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

Radioiodkurztest über 48 Stunden vor Radioiodtherapie bei Immunhyperthyreose – Morbus Basedow

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

vorgelegt von
Helge Wilhelmsen, geb. am 02.08.1976 in Halle/Saale
aus Lübeck

eingereicht am 15.04.2010

urn:nbn:de:gbv:28-diss2010-0175-9

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Carl Schümichen
   Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
   des Universitätsklinikums Rostock

2. Prof. Dr. med. Rainer Hampel
   Klinik für Innere Medizin
   Leiter der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten
   des Universitätsklinikums Rostock

3. Prof. Dr. med. Gerhard Kirsch
   Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
   des Universitätsklinikums Greifswald

Tag der Verteidigung: 09.11.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....		**1**
1.1.	Epidemiologie und Klinik des Morbus Basedow…….	1
1.2.	Ätiologie und Pathogenese des Morbus Basedow…….	1
1.3.	Therapie des Morbus Basedow…….	2
1.3.1.	Radioiodtherapie……..	3
1.3.1.1.	Dosiskonzepte……..	4
1.3.1.2.	Radioiodtest……..	5
1.4.	Zielsetzung……	6
2. Patienten und Methoden…….		**7**
2.1.	Patienten……...	7
2.1.1.	Untersuchungszeitraum und Patientenkollektiv……..	7
2.1.2.	Statistische Datenerfassung……..	7
2.1.3.	Zeitpunkt der Befunderhebung……..	8
2.1.4.	Thyreostatische Medikation……	8
2.2.	Methoden……..	8
2.2.1.	Hormon- und Antikörperbestimmungen……...	8
2.2.2.	Schilddrüsensonografie……..	9
2.2.3.	Qantitative Schilddrüsenszintigraphie……..	9
2.2.4.	Radioiodtest……..	10
2.2.5.	Zielherddosisbestimmung……..	11
2.2.6.	Berechnung der applizierten Aktivität……...	12
2.2.7.	Radioiodtherapie……..	12
2.2.8.	Ermittlung der therapeutisch erreichten Herddosis……	13
2.2.9.	Statistische Verfahren…….	13
3. Ergebnisse…….		**14**
3.1.	Zeitpunkte der prä- und posttherapeutischen Uptake-Messungen..	14
3.2.	Vergleich prä- und posttherapeutische Dosimetrie……	15
3.2.1.	Maximaler thyreoidaler Radioiod-Uptake…….……	15
3.2.2.	Zeitpunkt des maximalen thyreoidalen Radioiod-Uptakes..……..	17
3.2.3.	Effektive Halbwertszeit……..……..	18

3.2.4. Herddosis…….. 20
3.2.4.1. Prätherapeutisch ermittelte Zielherddosis…… 20
3.2.4.2. Vergleich der prä- und posttherapeutischen Herddosen..…… 21
3.3. Einfluss des Schilddrüsenvolumens auf die Radioiodkinetik…… 23
3.3.1. Schilddrüsenvolumen und maximaler Radioiod-Uptake…… 23
3.3.2. Schilddrüsenvolumen und Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes……. 24
3.3.3. Schilddrüsenvolumen und effektive Halbwertszeit……..... 24
3.4. Einfluss der prätherapeutischen Stoffwechsellage auf die Radioiodkinetik……. 25
3.4.1. Freies Triiodthyronin…… 25
3.4.2. Freies Tetraiodthyronin……... 26
3.4.3. Serum-TSH……... 26
3.5. TSH-Rezeptor-Antikörper……... 27
3.6. Technetium-99m-Pertechnetat-Thyroidea-Uptake…… 28

4. Diskussion…….. **30**
4.1. Stellenwert des Radioiodtests…… 31
4.2. Unterschiedliche Messprotokolle der Radioiodtests…..... 33
4.3. Unser Radioiodtest…….. 34
4.4. Maximaler thyreoidaler Radioiod-Uptake……. 36
4.5. Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes……..…. 38
4.6. Effektive Halbwertszeit……... 40
4.7. Herddosis…….. 42
4.8. Schilddrüsenvolumen…….. 44
4.9. Prätherapeutische thyreoidale Stoffwechsellage…… 46
4.10. Prätherapeutischer TRAK-Serumtiter……... 47
4.11. Technetium-99m-Pertechnetat-Thyroidea-Uptake……. 49

5. Zusammenfassung……..... **50**
6. Thesen..……... **52**
7. Literaturverzeichnis……..…….. **53**
8. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen…….. **61**

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Klinik des Morbus Basedow

Die Hyperthyreose ist mit einer geschätzten Prävalenz von 0,5-3% die zweithäufigste Schilddrüsenerkrankung. Davon werden 95% entweder von einer funktionellen Autonomie oder einer Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow (Synonyma: Autoimmunhyperthyreose, immunogene Hyperthyreose, Grave´s Disease) hervorgerufen [Meng 2002]. In Iodmangelgebieten wie Deutschland [Gärtner 2001, Hampel 1996] nimmt der M. Basedow einen Anteil von ca. 40 %, in Regionen mit suffizienter Iodversorgung einen Anteil von über 95 % der Hyperthyreosen ein [Pfannenstiel 1997]. Die Immunhyperthyreose manifestiert sich bevorzugt bei Frauen (5:1) vor dem 50. Lebensjahr [Riede/Schaefer 1999].
Als pathognomonisch gilt das Vohandensein der endokrinen Orbitopathie, welche je nach Diagnosekriterien in 35-70 % der Fälle zu beobachten ist [Lind 2002]. Weitere spezifische, jedoch deutlich seltenere Merkmale sind das prätibiale Myxödem (ca. 3% [Meng 2002]) und die Akropachie. Weniger spezifisch, weil auch bei der euthyreoten Struma oder der funktionellen Schilddrüsenautonomie auftretend, sind die Beobachtung einer Struma oder schlicht Symptome einer Hyperthyreose wie tachykarde Herzrhythmusstörungen, innere Unruhe, Schlafstörungen, vermehrtes Schwitzen, Gewichtsverlust, Haarausfall, Durchfälle, Wärmeintoleranz oder ein feinschlägiger Fingertremor.
In 80 % der Fälle können TSH-Rezeptorantikörper (TRAK) nachgewiesen werden, womit die Diagnose Morbus Basedow als gesichert gilt [Pfannenstiel 1997]. Des Weiteren zeigt die Schilddrüse sonografisch ein diffuses echoarmes Schallmuster und einen erhöhten Technetium-99m-Thyreoidea-Uptake (TcTU) mit diffuser Nuklidanreicherung.

1.2. Ätiologie und Pathogenese des Morbus Basedow

Ätiopathogenetisch liegt der Autoimmunhyperthyreose ein komplexes multifaktorielles Geschehen zu Grunde. Eine familiäre Häufung sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für das gemeinsame Auftreten der Erkrankung bei homozygoten im Vergleich zu heterozygoten Zwillingen lässt eine genetische Disposition vermuten

[Brix 1998]. Weiterhin wird die Erkrankung mit dem Vorhandensein bestimmter humaner Leukozytenantigene (HLA) [Philippou 1997, Heufelder 1998, Bahn 1993] und dem Auftreten von Polymorphismen im zytologischen T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4) [Chistiakov 2003] assoziiert. Als exogener Faktor spielt Nikotin durch ihm zugeschriebene immunmodulatorische Eigenschaften bei der Initiation [Prummel 1993] und für die Schwere des Krankheitsverlaufs [Heufelder 1998] sowie dem Rückfallrisiko nach thyreostatischer Therapie [Kimball 2002, Quadbeck 2003] eine mitbestimmende Rolle. Ferner gelten durchgemachte Infektionen mit Yersinia enterocolitica [Tomer 1993, Arscott 1992], vorangegangene Schwangerschaften [Strieder 2003, Weetmann 2003] sowie vermehrter negativer psychischer Stress [Santos 2002] als prädisponierend für die Inzidenz der Erkrankung.

Entscheidend für das Verständnis der Pathogenese des M. Basedow ist die Interaktion von Autoantikörpern mit dem TSH-Rezeptor [Mehdi 1973]. Ohne einem Feedback zu unterliegen, kommt es wie bei der Stimulation durch TSH, vermittelt durch intrazelluläre Mechanismen [Johnstone 2003], zur vermehrten Iodaufnahme [Köhrle 1998] und Schilddrüsenhormonproduktion sowie zur Größenzunahme der Schilddrüse [Marti 2001]. Interessanterweise können verschiedene Subpopulationen des TRAK nachgewiesen werden [Heufelder 1998], die von unterschiedlich stark stimulierend bis blockierend wirken [Kohn 2003]. Zudem ist das Qualitätsspektrum der TRAK im Krankheitsverlauf Änderungen unterworfen [Wallaschofski 2002].

1.3. Therapie des Morbus Basedow

Der Autoimmunprozess beim M. Basedow ist bis dato nicht direkt beeinflussbar. Die therapeutischen Konzepte verfolgen deshalb eine Eliminierung der hyperthyreoten Stoffwechsellage durch Reduktion der Schilddrüsenhormonproduktion.

Um dieses Ziel zu erreichen, wird in Europa und Japan in den meisten Fällen als erste therapeutische Maßnahme ein Thyreostatikum gegeben [Meier 1999]. Nach Beibehaltung der Medikation über 12-18 Monate wird nach einem Auslassversuch jedoch bei etwa einem Viertel bis Drittel der Patienten ein Rezidiv beobachtet [Schümichen 1997].

Nachhaltige definitive Therapieverfahren stellen dagegen die subtotale Thyreoidektomie und die Radioiodtherapie dar, beide führen durch eine Reduktion des Schilddrüsengewebes zur Beseitigung der Hyperthyreose.

Als seit über 100 Jahren etabliertes Verfahren [Köbberling 1999] kann bei der subtotalen Thyreoidektomie unter Schonung der Nervi recurrentes und der Epithelkörperchen in bis zu 90 % der Fälle eine hypothyreote Stoffwechsellage erreicht werden [Teichmann 1997]. Konsequenterweise muss anschließend lebenslang Schilddrüsenhormon durch orale Gabe substituiert werden. Die Narkose- und Operationsrisiken sind zwar mit modernen Methoden auf ein Minimum beschränkt. Die Gefahr einer postoperativen Hypokalzämie oder einer Recurrensparese bleiben jedoch bestehen.

1.3.1. Radioiodtherapie

Seit der Einführung 1941 [Sawin 1997] hat sich die Radioiodtherapie zur Standardtherapie der fortbestehenden Hyperthyreose entwickelt [Moka 2002]. Als sichere, kostengünstige und komfortable Therapievariante [Van Isselt 2000] wird sie in den Vereinigten Staaten bei ca. zwei Drittel aller Patienten mit M. Basedow als erste Therapiemaßnahme ergriffen [Wartowsky 1991].

Die Radioiodtherapie stellt, da sich das im Allgemeinen oral verabreichte Radioisotop ^{131}I vornehmlich in der Schilddrüse anreichert, und somit andere Gewebe nicht in gleicher Weise strahlenexponiert [Köbberling 1999], eine elegante Form der Strahlentherapie dar. Der maßgebliche therapeutische Effekt des ^{131}I, welches eine physikalische Halbwertzeit von 8,1 Tagen hat, wird durch die emittierte β-Strahlung mit einer mittleren Energie von 192 keV und einer Reichweite in vivo von 0,5-2 mm [Suwinski 2001] verursacht. Je nach Rechenmodell beträgt der Anteil der thyreoidalen Energiedeposition der gleichzeitig emittierten γ-Strahlung (mittlere Energie 364 keV) nur 5-13 % [Bockisch 1997]. Mit einer Halbwertsdicke im Gewebe von etwa 25 cm ist die γ-Strahlung mittels einer Gammakamera jedoch von extern messbar, so dass auf diesem Wege quantifizierbare Aussagen über die Radioiodkinetik in der Schilddrüse möglich sind.

Das in Form von Natriumiodid als Kapsel oder in Flüssigform oral applizierte Radioiod wird nach Resorption im Dünndarm vom Blutpool gegen ein Konzentrationsgefälle von den Thyreozyten aufgenommen, unter Mitwirkung der thyreoidalen Peroxidase zur Synthese von Triiodthyronin und Tetraiodthyronin verwendet und an Thyreoglobulin gebunden in den Schilddrüsenfollikeln als Kolloid gespeichert. Unter dem Einfluss des jetzt organifizierten Radioiods entwickelt sich

eine Strahlenthyreoiditis, welche über den Weg der Apoptose und Nekrose der Follikelzellen zur Drüsenatrophie führt.
Die therapeutische Wirkung und damit auch der Therapieerfolg einer Radioiodtherapie hängen von der in der Schilddrüse erreichten Herddosis ab, die sich aus der beabsichtigten Strahlendosis, der hieraus abgeleiteten Aktivität, der prozentualen Radioiodaufnahme in die Schilddrüse (thyreoidaler Radioiod-Uptake), der dortigen Verweildauer (effektive Halbwertszeit) sowie dem Schilddrüsenvolumen errechnet.
Nebenwirkungen der Radioiodtherapie sind im Wesentlichen nicht zu beobachten. Entgegen früheren Befürchtungen konnte ein erhöhtes Entartungsrisiko auch nach Jahrzehnten nicht nachgewiesen werden, so dass man heute sogar dazu übergegangen ist, eine Radioiodtherapie auch bei jüngeren Personen zu erwägen.

1.3.1.1. Dosiskonzepte

Grundsätzlich können zwei Therapiekonzepte bei der Radioiodtherapie, das ablative und das funktionelle Dosiskonzept, unterschieden werden.
Mit dem ablativen Dosiskonzept, welches in den USA weit verbreitet ist [Köbberling 1999], wird mit einer einmaligen Radioiodtherapie auf die sichere Beseitigung der Hyperthyreose gezielt. Hierbei werden entweder standardisierte Aktivitäten (370-1110 MBq) oder in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen errechnete Aktivitäten von ^{131}I appliziert [Di Martino 2002]. Ein Radioiodtest zur Bestimmung der individuellen Radioiodkinetik vor Radioiodtherapie findet häufig nicht statt. Andere Arbeitsgruppen führen einen Radioiodtest durch, wählen jedoch mit 200-300 Gy eine relativ hohe angestrebte Herddosis. In beiden Fällen werden Erfolgsquoten von über 90 % beobachtet [Emrich 1997], wobei die lebenslange Schilddrüsenhormon-substitution bewusst in Kauf genommen wird.
Mit dem funktionellen Dosiskonzept wird eine möglichst langzeitige euthyreote Stoffwechsellage angestrebt. Dazu wird für jeden Patienten individuell eine zu applizierende Aktivität des ^{131}I ermittelt. Berücksichtigung finden dabei vor allem die Faktoren maximaler Radioiod-Uptake, effektive Halbwertszeit und das Schilddrüsenvolumen. Die gewünschten Herddosen sind mit ca. 100-180 Gy [Sabri 1998, Dunkelmann 2005] niedriger. Im Ergebnis werden mit ca. 60-80 % [Pfeilschleifer 1997, Moser 1992, Dunkelmann 2005] geringere Erfolgsquoten

beobachtet. Die Hypothyreoseraten fallen jedoch entsprechend mit 15-46 % [Pfeilschleifer 1997, Dunkelmann 2005] ebenfalls deutlich geringer aus als beim ablativen Konzept.

1.3.1.2. Radioiodtest

Ziel des Radioiodtests ist es, über die Ermittlung der individuellen Iodkinetik nach Gabe einer geringen Menge ^{131}I (z. B. 2 MBq) eine möglichst genaue Voraussage über die Radioiodkinetik einer deutlich höheren, therapeutisch wirksamen Aktivität zu treffen. Da sich bei der Autoimmunhyperthyreose sowohl der maximale Radioiod-Uptake als auch die effektive Halbwertszeit von Radioiod innerhalb weniger Tage ändern können [Van Isselt 2000], sollten Radioiodtest und Radioiodtherapie in möglichst kurzer zeitlicher Abfolge stehen. Durch den gesteigerten Iodumsatz beim Morbus Basedow kann der maximale Radioiod-Uptake zwar oft bereits nach 4-8 Stunden beobachtet werden [Schümichen 1997], Messungen zur effektiven Halbwertszeit dauern jedoch mit 5-7 Tagen deutlich länger.

Ansätze zur Verkürzung des Radioiodtests bestehen in einigen Therapiezentren darin, die Anzahl der Uptake-Messungen zu reduzieren oder statt der Bestimmung der effektiven Halbwertszeit diagnosespezifische Durchschnittswerte für die effektive Halbwertszeit einzusetzen. Mit diesen Vereinfachungen des Radioiodtests konnten in einigen Arbeitsgruppen ähnlich gute Therapieergebnisse erzielt werden wie mit herkömmlichen Messanweisungen [Schneider 2002, Nüchel 1993]. Andere halten jedoch an aufwendigeren Messverfahren fest [Berg 1996].

1.4. Zielsetzung

Um eine möglichst präzise und zugleich zeitsparende Ermittlung der Radioiodkinetik vor einer Radioiodtherapie von Patienten mit M. Basedow zu etablieren, wurde ein Radioiodkurztest entwickelt, der innerhalb von 48 Stunden zehn Messungen umfasst. In der vorliegenden Arbeit sollen die folgenden Fragestellungen bearbeitet werden.

1. Es soll die Validität der Voraussagen des entwickelten Radioiodkurztests in Bezug auf die Radioiodkinetik in der unmittelbar anschließenden Radioiodtherapie überprüft werden.

2. Des weiteren soll eruiert werden, welche prätherapeutisch ermittelbaren Faktoren Einfluss auf die Radioiodkinetik haben und somit möglicherweise zur Optimierung der Therapieplanung der Radioiodtherapie des M. Basedow geeignet sind.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Untersuchungszeitraum und Patientenkollektiv

In die nachfolgende Untersuchung eingeschlossen waren 143 Patienten, die im Zeitraum von April 2001 bis Mai 2002 bei gesichertem Morbus Basedow in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock eine Radioiodtherapie nach dem risiko- und funktionsorientierten Dosiskonzept erhielten.
Die Altersspannweite der Patienten erstreckte sich von 18 bis 87 Jahren (im Mittel 51,0 ± 14,2). Von 143 Patienten waren 127 (88,8 %) Frauen und 16 (11,2 %) Männer.

