

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause

Ergebnisse der Radioiodtherapie unifokaler Autonomien in Abhängigkeit  
vom autonomen Volumen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Henriette Baier

aus Kritzmow

vorgelegt am 13.04.2011

verteidigt am 13.12.2011

Dekan

**Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier**

1. Gutachter

**Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause**  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Universität  
Rostock

2. Gutacher

**PD Dr. med. habil. Peter Groth**  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Universität  
Rostock

3. Gutachter

**Prof. Dr. med. G. Kirsch**  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Universität  
Greifswald

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis und Formelzeichen.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>10</b>
1.1 Epidemiologie der Schilddrüsenautonomie .....	10
1.2 Pathophysiologie und Symptomatik der Schilddrüsenautonomie.....	12
1.3 Diagnostik der Schilddrüsenautonomie.....	13
1.4 Therapie der Schilddrüsenautonomie.....	14
1.5 Zielsetzung.....	17
<b>2. Patienten und Methodik.....</b>	<b>18</b>
2.1 Patienten.....	18
2.2 Technik und Laborparameter.....	20
2.2.1 Sonographie.....	20
2.2.2 Isotopenmesstechnik.....	20
2.2.3 Laborparameter.....	21
2.2.4 Statistik.....	22
2.3 Durchführung der Radioiodtherapie.....	23
2.3.1 Ermittlung der zu applizierenden I-131-Aktivität.....	23
2.3.2 Therapeutische I-131-Applikation und Nachsorge.....	25
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
3.1 Schilddrüsen- und Autonomievolumina im Krankengut.....	26
3.2 Lebensalter- und Geschlechtsverteilung.....	28
3.3 Stoffwechsellage in Abhängigkeit vom Autonomievolumen.....	30
3.4 Einnahme schilddrüsenwirksamer Medikamente vor I-131-Therapie.....	32
3.5 Stoffwechsellage nach Art der TSH-Suppression.....	34
3.6 Diagnostischer Tc-99m-Perchnetat-Suppressionsuptake.....	35
3.7 I-131-Uptake im Radioiodtest und unter Therapie.....	37
3.8 Effektive Halbwertszeit unter Diagnostik und Therapie.....	40
3.9 Angestrebte Zieldosis, applizierte I-131-Aktivität und erreichte Herdenergiedosis .	42
3.10 Therapieerfolgsraten in den Autonomie-Gruppen.....	46
3.11 Erzielte Herdenergiedosis und Therapieerfolg.....	49
3.12 Autonomievolumina vor und nach Radioiodtherapie .....	51

3.13	Schilddrüsengesamtvolumen vor und nach Radioiodtherapie .....	53
3.14	Vergleich der Volumenänderung von Autonomie und Gesamtschilddrüse.....	55
3.15	Tc-99m-Perchnetat-Uptake vor und nach Radioiodtherapie.....	56
3.16	Symptome vor und nach Radioiodtherapie.....	58
3.17	Hormonparameter vor und nach Radioiodtherapie.....	62
3.18	Antikörper-Titer vor und nach Radioiodtherapie.....	66
3.19	Medikation nach Radioiodtherapie.....	68
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>69</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>80</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>82</b>

## **Anhang**

	<b>Selbstständigkeitserklärung.....</b>	<b>87</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>88</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>89</b>
	<b>Thesen.....</b>	<b>90</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung (%) der Autonomievolumina im untersuchten Krankengut.....	26
Abbildung 2: Korrelation von Schilddrüsengesamtvolumen und Autonomievolumen.....	27
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung in den Autonomie-Gruppen.....	29
Abbildung 4: Schilddrüsenfunktion im Patientenkollektiv.....	30
Abbildung 5: Häufigkeit von endogenen und exogen TSH-supprimierten Patienten in den Autonomie-Gruppen.....	33
Abbildung 6: Korrelation von Tc-99m-Per technetat-Uptake und Autonomievolumen bei allen Patienten.....	35
Abbildung 7: Korrelation von Tc-99m-Per technetat-Uptake und I-131-Uptake bei allen Patienten.....	36
Abbildung 8: Korrelation von I-131-Uptake in Test und Therapie bei allen Patienten.....	37
Abbildung 9: Mittlerer I-131-Uptake in Diagnostik und Therapie in den Autonomie-Gruppen.....	38
Abbildung 10: I-131-Therapieerfolgsraten in den Autonomie-Gruppen.....	47
Abbildung 11: Effekt der Radioiodtherapie auf das mittlere Knotenvolumen in den Autonomie-Gruppen.....	51
Abbildung 12: Effekt der Radioiodtherapie auf das mittlere Schilddrüsengesamtvolumen in den Autonomie-Gruppen.....	54
Abbildung 13: Vergleich der mittleren Volumenreduktion von Autonomie und Gesamtschilddrüse nach Radioiodtherapie in den Autonomie-Gruppen.....	56
Abbildung 14: Vergleich der prä- und posttherapeutischen Symptome im Gesamtkollektiv...	60
Abbildung 15: Erfordernis einer Schilddrüsenmedikation nach Iod-131-Therapie in den Autonomie-Gruppen.....	69
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen Autonomievolumen, Tc-99m-Per technetat-Uptake und 24Std.I-131-Uptake.....	81

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Täglicher Iodbedarf .....	10
Tabelle 2: Therapie der funktionellen Autonomie: Indikation und Kontraindikation.....	16
Tabelle 3: Berücksichtigte Parameter.....	19
Tabelle 4: Schilddrüsengesamt- und Autonomievolumina in den Untersuchungsgruppen vor Radioiodtherapie (Mittelwert und Standardabweichung).....	27
Tabelle 5: Lebensalter und Schilddrüsengesamtvolumina in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	28
Tabelle 6: Geschlechtsverteilung in den Autonomie-Gruppen.....	28
Tabelle 7: Stoffwechsellage in den Autonomie-Gruppen vor Therapie.....	30
Tabelle 8: Hormonparameter in den Autonomie-Gruppen vor Therapie (Mittelwert und Standardabweichung).....	31
Tabelle 9: Schilddrüsenmedikation vor Therapie.....	32
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung (n) der L-Thyroxin-Dosis zur Prämedikation in den Autonomie-Gruppen.....	33
Tabelle 11: Prätherapeutische Stoffwechsellage in den Autonomie-Gruppen in Abhängigkeit von der Art der TSH-Suppression.....	34
Tabelle 12: I-131-Uptake in Diagnostik und Therapie in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	38
Tabelle 13: I-131-Uptake unter endogener und exogener TSH-Suppression in Diagnostik und Therapie in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	39
Tabelle 14: Eingesetzte und therapeutisch ermittelte effektive Halbwertszeiten in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	40
Tabelle 15: Eingesetzte und therapeutisch ermittelte effektive Halbwertszeit in den Autonomie-Gruppen in Abhängigkeit von der Art der TSH-Suppression (Mittelwert und Standardabweichung).....	41
Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung (n) der angestrebten Herdenergiedosen in den Autonomie-Gruppen.....	42
Tabelle 17: Angestrebte Herdenergiedosis (Zieldosis) und applizierte I-131-Aktivität in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	43

Tabelle 18: Autonomievolumen und applizierte I-131-Aktivität (Mittelwert und Standardabweichung).....	43
Tabelle 19: Angestrebte Herdenergiedosis und erzielte Herdenergiedosis in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	44
Tabelle 20: Angestrebte Herdenergiedosis und erzielte Herdenergiedosis bei endogener oder exogener TSH-Suppression in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	45
Tabelle 21: Schilddrüsenfunktion nach Radioiodtherapie.....	46
Tabelle 22: Schilddrüsenfunktion nach Therapie in Abhängigkeit von der Art der TSH-Suppression.....	48
Tabelle 23: Erzielte Herdenergiedosis und Therapieerfolg in den Autonomie-Gruppen.....	49
Tabelle 24: Erzielte Herdenergiedosis und Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Art der TSH-Suppression.....	50
Tabelle 25: Reduktion des Knotenvolumens nach Radioiodtherapie in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	51
Tabelle 26: Zunahme des Knotenvolumens in den Autonomie-Gruppen nach Radioiodtherapie.....	52
Tabelle 27: Reduktion des Schilddrüsenesamt volumens nach Radioiodtherapie in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	53
Tabelle 28: Zunahme des Schilddrüsenesamt volumens in den Autonomie-Gruppen nach Radioiodtherapie (Mittelwerte).....	54
Tabelle 29: Vergleich der mittleren Volumenreduktion von Autonomie und Gesamtschilddrüse in den Autonomie-Gruppen .....	55
Tabelle 30: Tc-99m-Per technetat-Uptake der unifokalen Autonomie in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung).....	56
Tabelle 31: Tc-99m-Per technetat-Uptake des Restgewebes in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung).....	57
Tabelle 32: Häufigkeit prätherapeutischer Beschwerden in den Autonomie-Gruppen.....	58
Tabelle 33: Abnahme von Beschwerden in den Autonomie-Gruppen nach Radioiodtherapie.....	60
Tabelle 34: Posttherapeutische Persistenz von Beschwerden in den Autonomie-Gruppen.....	61

Tabelle 35: TSH-Spiegel (Norm: 0,27 – 4,2 $\mu$ IE/ml) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung).....	62
Tabelle 36: FT3-Werte (Norm: 3,13 – 6,76 pmol/l) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung) .....	62
Tabelle 37: FT4-Werte (Norm: 11,8 – 24,6 pmol/l) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung) .....	62
Tabelle 38: Prä- und posttherapeutische Hormonparameter bei/nach endogener TSH-Suppression in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung).....	63
Tabelle 39: Prä- und posttherapeutische Hormonparameter unter/nach exogener TSH-Suppression in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Streubreite) .....	64
Tabelle 40: TRAK-Titer (Norm $\leq$ 1,5 U/l) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Radioiodtherapie (Mittelwert und Standardabweichung).....	66
Tabelle 41: TPO-AK-Titer (Norm: 0 – 60 U/ml) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Radioiodtherapie (Mittelwert, Standardabweichung / Median und Streubreite)....	66
Tabelle 42: Schilddrüsenmedikation nach erfolgter Radioiodtherapie in den Autonomie-Gruppen.....	68

## Abkürzungsverzeichnis und Formelzeichen

TSH	-	Thyreoidea stimulierendes Hormon
FT3	-	freies (nicht proteingebundenes) Triiodthyronin
FT4	-	freies (nicht proteingebundenes) Thyroxin
TPO-AK	-	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK	-	TSH-Rezeptor-Antikörper
MeV	-	Megaelektronenvolt
Gy	-	Gray (Energiedosis)
MBq	-	Megabecquerel (Aktivität)
HWZ	-	Halbwertszeit
TcTUs	-	Suppressionsuptake für Tc-99m-Per technetat
$\mu\text{Sv/h}$	-	Mikrosievert pro Stunde (Äquivalentdosisleistung)
n	-	Fallzahl
r	-	Korrelationskoeffizient
p	-	Signifikanzniveau
$\bar{x}$	-	Mittelwert

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Schilddrüsenautonomie

Iodmangel ist der mit Abstand am besten studierte epidemiologische Risikofaktor für die Entstehung von knotigen Schilddrüsenveränderungen. Besteht er über Jahre hinweg, kommt es zunächst in der diffus vergrößerten Schilddrüse zum knotigen Umbau, zum Auftreten zystischer, regressiver Veränderungen mit Verkalkungen und auch autonomer, funktionell wirksamer Regionen [1]. Aber auch andere Faktoren wie das Rauchen, vermehrter Alkoholkonsum, Schwangerschaften und die Einnahme von Östrogenen können zur Entstehung pathologischer Schilddrüsenbefunde beitragen [2].

Durch den Einsatz von iodiertem Salz in der Nahrungsmittelherstellung, hier insbesondere Back- und Fleischwaren, hat sich die Iodversorgung in Deutschland in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert.

*Tabelle 1: Täglicher Iodbedarf ( $\mu\text{g}$ ) [3]*

<b>Altersgruppe</b>	<b>Empfohlene Menge</b>	<b>Tatsächliche Aufnahme</b>	<b>Ioddefizit</b>
<b>Gestillte Säuglinge</b>	50-80	40-50	10-30
<b>Kinder, 1-9 Jahre</b>	100-140	60-100	40
<b>Jugendliche, Erwachsene</b>	180-200	120	60-80
<b>Schwangere, Stillende</b>	230-260	110-125	120-135

Allerdings betrug bei einem in den Jahren 2000-2002 in Deutschland durchgeführten Ultraschall-Screening von ca. 96.300 Berufstätigen die Häufigkeit knotiger Veränderungen im Schilddrüsengewebe rund 26 % bei den weiblichen und 20 % bei den männlichen Probanden [1][4][5]. Ursache hierfür ist nicht ein fortbestehender Iodmangel, wie vom Arbeitskreis Iodmangel postuliert [3], sondern der vorausgegangene Iodmangel. Betroffen sind deshalb nur ältere Patienten, die im Iodmangel aufgewachsen sind [4]. Mit einem Rückgang der Autonomien ist folglich erst in den nächsten Generationen zu rechnen.

Durch die zunehmende Globalisierung der Nahrungsmittelindustrie hat sich jedoch in den letzten Jahren die Iodversorgung in Deutschland wieder verschlechtert. Neueste Daten zeigen,

dass die mittlere Iodzufuhr in Deutschland nur 70 % der Menge beträgt, welche von der WHO empfohlen wird [4].

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine funktionelle Autonomie der Schilddrüse auftritt, steigt mit dem Lebensalter sowie der Größe und Beschaffenheit der Struma, insbesondere bei nodösen Strumen. Bei älteren Patienten (> 60 Jahre) mit einer vergrößerten und knotig umgewandelten Struma ist in über 50 % der Fälle mit dem Vorliegen einer Autonomie zu rechnen [1].

## 1.2 Pathophysiologie und Symptomatik der Schilddrüsenautonomie

Funktionell autonome Zellen kommen auch in der gesunden Schilddrüse vor und haben offensichtlich einen Wachstumsvorteil gegenüber regulären Follikelzellen der Schilddrüse. Sie werden bei chronischem Iodmangel zu Wachstum und Vermehrung angeregt. Autonome Zellen sind von der übergeordneten hypophysären Regulation unabhängig. Damit ist ihre metabolische Aktivität (Wachstum und Hormonproduktion) unabhängig von der TSH-Stimulation.

Verantwortlich für die Autonomieentstehung sind Mutationen in Gensequenzen des TSH-Rezeptors. Bei Untersuchungen des TSH-Rezeptorgens in autonomen Arealen wurden unterschiedliche Punktmutationen identifiziert. Diese lassen sich im Knotengewebe, jedoch nicht im umgebenden gesunden Gewebe nachweisen. Es handelt es sich somit um somatische Mutationen [1]. Eine sehr viel seltenere Ursache der Autonomie beruht auf einer Keimbahnmutation. Die Mutationen verursachen von Geburt an eine TSH-unabhängige Stimulation des Rezeptors und der nachgeschalteten Signalkette [1].

Anzahl und Aktivität autonomer Zellen in der Schilddrüse bestimmen das klinische Erscheinungsbild. Bei zunächst nur geringer Ausprägung der Autonomie überwiegt ein noch normaler hypophysärer Regelkreis, jedoch mit eingeschränkter Regulationsreserve. Bei zunehmender Ausprägung verschiebt sich die Stoffwechsellage in Richtung Hyperthyreose. Entsprechend variiert die klinische Symptomatik bei funktioneller Autonomie [1].

Oft steht nur eines der möglichen Hyperthyreosesymptome im Vordergrund, wie z.B. Herzrhythmusstörungen, Wärmeintoleranz, Gewichtsverlust, feinschlägiger Tremor der Hände und Nervosität. Viele Patienten haben sich aufgrund der langsamen Entwicklung der Autonomie an die Symptome gewöhnt [1][6]. Schwere Verlaufsformen einer Hyperthyreose bis hin zur thyreotoxischen Krise können vorkommen. Häufigster Auslöser einer krisenhaften Verschlimmerung der Stoffwechsellage ist eine höhergradige Iodexposition, die meist ein bis vier Wochen zurückliegt (zum Beispiel nach Verabreichung iodhaltiger Kontrastmittel, Desinfizienzen oder iodhaltiger Medikamente) [6]. Die Letalität der thyreotoxischen Krise liegt abhängig vom Schweregrad zwischen 20 – 30 % und ist besonders bei älteren Patienten hoch [1].

