69,8
Zielherddosis (Gy)	173,5 \pm 30
Applizierte Aktivität (MBq)	395,9 \pm 329,6

*pTRAK bis 12/99, hTRAK ab 01/00

2.3. Follow-Up und Definition Therapieerfolg

Angestrebt wurde eine Kontrolle des Therapieerfolgs in unserer Einrichtung nach frühestens 6 Monaten. Im Mittel vergingen für das Gesamtkollektiv $8,0 \pm 2,4$ Monate bis zum Follow-Up (Range 4,0 – 17,2 Monate). Dazu wurde der Patient einbestellt, und es erfolgten wie in der Voruntersuchung eine ausführliche Anamneseerhebung mit Schwerpunkt auf aktuelle Symptomatik und Schilddrüsenmedikation, eine gründliche klinische Untersuchung, eine Laborkontrolle von TSH, fT3, fT4, TRAK, TPO-AK sowie die Durchführung von Schilddrüsenultraschall und ¹³¹I-Szintigraphie.

Erfolgte die Kontrolluntersuchung nicht an der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock, wurden die Hausärzte bzw. weiterbehandelnden Kollegen der Patienten kontaktiert und klinische Befunde, Laborparameter mit Referenzbereichen, Sonographiebefund, TcTU sowie die aktuelle Schilddrüsenmedikation erfragt. Dies war bei knapp der Hälfte der Patienten der Fall.

Als Therapieerfolg wurde die Beseitigung der Hyperthyreose mit Herstellung von Eu- oder Hypothyreose angesehen. Bewertungskriterium für den Erfolg war eine basale TSH-Konzentration von $> 0,1 \mu\text{U/ml}$ beim Follow-Up. Patienten mit einem TSH-Wert kleiner oder gleich $0,1 \mu\text{U/ml}$ wurden als Therapieversager eingestuft. Die zum jeweiligen Kontrollzeitpunkt eingenommene Schilddrüsenmedikation (Thyreostatika/Schilddrüsenhormone) wurde dabei in der Auswertung berücksichtigt.

2.4. Datenerfassung und statistische Auswertung

Die der Untersuchung zugrundeliegenden Daten wurden aus den Patientenakten extrahiert, in einem Datenbanksystem (Microsoft Excel) erfasst und statistisch ausgewertet (Winstat). Gruppenunterschiede wurden durch Medianwert, Mittelwert und Range quantifiziert und mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (bei Normalverteilung) oder dem U-Test (bei fehlender Normalverteilung) auf Signifikanz geprüft. Bei nominalen Variablen wurden Kreuztabellen angefertigt und Abhängigkeiten mit Hilfe des Chi²-Tests untersucht. Korrelationen wurden unter Zuhilfenahme des Pearson-Korrelations-Koeffizienten beschrieben, als Grenzwert zur Festlegung einer Signifikanz wurde ein Wert von $p < 0,05$ festgelegt.

Die folgende Aufstellung gibt einen Überblick über die für jeden Patienten registrierten Parameter.

Tabelle 6. Statistisch erfasste Parameter von 351 Patienten

Name	TRAK (U/l)
Geburtsdatum	Schilddrüsenvolumen (ml)
Geschlecht	^{99m} Techetium-Uptake (%)
Hausarzt	¹³¹ Iod-Uptake (%)
Therapiedatum	Halbwertszeit (d)
Schilddrüsenmedikation	Zielherddosis (Gy)
TSH (μU/ml)	applizierte Aktivität (MBq)
fT3 (pmol/l)	Art des Radioiodtests
fT4 (pmol/l)	Prednisolontherapie
TPO-AK (U/ml)	Kontrolldatum

3. Ergebnisse

3.1. Therapieergebnis des risikoadaptierten Dosiskonzeptes

Von den 351 Patienten, die zwischen November 1997 und Dezember 2001 an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Rostock wegen einer gesicherten Immunhyperthyreose (Morbus Basedow) erstmalig mit Radioiod nach dem risikoadaptierten und funktionsorientierten Therapiekonzept behandelt worden waren, konnte bei 66,7 % (n=234) die Hyperthyreose beseitigt werden. Hiervon wiesen 156 (44,4 %) Patienten eine euthyreote und 78 (22,2 %) Patienten eine latent oder manifest hypothyreote Funktionslage auf. Die restlichen 117 (33,3 %) Patienten waren weiterhin latent oder manifest hyperthyreot und wurden als Therapieversager gewertet.

Tabelle 7. Therapieergebnis des risikoadaptierten und funktionsorientierten Dosiskonzeptes an der Universität Rostock im Zeitraum 11/1997 bis 12/2001 (n=351)

Therapieerfolg 66,7 % (n=234)		Therapieversagen 33,3 % (n=117)
Euthyreose 44,4 % (n=156)	Hypothyreose 22,2 % (n=78)	

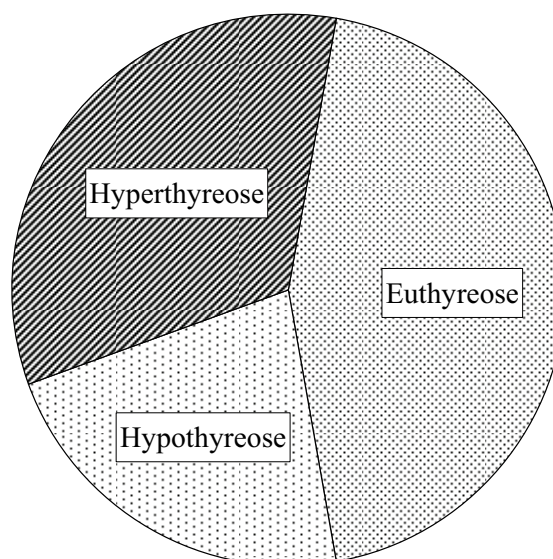


Abbildung 2. Grafische Darstellung des Therapieergebnisses

3.2. Ergebnisse in den Zielherddosisgruppen

Bei dem angewandten funktionsorientierten Dosiskonzept gingen Zielherddosen zwischen 125 und 250 Gy in die Therapieplanung ein (vgl. Abschnitt 2.2.4). Wie bereits erläutert, erfolgte eine Zuordnung zu den einzelnen Zielherddosisgruppen in Abhängigkeit von prätherapeutischen Risikofaktoren. Am häufigsten wurden Patienten in die Gruppe mit 150 Gy eingestuft ($n=102$), gefolgt von 175 Gy ($n=92$) und 200 Gy ($n=81$) (vgl. Abbildung 3).

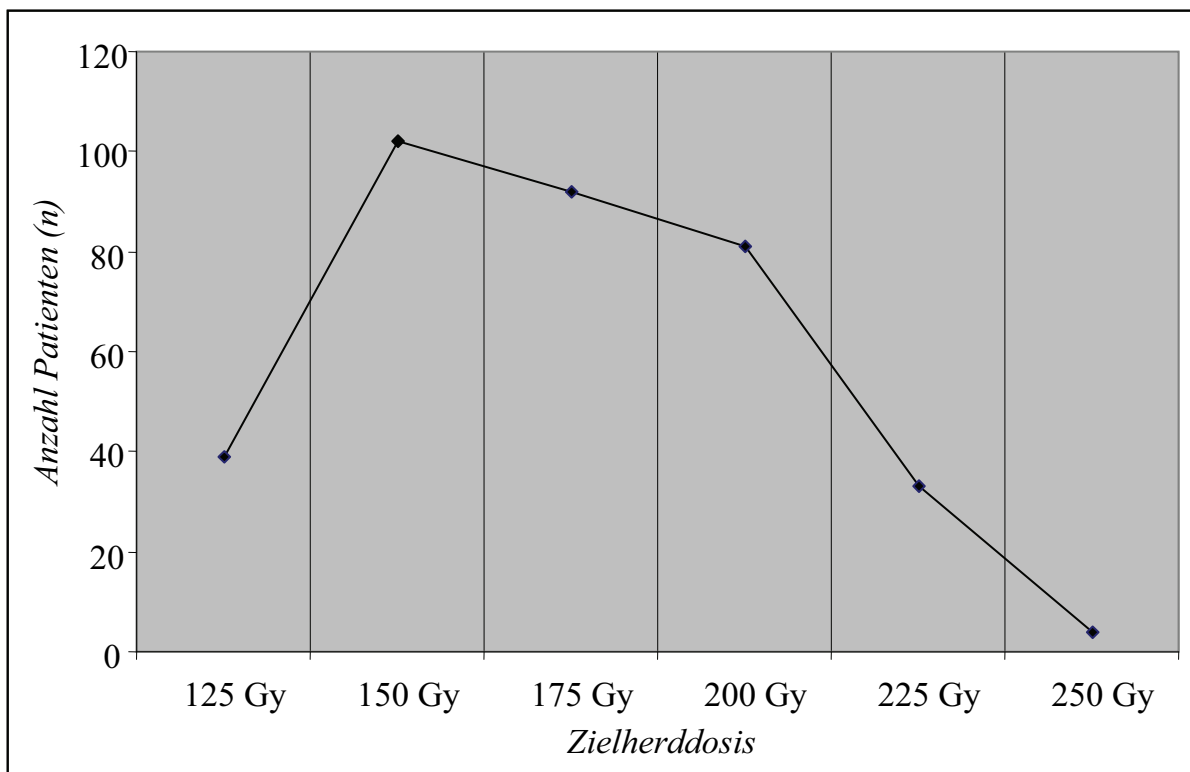


Abbildung 3. Verteilung von 351 Patienten in 6 Zielherddosisgruppen nach dem risikoadaptierten, funktionsorientierten Therapiekonzept

Die mittlere Zielherddosis lag für das Gesamtkollektiv bei $173,5 \text{ Gy} \pm 30,0 \text{ Gy}$. Dazu wurden Aktivitäten von ^{131}I od zwischen 49 und 2930 MBq appliziert, durchschnittlich $396 \pm 330 \text{ MBq}$. Im Mittel vergingen $8,0 \pm 2,4$ Monate zwischen Radioiodtherapie und Kontrolluntersuchung.

Das Therapieergebnis aufgeschlüsselt nach einzelnen Zielherddosisgruppen unabhängig vom verwendeten Radioiodtest ist in Abbildung 4 dargestellt.