2.1.2. Statistische Datenerfassung

Für die retrospektive Arbeit wurde aus den Krankenakten und Datensätzen der thyreoidalen Uptake- Messungen folgende Parameter extrahiert und in einem Datenbanksystem (MS Excel 2000) erfasst:

- Name
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Therapiedatum
- Anzahl der Radioiodtherapien
- TSH (μU/ml)
- fT3 (pmol/l)
- fT4 (pmol/l)
- hTRAK (IU/ml)
- ^{99m}Technetium-Uptake (%)
- Gesamtschilddrüsenvol. (ml)
- eff. Halbwertszeit Test/Th. (d)
- max. ^{131}I-Uptake Test/Th. (%)
- Zielherddosis (Gy)
- erreichte Therapieherddosis (Gy)
- applizierte Aktivität (MBq)
- ^{131}I-Uptake-Werte aller Messzeitpunkte im/unter Radioiodtest/Radioiodtherapie

2.1.3. Zeitpunkt der Befunderhebung

Sämtliche Laborwerte und Messdaten wurden aktuell vor der Radioiodtherapie in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock erhoben. Lediglich TPO, hTRAK, und das Gesamtschilddrüsenvolumen wurden bis zu 90 Tage vorher ermittelt.

2.1.4. Thyreostatische Medikation

Alle Patienten wurden vor Therapiebeginn schriftlich informiert, eine eventuelle thyreostatische Medikation mindestens einen Tag vor Beginn des stationären Aufenthaltes (3 Tage vor der Radioiodtherapie) abzusetzen.

2.2. Methoden

2.2.1. Hormon- und Antikörperbestimmungen

Die Hormon- und Antikörperbestimmungen wurden durch das klinikeigene Labor durchgeführt. Die folgende Tabelle fasst für die ermittelten Parameter die verwendeten Referenzbereiche und Testverfahren zusammen.

Tabelle 1: Hormon- und Antikörperbestimmungen

	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
TRAK	< 1IU/l Graubereich 1-2IU/l	LUMI „TRAK human“ B.R.A.H.M.S. Diagnostica
TPO-AK	< 60 U/ml	LUMI „Anti-TPOn“ B.R.A.H.M.S. Diagnostica

(ECLIA: Elektrochemiluminiszenzimmunoassay, LUMI: Luminiszenzimmunoassay)

2.2.2. Schilddrüsensonografie

Die sonografische Untersuchung wurde mit 5-und/oder 7,5-MHz-Schallköpfen durchgeführt. Dabei kam das Gerät „SONOLINE versa pro“ der Firma Siemens zum Einsatz.
Die Volumenbestimmung erfolgte für beide Schilddrüsenlappen getrennt. Länge, Breite und Tiefe gingen wie folgt in die von Brunn [1981] modifizierte Volumenformel ein:

Volumen = Länge * Breite * Tiefe * 0,479

Der Faktor 0,479 berücksichtigt dabei die Annahme, dass ein Schilddrüsenlappen einem Rotationselipsoid gleicht.
Weiterhin wurde die Schilddrüse auf abgrenzbare Strukturen wie Knoten oder Zysten sowie auf ihre Echogenität hin untersucht. Als echonormal galt dabei ein der perithyreoidalen Muskulatur vergleichbares Schallmuster. Bei geringer ausgeprägtem Reflexionsverhalten galt eine Struktur als echoarm, bei stärkerer Reflexion als Muskulatur entsprechend als echoreich.

2.2.3. Quantitative Schilddrüsenszintigraphie

Die Ermittlung des Technetium-99m-Pertechnetat-Thyreoidea-Uptake (TcTU)
wurde mit einer Kleinfeldkamera der Firma Siemens Medical Imaging Electronics, Hamburg durchgeführt. 20 Minuten nach der intravenösen Applikation von 80 MBq ^{99m}Tc erfolgte die zehnminütige Messung in einem Energiefenster um 140 keV (± 10 %). Die Berechnung des Uptakes erfolgte mittels folgender Formel.

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

2.2.4. Radioiodtest

Zur Erfassung der Radioiodkinetik wurden vor der Radioiodtherapie bei jedem Patienten die effektive Halbwertszeit und die maximale Radioiodaufnahme bestimmt. Nach oraler Verabreichung einer Testaktivität von 2 MBq ^{131}I in wässriger Lösung wurden dazu bis 48 Stunden nach Applikation 10 Uptake-Messungen durchgeführt.
Die Uptake-Messungen erfolgten an der Natriumlodid-Sonde 22/2 Bicorn der Firma EG & G Berthold. Diese erfasst den Gamma-Anteil der Strahlung des Radioiods in der Schilddrüse und liefert die registrierten Impulse im ^{131}I- Energiefenster (364 keV+/-15%). Im Vergleich mit der Impulszahl der Testaktivität in einem Halsphantom ergibt sich der Radioiod-Uptake (RIU) zu:

$$\text{RIU (\%)} = \frac{\text{Impulse von Schilddrüse}}{\text{Impulse Testaktivität im Phantom} * 100\ \%}$$

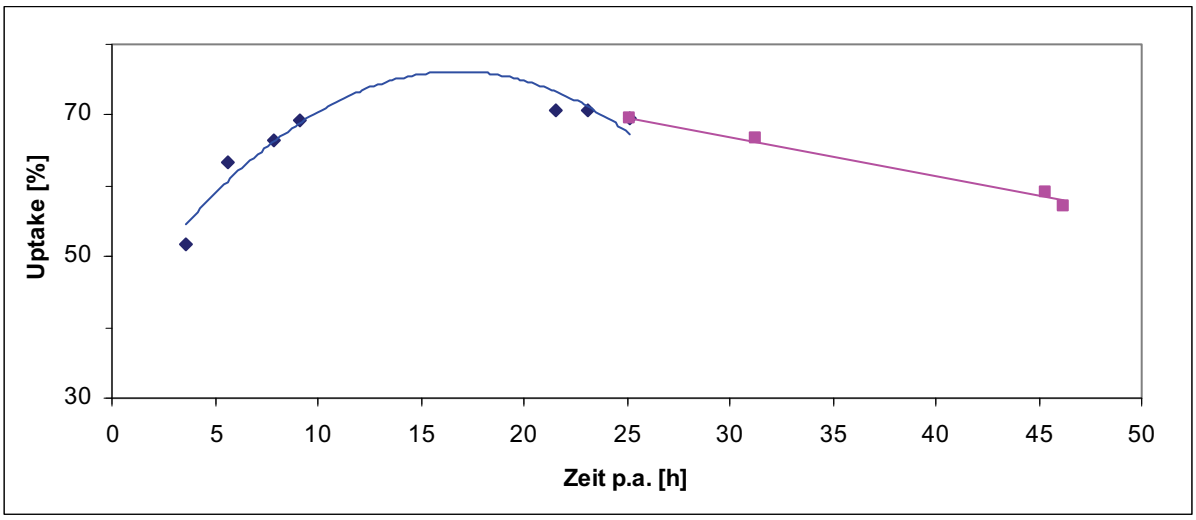

Abbildung 1: Beispiel für die prätherapeutische Radioiod-Uptakemessung. (p. a.: post applicationem)

Zur Errechnung des maximalen Radioiod-Uptakes und der effektiven Halbwertszeit aus den Uptake-Werten wurden zwei mathematische Funktionen verwendet.
Für die Ermittlung des maximalen Uptakes wurde eine quadratische Funktion an die zerfallskorrigierten Uptake-Werte der ersten 6 Messungen angepasst (blauer Teil in Abb. 1). Der maximale Uptake ergab sich aus dem oberen Wendepunkt der Kurve.

Für die Errechnung der effektiven Halbwertszeit wurde an die Uptake-Werte der 7. - 10. Messung eine Exponentialfunktion angepasst (rosa Teil in Abb. 1). Der Exponent enthält die gesuchte effektive Halbwertszeit. Mathematisch einfacher lässt sich die effektive Halbwertszeit bestimmen, wenn man die Uptake-Werte logarithmiert und an diese Werte eine Gerade anpasst. Aus dem Anstieg kann dann die gesuchte effektive Halbwertszeit (eff. HWZ) bestimmt werden:

$$\text{eff. HWZ (d)} = \frac{-\ln 2}{\text{Anstieg des logarithmierten Uptakes (h)} \times 24}$$

2.2.5. Zielherddosisbestimmung

Einem funktionsorientierten Dosiskonzept entsprechend wurde bei jedem Patienten die angestrebte Zielherddosis in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung einheitlich nach einem von in unserer Einrichtung erarbeiteten Schema festgelegt. Dabei führten folgende Kriterien zu einer Erhöhung der Basisdosis von 125 Gy um 25 bzw. 50 Gy (Tabelle 2).

Tabelle 2: Schema zur Zielherddosisbestimmung

Kriterium	**Zielherddosis**
Basis	125 Gy
SD-Volumen ≥ 15 ml und ≤ 50 ml	+ 25 Gy
SD-Volumen > 50 ml	+ 50 Gy
keine adjuvante Prednisolontherapie	+ 25 Gy
1 der folgenden Kriterien erfüllt	+ 25 Gy
2 oder 3 der folgenden Kriterien erfüllt	+ 50 Gy
• fT3 oder fT4 erhöht • prätherapeutischer max. ^{131}I -Uptake > 70 % oder TcTU > 10 % • hTRAK > 8	

2.2.6. Berechnung der applizierten Aktivität

Die zur Radioiodtherapie benötigte Aktivitätsmenge des ^{131}I wurde individuell nach der Marinelli-Formel berechnet [91]:

$$A = \frac{HD * V_{SD}}{\text{eff. HWZ} * \text{max.RIU}} * k_1$$

A	Therapie-Aktivität in MBq
HD	zu erzielende Herddosis in Gy
V_{SD}	sonografisch ermitteltes Schilddrüsenvolumen in ml
k_1	feststehender Faktor, in der Klinik für Nuklearmedizin Rostock wird k_1=25 verwendet
eff. HWZ	thyreoidale effektive Halbwertszeit des Radioiods in Tagen
max. RIU	maximaler thyreoidaler Radioiod-Uptake in %

Wenn die Ermittlung der effektiven Halbwertszeit einen Wert von größer als 8 Tagen ergab, wurde in die Marinelli-Formel der Wert 8 eingesetzt.

2.2.7. Radioiodtherapie

Unmittelbar nach Beendigung des Radioiodtests wurden die zu applizierenden therapeutischen Aktivitäten ermittelt und den Patienten in flüssiger Form oral verabreicht. Danach wurden posttherapeutisch, in Analogie zum Radioiodtest, mindestens 9 zeitlich ähnlich gestaffelte Messungen für die Ermittlung des Radioiod-Uptakes bis mindestens 48 Stunden nach Applikation durchgeführt.
Da ein Großteil der Patienten nach Erreichen der gesetzlich vorgeschriebenen maximalen Emissionswerte (< 3,5 µSv/h in 1 m Abstand) bereits 48 Stunden nach Verabreichung des Radioiods entlassen wurden, konnte nur bei 91 (58,7 %) Patienten eine 10. Uptake-Messung vorgenommen werden. Bei 24 (15,5 %) Patienten wurden jedoch weitere 8 Messungen bis zu 457 Stunden nach Radioiodapplikation durchgeführt. Diese zusätzlichen Werte wurden insbesondere zur weiteren Optimierung der Halbwertszeitbestimmung von Radioiod mit

berücksichtigt. Die Ermittlung des maximalen Radioiod-Uptakes und der effektiven Halbwertszeit erfolgte ansonsten auf die gleiche Weise wie bei der prätherapeutischen Kalkulation.
Verwendet wurde die Gammakamera Dyna Kamera 4c/15 der Firma Picker, Cleveland, USA. mit High-Energy-Kollimator. Die Impulszahl wurde mittels ROI-Technik über das gesamte Gesichtsfeld im ^{131}I-Energiefenster bestimmt.

2.2.8. Ermittlung der therapeutisch erreichten Herddosis

Posttherapeutisch lässt sich durch Umstellen der Marinelli-Formel und Einsetzen der ermittelten Halbwertszeit und des maximalen Uptake die erzielte Herddosis errechnen (Legende siehe Abschnitt 2.2.6):

$$HD = \frac{A * \text{eff. HWZ} * \text{max. RIU}}{V_{SD} * k_1}$$

2.2.9. Statistische Verfahren

Zur statistischen Aufbereitung der Daten wurde das Programm Excel 2000 (Fa. Microsoft) und das Programm SPSS (Version 12.0) benutzt. Zur Signifikanzbestimmung fanden die Korrelation nach Pearson sowie der U-Test Verwendung. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,05 angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Zeitpunkte der prä- und posttherapeutischen Uptake- Messungen

Die Zeitpunkte der prä- und posttherapeutischen Uptake-Messungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Es wurden 10 prätherapeutische Uptake-Messungen im Radioiodtest und mindestens 9 posttherapeutische Uptake-Messungen nach der Radioiodtherapie durchgeführt.

Tabelle 3: Gemittelte Zeitpunkte und Standardabweichungen der Uptake-Messungen im prätherapeutischen Radioiodtest und nach Radioiodtherapie

Uptake-Messung	**1.**	**2.**	**3.**	**4.**	**5.**	**6.**	**7.**	**8.**	**9.**	**10.**
Uptake-Messung im Radioiodtest (h) (n = 143)	**3,9** ± 0,4	**5,9** ± 0,4	**7,8** ± 0,4	**9,3** ± 0,4	**21,3** ± 0,5	**23,3** ± 0,5	**25,3** ± 0,6	**31,3** ± 0,6	**45,5** ± 0,5	**46,4** ± 0,4
Uptake-Messung nach Radioiodtherapie (h) (n = 143)	**4,1** ± 0,2	**6,0** ± 0,2	**8,0** ± 0,1	**20,0** ± 0,5	**22,0** ± 0,5	**23,9** ± 0,4	**30,0** ± 0,4	**42,5** ± 0,3	**43,5** ± 0,8	

3.2. Vergleich prä- und posttherapeutische Dosimetrie

3.2.1. Maximaler thyreoidaler Radioiod-Uptake

Zwischen den maximalen Radioiod-Uptakewerten im Radioiodtest und denen nach Radioiodtherapie ergeben sich, wie Abbildung 2 demonstriert, bei allen Patienten zusammen (n=143) eine enge Korrelation (Koeffizient nach Pearson von r=0,89), wobei bei den Ersttherapierten (n = 98) gesondert betrachtet eine hohe Korrelation (r=0,84) und bei den Zweittherapierten (n=45) eine sehr hohe Korrelation (r=0,94) ermittelt werden konnte (Signifikanzniveau jeweils p<0,01).

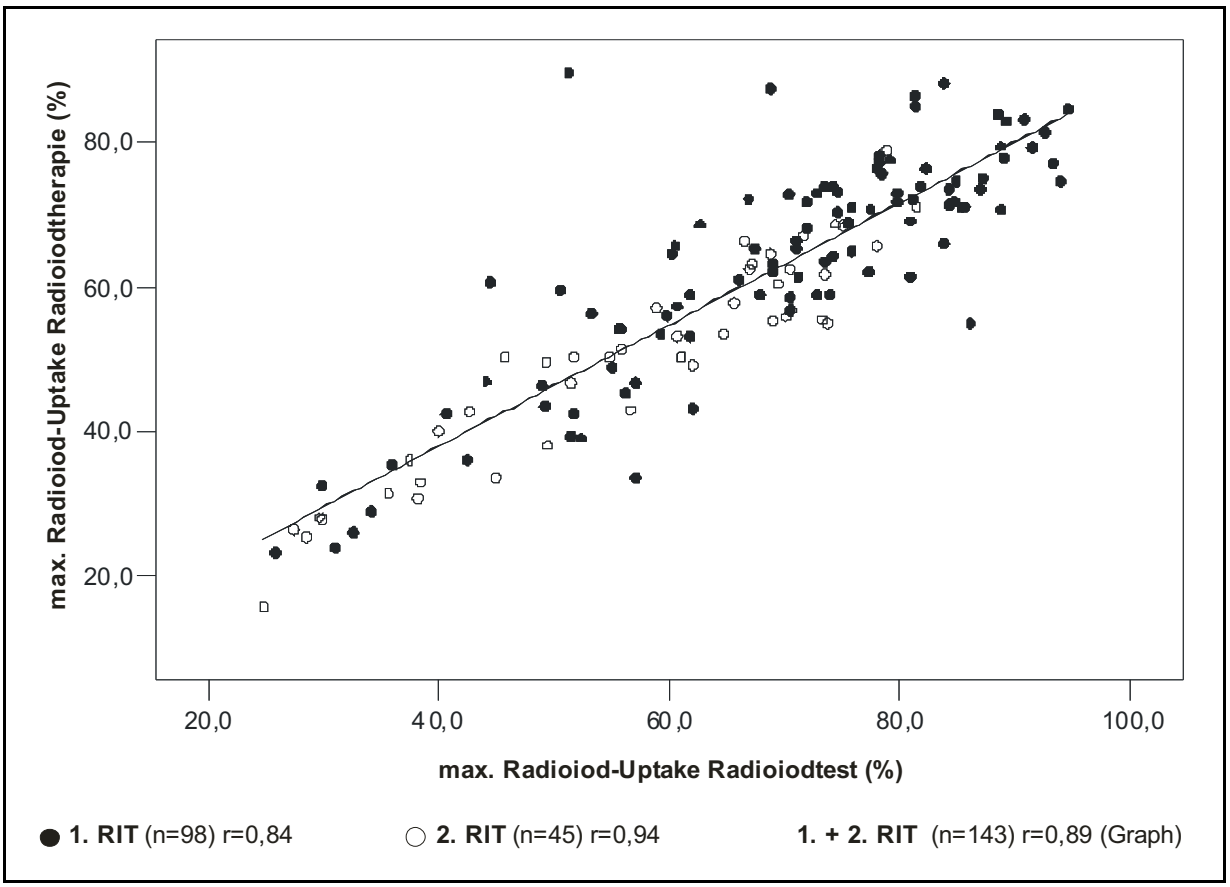

Abbildung 2: Korrelation der maximalen thyreoidalen Radioiod-Uptakes zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie (RIT) bei Patienten mit Morbus Basedow

Wie in Tabelle 4 zu sehen, war der maximale Radioiod-Uptake sowohl bei den erstmalig radioiodtherapierten Patienten als auch bei den zum zweiten Mal therapierten Patienten in der prätherapeutischen Dosimetrie höher als nach Radioiodtherapie. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant.
Als signifikant niedriger zeigten sich jedoch die Radioiod-Uptakewerte bei den Zweittherapierten im Vergleich zu den Ersttherapierten, sowohl im Radioiodtest als auch in der posttherapeutischen Messung (jeweils $p<0,001$).