### 1.3 Diagnostik der Schilddrüsenautonomie

Durch eine Sonographie kann das Volumen der Schilddrüse und einzelner Knoten ermittelt werden. Bei sonographisch festgestellten knotigen Veränderungen in der Schilddrüse und nach Bestimmung des basalen TSH-Spiegels sowie der „freien“ Schilddrüsenhormone FT3 und FT4 erfolgt bei Verdacht auf das Vorliegen einer funktionell relevanten Autonomie nach intravenöser Injektion von Tc-99m-Perthecnetat die Durchführung einer Schilddrüsen-szintigraphie. Ein TSH-Wert  $\leq 0,1 \mu\text{IE/ml}$  gilt als supprimiert. Von einer latent hyperthyreoten Stoffwechsellage spricht man, wenn die FT3- und FT4 Werte im Falle eines supprimierten TSH-Wertes noch im Normbereich liegen. Ist jedoch mindestens einer dieser Werte über den Normbereich erhöht, so besteht eine manifeste Hyperthyreose.

Da auch eine begleitende Immunthyreopathie vorliegen kann, ist es hilfreich, eine gleichzeitige Bestimmung der schilddrüsenpezifischen Antikörper vorzunehmen.

Ist der TSH-Spiegel nicht supprimiert, ist zur Sicherung der funktionellen Relevanz der vermuteten Autonomie die Durchführung einer quantitativen Szintigraphie unter Suppressionsbedingungen notwendig [7][8].

Verteilung und Anzahl der autonomen Zellen bestimmen das szintigraphische Erscheinungsbild der Schilddrüse. Bei singulären autonomen Knoten spricht man von einer unifokalen Autonomie. Weder sonographisch noch szintigraphisch kann hierbei zwischen einem histopathologisch autonomen Adenom mit monoklonalem Aufbau und echter Kapsel oder einer follikulären Hyperplasie polyklonal aufgebaut mit Pseudokapsel, unterschieden werden. Die Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der DGN hat daher festgelegt, in Analogie zum angloamerikanischen Schrifttum nur noch von Autonomie zu sprechen, unterteilt in unifokale, multifokale und disseminierte Autonomie.

Die unifokale Autonomie kommt in Deutschland in etwa 30 % der Fälle vor. In etwa 50 % finden sich mehrere Knoten mit autonomer Funktion. Es liegt dann eine multifokale Autonomie vor. Bei der disseminierten Autonomie, die in ca. 20 % der Fälle vorkommt, ist das autonome Gewebe in Form von mikronodulären Veränderungen diffus über die ganze Schilddrüse verteilt [7].

## 1.4 Therapie der Schilddrüsenautonomie

Bei dem Nachweis einer funktionell relevanten Autonomie ergibt sich die Suche nach der optimalen Therapie. Da die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenautonomie mittels Thyreostatika keine kausale Therapie darstellt, liegt das Rezidivrisiko der Autonomie nach dem Absetzen der Medikation mit 90 % sehr hoch [7][9][10]. Thyreostatika sollten deshalb bei manifester Hyperthyreose nur bei sehr alten Patienten (Lebenserwartung < 8 Jahre) oder zur Überbrückung bis zur definitiven Therapie zum Einsatz kommen. Bei funktionell relevanter Autonomie ist dann eine definitive Behandlung der Autonomie anzustreben. Diese kann chirurgisch oder mittels einer Radioiodtherapie (I-131) erreicht werden [11][12].

Bei der Radioiodtherapie wird durch  $\beta$ -Strahlung mit einer Grenzenergie von 0,6 und 0,9 MeV eine Zerstörung des autonomen Gewebes erreicht. Im Weichteilgewebe ist für die Betastrahlung von I-131 eine Reichweite von 3 mm bis maximal 5 mm gegeben. Da die Radioiodaufnahme im gesunden Schilddrüsengewebe bei TSH-Suppression (endogen durch die Autonomie oder exogen durch L-Thyroxin Prämedikation) weitgehend verhindert wird, ist hierdurch folglich ein steiler Dosisabfall zum gesunden Schilddrüsengewebe gewährleistet. Somit erweist sich die Radioiodtherapie als Mittel der Wahl zur Behandlung insbesondere der fokalen Schilddrüsenautonomie.

Durch die I-131-Therapie werden autonome Zellen direkt oder indirekt (replikativer Zelltod) zerstört. Die Inaktivierung der Autonomie führt zu einer Verkleinerung des Knotengewebes bzw. der Struma und zu einer Normalisierung der Schilddrüsenfunktion [7].

Voraussetzung für die optimale Behandlung der Autonomie ist das Vorliegen eines supprimierten TSH-Spiegels ( $\text{TSH} \leq 0,1 \mu\text{IE/ml}$ ) [9][12][13]. Gegebenenfalls ist zur TSH-Suppression bei nicht vollständig supprimiertem TSH-Spiegel eine Prämedikation mit Schilddrüsenhormonen notwendig.

Thyreostatika sollten mindestens 2 Wochen vor Beginn der Radioiodtherapie abgesetzt werden um eine TSH-Suppression zu gewährleisten, da es sonst infolge einer Beeinträchtigung der Hormonsynthese zu einer Verringerung der Therapieeffizienz kommen kann [9]. Schon die Einnahme von 30 mg Thiamazol täglich genügt, um eine totale Blockade der Hormonsynthese zu bewirken [14].

Nach Durchführung der Radioiodtherapie ist im Mittel bei 95 % bis 98 % der Patienten eine Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion zu erwarten [15]. Akute Nebenwirkungen wie z.B. die Entstehung einer strahlungsbedingten Thyreoiditis sind selten und harmlos, wobei die weitaus häufigste späte Nebenwirkung (auch noch nach Jahren) in etwa 10 % der Fälle die Entwicklung einer Hypothyreose darstellt [1][7][8][9][12]. Unter Beachtung des prätherapeutischen Schilddrüsenrestvolumens und entsprechender Reduzierung der zu applizierenden I-131-Aktivität bei geringem Schilddrüsenrestvolumen kann das Auftreten der posttherapeutischen Hypothyreose nach der Radioiodtherapie einer fokalen Autonomie eingeschränkt werden. Die Wahrscheinlichkeit der Induktion einer postradiogenen Immunthyperthyreose betrug in einem großen Patientenkollektiv 1,2 % [16]. Noch seltener geht diese mit einer begleitenden endokrinen Orbitopathie einher [12].

Bei der operativen Behandlung der Autonomie erfolgt bei multiplem Befall der Schilddrüse (multifokale Autonomie) eine beidseitige Resektion bis auf 2 - 5 g Restgewebe. Zwangsläufig wird dabei auch gesundes Schilddrüsengewebe mit entfernt. Bei unifokaler Autonomie wird in der Regel aber nicht immer eine Lappenresektion durchgeführt.

Die chirurgische Behandlung sollte in erster Linie bei gleichzeitigem Malignomverdacht, bei mechanischer Beeinträchtigung der Trachea (Stridor) oder des Ösophagus (Einengung, Verlagerung), bei großen Strumen oder großen Autonomieknoten (> 50 ml) zur Vermeidung einer sonst relativ hohen Strahlenexposition durch die I-131-Therapie erfolgen. Weitere Indikationen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

*Tabelle 2: Therapie der funktionellen Autonomie: Indikation und Kontraindikation [1][7][9][11][12]*

	<b>Indikation</b>	<b>Kontraindikation</b>
<b>Operation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignomverdacht</li> <li>• Zusätzliche große kalte Knoten</li> <li>• Große Zysten</li> <li>• Kompressionssymptome</li> <li>• Volumen der Autonomie &gt; 50 ml</li> <li>• Thyreotoxische Krise</li> <li>• Knoten im Kindes- und Jugendalter</li> <li>• Gravidität/Laktation</li> <li>• Wunsch des Patienten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inoperabilität</li> <li>• Unbehandelte (floride) Hyperthyreose (Ausnahme:Notfallsituation)</li> </ul>
<b>I-131</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen der Autonomie &lt; 50 ml</li> <li>• Rezidiv nach Operation</li> <li>• Kontraindikation zur Operation</li> <li>• Ablehnung der Operation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignomverdacht</li> <li>• Niedrige Radioiodaufnahme (&lt; 20 %)</li> <li>• Gravidität/Laktation</li> <li>• Kinderwunsch innerhalb des nächsten halben Jahres</li> </ul>

Bei leitliniengerechter operativer Behandlung entsteht regelhaft eine hypothyreote Stoffwechsellaage. Nach Radioiodtherapie beträgt die maximale postradiogene Hypothyreoserate latent/manifest 10 – 20 %, [17][18].

Außerdem besteht bei der operativen Therapie neben der Entwicklung einer Hypothyreose und neben dem Narkoserisiko insbesondere die Gefahr der Verletzung des Nervus laryngeus recurrens und der Nebenschilddrüsen [1].

## 1.5 Zielsetzung

Die Radioiodtherapie hat sich in den vergangenen 60 Jahren als eine sichere und wirkungsvolle Methode zur definitiven Therapie der Hyperthyreose infolge funktioneller Autonomie der Schilddrüse erwiesen.

Das Therapieziel besteht darin, eine dauerhafte und stabile Euthyreose bei einer möglichst geringen Hypothyreoserate herzustellen.

Für die Radioiodtherapie der funktionellen Schilddrüsenautonomie wurden verschiedene Dosiskonzepte entwickelt. So wurde in der Klinik für Nuklearmedizin Rostock in den 90er Jahren ein nichtlineares TcTUs-adaptiertes Dosiskonzept erfolgreich eingeführt [15][17] das grundsätzlich auch für die Behandlung der unifokalen Autonomie einsetzbar ist.

Inwieweit die I-131-Therapie auch bei Patienten mit sehr kleinen unifokalen Autonomien eingesetzt werden kann, ist in der einschlägigen Literatur jedoch umstritten. Eine hyperthyreote Funktionslage wurde früher erst ab einem autonomen Volumen von 8 - 10 ml erwartet und entsprechend die Therapie erst ab einem solchen Volumen für erforderlich gehalten.

Viele Autoren [19][20][21][22] sehen deshalb neben der vorliegenden Stoffwechsellage und dem Suppressionsuptake (TcTUs) das Autonomievolumen als entscheidendes Kriterium für die Notwendigkeit einer Radioiodtherapie.

An der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock wurde die Indikationsstellung zur Radioiodtherapie auch auf kleinere unifokale Autonomien mit sonographischen Volumina < 5 ml erweitert.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse der Ergebnisse der Radioiodtherapie unifokaler Autonomien wird deshalb der Frage nachgegangen, ob die Therapie solch kleiner fokaler Autonomien sinnvoll ist und welchen Einfluss das autonome Volumen bei der Radioiodtherapie auf den Erfolg, die Hypothyreoserate und das Auftreten von Nebenwirkungen hat.

## **2. Patienten und Methodik**

### **2.1 Patienten**

Grundlage der vorliegenden retrospektiven Studie sind die Daten von 265 Patienten, bei denen wegen einer unifokalen Schilddrüsenautonomie im Zeitraum von Januar 1998 bis Dezember 2006 eine Radioiodtherapie in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock durchgeführt wurde.

In der Auswertung wurden nur Patienten berücksichtigt, die sich erstmalig einer Radioiodtherapie unterzogen hatten, bei denen alle erforderlichen und ausgewählten Daten prä- und posttherapeutisch vorlagen und bei denen 6 Monate nach der Behandlung eine Kontrolluntersuchung durchgeführt wurde.

Bei der Auswertung der Therapieergebnisse wurde das Patientenkollektiv in 4 Gruppen unterteilt:

I: Autonomievolumen  $< 5$  ml, II: Autonomievolumen  $5 - 10$  ml, III: Autonomievolumen  $> 10 - 20$  ml und IV: Autonomievolumen  $> 20$  ml.

Bei allen Patienten wurde unmittelbar vor der Behandlung die Stoffwechsellage untersucht sowie eine schilddrüsenpezifische Anamnese hinsichtlich der Einnahme schilddrüsenwirksamer Medikamente und einer eventuellen Iodkontamination (z.B durch Kontrastmittelgabe bei radiologischen Untersuchungen) erfragt.

In der Tabelle 3 sind die berücksichtigten epidemiologischen, anamnestischen und klinischen Daten der Patienten dargestellt.

*Tabelle 3: Berücksichtigte Parameter*

	<b>Parameter</b>	<b>Bemaßung/Bewertung</b>
<b>Basischarakteristika</b>	Alter	Jahre
	Geschlecht	männlich/weiblich
<b>Thyroidale Medikation</b>	Thyreostase	mg/d
	Suppressionsmedikation	µg/d
<b>Symptomatik</b>	Gewichtsverlust	ja / nein
	Haarausfall	
	Hyperhidrosis	
	Globusgefühl	
	Druckgefühl	
	Schluckbeschwerden	
	Schmerzen im Halsbereich	
	Heiserkeit	
	Herzrasen	
	Innere Unruhe	
	Abnahme der Leistung	
	Dyspnoe	
	Schlafstörungen	
	Augenbeschwerden	
	Gastrointestinale Beschwerden	
Wärmeintoleranz		

## **2.2 Technik und Laborparameter**

### **2.2.1 Sonographie**

Eine zentrale Stellung in der Voruntersuchung kam der Sonographie der Schilddrüse zu. Diese wurde mit dem 5 bzw. 7,5 MHz-Schallkopf des Ultraschallgerätes Sonoline Vera Pro/Siemens durchgeführt. Während der Untersuchung erfolgte neben der Messung des Gesamtvolumens der Schilddrüse auch die Messung des jeweiligen Autonomieknotenvolumens.

### **2.2.2 Isotopenmesstechnik**

Bei allen Patienten wurden bei der Voruntersuchung eine quantitative Schilddrüsenzintigraphie nach intravenöser Applikation von Tc-99m-Per technetat und ein Radioiodkurztest durchgeführt. Die quantitative Schilddrüsenzintigraphie erfolgte sowohl prätherapeutisch als auch bei der Kontrolluntersuchung nach Therapie 15 Minuten nach der Injektion von 40-70 MBq Tc-99m-Per technetat.

Hierzu wurde eine Kleinfeld SD-X 37 II-Schilddrüsenkamera (MIE, Seth, Siemens refurbished) mit einem Szintillationsmesskopf von 37 PMT's und einem Low-Energy-Kollimator verwendet. Die Aufnahme und Auswertung der Daten erfolgte über einen SCINTRON IV-VMIE-Aufnahme-PC mit Daten und Bild-verarbeitungssystem bzw. einem PC mit Win XP und Auswertungssoftware.

Bei einem TcTUs  $\geq 2\%$  wurde von einer funktionell relevanten Autonomie ausgegangen. Der Graubereich, in dem eine grenzwertig funktionelle Relevanz vermutet wurde, bewegte sich zwischen  $0,6$  und  $\leq 2\%$ , in Anlehnung an [23].

Der Radioiodkurztest erfolgte nach oraler Applikation von 2 MBq Iod-131 und umfasste je eine Messung des Radioioduptakes in der Schilddrüse nach 2, 4 sowie 24 Stunden mittels einer NaI-Szintillationssonde mit diBase-Aufsatz der Fa. ORTEC, Meerbusch. Der Messabstand zum Hals des Patienten betrug dabei 0,5 m.

24 Stunden nach Verabreichung der therapeutischen Aktivität erfolgte die posttherapeutische Dosimetrie mittels einer Gammakamera (MEDISCO DC 4c, Ungarn, Picker refurbished) mit

einem Szintillationsmesskopf mit 37 PMT's und einem High Energy-Kollimator für Iod-131, um den gesetzlich geforderten Iod-131-Uptake zu messen und die Iodidverteilung in der Schilddrüse darzustellen. Durch weitere tägliche Messungen bis zur Entlassung des Patienten ließ sich die effektive Halbwertszeit ermitteln und letztlich die erreichte Herdenergiedosis im Zielvolumen abschätzen.

Da bei Entlassung der Patienten eine gesetzlich festgeschriebene Dosisleistung von 3,5  $\mu\text{Sv/h}$  in 2 m Abstand (entsprechend 250 MBq I-131 Restaktivität in der Schilddrüse) nicht überschritten werden durfte, erfolgten posttherapeutisch bis zum Erreichen dieser Dosisleistung auch tägliche Messungen mit der Dosisleistungssonde LB 1236.

### 2.2.3 Laborparameter

Ein wichtiger Ausgangspunkt für die diagnostische Beurteilung der Schilddrüsenfunktionslage war die Bestimmung von TSH und der freien Schilddrüsenhormone FT<sub>3</sub> und FT<sub>4</sub>. Diese wurden mittels eines Enzymassays der Firma Roche, Basel (Elektrochemischer Lumineszenz-Assay der 3. Generation) bestimmt.