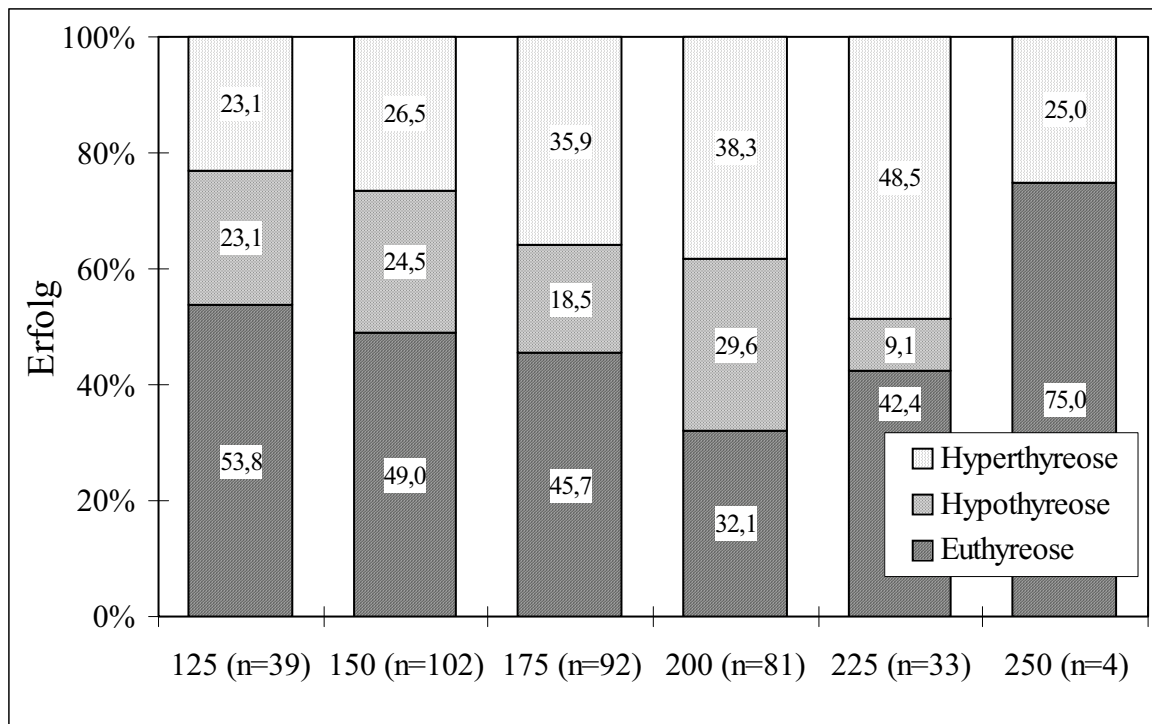


Abbildung 4. Therapieergebnis nach risikoadaptierter, funktionsorientierter RIT bei Morbus Basedow in Abhängigkeit von der Zielherddosis ($n = 351$)

Die Erfolgsrate (Eu- und Hypothyreose) nahm mit zunehmender Zielherddosis von 76,9 % in der 125-Gy-Gruppe bis auf 51,5 % in der 225-Gy-Gruppe stetig und grenzwertig signifikant ($p < 0,02$) ab, was einer Verdopplung der Misserfolgsrate (persistierende Hyperthyreose) von 23,1 % auf 48,5 % entspricht. Die Ergebnisse der 250-Gy-Gruppe sind aufgrund der zu geringen Fallzahl in diesem Zusammenhang nicht verwertbar.

Anhand dieser Ergebnisse ist zu vermuten, dass ein Therapieversagen mit zunehmenden Risikofaktoren korreliert, da eine prätherapeutische Einstufung in eine jeweils höhere Zielherddosisgruppe in Abhängigkeit vom zunehmenden Risiko erfolgt war (vgl. Abschnitt 2.2.4). Somit muss angenommen werden, dass einzelne Parameter nicht ausreichend berücksichtigt wurden, um dem Risiko eines Therapieversagens Rechnung zu tragen, da bei suffizienter Kalkulation des Risikos eine in allen Zielherddosisgruppen konstante Erfolgs- bzw. Misserfolgsrate zu erwarten gewesen wäre. Es soll daher im Folgenden der Einfluss prätherapeutischer Faktoren auf das Therapieergebnis untersucht werden, um mögliche unzureichend berücksichtigte Parameter zu identifizieren.

3.3. Einfluss prätherapeutischer Parameter auf das Therapieergebnis

Um mögliche prätherapeutische Einflussfaktoren zu identifizieren, wird die Gruppe der Therapieversager (n=117) mit der Gruppe der erfolgreich therapierten Patienten (n=234) verglichen. Tabelle 8 stellt zunächst die prätherapeutisch ermittelten Parameter beider Gruppen im Vergleich dar.

Tabelle 8. Vergleich Therapieerfolg und Therapieversagen anhand ausgewählter prätherapeutischer Parameter ($M \pm SD$)

	Therapieerfolg (n=234)	Therapieversagen (n=117)
Alter (Jahre)	52,1 ± 14,1	52,9 ± 14,3
Geschlecht (w : m)	6,8 : 1	6,3 : 1
Stoffwechsellage (n / %)		
latent hypothyreot	14 / 6,0	1 / 0,9
euthyreot	70 / 29,9	22 / 18,8
latent hyperthyreot	54 / 23,1	24 / 20,5
manifest hyperthyreot	96 / 41,9	70 / 59,8
Schilddrüsenvolumen (ml)	22,5 ± 15,4	27,1 ± 17,0
max. ¹³¹ Iod-Uptake (%)	61,8 ± 17,2	66,0 ± 15,9
Technetium-Uptake (%)	5,7 ± 4,2	7,8 ± 6,1
pTRAK-Titer* (U/l)	21,8 ± 28,5	30,0 ± 34,9
hTRAK-Titer* (U/l)	7,2 ± 7,3	11,2 ± 12,6
Radioiodtest (24 Std : 48 Std)	3,9 : 1	3,9 : 1
adjuvant Prednisolon (n / %)	156 / 66,7	88 / 75,2

*pTRAK bis 12/99, hTRAK ab 01/00

Insbesondere sinnvoll erscheint hierbei eine Überprüfung der für das verwendete Therapiekonzept ausschlaggebenden prätherapeutischen Risikofaktoren – also Stoffwechsellage, Schilddrüsenvolumen, pTRAK- bzw. hTRAK-Titer, maximaler ¹³¹Iod-Uptake, ^{99m}Technetium-Uptake im Szintigramm und adjuvante Prednisolontherapie. Darüber hinaus sollen beide Gruppen hinsichtlich der Altersstruktur und Geschlechtsverteilung verglichen und der Einfluss des verwendeten prätherapeutischen Radioiodtests auf das Therapieergebnis untersucht werden.

3.3.1. Prätherapeutische Stoffwechsellaage

Anhand Tabelle 9 ist der Einfluss der Stoffwechselausgangslage auf das Therapieergebnis erkennbar. So ließen sich die besten Erfolgsraten bei Patienten mit einer latent hypothyreoten (93,7 % Erfolg) und einer euthyreoten (76,1 % Erfolg) Stoffwechsellaage vor Therapie erzielen. Mit zunehmend hyperthyreoter Stoffwechselausgangslage wurden Erfolgs- und Euthyreoserate schlechter. Hinsichtlich der posttherapeutischen Hypothyreoseraten war kein Trend bezüglich der vor Therapie bestandenen Stoffwechsellaage erkennbar.

Tabelle 9. Therapieergebnis in Abhängigkeit von der Stoffwechselausgangslage

Stoffwechsellaage vor RIT	Erfolg	Euthyreose	Hypothyreose	Hyperthyreose
latent hypothyreot (n=15)	93,7 %	73,3 %	20,0 %	6,7 %
euthyreot (n=92)	76,1 %	47,8 %	28,3 %	23,9 %
latent hyperthyreot (n=78)	69,2 %	52,6 %	16,7 %	30,8 %
manifest hyperthyreot (n=166)	57,8 %	36,1 %	21,7 %	42,2 %

In den durchgeführten Chi²-Tests ergaben sich signifikant positive Zusammenhänge zwischen Therapieerfolg und latent hypothyreoter Stoffwechselausgangslage (p=0,025) sowie zwischen Therapieerfolg und euthyreoter Stoffwechselausgangslage (p=0,026). Hochsignifikant war der Zusammenhang zwischen Therapieversagen und prätherapeutisch manifest hyperthyreoter Schilddrüsenfunktion (p=0,0009).

Betrachtet man die prätherapeutischen Serumkonzentrationen von fT3 und fT4 in Bezug auf das Therapieergebnis, liegen die Mittelwerte beider Parameter in der Gruppe der Therapieversager jeweils über denen der erfolgreich therapierten Patienten.

Für das fT3 kann dabei ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,005$) zwischen Höhe der prätherapeutischen Serumkonzentration und Häufigkeit des Therapieversagens hergestellt werden.

Tabelle 10. Prätherapeutische fT3-Konzentration – deskriptive Parameter (in pmol/l)

	Therapieerfolg (n=234)	Therapieversagen (n=117)	Gesamtkollektiv (n=351)
Median	6,4	9,0	6,9
Mittelwert	9,4	12,2	10,3
Standardabw.	7,7	9,1	8,3
Range	3,1 – 45,2	1,4 – 50,0	1,4 – 50,0

Beim fT4 liegt ebenfalls eine im Mittel höhere prätherapeutische Serumkonzentration bei den Therapieversagern vor, diese ist jedoch nicht signifikant ($p=0,08$).

Tabelle 11. Prätherapeutische fT4-Konzentration – deskriptive Parameter (in pmol/l)

	Therapieerfolg (n=234)	Therapieversagen (n=117)	Gesamtkollektiv (n=351)
Median	18,9	23,0	19,9
Mittelwert	25,6	29,2	26,8
Standardabw.	18,7	17,9	18,5
Range	5,9 – 100,0	5,7 – 100,0	5,7 – 100,0

Es muss somit festgestellt werden, dass die prätherapeutische Stoffwechsellage bei der Festlegung der Zielherddosis nicht ausreichend berücksichtigt wurde und die Aussicht auf einen Therapieerfolg mit zunehmender Krankheitsaktivität sinkt.

3.3.2. Schilddrüsenvolumen

Tabelle 12 zeigt die Unterschiede zwischen der Gruppe der Therapieerfolge und der Therapieversager bezüglich des prätherapeutisch ermittelten Schilddrüsenvolumens.

Tabelle 12. Prätherapeutisches Schilddrüsenvolumen – deskriptive Parameter (in ml)

	Therapieerfolg (n=234)	Therapieversagen (n=117)	Gesamtkollektiv (n=351)
Median	18,0	21,6	19,5
Mittelwert	22,5	27,1	24,1
Standardabw.	15,4	17,0	16,1
Range	3,0 – 90,0	5,0 – 85,0	3,0 – 90,0

Bei den Therapieversagern lagen Median und Mittelwert über denen der Therapieerfolge. Im durchgeführten U-Test nach Mann-Whitney ergab sich hierbei für den Median ein signifikanter Unterschied ($p=0,009$). Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens nimmt also mit zunehmendem Schilddrüsenvolumen zu.

Das Therapieergebnis wurde zusätzlich in den drei herddosisangepassten, volumenabhängigen Gruppen (< 15 ml, 15 – 50 ml, > 50 ml) untersucht (vgl. Tabelle 13). Hierbei zeigte sich eine Zunahme der Versagerquote mit größeren Schilddrüsenvolumina trotz Zielherddosisanpassung (jeweils + 25 Gy). Die Euthyreoserate blieb dabei in allen Gruppen relativ konstant.

Tabelle 13. Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen

Volumina	Erfolg	Euthyreose	Hypothyreose	Hyperthyreose
< 15 ml (n=109)	73,4 %	45,9 %	27,5 %	26,6 %
15 – 50 ml* (n=214)	64,5 %	43,5 %	21,0 %	35,5 %
> 50 ml** (n=27)	57,1 %	46,4 %	10,7 %	42,9 %

* +25 Gy Zielherddosis i. Vgl. zu Gruppe < 15 ml; ** +50 Gy Zielherddosis i. Vgl. zu Gruppe < 15 ml

Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich Therapieerfolg bzw. Therapieversagen werden sichtbar, eine Signifikanz ließ sich in der statistischen Auswertung jedoch nicht nachweisen: So war der Unterschied mit $p=0,09$ zwischen der Gruppe < 15 ml und der Gruppe > 50 ml im Chi²-Test nicht signifikant. Durch die Erhöhung der Zielherddosis in den Volumengruppen war das verwendete Dosiskonzept in der Lage, die Verschlechterung der Erfolgsraten bei zunehmendem Schilddrüsenvolumen gerade noch zu kompensieren.

Von 197 Patienten lagen bei Kontrolle (im Mittel nach $8,0 \pm 2,4$ Monaten) Schilddrüsenvolumina vor. Diese Patienten hatten vor Therapie ein mittleres Schilddrüsenvolumen von $24,8 \pm 15,3$ ml und nach Therapie von $10,7 \pm 7,5$ ml. Somit ergibt sich eine durchschnittliche Volumenreduktion von 14,1 ml, was einer relativen Volumenreduktion um 56,9 % entspricht. Abbildung 5 stellt dies grafisch dar.