Tabelle 4: Mittlerer maximaler Radioiod-Uptake im Radioiodtest und nach Radioiodtherapie (RIT) bei Patienten mit Morbus Basedow

	Maximaler Radioiod-Uptake [%]	
	Radioiodtest	**RIT**
1. und 2. RIT (n = 143)	**65,6** (± 17,2)	**59,6** (± 16,4)
nur 1. RIT (n = 98)	**69,6** (± 16,3)	**63,9** (± 15,5)
nur 2. RIT (n = 45)	**57,0** (± 16,1)	**50,3** (± 14,4)

3.2.2. Zeitpunkt des maximalen thyreoidalen Radioiod-Uptakes

Wie in Tabelle 5 ersichtlich liegen die durchschnittlichen Zeitpunkte der maximalen thyreoidalen Radioiodaufnahme nach Applikation des Radioiods in der posttherapeutischen Messung ca. 2 h eher an als im Radioiodtest. Diese Unterschiede waren beim Gesamtkollektiv (n=143) mit p=0,001 und für die erstmalig radioiodtherapierten Patienten (n=98) gesondert betrachtet signifikant (p = 0,005). Bei den Patienten, welche sich einer zweiten Radioiodtherapie unterzogen (n = 45), war der Unterschied nicht signifikant (p = 0,101).
Der Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes bei den Patienten mit erstmaliger Radioiodtherapie war sowohl im Radioiodtest als auch in der posttherapeutischen Messung ca. 1 h früher erreicht als bei den Patienten mit zweiter Radioiodtherapie (Tabelle 5). Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 5: Mittlerer Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes nach Radioiodapplikation im Radioiodtest und nach Radioiodtherapie (RIT) bei Patienten mit Morbus Basedow

	Zeitpunkt des max. Radioiod-Uptake nach Applikation [h]	
	Radioiodtest	**RIT**
1. und 2. RIT (n = 143)	**18,6** (± 6,5)	**16,8** (± 4,8)
nur 1. RIT (n = 98)	**18,3** (± 6,3)	**16,5** (± 4,9)
nur 2. RIT (n = 45)	**19,2** (± 6,8)	**17,3** (± 4,6)

Im frühesten Fall lag der maximale Radioiod-Uptake im Radioiodtest nach 0,1 Stunden und bei der Radioiodtherapie noch vor der ersten posttherapeutischen Messung an. Im spätesten Fall wurde das Maximum im Radioiodtest nach 46,0 Stunden und in der Radioiodtherapie nach 33,8 Stunden nach Verabreichung des Radioiods erreicht.

Zwischen den Zeitpunkten des maximalen Radioiod-Uptakes im Radioiodtest und nach Radioiodtherapie wurden für alle Patienten zusammen sowie auch für die Untergruppen der Ersttherapierten und Zweittherapierten mittlere Korrelationen mit r=0,63 bis r=0,66 ermittelt (Abbildung 3).

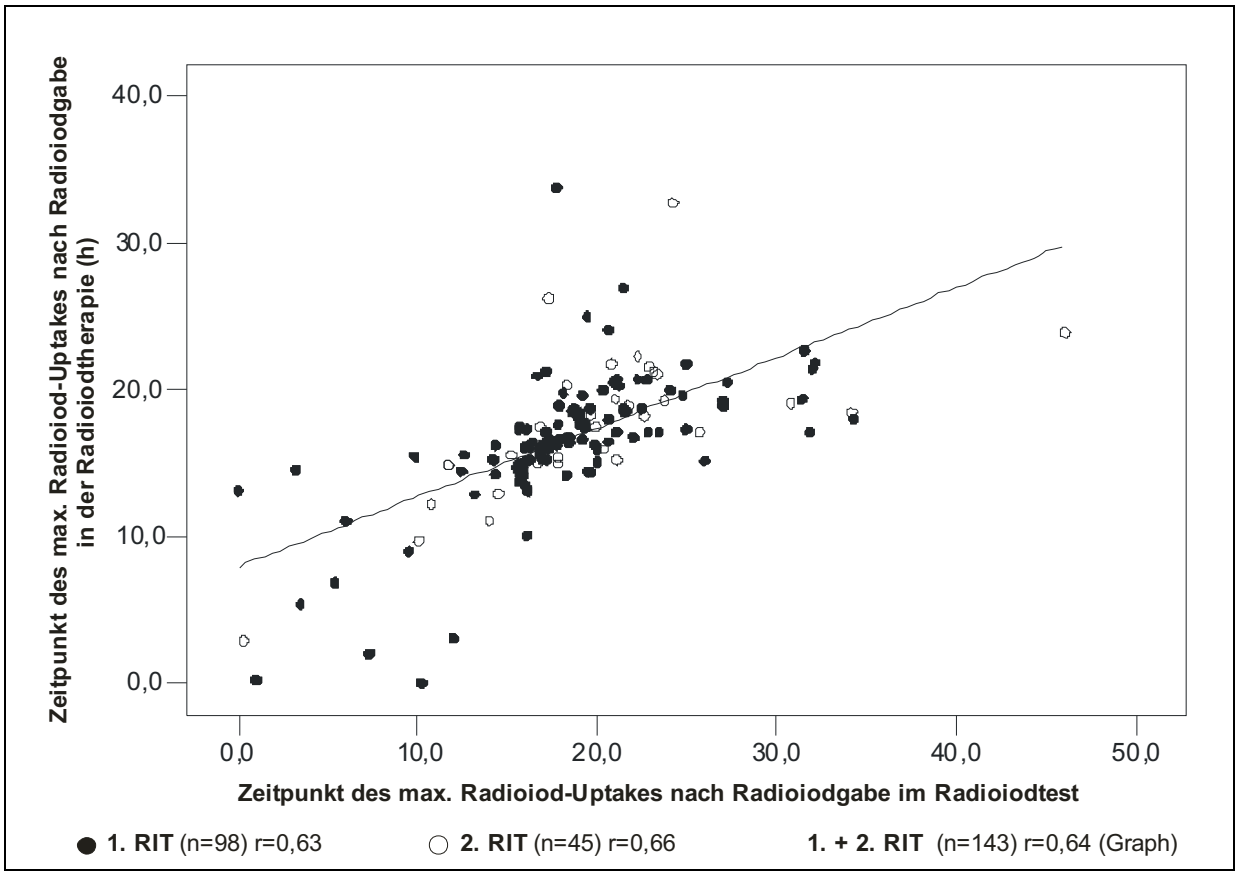

Abbildung 3: Korrelation der Zeitpunkte der maximalen Radioiod-Uptakes nach Radioiodapplikation zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie (RIT) bei Patienten mit Morbus Basedow

3.2.3. Effektive Halbwertszeit

Die ermittelten effektiven Halbwertszeiten lagen in der posttherapeutischen Dosimetrie mit 5,3±1,7 d leicht oberhalb der Werte im Radioiodtest mit Werten von durchschnittlich 5,1±1,8 d (n=143). Diese Differenzen waren jedoch nicht signifikant. Lediglich bei den Patienten mit einer ersten Radioiodtherapie (n=98) allein betrachtet gab es durchschnittlich keine Unterschiede.

Hingegen waren die sowohl im Radioiodtest als auch in der posttherapeutischen Messung ermittelten effektiven Halbwertszeiten bei den Patienten mit zweiter

Radioiodtherapie um 1,4 d (Radioiodtest) bzw. um 1,1 d (RIT) signifikant niedriger als bei den Patienten mit erster Radioiodtherapie (p<0,001) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Mittlere effektive Halbwertszeiten des thyreoidalen Radioiods im Radioiodtest und nach Radioiodtherapie (RIT) bei Patienten mit Morbus Basedow

	effektive Halbwertszeit [d]	
	Radioiodtest	**RIT**
1. und 2. RIT (n = 143)	**5,1** (± 1,8)	**5,3** (± 1,7)
nur 1. RIT (n = 98)	**5,6** (± 1,8)	**5,6** (± 1,6)
nur 2. RIT (n = 45)	**4,2** (± 1,5)	**4,5** (± 1,7)

Die im Radioiodtest und nach Radioiodtherapie ermittelten effektiven Halbwertszeiten rangierten von 1,4 d bis zu 8 d (manuell als Obergrenze festgelegt) und zeigten, wie anhand der großvolumigen Punktewolke in Abbildung 4 veranschaulicht, ein breites Verteilungsmuster. Zwischen den effektiven Halbwertszeiten im Radioiodtest und nach Radioiodtherapie errechnete sich ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von r=0,56 für alle Patienten (n=143). Gesondert betrachtet ergab sich für die zweittherapierten Patienten (n=45) eine hohe Korrelation (r=0,71) und für die Ersttherapierten (n=98) r=0,43 eine geringere Korrelation (r=0,43) (Signifikanzniveaus jeweils p < 0,01).

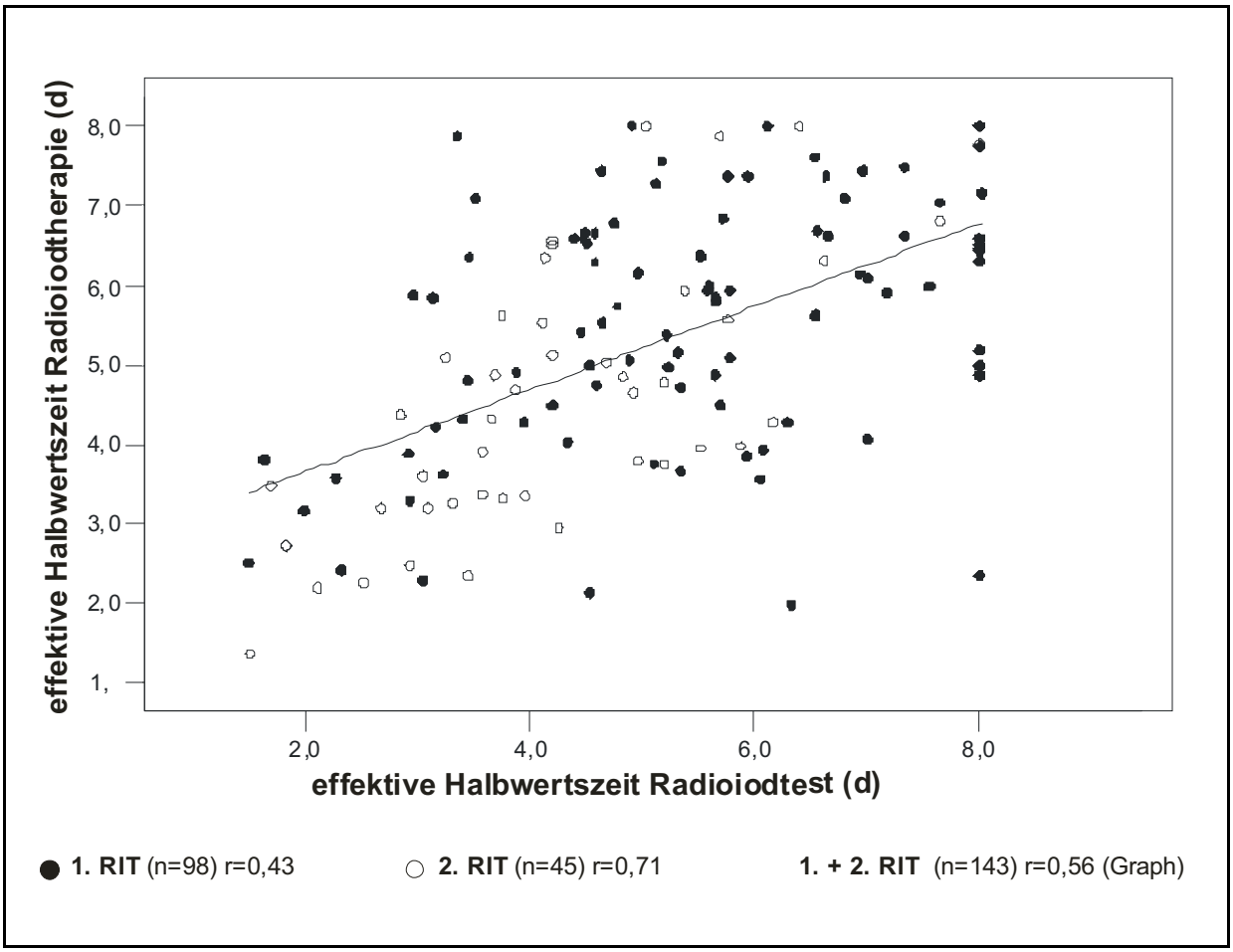

Abbildung 4: Korrelation der effektiven Halbwertszeiten zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie (RIT) bei Patienten mit Morbus Basedow

3.2.4. Herddosis

3.2.4.1. Prätherapeutisch ermittelte Herddosis

Nach dem im Abschnitt 2.2.5. beschriebenen Schema zur funktionsorientierten Radioiodtherapie beim Morbus Basedow wurde für jeden Patienten individuell eine Zielherddosis bestimmt, die die Beseitigung der Hyperthyreose herbeiführen sollte. Die Verteilung der ermittelten Herddosen von 125-250 Gy ist in Tabelle 7 zusammengefasst. Durchschnittlich wurde die Zielherddosis prätherapeutisch für alle Patienten (n=143) auf 182 ± 27 Gy festgelegt. Erwähnenswert scheint, dass die Zielherddosis, wie Abbildung 5 dargestellt, bei den Zweittherapierten (n=45) mit durchschnittlich 176 ± 24 Gy signifikant (p=0,03) niedriger angesetzt wurde als bei den Ersttherapien (n=98) mit 184 ± 28 Gy.

Tabelle 7: Verteilung der prätherapeutisch ermittelten Herddosen als Vorbereitung zur Radioiodtherapie (RIT) bei Patienten mit Morbus Basedow

	125 Gy	150 Gy	175 Gy	200 Gy	225 Gy	250 Gy
1. und 2. RIT (n = 143)	**6,3 %** (n=9)	**18,2 %** (n=26=	**29,4 %** (n=42)	**37,1 %** (n=53)	**7,7 %** (n=11)	**1,4 %** (n=2)
nur 1. RIT (n = 98)	**8,2 %** (n=8)	**14,3 %** (n=14)	**23,5 %** (n=23)	**42,9 %** (n=42)	**10,2 %** (n=10)	**1,0 %** (n=1)
nur 2. RIT (n = 45)	**2,2 %** (n=1)	**26,7 %** (n=12)	**42,2 %** (n=19)	**24,4 %** (n=11)	**2,2 %** (n=1)	**2,2 %** (n=1)

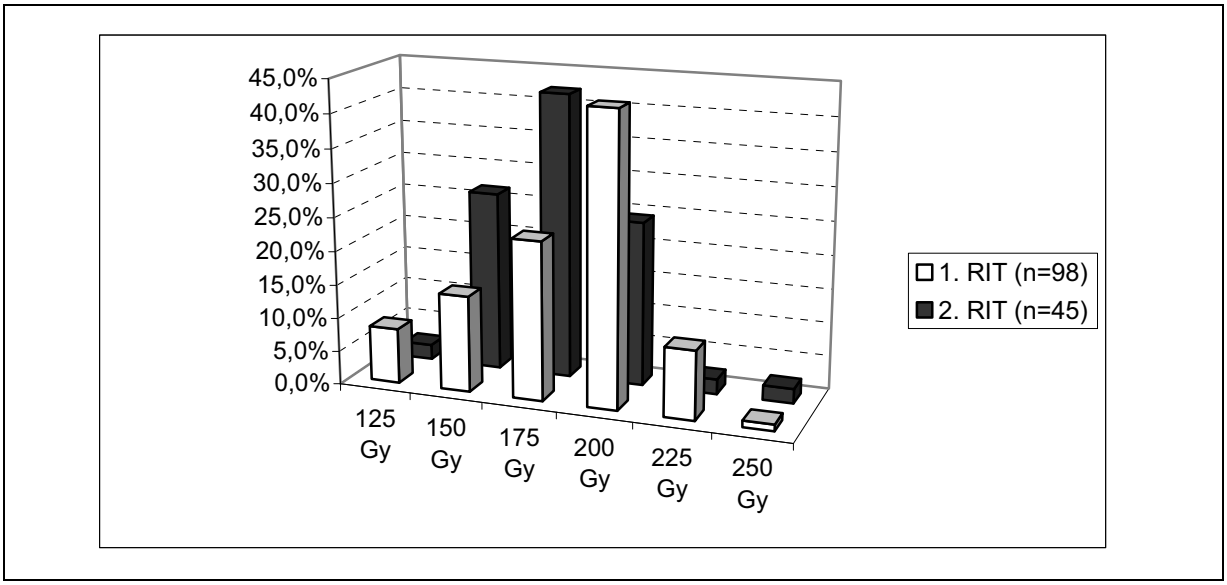

Abbildung 5: Verteilungsmuster der prätherapeutisch ermittelten Zielherddosen von Patienten mit 1. und 2. Radioiodtherapie

3.2.4.2. Vergleich der prä- und posttherapeutisch ermittelten Herddosen

Wie Tabelle 8 zeigt, liegen die durchschnittlichen prä- und posttherapeutisch ermittelten Herddosen im Vergleich sehr dicht beieinander. Bei den Patienten mit zweiter Radioiodtherapie waren die posttherapeutisch errechneten Herddosen mit durchschnittlich 179 ± 62 Gy, wie auch bei der prätherapeutischen Berechnung, etwas niedriger (nicht signifikant) als bei denen mit einer ersten Radioiodtherapie mit durchschnittlich 185 ± 72 Gy.

Tabelle 8: Durchschnittliche prä- und posttherapeutisch ermittelte Herddosen bei der Radioiodtherapie (RIT) von Patienten mit Morbus Basedow

	ermittelte Herddosis [Gy]	
	prätherapeutisch	**posttherapeutisch**
1. und 2. RIT (n = 143)	**181** (± 27)	**184** (± 69)
nur 1. RIT (n = 98)	**184** (± 28)	**185** (± 72)
nur 2. RIT (n = 45)	**176** (± 24)	**179** (± 62)

Zeigten die prä- und postherapeutisch ermittelten Herddosen durchschnittlich eine gute Übereinstimmung, ergab sich jedoch nur eine geringe Korrelation mit einem Korrelationseffizienten nach Pearson von r=0,39 (n=143). Die beiden Untergruppen der erst- und zweittherapierten Patienten unterschieden sich nicht wesentlich (siehe Abbildung 6).