Hierbei galten folgende Normbereiche:

TSH	:	0,27 – 4,2 $\mu\text{IE/ml}$
FT <sub>3</sub>	:	3,13 – 6,76 pmol/l
FT <sub>4</sub>	:	11,8 – 24,6 pmol/l

Bei supprimiertem TSH-Spiegel und erhöhten FT<sub>3</sub>- und FT<sub>4</sub>-Werten lag eine hyperthyreote Funktionslage vor. Lagen die Werte für FT<sub>3</sub> und FT<sub>4</sub> bei supprimiertem TSH- Spiegel noch im Normbereich, wurde eine latente Hyperthyreose angenommen.

Zusätzlich zu den genannten In-Vitro-Parametern erfolgte eine Untersuchung auf das Vorliegen von Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) und gegen Thyreoperoxidase (TPO-AK), um eine begleitende Immunthyreopathie zu dokumentieren. Diese wurden mittels eines elektrochemischen Lumineszenz-Immunoassays (ECLIA) bzw. mittels eines homogenen kompetitiven Immunoassay mit Fluoreszenzdetektion bestimmt.

Hierbei galten folgende Normbereiche:     TPO-AK     :     0 – 60 U/ml  
                                                   TRAK         :     ≤ 1,5 U/l

Um die individuelle Iodversorgung der Patienten zu ermitteln und gleichzeitig eine Iodkontamination bei niedrigem I-131-Uptake auszuschließen, wurden die Iodkonzentration im Serum und die Iodidausscheidung im Spontanurin untersucht. Dabei wurde der Gesamtiodidgehalt nach der Methode von Wawschninek bestimmt [24]. Der Verdacht auf eine Iodkontamination wurde bei Urinkonzentrationen > 300 µg Iodid/g Kreatinin gestellt [25]. In einem solchen Falle wurde die Radioiodtherapie zunächst zurückgestellt.

#### **2.2.4 Statistik**

Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Programmes Open Office. Für statistische Berechnungen wurde das Statistikprogramm „SPSS“ für Windows verwendet.

Die Auswahl der Testverfahren erfolgte unter Absprache mit einem Mitarbeiter des Instituts für Biostatistik und Informatik der Universität Rostock (IBIMA/IMIB).

Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse in den Gruppen wurden Einzeldaten als Mittelwert ± Standardabweichung sowie als Median ± Streuung bzw. Streubreite zusammengefasst (bei einem Vertrauensniveau von 95 %), für kategoriale Variablen absolute und prozentuale Häufigkeiten bestimmt.

Zur Beschreibung der Ergebnisse wurden folgende Testverfahren verwendet:

Chi-Quadrat-Test, Prüfung des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten und t-Test für unverbundene Stichproben. Zum qualitativen Vergleich der Testergebnisse wurden p - Werte berechnet. Ein p - Wert < 0.05 wurde als signifikant gewertet und das Ergebnis damit als wesentlich interpretiert.

## 2.3 Durchführung der Radioiodtherapie

### 2.3.1 Ermittlung der zu applizierenden I-131-Aktivität

Bei der I-131-Therapie sind zur Elimination des autonomen Schilddrüsengewebes wegen relativer Strahlenunempfindlichkeit infolge der protrahierten Bestrahlung hohe Energiedosen erforderlich. Bei einer unifokalen Autonomie wird häufig (wie im untersuchten Krankengut) eine Herdenergiedosis von mindestens 300 Gy angestrebt [12].

Zur Berechnung der dafür zu applizierenden I-131-Aktivität werden die intrathyreoidalen iodkinetischen Daten - maximaler Ioduptake und effektive Halbwertszeit (HWZ) - sowie das Herdvolumen (Volumen der unifokalen Autonomie) benötigt und in die MARINELLI-Formel eingesetzt [26].

$$\text{Aktivität (MBq)} = \frac{\text{Herdenergiedosis (Gy)} * \text{Herdvolumen (ml)}}{\text{maximaler Uptake (\%)} * \text{HWZ effektiv (d)}} * k$$

Herddosis:	Angestrebte Herdenergiedosis 300 Gy
Herdvolumen:	Sonographisch bestimmtes Volumen der unifokalen Autonomie
Konstante k:	Dosiskonstante für Iod-131 (k = 25)
Maximaler Uptake:	Im Radioiodtest nach 24 Stunden ermittelter Iod-131-Uptake
HWZ effektiv:	Unter I-131-Therapie empirisch ermittelte mittlere effektive Halbwertszeit in der unifokalen Autonomie  (exogen bewirkte Hyperthreose oder latente Hyperthyreose 4,8 Tage; endogen bewirkte Hyperthreose 4,2 Tage)

Die iodkinetischen Daten ließen sich durch einen vereinfachten und verkürzten Radioiodtest ermitteln. Hierzu wurden 2 MBq I-131 in 20 ml Wasser gelöst und dem nüchternen Patienten 24 Stunden vor der Behandlung per os appliziert. Nach 2, 4 sowie 24 Stunden erfolgten

mittels einer Szintilationssonde Messungen des I-131-Uptakes im Autonomievolumen (siehe auch 2.2.2).

Die effektive Halbwertszeit wurde nicht individuell bestimmt, sondern als gemittelter Wert in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion diagnosegruppenspezifisch empirisch aus vorausgegangenen Therapien ermittelt. Für die manifeste hyperthyreote Stoffwechsellaage wurde dabei ein Wert von 4,2 Tagen und für die medikamentös bewirkte hyperthyreote Stoffwechsellaage oder latente Hyperthyreose ein Wert von 4,8 Tagen angenommen und in die Formel nach MARINELLI eingesetzt.

Das Herdvolumen wurde sonographisch ermittelt (siehe 2.2.1).

### 2.3.2 Therapeutische I-131-Applikation und Nachsorge

Die Durchführung der Radioiodtherapie erfolgte einzeitig und nach den Vorgaben der Deutschen Strahlenschutzgesetzgebung stationär.

Zwei Stunden vor und bis 1 Stunde nach der Radioiodapplikation musste der Patient nüchtern bleiben. In einem informellen Schreiben war der Patient zuvor auf die Radioiodtherapie vorbereitet und darauf hingewiesen worden, iodhaltige Getränke und Speisen zu meiden. Die therapeutische Applikation von I-131 erfolgte wie beim Test in den meisten Fällen oral und ebenfalls in 20 ml Wasser gelöst. In seltenen Fällen, wie z.B. einer chronischen Gastritis, erfolgte zum Schutz der Magenschleimhaut eine intravenöse Applikation von I-131.

Erste Uptake- und Verteilungsmessungen in der Schilddrüse wurden nach 4 und 24 Stunden durchgeführt, weitere Messungen im täglichen Intervall. Entsprechend der Strahlenschutzgesetzgebung war ein stationärer Mindestaufenthalt von 2 Übernachtungen nach I-131-Applikation erforderlich. Danach entschied die Restaktivität in der Schilddrüse über die Entlassung des Patienten, wobei 250 MBq I-131 unterschritten sein mussten. Dies entsprach einer mittels Sonde gemessenen Dosisleistung von 3,5  $\mu\text{Sv/h}$  in einem Abstand von 2 m.

Eine ambulante Nachuntersuchung erfolgte 6 Monate nach der Therapie. Dabei erfolgte die Erhebung der Zwischenanamnese und des klinischen Befundes sowie die Durchführung einer Schilddrüsenonographie, einer Tc-99m-Perthecnetat-Szintigraphie und die Bestimmung von TSH, FT3, FT4, TRAK- und TPO-Antikörpern.

Von einer erfolgreichen Therapie wurde ausgegangen, wenn der TSH-Spiegel im Normbereich lag. Auch Patienten mit subnormalem TSH-Spiegel (TSH 0,1 – 0,26  $\mu\text{IE/ml}$ ) wurden als ausreichend behandelt angesehen. Als Therapieversager hingegen wurden Patienten eingestuft, deren TSH-Wert weiterhin supprimiert blieb ( $\leq 0,1 \mu\text{IE/ml}$ ). Ein überschießendes Ergebnis lag vor, wenn TSH-Werte oberhalb des Normbereiches ( $> 4,2 \mu\text{IE/ml}$ ) ermittelt wurden. In solchen Fällen wurden weitere TSH-Kontrollen empfohlen um gegebenenfalls bei Manifestation einer Hypothyreose die erforderliche Hormonsubstitution vornehmen zu können. Alle Patienten wurden darauf hingewiesen, nach der Radioiodtherapie lebenslang jährlich einmal eine TSH-Kontrolle durchführen zu lassen, damit die Entwicklung einer Späthyothyreose nicht übersehen wird.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Schilddrüsen- und Autonomievolumina im Krankengut

Bei 135 der 265 untersuchten Patienten (50,9 %) fand sich vor der Radioiodtherapie ein mäßig oder stark vergrößertes Schilddrüsengesamtvolumen (Norm: Frauen  $\leq 18$  ml, Männer  $\leq 25$  ml).

Am häufigsten waren unifokale Autonomien mit einem Volumen von 5 - 10 ml vertreten (32,1 %), oft auch sehr kleine Volumina ( $< 5$  ml) mit 26,8 %. Volumina von  $> 10 - 20$  ml lagen zu 26 % vor, Volumina von mehr als 20 ml waren dagegen mit 15,1 % eher selten (Tab. 4; Abb.1). Die kleinste unifokale Autonomie im Patientengut wies ein Volumen von 0,5 ml auf.

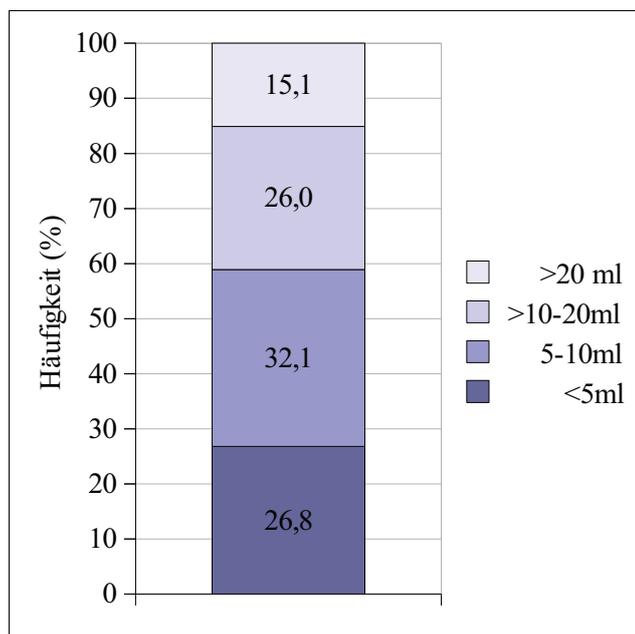


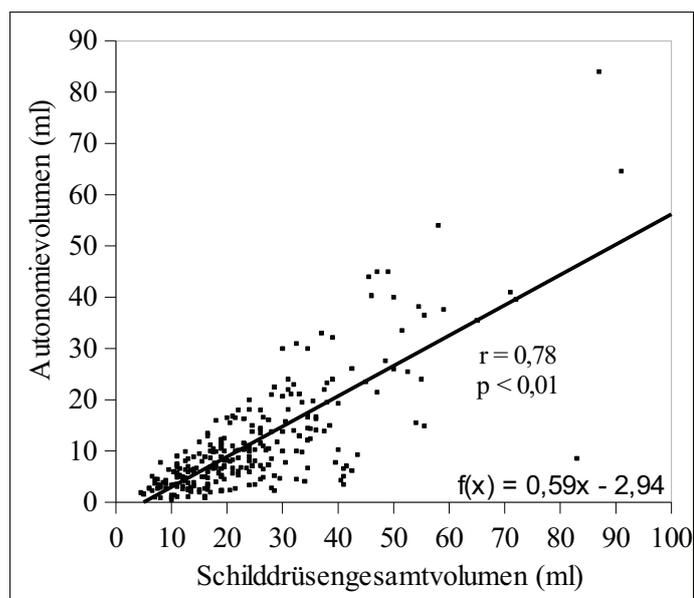
Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung (%) der Autonomievolumina im untersuchten Krankengut (n = 265)

Mit Zunahme des Schilddrüsengesamt volumens war auch eine signifikante Volumenzunahme der unifokalen Autonomen zu verzeichnen. Der Korrelationstest ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,78$ , der Test auf Signifikanz ergab einen  $p$ -Wert von  $< 0,01$  (Tab.4, Abb.2).

*Tabelle 4: Schilddrüsengesamt- und Autonomievolumina in den Untersuchungsgruppen vor Radioiodtherapie (Mittelwert und Standardabweichung)*

Autonomie-Gruppe	Anzahl Patienten n (%)	Volumen		Volumen-Index
		Schilddrüse (ml)	Autonomie (ml)	$\frac{\text{Schilddrüse}(\bar{x})}{\text{Autonomie}(\bar{x})}$
< 5 ml	71 (26,8)	14,5 ( $\pm 7,4$ )	3,1 ( $\pm 1,2$ )	4,75
5 – 10 ml	85 (32,1)	19,8 ( $\pm 11,0$ )	7,1 ( $\pm 1,4$ )	2,79
> 10 - 20 ml	69 (26,0)	27,7 ( $\pm 8,2$ )	13,7 ( $\pm 2,9$ )	2,02
> 20 ml	40 (15,1)	46,0 ( $\pm 15,5$ )	31,9 ( $\pm 13,9$ )	1,44

Dabei war die Volumenzunahme der Schilddrüse in Relation zur Volumenzunahme der Autonomie geringer ausgeprägt. So betrug der Volumen-Index (das Verhältnis von Schilddrüsen- zu Autonomievolumen) bei sehr kleinen Autonomievolumina 4,75, bei sehr großen Autonomievolumina 1,44. Abbildung 2 zeigt eine lineare Regression zwischen beiden Parametern.



*Abbildung 2: Korrelation von Schilddrüsengesamt volumen und Autonomievolumen (n = 265)*

### 3.2 Lebensalter- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Lebensalter aller 265 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie 60 Jahre, wobei der jüngste Patient 25 Jahre und der älteste Patient 84 Jahre alt war. Dabei bestand keine Korrelation zwischen dem durchschnittlichen Patientenalter und dem Autonomievolumen. Auch in den einzelnen Autonomie-Gruppen lag das mittlere Lebensalter bei 60 Jahren (Tab.5).

*Tabelle 5: Lebensalter und Schilddrüesengesamt volumina in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>&lt; 5 ml</b>	<b>5 – 10 ml</b>	<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	<b>&gt; 20 ml</b>
<b>Lebensalter (Jahre)</b>	58,4 (± 11,0)	62,3 (± 11,8)	59,1(± 10,6)	61,5(± 11,3)

173 (65,3 %) der 265 therapierten Patienten waren weiblichen und 92 Patienten (34,7 %) männlichen Geschlechts. Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, bestand innerhalb der Gruppen im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechtsverteilung in den Autonomie-Gruppen.

*Tabelle 6: Geschlechtsverteilung in den Autonomie-Gruppen*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>&lt; 5 ml</b>	<b>5 – 10 ml</b>	<b>&gt; 10-20 ml</b>	<b>&gt; 20 ml</b>
<b>Weiblich</b>	57	63	33	20
<b>Männlich</b>	14	22	36	20
<b>Relation (weiblich/männlich)</b>	4,1	2,9	0,9	1,0

*$\chi^2$ -Test: 23,4;  $p < 0,01$*

Während weibliche Patienten in den Gruppen mit den kleinen Autonomievolumina ( $\leq 10$  ml) mit einem Verhältnis weiblich/männlich von 4,1 bzw. 2,9 deutlich überwogen, kam es bei größeren Autonomievolumina ( $> 10$  ml) zu einer deutlichen Zunahme männlicher Patienten (Relation 0,9 bzw. 1,0). So bestand die Gruppe mit den sehr großen Autonomie ( $> 20$  ml) zur Hälfte aus männlichen Patienten (Tab. 6, Abb. 3).