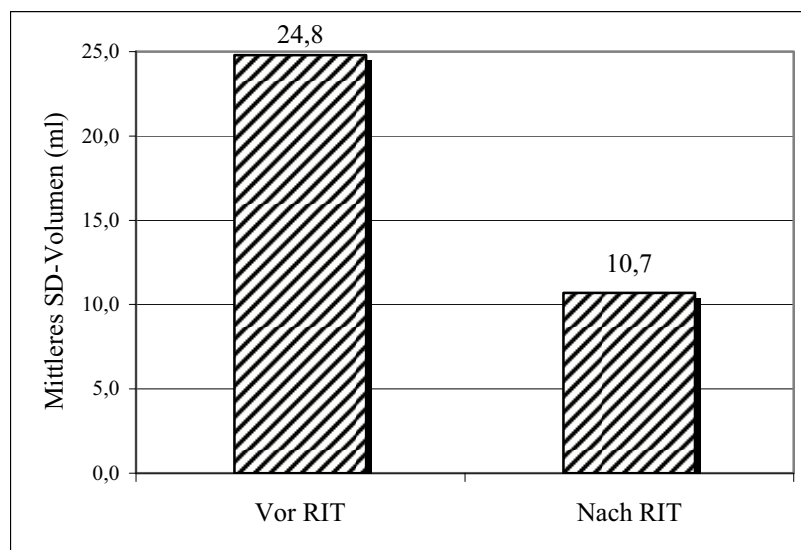


Abbildung 5. Mittlere Volumenreduktion (ml) nach $8,0 \pm 2,4$ Monaten ($n=197$)

Die durchschnittliche relative Volumenreduktion war dabei bei den erfolgreich therapierten Patienten ($n=117$) signifikant größer ($p=0,006$ im t-Test) als bei den Therapieversagern ($n=80$). So wurde das Schilddrüsenvolumen bei den Therapieerfolgen um 60,5 % und bei den Therapieversagern um 52,4 % reduziert (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14. *Volumenreduktion ($M \pm SD$) und Therapieergebnis ($n=197$)*

	Volumen vor RIT	Volumen nach RIT	Reduktion absolut	Reduktion relativ
Erfolge ($n=117$)	22,9 \pm 14,3 ml	9,1 \pm 6,7 ml	13,9 \pm 11,2 ml	60,5 %
Versager ($n=80$)	27,5 \pm 16,3 ml	13,1 \pm 8,1 ml	14,4 \pm 12,0 ml	52,4 %

Dabei waren sowohl der Kontrollzeitraum (8,1 \pm 2,4 Monate vs. 7,8 \pm 2,4 Monate) als auch die Zielherddosis (im Median jeweils 175 Gy) zwischen Therapieerfolgen und Therapieversagern vergleichbar.

3.3.3. Maximaler ^{131}I -Uptake

Der maximale ^{131}I -Uptake wird prätherapeutisch im Radioiodtest ermittelt. Wie bereits erläutert; wurden hierzu zwei verschiedene Verfahren (Radioiodkurztest oder 48-Std-Test) verwendet. Es zeigte sich ein im Durchschnitt höherer ^{131}I -Uptake in der Gruppe mit 48-stündigem Test (68,9 \pm 17,3 %) als in der Gruppe mit Radioiodkurztest (61,7 \pm 16,5 %). Da beide Verfahren sowohl in der Therapieerfolgsgruppe als auch in der Gruppe der Therapieversager gleich häufig zum Einsatz kamen (vgl. Tabelle 8) kann dennoch eine Aussage zum Einfluss des maximalen ^{131}I -Uptakes auf das Gesamttherapieergebnis gemacht werden.

Tabelle 15. *Maximaler ^{131}I -Uptake – deskriptive Parameter (in %)*

	Therapieerfolg ($n=234$)	Therapieversagen ($n=117$)	Gesamtkollektiv ($n=351$)
Median	63,2	68,4	64,9
Mittelwert	61,8	66,0	63,2
Standardabw.	17,2	15,9	16,9
Range	19,4 – 99,0	24,6 – 100,0	19,4 – 100,0

Es zeigte sich ein signifikant ($p=0,027$) höherer ^{131}I -Uptake in der Gruppe der Therapieversager im t-Test für unverbundene Stichproben. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens korreliert mit der Höhe des maximalen ^{131}I -Uptakes.

Der zur Festlegung der Zielherddosis verwendete Grenzwert von 70 % führte zu der Bildung von zwei Untergruppen ($n=208$ für ^{131}I -Uptake < 70 % und $n=143$ für ^{131}I -Uptake ≥ 70 %), an denen die Therapieergebnisse überprüft wurden. Es ergab sich keine signifikante Verschlechterung der Erfolgsrate für Patienten mit einem maximalen ^{131}I -Uptake von ≥ 70 % (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16. Therapieergebnis in Abhängigkeit vom maximalen ^{131}I -Uptake

max. ^{131}I -Uptake	Erfolg	Euthyreose	Hypothyreose	Hyperthyreose
< 70 % ($n=208$)	69,2 %	43,8 %	25,5 %	30,8 %
≥ 70 % ($n=143$)	62,9 %	45,5 %	17,5 %	37,1 %

Das Dosiskonzept ist somit durch Erhöhung der Zielherddosen (für ^{131}I -Uptakewerte < 70 % im Median 150 Gy; für ^{131}I -Uptakewerte ≥ 70 % im Median 200 Gy) in der Lage, die bei ^{131}I -Uptakewerten > 70 % schlechteren Erfolgsraten zu kompensieren.

Ferner konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p=0,00009$ im t-Test) zwischen manifest hyperthyreoter Stoffwechsellage und maximalem ^{131}I -Uptake im Radioiodtest hergestellt werden. So wiesen diese Patienten ($n=166$) einen um im Mittel 7 % höheren ^{131}I -Uptake als Patienten mit latent hypothyreoter, normaler oder latent hyperthyreoter Schilddrüsenfunktion ($n=185$) auf, was Ausdruck eines erhöhten Iodumsatzes bei hyperthyreoten Patienten ist.

3.3.4. ^{99m}Tc-Technetium-Uptake

Auch hinsichtlich des prätherapeutisch ermittelten ^{99m}Tc-Technetium-Uptakes ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Therapieversager und der erfolgreich therapierten Patienten.

Table 17. TcTU im prätherapeutischen Szintigramm – deskriptive Parameter (in %)

	Therapieerfolg (n=234)	Therapieversagen (n=117)	Gesamtkollektiv (n=351)
Median	4,8	6,1	5,0
Mittelwert	5,7	7,8	6,4
Standardabw.	4,2	6,1	5,0
Range	1,1 – 26,2	1,1 – 28,0	1,1 – 28,0

Der Tc-Uptake lag im Mittel bei den Therapieversagern um 2,1 Prozentpunkte signifikant höher ($p=0,0014$ im t-Test) und kann daher ebenfalls als prognostischer Parameter dienen. Mit zunehmendem Technetium-Uptake im prätherapeutischen Szintigramm nimmt die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens zu.

Das angewandte Dosiskonzept berücksichtigt eine Steigerung der Zielherddosis um mindestens 25 Gy für Patienten mit einem prätherapeutischen TcTU ≥ 10 %. Bei der Überprüfung der Erfolgsraten in den anhand dieses Grenzwertes gebildeten Gruppen zeigte sich eine signifikante Verschlechterung des Therapieergebnisses oberhalb von 10 % trotz im Median höherer Zielherddosis (175 Gy bei TcTU < 10 %; 200 Gy bei TcTU ≥ 10 %).

Table 18. Therapieergebnis in Abhängigkeit vom ^{99m}Tc-Technetium-Uptake

TcTU	Erfolg	Euthyreose	Hypothyreose	Hyperthyreose
< 10 % (n=296)	70,9 %	47,6 %	23,3 %	29,1 %
≥ 10 % (n=55)	43,6 %	27,3 %	16,4 %	56,4 %

Es muss somit festgestellt werden, dass die Erhöhung der Zielherddosis um 25 Gy am Grenzwert von 10 % nicht ausreicht, um die bei höheren TcTU-Werten schlechteren Erfolgsraten auszugleichen.

3.3.5. Autoimmunaktivität anhand des pTRAK- oder hTRAK-Titers

Wie in Kapitel 2 ausgeführt, erfolgte bei allen Patienten die Bestimmung des TRAK-Titers, wobei bis Dezember 1999 ein porciner (p)TRAK-Assay und ab Januar 2000 ein humaner (h)TRAK-Assay zum Einsatz kamen. Da beide Parameter nicht ineinander konvertierbar sind, müssen an dieser Stelle beide Bestimmungsverfahren gesondert betrachtet werden. Für den pTRAK-Titer zeigte sich dabei zwar ein im Median höherer Wert in der Gruppe der Therapieversager, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,07$ im U-Test).

Tabelle 19. Prätherapeutischer pTRAK-Titer ($n=173$) – deskriptive Parameter (in U/l)

	Therapieerfolg ($n=120$)	Therapieversagen ($n=53$)	Gesamtkollektiv ($n=173$)
Median	12,0	15,3	13,0
Mittelwert	21,8	30,0	24,3
Standardabw.	28,5	34,9	30,9
Range	1,0 – 187,0	1,0 – 144,0	1,0 – 187,0

Für den hTRAK-Titer war der Unterschied im Median dagegen grenzwertig signifikant ($p=0,031$ im U-Test). So lag der mediane hTRAK-Titer in der Gruppe der Therapieversager um 1,3 U/l höher als in der Gruppe der erfolgreich therapierten Patienten.

Tabelle 20. Prätherapeutischer hTRAK-Titer ($n=178$) – deskriptive Parameter (in U/l)

	Therapieerfolg ($n=114$)	Therapieversagen ($n=64$)	Gesamtkollektiv ($n=178$)
Median	5,1	6,4	5,6
Mittelwert	7,2	11,2	8,6
Standardabw.	7,3	12,6	9,8
Range	0,1 – 37,0	0,2 – 54,3	0,1 – 54,3

Zur Überprüfung der in unserem Dosiskonzept verwendeten Grenzwerte wurden die Therapieergebnisse innerhalb der jeweiligen Subgruppen betrachtet. Für den pTRAK-Titer galt dabei ein Grenzwert von 80 U/l, für den hTRAK-Titer ein Wert von 8 U/l, um eine jeweilige Erhöhung der Zielherddosis um mindestens 25 Gy zu rechtfertigen.

Hierbei zeigten sich zwar jeweils schlechtere Erfolgsraten oberhalb dieser Grenzwerte, statistische Signifikanzen ergaben sich aber nicht. So wiesen Patienten mit einem pTRAK-Titer > 80 U/l (Zielherddosis im Median 200 Gy) eine um 8,6 % geringere Erfolgsrate auf ($p=0,41$ im Chi²-Test) als Patienten mit einem pTRAK unterhalb 80 U/l (Zielherddosis im Median 175 Gy).

Tabelle 21. Therapieergebnis in Abhängigkeit vom pTRAK-Titer ($n=173$)

pTRAK-Titer	Erfolg	Euthyreose	Hypothyreose	Hyperthyreose
< 80 U/l ($n=158$)	70,3 %	47,5 %	22,8 %	29,7 %
≥ 80 U/l ($n=15$)	60,0 %	26,7 %	33,3 %	40,0 %

Bezüglich des gewählten hTRAK-Grenzwertes kommt man zu ähnlichen Ergebnissen: Lag der prätherapeutische hTRAK-Titer > 8 U/l, wurden 56,1 % der Patienten erfolgreich therapiert (Zielherddosis im Median 200 Gy), war er kleiner als 8 U/l, konnte bei 67,8 % die Hyperthyreose beseitigt werden (Zielherddosis im Median 150 Gy), was einem Unterschied der Erfolgsraten von 11,7 % entspricht. Auch hierbei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Erfolgsraten ($p=0,13$).