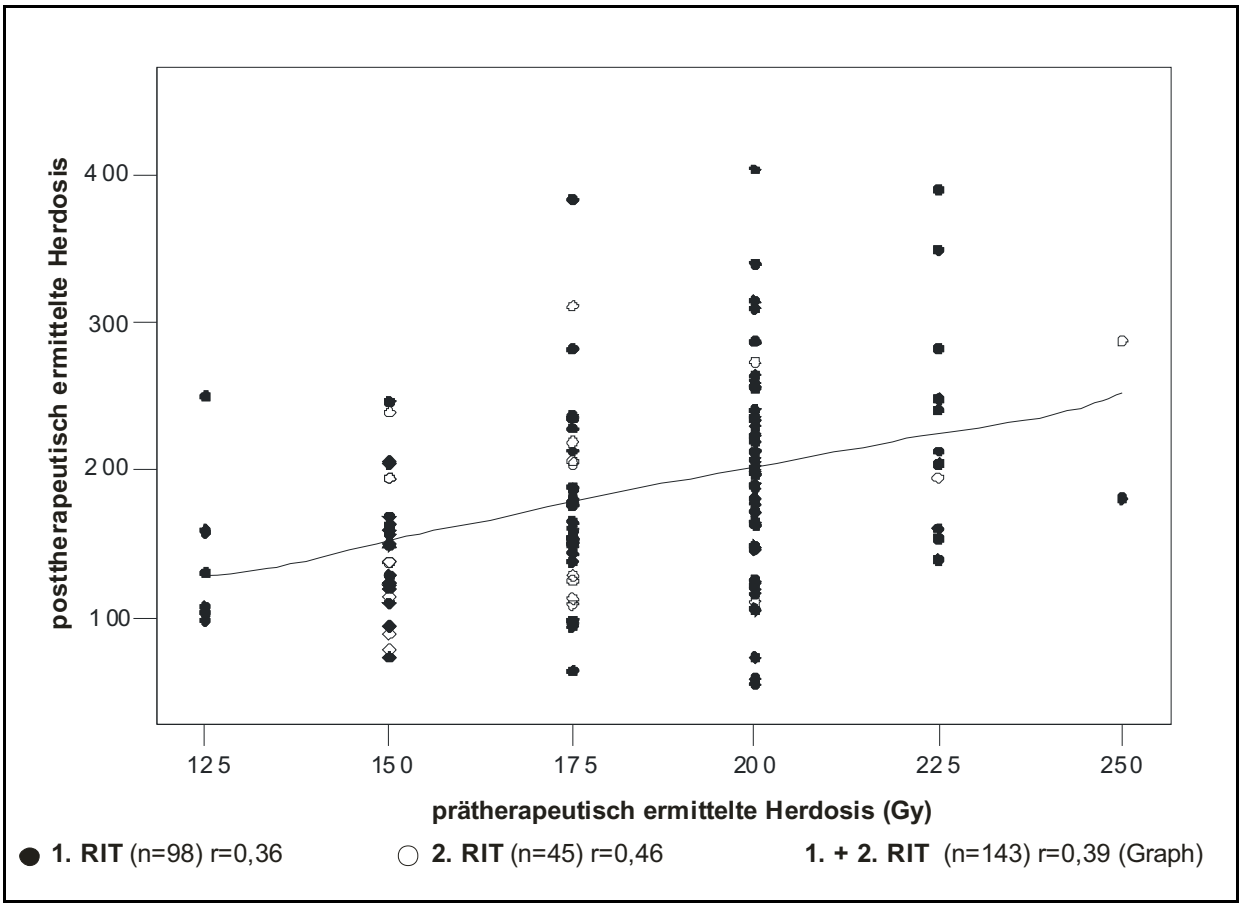

Abbildung 6: Korrelation der prä- und posttherapeutisch ermittelten Herddosen bei der Radioiodtherapie von Patienten mit Morbus Basedow

Die unter Therapie erreichte Herddosis wich damit bei allen 143 Patienten um durchschnittlich 26,4 % von der prätherapeutisch festgelegten Herddosis ab. Bei den Ersttherapierten gesondert betrachtet (n=98) betrug dieser Unterschied 26,8 % und bei den zweittherapierten Patienten (n=45) 25,7 %.
Die verabreichten Aktivitäten des Radioiods rangierten von 53-2930 MBq.

3.3. Einfluss des Schilddrüsenvolumens auf die Radioiodkinetik

3.3.1. Schilddrüsenvolumen und maximaler Radioiod-Uptake

Die Schilddrüsenvolumina der Patienten mit erstmaliger Radioiodtherapie waren mit durchschnittlich 25,8±18,5 ml signifikant (p<0,001) größer als die von den Patienten, die eine zweite Radioiodtherapie erhielten (Mittelwert 15,6±13,5 ml). Der maximale Radioiod-Uptake, im Radioiodtest und posttherapeutisch, war bei den Ersttherapierten ebenfalls signifikant (jeweils p<0,001) größer als bei den zweimalig radioiodtherapierten Patienten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich des durchschnittlichen Schilddrüsenvolumens sowie des prä- und posttherapeutischen maximalen Radioiod-Uptakes zwischen Patienten mit 1. und 2. Radioiodtherapie (RIT)

		1. RIT (n=98)	**2. RIT (n=45)**
Schilddrüsenvolumen		**25,8** ± 18,5 **ml**	**15,6** ± 13,5 **ml**
maximaler Radioiod-Uptake	**prätherapeutisch**	**69,6** ±16,3 **%**	**57,0** ±16,1 **%**
	posttherapeutisch	**63,9** ±15,5 **%**	**50,3** ±14,4 **%**

Ähnlich verhält es sich, wenn man alle Patienten (n=143) nach ihrem Schilddrüsenvolumen in zwei verschiedene Gruppen einteilt und den maximalen Radioiod-Uptake dieser Gruppen miteinander mittels U-Test vergleicht. Dazu wurde zwischen Patienten mit Schilddrüsenvolumina ≤25 ml (n=101) und >25 ml (n=42) unterschieden. Die größeren Schilddrüsen wiesen prä- und posttherapeutisch signifikant (jeweils p<0,001) höhere Radioiod-Uptakes auf (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich zwischen kleinen und großen Schilddrüsen hinsichtlich des prä- sowie posttherapeutischen maximalen Radioiod-Uptakes

		Schilddrüsenvolumen	
		≤ 25 ml (n=101)	**> 25 ml** (n=42)
maximaler Radioiod-Uptake	**prätherapeutisch**	**61,3** ±16,5 **%**	**76,0** ±14,2 **%**
	posttherapeutisch	**56,4** ±16,5 **%**	**67,3** ±13,2 **%**

3.3.2. Schilddrüsenvolumen und Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes

Der Vergleich von Patienten mit großen Schilddrüsen (>25 ml, n=42) und kleineren/normal großen Schilddrüsen (≤ 25 ml, n=101) hinsichtlich des Zeitpunktes des maximalen Radioiod-Uptakes zeigte, dass sowohl prä- als auch posttherapeutisch in größeren Schilddrüsen das Radioiodmaximum mit durchschnittlich 3,7 h bzw. 2,5 h signifikant (jeweils $p<0,001$) eher anlag als in den kleineren Schilddrüsen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich zwischen kleinen und großen Schilddrüsen hinsichtlich des Zeitpunktes des prä- sowie posttherapeutischen maximalen Radioiod-Uptakes

		Schilddrüsenvolumen	
		≤ 25 ml (n=101)	**> 25 ml** (n=42)
Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes nach Applikation	**prätherapeutisch**	**19,7** ±6,2 **h**	**16,0** ±6,5 **h**
	posttherapeutisch	**17,5** ±4,1 **h**	**15,0** ±5,9 **h**

3.3.3. Schilddrüsenvolumen und effektive Halbwertszeit

Hinsichtlich der effektiven Halbwertszeit in der prä- und posttherapeutischen Dosimetrie stellte das Schilddrüsenvolumen, in Analogie zum vorangegangenen Abschnitt 3.3.2. keinen signifikanten Faktor dar.

3.4. Einfluss der prätherapeutischen Stoffwechsellage auf die Radioiodkinetik

3.4.1. Freies Triiodthyronin (fT3)

Die Patienten wurden in 2 Gruppen, mit fT3 ≤ 7,1 pmol/l und mit fT3 > 7,1 pmol/l unterteilt und bezüglich Unterschieden des maximalen Radioiod-Uptakes, des Zeitpunktes des Radioiod-Uptakes und der effektiven Halbwertszeit jeweils im Radioiodtest und posttherapeutisch mittels U-Test untersucht.
Patienten mit initialen fT3-Serumwerten von > 7,1 pmol/l erreichten im Radioiodtest das thyreoidale Radioiodmaximum durchschnittlich 2,1 h und posttherapeutisch 2,2 h früher als Patienten mit einem fT3 von ≤ 7,1pmol/l. Diese Unterschiede zeigten sich signifikant ($p<0,004$ und $p<0,037$). Auch gingen erhöhte fT3-Werte, wie Tabelle 12 demonstriert, mit einer verkürzten effektiven Halbwertszeit einher. Diese war prätherapeutisch um 0,7 d ($p<0,02$) und posttherapeutisch um 1,2 d ($p<0,001$) geringer als bei Patienten mit normwertigem oder geringerem Serum-fT3.

Tabelle 12: Vergleich zwischen Patienten mit fT3 ≤ 7,1 pmol/l und fT3 > 7,1 pmol/l hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermittelten Zeitpunktes des maximalen Radioiod-Uptakes und der effektiver Halbwertszeit

		fT3 ≤ 7,1 pmol/l (n = 53)	**fT3 > 7,1** pmol/l (n = 90)
Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes nach Applikation	**prätherapeutisch**	**19,9** ± 6,1 **h**	**17,8** ±6,6 **h**
	posttherapeutisch	**18,1** ± 3,7 **h**	**15,9** ± 5,2 **h**
effektive Halbwertszeit	**prätherapeutisch**	**5,6** ± 1,6 **d**	**4,9** ± 1,9 **d**
	posttherapeutisch	**6,0** ± 1,6 **d**	**4,8** ± 1,6 **d**

Bezüglich des maximalen Radioiod-Uptakes zeigten sich bei o. g. Gruppenvergleich unterschiedlicher fT3-Werte keine signifikanten Unterschiede.

3.4.2. Freies Tetraiodthyronin (fT4)

Erneut wurde, analog zu Abschnitt 3.4.1., im gesamten Patientenkollektiv (n=143) zwischen Fällen mit erhöhten fT4-Werten und solchen mit normwertigen oder niedrigereren fT4-Werten unterschieden. Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich signifikanter Unterschiede der Radioiodkinetikparameter maximaler Radioiod-Uptake, Zeitpunktes des Radioiod-Uptakes und effektive Halbwertszeit untersucht.
Einzig im Radioiodtest zeigten hier Patienten mit erhöhten fT4-Werten mit durchschnittlich 69,9 % signifikant (p<0,049) höhere maximale Radioiod-Uptakes als die Vergleichsgruppe mit 63,1 %. Posttherapeutisch waren die Unterschiede beim maximalen Radioiod-Uptake zwar mit 63,4 % (fT4 > 25 pmol/l) versus 57,3 % auch vorhanden, jedoch nicht signifikant (p<0,073) (Tabelle 13).
Effektive Halbwertszeit und Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 13: Vergleich zwischen Patienten mit fT4 ≤ 25 pmol/l und fT4 > 25 pmol/l hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermittelten maximalen Radioiod-Uptakes

		fT4 ≤ 25 pmol/l (n=89)	**fT4 > 25** pmol/l (n=54)
maximaler Radioiod-Uptake	**prätherapeutisch**	**63,1** ±18,7 **%**	**69,9** ± 13,4 **%**
	posttherapeutisch	**57,3** ± 18,5 **%**	**63,4** ± 11,3 **%**

3.4.3. Serum-TSH

Ein weiterer Faktor der prätherapeutischen thyreoidalen Stoffwechsellage stellt das Serum-TSH dar. Erneut wurde zwischen zwei Gruppen differenziert, die sich in diesem Fall in einem supprimierten TSH von einem normwertigen bzw. erhöhten TSH unterschieden. Gesucht wurde nach signifikanten Unterschieden bei der Radioiodkinetik.
Dabei zeigten Patienten mit supprimiertem Serum-TSH prä- und posttherapeutisch mit durchschnittlich 64,1 % und 57,7 % verglichen mit 71,7 % und 67,3 % bei

Patienten mit normwertigem oder erhöhtem TSH signifikant niedrigere maximale Radioiod-Uptakes (prätherapeutisch p<0,013, posttherapeutisch p<0,001).
Hinsichtlich der effektiven Halbwertszeit unterschieden sich Patienten mit supprimiertem TSH nur in der posttherapeutischen Messung signifikant (p<0,011) von der Vergleichsgruppe und wiesen mit durchschnittlich 5,1 d versus 6,0 d kürzere effektive Halbwertszeiten auf. Prätherapeutisch zeigten Patienten mit einem TSH <0,27 µU/ml im Mittel eine um 0,3 d kürzere effektive Halbwertszeit als die Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied war mit p<0,336 nicht signifikant (Übersicht in Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich zwischen Patienten mit TSH<0,27 µU/ml und TSH≥0,27 µU/ml hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermittelten maximalen Radioiod-Uptakes und der effektiven Halbwertszeit

		TSH < 0,27 µU/ml (n = 114)	**TSH ≥ 0,27 µU/ml** (n = 29)
maximaler Radioiod-Uptake	**prätherapeutisch**	**64,1** ± 17,1 **%**	**71,7** ± 16,3 **%**
	posttherapeutisch	**57,7** ± 15,5 **%**	**67,3** ± 17,7 **%**
effektive Halbwertszeit	**prätherapeutisch**	**5,1** ± 1,8 **d**	**5,4** ± 1,8 **d**
	posttherapeutisch	**5,1** ± 1,7 **d**	**6,0** ± 1,5 **d**

3.5. TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)

Die Patienten (n=143) wurden in zwei Gruppen unterteilt, in eine mit TRAK-Werten ≤8 IU/l und in eine zweite mit TRAK-Werten >8 IU/l und sodann auf signifikante Unterschiede hinsichtlich des prä- und posttherapeutischen maximalen Radioiod-Uptakes, Zeitpunkt des Radioiodmaximums nach Applikation sowie der effektiven Halbwertszeit untersucht. Wie Tabelle 15 zeigt, erreichten Patienten mit TRAK-Werten >8 IU/l sowohl in der prä- als auch in der posttherapeutischen Messung signifikant höhere maximale Radioiod-Uptakes zu einem früheren Zeitpunkt und kürzere effektive Halbwertszeiten als Patienten der Vergleichsgruppe mit TRAK-

Werten ≤8 IU/l. Die Signifikanzniveaus lagen mit Ausnahme des posttherapeutischen Radioiod-Uptakes (p<0,013) sämtlich bei p<0,001.

Tabelle 15: Vergleich zwischen Patienten mit TRAK≤8 und TRAK>8 IU/l hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermitteltem maximalen Radioiod-Uptakes und dessen Zeitpunkt sowie der effektiven Halbwertszeit

		TRAK ≤ 8 IU/l (n = 77)	**TRAK > 8 IU/l** (n = 65)
maximaler Radioiod-Uptake	**prätherapeutisch**	**60,2** ± 17,9 **%**	**72,3** ± 13,9 **%**
	posttherapeutisch	**55,9** ± 18,3 **%**	**63,6** ± 12,2 **%**
Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes nach Applikation	**prätherapeutisch**	**20,6** ± 5,6 **h**	**16,2** ± 6,7 **h**
	posttherapeutisch	**18,5** ± 3,5 **h**	**14,6** ± 5,1 **h**
effektive Halbwertszeit	**prätherapeutisch**	**5,6** ± 1,6 **d**	**4,5** ± 1,8 **d**
	posttherapeutisch	**6,0** ± 1,4 **d**	**4,5** ± 1,6 **d**

3.6. Technetium-99m-Pertechnetat-Thyroidea-Uptake (TcTU)

Um zu ermitteln, inwiefern der TcTU ein Vorhersagemaß für die Radioiodkinetik im Radioiodtest und in der Radioiodtherapie darstellt, wurden die Patienten in zwei Gruppen nach der Höhe des ermittelten TcTU, zum einen ≤ 10 % und zum anderen > 10 %, eingeteilt. Wie in den vorangegangenen Abschnitten untersuchten wir signifikante Unterschiede der prä- und posttherapeutisch ermittelten maximalen Radioiod-Uptakes und deren Zeitpunkte sowie bei den effektiven Halbwertszeiten mittels U-Test. Patienten mit einem TcTU >10 % zeigten hierbei sowohl im Radioiodtest als auch in der posttherapeutischen Messung signifikant höhere maximale Radioiod-Uptakes zu einem signifikant früheren Zeitpunkt als die Vergleichsgruppe. Das Signifikanzniveau lag jeweils bei p < 0,001 (Tabelle 16).

Tabelle 16: Vergleich zwischen Patienten mit einem TcTU ≤10 % und >10 % hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermittelten maximalen Radioiod-Uptakes sowie dessen Zeitpunkt nach Radioiodgabe

		TcTU ≤ 10 % (n = 120)	**TcTU > 10 %** (n = 23)
maximaler Radioiod-Uptake	**prätherapeutisch**	**62,4** ± 16,7 **%**	**82,4** ± 6,7 **%**
	posttherapeutisch	**56,8** ± 16,2 **%**	**74** ± 6,3 **%**
Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes nach Applikation	**prätherapeutisch**	**19,3** ± 6,1 **h**	**14,7** ± 7,0 **h**
	posttherapeutisch	**17,5** ± 4,1 **h**	**13,1** ± 6,5 **h**

Der TcTU wies eine mittlere Korrelation nach Pearson mit dem maximalen Radioiod-Uptake im Radioiodtest (r=0,68) und mit dem maximalen Radioiod-Uptake in der Radioiodtherapie (r=0,61) auf. Mit r=0,55 zeigte sich ebenfalls eine mittlere Korrelation zum Schilddrüsenvolumen.

4. Diskussion

Bei der Behandlung der Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow) hat sich die Radioiodtherapie seit über 60 Jahren als eine einfache, sichere und kostengünstige Therapieoption herauskristallisiert [Schneider 2002, Di Martino 2002, Reiners 2004]. Im Gegensatz zu deutschen Therapiezentren, in denen nach der Diagnosestellung einer Autoimmunhyperthyreose in 90 % der Fälle [Kobe 2002] zunächst konservativ mit thyreostatisch wirksamen Medikamenten behandelt wird, ist die Radioiodtherapie in den Vereinigten Staaten beim Morbus Basedow die am häufigsten angewandte Therapieform [Schümichen 1997, Alexander 2002]. Sie wird dort bei 70-90 % aller Patienten direkt als erste Therapiemaßnahme eingesetzt [Kobe 2002, Lind 2002]. Meist erst als zweiter therapeutischer Schritt erfolgt in Europa entweder eine subtotale Thyreoidektomie oder eine Radioiodtherapie zur definitiven Behandlung der Hyperthyreose.