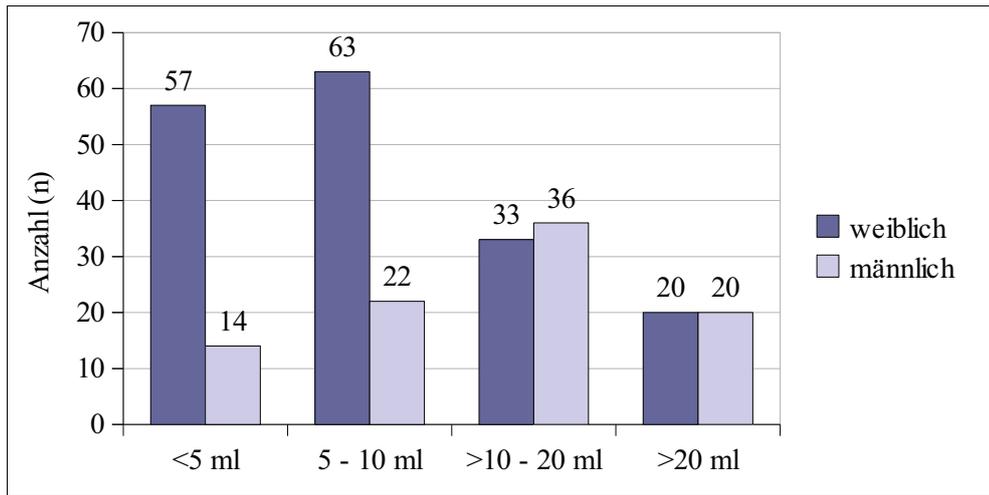


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung in den Autonomie-Gruppen

### 3.3 Stoffwechsellage in Abhängigkeit vom Autonomievolumen

Zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie wiesen 167 (63 %) der 265 Patienten mit unifokaler Schilddrüsenautonomie eine manifest hyperthyreote Stoffwechsellage auf (Abb.4, Tab.7).

Tabelle 7: Stoffwechsellage in den Autonomie-Gruppen vor Therapie

Autonomie-Gruppe	n	Euthyreose n (%)	Latente Hyperthyreose n (%)	Hyperthyreose n (%)
< 5 ml	71	0 (0)	31 (43,7)	40 (56,3)
5 – 10 ml	85	1 (1,2)	36 (42,3)	48 (56,5)
> 10 - 20 ml	69	2 (2,9)	22 (31,9)	45 (65,2)
> 20 ml	40	0 (0)	6 (15)	34 (85)
<b>Summe</b>	<b>265</b>	<b>3 (1,1)</b>	<b>95 (35,9)</b>	<b>167 (63)</b>

$\chi^2$ -Test: 23,2;  $p < 0,01$

Bei 95 Patienten (35,9 %) ließ sich der Befund einer latenten Hyperthyreose erheben, 3 Patienten (1,1 %) wiesen eine euthyreote Funktionslage mit subnormalen TSH-Spiegeln ( $< 0,27 \mu\text{IE/ml}$ ) auf. Auf eine exogene TSH-Suppression musste hier wegen gesundheitlicher Risiken verzichtet werden.

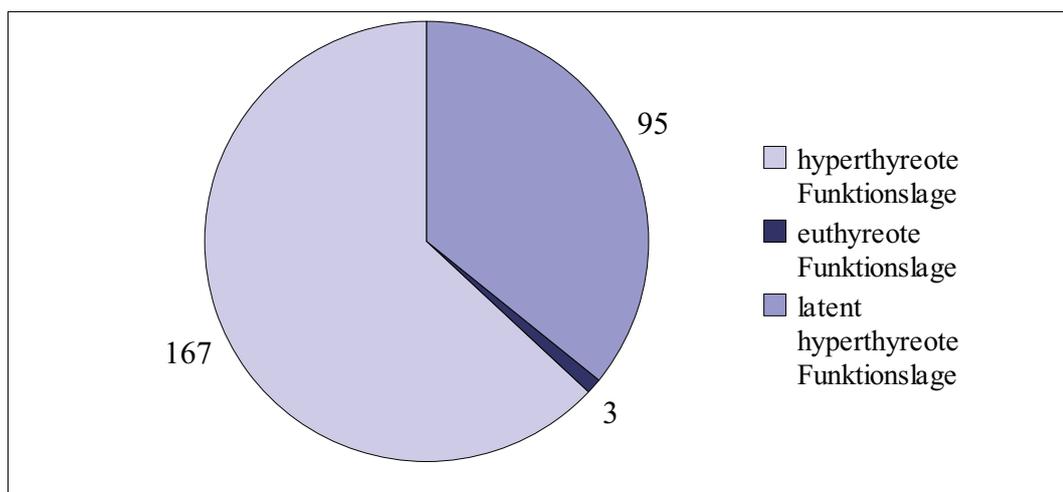


Abbildung 4: Schilddrüsenfunktion im Patientenkollektiv (n = 265)

In allen Autonomie-Gruppen war die manifest hyperthyreote Funktionslage häufiger vertreten als die latent hyperthyreote Funktionslage.

Mit steigendem Autonomievolumen war dabei eine signifikante Zunahme von manifesten Hyperthyreosen zu verzeichnen. Während bei einem Autonomievolumen < 5 ml manifeste Hyperthyreosen zu 56,3 % vorlagen, wiesen schon 85 % der Patienten mit einem Autonomievolumen > 20 ml eine manifest hyperthyreote Funktionslage auf. Die Anzahl der latent hyperthyreoten Funktionslagen nahm hingegen entsprechend signifikant ab (von 43,7 % bei Autonomien < 5 ml auf 15 % bei Autonomien > 20 ml).

Auch die Ausprägung der manifest hyperthyreoten Funktionslage war dabei vom autonomen Volumen abhängig.

Die mittleren FT3-Spiegel fielen bei Autonomievolumina > 10 ml deutlich höher aus (9,1 pmol/l bzw. 12,5 pmol/l) als in den Autonomie-Gruppen mit Autonomievolumina ≤ 10 ml (7,6 pmol/l bzw. 7,7 pmol/l). Der mittlere FT4-Spiegel war bei Autonomievolumina > 20 ml deutlich höher als in den anderen Autonomie-Gruppen.

*Tabelle 8: Hormonparameter in den Autonomie-Gruppen vor Therapie (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>TSH (µIE/ml)</b>	<b>FT3 (pmol/l)</b>	<b>FT4 (pmol/l)</b>	<b>TRAK (U/L)</b>	<b>TPO-AK (U/ml)</b>
<b>&lt; 5 ml</b>	0,04 (± 0,04)	7,6 (± 1,7)	26,8 (± 8,9)	0,4 (± 1,0)	202,8 (± 51,4)
<b>5 – 10 ml</b>	0,04 (± 0,06)	7,7 (± 2,2)	22,7 (± 6,7)	0,7 (± 1,5)	79,0 (± 270,2)
<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	0,05 (± 0,08)	9,1 (± 3,2)	24,6 (± 9,6)	0,5 (± 1,0)	95,9 (± 362,9)
<b>&gt; 20 ml</b>	0,04 (± 0,03)	12,5 (± 5,7)	31,7 (± 10,9)	0,6 (± 0,7)	151,8 (± 538,4)

Im Mittel leicht erhöhte TPO-Antikörper-Titer wiesen in allen Autonomie-Gruppen auf eine milde begleitende Immunthyreopathie hin, insbesondere bei sehr kleinen Autonomien. Erhöhte mittlere TRAK-Titer ließen sich grundsätzlich nicht nachweisen (Ausschlusskriterium) (Tab.8).

### 3.4 Einnahme schilddrüsenwirksamer Medikamente vor I-131-Therapie

Um eine optimale Therapie sicherzustellen, hatten 103 der 265 Patienten (38,8 %) vor dem Therapiebeginn eine TSH-suppressive Schilddrüsenmedikation über 14 Tage erhalten. Am häufigsten waren dies Patienten mit einem kleinen Autonomievolumen, insbesondere mit einem Volumen < 5 ml (Tab. 9).

Tabelle 9: Schilddrüsenmedikation vor Therapie

Autonomie-Gruppe	n	Keine Medikation n (%)	L-Thyroxin n (%)	Thyreostatika n (%)	Thyreostatika und nachfolgend L-Thyroxin n (%)
< 5 ml	71	12 (17)	56 (79)	1 (1)	2 (3)
5 – 10 ml	85	41 (48)	28 (33)	11 (13)	5 (6)
>10 - 20 ml	69	43 (62,5)	14 (20)	12 (17,5)	0 (0)
> 20 ml	40	20 (50)	5 (12,5)	15 (37,5)	0 (0)

Bei insgesamt 39 Patienten (14,7 %) erfolgte bis 14 Tage vor der Radioiodtherapie eine thyreostatische Therapie. In dieser Gruppe waren Patienten mit größeren Autonomievolumina häufiger vertreten, insbesondere die mit einem Autonomievolumen > 20 ml.

7 Patienten (2,6 %) mussten nach Absetzen der thyreostatischen Medikation ebenfalls 14 Tage lang vor dem Therapiebeginn eine TSH-suppressive Behandlung durchführen. Es waren ausnahmslos Patienten mit kleinen Autonomievolumina ( $\leq 10$  ml).

Damit war bei etwa 82 % der Patienten mit einem Autonomievolumen < 5 ml und etwa 39 % der Patienten mit einem Autonomievolumen von 5 – 10 ml eine prätherapeutische TSH-suppressive Schilddrüsenprämedikation erforderlich. Bei großen Autonomievolumina war eine solche Prämedikation bei einer deutlich geringeren Anzahl von Patienten erforderlich (Tab.9, Abb.5).

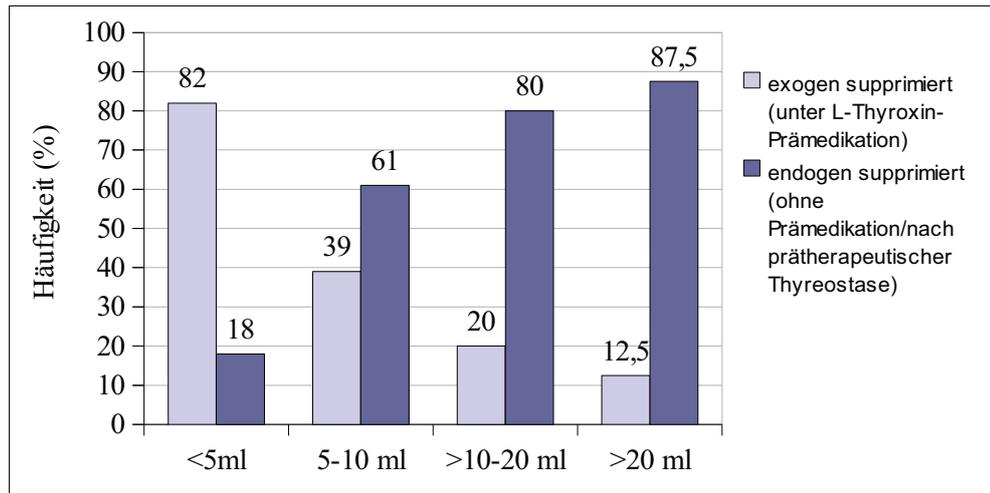


Abbildung 5: Häufigkeit von endogenen und exogenen TSH-supprimierten Patienten in den Autonomie-Gruppen

Die mittlere Tagesdosis aller mit einer Schilddrüsenhormonprämedikation (L-Thyroxin) behandelten Patienten lag bei 120 µg, bei Autonomievolumina  $\leq 10$  ml etwas höher, bei Autonomievolumina  $> 10$  ml etwas niedriger. Am häufigsten wurde dabei L-Thyroxin 100, gefolgt von L-Thyroxin 150, eingenommen (Tab. 10).

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung (n) der L-Thyroxin-Dosis zur Prämedikation in den Autonomie-Gruppen

L-Thyroxin	< 5 ml	5 – 10 ml	> 10 - 20 ml	> 20 ml
50 µg/d	1	0	0	0
75 µg/d	2	4	0	1
100 µg/d	35	17	11	2
150 µg/d	12	6	2	2
200 µg/d	6	5	1	0
250 µg/d	1	1	0	0
300 µg/d	1	0	0	0
<b>Dosierung µg/d (<math>\bar{x}</math>)</b>	<b>125</b>	<b>126</b>	<b>114</b>	<b>115</b>

### 3.5 Stoffwechsellage nach Art der TSH-Suppression

Bei Betrachtung der Schilddrüsenstoffwechsellage nach Differenzierung hinsichtlich der Art der TSH-Suppression (Tab.11) fiel auf, dass bei Patienten mit endogener TSH-Suppression mit Zunahme des Autonomievolumens auch häufiger eine manifest hyperthyreote Funktionslage anzutreffen war, während eine latent hyperthyreote Funktionslage seltener wurde.

*Tabelle 11: Prätherapeutische Stoffwechsellage in den Autonomie-Gruppen in Abhängigkeit von der Art der TSH-Suppression (n / %)*

TSH-Suppression	Stoffwechsellage	Autonomie-Gruppe			
		< 5ml	5 – 10 ml	> 10 - 20 ml	> 20 ml
Endogen	Manifeste Hyperthyreose	3 (23,0 %)	26 (50,0 %)	35 (63,6 %)	33 (94,3 %)
	Latente Hyperthyreose	10 (77,0 %)	25 (48,1 %)	17 (30,9 %)	2 (5,7 %)
	Euthyreose	0	1 (1,9 %)	3 (5,5 %)	0
Exogen	Manifeste Hyperthyreose	37 (63,8 %)	22 (66,7 %)	10 (71,4 %)	(2 (40 %))
	Latente Hyperthyreose	21 (36,2 %)	11 (33,3 %)	4 (28,6 %)	(3 (60 %))
	Euthyreose	0	0	0	(0)

Bei exogener TSH-Suppression zeigte sich, wenn man die Gruppe der Autonomievolumina > 20 ml wegen der geringen Fallzahl unberücksichtigt lässt, dass die L-Thyroxin-Prämedikation unabhängig vom Autonomievolumen häufiger eine manifest hyperthyreote als latent hyperthyreote Funktionslage verursachte, in der Autonomie-Gruppe < 5 ml zu 63,8 % mit diskreter Steigerung zur Autonomie-Gruppe >10 - 20 ml mit 71,4 %.

### 3.6 Diagnostischer Tc-99m-Per technetat-Suppressionsuptake

Im Tc-99m-Per technetat-Suppressionsszintigramm war mit Zunahme des Autonomievolumens auch eine signifikante Zunahme des Tc-99m-Per technetat-Uptakes zu verzeichnen ( $r = 0,99$ ;  $p < 0,01$ ), von der Gruppe mit den Autonomievolumina  $< 5$  ml zu der-Gruppe mit den Autonomievolumina  $> 20$  ml im Mittel um den Faktor 3,8.

Der Zusammenhang beider Größen war ausgesprochen linear und außerordentlich eng ( $r = 0,99$ ) (Abb. 6).

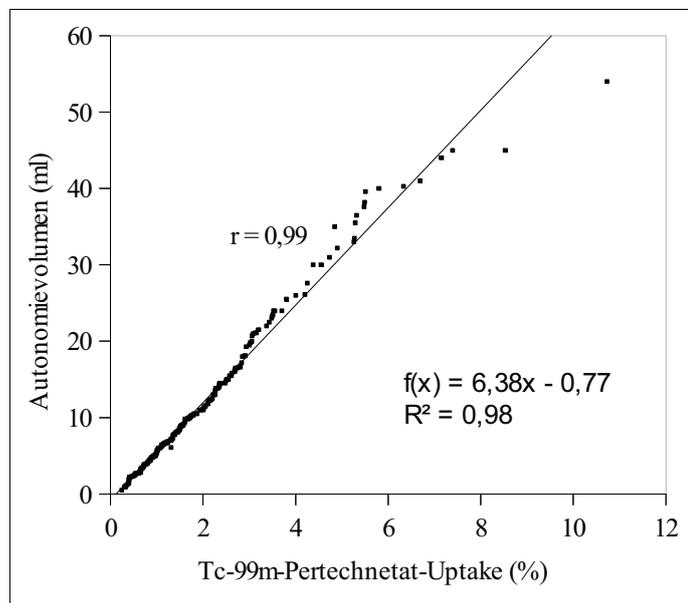


Abbildung 6: Korrelation von Tc-99m-Per technetat-Uptake und Autonomievolumen bei allen Patienten ( $n = 265$ )

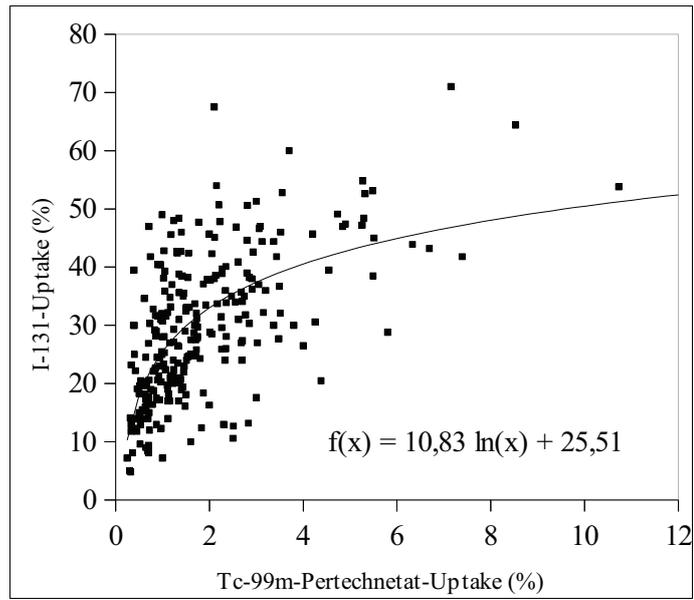


Abbildung 7: Korrelation von Tc-99m-Pertechnetat-Uptake und I-131-Uptake bei allen Patienten

### 3.7 I-131-Uptake im Radioiodtest und unter Therapie

24 Stunden nach erfolgter therapeutischer Radioiodapplikation wurde überprüft, ob der diagnostische dem therapeutischen I-131-Uptake entsprach. Dabei konnte festgestellt werden, dass diagnostischer und therapeutischer I-131-Uptake im gesamten Patientenkollektiv signifikant miteinander korrelierten (Abb.8).