Tabelle 22. Therapieergebnis in Abhängigkeit vom hTRAK-Titer ($n=178$)

hTRAK-Titer	Erfolg	Euthyreose	Hypothyreose	Hyperthyreose
< 8 U/l ($n=121$)	67,8 %	48,8 %	19,0 %	32,2 %
≥ 8 U/l ($n=57$)	56,1 %	31,6 %	24,6 %	43,9 %

Somit sind die im angewandten Dosiskonzept verwendeten Grenzwerte für eine Erhöhung der Zielherddosis sowohl für den pTRAK als auch den hTRAK in der Lage, die schlechteren Erfolgsraten bei höheren TRAK-Titern zu kompensieren.

3.3.6. Adjuvante Prednisolontherapie

Von den 351 Patienten des Gesamtkollektivs wurden 245 Patienten (69,8 %) adjuvant mit Prednisolon therapiert. Bei den übrigen 106 Patienten war eine begleitende Prednisolontherapie aufgrund von Kontraindikationen oder fehlendem Einverständnis nicht erfolgt. Tabelle 23 fasst die Gründe für eine Radioiodtherapie ohne Prednisolon zusammen.

Tabelle 23. Gründe für den Verzicht auf eine adjuvante Prednisolontherapie (n=106)

	n
Diabetes mellitus	31
Magenulcus/Gastritis	24
Osteoporose	15
Abgelehnt	12
Kürzlich erfolgte Schutzimpfung	8
Andere Gründe	16

Von den 245 mit Prednisolon adjuvant behandelten Patienten wurden 157 Patienten (64,1 %) erfolgreich radioiodtherapiert, entsprechend einer Misserfolgsrate von 35,9 % (n=88). Die Erfolgsrate war in der ohne Prednisolon behandelten Gruppe (n=106) mit 72,6 % (n=77) höher, ein signifikanter Zusammenhang ergab sich hierbei jedoch nicht (p=0,12 im Chi²-Test).

3.3.7. Altersstruktur

Die Gruppe der erfolgreich therapierten Patienten wies dabei ein Altersmittel von 52,1 ± 14,1 Jahren (Range 20 bis 88 Jahre) und die der Therapieversager von 52,9 ± 14,3 Jahren (Range 18 bis 89 Jahre) auf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Altersstruktur zwischen Therapieversagern und erfolgreich therapierten Patienten (p=0,63 im t-Test für unabhängig Stichproben).

3.3.8. Geschlecht

Die Gruppe der erfolgreich therapierten Patienten unterschied sich hinsichtlich der Geschlechtsverteilung nicht signifikant von den Therapieversagern ($p=0,82$ im Chi²-Test). So war das Verhältnis bei den Therapieerfolgen bei 6,8:1 (204 Frauen, 30 Männer) und bei den Therapieversagern bei 6,3:1 (101 Frauen, 16 Männer). Somit kann kein Zusammenhang zwischen Therapieausgang und Geschlecht der Patienten hergestellt werden.

3.3.9. Art des Radioiodtests

Bei 279 von 351 Patienten (79,5 %) kam der Radioiodkurztest (24-Std-Test) zur Anwendung, 72 Patienten (20,5 %) erhielten einen 48-stündigen Test. Bei beiden Testverfahren lag die Versagerquote exakt bei 33,3 %. Unterschiede zeigten sich jedoch im Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage. Die mittlere Zielherddosis betrug dabei für die Gruppe mit Radioiodkurztest 172 ± 30 Gy und für die Gruppe mit 48-stündigem Testverfahren 178 ± 31 Gy.

Tabelle 24. Therapieergebnis in Abhängigkeit vom verwendeten Radioiodtest

	Erfolg	Hypothyreose	Euthyreose	Hyperthyreose
24-Std-Dosimetrie ($n=279$)	66,7 %	23,7 %	43,0 %	33,3 %
48-Std-Dosimetrie ($n=72$)	66,7 %	16,7 %	50,0 %	33,3 %

Bei gleicher Versagerquote von 33,3 % konnte durch Anwendung eines genaueren Radioiodtests die Euthyreoserate von 43,0 % auf 50,0 % verbessert werden. Entsprechend nahm die Rate der posttherapeutischen Hypothyreosen um 7,0 % ab. Eine Signifikanz dieser Unterschiede konnte mit p-Werten von 0,29 bzw. 0,20 im Chi²-Test jedoch nicht belegt werden.

4. Diskussion

Obwohl die Ergebnisse verschiedener Studien zur Erfolgsrate nach RIT bei Morbus Basedow schwer vergleichbar sind, weil die Selektionskriterien der Patienten nicht identisch waren [Haase 2000, Körber 2001, Moka 2002, Reinhardt 2002, Sabri 2001] und/oder das Absetzen bzw. Nichtabsetzen der Thyreostase verschieden gehandhabt wurde [Dunkelmann 2007] steht fest: Um Erfolgsraten nach RIT von $> 90\%$ bei Patienten mit Morbus Basedow zu erzielen, sind Herddosen $> 200\text{ Gy}$ notwendig. Im Gegensatz zur funktionellen Schilddrüsenautonomie wird die hohe Erfolgsrate nur mit einer gleichzeitig in Kauf genommenen hohen Hypothyreoserate von $> 90\%$ erzielt [Moser 1992, Schicha 1999, Reinhardt 2002], so dass die Ergebnisse der RIT, wenn sie auf eine euthyreote Stoffwechsellage abzielen soll, als unbefriedigend gelten [Moser 1992, Schicha 1999, Haase 2000, Reinhardt 2002].

Die Gesamterfolgsrate des in unserer Klinik eingesetzten funktionsorientierten, risiko-optimierten Therapiekonzeptes lag, gemessen an der mittleren eingesetzten Herddosis von 174 Gy , bei unseren Patienten mit knapp 67% im Erwartungsbereich [Peters 1995]. Die Leitlinien der Gesellschaft für Nuklearmedizin [Dietlein 2007] empfehlen für das funktionsoptimierte Therapiekonzept eine Zielherddosis von 150 Gy , wodurch Erfolgsraten von 60 bis 80% und eine Hypothyreoserate von etwa 50% erreicht werden sollen, was Euthyreoseraten von 10 bis 30% entsprechen würde. Auch hier lag die Gesamterfolgsrate im Zielbereich, wobei trotz höherer mittlerer Herddosis von 174 Gy die Hypothyreoserate dabei bei nur 22% lag, entsprechend einer Euthyreoserate von knapp 45% .

Funktionsoptimierte Studien berichten über Euthyreoseraten von 21% nach volumen- und altersbedingter Herddosisanpassung [Hägg 1987], 35% Euthyreosen bei einer Herddosis von 100 Gy 4 – 8 Monate nach RIT [Peters 1995] bzw. 24% bei einer Herddosis von 150 Gy 6 Monate nach RIT [Pfeilschifter 1997]. Bei alleiniger Berücksichtigung der individuell ermittelten HWZ und einer Herddosis von 150 Gy [Zöphel 2005] wurden nur 19% der Patienten nach RIT euthyreot, etwa gleichviele Patienten (18%) blieben hyperthyreot und 63% der Patienten wurden hypothyreot. Durch das

von uns gewählte Dosiskonzept mit gemeinsamer Berücksichtigung mehrerer klinischer Parameter und in einer zweiten Phase zusätzlich mit individuell bestimmter HWZ im Radioiodtest konnte das Ergebnis in einem relativ kleinen Kollektiv ($n=72$) zugunsten der Euthyreose bis auf 50 % verbessert werden, bei gleichzeitiger Abnahme der Hypothyreoserate auf 17 %.

Bisher publizierte Studien haben bei unselektierten Patienten eine positive Dosis-wirkbeziehung der RIT bei Morbus Basedow aufgezeigt, das heißt, mit zunehmender Herddosis nimmt der Therapieerfolg zunächst linear zu, um danach langsam in den Sättigungsbereich überzugehen [Peters 1995, Moka 2002, Reinhardt 2002]. Um so bemerkenswerter ist daher die Beobachtung, dass bei unseren selektierten Patienten mit zunehmender Herddosis der Therapieerfolg nicht zu-, sondern eher abnimmt, das heißt, die besten Therapieergebnisse werden bei den Patienten mit einer Herddosis von 125 und 150 Gy erzielt. Dies sind vor allem Patienten mit geringer Stoffwechsellausgangsaktivität und kleinem Schilddrüsenvolumen vor RIT. Das Ergebnis lässt vermuten, dass durch die gemeinsame Berücksichtigung mehrerer Einflussfaktoren, die sich allein prospektiv nur wenig bemerkbar machen würden, das Ansprechen der RIT doch beeinflussbar ist.

Viele Arbeitsgruppen haben versucht, Einflussfaktoren herauszufinden, die das Ergebnis der RIT positiv oder negativ beeinflussen [Peters 1995, Pfeilschifter 1997, Haase 2000, Körber 2001, Sabri 2001, Urbanek 2001, Moka 2002, Reinhardt 2002, Schneider 2002, Dunkelmann 2005, Walter 2005]. Die prospektive Anwendung dieser Faktoren erbrachte jedoch keine überzeugenden Ergebnisse. Mögliche Einflussfaktoren werden weiterhin kontrovers diskutiert und unterschiedlich bewertet.

Bezüglich der Stoffwechsellausgangslage stellten Allahabadia [Allahabadia 2000] und Franklyn [Franklyn 1995] das bei Diagnosestellung ermittelte fT_4 als negativen prognostischen Faktor für einen Therapieerfolg heraus. Auch Hancock [Hancock 1997] konnte einen signifikanten Unterschied ($p=0,03$) der Hormonparameter zwischen Therapieerfolgen und -versagern an 116 Patienten nachweisen: In der Versagergruppe waren die gemessenen T_4 -Werte 1,4-fach erhöht. Alfadda [Alfadda 2007] konnte eine

signifikante Korrelation zwischen Serum-fT₃-Level und Therapieversagen nachweisen, ebenso Andrade [Andrade 2001] bezüglich des totalen T₃.

Dagegen konnte Sabri weder 1999 [Sabri 1999] an 207 Patienten noch 2001 [Sabri 2001] an 226 Patienten einen Einfluss der Stoffwechsellage auf das Therapieergebnis erkennen. Auch Reinhardt [Reinhardt 2002], Körber [Körber 2001] Catargi [Catargi 1999] und Howarth [Howarth 2001] konnten keinen Zusammenhang zwischen einem Therapieversagen und der Höhe der Schilddrüsenhormonkonzentration vor Therapie herstellen. Bei Guhlmann [Guhlmann 1995] hingegen waren alle Therapieversager vor RIT manifest hyperthyreot, was auf den erhöhten Iodumsatz bei Hyperthyreose und der damit verbundenen kürzeren intrathyreoidalen HWZ des applizierten Iods zurückzuführen ist. Guhlmann empfahl daraufhin die Durchführung der RIT in Eu- oder zumindest latenter Hyperthyreose. Diese Forderung muss anhand des in dieser Arbeit belegten, hochsignifikanten Zusammenhangs ($p = 0,0009$) zwischen Therapieversagen und prätherapeutisch bestandener manifest hyperthyreoter Stoffwechsellage ($n = 166$, Misserfolg 42,2 %) sowie signifikantem Verhältnis ($p = 0,026$) zwischen Euthyreose bei Therapie und späterem Therapieerfolg ($n = 92$, Erfolgsrate 76,1 %) gestützt werden.