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [Dietlein 2007] werden für die Radioiodtherapie zwei Therapiemodi vorgesehen: Das ablative und das funktionelle Konzept, welche im Kapitel 1.3.1.1. beschrieben wurden.

Unabhängig vom gewählten Konzept wird heute eine prätherapeutische Dosimetrie durchgeführt, um die in der Radioiodtherapie zu verabreichende Radioaktivität zu ermitteln. Die individuelle Therapieaktivitätsbestimmung vor einer Radioiodtherapie ist in Deutschland zudem aus Gründen des Strahlenschutzes nicht freiwillig sondern gesetzlich vorgeschrieben [Dietlein 2007]. Hierzu dient der Radioiodtest, welcher, in Abhängigkeit des jeweiligen Therapiezentrums, in seiner Durchführung sehr variabel ist. Unabhängig davon können auch andere prätherapeutisch ermittelbare Faktoren wie die thyreoidale Stoffwechsellage, TSH-Rezeptor-Antikörper-Serumtiter, Schilddrüsenvolumen oder das Vorhandensein einer thyreostatischen Medikation bei der Ermittlung der Therapieaktivität quantitativ Berücksichtigung finden.

Die thyreoidale Radioiodkinetik in der Radioiodtherapie wird nach Applikation des Iod-131, oral oder gleichwertig als i.v.-Verabreichung [Schneiders 2005], durch posttherapeutische Uptake-Messungen dokumentiert, um einen Rückschluss auf die tatsächlich erreichte Organdosis in der Therapiephase ziehen zu können.

4.1. Stellenwert des Radioiodtests

Die Gabe von krankheitsspezifischen Standardaktivitäten, seien sie auch durch bestimmte individuelle Parameter modifiziert, haben nach heutigem Stand der Forschung keine Berechtigung mehr [Bockisch 1997]. Wegweisend bei dieser Erkenntnis war die Veröffentlichung von Peters 1995, bei der in einer prospektiven randomisierten Studie die Therapieergebnisse einer gegebenen Standardaktivität von 555 MBq einer individuell ermittelten Aktivität zum Erreichen einer Zielherddosis von 100 Gy gegenüber gestellt wurden. Bei der Gruppe mit Standardaktivität therapierten Patienten zeigte sich für kleine Schilddrüsen (<15 ml) eine mit 100 % höhere Erfolgsrate (Hypo- oder Euthyreose) als für große Schilddrüsen (>60 ml) mit signifikant geringeren Erfolgsraten um 40-50 %. Peters folgerte daraus, dass bei der Gabe von Standardaktivitäten, bei der das Schilddrüsenvolumen ignoriert wird, tendenziell kleinere Organe über- und größere Organe untertherapiert werden. Die Arbeitsgruppe um Peters stellte bei der Analyse der Untergruppen der mit Standardaktivität therapierten Patienten außerdem fest, dass die bei der Vergleichsgruppe gewählte Zielherddosis von 100 Gy zu gering sei. Mit 200 Gy würden deutlich bessere Erfolgsraten um die 80 % erreicht werden können.

Die heute angewendeten Konzepte der Radioiodtherapie verfolgen deshalb eine gezielte Dosisplanung unter Berücksichtigung des Schilddrüsenvolumens und zusätzlich der prätherapeutisch ermittelten Parameter der Radioiodkinetik. In Deutschland wird deshalb zumeist ein Radioiodtest durchgeführt [Nüchel 1993], um mittels der maximalen Radioiodaufnahme und der effektiven Halbwertszeit die zu applizierende Therapieaktivität zu bestimmen.

Trotz der überwiegenden Übereinstimmung bezüglich der Notwendigkeit eines Radioiodtests gibt es über Durchführung und Verwertung der Daten aus dem Test unterschiedliche Auffassungen.

Nüchel kam 1993 zu dem Schluss, dass zur Dosisberechnung bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow zwei Uptake-Messungen, 6 und 24 h nach Radioiodverabreichung einer Testdosis, zur Bestimmung des max. Radioiod-Uptakes ausreichend genau seien. Auf die Bestimmung der individuellen effektiven Halbwertszeit könne verzichtet werden, da mit empirisch ermittelten krankheitsspezifischen Durchschnittswerten gleich gute Ergebnisse in Bezug auf das Erreichen der projektierten Organdosis erreicht würden. Zu einem ähnlichen Schluss

kam Schneider 2002. Er verglich die Therapieergebnisse von Patienten, bei denen zur Berechnung der Therapieaktivität einerseits eine Standardhalbwertszeit von 5,5 Tagen und andererseits individuelle, über 5-8 Tage ermittelte effektive Halbwertszeiten verwendet wurden. Er fand hierbei keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolges und schlussfolgerte, dass die Nutzung einer diagnosespezifischen Standardhalbwertszeit der individuellen Bestimmung gleichwertig sei.

Bockisch folgerte 1993 aus den Ergebnissen einer Studie, bei der prä- und posttherapeutisch über 192 h Uptake-Messungen vorgenommen wurden, dass man mit Hilfe einer einzigen späten Uptake-Messung, 96 oder 196 h nach Applikation der Testdosis, in der Lage sei, eine Therapieaktivität zu berechnen, die die gewünschte Organdosis erzielt. Dazu stellte er eine eigene Formel zur Berechnung der Therapieaktivität vor.

Eine andere Arbeitsgruppe [Berg 1996] verglich zwei Methoden der Dosisberechnung, wobei zur Bestimmung der Therapieaktivität einerseits der maximale Radioiod-Uptake und die effektive Halbwertszeit mittels dreier Uptake-Messungen nach 24 und 48 Stunden sowie nach 4 oder 6 Tagen bestimmt wurden und andererseits eine fixe Halbwertszeit von 5 Tagen und der Radioiod-Uptake einmalig nach 24 Stunden gemessen wurde. Im Ergebnis wichen die ermittelten Therapieaktivitäten je nach Methode erheblich voneinander ab und die Halbwertszeiten unterschieden sich teilweise ebenfalls deutlich mit einem Faktor von bis zu 4,6. Da bei der vereinfachten Methode der Dosisberechnung manche Patienten a priori unter- bzw. übertherapiert würden, stellten die Autoren fest, dass die individuelle Halbwertszeitbestimmung ein wichtiger Faktor bei der Dosisberechnung darstelle und sowohl aus strahlenhygienischer Sicht als auch bezüglich des Therapieerfolges nicht auf eine individuelle Bestimmung der Halbwertszeit verzichtet werden könne.

Moka [2002] hält die Ermittlung des maximalen Radioiod-Uptakes und der effektiven Halbwertszeit zur Dosisberechnung ebenfalls für notwendig und begründet dieses mit der großen Variabilität der effektiven Halbwertszeit von 1 bis 8 Tagen und beim Uptake von unter 10 % bis über 80 %. Unter diesem Aspekt gesehen würden feste Therapieaktivitäten eine große Bandbreite von absorbierten Energiedosen zur Folge haben.

4.2. Unterschiedliche Messprotokolle der Radioiodtests

Ähnlich uneinheitlich wie die grundlegenden Konzepte zur Dosisplanung sind die einzelnen Messprotokolle der Radioiodtests der verschiedenen Arbeitsgruppen. Die Verfahrensanweisung zum Radioiodtest der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [Dietlein 2003] empfiehlt für den Morbus Basedow, die Messzeitpunkte 4-6, 24 und 120 h nach Applikation der Testdosis zu wählen. Damit könne sowohl der maximale Uptake als auch die effektive Halbwertszeit bestimmt werden. Berg [1996] ermittelt Radioiod-Uptakes einer Testdosis nach 24, 48, 96 oder 144 h zur Berechnung von maximalem Uptake und Halbwertszeit. Cartagi [1999] misst nach 3, 6, 24, 48 h, ebenfalls zur Bestimmung beider Iodkinetikparameter. An der Klinik und Poliklinik der Universität Köln [Nüchel 1993, Urbannek 2001] werden zur Ermittlung des maximalen Uptakes Messungen 6 und 24 h post applicationem durchgeführt, die Halbwertszeit ist standardisiert. Imseis [1998] verlässt sich auf lediglich eine Messung nach 24 h. Schneider [2002] misst in Anlehnung an Bockisch ebenfalls nur einmal nach 120-192 h.

Als Wert für die maximale Radioiodaufnahme wird je nach Arbeitsgruppe sowohl der 24-Stunden-Uptake oder der höchste gemessene Uptake eingetragen [Bockisch 1997]. Da der Morbus Basedow mit erhöhtem Iodumsatz einhergehen kann, sollte das Uptake-Maximum bereits nach 4-8 Stunden erreicht werden. Dieses mache mindestens eine frühe Messung erforderlich, dagegen könne auf eine spätere Messung nach 48 Stunden verzichtet werden [Schümichen 1997]. Hennessey [1995] kommt zu dem Schluss, dass wegen guter Korrelation zwischen 6- und 24-Stunden-Uptake von ^{123}I die frühe Messung ausreichend sei. Zu dem gleichen Ergebnis kam Heyes [1990], der Uptake-Messungen von ^{131}I nach 3-6 Stunden und nach 20-28 Stunden miteinander verglich.

Bei der Ermittlung der effektiven Halbwertszeit steht der Therapeut regelrecht vor einem Dilemma: Auf der einen Seite sei ein längerer Messzeitraum von 4-8 Tagen nach Verfahrensanweisung zum Radioiodtest [Dietlein 2003], 5-7 Tage [Schümichen 1997] bzw. eine Halbwertszeit von ^{131}I (8,1 Tage) [Bockisch 1997] zur genaueren Bestimmung notwendig. Auf der anderen Seite weiß man heute, dass zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie eine möglichst kurze Zeitspanne liegen sollte, da sich die Iodumsatzrate der Schilddrüse bei der Autoimmunhyperthyreose innerhalb kürzester Zeit ändern kann [Van Isselt 2000]. Da längere Messzeiträume

zeitaufwendig, kostenträchtig und zudem trotzdem ungenau seien, fragt Schümichen 1997 nach vereinfachten Messmethoden.
Abschließend kann festgestellt werden, dass der Radioiodtest, sofern die Details überhaupt veröffentlicht werden, in seiner Durchführung sehr unterschiedlich gehandhabt wird (siehe Tabelle 17) und somit auch die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt ist. Als einzig wirklich vergleichbare Größe stellt sich die posttherapeutische thyreoidale Stoffwechsellage, also der Therapieerfolg oder Misserfolg, heraus, wobei auch hier die unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträume nach der Radioiodtherapie berücksichtigt werden müssen.

4.3. Unser Radioiodtest

Bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow wird in unserer Klinik auf das Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage gezielt: Funktionelles Konzept. Um dieses Ziel reproduzierbar zu erreichen, ist es notwendig, eine möglichst präzise Vorhersage der unter Therapiebedingungen bestehenden Radioiodkinetik zu treffen. Dieses wiederum setzt neben dem ermittelten Schilddrüsenvolumen die möglichst genaue individuelle Bestimmung des maximalen thyreoidalen Radioiod-Uptakes und der effektiven thyreoidalen Halbwertszeit voraus. Hierzu wurde ein Radioiodkurztest entwickelt und in der Praxis etabliert, welcher innerhalb von 48 Stunden bis zu zehn Uptake-Messungen umfasst und damit beide Größen voraussagen kann.
Zur Ermittlung des maximalen thyreoidalen Radioiod-Uptakes wurde eine quadratische Funktion an die zerfallskorrigierten Uptake-Werte der ersten 6 Messungen angepasst, welche innerhalb der ersten 24 Stunden der Testphase vorgenommen wurden. Die Messzeitpunkte liegen in diesem Testabschnitt recht eng beieinander, um den beim Morbus Basedow häufig beschleunigten thyreoidalen Iodumsatz mit einem möglichen frühen maximalen thyreoidalen Uptake abbilden zu können. Der errechnete obere Wendepunkt des durch die Messpunkte gelegten Graphen wurde als maximaler Uptake gewertet. Zu erwähnen ist jedoch, dass aus organisatorischen Gründen zwischen 9 und 21 Stunden nach Verabreichung der Testdosis nicht gemessen werden konnte, da dieser Zeitraum in die Nachtruhephase der Patienten fiel.

Die Uptake-Werte der 7.-10. Messung, 24-48 Stunden nach Applikation der Testdosis, wurden einer Exponentialfunktion angepasst, aus der die effektive Halbwertszeit ermittelt wurde. Auf diese Weise wurde bewusst zu Gunsten einer kurzen Testphase, jedoch womöglich auf Kosten der Bestimmungsgenauigkeit der effektiven Halbwertszeit auf eine lang währende Messung von 4-8 Tagen nach Applikation der Testdosis verzichtet.

Bei der posttherapeutischen Dosimetrie wurden die Messzeitpunkte nach einem ähnlichen Muster wie im Radioiodtest gewählt (siehe Kapitel 3.1.). Zusätzlich konnte ein späterer Messzeitpunkt nach 48-313 h bei 58,7 % der Patienten erhoben werden. Bei 15,5 % wurden statt einer einzigen späten 10. Messung mehrere (bis zu 8) späte Uptake-Messungen vorgenommen, die in die Ermittlung der therapeutischen effektiven Halbwertszeit eingingen.

4.4. Maximaler thyreoidaler Radioiod-Uptake

In der Fachliteratur werden unterschiedliche Angaben für die Werte der maximalen thyreoidalen Iodaufnahme bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow gemacht. Wie Tabelle 17 im Überblick unserer Literaturrecherche zeigt, rangieren die durchschnittlichen Werte im Radioiodtest von 51,7% bis 60% und in der posttherapeutischen Dosimetrie von 38,8% bis 63 %.

Tabelle 17: Unterschiedliche Messprotokolle der prä- und posttherapeutischen Dosimetrie zum maximalen Radioiod-Uptake

Autor	Stich-probe	Messprotokoll Test/Therapie	max. RI-Uptake Test	max. RI-Uptake Therapie
Sabri 2001	226	**Test:** über 3 d **Therapie:** 2x täglich	keine Angabe	55,9±15,6
Reinhardt 2002	224	**Test:** über 3-5 d **Therapie:** tägliche Mess.	60 ± 17 %	63 ±17 %
Khandani 1993	42	keine Angabe	51,7 ±14,2 %	38,8 ±15,3 %
Bockisch 1993	24	**Test/Therapie:** 8, 24, 32, 48, 72, 96, 192 h p. a.	55,9 %	52,9 %
Peters 1995	230	**Test:** minimal 3 d **Therapie:** keine Angabe	keine Angabe	62,3±16,6 %
Nüchel 1993	100	**Test:** 4, 24, 48, 144 h p. a. **Therapie:** 4, 8 h p. a. danach täglich	63,1±18,2 %	58,2±13,8%
Urbannek 2001	385	**Test:** 6 und 24 h p. a. **Therapie:** 2 x täglich	54-56 %	45-62 %
Eigene Ergebnisse	143	**Test/Therapie:** 10/9 Messungen über 48 h p.a.	65,6±17,2 %	59,6±16,4 %

(p. a.: post applicationem, RI: Radioiod)

Die bei unseren Patienten ermittelten Werte des maximalen Radioiod-Uptakes lagen durchschnittlich im Test bei 65,6±17,2 % und in der Radioiodtherapie bei 59,6±16,4% und sind somit gut in Einklang zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zu bringen. Die Radioiod-Uptakes in der Radioiodtherapie fielen bei uns durchschnittlich 8,8 Relativprozent niedriger aus als im Radioiodtest, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Diese Beobachtung deckt sich mit denen von Nüchel et al., der in seiner 1993 veröffentlichten Studie einen Unterschied von 7,7 Relativprozent berichtet. Bockisch [1993] stellte mit 5,3 % Unterschied ebenfalls niedrigere Uptake-Werte in der posttherapeutischen Dosimetrie fest. Ähnliche Beobachtungen sind seit

mehreren Jahrzehnten wiederholt gemacht worden [Seed 1954, Goebel 1984, Pronath 1981].

Eine mögliche Erklärung für die niedrigeren maximalen Radioiod-Uptakes unter Therapiebedingungen könnte der so genannte Stunning effect liefern, der vor allem bei der Radioiodtherapie von nicht-medullären Schilddrüsenkarzinomen beobachtet wird. Zur Detektion von Schilddrüsenrestgewebe und Metastasen nach Thyreoidektomie wird prätherapeutisch meist eine Ganzkörperszintigrafie mit ^{131}I durchgeführt, wonach in Abhängigkeit von der applizierten Testdosis die Aufnahmefähigkeit der Thyreozyten für ^{131}I in der angeschlossenen Therapiephase reduziert sein kann [Koch 2003]. In diversen in vivo-Studien [Park 1997, Muratet 1998, Lees 2003] konnte bei der Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms gezeigt werden, dass die Therapieerfolgsquoten umso höher ausfallen, je geringer die Testaktivität von ^{131}I war. Hierzu wurden einerseits Gruppen mit unterschiedlich hohen Testaktivitäten von ^{131}I verglichen. Andererseits wurden Patientenkollektive, die eine ^{131}I -Testdosis erhielten, mit Kontrollgruppen verglichen, die entweder keinen prätherapeutischen Test hatten oder zum Radioiodtest statt ^{131}I ^{123}I bekamen, welches keine β-Strahlung emittiert und ca. hundertfach geringer strahlentoxisch wirkt [Maxon 1993]. Sabri et al. wies in einer 2000 veröffentlichten Studie Schilddrüsen-Stunning auch bei der Radioiodtherapie von Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen (M. Basedow, Iodmangelstruma und Knotenstruma) nach. Er verglich die Radioiod-Uptakes von ^{131}I bei einer fraktionierten Gabe von Radioiod im Abstand von vier Tagen und fand diagnoseunabhängig nach der zweiten Gabe von ^{131}I 31,7 Relativprozent niedrigere Uptakes als nach der ersten Radioiodapplikation. Einzig die absorbierte Energiedosis, nicht jedoch Geschlecht, Zielvolumen, Schilddrüsenstoffwechsellage oder die Höhe der gegebenen Iodaktivität, zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß des Stunning effects ($r=0,65$, $p<0,0005$). Eine in vitro-Studie von Postgard [2002] konnte ebenfalls einen von der Dosis abhängigen Stunning effect bei Thyreozyten vom Schwein nachweisen. Nach bereits 3 Gy, verursacht durch ^{131}I, wurde eine reduzierte Aufnahmefähigkeit von Iod von 50 % nachgewiesen, wobei die epitheliale Integrität der Thyreozyten nach der Bestrahlung nicht verändert war. Vergleichsversuche mit ^{125}I der gleichen Molarität wie die des ^{131}I zeigten hingegen keinen Effekt.