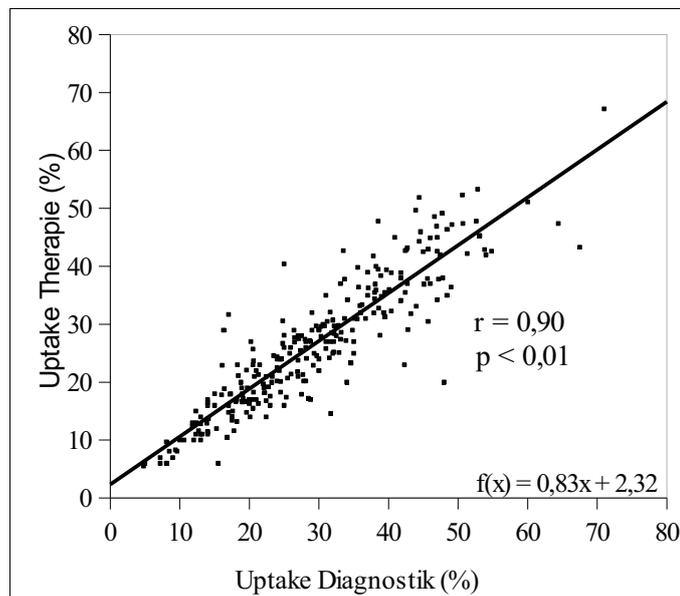


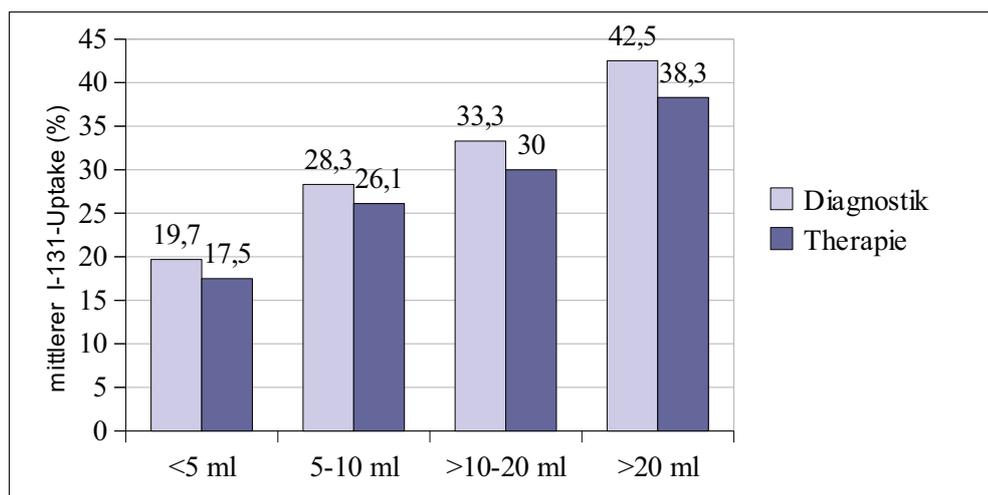
Abbildung 8: Korrelation von I-131-Uptake in Diagnostik und Therapie bei allen Patienten ( $n = 265$ )

Der mittlere I-131-Uptake fiel dabei in allen vier Autonomie-Gruppen unter Therapie signifikant niedriger als in der Diagnostik aus (Tab.12, Abb.9).

*Tabelle 12: I-131-Uptake in Diagnostik und Therapie in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)*

Autonomie-Gruppe	I-131-Uptake		Differenz/Verlust ( $\bar{x}$ ) %	r	p
	Diagnostik (%)	Therapie (%)			
< 5 ml	19,7 (± 8,9)	17,5 (± 8,2)	2,2	0,9	< 0,01
5 – 10 ml	28,3 (± 9,3)	26,1 (± 8,0)	2,2	0,8	< 0,01
> 10 - 20 ml	33,3 (± 10,8)	30,0 (± 10,0)	3,3	0,9	< 0,01
> 20 ml	42,5 (± 11,3)	38,3 (± 11,1)	4,2	0,9	< 0,01

Die Abweichung des I-131-Uptake von Diagnostik zu Therapie bewegte sich im Durchschnitt zwischen 2,2 % und 4,2 %, und war bei Patienten mit großen Autonomievolumina (> 10 ml) stärker ausgeprägt.



*Abbildung 9: Mittlerer I-131-Uptake in Diagnostik und Therapie in den Autonomie-Gruppen*

Ein solches Verhalten konnte auch nach der Differenzierung der I-131-Uptake-Werte nach Art der TSH-Suppression beobachtet werden. Sowohl unter endogener als auch unter exogener TSH-Suppression fiel der mittlere I-131-Uptake unter Therapie signifikant niedriger als in der Diagnostik aus.

*Tabelle 13: I-131-Uptake unter endogener und exogener TSH-Suppression in Diagnostik und Therapie in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)*

TSH-Suppression	Autonomie-Gruppe	n	I-131-Uptake		Verlust %	r
			Diagnostik (%)	Therapie (%)		
<b>Endogen</b>	< 5 ml	13	30,2 (± 9,8)	27,5 (± 10,0)	<b>2,6</b>	0,9
	5 – 10 ml	52	32,3 (± 8,4)	30,0 (± 6,9)	<b>2,3</b>	0,8
	> 10 - 20 ml	55	35,1 (± 8,6)	31,3 (± 8,8)	<b>3,8</b>	0,9
	> 20 ml	35	43,7 (± 10,6)	39,4 (± 10,9)	<b>4,3</b>	0,9
<b>Exogen</b>	< 5 ml	58	17,3 (± 6,8)	15,3 (± 5,9)	<b>2,0</b>	0,8
	5 – 10 ml	33	22,4 (± 7,4)	20,3 (± 5,8)	<b>2,1</b>	0,6
	> 10 - 20 ml	14	27,5 (± 15,4)	24,0 (± 12,5)	<b>3,5</b>	0,9
	> 20 ml	5	34,1 (± 13,7)	30,2 (± 9,6)	<b>3,9</b>	0,9

Hierbei zeigte sich unter endogener TSH-Suppression die Tendenz zu einem etwas höheren Uptake-Verlust zwischen Diagnostik und Therapie als unter exogener TSH-Suppression.

### 3.8 Effektive Halbwertszeit unter Diagnostik und Therapie

Wie schon erwähnt wurden die effektiven Halbwertszeiten zur Berechnung der Therapieaktivität nicht individuell bestimmt, sondern als Mittelwert aus vorangegangenen Therapien empirisch ermittelt: 4,2 Tage bei manifester Hyperthyreose und 4,8 Tage bei latenter oder medikamentös bewirkter Hyperthyreose. Die posttherapeutisch ermittelten Halbwertszeiten in den Autonomie-Gruppen sind zum Vergleich in der Tabelle 14 mit den bei der Berechnung der Therapieaktivität eingesetzten Halbwertszeiten dargestellt.

*Tabelle 14: Eingesetzte und therapeutisch ermittelte effektive Halbwertszeiten in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>Eingesetzte HWZ (d)</b>	<b>Ermittelte HWZ (d)</b>	<b>Differenz (<math>\bar{x}</math>) (d)</b>
<b>&lt; 5 ml</b>	4,8 ( $\pm 0,2$ )	5,2 ( $\pm 2,1$ )	+ 0,4
<b>5 – 10 ml</b>	4,7 ( $\pm 0,3$ )	4,6 ( $\pm 2,1$ )	- 0,1
<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	4,5 ( $\pm 0,3$ )	5,1 ( $\pm 1,5$ )	+ 0,6
<b>&gt; 20 ml</b>	4,3 ( $\pm 0,3$ )	5,5 ( $\pm 3,0$ )	+ 1,2
<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>4,6</b>	<b>5,1</b>	<b>+ 0,5</b>

Die eingesetzten Halbwertszeiten wiesen bei kleineren Autonomien ( $\leq 10$  ml) im Mittel höhere Werte auf als bei größeren Autonomien ( $> 10$  ml), möglicherweise weil bei diesen häufiger eine TSH-suppressive L-Thyroxin-Prämedikation erforderlich war.

Die ermittelten posttherapeutischen Halbwertszeiten fielen in fast allen Autonomie-Gruppen länger als erwartet aus.

Die Verlängerung der Halbwertszeit betrug im Mittel aller Gruppen 0,5 Tage, bei Autonomien  $> 10$  ml 0,6 Tage, bei Autonomien  $> 20$  ml sogar 1,2 Tage, dagegen bei Autonomien mit Volumina  $< 5$  ml nur 0,4 Tage. Lediglich in der Autonomie-Gruppe mit den Autonomievolumina 5 – 10 ml entsprach die posttherapeutisch ermittelte Halbwertszeit im Mittel nahezu der eingesetzten Halbwertszeit.

Die effektiven Halbwertszeiten differenziert nach endogener und exogener TSH-Suppression sind in Tabelle 15 dargestellt.

*Tabelle 15: Eingesetzte und therapeutisch ermittelte effektive Halbwertszeit in den Autonomie-Gruppen in Abhängigkeit von der Art der TSH-Suppression (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>TSH-Suppression</b>	<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>n</b>	<b>Eingesetzte HWZ (d)</b>	<b>Ermittelte HWZ (d)</b>	<b>Differenz (<math>\bar{x}</math>) (d)</b>	<b>r</b>
<b>Endogen</b>	<b>(&lt; 5 ml)</b>	(13)	(4,7 (± 0,2))	(3,8 (± 1,1))	(- 0,9)	- 0,22
	<b>5 – 10 ml</b>	52	4,6 (± 0,4)	4,6 (± 1,9)	0,0	- 0,03
	<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	55	4,4 (± 0,3)	5,0 (± 1,5)	+ 0,6	0,11
	<b>&gt; 20 ml</b>	35	4,3 (± 0,2)	5,0 (± 1,6)	+ 0,7	0,23
	$\bar{x}$	<b>155</b>	<b>4,4</b>	<b>4,9</b>	<b>+ 0,5</b>	
<b>Exogen</b>	<b>&lt; 5 ml</b>	58	4,8 (± 0)	5,5 (± 2,2)	+ 0,7	0,00
	<b>5 – 10 ml</b>	33	4,8 (± 0,1)	5,0 (± 2,5)	+ 0,2	0,01
	<b>(&gt; 10 – 20 ml)</b>	(14)	(4,8) (± 0,2)	(5,5 (± 2,3))	(+ 0,7)	- 0,07
	<b>(&gt; 20 ml)</b>	(5)	(4,8) (± 0)	(11,1 (± 7,7))	(+ 6,3)	0,00
	$\bar{x}$	<b>110</b>	<b>4,8</b>	<b>5,3</b>	<b>+ 0,5</b>	

Unter exogener TSH-Suppression waren 4,8 Tage als Halbwertszeit festgelegt und in die MARINELLI-Formel eingesetzt worden.

Bei endogener TSH-Suppression spiegelte die eingesetzte mittlere effektive Halbwertszeit die Tendenz der Tab. 14 mit im Mittel höheren Werten bei kleineren Autonomien ( $\leq 10$  ml) wieder. Posttherapeutisch zeigte sich unter endogener TSH-Suppression nur bei den größeren Autonomien ( $> 10$  ml) im Mittel eine Verlängerung der ermittelten effektiven Halbwertszeiten.

Unter exogener TSH-Suppression fiel die Zunahme der ermittelten effektiven Halbwertszeit auch bei kleineren Autonomien ( $\leq 10$  ml) auf, hier besonders bei sehr kleinen Autonomien ( $< 5$  ml), im Mittel um 0,7 Tage.

Wie in Tabelle 15 sichtbar, war sowohl unter endogener als auch unter exogener TSH-Suppression im Mittel eine Verlängerung der Halbwertszeit um 0,5 Tage gegenüber dem postulierten Wert zu beobachten.

### 3.9 Angestrebte Zieldosis, applizierte I-131-Aktivität und erreichte Herdenergiedosis

Die angestrebte Herdenergiedosis betrug im Patientengut im Mittel 265,3 Gy. In den meisten Fällen (n = 158) wurde eine Herdenergiedosis (Zieldosis) von 300 Gy angestrebt, in einigen Fällen wurde wegen geringem Restvolumen oder grenzwertig funktioneller Relevanz der Autonomie eine Reduktion auf 250 Gy (n = 1), 200 Gy (n = 87), 150 Gy (n = 7) bzw. 100 Gy (n = 2) vorgenommen, um der Entwicklung einer hypothyreoten Funktionslage nach Radioiodtherapie vorzubeugen. In 6 Fällen mit größeren Autonomievolumina wurde mit 400 Gy eine höhere Energiedosis angestrebt (Tab.16).

*Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung (n) der angestrebten Herdenergiedosen in den Autonomie-Gruppen*

Zieldosis	Autonomie-Gruppe				Summe
	< 5ml	5 – 10 ml	> 10 - 20 ml	> 20 ml	
100 Gy	0	1	1	0	<b>2</b>
150 Gy	3	2	2	0	<b>7</b>
200 Gy	24	32	14	17	<b>87</b>
250 Gy	0	1	0	0	<b>1</b>
300 Gy	44	45	48	21	<b>158</b>
350 Gy	0	4	0	0	<b>4</b>
400 Gy	0	0	4	2	<b>6</b>

Selten wurde somit in den Gruppen eine hohe Energiedosis von 350 oder 400 Gy, am häufigsten eine Energiedosis von 300 und 200 Gy angestrebt. Dabei wurde eine Reduktion der Herdenergiedosis auf 200 Gy eher bei kleineren Autonomievolumina vorgenommen (Tab.16).

Die Streubreite der applizierten Therapieaktivität lag im Patientenkollektiv zwischen 54 und 2760 MBq I-131.

Bei der Behandlung großer Autonomievolumina kam eine deutlich höhere I-131-Aktivität zum Einsatz als bei kleinen Autonomien ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ), im Vergleich von Autonomien  $< 5$  ml zu Autonomien  $> 20$  ml um den Faktor 4,5 (Tab.17).

*Tabelle 17: Angestrebte Herdenergie-dosis (Zieldosis) und applizierte I-131-Aktivität in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>Zieldosis (Gy)</b>	<b>Applizierte I-131-Aktivität (MBq)</b>	<b>Relation (<math>\bar{x}</math>) I-131 / Zieldosis</b>
<b>&lt; 5 ml</b>	259,8 ( $\pm 52,5$ )	245,4 ( $\pm 128,9$ )	<b>0,94</b>
<b>5 – 10 ml</b>	260,6 ( $\pm 61,3$ )	400,3 ( $\pm 156,9$ )	<b>1,55</b>
<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	278,3 ( $\pm 58,5$ )	697,3 ( $\pm 363,3$ )	<b>2,50</b>
<b>&gt; 20 ml</b>	262,5 ( $\pm 58,6$ )	1109,1 ( $\pm 444,8$ )	<b>4,23</b>

Bezieht man jedoch die applizierte mittlere I-131-Aktivität auf das mittlere Autonomievolumen (Relation I-131/Volumen) wird deutlich, dass bei kleinen Autonomien pro ml Autonomievolumen im Mittel mehr Aktivität appliziert wurde als bei größeren Autonomien, um den Faktor 2,3 zwischen Autonomie-Gruppe  $< 5$  ml und  $> 20$  ml (Tab.18). Ursache hierfür ist der niedrigere I-131-Uptake in kleinen unifokalen Autonomien.