Meist kann eine euthyreote Stoffwechsellage jedoch nur durch eine adäquate thyreostatische Therapie im Vorfeld der RIT erreicht werden, andererseits kommt es bei Durchführung der Radioiodtherapie unter Thyreostase zu signifikant schlechteren Ergebnissen, da Thyreostatika durch Verminderung des ¹³¹Iod-Uptakes und Verkürzung der HWZ eine Reduktion der Gewebedosis bewirken [Moka 2002, Eschmann 2006, Dunkelmann 2007]. Wird die thyreostatische Medikation dagegen zu früh abgesetzt (bei Hancock 4 bis 7 Tage vor RIT), kommt es vermehrt zu hyperthyreoten Stoffwechsellagen und damit vermehrt zum Therapieversagen [Hancock 1997].

Als effizient hat sich das Auslassen der Thyreostase ein bis zwei Tage vor RIT erwiesen [Dunkelmann 2007], da dieser Zeitraum zur Wiederherstellung der Iodkinetik ausreichend ist [Künstner 2005] und die Stoffwechsellage kompensiert bleibt [Pirnat 2004, Reiners 2004, Walter 2005, Kubota 2006]. Bei 95 % unserer Patienten erfolgte

entweder ein Absetzen der Thyreostase ein bis zwei Tage vor RIT, oder es bestand keine ambulante thyreostatische Vorbehandlung. Da die prätherapeutische Stoffwechsellage zwei Tage nach Absetzen der Thyreostase ein Indiz für eine suffiziente thyreostatische Therapie und damit für eine gute Vorbereitung zur RIT ist, muss postuliert werden, dass dies bei knapp 50 % unserer Patienten unzureichend war.

Wenngleich in einigen Arbeiten [Sabri 1999, Sabri 2001] kein Zusammenhang zwischen prätherapeutischem Schilddrüsenvolumen und Therapieausgang gefunden werden konnte, ist der Einfluss des Schilddrüsenvolumens auf den Erfolg der Radioiodtherapie hinlänglich bekannt und wurde mehrfach in Studien belegt [Turner 1985, Watson 1988, Kung 1990, Marocci 1990, de Bruin 1994, Peters 1995, Peters 1997, Allahabadia 2001]. Dies ist gut nachvollziehbar, da in diesen Studien jeweils Standardaktivitäten noch ohne Berücksichtigung des Schilddrüsenvolumens verwendet wurden, wie heute durch Anwendung der Marinelli-Formel üblich. So nahm beispielsweise bei Peters [Peters 1995] bei den mit einer Standardaktivität von 555 MBq behandelten Patienten (n=98) die Erfolgsrate von 100 % bei einem Schilddrüsenvolumen < 15 ml auf 20 % bei Patienten mit einem Volumen > 60 ml ab.

Auch in Studien, in denen die therapeutische Aktivität nach der Marinelli-Formel berechnet wurde, konnte das Schilddrüsenvolumen als einflussnehmender Faktor auf den Therapieerfolg identifiziert werden. So konnte Pfeilschifter [Pfeilschifter 1997] das prätherapeutische Schilddrüsenvolumen neben dem Patientenalter als wichtige Einflussgrößen herausarbeiten und empfahl die Berücksichtigung dieser Faktoren bei der Dosisberechnung. Körber [Körber 2001] konnte an 144 Patienten ebenfalls einen Bezug zwischen prätherapeutischem Schilddrüsenvolumen und dem Therapieergebnis herstellen, ebenso Reinhardt [Reinhardt 2002] an 224 Patienten und Schneider [Schneider 2002] an 126 Patienten.

Die daraus abgeleitete individuelle volumenbezogene Herddosisanpassung durch Haase [Haase 2000] führte dagegen zu keiner Verbesserung der Erfolgsrate. Bei einer Zielherddosis von im Median 190 Gy waren bei Kontrolle nach 6 Monaten 21 % euthyreot und 35 % hypothyreot, entsprechend einer Versagerquote von 44 %.

Vergleicht man diese Daten mit dem von uns verwendeten Dosiskonzept, liegen sowohl Gesamterfolgsrate (67 %) als auch Euthyreoserate (44 %) über den Ergebnissen von Haase – bei gleichzeitig niedrigerer Zielherddosis von im Median 174 Gy. Es ist daher anzunehmen, dass durch die zusätzliche Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren in unserem Dosiskonzept (Stoffwechsellage, ^{131}I -Uptake, TcTU, TRAK) eine exaktere Risikoklassifizierung mit entsprechend besserem Therapieergebnis möglich wurde. Dennoch ist auch anhand unserer Ergebnisse trotz Herddosisanpassung eine signifikante Zunahme ($p=0,009$) der Therapieversager bei zunehmendem Schilddrüsenvolumen zu erkennen (vgl. Abschnitt 3.3.2.).

Betrachtet man die Ergebnisse innerhalb der drei durch die jeweilige Erhöhung der Zielherddosis um 25 Gy gebildeten Gruppen (< 15ml, 15 – 50ml, > 50ml), ist zwar eine relative Konstanz der Euthyreoserate ersichtlich (jeweils bei ca. 45 %), jedoch nimmt die Versagerquote in der Gruppe > 50 ml gegenüber der Gruppe < 15ml um 16,3 % zu. Statistisch gesehen ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede der Erfolgsraten zwischen diesen Gruppen ($p=0,09$) – durch die Erhöhung der Zielherddosis in den Volumengruppen war das verwendete Dosiskonzept in der Lage, die Verschlechterung der Erfolgsraten bei zunehmendem Schilddrüsenvolumen gerade noch zu kompensieren.

Interessant ist dabei, dass in der Gruppe > 50 ml mit einer Zielherddosis von im Median 225 Gy nur eine Hypothyreoserate von knapp 11 % vorliegt. Demgegenüber stehen 28 % Hypothyreosen in der Gruppe < 15 ml bei einer Zielherddosis von im Median 150 Gy. Daher wäre zur Verbesserung der Erfolgsrate in der Gruppe > 50 ml eine Erhöhung der Zielherddosis durchaus denkbar. Da jedoch davon auszugehen ist, dass ein Teil der bei Kontrolle (im Mittel $8,4 \pm 2,4$ Monate) euthyreoten Patienten im weiteren Verlauf noch hypothyreot wird, sollte hier zunächst anhand weiterer Studien der Langzeiterfolg der in Rostock radioiodtherapierten Patienten beurteilt werden.

Hinsichtlich der erreichten Schilddrüsenvolumenreduktion stimmten unsere Ergebnisse gut mit den Literaturangaben überein. So lag die von uns im Mittel erreichte relative Volumenreduktion von 57 % bei im Median 175 Gy (Kontrolle nach 8 Monaten)

im Bereich der Angaben von Dederichs (51,2 % bei 163 Gy, Kontrolle nach 6 Monaten) [Dederichs 1996], Reinhardt (52 % bei 150 Gy, 54 % bei 200 Gy, Kontrolle nach 15 Monaten) [Reinhardt 2002], Guhlmann (58 % bei 150 Gy, Kontrolle nach 6 Monaten) [Guhlmann 1995], Nygaard (58 %, Kontrolle nach 12 Monaten) [Nygaard 1995] oder Haase (60 %, Kontrolle nach 6 Monaten) [Haase 2000]. Die von uns erfolgreich therapierten Patienten wiesen dabei eine signifikant ($p=0,006$) höhere Volumenreduktion (61 %) als Therapieversager (52 %) auf, was ebenso in Arbeiten von Sabri [Sabri 1999] und Chiovato [Chiovato 1998] gezeigt werden konnte.

Seit langem wird eine Korrelation zwischen der TRAK-Konzentration im Serum und der Krankheitsaktivität beim Morbus Basedow diskutiert [Clague 1976, Schleusener 1978, Luttrell 1981]. In mehreren Studien wurde eine höhere Rezidivquote bei Patienten mit positiven TRAK-Titern nach thyreostatischer Vorbehandlung nachgewiesen [Ahmad 2002, Glinioer 2001, Nedrebo 2002, Wallaschofski 2002, Zöphel 2003]. Es besteht heute weitgehend Einigkeit, Patienten mit hohen TRAK-Titern frühzeitig einer Therapie mit ablativem Ansatz (Operation/RIT) zuzuführen [Schicha 2002].

Der Einfluss des prätherapeutischen TRAK-Titers auf den Therapieerfolg einer Radioiodtherapie wird dagegen uneinheitlich beurteilt. Massart [Massart 2001] zeigte eine Rezidivrate von nahe 85 % bei hohen hTRAK-Titern nach Beendigung der Thyreostase auf, die retrospektive Auswertung von 57 Patienten [Zöphel 2003] kommt aber zu dem Schluss, dass der prädiktive Wert von hTRAK zur Vorhersage des weiteren Krankheitsverlaufs im individuellen Fall nicht höher einzuschätzen ist, als dies bereits aus den eher negativen Studien mit dem pTRAK-Assay der 1. Generation bekannt ist [Pfeilschifter 1997]. Ein sehr hoher pTRAK-Titer stellt jedoch eindeutig einen Risikofaktor für ein schlechtes Ansprechen der Radioiodtherapie dar [Schümicke 1993, Vitti 1997] und wurde deshalb nur in dieser Form in unserem Therapie-schema berücksichtigt. Die Höhe des prätherapeutischen pTRAK-Titers steht nur in einem schwachen Zusammenhang mit unserem Therapieergebnis ($p > 0,05$), was mit bisherigen Literaturmitteilungen übereinstimmt [Catargi 1999, Sabri 1999, Sabri 1998, Sabri 2001]. Eine Korrektur der Herddosis anhand des pTRAK-Wertes wurde in unserem Patientengut auch nur bei 2 % der Patienten durchgeführt.

Allerdings zeigt sich beim humanen hTRAK-Assay der 2. Generation ein grenzwertig signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Höhe des hTRAK-Titers und der Erfolgsrate ($p=0,03$). Die Suche nach vergleichenden Angaben in der Literatur war diesbezüglich erschwert. Hier sind weitere Studien zur Validierung des hTRAK-Titers auf den Therapieerfolg erforderlich. Dennoch kann festgestellt werden, dass die in unserem Dosiskonzept verwendeten Grenzwerte zur Höherstufung der Zielherddosen (für pTRAK > 80 U/l, für hTRAK > 8 U/l) in der Lage sind, das Risiko eines Therapieversagens bei erhöhten prätherapeutischen Titern noch zu kompensieren: Eine signifikante Verschlechterung des Therapieergebnisses konnte oberhalb beider Grenzen nicht gefunden werden (vgl. Abschnitt 3.3.5.).

Der maximale ^{131}I -Uptake im Radioiodtest sowie der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Uptake im prätherapeutischen Szintigramm sind direkte bzw. indirekte Parameter des Iodumsatzes der Schilddrüse. So ist es nicht verwunderlich, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Stoffwechsellage und dem max. ^{131}I -Uptake bzw. TcTU wie in dieser Arbeit herstellen zu können: Hyperthyreote Patienten weisen einen entsprechenden „Iodhunger“ der Schilddrüse auf, ablesbar an einem höheren ^{131}I -Uptake.