Wellner et al. führte 1996 einen möglichen zweiten Grund für die niedrigeren Uptakewerte in der Radioiodtherapie im Vergleich zum Radioiodtest auf. So würde

bei der Gabe von ^{131}I immer auch stabiles ^{127}I mitverabreicht, dessen Anteil bei der geringen Testdosis gegenüber der täglichen physiologischen Iodzufuhr vernachlässigbar sei, jedoch bei der Therapiedosis mit einer Menge von 20-100 ng durchaus zu einer Reduktion des maximalen Radioiod-Uptakes um 10-30 % führen könne.

Entgegen der überwiegenden Mehrzahl von Studien gibt es jedoch auch Veröffentlichungen, bei denen der maximale Radioiod-Uptake in der Therapie größer als im Radioiodtest war. Reinhardt veröffentlichte 2002 Daten von Patienten mit Morbus Basedow mit einem durchschnittlich 5 Relativprozent höheren Radioiod-Uptake unter Therapiebedingungen. Bei einer Studie von Urbannek [2001] waren es sogar 14,8 Relativprozent mehr im Vergleich zum Radioiodtest. Es handelte sich bei der zuletzt genannten Studie um Daten einer Patientengruppe, bei der eine thyreostatische Medikation 2 Tage vor Radioiodtherapie abgesetzt wurde. In zwei Kontrollgruppen mit durchgehender Thyreostase war der Uptake im Test hingegen höher als unter Therapiebedingungen.

Trotz der o. g. Unterschiede im durchschnittlichen Radioiod-Uptake zwischen Radioiodtest und -therapie zeigten diese in unserer Untersuchung einen linearen Zusammenhang mit einer hohen Korrelation (r=0,89 nach Pearson). Damit zeigen unsere Daten für Test- und Therapie-Uptake eine deutlich bessere Übereinstimmung als die anderer Arbeitsgruppen. Peters [1995] nennt einen Korrelationskoeffizienten von r=0,47, Khadani [1999] einen von r=58 und Nüchel [1993] einen Korrelationskoeffizienten von r=0,63 zwischen Test- und Therapie-Uptake. Die meisten anderen Autoren machen diesbezüglich keine Aussagen.

4.5. Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes

Die Schwierigkeit bei der Ermittlung des tatsächlichen maximalen thyreoidalen Radioiod-Uptakes besteht darin, dass der genaue Zeitpunkt, an dem dieser anliegt, individuell variabel und somit nicht bekannt ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine festgelegte Uptake-Messung genau diesen Zeitpunkt trifft, ist somit recht gering.

In der Praxis der Radioiodtherapie werden deshalb praktikablere Lösungen für dieses Problem vorgeschlagen. Die einfachste Variante ist, keine individuelle Bestimmung vorzunehmen und diagnosespezifische fixe Werte zu nutzen [Dietlein

2003, Nüchel 1993]. Ebenfalls vereinfacht scheint, lediglich den 24-Stunden-Uptake als maximalen Uptake anzunehmen [Dietlein 2003, Nüchel 1993, Hennessey 1995]. Aufwendiger, und vermutlich präziser, ist die Methode, mehrere Messungen vorzunehmen und daraus den höchsten gemessenen Uptake als maximalen Uptake zu werten [Nüchel 1993, Urbannek 2001, Dietlein 2003]. In den Verfahrensanweisungen zum Radioiodtest der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin werden 2003 für den Morbus Basedow Uptake-Messungen nach 4-6 und 24 und 120 Stunden empfohlen, woran sich die meisten deutschen Autoren, zumindest die Bestimmung des maximalen Radioiod-Uptakes betreffend, halten und in den ersten 24 Stunden eine frühe Messung (4-8 h) und eine Messung nach 24 Stunden vornehmen (siehe auch Tabelle 17). Da die Uptake-Messungen zu vorgegebenen Zeitpunkten erfolgen, muss jedoch letztlich davon ausgegangen werden, dass der höchste gemessene Uptake nicht der tatsächlichen maximalen Radioiodaufnahme entspricht [Rink 2004].

Daraus schlussfolgernd wäre die Bestimmung des maximalen Radioiod-Uptakes am genauesten, wenn die Radioiodkinetik, individuell angepasst, durch eine mathematische Funktion hinreichend exakt beschrieben werden könnte. Die Lücken zwischen den einzelnen Momentaufnahmen der Uptake-Messungen würden auf diese Weise quasi sichtbar.

Wellner et al. betrachtete 1996 den ^{131}I -Uptake unter Zufuhr physiologischer und pharmakologischer Iodmengen mit Hilfe eines Dreikompartimentmodells. Er konnte von anderen Autoren empirisch ermittelte Daten zur Iodkinetik unter verschiedenen alimentären Iodbedingungen mit seinem Modell mathematisch beschreiben und in Einklang bringen.

Am vielversprechendsten für die Anwendung in der Praxis der Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen scheint derzeit die Arbeit von Rink et al. aus dem Jahr 2004 zu sein. Sein theoretischer Ansatz basiert auf einem vereinfachten Zweikompartimentmodell und definiert die thyreoidale Iodkinetik als Gleichgewicht zwischen Iodaufnahme und –abgabe aus der Schilddrüse unter Verwendung zweier Exponentialfunktionen. Mit lediglich 3 Uptake-Messungen zeichnete er eine reale individuelle Iodspeicherkurve und lieferte darauf basierend die Grundlage zur Berechnung des maximalen Radioiod-Uptakes und dessen Zeitpunkt, der effektiven thyreoidalen Halbwertszeit und durch Bildung einer Integralfunktion auch der

kumulativen Iodspeicherung der Schilddrüse. Damit sind alle klinisch relevanten Iodkinetikparameter mit dem Modell beschrieben.
Seit dem Erscheinen der Studie von Rink [2004] ist die von ihm vorgestellte Formel
$At = A0(e^{-\lambda 2t} – e^{-\lambda 1t})$ Grundlage der Berechnung der Iodkinetik in unserer Klinik. Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Methode mit zwei getrennten Gleichungen für die Berechnung des maximalen Uptakes und der effektiven Halbwertszeit findet seitdem keine Verwendung mehr.

Der errechnete Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes betrug in unserer Studie im Radioiodtest durchschnittlich 18,6 (± 6,5) Stunden und in der Radioiodtherapie 16,8 (± 4,8) Stunden nach Verabreichung des Radioiods. Damit fielen diese in den Zeitraum der Nachtruhephase, welche nicht durch tatsächliche Messungen abgedeckt, jedoch durch Angleichen der ersten sechs zerfallskorrigierten Uptake-Messungen an eine quadratische Funktion ermittelt wurden. Die Radioiodaufnahme erreichte in der Therapie signifikant früher ihr Maximum als im Radioiodtest. Eine befriedigende Erklärung konnte hierfür sowohl in unseren Daten als auch in der Fachliteratur nicht gefunden werden, anzunehmen ist ein früher Therapieeffekt (Stunning).
Der lineare Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes im Radioiodtest und in der Therapie zeigt sich nicht so hoch wie beim maximalen Radioiod-Uptake selbst. Mit r=0,64 ergab sich jedoch immerhin eine mittlere Korrelation. Vergleichswerte waren in der Literaturrecherche nicht auszumachen.

4.6. Effektive Halbwertszeit

Neben dem maximalen Radioiod-Uptake ist die effektive Halbwertszeit der zweite wichtige Parameter, der die Radioiodkinetik der Schilddrüse beschreibt. Zusammen mit dem Schilddrüsenvolumen lässt sich so mittels der Marinelli-Formel, oder Ablegern davon, die zu applizierende Aktivität von Radioiod ermitteln, um eine bestimmte gewünschte Organdosis zu erzielen.
Die effektive thyreoidale Halbwertszeit von Radioiod ist bei hyperthyreoter Stoffwechsellage geringer als bei euthyreoter Situation, wie z. B. bei der euthyreoten Struma [Müller 1991, Sabri 1998]. Für den Morbus Basedow werden in der Literatur

Durchschnittswerte von 4,4 - 6,2 Tage angegeben [O´Connor 1979, Müller 1991, Bockisch 1993, Berg 1996, Sabri 2001, Reinhardt 2002, Schneider 2002]. Als außerdem gesichert scheint die Tatsache, dass sich unter simultaner thyreostatischer Medikation die effektive Halbwertszeit verkürzt [Müller 1991, Berg 1996, Moka 1997, Sabri 1998,1999 und 2001]. Weiterhin findet man Berichte von Beobachtungen, bei denen in der posttherapeutischen Messung kürzere Halbwertszeiten als im Radioiodtest ermittelt werden [Nüchel 1993, Bockisch 1993 und 1997].

Unsere Daten der effektiven Halbwertszeit sind mit denen der Literatur gut vergleichbar. Mit durchschnittlich 5,1 Tagen ist die Halbwertszeit im Radioiodtest im Vergleich zur Therapie etwas geringer. Wurden nur die Patienten mit erstmaliger Radioiodtherapie gesondert betrachtet, betrug sie in beiden Fällen 5,6 Tage. Bei den zum zweiten Mal therapierten Patienten waren die ermittelten Halbwertszeiten sowohl im Test (4,2 Tage) als auch in der Therapie (4,5 Tage) signifikant kürzer als bei den ersttherapierten Patienten. Eine schlüssige Erklärung hierfür lies sich in unseren Daten nicht finden. Die Datenlage in der Fachliteratur über Patienten, die eine zweite oder sogar dritte Radioiodtherapie erhalten, ist rar. Es scheint jedoch durchaus wahrscheinlich, dass diese Patientengruppe einer gewissen Vorselektion bezüglich bestimmter Faktoren unterliegt, die durchaus Einfluss auf die Durchführung einer Radioiodtherapie hat. Anzuführen ist das kleinere Schilddrüsenvolumen und vermutlich auch die persistierende hyperthyreote Stoffwechsellage, weswegen eine zweite Radioiodtherapie notwendig wurde.

Mit den Daten anderer Autoren in Einklang zu bringen, ist die nur mäßige lineare Korrelation der effektiven Halbwertszeit (r=0,56) zwischen Radioiodtest- und Therapie. Nüchel [1993] gibt einen Wert von r=0,51, Peters [1995] nennt einen Korrelationskoeffizienten von r=0,43, beide liegen damit etwas unterhalb denen unserer Auswertung.

Verglichen mit der sehr guten Übereinstimmung von Test- und Therapie-Uptake weichen die effektiven Halbwertszeiten zwischen Test und Therapie recht häufig voneinander ab. Wie oben bereits erwähnt sind andere Arbeitsgruppen dazu übergegangen, diagnosespezifische Standardhalbwertszeiten zu verwenden, statt eine individuelle effektive Halbwertszeit durch einen Radioiodtest zu ermitteln. Nüchel [1993] stellte nach der Durchführung einer retrospektiven Studie an 518 Patienten, darunter 100 Patienten mit Morbus Basedow, fest, dass die Berechnung

der Radioiodtherapiedosis bei Patienten mit Morbus Basedow mittels zweier Uptake-Messungen und einer krankheitsspezifischen Standardhalbwertszeit von 4,2 Tagen ausreichend genau sei. Auf einen Radioiodtest könne jedoch nicht verzichtet werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Schneider 2002. In einer ebenfalls retrospektiven Studie geht er der Frage nach, ob die individuelle Bestimmung der effektiven Halbwertszeit vs. einer Standardhalbwertszeit von 5,5 Tagen die prätherapeutische Dosimetrie verbessert. Im Resultat wurde die Zieldosis mit individueller Bestimmung nicht besser erreicht. Sabri verwendete in einer 1998 veröffentlichten Studie eine Standardhalbwertszeit von 5,0 Tagen.
Im Gegensatz dazu bestimmen andere Arbeitsgruppen in einem Radioiodtest sowohl den maximalen Radioiod-Uptake als auch die effektive Halbwertszeit [Bockisch 1993, Berg 1996, Moka 1997, Reinhardt 2002]. Berg [1996] stellte fest, dass die individuelle Bestimmung der effektiven Halbwertszeit ein wichtiger Faktor der Dosisberechnung sei, da eine Spanne von 1,6 bis 7,5 Tagen mit einem Faktor von 4,6 erhebliche Unterschiede in die Berechnungsformel bringe.
Auch in unserer Studie variierten die ermittelten effektiven Halbwertszeiten sehr (1,4–8 Tage), so dass aus unserer Sicht, insbesondere auch im Hinblick auf das bei uns verfolgte funktionelle Therapiekonzept, eine individuelle Berechnung der Halbwertszeit durch einen Radioiodtest sinnvoll erscheint.

4.7. Herddosis

Wie im Abschnitt 2.2.5. beschrieben, wurde die Zielherddosis jedes Patienten prätherapeutisch individuell festgelegt. Als Basis wurde eine Dosis von 125 Gy angenommen, die je nach Ausmaß prätherapeutisch ermittelbarer Kriterien, wie Schilddrüsenvolumen, verschiede Parameter der thyreoidalen Stoffwechsellage und Technetium-Uptake, in 25 Gy-Schritten erhöht wurde. Es ergaben sich auf diese Weise Zielherddosen von 125 Gy bis 250 Gy, die zur Berechnung der zu applizierenden Radioiodaktivität veranschlagt wurden. Es zeigte sich, dass die Zielherddosen der Patienten, die eine zweite Radioiodtherapie erhielten, mit durchschnittlich 176±24 Gy signifikant niedriger ausfielen, als die der Ersttherapierten mit 184±28 Gy. Verantwortlich dafür ist das signifikant geringere Schilddrüsenvolumen der Zweittherapierten (15,6±13,5 ml vs. 25,8±18,5 ml), welches bei der Zielherddosisberechnung ab einem Volumen von 15 ml eine Dosiserhöhung

um 25 Gy und ab 50 ml eine Dosiserhöhung von 50 Gy zur Folge hatte. Bei den Ersttherapien wurde in 80,7 % eine Dosis von 150-200 Gy veranschlagt, wobei der Hauptanteil mit 42,9 % auf 200 Gy und mit 23,5 % auf 175 Gy entfiel. Bei den Zweittherapien wurden 93,3 % der Patienten mit einer Zielherddosis von 150-200 Gy festgelegt, wobei der Hauptanteil mit 42,2 % auf 175 Gy und mit 26,7 % auf 150 Gy entfiel (siehe auch Tabelle 7 in Abschnitt 3.2.4.1.)

Die durchschnittlichen Herddosen, die in der Radioiodtherapie erreicht wurden, stimmten mit denen der prätherapeutisch ermittelten Zieldosen zwar gut überein, jedoch wichen die prätherapeutisch veranschlagten Herddosen mit denen in der Therapie erreichten im Einzelfall erheblich voneinander ab. Die durchschnittliche Abweichung von der projektierten Dosis betrug in unserer Studie 26,4 ±22 %, wobei eine maximale Abweichung nach unten von 73 % und nach oben von sogar 118 % festzustellen war. Diese Beobachtung ist in der Literatur vielerorts wiederzufinden. Reinhardt [2002] veröffentlichte eine Studie, bei der die mittlere Abweichung zwischen prätherapeutisch festgelegter und in der Therapie erzielter Herddosis je nach Dosisgruppe zwischen 17,8 % (300 Gy Zieldosis) und 27,7 % (150 Gy Zieldosis) betrug. Stapp [1990] nennt Abweichungen in diesem Sinne von ebenfalls 28 %. Cartagi [1999] nennt eine mittlere Variation von sogar 45 % und eine geringe lineare Korrelation von r = 0,3. Dieser Wert ist mit dem in unserer Studie ermittelten (r = 0,39) gut vergleichbar. Nachhaltig zufriedenstellende Erklärungen für diese teils großen Abweichungen der Herddosen sind in der Literatur nicht zu finden. Gründe, wie der Einfluss einer thyreostatischen Medikation, rasche Änderung der Radioiodkinetik zwischen Test und Therapie oder Aufnahme von Iod durch Nahrung werden angeführt, können dieses Phänomen allein jedoch nicht erklären, so dass von einem derzeit noch unübersichtlichen, multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden muss.

Unbestritten unter allen Autoren ist der Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und der in der Radioiodtherapie erreichten Herddosis. Je höher die Dosis, desto höher ist die Therapieerfolgsrate (Hypothyreose oder Euthyreose) und gleichzeitig auch die Anzahl der posttherapeutisch hypothyreoten Patienten. So sind mit Herddosen > 250 Gy Erfolgsraten von >90 % bei ebenso hoher Hypothyreoserate zu erreichen. Eine lebenslange Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen ist unter diesen Umständen bei allen erfolgreich therapierten Patienten notwendig. Mit Herddosen von 60 Gy sind hingegen die Erfolgsraten mit ca. 50 % unbefriedigend. Der Anteil der

im Ergebnis hypothyreoten Patienten ist mit ca. 10 % allerdings gering, der der euthyreoten Patienten mit 40 % nennenswert höher [Schümichen 1997, Schicha 2002].
Weitestgehender Konsens zwischen den Autoren besteht darin, dass durch eine posttherapeutische Dosimetrie noch während des stationären Therapieaufenthaltes bei einer Verringerung der gemessenen effektiven Halbwertszeit oder des maximalen Uptakes während der Radioiodtherapie im Vergleich zum Radioiodtest eine zweite Dosis Radioiod gegeben werden sollte, um eine bestimmte Zielherddosis zu erreichen.

4.8. Schilddrüsenvolumen

Wie im Abschnitt 4.1. beschrieben, findet das Schilddrüsenvolumen als nicht mehr wegzudenkender Faktor Eingang in die Aktivitätsberechnung bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow. Durch Einsetzen des Schilddrüsenvolumens in die Marinelli-Formel, oder in deren Derivate, erhöht sich die zu applizierende Aktivität proportional zu diesem. Entgegen zur Radioiodtherapie mit Standardaktivitäten soll auf diesem Weg eine Unterdosierung bei Patienten mit größeren bzw. eine Überdosierung bei Patienten mit kleineren Schilddrüsen kompensiert werden [Peters 1995].
Doch trotz der Berücksichtigung des Schilddrüsenvolumens als proportionalen Faktor bei der Aktivitätsberechnung, berichten viele Arbeitsgruppen von erhöhten Therapieversagerraten bei Patienten mit größeren Schilddrüsen. Reinhardt stellte 2002 das Schilddrüsenvolumen als Hauptfaktor für das Therapieergebnis bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow heraus und schlug eine volumenbezogene Zieldosisanpassung zusätzlich zur Dosisberechnung mittels Marinelli-Formel vor. Nach dem ablativen Therapiekonzept sollen Organe von 15-40 ml Volumen mit angestrebten 250 Gy, Organe größer als 40 ml mit 300 Gy Radioiod therapiert werden. Zum gleichen Schluss kommen auch andere Autoren, die ebenfalls für größere Schilddrüsen höhere Zieldosen fordern [Nordyke 1991, Tsuruta 1993, Alexander 2002]. Dunkelmann berichtet 2005 über Ergebnisse einer risikoadaptierten und funktionsorientierten Radioiodtherapie bei Morbus Basedow-Patienten, wo neben anderen Faktoren Schilddrüsenvolumina zwischen 15 und 50 ml zu einer Erhöhung um 25 Gy und solche mit mehr als 50 ml Volumen zu einer Erhöhung um

50 Gy der Zieldosis führten. Die Untersuchung der Daten erbrachte mit 59,3 % signifikant geringere Erfolgsquoten für Schilddrüsen größer als 50 ml im Vergleich zu 75,2 % (≤15 ml) bzw. 65,9 % (15-50 ml). Als Konsequenz daraus soll das Schilddrüsenvolumen noch stärkere Berücksichtigung bei der Risikoadaptation finden.