*Tabelle 18: Autonomievolumen und applizierte I-131-Aktivität (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>Autonomievolumen ml</b>	<b>Applizierte I-131-Aktivität MBq</b>	<b>Relation (<math>\bar{x}</math>) I-131 / Volumen</b>
<b>&lt; 5 ml</b>	3,1 ( $\pm 1,2$ )	245,4 ( $\pm 128,9$ )	<b>79,2</b>
<b>5 – 10 ml</b>	7,1 ( $\pm 1,4$ )	400,3 ( $\pm 156,9$ )	<b>56,4</b>
<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	13,7 ( $\pm 2,9$ )	697,3 ( $\pm 363,3$ )	<b>50,9</b>
<b>&gt; 20 ml</b>	31,9 ( $\pm 13,9$ )	1109,1 ( $\pm 444,8$ )	<b>34,8</b>

Im gesamten Patientengut wurden unter Berücksichtigung der Dosimetrie auf Grundlage der Kameramessungen Herdenergiedosen zwischen 64 und 583 Gy erzielt, im Mittel 270 Gy (Tab. 19). Damit lagen angestrebte und erzielte Herdenergiedosis im Mittel nahe beieinander. In den einzelnen Autonomie-Gruppen lagen die mittleren Herdenergiedosen zwischen 245 und 296 Gy (Tab. 19).

Bei Berücksichtigung der Sondenmessung war im Mittel nur eine geringe Abweichung der erzielten von der angestrebten Herdenergiedosis zu verzeichnen. Lediglich bei Autonomien > 20 ml zeigte sich eine Erhöhung um 6,5 %. Da bei der Sondenmessung unter Diagnostik und Therapie auch Umgebungsstrahlung zur Messung gelangt, entspricht das Ergebnis nur bedingt der tatsächlich erzielten Herdenergiedosis. Deshalb wurde nur die durch Kameramessung ermittelte Herdenergiedosis berücksichtigt.

Die mittlere erzielte Herdenergiedosis fiel dabei in den Autonomie-Gruppen  $\leq 10$  ml etwas geringer aus als die angestrebte Herdenergiedosis (maximal um 5,8 % in der Gruppe 5 – 10 ml), in den Autonomie-Gruppen > 10 ml etwas höher als geplant (bei Autonomien > 20 ml maximal 12,9 %) ( $r = 0,47$ ) (Tab. 19).

*Tabelle 19: Angestrebte Herdenergiedosis und erzielte Herdenergiedosis in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)*

Autonomie-Gruppe	Angestrebte Herdenergiedosis (Gy)	Erzielte Herdenergiedosis		Abweichung	
		Kamera (Gy)	Sonde (Gy)	Kamera %	Sonde %
< 5 ml	259,8 ( $\pm 52,5$ )	248,6 ( $\pm 97,9$ )	254,7 ( $\pm 101,1$ )	- 4,0	- 1,7
5 – 10 ml	260,6 ( $\pm 61,3$ )	245,6 ( $\pm 122,6$ )	257,7 ( $\pm 120,9$ )	- 5,8	- 1,1
> 10 - 20 ml	278,3 ( $\pm 58,5$ )	289,3 ( $\pm 116,4$ )	275,3 ( $\pm 122,1$ )	+ 3,9	- 1,1
> 20 ml	262,5 ( $\pm 58,6$ )	296,4 ( $\pm 115,2$ )	279,6 ( $\pm 107,9$ )	+ 12,9	+ 6,5
$\bar{x}$	<b>265,3</b>	<b>270</b>	<b>266,8</b>	<b>1,8</b>	<b>0,6</b>

Bei Differenzierung der Patienten nach Art der TSH-Suppression war ein Vergleich der einzelnen Autonomie-Gruppen untereinander (wegen eines zu geringen Patientenumfanges von < 10 Patienten bei einigen Autonomie-Gruppen wegen nicht dokumentierter Herdenergiedosen) nicht möglich. Es ließe sich aber auch hier die Tendenz der Unterschreitung der ermittelten Herdenergiedosis bei kleinen Autonomien und der Überschreitung bei größeren Autonomien unabhängig von der Art der TSH-Suppression ablesen (Tab.20).

Beim Vergleich von angestrebter und erzielter Herdenergiedosis war bei endogener TSH-Suppression eine Unterschreitung der Herdenergiedosis etwas stärker ausgeprägt als bei exogener TSH-Suppression (endogene TSH-Suppression – 2,7 % Abweichung vs. exogene TSH-Suppression -1,5 % Abweichung).

*Tabelle 20: Angestrebte Herdenergiedosis und erzielte Herdenergiedosis bei endogener oder exogener TSH-Suppression in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>TSH-Suppression</b>	<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>n</b>	<b>Angestrebte Herdenergiedosis (Gy)</b>	<b>Erzielte Herdenergiedosis Kamera (Gy)</b>	<b>Abweichung %</b>
<b>Endogen</b>	<b>(&lt; 5 ml)</b>	(8)	(253,8 (± 51,9))	(209,4 (± 92,3))	<b>(-17,5)</b>
	<b>5 – 10 ml</b>	37	269,0 (± 61,1)	258,1 (± 124,9)	<b>- 4,1</b>
	<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	32	280,2 (± 57,5)	280,5 (± 109,7)	<b>+ 0,1</b>
	<b>&gt; 20 ml</b>	31	262,9 (± 89,8)	289,4 (± 116,6)	<b>+ 10,1</b>
	$\bar{x}$		<b>266,5</b>	<b>259,4</b>	<b>- 2,7</b>
<b>Exogen</b>	<b>&lt; 5 ml</b>	33	261,2 (± 53,0)	258,1 (± 98,2)	<b>- 1,2</b>
	<b>5 – 10 ml</b>	23	248,5 (± 60,6)	237,2 (± 128,6)	<b>- 4,5</b>
	<b>(&gt; 10 - 20 ml)</b>	(6)	(267,9 (± 66,8))	258,0 (± 77,3)	<b>(- 3,7)</b>
	<b>(&gt; 20 ml)</b>	(3)	(260,0 (± 54,8))	(368,3 (± 80,1))	<b>(+ 41,7)</b>
	$\bar{x}$		<b>259,4</b>	<b>255,4</b>	<b>- 1,5</b>

### 3.10 Therapieerfolgsraten in den Autonomie-Gruppen

Bei der Auswertung der Studiendaten galt der posttherapeutischen Stoffwechsellage ein besonderes Interesse. In Tabelle 21 ist das Behandlungsergebnis 6 Monate nach Durchführung der Radioiodtherapie hinsichtlich der posttherapeutischen Schilddrüsenfunktion zusammengefasst. Im Durchschnitt lag zum Untersuchungszeitpunkt bei 95,1 % der Patienten keine Hyperthyreose mehr vor, davon waren 90,6 % euthyreot und 4,5 % hypothyreot.

Das beste Therapieergebnis wurde in der Patientengruppe mit Autonomievolumina von 5 - 10 ml mit einer Euthyreoserate von 94,1 % erreicht, 2,4 % der Patienten entwickelten eine posttherapeutische Hypothyreose und 3,5 % der Patienten waren noch hyperthyreot. Sehr kleine Autonomien (< 5 ml) wiesen mit 91,5 % ebenfalls eine hohe Euthyreoserate auf.

In den übrigen Autonomie-Gruppen nahm die Euthyreoserate mit Zunahme des Autonomievolumens ab (bis 82,5 %), während die Hypothyreoserate zunahm (bis 12,5 %). Die Anzahl der Therapieversager war in den Autonomie-Gruppen gleich hoch, im Mittel 4,9 %. Damit war die Beseitigung der Hyperthyreose bei größeren Autonomien posttherapeutisch mit einer höheren Hypothyreoserate verbunden als bei kleinen Autonomien.

Tabelle 21: Schilddrüsenfunktion nach Radioiodtherapie

Autonomie-Gruppe	n	Euthyreose		Hypothyreose		Hyperthyreose	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 5 ml	71	65	91,5	2	2,8	4	5,6
5 – 10 ml	85	80	94,1	2	2,4	3	3,5
> 10 - 20 ml	69	62	89,9	3	4,3	4	5,8
> 20 ml	40	33	82,5	5	12,5	2	5,0
Summe / ( $\bar{x}$ )	265	240	90,6	12	4,5	13	4,9

Patienten mit kleineren Autonomievolumina ( $\leq 10$  ml) wurden also eher erfolgreich euthyreot als Patienten mit größeren Autonomievolumina ( $> 20$  ml) (Abb.10).

Abbildung 10 zeigt die posttherapeutische Euthyreoserate (Erfolgsrate) in den Autonomie-Gruppen.

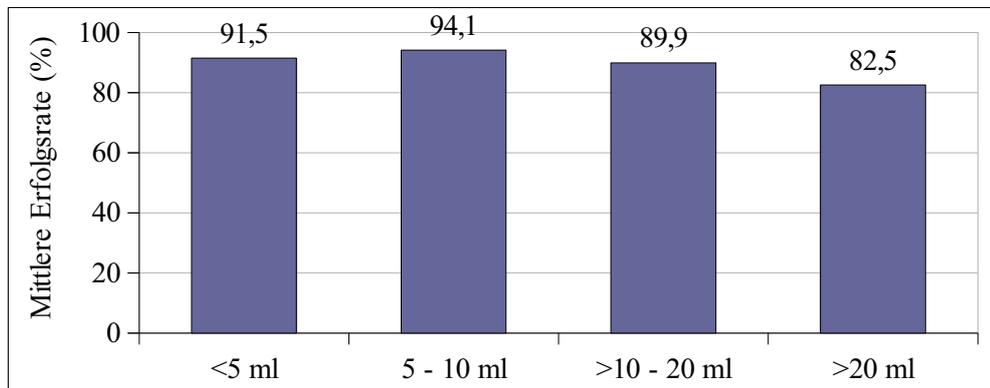


Abbildung 10: I-131-Therapieerfolgsraten in den Autonomie-Gruppen

Die Therapieergebnisse nach Differenzierung in endogene und exogene TSH-Suppression sind in der Tabelle 22 dargestellt. Dabei ist wegen geringer Fallzahl die Autonomie-Gruppe > 20 ml unter L-Thyroxin-Prämedikation nicht als Einzelgruppe berücksichtigt worden, wohl aber für die Mittelung aller mit L-Thyroxin behandelten Patienten.

Die Erfolgsrate (Euthyreose) fiel unter exogener TSH-Suppression im Mittel mit 93,7 % etwas höher aus als bei endogener TSH-Suppression mit 88,4 %. Geringer fielen hingegen die Hypothyreoserate mit 2,7 % vs. 5,8 % und auch die Versagerquote (Persistenz der Hyperthyreose) mit 3,6 % vs. 5,8 % aus (Tab.22).

Tabelle 22: Schilddrüsenfunktion nach Therapie in Abhängigkeit von der Art der TSH-Suppression

TSH-Suppression	Autonomie-Gruppe	n	Funktionslage					
			Euthyreose		Hypothyreose		Hyperthyreose	
			n	%	n	%	n	%
Endogen	< 5 ml	13	10	76,9	1	7,7	2	15,4
	5 – 10 ml	52	48	92,0	1	2,0	3	6,0
	> 10 - 20 ml	55	50	90,9	2	3,6	3	5,5
	(> 20 ml)	35	29	82,8	5	14,3	1	2,9
	$\Sigma/\bar{x}$	155	137	85,7	9	6,9	9	7,4
Exogen	< 5 ml	58	55	94,8	1	1,7	2	3,5
	5 – 10 ml	33	32	97,0	1	3,0	0	0,0
	> 10 - 20 ml	14	12	85,8	1	7,1	1	7,1
	> 20 ml	(5)	(4)	(80,0)	(0)	(0)	(1)	(20)
	$\Sigma/\bar{x}$	110	103	92,6 (89,4)	3	3,9 (2,9)	4	3,5 (7,7)

Dabei ist aus der Tabelle ersichtlich, dass Patienten unter exogener TSH-Suppression mit Autonomievolumina < 5 ml eine deutlich höhere Euthyreoserate als unter endogener TSH-Suppression aufwiesen (Euthyreoserate 94,8 % vs. 76,9 %). Untermuert wird dies durch eine im Mittel bei exogener TSH-Suppression deutlich geringere posttherapeutische Hypothyreoserate und Hyperthyreosepersistenz.

Auch in der Gruppe mit Autonomievolumina 5 - 10 ml war die Euthyreoserate unter exogener TSH-Suppression höher (97 %), unterschied sich gegenüber endogener TSH-Suppression mit 92 % aber nicht gravierend. Patienten mit Autonomievolumina bis 10 ml wiesen danach unter der L-Thyroxin-Prämedikation bessere Behandlungsergebnisse auf. Die Ursache hierfür ist nicht ersichtlich (außer bei der posttherapeutischen Hypothyreose).

Bei Autonomievolumina > 10 – 20 ml zeigte sich dagegen unter endogener TSH-Suppression eine höhere Euthyreoserate als unter exogener TSH-Suppression mit 90,9 % vs. 85,8 %, wobei die Hypothyreoserate mit 3,6 % vs. 7,1 % geringer ausfiel und bei der Therapieversagerrate mit 5,5 % vs. 7,1 % eine niedrigere Tendenz vorlag.

### 3.11 Erzielte Herdenergiedosis und Therapieerfolg

Korreliert man die erzielte Herdenergiedosis mit der erzielten euthyreoten Schilddrüsenfunktion sowie der Erfolgsrate (Summe der Euthyreosen und Hypothyreosen), so ist eine gegenläufige Abhängigkeit beider Parameter zu verzeichnen ( $r = - 0,97$ ;  $p < 0,01$ ). Bei Nichterreichen der geplanten Herdenergiedosis war die Erfolgsrate (im Sinne einer Euthyreose) höher, bei Überschreitung der geplanten Herdenergiedosis niedriger (Tab.23).

*Tabelle 23: Erzielte Herdenergiedosis und Therapieerfolg in den Autonomie-Gruppen*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>Erzielte Herdenergiedosis (%)</b>	<b>Euthyreose / Erfolgsrate (%)</b>
< 5 ml	95,7	91,5 / 94,3
5 – 10 ml	95,1	94,1 / 95,5
> 10 - 20 ml	103,9	89,9 / 94,2
> 20 ml	112,9	82,5 / 95,0

So wurde die geplante Herdenergiedosis bei Autonomievolumina  $\leq 10$  ml nicht ganz erreicht (95,7 % bzw. 95,1 %), die Euthyreoserate war aber trotzdem höher (91,5 % bzw. 94,1 %) als bei den Autonomievolumina  $> 10$  ml. Bei diesen Patienten fiel die erzielte Herdenergiedosis zwar etwas höher aus als geplant (103,9 % bzw. 112,9 %), die Euthyreoserate fiel jedoch geringer aus (89,9 % bzw. 82,5 %).

Somit wiesen Patienten mit kleineren Autonomien trotz nicht ganz erreichter Herdenergiedosis eine bessere Euthyreoserate auf. Die Erfolgsrate (Summe der Euthyreosen und Hypothyreosen) blieb dagegen in allen Gruppen konstant (Tab.23).

Hinsichtlich der erzielten Herdenergiedosis gab es zwischen den endogen und exogen TSH-supprimierten Patienten mit im Mittel 97,2 % bzw. 96,9 % keinen Unterschied. Die durchschnittlich erzielte Euthyreoserate fiel aber bei exogener TSH-Suppression mit 92,5 % etwas höher aus als bei endogener TSH-Suppression mit 86,1 % (Tab. 24).

Dabei wurde die Gruppe mit  $> 20$  ml Volumen unter exogener TSH-Suppression hinsichtlich der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt.

*Tabelle 24: Erzielte Herdenergie-dosis und Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Art der TSH-Suppression*

<b>TSH-Suppression</b>	<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>Erzielte Energiedosis (%)</b>	<b>Euthyreose / Erfolgsrate (%)</b>
<b>Endogen</b>	< 5 ml	82,5	76,9 / 84,6
	5 – 10 ml	95,9	92,0 / 94,0
	> 10 - 20 ml	100,1	90,9 / 94,5
	> 20 ml	110,1	82,8 / 97,1
	$\bar{x}$	<b>97,2</b>	<b>85,7 / 92,6</b>
<b>Exogen</b>	< 5 ml	98,8	94,8 / 96,5
	5 – 10 ml	95,5	97,0 / 100
	> 10 - 20 ml	96,3	85,8 / 92,9
	(> 20 ml)	(141,7)	(80,0) / 80,0
	$\bar{x}$	<b>96,9 (108,1)</b>	<b>92,6 (89,4) / 96,5 (92,4)</b>

Am geringsten war die prozentual erzielte Herdenergie-dosis mit 82,5 % unter endogener TSH-Suppression in der Gruppe mit < 5 ml Autonomievolumen, die höchste Überschreitung der gewünschten Herdenergie-dosis fand sich unter endogener TSH-Suppression in der Gruppe mit > 20 ml Autonomievolumen (110,1 %). Die Euthyreoserate nach Radioiodtherapie war dagegen in beiden Gruppen mit 76,9 % bzw. 82,8 % nur gering unterschiedlich.