Auch Hancock [Hancock 1997] interpretierte diesen Zusammenhang als erhöhten Iodumsatz der Schilddrüse und vermutete eine erhöhte Strahlenresistenz unter Therapie mit niedrigerer erreichter Herddosis als Ursache für ein schlechteres Therapieergebnis. Dennoch konnte er keinen signifikanten Unterschied der Uptakewerte zwischen Therapieerfolgen und Therapieversagern herstellen. De Bruin [de Bruin 1994] und Andrade [Andrade 2001] konnten dies dagegen in ihren Arbeiten belegen: Therapieerfolge wiesen einen statistisch signifikant niedrigeren ^{131}I -Uptake als Therapieversager auf. Auch Turner [Turner 1985] wies an 122 Patienten den 24-Std-Ioduptake als hilfreichen Parameter zur Unterscheidung zwischen Therapieerfolg und Therapieversagen aus. Allerdings wurden Standardaktivitäten verwendet ohne Berücksichtigung von Iodkinetik und Schilddrüsenvolumen. Versuche, die Iodkinetik medikamentös zugunsten einer Einsparung von Therapieaktivität zu beeinflussen, seien an dieser Stelle erwähnt und bedürfen weiterer Überprüfung in zukünftigen Studien (Iodid- bzw. Lithiumgabe unter RIT [Bogazzi 1999, Urbanek 2000, Dunkelmann 2006]).

Die bereits erwähnte veränderte Iodkinetik unter Thyreostase mit entsprechendem Einfluss auf das Therapieergebnis [Marocci 1990, Eschmann 2006, Dunkelmann 2007] spielt in dieser Arbeit eine nur unwesentliche Rolle, da bei fast allen Patienten (95 %) eine thyreostatische Medikation im empfohlenen Zeitrahmen vor RIT abgesetzt wurde. Aber auch unter Thyreostase soll der TcTU die an der Stoffwechsellage nicht ablesbare Krankheitsaktivität anzeigen: Ein hoher TcTU wird als Indiz für ein späteres Rezidiv nach Absetzen der Thyreostase gewertet [Schicha 1999]. In diesem Sinne korreliert auch in unserer Arbeit der TcTU negativ mit dem Therapieerfolg ($p=0,001$); für den maximalen ^{131}I -Uptake ist dies weit weniger ausgeprägt ($p=0,03$). Durch ein Zwei-Kompartiment-Modell [Rink 2004] der intrathyreoidalen Iodkinetik kann letzteres Phänomen einfach erklärt werden, die Iodraffung wird am besten durch den frühen Uptake, d.h. durch den TcTU erfasst. Da das Therapieergebnis für Patienten mit einem TcTU oberhalb des für unser Dosiskonzept verwendeten Grenzwertes von 10 % signifikant schlechter ausfiel, scheint eine Erhöhung der Zielherddosis (z.B. um 25 Gy) für diese Patientengruppe erforderlich zu sein.

Zur prätherapeutischen individuellen Messung der Retention (^{131}I -Uptake und Halbwertszeit) ist vor der Radioiodtherapie ein Radioiodtest durchzuführen. Dies wird mit Berücksichtigung der Deutschen Richtlinie Strahlenschutz in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin gefordert [Dietlein 2007]. Bei nicht eruierbarer effektiver Halbwertszeit darf ein Schätzwert verwendet werden. Nach Bestimmung des Zielvolumens wird die therapeutische Aktivität dann mit Hilfe der Marinelli-Formel bestimmt. Dabei herrscht über Durchführung und Dauer des prätherapeutischen Radioiodtests Uneinigkeit [Bockisch 1993, Körber 2000, Meier 2002].

Schneider [Schneider 2002] stellte keine Überlegenheit einer individuellen prätherapeutischen Dosimetrie mit kompletter Radioiodkinetik gegenüber einer einfachen individuellen Uptake-Messung bezüglich der Zieldosis fest. Auch ergab sich keine bessere Prognose bei Bestimmung der individuellen intratherapeutischen Halbwertszeit gegenüber einer Standardhalbwertszeit. Gomi [Gomi 2000] empfiehlt eine Schätzung der effektiven Halbwertszeit sogar anhand nur einer einmaligen ^{131}I -Uptake-Messung und konnte an 188 Patienten keine signifikanten Unterschiede der Erfolgsraten nach

fünf Jahren feststellen. Berg [Berg 1996] stellte dagegen an 555 Patienten signifikante Ungenauigkeiten bei der Berechnung der Therapieaktivität fest, wenn der ^{131}I -Uptake nur einmal nach 24 Stunden bestimmt wird und die Halbwertszeit auf 5 Tage festgesetzt wird. Nach Vergleich mit einer Methode, bei der der Uptake wiederholt nach 24 und 48 h und 4 oder 6 Tagen zur Festlegung der effektiven Halbwertszeit bestimmt wurde, schlussfolgerte er, dass drei Uptake-Messungen zur Bestimmung der Halbwertszeit ausreichen.

Reinartz [Reinartz 2003] wies in seiner Arbeit die Überlegenheit einer prätherapeutischen Dosimetrie gegenüber der Verwendung von Standardaktivitäten nach, konnte jedoch keine Unterschiede bezüglich des Therapieerfolges bei Uptake-Messungen nach 24 oder 48 h feststellen – beide Messpunkte führten zu anlogenen Resultaten. Dennoch wird in lediglich 50 bis 60 % der Patienten nach 24 Stunden das Maximum des Uptake-Wertes erreicht [Bogner 1993]. In etwa 25 – 30 % findet es sich erst nach 48 Stunden. Auch Bockisch [Bockisch 1997] weist auf interindividuell stark schwankende Halbwertszeiten hin und empfiehlt mehrere Messpunkte auch zu einem späteren Zeitpunkt nach Applikation (nach 3, 5 und 8 Tagen). Dies ist jedoch aus Zeit- und Kostengründen oftmals nicht praktikabel.

Auch die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse erbrachten bezüglich der Versagerquote keinen Vorteil einer 48-stündigen Messreihe gegenüber dem Radioiodkurztest (in beiden Verfahren jeweils 33 % Therapieversager). Wie bereits erwähnt, konnte jedoch das Therapieergebnis in einem relativ kleinen Kollektiv ($n=72$), bei dem der 48-Stunden-Radioiodtest durchgeführt wurde, zugunsten der Euthyreose bis auf 50 % verbessert werden, bei gleichzeitiger Abnahme der Hypothyreoserate auf knapp 17 %. Es muss dennoch festgestellt werden, dass Studienergebnisse ohne prospektiven randomisierten Ansatz – also auch unsere Ergebnisse – nur von eingeschränkter Aussagekraft sind und sich selbst bei sorgfältigem Studiendesign biokinetische Bedingungen zwischen Radioiodtest und Therapie ohne erkennbaren Grund rasch ändern können [Moka 1997, van Isselt 2000].

Wie verschiedene Autoren [Vitti 1997, Michelangeli 1998, Allahabadia 2000] herausarbeiten konnten, ist das Rezidivrisiko nach thyreostatischer Behandlung u.a. vom Alter und Geschlecht des Patienten abhängig (hohes Rezidivrisiko bei männlichem Geschlecht und Alter < 40 Jahre). Der Einfluss dieser Faktoren auf das Ergebnis einer Radioiodtherapie wird in der Literatur jedoch überwiegend verneint. So konnten weder Körber [Körber 2001] noch Rodado [Rodado 2003] noch Sabri [Sabri 2001] in ihren Arbeiten signifikante Zusammenhänge zwischen einem Therapieerfolg und dem Alter oder Geschlecht der behandelten Patienten herstellen, was auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt. Allahabadia [Allahabadia 2000] wies dagegen in der schon erwähnten Studie auch bei den 288 radioiodtherapierten Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse beim männlichen Geschlecht nach.

Rauchen ist als Risikofaktor für die endokrine Orbitopathie seit 1987 bekannt [Hägg 1987, Dietlein 1999], es hat dort negative Auswirkungen auf das Ansprechen der Therapie und allgemein auf die Rezidivhäufigkeit des Morbus Basedow nach Thyreostase [Quadbeck 2003]. Der Einfluss auf das Ergebnis einer RIT ist noch nicht hinlänglich bekannt, so dass Rauchen mit Beginn der Untersuchung 1997 noch nicht als eigener Risikofaktor eingeführt wurde. Der Anteil der Raucher beträgt bei uns krankheitsspezifisch > 50 %, unser Therapieergebnis kann somit zumindest als repräsentativ angesehen werden.

Es kann festgehalten werden, dass bei Anwendung eines risikoadaptierten, funktionsorientierten Therapiekonzepts im Vergleich zu anderen funktionsoptimierten Studien eine simultane Berücksichtigung mehrerer prätherapeutischer Risikofaktoren zu einer Verbesserung der Euthyreoserate auf bis zu 50 % führt. Einschränkend muss aber auf die oft sehr heterogenen Studienvoraussetzungen in der Literatur und daraus folgender nur schwerer Vergleichbarkeit der Ergebnisse hingewiesen werden. Wenngleich unsere Gesamterfolgsrate von 67 % hinter den berichteten Erfolgen von > 90 % beim ablativen Vorgehen zurückbleibt, wird dennoch knapp der Hälfte unserer so therapierten Patienten eine weitere medikamentöse Therapie (Schilddrüsenhormone oder Thyreostatika) erspart.

Im Gegensatz zu anderen Dosiskonzepten mit festen Herddosen (150 Gy beim funktionsorientierten, 200 – 300 Gy beim ablativen Therapiekonzept) kann durch eine individuelle risikoadaptierte Festlegung der Zielherddosis Therapieaktivität eingespart und so den Grundsätzen der Strahlenhygiene und Kosteneffizienz Rechnung getragen werden. Dabei wäre die Philosophie einer Risikoadaptation durchaus auch auf das ablativ Therapiekonzept übertragbar, ohne eine Verschlechterung der Erfolgsraten hinnehmen zu müssen, denn sicher benötigen nicht alle Patienten Herddosen von 250 – 300 Gy, um ablativ therapiert zu werden.

Dennoch ist auch das von uns angewandte Therapiekonzept noch verbesserungswürdig: So wurden nicht alle prätherapeutischen Risikofaktoren ausreichend berücksichtigt, was an einer Zunahme der Versagerquote trotz steigender Zielherddosis erkennbar wurde. Insbesondere eine manifest hyperthyreote Stoffwechsellage und der TcTU im prätherapeutischen Szintigramm sollten bei der Festlegung der Zielherddosis zukünftig noch stärker gewichtet werden. Es steht jedoch fest, dass ein individueller und mehrere Risikofaktoren gleichzeitig berücksichtigender therapeutischer Ansatz in der Lage ist, das Therapieergebnis eines funktionell ausgerichteten Konzepts in Richtung einer euthyreoten Stoffwechsellage zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es zu prüfen, ob das Ergebnis einer funktionell ausgerichteten Radioiodtherapie bei Immunhyperthyreose (Morbus Basedow) durch ein risikoadaptiertes Dosiskonzept optimiert werden kann.

Die Überprüfung erfolgte an 351 Patienten, die zwischen November 1997 und Dezember 2001 eine erste RIT bei gesicherter Diagnose eines Morbus Basedow erhielten. Die Basisherddosis betrug 125 Gy, die individuell in kumulativer Abhängigkeit von verschiedenen klinischen Parametern (Stoffwechsellage, Schilddrüsenvolumen, Iodkinetik, Autoimmunaktivität, adjuvante Prednisolontherapie) bis auf 250 Gy erhöht wurde. Die mittlere Zielherddosis lag bei 174 ± 30 Gy. Zwei unterschiedlich genaue dosimetrische Verfahren wurden angewandt. Eine eventuelle Thyreostase wurde zwei Tage vor Beginn des Radioiodtestes abgesetzt. Die Nachuntersuchung erfolgte im Mittel nach $8,0 \pm 2,4$ (4,0 – 17,2) Monaten. Als Kriterium des Therapieerfolgs galt ein $TSH > 0,1 \mu\text{IU/ml}$.