In einer 2001 veröffentlichten Studie [Sabri] wird über die in der Radioiodtherapie erreichte Dosis als wichtigster Faktor des Therapieerfolges berichtet. Das Schilddrüsenvolumen stellte sich hierbei als nicht relevant heraus, wobei die Zieldosis bei dieser Studie mit 250 Gy relativ hoch gewählt wurde und so nach 6 Monaten bei 93,8 % der Patienten die Hyperthyreose eliminiert war. Gar eine Erfolgsquote von 100 % nach 12 Monaten konnte Willemsen [1993] berichten, der 43 Basedow-Patienten mit 300 Gy Zieldosis behandelte. Eine solche Hochdosistherapie sollte jedoch Problempatienten vorbehalten bleiben.

Auch Tsuruta [1993] stellte das Schilddrüsenvolumen als nicht relevant für das Therapieergebnis bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow heraus. Therapiert wurde bei dieser Studie mit 80 Gy, der Beobachtungszeitraum betrug jedoch 4 Jahre und nicht wie sonst bei den meisten Autoren 0,5 bis 1,5 Jahre.

In der hier vorgestellten Studie zur Radioiodkinetik im Radioiodtest und in der Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow stellte sich das Schilddrüsenvolumen als einer der signifikanten Faktoren bezüglich des maximalen Radioiod-Uptakes und des Zeitpunktes des maximalen Radioiod-Uptakes heraus. Sowohl im Radioiodtest als auch in der Therapie zeigten die Patienten mit Schilddrüsenvolumina größer als 25 ml um 10 % bis 15 % signifikant höhere Uptakewerte als Patienten mit Schilddrüsenvolumina kleiner oder gleich 25 ml. Außerdem waren diese höheren Uptakewerte im Durchschnitt 2,5-3,7 Stunden früher zu beobachten als bei den Patienten mit kleineren Schilddrüsen. Sabri kam zu einem ähnlichen Ergebnis und berichtet 1998 über niedrigere Radioiod-Uptakewerte bei Schilddrüsen kleiner oder gleich 25 ml.

Der Vergleich von erstmalig radioiodtherapierten Patienten mit solchen, die eine zweite Radioiodtherapie erhielten, zeigte bezüglich des Schilddrüsenvolumens erhebliche Unterschiede. Die Patienten mit zweiter Radioiodtherapie (n=45) hatten mit durchschnittlich 15,6 ml kleinere Organe als die Vergleichsgruppe der Ersttherapierten (n=98) mit 25,8 ml. Es ist anzunehmen, dass die kleineren Volumina durch die nach der ersten Radioiodtherapie stattgefundene Volumenreduktion zu

erklären ist. Auch hier lässt sich anhand unserer Daten eine signifikant niedrigere prozentuale Radioiodaufnahme der kleineren Organe sowohl im Radioiodtest als auch in der Radioiodtherapie nachweisen. Anders als beim zuvor beschriebenen Fall, war der durchschnittliche Zeitpunkt des Uptakemaximums bei den größeren Organen hier jedoch nicht früher zu beobachten.
Die Tatsache, dass größere Schilddrüsen durchschnittlich mehr Radioiod aufnehmen als kleinere, scheint zu der überwiegend beobachteten, höheren Therapieversagerquote bei großen Schilddrüsen im Gegensatz zu stehen. Ursächlich scheint möglicherweise ein vergesellschafteter erhöhter Ioddurchsatz bei größeren Organen zu sein, wofür man indizienhaft den von uns beobachteten früheren Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes ins Feld führen könnte. Bezüglich der beobachteten effektiven Halbwertszeiten bei größeren Schilddrüsen im Vergleich zur Gruppe von Patienten mit kleinen Organen, konnten anhand unserer Daten jedoch keine zu verallgemeinernden Aussagen getroffen werden.

4.9. Prätherapeutische thyreoidale Stoffwechsellage

Weitestgehende Einigkeit, zumindest unter den deutschen Arbeitsgruppen, besteht über die Empfehlung, die Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow möglichst in euthyreoter Stoffwechsellage durchzuführen. Dazu wird in den meisten Fällen prätherapeutisch zunächst mit einer thyreostatischen Medikation behandelt, welche 2-3 Tage vor der Radioiodtherapie abgesetzt wird. Ziel dieser Strategie ist die Verlängerung der effektiven thyreoidalen Halbwertszeit während der Radioiodtherapie, um mit möglichst wenig Radioiod einen maximalen Effekt zu erzielen und gleichzeitig die Strahlenbelastung des Patienten und der Umwelt zu minimieren [Urbannek 2001, Sabri 1998, Dunkelmann 2007].
Die Datenauswertung dieser Studie konnte die Auswirkungen der Schilddrüsenstoffwechsellage auf die Radioiodkinetik im Radioiodtest und während der Radioiodtherapie eindeutig belegen. So zeigten Patienten mit Serum-fT3-Werten größer als 7,1 pmol/l signifikant niedrigere effektive Halbwertszeiten und erreichten den maximalen Radioiod-Uptake eher als Patienten mit normwertigem oder erniedrigtem Serum-fT3. Bezüglich des fT4 wiesen Patienten mit erhöhten Werten (> 25 pmol/l) im Test und in der Therapie durchschnittlich signifikant höhere Radioiod-Uptakemaxima auf. Wurde vor der Radioiodtherapie ein supprimiertes TSH (< 0,27

µU/ml) bestätigt, konnten wir nicht nur höhere maximale Radioiod-Uptakes sondern auch niedrigere effektive Halbwertszeiten beobachten, wobei dieses in der Radioiodtherapie signifikant, aber im Radioiodtest nur als Tendenz zu erkennen war.
Erniedrigte Halbwertszeiten bei hyperthyreoten Patienten konnten auch viele andere Autoren berichten [Gimlette 1981, Müller 1991, Guhlmann 1995, Kung 1995, Sabri 1998, Urbannek 2001). Sabri [1998] beobachtete zusätzlich auch höhere maximale Radioiod-Uptakes bei Patienten, die zu Beginn der Radioiodtherapie hyperthyreot waren.
Die meisten anderen Autoren machen in Bezug auf die Radioiodkinetik unter verschiedenen Stoffwechsellagen keine oder wenig detaillierte Aussagen und stellen die Parameter der thyreoidalen Stoffwechsellage oder beobachtete Iodkinetikparameter direkt in Zusammenhang mit dem Therapieerfolg der Radioiodtherapie. Die Mehrzahl der Autoren bringt dabei eine hyperthyreote Stoffwechsellage zu Beginn der Radioiodtherapie mit einer erhöhten Therapieversagerquote in Verbindung [Guhlmann 1995, Franklyn 1995, Koroscil 1995]. Schneider [2002] berichtete über erhöhte Misserfolgsraten bei Patienten mit erhöhtem fT3 und Dunkelmann [2005] unterstreicht ebenfalls die entscheidende Rolle der Stoffwechsellage bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow, indem je nach Ausprägung der Hyperthyreose, in Analogie zu dieser Studie, die Zieldosis schrittweise in definierter Weise erhöht wird.
Dagegen sind in der Literatur auch neuere Berichte zu finden, die der thyreoidalen Stoffwechsellage vor Radioiodtherapie ausdrücklich keine entscheidende Bedeutung hinsichtlich des Therapieerfolges zuschreiben. Sowohl Kobe [2008] als auch Sabri [2001] konnten lediglich einen Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und der erreichten Herddosis sehen, wobei anzumerken ist, dass beide Arbeitsgruppen bei der Radioiodtherapie eine relativ hohe Zieldosis von 250 Gy anstrebten und damit Erfolgsquoten über 90 % erzielen konnten.

4.10. Prätherapeutischer TRAK-Serumtiter

Ebenso wie die Titer von TSH, fT3 und fT4 stand ein erhöhter TRAK-Serumtiter vor der Radioiodtherapie bei unseren Patienten in signifikantem Zusammenhang mit der Radioiodkinetik. In noch stärkerem Ausmaß als es bei den eben genannten Parametern der Fall war, waren TRAK-Werte >8 IU/l mit einer verkürzten effektiven

Halbwertszeit, einem erhöhten maximalen Radioiod-Uptake sowie einem früherem Zeitpunkt des maximalen Uptakes vergesellschaftet. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Sabri [1998], der bei hohen TRAK-Titern signifikant niedrigere Halbwertszeiten beobachtete. Auch in einer späteren Arbeit konnte Sabri [2001] wie auch Kaise [1991] und Dunkelmann [2005] erhöhte TRAK-Werte in Verbindung mit negativen Therapieergebnissen bringen. Reinhardt [2002] veröffentlichte eine Studie, bei der sich neben der Höhe der erreichten Energiedosis, die Höhe des TRAK-Titers als entscheidender Faktor bezüglich der im Nachbeobachtungsverlauf dokumentierten Stoffwechsellage herausstellte. Dabei zeigten Therapieversager im Vergleich zu euthyreoten Patienten höhere TRAK-Werte und niedrigere Herddosen.

Die hier vorgelegten Daten zeigen, dass die Stoffwechsellage und mehr noch der TRAK-Serumtiter durchaus reproduzierbare Auswirkungen auf die Radioiodkinetik und somit schlussendlich auch auf die in der Radioiodtherapie erreichte Herddosis haben. Dabei wirken sich ein supprimierter TSH-Spiegel sowie erhöhte fT3- und fT4-Serumspiegel und erhöhte TRAK-Werte im Sinne eines beschleunigten Ioddurchsatzes aus, welches zu einer Reduktion der Effektivität in der Radioiodtherapie führt. In der Konsequenz ergibt sich daraus, dass vor der Radioiodtherapie eine möglichst euthyreote Stoffwechsellage hergestellt sein sollte und die Zieldosis bei Hyperthyreose oder erhöhten TRAK-Werten nach oben angepasst werden sollte. Dabei sollte der TRAK-Wert stärkere Berücksichtigung finden als die thyreoidale Stoffwechsellage. Dies gilt besonders für den funktionsorientierten Therapieansatz mit in der Regel niedrigeren Zielherddosen, welcher in unserer Einrichtung Anwendung findet.
In welchem Ausmaß diese Zieldosisanpassung erfolgen sollte, kann jedoch nur anhand der Auswertung der Therapieerfolgsquoten im Nachbeobachtunszeitraum und der Ergebnisse folgender Studien nach Veränderung des bestehenden Behandlungsregimes festgelegt werden. Bei höheren Zieldosen (≥250 Gy) scheint die Beachtung der Ausgangsstoffwechsellage nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

4.11. Technetium-99m-Pertechnetat-Thyroidea-Uptake (TcTU)

Im Rahmen der prätherapeutischen Diagnostik wird in unserer Klinik routinemäßig ein TcTU durchgeführt. Auch unter bestehender, suffizienter thyreostatischer Medikation soll der TcTU ein Maß für die Krankheitsaktivität des Morbus Basedow sein und einen gewissen Vorhersagewert bezüglich des Therapieerfolges nach Absetzen der thyreostatischen Medikation besitzen [Schicha 1999]. Technetium-99m-Pertechnetat wird über den Natrium-Iodid-Symporter der Thyreozytenmembran in die Schilddrüse aufgenommen. Es wird im Gegensatz zu Iodid nicht organifiziert und verstoffwechselt [Eskandari 1997]. Der TcTU repräsentiert deshalb die Phase der frühen Iodraffung der Radioiodaufnahme [Dunkelmann 2005] und ist somit ein Indiz für den Radioioddurchsatz während der Radioiodtherapie. Reinhardt [2002] stellte allerdings heraus, dass der TcTU nicht als Vorhersagefaktor für den Therapieerfolg nach Radioiodtherapie geeignet sei.

Zeigte sich bei unseren Patienten ein TcTU >10% oder ein Radioiod-Uptake im Radioiodtest >70 %, wurde die Zieldosis um 25 Gy in der Radioiodtherapie erhöht.

Die Datenauswertung dieser Studie zeigte eine mittlere Korrelation zwischen dem TcTU und dem Radioiod-Uptake sowohl im Radioiodtest als auch bei der Radioiodtherapie. Wurde prätherapeutisch ein TcTU von >10 % gemessen, konnte ein mit 82,4 ± 6,7 % signifikant höherer Radioiod-Uptake im Radioiodtest beobachtet werden als bei Patienten mit einem TcTU von ≤ 10 % mit einem Radioiod-Uptake von 62,4 ± 16,7 %. Auch bei der Radioiodtherapie stellten sich diese Unterschiede in gleicher Weise als signifikant heraus. Des Weiteren konnte eine mittlere Korrelation zwischen dem TcTU und dem Schilddrüsevolumen beobachtet werden.

Aufgrund dieser Zusammenhänge stellt sich schlussfolgernd die Frage, ob die Berücksichtigung des TcTU bei dem von uns genutzten Schema der Zieldosisbestimmung unbedingt notwendig ist oder mit dem Ziel der Vereinfachung weggelassen werden kann. Stattdessen könnte dem maximalen Radioiod-Uptake im Radioiodtest mehr Bedeutung zugewiesen werden, da dieser, wie im Kapitel 3.2.1. gezeigt, gut mit dem in der Radioiodtherapie erreichten maximalen Radioiod-Uptake übereinstimmt.

5. Zusammenfassung

Bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow spielt der prätherapeutisch durchgeführte Radioiodtest zur Ermittlung der zu applizierenden Therapieaktivität eine entscheidende Rolle. Insbesondere für das von unserer Klinik verfolgte funktionell orientierte Therapiekonzept mit individuell angepassten Zieldosen, welche in den meisten Fällen deutlich geringer sind als beim ablativen Therapieansatz, ist die möglichst genaue Vorhersage der Radioiodkinetik für die Radioiodtherapie wichtig.

Der in unserer Klinik etablierte Radioiod-Kurztest über 48 Stunden liefert auf Grund seiner Aufwändigkeit mit 10 Messzeitpunkten in Verbindung mit der mathematischen Interpretation der Uptake-Werte ein relativ genaues Instrument zur individuellen Bestimmung und Vorhersage des thyreoidalen Radioiodverhaltens. Trotz der guten Übereinstimmung von effektiver Halbwertszeit und sogar sehr guter Übereinstimmung von maximalem Radioiod-Uptake zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie sind die Abweichungen der in der Therapie erreichten Herddosen im Vergleich zur projektierten Herddosis mit durchschnittlich 26,4 % recht groß und in einigen Einzelfällen inakzeptabel hoch. Die in Analogie zum Radioiodtest durchgeführte posttherapeutische Dosimetrie kann solche Abweichungen jedoch zuverlässig dokumentieren und gibt somit die Möglichkeit, wirksame Gegenmaßnahmen zu ergreifen, um noch während des stationären Aufenthaltes das avisierte Therapieziel zu erreichen.

Neben einer prätherapeutisch hyperthyreoten Stoffwechsellage, repräsentiert durch erhöhte fT3-, fT4- und supprimierte TSH-Serumtiter, stellten sich besonders ein vergrößertes Schilddrüsenvolumen >25 ml und erhöhte TRAK-Serumtiter als entscheidende Faktoren für einen gesteigerten Radioioddurchsatz im Sinne von erhöhten maximalen Radioiod-Uptakewerten und reduzierten effektiven Halbwertszeiten heraus. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass diese Faktoren bei der Zieldosisermittlung stärker als bisher Berücksichtigung finden sollten.

Der Technetium-99m-Pertechnetat-Thyroidea-Uptake (TcTU) zeigte einen engen gleichsinnigen Zusammenhang mit dem maximalen Radioiod-Uptake, insbesondere im Radioiodtest. Da der TcTU in unserer Klinik gleichwertig dem Radioiod-Uptake im Radioiodtest bezüglich der Zieldosisbestimmung gewertet wird, wird im Sinne der Vereinfachung dieses Procederes die Notwendigkeit des TcTU diskutiert und der

Bedeutung des Radioiod-Uptakes im Radioiodtest die größere Bedeutung zugewiesen.

Ob sich diese Verbesserungsvorschläge in der Praxis der Radioiodtherapie des Morbus Basedow im Sinne einer erhöhten Therapieerfolgsrate niederschlagen, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

6. THESEN

1. Der untersuchte Radioiodkurztest liefert gute Vorhersagen der Radioiodkinetik unter Therapiebedingungen beim maximalen Radioiod-Uptake und eingeschränkt auch bei der effektiven Halbwertszeit.

2. Auf eine individuelle Bestimmung der effektiven Halbwertszeit im Radioiodtest sollte Wert gelegt werden, da eine hohe interindividuelle Varianz zu beobachten ist.

3. Im Einzelfall weichen die tatsächlich erzielten Herddosen erheblich von den projektierten Herddosen ab, so dass die Relevanz einer effektiven posttherapeutischen Dosimetrie zur nachträglichen Dosiskorrektur unterstrichen werden muss.

4. Patienten mit Schilddrüsenvolumina >25 ml weisen einen höheren maximalen thyreoidalen Radioiod-Uptake zu einem früheren Zeitpunkt auf als Patienten mit Schilddrüsenvolumina ≤25 ml.

5. Hyperthyreote Patienten weisen durchschnittlich zwar etwas höhere maximale Radioiod-Uptakes, jedoch deutlich kürzere effektive Halbwertszeiten auf. Um den Therapieeffekt des Radioiods zu maximieren, sollten somit Radioiodtest und Radioiodtherapie in euthyreoter Stoffwechsellage durchgeführt werden.

6. Besondere Bedeutung sollte TRAK-Werten über 8 IU/l beigemessen werden, da bei diesen Patienten ebenfalls höhere maximale Radioiod-Uptakes und andererseits deutlich verkürzte effektive Halbwertszeiten erreicht werden.