Unter exogener TSH-Suppression zeigte sich hinsichtlich der Euthyreoserate eine größere Differenz zwischen den kleineren Autonomien ( $\leq 10$  ml) und den größeren Autonomien (> 10 ml). Autonomien  $\leq 10$  ml wiesen eine höhere Euthyreoserate auf als Autonomien > 10 ml Volumen, obwohl die mittlere erzielte Herdenergie-dosis kaum different war. Die höchste im Mittel erzielte Herdenergie-dosis (98,8 %) bei gleichzeitig hoher Euthyreoserate (94,8 %) wiesen dabei Patienten mit sehr kleinen Autonomien (< 5 ml) auf.

### 3.12 Autonomievolumina vor und nach Radioiodtherapie

Insgesamt wiesen die Autonomievolumina in den Autonomie-Gruppen 6 Monate nach der Radioiodtherapie eine deutliche Verkleinerung auf, im Mittel um 55,1 % (Tab.25).

Tabelle 25: Reduktion des Knotenvolumens nach Radioiodtherapie in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)

Autonomie-Gruppe	Volumen vor Therapie (ml)	Volumen nach Therapie (ml)	Volumenreduktion ( $\bar{x}$ ) (%)
< 5 ml	3,1 ( $\pm 1,2$ )	1,6 ( $\pm 1,4$ )	48,4
5 – 10 ml	7,1 ( $\pm 1,4$ )	3,3 ( $\pm 2,0$ )	53,5
>10 - 20 ml	13,7 ( $\pm 2,9$ )	5,6 ( $\pm 3,4$ )	59,1
> 20 ml	31,9 ( $\pm 13,9$ )	13,0 ( $\pm 10,5$ )	59,2

Bei Patienten mit kleineren Autonomievolumina ( $\leq 10$  ml) fiel die Volumenreduktion im Mittel mit 53,5 % geringer aus als bei Patienten mit größeren Autonomievolumina ( $> 10$  ml) mit 59,2 %.

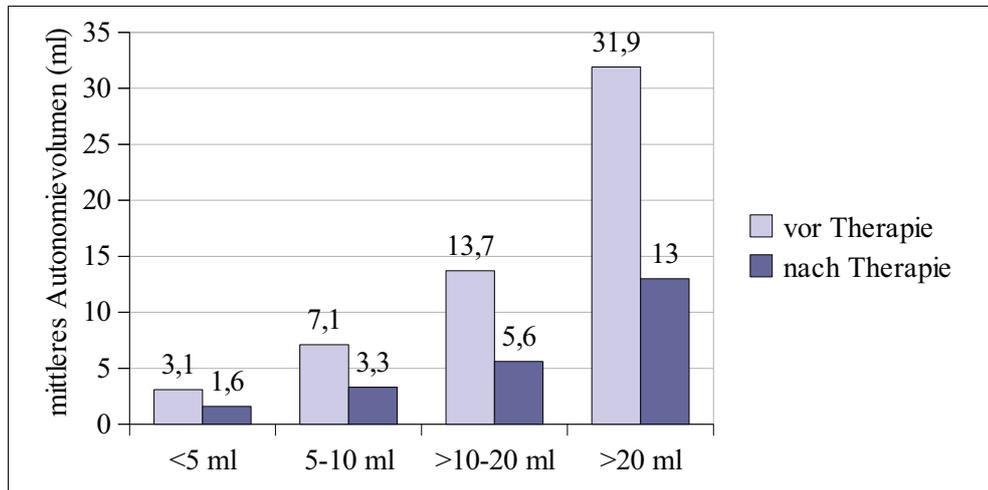


Abbildung 11: Effekt der Radioiodtherapie auf das mittlere Knotenvolumen in den Autonomie-Gruppen

In Einzelfällen (5,7 % aller Patienten) war aber auch eine Tendenz zur Volumenzunahme der Knoten zu verzeichnen. Am ehesten war dies bei Patienten mit Autonomievolumina  $\leq 10$  ml nachzuweisen (Tab.26).

*Tabelle 26: Zunahme des Knotenvolumens in den Autonomie-Gruppen nach Radioiodtherapie*

Autonomie-Gruppe	Anzahl Patienten		Volumenzunahme ( $\bar{x}$ )	Volumenzunahme
	n	%	(ml)	(%)
< 5 ml	7	9,9	0,9	20,7
5 – 10 ml	6	7,1	0,4	5,8
> 10 - 20 ml	1	1,4	4,0	29,0
> 20 ml	1	2,5	0,7	4,0

So fand sich bei den Patienten mit Autonomien < 5 ml in 7 von 71 Fällen (9,9 %) eine Zunahme des Knotenvolumens um durchschnittlich 20,7 %. Bei Autonomien von 5 - 10 ml war dies bei 6 von 85 Patienten (7,1 %) zu beobachten. Hier betrug die durchschnittliche Volumenzunahme 5,8 %. In den Autonomie-Gruppen > 10 ml kam es jeweils bei nur einem Patienten zu einer Vergrößerung des Knotenvolumens um 29 % (> 10 – 20 ml) bzw. 4 % (> 20 ml).

### 3.13 Schilddrüsengesamtvolumen vor und nach Radioiodtherapie

Bei 135 der 265 untersuchten Patienten (50,9 %) war das Schilddrüsengesamtvolumen vor der Radioiodtherapie mäßig bis stark vergrößert.

In allen Autonomie-Gruppen kam es im Mittel zu einer Verminderung des Schilddrüsengesamtvolumens. Mit steigendem Autonomievolumen war hierbei eine zunehmende Reduktion des Schilddrüsengesamtvolumens zu verzeichnen. Bei Autonomien < 5 ml kam es zu einer mittleren Volumenreduktion der Schilddrüse um 24 %, in der Autonomie-Gruppe > 20 ml schon um mehr als 50 % (Tab. 27, Abb.12).

Die eindrucksvollste Volumenverkleinerung zeigte eine Patientin mit einem Schilddrüsenausgangsvolumen von 71 ml. Hier kam es nach der Therapie zu einer Reduktion des Gesamtvolumens um 78 % auf 16 ml.

*Tabelle 27: Reduktion des Schilddrüsengesamtvolumens nach Radioiodtherapie in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>Volumen vor Therapie (ml)</b>	<b>Volumen nach Therapie (ml)</b>	<b>Volumenreduktion (<math>\bar{x}</math>) (%)</b>
<b>&lt; 5 ml</b>	14,5 (± 7,4)	11,0 (± 6,1)	<b>24,1</b>
<b>5 – 10 ml</b>	19,8 (± 11,0)	13,7 (± 9,2)	<b>30,8</b>
<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	27,7 (± 8,2)	17,4 (± 8,4)	<b>37,2</b>
<b>&gt; 20 ml</b>	46,0 (± 15,5)	22,8 (± 12,3)	<b>50,4</b>

Lediglich 39 Patienten (14,7 %) wiesen nach der Behandlung weiterhin ein vergrößertes Schilddrüsengesamtvolumen auf.

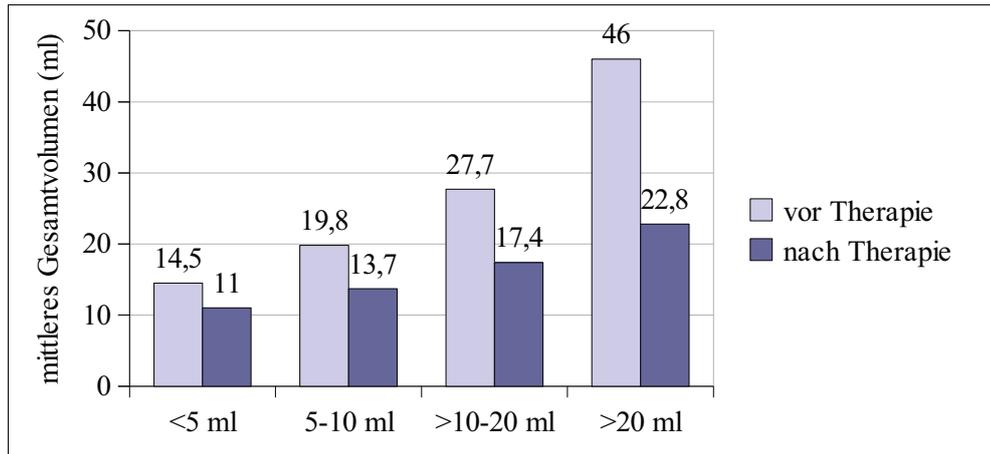


Abbildung 12: Effekt der Radioiodtherapie auf das mittlere Schilddrüsengesamtvolumen in den Autonomie-Gruppen

Bei 21 der 265 Patienten (7,9 %) kam es nach der Radioiodtherapie sogar zu einer Zunahme des Schilddrüsengesamt volumens um durchschnittlich 15,5 %, wobei Patienten mit kleinen Autonomievolumina ( $\leq 10$  ml) am häufigsten betroffen waren (Tab.28).

Tabelle 28: Zunahme des Schilddrüsengesamt volumens in den Autonomie-Gruppen nach Radioiodtherapie (Mittelwerte)

Autonomie-Gruppe	Anzahl Patienten		Volumenzunahme (ml)	Volumenzunahme (%)
	n	%		
< 5 ml	7	9,9	3,1	19,9
5 – 10 ml	8	9,4	4,2	13,9
> 10 - 20 ml	4	5,8	2,8	10,7
> 20 ml	2	5,0	15,0	17,5

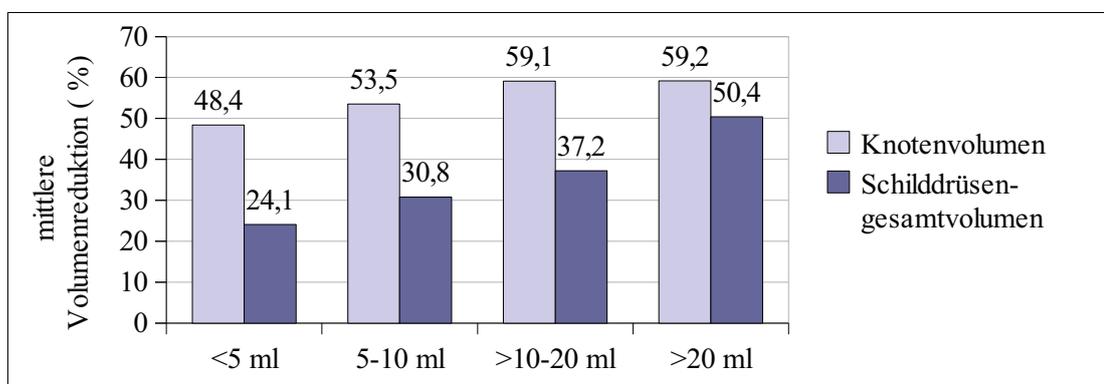
### 3.14 Vergleich der Volumenänderung von Autonomie und Gesamtschilddrüse

Im Mittel verkleinerte sich das Autonomievolumen um 55,1 % und das Schilddrüsengesamt-  
volumen um 35,6 %. Je größer das Ausgangsvolumen der Autonomie war, desto deutlicher  
war posttherapeutisch eine Verkleinerung des Autonomievolumens ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,01$ ) und  
des Gesamtvolumens der Schilddrüse ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$ ) zu verzeichnen (Tab.29).

*Tabelle 29: Vergleich der mittleren Volumenreduktion von Autonomie und Gesamtschilddrüse  
in den Autonomie-Gruppen*

Autonomie- Gruppe	Autonomievolumen (%)	Gesamtvolumen (%)
< 5 ml	48,4	24,1
5 – 10 ml	53,5	30,8
> 10 - 20 ml	59,1	37,2
> 20 ml	59,2	50,4
$\bar{x}$	<b>55,1</b>	<b>35,6</b>

Dabei verkleinerte sich das Knotenvolumen bei kleineren Autonomien ( $\leq 10$  ml) im  
Verhältnis zu großen Autonomien ( $> 10$  ml) deutlicher als das Schilddrüsengesamtvolumen.  
Bei großen Autonomievolumina ( $> 10$  ml) zeigte sich hingegen signifikant eine deutlicher  
ausgeprägte Verkleinerung des Schilddrüsengesamtvolumens (Autonomie-Gruppe  $> 20$  ml um  
50 %).



*Abbildung 13: Vergleich der mittleren Volumenreduktion von Autonomie und  
Gesamtschilddrüse nach Radioiodtherapie in den Autonomie-Gruppen*

### 3.15 Tc-99m-Perchnetat-Uptake vor und nach Radioiodtherapie

Bei der Kontrolle nach Radioiodtherapie wurde auch überprüft, wie sich das szintigrafische Bild nach der Therapie veränderte. Um dies objektiv beurteilen zu können erfolgte die Auswertung der Ergebnisse anhand des prä- bzw. posttherapeutischen Tc-99m-Perchnetat-Uptakes. Es konnte festgestellt werden, dass es in allen Autonomie-Gruppen zu einer Abnahme des Tc-99m-Perchnetat-Uptakes in der ehemaligen unifokalen Autonomie kam.

*Tabelle 30: Tc-99m-Perchnetat-Uptake der unifokalen Autonomie in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>n</b>	<b>Vor Therapie (%)</b>	<b>Nach Therapie (%)</b>	<b>r</b>
< 5 ml	71	0,98 (± 0,64)	0,68 (± 0,34)	0,44
5 – 10 ml	85	1,81 (± 2,06)	0,69 (± 0,58)	0,22
> 10 - 20 ml	69	2,01 (± 1,18)	0,68 (± 0,54)	0,53
> 20 ml	40	3,69 (± 2,29)	0,58 (± 0,34)	0,43

Die Abnahme des Tc-99m-Perchnetat-Uptakes bewegte sich dabei im Mittel zwischen 0,3 % in der Autonomie-Gruppe mit < 5 ml Autonomievolumen und 3,11 % in der Autonomie-Gruppe mit > 20 ml Autonomievolumen und wuchs mit zunehmendem Autonomievolumen.

Im Mittel blieb nach Therapie der Tc-99m-Perchnetat-Uptake im ehemaligen Autonomieknoten in den Gruppen bis 20 ml in gleicher Höhe, bei ehemaligen Autonomieknoten über 20 ml Volumen jedoch um ca. 15 % niedriger (Tab. 30).

Das Schilddrüsenrestgewebe wies in allen Autonomie-Gruppen infolge des Wegfalls der Feedback-Hemmung eine Zunahme des Tc-99m-Perchnetat-Uptakes auf.

Allerdings ist diese Aussage nur durch das Therapieergebnis von den Patienten belegbar, welche keine TSH-suppressive Medikation vor der Therapie erhalten hatten (n = 155) (Tab.31).

*Table 31: Tc-99m-Perchnetat-Uptake des Restgewebes in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung)*

<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>n</b>	<b>Vor Therapie (%)</b>	<b>Nach Therapie (%)</b>	<b>r</b>
<b>&lt; 5 ml</b>	<b>13</b>	0,04 (± 0,07)	0,29 (± 0,26)	0,08
<b>5 – 10 ml</b>	<b>52</b>	0,05 (± 0,07)	0,31 (± 0,42)	- 0,01
<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	<b>55</b>	0,06 (± 0,05)	0,29 (± 0,24)	0,29
<b>&gt; 20 ml</b>	<b>35</b>	0,15 (± 0,45)	0,24 (± 0,15)	- 0,09

Auch hier blieb nach Radioiodtherapie der Tc-99m-Perchnetat-Uptake im Mittel im Restgewebe bis zu einem Autonomievolumen von 20 ml gleich hoch und nur bei einem Autonomievolumen von > 20 ml ca. 20 % niedriger.

Im Mittel war der Tc-99m-Perchnetat-Uptake nach Radioiodtherapie in allen Autonomie-Gruppen in der ehemaligen unifokalen Autonomie noch doppelt so hoch wie im übrigen Restgewebe.

### 3.16 Symptome vor und nach Radioiodtherapie

Im Mittel hatten 89,4 % der Patienten vor der Behandlung teilweise deutliche Beschwerden. Dabei nahm paradoxerweise die Anzahl der Patienten mit Beschwerden mit zunehmendem Autonomievolumen Signifikant ab (Tab.32).