Die im Gesamtkollektiv erzielte Erfolgsrate lag bei 66,7 % und war damit im Bereich anderer funktionsoptimierter Studien. Die dabei erreichte Euthyreoserate von 44,4 % lag über vergleichenden Angaben in der Literatur. Durch eine modifizierte prätherapeutische Dosimetrie (48-Std-Radioiodtest) konnte das Ergebnis in einem relativ kleinen Kollektiv ($n=72$) zugunsten der Euthyreose bis auf 50 % verbessert werden, bei gleichzeitiger Abnahme der Hypothyreoserate auf 17 %. Eine vereinfachte Dosimetrie (Radioiodkurztest) stellt bei gleicher Gesamterfolgsrate und nur geringfügiger Abnahme der Euthyreoserate (43,0 %) dazu einen guten Kompromiss dar.

Bei der Analyse prätherapeutischer Parameter erwiesen sich insbesondere die Stoffwechsellage und der TcTU als in unserem Dosiskonzept nicht ausreichend berücksichtigte Risikofaktoren. Aber auch das prätherapeutische Schilddrüsenvolumen, der hTRAK-Titer sowie der maximale ^{131}I -Uptake im Radioiodtest korrelieren negativ mit dem Therapieerfolg und müssen zukünftig stärker als bisher in die von uns angewandte Risikoadaption eingebunden werden.

Voraussichtlich kann aber auch dann ein grundsätzlicher Nachteil der funktionell ausgerichteten RIT nicht überwunden werden: Bei hoher Krankheitsaktivität bzw. fortgeschrittener Erkrankung (großes Strumavolumen) ist die Aussicht auf Wiederherstellung der Euthyreose gering. Gelingt dies doch, so ist als weitere Einschränkung eine Zunahme der Hypothyreoserate im Langzeitverlauf zu beachten.

Dennoch ist das entwickelte risikoadaptierte Dosiskonzept insgesamt in der Lage, unter individueller Einbeziehung krankheitsspezifischer Charakteristika die Therapieergebnisse bei funktionell ausgerichteter Radioiodtherapie zu optimieren.

6. Literaturverzeichnis

Ahmad AM, Ahmad M, Young ET. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol.* 2002 Jun;146(6):767-75.

Alfadda A, Malabu UH, El-Desouki MI, Al-Rubeaan KA, Al-Ruhaily AD, Fouda MA, Al-Maatouq MA, Sulimani RA. Treatment of Graves' hyperthyroidism – prognostic factors for outcome. *Saudi Med J.* 2007 Feb;28(2):225-30.

Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2000;85:1038-1042.

Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism – prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug;86(8):3611-7.

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;86:3488-3493.

Badenhoop K, Donner H, Braun J, Siegmund T, Rau H, Usadel KH. Genetic markers in diagnosis and prediction of relapse in Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104 Suppl 4:98-100.

Becker D, Charles ND, Dworkin H, Hurley J, McDougall IR, Price D, Royal H, Sarkar S. Procedure guideline for thyroid scintigraphy: 1.0. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1996 Jul;37(7):1264-6.

Berg GE, Michanek AM, Holmberg EC, Fink M. ¹³¹Iodine treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med.* 1996 Feb;37(2):228-32.

Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R, Biersack HJ. Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. *J Nucl Med.* 1993 Oct;34(10):1632-8.

Bockisch A, Brandt-Mainz K, Görges R. Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Der Nuklearmediziner* 1997; Nr. 5, 20:315-22.

Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Scarcello G, Burelli A, Campomori A, Manetti L, Rossi G, Pinchera A, Martino E. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1999;84:499-503.

Bogner L, Czempiel H. Approximation errors in the physical planning of radioiodine therapy of the thyroid. *Nuklearmedizin*. 1993 Oct;32(5):236-46.

Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr*. 1981 Oct 9;106(41):1338-40.

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;141:117-121.

Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F, Ceccarelli C, Pinchera A. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jan;83(1):40-6.

Clague R, Mukhtar ED, Pyle GA, Nutt J, Clark F, Scott M, Evered D, Smith BR, Hall R. Thyroidstimulating immunoglobulins and the control of thyroid function. *J.Clin.Endocrinol.Metab*. 1976;43:550-556.

de Bruin TWA, Croon CDC, de Klerk JMH, van Isselt JW. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J.Intern.Med*. 1994;236:507-513.

Dederichs B, Otte R, Klink JE, Schicha H. Volume reduction of the thyroid after radioiodine therapy in patients with autonomous goiter and Basedow's goiter. *Nuklearmedizin*. 1996 Oct;35(5):164-9.

Derwahl M, Manole D, Sobke A, Broecker M. Pathogenesis of toxic thyroid adenomas and nodules: relevance of activating mutations in the TSH-receptor and Gs-alpha gene, the possible role of iodine deficiency and secondary and TSH-independent molecular mechanisms. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106 Suppl 4:S6-9.

Derwahl KM. Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. UNI-MED Verlag Bremen 2006.

Dietlein M, Geckle L, Overbeck T, Moka D, Bausch V, Troche CJ, Lauterbach K, Schicha H. Kostenminimierungsstudie zur definitiven Therapie der Hyperthyreose: Vergleich zwischen Strumaresektion und Radioiodtherapie. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 150-6.

Dietlein M, Troche CJ, Moka D, Bausch V, Lauterbach KW, Schicha H. Auswirkungen der neuen Entlassungsrichtwerte auf die Kostenstruktur der Radioiodtherapie. *Nuklearmedizin* 1998; 37: 26-33.

Dietlein M, Schicha H. Radioiodtherapie in Deutschland nach Änderung der Entlassungsrichtwerte: Entwicklung der Verweildauer, der Abteilungspflegesätze Nuklearmedizin u. der Erlöse aus der Radioiodtherapie. *Der Nuklearmediziner* 1999; 22: 365-70.

Dietlein M, Moka D, Dederichs B, Hunsche E, Lauterbach KW, Schicha H. Kosten-Effektivitäts-Analyse: Radioiod oder thyreostatische Medikation bei der Primärbehandlung der Immunhyperthyreose. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 7-14.

Dietlein M, Dederichs B, Weigand A, Schicha H. Radioiodine therapy and thyroid-associated orbitopathy: risk factors and preventive effects of glucocorticoids. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(5): 190-4.

Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Lassmann M, Leisner B, Reiners C, Schicha H. Verfahrensanweisungen z. Radioiodtest (Version 2). *Nuklearmedizin* 2003; 42: 116-9.

Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schneider P, Schober O; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 4). *Nuklearmedizin*. 2007;46(5):220-3.

Dunkelmann S, Neumann V, Staub U, Groth P, Künstner H, Schümichen C. Results of a risk adapted and functional radioiodine therapy in Graves' disease. *Nuklearmedizin*. 2005;44(6):238-42.

Dunkelmann S, Künstner H, Nabavi E, Eberlein U, Groth P, Schümichen C. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy in Graves' disease for prolonging the intrathyroidal effective half-life of radioiodine. Useful or not? *Nuklearmedizin*. 2006;45(5):213-8; quiz N51-2.

Dunkelmann S, Kuenstner H, Nabavi E, Rohde B, Groth P, Schuemichen C. Change in intrathyroidal kinetics of radioiodine under continued and discontinued antithyroid medication in Graves' disease. *Eur J Med Mol Imaging* 2007 Feb;34(2): 228-36.

Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoglu A, Ersöz HO, Ukinc K, Kocak M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome. *Endocrine*. 2004 Oct;25(1):55-60.

Eschmann SM, Thelen MH, Dittmann H, Bares R. Influence of short-term interruption of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy of Graves' disease: results of a prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006 May;114(5):222-6.

Franklyn JA, The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1731-8.

Glinöer D, de Nayer P, Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated

with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2001 May;144(5):475-83.

Gomi Y, Watanabe M, Yoshimura H, Ishikawa N, Momotani N, Ito K, Inoue T, Ito K, Suzuki S. The outcome of treatment with adjusted dose of ^{131}I to thyroid weight for Graves' disease by estimation of effective half life using a single radioiodine uptake measurement. *Kaku Igaku.* 2000 Mar;37(2):109-14.

Guhlmann CA, Rendl J, Börner W. Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie und des Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 1995;34:20-23.

Haase A, Bähre M, Lauer I, Meller B, Richter E. Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: Determination of individual optimum target dose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 133-7.

Hägg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathie related to smoking? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; 295(6599): 634-5.

Hampel R, Kühlberg T, Zöllner H, Klinke D, Klein K, Pichmann EG, Kramer A. Current state of alimentary iodine deficiency in Germany. *Z Ernährungswiss.* 1996 Mar;35(1):2-5.

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 Oct;47(4):425-30.

Heufelder AE, Spitzweg C. Pathogenese der immunogenen Hyperthyreose und endokrinen Orbitopathie. *Internist* 1998;39:599-606.

Heward JM, Allahabadi A, Daykin J, Carr-Smith J, Daly A, Armitage M, Dodson PM, Sheppard MC, Barnett AH, Franklyn JA, Gough SC. Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the major histocompatibility complex and Graves' disease: replication using a population case control and family-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct;83(10):3391-3.

Jönsson H, Mattsson S. Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Radiat Prot Dosimetry.* 2004;108(2):107-14.

Körber C, Schneider P, Hänscheid H, Köck PR, Reiners C. Is the post-therapeutic dosimetry of patients with short-term hospitalization after ^{131}I therapy sufficiently reliable? *Nuklearmedizin.* 2000;39(1):9-12.

Körber C, Schneider P, Körber-Haffner W, Hänscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre? *Eur J Nuc Med* 2001; 28: 1360-1364.

Konrády A. Radioiodine treatment of benign thyroid diseases. *Orv Hetil.* 2006 Sep 17;147(37):1783-9.

Kubota S, Ohye H, Yano G, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Fukata S, Amino N, Kuma K, Miyauchi A. Two-day thionamide withdrawal prior to radioiodine uptake sufficiently increases uptake and does not exacerbate hyperthyroidism compared to 7-day withdrawal in Graves' disease. *Endocr J.* 2006 Oct;53(5):603-7. Epub 2006 Aug 8.

Künstner H, Dunkelmann S, Staub U, Groth P, Schümichen C. Wann soll eine Thyreostase vor Radioiodtherapie abgesetzt werden? *Nuklearmedizin* 2005, 44; A 79.

Kung AW, Choi P, Lam KS, Pun KK, Wang C, Yeung RT. Discriminant factors affecting early outcome of radioiodine treatment for Graves' disease. *Clin Radiol.* 1990 Jul;42(1):52-4.

Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Aug;29 Suppl 2:S453-7. Epub 2002 Jun 25.

Luttrell BM, Hales IB. Thyroid stimulating immunoglobulin in Graves' disease. *Aust.N.Z.J.Med.* 1981;11:293-298.

Mann K, Hörmann R. Antithyreoidale und TSH-suppressive Behandlung bei Morbus Basedow? *Internist* 1998;39:610-612.

Marinelli LD, Quinby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol* 1948; 59: 260-281.

Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, Fenzi GF, Pinchera A. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J.Endocrinol.Invest.* 1990;13:513-520.

Massart C, Origiazzi J, Maugendre D. Clinical validity of a new commercial method for detection of TSH-receptor binding antibodies in sera from patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *Clin Chim Acta* 2001; 304(1-2): 39-47.

Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD, Balon HR; Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹iodine. *J Nucl Med.* 2002 Jun;43(6):856-61.

Meng W. Schilddrüsenerkrankungen. Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart 1992.

Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Nov;61(5):641-8.

Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid*. 1998 Feb;8(2):119-24.