7. Literaturverzeichnis

Alexander EK, Larsen PR: High dose ^{131}I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by graves´ disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2002), 87(3): 1073-77

Arscott P, Rosen ED, Koenig RJ, Kaplan MM, Ellis T, Thompson N, Baker JR Jr.: Immunoactivity to Yersinia enterocolitica antigens in patients with autoimmune thyroid disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1992), 75(1): 295-300

Bahn RS, Heufelder AE: Pathogenesis of graves' ophthalmopathy. New England Journal of Medicine (1993), 329(20): 1468-75

Berg GEB, Michanek AMK, Holmberg ECV, Fink M: Iodine-131 treatment of hyperthyrodism: significance of effective half-life measurements. The Journal of Nuclear Medicine (1996), 37: 228-32

Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R, Biersack HJ: Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. The Journal of Nuclear Medicine (1993), 34(10): 1632-8

Bockisch A, Brandt-Mainz K, Görges R: Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radiojodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. Der Nuklearmediziner (1997), 5(20): 315-22

Bogner L, Czempiel H: Näherungsfehler bei der physikalischen Planung der Radiojodtherapie der Schilddrüse. Nuklearmedizin (1993), 32: 236-46

Brix TH, Kyvic KO, Hegedus L: What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves´ disease? A brief review. Thyroid (1998), 8(7): 627-34

Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC: Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. Deutsche medizinische Wochenschrift (1981), 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 other possible factors affecting outcome. European Journal of Endocrinology (1999), 141: 117-21

Chistiakov DA, Turakulov RI: CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. Journal of molecular Endocrinology (2003), 31(1): 21-36

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

Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schneider P: Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsen-erkrankungen (Version 4). Nuklearmedizin (2007), 46: 220–223

Di Martino F, Traino AB, Stabin MG, Lazeri M: A theoretical model for prescription of the patient-specific therapeutic activity for radioiodine therapy of Graves' disease. Physics in Medicine and Biology (2002), 47: 1493-1499

Dunkelmann S, Neumann V, Staub U, Künstner H, Schümichen C: Results of a risk adapted and functional radioiodine therapy in Graves´disease. Nuklearmedizin (2005), 44: 1-5

Dunkelmann S, Kuenstner H, Nabavi E, Rohde B, Groth P, Schuemichen C: Change in the intrathyroidal kinetics of radioiodine under continued and discontinued antithyroid medication in Graves' disease. European Journal of Nuclear Medicine (2007), 34(2): 228-36

Emrich D: Muß die hohe Hypothyreoserate nach Radioiodtherapie einer immunogenen Hyperthyreose in Kauf genommen werden? Nuklearmedizin (1997), 36(5): 5

Eskandari S, Loo DDF, Dai G: Thyroid Na/I symporter: mechanism, stoichiometry and specifity. Journal of Biochemistry (1997), 272: 27230-8

Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC: Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves´ hyperthyroidism. Monthly Journal of the Association of Physicians (1995), 88: 175-80

Gärtner R, Manz F, Grossklaus R: Representative data of iodine intake and urinary excretion in Germany. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes (2001), 109(1): 2-7

Gimlette TM, Kocak R, Herbert RG, Squire CR: The effect of carbimazole following radioiodine therapy on radiation dose to the thyroid. Nuklearmedizin (1981), 20: 72-5

Goebel R, Leb G, Passath A: Rückgang der Radiojodspeicherwerte bei hyperthyreoten Patienten. NucCompact (1984), 15: 91-2

Guhlmann CA, Rendl J, Börner W: Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie und des M. Basedow. Nuklearmedizin (1995), 34: 20-3

Hampel R, Kühlberg T, Zöllner H, et al.: Aktueller Stand der alimentären Iodversorgung in Deutschland. Zeitschrift für Ernährungswissenschaft (1996), 35: 2-5

Hennessey JV, Berg LA, Ibrahim MA, Markert RJ: Evaluation of early (5 to 6 hours) iodine 123 Uptake for diagnosis and treatment planning in Graves´ disease. Archives of internal medicine (1995), 155: 621-4

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

Heyes AA, Akre CM, Gorman CA: Iodine-131 treatment of Graves´ disease using modified early iodine-131 uptake measurements in therapy dose calculation. Journal of Nuclear Medicine (1990), 31: 519-22

Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR: Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficiency of iodine 131 in hyperthyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1998), 83(2): 685-7

Johnstone AP, Cridland JC, Da Costa CR, Nussey SS, Shepherd PS: A functional site on the TSH receptor: a potential therapeutic target in Graves' disease. Clinical Endocrinology (2003), 59: 437-41

Kaise K,Kaise N, Yoshida K, Fukazawa H, Mori K, Yamamoto M, Sakurada T, Saito S, Yoshinaga K: Thyreotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (131I) therapy for hyperthyroid Graves' disease. Endocrinologia japonica (1991), 38: 429-33

Khandani A, Schicha H: Zweizeitige Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen während eines stationären Aufenthaltes – Beobachtungen an 100 Patienten. Nuklearmedizin (1999), 38: 140-3

Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnsten C, Farid NR: Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? Journal of Endocrinological Investigation (2002), 25(2):152-7

Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, Dietlein M, Schicha H: Morbus Basedow und Radioiodtherapie, ist der Erfolg der Radioiod-Ablation oberhalb von 200 Gy dosisabhängig? Nuklearmedizin (2008), 47: 13-17

Koch W, Knesewitsch P, Tatsch K, Hahn K: Stunningeffekte bei der Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms: Existenz, klinische Auswirkung und Auswege. Nuklearmedizin (2003), 42: 10-4

Kohn LD, Harii N: Thyreotropin receptor autoantibodies (TSHRAbs): epitopes, origins and clinical significance. Autoimmunity (2003), 36(6-7): 331-7

Köbberling J, Hintze G: Differenzialindikation zur Schilddrüsenoperation. Chirurg (1999), 70: 971-79

Köhrle J, Schmutzler C: Wie kommt Jod in die Schilddrüse? Neues zum Natrium-Iodid-Symporter (NIS). Internist (1998), 39: 560-565

Koroscil TM: Thionamides after the efficiency of radioiodine treatment in patients with Graves´ disease. The Southern Medical Journal (1995), 88: 831-6

Kung AW, Yau CC, Cheng AC: The action of methimazole and L-Thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism. Thyroid (1995), 5: 7-12

Lees W, Mansberg R, Roberts J, Towson J, Chua E, Turtle J: The clinical effects of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq 131I. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2003), 30(3): 475-6

Lind P: Strategies of radioiodine therapy for Graves´ disease. European Journal of Nuclear Medicine (2002), 29(2): 453-7

Marti U, Ruchti C, Kampf J, Thomas GA, Williams ED, Peter HJ, Gerber H, Burgi U: Nuclear localization of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptors in human thyroid tissues. Thyroid (2001), 11(2): 137-45

Maxcon HR 3rd, Thomas SD, Washburn LC: High activity 123-I for the diagnostic evaluation of patients with thyroid cancer. Journal of Nuclear Medicine (1993), 25: 242-6

Mehdi SQ, Nussey SS, Gibbons CP, Elkabir DJ.: Binding of thyroid stimulators to human thyroid membranes. Biochemical Society Transaction (1973), 1: 1005

Meier CA: Hyperthyreose - Vor -und Nachteile der medikamentösen, chirurgischen und Radioiodbehandlung. Therapeutische Umschau (1999), 56(7): 364-8

Meng W: Schilddrüsenerkrankungen, 4. Auflage, Urban und Fischer Verlag, Jena (2002)

Moka D, Voth E, Schicha H: Einfluß von thyreostatischer Medikation auf die effektive Halbwertszeit und den Uptake von ^{131}Iod während einer Radioiodtherapie. Nuklearmedizin (1997), 36: 87-92

Moka D, Dietlein M, Schicha H: Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. European Journal of Nuclear Medicine (2002), 29(2): 486-91

Moser E: Results of radioiodine therapy in different forms of hyperthyroidism in relation to the planned dosage. Aktuelle Radiologie (1992), 2(4): 179-87

Müller B, Bares R, Büll U: Untersuchungen zur effektiven Halbwertszeit des ^{131}J bei der Radiojodbehandlung der Schilddrüsenautonomie. Nuklearmedizin (1991), 30: 71-6

Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F: Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. Journal of Nuclear Medicine (1998), 39: 1546-50

Nordyke RA, Gilbert FI Jr.: Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves´ disease. Journal of Nuclear Medicine (1991), 32: 411-6

Nüchel C, Boddenberg B, Schicha H: Die Bedeutung des Radiojodtests für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. Nuklearmedizin (1993), 32: 91-8

O´Connor MK, Culen MJ, Malone JE: The value of tracer dose in predicting the kinetics therapeutic dosis of ^{131}I in thyrotoxicosis. The British Journal of Radiology (1979), 52: 454-9

Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B: Schilddrüsenkrankheiten - Diagnose und Therapie, 3. erw. Auflage, Berliner Medizinische Verlagsanstalt (1997)

Park HM, Park YH, Zhou XH: Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. Thyroid (1997), 7: 277-80

Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusner H: Radioiodine therapy of Graves´ hyperthyroidism: standard vs. calculated ^{131}iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. European Journal of Clinical Investigation (1995) 25: 186-93

Pfeilschifter J, Elser H, Haufe S, Ziegler R, Georgi P: Impact of pretreatment variables on the outcome of standardised 131I therapy with 150 Gray in Graves´ disease. Nuklearmedizin (1997), 36(3): 81-6

Philippou G, de Roux N, Ratanachatyavong S, et al.: Graves´ disease : Heterogeneity within a multifactorial polygenic disease? What is the phenotype? Thyroid (1997), 7: 680

Postgard P, Himmelmann J, Lindencrona U, Bhogal N, Wiberg D, Berg G, Jansson S, Nyström E, Forssell-Aronsson E, Nilsson M: Stunning of Iodide transport by ^{131}I irradiation in cultured thyroid epithelial cells. Journal of Nuclear Medicine (2002), 43(6): 828-34

Pronath A, Buttermann G, Dir W, Pabst HW: Ergebnisse der ^{131}J-Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. Münchener medizinische Wochenschrift (1981), 123: 1970-4

Prummel MF, Wiesinga WM: Smoking and risk of Graves´ disease. Journal of the American Medical Association (1993), 269(4): 479-82

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

Reiners C: Radioiodtherapie des Morbus Basedow – Probleme und Entwicklungen. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (2004), 98: 55-62

Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, v. Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, Krause TM: Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. European Journal of Nuclear Medicine (2002), 29(9): 1118-1124

Riede UN, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart- New York (1999)

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

Sabri O, Schulz G, Zimny M, Schreckenberger M, Zimny D, Wagenknecht G, Kaiser J, 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, Schreckenberger M, Reinartz P, Ostwald E, Buell U: Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy. Thyroid (1999), 9(12):1181-8.

Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Meyer-Oelemann A, Reinartz P, Buell U: Does thyroid stunning exist? A model with benign thyroid disease. European Journal of Nuclear Medicine (2000), 27: 1591-97

Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinhartz P, Nowak B, Ostwald E, Schäfer W, Block S, Setani K, Büll U: Charakterisierung von Therapieversagern bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow ohne simultane Thyreostase. Nuklearmedizin (2001), 40: 1-6

Santos AM, Nobre EL, Garcia e Costa J, Nogueira PJ, Macedo A, De Castro JJ, Teles AG: Graves' disease and stress. Acta médica portuguesa (2002), 15(6). 423-7

Sawin CT, Becker DV: Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. Thyroid (1997), 7(2): 163-76

Schicha H, Dietlein M, Scheidhauer K: Therapie mit radioaktiven Stoffen. In: Nuklearmdizin. Büll U, Schicha H, Biersack HJ et al. (Hrsg). Stuttgart: Thieme (1999): 512-45

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

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

Schneider P, Biko J, Hänscheid H, Hilliger S, Koutsnpelas C, Kranzfelder M, Ladner S, Reiners C: The route of administration (oral vs intravenous) does not influence dose or outcome in Graves´disease and unifocal autonomy. European Journal of Nuclear Medicine an Molecular Imaging (2005), 32(7): 788-93

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

Seed L, Jaffe B: Comparison of the tracer dose and the therapeutic dose of ^{131}I as to thyroid uptake, effective half-life and Roentgen dosage. Radiology (1954), 63: 551-61

Stapp J, Bittner G, Hör G: Die Relevanz des Radiojodtests zur Therapiedosisbestimmung vor Radiojodtherapie. Nuklearmedizin (1990), 2: A52, V 109

Strieder TGA, Prummel MF, Tijssen JGP, Endert E, Wiersinga WM: Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. Clinical Endocrinology (2003), 59(3): 396-401

Suwinski R, Gawkowska-Suwinska M: Radiobiologic basis for using 131I to treat patients with thyroid cancer. Wiadomosci Lekarskie (2001), 54/1: 266-77

Teichman RK, Becker HD: Chirurgische Therapie des Morbus Basedow. Nuklearmedizin 1997; 5(20): 299-303

Tomer Y, Davies TF: Infection, Thyroid Disease, and Autoimmunity. Endocrine Reviews (1993), 14: 107-120

Tsuruta M, Nagayama Y, Yokoyama N, Izumi M, Nagataki S: Long-term follow-up studies on iodine-131 treatment of hyperthyroid Graves´disease based on the measurement of thyroid volume by ultrasonography. Annals of nuclear medicine (1993), 7(3): 193-7

Urbannek V, Voth E, Moka D, Schicha H: Radioiodtherapie des Morbus Basedow – dosimetrischer Vergleich verschiedener Therapieregime bezüglich der Thyreostatikagabe. Nuklearmedzin (2001), 40: 111-5

Van Isselt JW, De Klerk JMH, Koppeschaar HPF, Van Rijk PP: Iodine-131 uptake and turnover rate vary over short intervals in Graves' disease. Nuclear Medicine Communications (2000), 21: 609-16

Wallaschofski 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. Hormone and metabolic research (2002), 34: 383-8

Wartofsky L, Glinoer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi M: Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves´ disease in Europe, Japan, and The United States. Thyroid (1991), 1(2): 129-35

Weetman AP: Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. European Journal of Endocrinology (2003), 148: 1-9

Wellner U, Alef K, Schicha H: Der Einfluß physiologischer und pharmakologischer Iodmengen auf den ^{131}I-Uptake der Schilddrüse- Eine Modellrechnung. Nuklearmedizin (1996), 35: 251-63

Willemsen UF, Knesewitsch P, Kreisig T, Pickardt CR, Kirsch CM: Functional results of radioiodine therapy with a 300-Gy absorbed dose in Graves´ disease. European Journal of Nuclear Medicine (1993), 20(11): 1051-5

8. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tab. 1 Hormon- und Antikörperbestimmungen

Tab. 2 Schema zur Zielherddosisbestimmung

Tab. 3 Gemittelte Zeitpunkte und Standardabweichungen der Uptake-Messungen im prätherapeutischen Radioiodtest und nach Radioiodtherapie

Tab. 4 Mittlerer maximaler Radioiod-Uptake im Radioiodtest und nach Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow

Tab. 5 Mittlerer Zeitpunkt des maximalen Radioiod-Uptakes nach Radioiodapplikation im Radioiodtest und nach Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow

Tab. 6 Mittlere effektive Halbwertszeiten des thyreoidalen Radioiods im Radioiodtest und nach Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow

Tab. 7 Verteilung der prätherapeutisch ermittelten Herddosen als Vorbereitung zur Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow

Tab. 8 Durchschnittliche prä- und posttherapeutisch ermittelte Herddosen bei der Radioiodtherapie von Patienten mit Morbus Basedow

Tab. 9 Vergleich des durchschnittlichen Schilddrüsenvolumens sowie des prä- und posttherapeutischen maximalen Radioiod-Uptakes zwischen Patienten mit 1. und 2. Radioiodtherapie

Tab. 10 Vergleich zwischen kleinen und großen Schilddrüsen hinsichtlich des prä- sowie posttherapeutischen maximalen Radioiod-Uptakes

Tab. 11 Vergleich zwischen kleinen und großen Schilddrüsen hinsichtlich des Zeitpunktes des prä- sowie posttherapeutischen maximalen Radioiod-Uptakes

Tab. 12 Vergleich zwischen Patienten mit fT3 ≤7,1 pmol/l und fT3 >7,1 pmol/l hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermittelten Zeitpunktes des maximalen Radioiod-Uptakes und der effektiver Halbwertszeit

Tab. 13 Vergleich zwischen Patienten mit fT4 ≤25 pmol/l und fT4 >25 pmol/l hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermittelten maximalen Radioiod-Uptakes

Tab. 14 Vergleich zwischen Patienten mit TSH <0,27 µU/ml und TSH ≥0,27 µU/ml hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermittelten maximalen Radioiod-Uptakes und der effektiver Halbwertszeit

Tab. 15 Vergleich zwischen Patienten mit TRAK ≤8 und TRAK >8 IU/l hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermitteltem maximalen Radioiod-Uptakes und dessen Zeitpunkt sowie der effektiven Halbwertszeit

Tab. 16 Vergleich zwischen Patienten mit einem TcTU ≤10 % und >10 % hinsichtlich des prä- und posttherapeutisch ermittelten maximalen Radioiod-Uptakes sowie dessen Zeitpunkt nach Radioiodgabe

Tab. 17 Unterschiedliche Messprotokolle der prä- und posttherapeutischen Dosimetrie zum maximalen Radioiod-Uptake

Abb. 1 Beispiel für die prätherapeutische Radioiod-Uptakemessung
Abb. 2 Korrelation der maximalen thyreoidalen Radioiod-Uptakes zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow
Abb. 3 Korrelation der Zeitpunkte der maximalen Radioiod-Uptakes nach Radioiodapplikation zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow
Abb. 4 Korrelation der effektiven Halbwertszeiten zwischen Radioiodtest und Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow
Abb. 5 Verteilungsmuster der prätherapeutisch ermittelten Zielherddosen von Patienten mit 1. und 2. Radioiodtherapie
Abb. 6 Korrelation der prä- und posttherapeutisch ermittelten Herddosen bei der Radioiodtherapie von Patienten mit Morbus Basedow

Ich erkläre, 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 oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Lübeck, April 2010 Helge Wilhelmsen

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herr Prof. Dr. med. C. Schümichen für die Themenstellung, die großzügige Unterstützung und Hilfe herzlichst zu danken.

Besonderer Dank gilt auch Frau PD Dr. med. S. Dunkelmann für die aufmerksame Betreuung und viele interessante sowie kritische Anregungen.

Den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock möchte ich meinen Dank für die zuverlässige Hilfe bei der Patientendatenerfassung und Literaturbeschaffung aussprechen.