Moka D, Voth E, Schicha H. Effect of antithyroid medication on the effective half-life and uptake of ^{131}I following radioiodine therapy. *Nuklearmedizin*. 1997 Apr;36(3):87-92.

Moka D, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med* 2002; 29(2): 486-91.

Moser E. Ergebnisse der Radioiodtherapie bei den unterschiedlichen Formen der Hyperthyreose in Abhängigkeit vom Dosiskonzept. *Akt Radiol* 1992; 2: 179-82.

Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JJ, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderud S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2002 Nov;147(5):583-9.

Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Søb-Jensen P, Hansen JM. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med*. 1995 Dec;238(6):491-7.

Peters H, Fischer C, Bogner U, Holle R, Bogner U, Reinwein D, Benker G. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ^{131}I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25(3): 186-93.

Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid*. 1997 Apr;7(2):247-51.

Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B. *Schilddrüsenkrankheiten Diagnose und Therapie*. Henning Berlin 1997.

Pfeilschifter J, Elser H, Haufe S, Ziegler R, Georgi P. Einfluss prätherapeutischer Variablen auf die Wirkung einer standardisierten ^{131}I -Therapie mit 150 Gray beim Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 81-6.

Pirnat E, Zaletel K, Gaberscek S, Fidler V, Hojker S. Early changes of thyroid hormone concentrations after ^{131}I therapy in Graves' disease pretreated or not with methimazole. *Nuklearmedizin* 2004; 43; 129-34.

Quadbeck B, Hormann R, Jansen OE, Mann K. Drug treatment of immune hyperthyroidism (Basedow disease) Patient selection, long-term follow-up and prevention of recurrence. *Internist* 2003; 44(4): 440-8.

Reinartz P, Zimny M, Schaefer W, Mueller B, Buell U, Sabri O. Radioiodine therapy in patients with hyperthyroid disorder: standard versus dosimetric activity application. Nucl Med Commun. 2003 Dec;24(12):1247-53.

Reiners C, Radioiodtherapie des Morbus Basedow – Probleme und Entwicklungen. Z ärztl. Fortb Quallsich 2004; 98(V): 55-62.

Reinhardt M, Brink I, Joe A, von Mallek D, Ezzidin S, palmedo H, Krause Th. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. Eur J Nucl Med 2002; 29(9): 1118-24.

Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European multicenter study group on antithyroid drug treatment. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1993;76:1516-1521.

Rink T, Bormuth FJ, Braun S, Zimny M, Schroth HJ. Prinzip und Validierung eines einfachen Modells der intrathyreoidalen Iodkinetik. Nuklearmedizin 2004; 43: 21-5.

Rodado MS, García Vicente AM, Poblete García VM, Soriano Castrejón A. Results of treatment with calculated doses of radioiodine depending on gland size and morphology in graves' disease. Analysis of variables. Rev Esp Med Nucl. 2003 Mar-Apr;22(2):76-81.

Sabri O, Schulz G, Zimny M, Schreckenberger M, Zimny D, Wagenknecht G, Kaiser HJ, Dohmen BM, Bares R, Büll U. Bestimmung von Einflussgrößen für den Therapieerfolg der Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow. Nuklearmedizin 1998; 37:83-9.

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: 1229-33.

Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Nowak B, Ostwald E, Schäfer W, Block S, Setani K, Büll U. Characterization of radioiodine therapy failures in Graves' disease. Nuklearmedizin 2001; 40: 1-6.

Sankar R, Sripathy G. Radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism. Natl Med J India. 2000 Sep-Oct;13(5):246-51.

Schicha H, Dietlein M, Scheidhauer K. Therapie mit radioaktiven Stoffen. In: Nuklearmedizin. Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O. (Hrsg.) Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag 1999 (3. neubearbeitete Auflage) 512-545.

Schicha H, Dietlein M. Morbus Basedow und Autonomie – Radioiodtherapie. Nuklearmedizin 2002;41:63-70.

Schleusener H, Finke R, Kotulla P, Wenzel KW, Meinhold H, Rödler HD. Determination of thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) during the course of Graves' disease. A reliable indicator for remission and persistence of this disease? *J.Endocrinol.Invest.* 1978;1:155-161.

Schneider P, Körber C, Körber-Hafner N, Hänscheid H, Reiners C. Verbessert die individuelle Bestimmung der effektiven Halbwertszeit die Ergebnisse der Radioiodtherapie des Morbus Basedow? *Nuklearmedizin* 2002; 41: 240-4.

Schümichen C, Früh J, Reinhardt M, Hoffmann P. High levels of TSH-receptor autoantibodies as a predictor of prognosis in Graves' disease. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 930.

Schümichen C. Radioiodtherapie der Immunhyperthyreose. *Der Nuklearmediziner* 1997; 5(20): 305-13.

Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlung (Strahlenschutzverordnung-StrlSchV) vom 22.04.2002. Rundschreiben des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit vom 24.06.2002 – RS II4-11432/1.

Tarantini B, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E, Mazzucato P, Montanaro A, Burrioni L, Vattimo AG, Pacini F. Effectiveness of radioiodine (¹³¹I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2006 Jul-Aug;29(7):594-8.

Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev.* 1993 Feb;14(1):107-20.

Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF. Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease. III. Detailed analysis of chromosome 14 localizes Graves' disease-1 (GD-1) close to multinodular goiter-1 (MNG-1). International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4321-7.

Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Jun;29(2):239-53.

Turner J, Sadler W, Brownlie B, Rogers T: Radioiodine therapy for Graves' disease: multivariate analysis of pretreatment parameters and early outcome. *Eur J Nucl Med* 1985; 11:191-3.

Urbanek V, Schmidt M, Moka D, Hillger HW, Voth E, Wellner U, Schicha H. Einfluss einer Iodidgabe während der Radioiodtherapie bei Patienten mit drohendem Therapieversagen. *Nuklearmedizin* 2000;39:108-112.

Urbanek V, Voth E, Moka D, Schicha H. Radioiodtherapie des Morbus Basedow – dosimetrischer Vergleich verschiedener Therapieregime bezüglich der Thyreostatikagabe. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 111-5.

van Isselt JW, de Klerk JM, Koppeschaar HP, Van Rijk PP. ¹³¹Iodine-uptake and turnover rate vary over short intervals in Graves' disease. *Nucl Med Commun.* 2000 Jul;21(7):609-16.

van Isselt JW, van Dongen AJ. The current status of radioiodine therapy for benign thyroid disorders. *Hell J Nucl Med.* 2004 May-Aug;7(2):104-10.

Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders – a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2002 Feb;146(2):153-61.

Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rochi R, Martino E, Pinchera A. Clinical features of patients with Graves' disease after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7(3): 369-75.

Walter MA, Christ-Cain M, Müller B, Müller-Brandt J. Radioiodine uptake and thyroid hormone levels on or off simultaneous carbimazole medication. A prospective paired comparison. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 33-6.

Wallaschowski H, Miehle K, Mayer A, Tuschy U, Hentschel B, Paschke R. Prediction of remission or relapse for Graves' hyperthyroidism by the combined determination of stimulating, blocking and binding TSH-receptor antibodies after the withdrawal of antithyroid drug treatment. *Horm Metab Res.* 2002 Jul;34(7):383-8.

Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America. *Thyroid.* 1997 Apr;7(2):213-6.

Watson AB, Brownlie BEW, Frampton CM, Turner JG, Rogers TG. Outcome following standardized 185-MBq-dose-¹³¹I-therapy for Graves' disease. *Clinical Endocrinology* 1988;28:487-496.

Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000 Oct 26;343(17):1236-48.

Weetman AP. Determinants of autoimmune thyroid disease. *Nat Immunol.* 2001 Sep;2(9):769-70.

Zöphel K, Wunderlich G, Kopprasch C, Koch R, Franke WG, Kotzerke J. Prädiktiver Wert der Thyreotropinrezeptor-Antikörper bei Bestimmung im TRAK-human-Assay der zweiten Generation nach Radioiodtherapie des M. Basedow. *Nuklearmedizin* 2003; 42: 63-70.

Zöphel K, Wunderlich G, Grüning Th, Koch R, Doge H, Kotzerke J. Wo beginnt die subklinische Hypothyreose? Implikationen zur Definition der oberen Referenzgrenze für Thyreotropin. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 56-61.

Anhang

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. C. Schümichen für die Überlassung des Themas dieser Dissertation. Meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. S. Dunkelmann möchte ich ganz herzlich für ihre konstruktive Kritik, investierte Zeit und motivierenden Worte bei der Realisierung der Arbeit danken. Ganz besonders aber danke ich meiner Familie, die durch ihre liebevolle, moralische und nicht zuletzt finanzielle Unterstützung die Vollendung dieser Promotionsarbeit erst möglich gemacht hat.

Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Rostock, Februar 2008

Thesen
zur Inauguraldissertation
„Ergebnisse einer risikoadaptierten und funktionsorientierten
Radioiodtherapie bei Patienten mit Immunhyperthyreose
(Morbus Basedow)“

vorgelegt von Volker Neumann

1. Die Radioiodtherapie zur definitiven Behandlung der Immunhyperthyreose ist eine etablierte, risikoarme und kostengünstige Therapieoption mit dem Primärziel einer Beseitigung der hyperthyreoten Stoffwechsellage.
2. Das in Rostock entwickelte funktionsoptimierte und risikoadaptierte Dosiskonzept zielt durch simultane Berücksichtigung mehrerer prätherapeutischer Risikofaktoren auf die Wiederherstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage ab.
3. Die Effektivität des an 351 Patienten angewandten Dosiskonzepts kann mit einer erreichten Gesamterfolgsrate von 66,7 % (Eu- oder Hypothyreose) im Vergleich zu anderen funktionsoptimierten Studien (Erfolgsraten 60 bis 80 %) belegt werden.
4. Das Dosiskonzept ist dabei in der Lage, das Therapieergebnis in Richtung Euthyreose zu optimieren – die Euthyreoserate lag mit 44,4 % über vergleichenden Angaben anderer funktionell ausgerichteter Studien (Euthyreosen bei 19 bis 34 %).
5. Durch eine genauere prätherapeutische Dosimetrie mit individueller Bestimmung der Halbwertszeit (48-Std-Radioiodtest) kann die Euthyreoserate im Vergleich zum Radioiodkurztest bis auf 50 % gesteigert werden.

6. Eine vereinfachte prätherapeutische Dosimetrie (Radioiodkurztest) führt bei gleicher Gesamterfolgsrate zu einer nur geringfügigen Abnahme der Euthyreose-rate auf 43,0 % und kann somit unter bestimmten Aspekten (z.B. Kosteneffizienz) einen guten Kompromiss darstellen.
7. Das Dosiskonzept führt zu einer effektiven Reduktion des Schilddrüsenvolumens von 57 % (nach durchschnittlich $8 \pm 2,4$ Monaten) und liegt damit im Bereich vergleichbarer Studien (berichtete Volumenreduktionen zwischen 51 und 60 %).
8. Die Stoffwechsellage und der ^{99m}Tc -Uptake im prätherapeutischen Szintigramm wurden bei der Risikoadaptation nicht ausreichend berücksichtigt und müssen bei der Festlegung der Zielherddosis stärker gewichtet werden.
9. Auch das Schilddrüsenvolumen, der hTRAK-Titer sowie der maximale ^{131}I -Uptake korrelieren negativ mit dem Therapieerfolg, was durch die stufenweise Anpassung der Zielherddosis im Dosiskonzept noch kompensiert werden konnte.
10. Das Konzept einer risikoadaptierten Dosisplanung wäre vor allem aus strahlenhygienischen Gründen auch auf das ablativ therapeutische Vorgehen übertragbar, ohne Einbußen bei den Erfolgsraten hinnehmen zu müssen.