Tabelle 32: Häufigkeit prätherapeutischer Beschwerden in den Autonomie-Gruppen

Autonomie-Gruppe	n	Beschwerden	
		n	%
< 5 ml	71	66	93,0
5 – 10 ml	85	79	92,9
> 10 -20 ml	69	61	88,4
> 20 ml	40	31	77,5
<b>Summe <math>\bar{x}</math></b>	<b>265</b>	<b>237</b>	<b>89,4</b>

$\chi^2$ -Test: 15,2;  $p < 0,01$

Nach der Häufigkeit der Symptome klagten 49,4 % der Patienten über Schwitzen (Hyperhidrosis), 47,9 % litten an innerer Unruhe und 46,8 % an Herzrasen. Weniger häufig wurden Druckgefühl im Halsbereich (30,2 %), Schlafstörungen (27,2 %), Belastungsdyspnoe (14,7 %), Schluckbeschwerden (14 %), Globusgefühl (12,5 %), Gewichtsverlust (12,5 %), Haarausfall (10,9 %) und Leistungsabnahme (10,6 %) angegeben .

In vereinzelt Fällen klagten die Patienten über Heiserkeit (8,3 %), Zunahme des Halsumfangs (4,9 %) und Wärmeintoleranz (3 %). Sehr selten traten Diarrhoe (1,9 %), Schmerzen im Halsbereich (1,1 %) und Augenbeschwerden (z.B. Konjunktivitis, Augentränen, Exophthalmus, Doppeltsehen) (0,4 %) auf (Abb. 14).

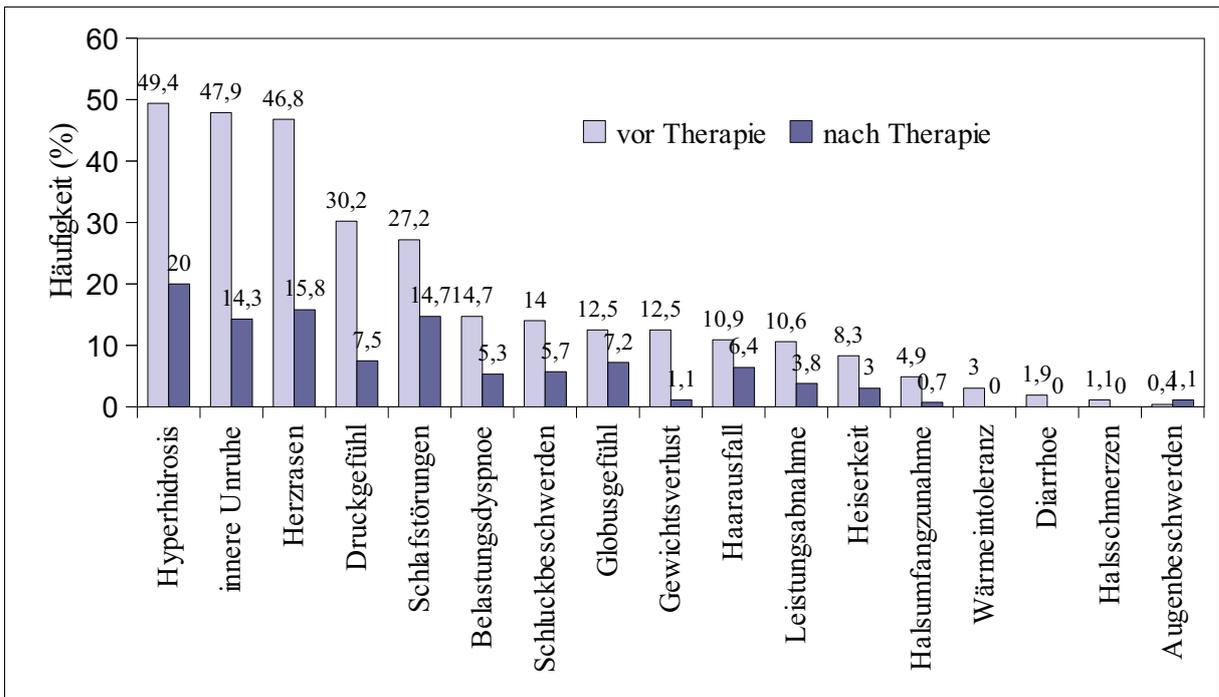


Abbildung 14: Vergleich der prä- und posttherapeutischen Symptome im Gesamtkollektiv (n = 265)

In allen Autonomie-Gruppen kam es nach der Radioiodtherapie zu einer deutlichen Verminderung der Symptomatik (Abb. 14, Tab. 33). So reduzierte sich zum Beispiel das Auftreten einer Hyperhidrosis um 30 % und das von innerer Unruhe um 33 %. In gleichem Umfang nahm auch die Anzahl der Fälle mit Herzrasen (ca. 30 %) und Druckgefühl im Hals (ca. 23 %) ab. Eine Abnahme der Anzahl an Patienten die an Hyperhidrosis, Herzrasen oder innerer Unruhe litten, war dabei auch bei kleinen Autonomien auffällig. Ein Nachlassen des Gewichtsverlustes nach Radioiodtherapie war eher bei Patienten mit großen Autonomien zu verzeichnen (Tab. 33).

Tabelle 33: Abnahme von Beschwerden in den Autonomie-Gruppen nach Radioiodtherapie

Autonomie-Gruppe	Abnahme von Beschwerden (%)			
	< 5 ml	5 – 10 ml	> 10 – 20 ml	> 20 ml
Hyperhidrosis	32,5	36,2	18,8	32,5
Innere Unruhe	33,8	47,7	31,9	20
Herzrasen	24,0	35,2	36,3	27,5
Druckgefühl	16,9	32,2	29,0	15,0
Schlafstörungen	19,7	19,9	8,7	10,0
Belastungsdyspnoe	5,7	12,4	13	7,5
Schluckbeschwerden	0	18,3	8,7	0
Globusgefühl	1,4	10,7	1,4	5
Gewichtsverlust	9,8	8,0	11,6	20
Haarausfall	2,8	4,2	0	5
Leistungsabnahme	5,7	11,2	4,3	7,5
Heiserkeit	2,8	5,7	5,8	10
Halsumfangzunahme	1,4	4,1	2,9	5
Wärmeintoleranz	4,2	2,4	2,9	2,5
Diarrhoe	5,6	0	0	2,5
Schmerzen im Halsbereich	0	1,2	1,4	2,5
Augenbeschwerden	0	0	0	0
$\bar{x}$	<b>9,8</b>	<b>14,7</b>	<b>10,4</b>	<b>10,2</b>

Jeweils ein Patient der Gruppen < 5 ml, 5 – 10 ml und > 20 ml klagte nach der Radioiodtherapie über Augenbeschwerden. Die posttherapeutischen TRAK-Titer dieser Patienten blieben jedoch weiterhin negativ. Lediglich bei einem Patienten der Gruppe > 20 ml zeigte sich posttherapeutisch ein deutlich progredienter TPO-AK-Titer (von 601 U/ml auf 1198 U/ml). Patienten der Autonomie-Gruppe 5 – 10 ml profitierten hinsichtlich der Abnahme der Symptomatik im Durchschnitt von 14,7 % am stärksten von der Therapie, wobei der Vorsprung gegenüber den anderen Autonomie-Gruppen, die mit ca. 10 % auf gleichem Niveau lagen, nur gering ausfiel (Tab. 33).

Bei Berücksichtigung der Persistenz von Beschwerden zeigte sich jedoch, dass nur 48 % der Patienten nach der Therapie beschwerdefrei wurden, davon überwiegend Patienten der Autonomie-Gruppen > 10 ml mit 59 % bzw. 65 % (Tab.34).

*Tabelle 34: Posttherapeutische Persistenz von Beschwerden in den Autonomie-Gruppen*

Autonomie-Gruppe	n	Persistenz der Beschwerden	
		n	%
< 5 ml	71	44	62
5 – 10 ml	85	51	60
> 10 - 20 ml	69	28	41
> 20 ml	40	14	35
<b>Summe / <math>\bar{x}</math></b>	<b>265</b>	<b>137</b>	<b>52</b>

*$\chi^2$ -Test: 22,4;  $p < 0,01$*

Mit zunehmendem Autonomievolumen nahm auch die Persistenz der Beschwerden kontinuierlich ab, das heißt je größer das Volumen der unifokalen Autonomie desto größer ist auch der Therapieerfolg bezüglich der subjektiven Beschwerden.

### 3.17 Hormonparameter vor und nach Radioiodtherapie

Sechs Monate nach I-131-Behandlung war in allen Autonomie-Gruppen im Mittel eine signifikante Änderung im Sinne einer Normalisierung der Schilddrüsenfunktion zu verzeichnen. In den Tabellen 35 bis 37 sind die Hormonparameter TSH, FT3 und FT4 in Abhängigkeit vom Autonomievolumen, zunächst ohne Differenzierung hinsichtlich einer medikamentösen Vorbehandlung, vor und nach Durchführung der Radioiodtherapie gegenübergestellt.

*Tabelle 35: TSH-Spiegel (Norm: 0,27 – 4,2  $\mu$ IE/ml) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung)*

Autonomie-Gruppe	n	Vor Therapie ( $\mu$ IE/ml)	Nach Therapie ( $\mu$ IE/ml)	r
< 5 ml	71	0,04 ( $\pm$ 0,04)	1,21 ( $\pm$ 0,85)	0,19
5 – 10 ml	85	0,04 ( $\pm$ 0,06)	1,69 ( $\pm$ 1,36)	0,02
> 10 - 20 ml	69	0,05 ( $\pm$ 0,08)	1,97 ( $\pm$ 2,45)	- 0,03
> 20 ml	40	0,04 ( $\pm$ 0,03)	2,59 ( $\pm$ 2,35)	0,06

*Tabelle 36: FT3-Werte (Norm: 3,13 – 6,76 pmol/l) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung)*

Autonomie-Gruppe	n	Vor Therapie (pmol/l)	Nach Therapie (pmol/l)	r
< 5 ml	71	7,59 ( $\pm$ 1,66)	5,02 ( $\pm$ 0,89)	- 0,02
5 – 10 ml	85	7,66 ( $\pm$ 2,18)	4,85 ( $\pm$ 0,96)	0,03
> 10 - 20 ml	69	9,09 ( $\pm$ 3,16)	5,52 ( $\pm$ 3,58)	0,12
> 20 ml	40	12,51 ( $\pm$ 5,68)	5,44 ( $\pm$ 4,83)	0,06

*Tabelle 37: FT4-Werte (Norm: 11,8 – 24,6 pmol/l) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Therapie (Mittelwert und Standardabweichung)*

Autonomie-Gruppe	n	Vor Therapie (pmol/l)	Nach Therapie (pmol/l)	r
< 5 ml	71	26,81 ( $\pm$ 8,85)	15,59 ( $\pm$ 3,25)	0,08
5 – 10 ml	85	22,74 ( $\pm$ 6,69)	15,22 ( $\pm$ 3,66)	0,0
> 10 - 20 ml	69	24,55 ( $\pm$ 9,63)	15,67 ( $\pm$ 2,90)	0,15
> 20 ml	40	31,71 ( $\pm$ 10,86)	15,39 ( $\pm$ 2,50)	0,15

Die prätherapeutisch geforderte TSH-Suppression war nach der I-131-Behandlung nicht mehr zu verzeichnen. Der mittlere TSH-Spiegel stieg mit dem Volumen der unifokalen Autonomie von 1,2  $\mu\text{IE/ml}$  (Autonomievolumen  $< 5 \text{ ml}$ ) auf 2,6  $\mu\text{IE/ml}$  an (Autonomievolumen  $> 20 \text{ ml}$ ), der mittlere FT3-Spiegel bewegte sich in einem engen Rahmen zwischen 5,0  $\text{pmol/l}$  (Autonomievolumen  $5 - 10 \text{ ml}$ ) und 5,5  $\text{pmol/l}$  (Autonomievolumen  $> 10 - 20 \text{ ml}$ ) und der mittlere FT4-Spiegel zwischen 15,2  $\text{pmol/l}$  (Autonomievolumen  $5 - 10 \text{ ml}$ ) und 15,7  $\text{pmol/l}$  (Autonomievolumen  $> 10 - 20 \text{ ml}$ ) (Tab. 35 bis 37).

Bei Differenzierung der Hormonparameter nach Art der prätherapeutischen TSH-Suppression war hinsichtlich des posttherapeutischen TSH-Spiegels kein wesentlicher Unterschied in den Autonomie-Gruppen zu verzeichnen (Tab. 38 und 39).

*Tabelle 38: Prä- und posttherapeutische Hormonparameter bei/nach endogener TSH-Suppression in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)*

	<b>Autonomie-Gruppe</b>	<b>n</b>	<b>Vor Therapie</b>	<b>Nach Therapie</b>	<b>r</b>
<b>TSH-Spiegel (<math>\mu\text{IE/ml}</math>)</b>	<b>&lt; 5 ml</b>	<b>13</b>	0,04 ( $\pm 0,04$ )	1,2 ( $\pm 1,2$ )	- 0,30
	<b>5 – 10 ml</b>	<b>52</b>	0,04 ( $\pm 0,06$ )	1,5 ( $\pm 1,2$ )	0,02
	<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	<b>55</b>	0,04 ( $\pm 0,07$ )	1,9 ( $\pm 2,2$ )	0,01
	<b>&gt; 20 ml</b>	<b>35</b>	0,04 ( $\pm 0,02$ )	2,6 ( $\pm 2,4$ )	- 0,07
<b>FT3-Wert (<math>\text{pmol/l}</math>)</b>	<b>&lt; 5 ml</b>	<b>13</b>	6,7 ( $\pm 1,3$ )	5,3 ( $\pm 1,3$ )	- 0,30
	<b>5 – 10 ml</b>	<b>52</b>	7,7 ( $\pm 2,6$ )	5,0 ( $\pm 1,0$ )	- 0,02
	<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	<b>55</b>	9,1 ( $\pm 3,2$ )	5,5 ( $\pm 4,0$ )	0,10
	<b>&gt; 20 ml</b>	<b>35</b>	12,8 ( $\pm 5,6$ )	5,5 ( $\pm 5,2$ )	0,07
<b>FT4-Wert (<math>\text{pmol/l}</math>)</b>	<b>&lt; 5 ml</b>	<b>13</b>	16,6 ( $\pm 4,3$ )	15,8 ( $\pm 4,9$ )	- 0,14
	<b>5 – 10 ml</b>	<b>52</b>	19,5 ( $\pm 2,6$ )	15,5 ( $\pm 4,4$ )	- 0,02
	<b>&gt; 10 - 20 ml</b>	<b>55</b>	22,9 ( $\pm 3,2$ )	15,6 ( $\pm 3,6$ )	- 0,01
	<b>&gt; 20 ml</b>	<b>35</b>	31,4 ( $\pm 5,6$ )	15,4 ( $\pm 2,6$ )	0,16

Tabelle 39: Prä- und posttherapeutische Hormonparameter unter/nach exogener TSH-Suppression in den Autonomie-Gruppen (Mittelwert und Streubreite)

	Autonomie-Gruppe	n	Vor Therapie	Nach Therapie	r
<b>TSH-Spiegel</b> μIE/ml	< 5 ml	58	0,03 (± 0,04)	1,2 (± 0,8)	0,37
	5 – 10 ml	33	0,02 (± 0,03)	1,9 (± 1,6)	0,31
	> 10 - 20 ml	14	0,05 (± 0,07)	1,6 (± 2,5)	0,17
	> 20 ml	(5)	0,04 (± 0,03)	2,9 (± 2,0)	- 0,28
<b>FT3-Wert</b> pmol/l	< 5 ml	58	7,8 (± 1,7)	5,0 (± 0,8)	0,11
	5 – 10 ml	33	7,7 (± 1,4)	4,7 (± 0,8)	0,12
	> 10 - 20 ml	14	9,3 (± 3,3)	5,6 (± 1,3)	0,56
	> 20 ml	(5)	10,8 (± 6,8)	4,8 (± 1,3)	- 0,06
<b>FT4-Wert</b> pmol/l	< 5 ml	58	29,1 (± 7,9)	15,5 (± 2,8)	0,18
	5 – 10 ml	33	28,1 (± 6,3)	15,0 (± 2,3)	0,16
	> 10 - 20 ml	14	31,4 (± 14,9)	15,6 (± 2,7)	0,57
	> 20 ml	(5)	34,0 (± 9,7)	15,7 (± 1,4)	- 0,06

Der mittlere FT3-Spiegel lag vor der I-131-Therapie in der kleinsten Autonomie-Gruppe unter exogener TSH-Suppression mit 7,8 pmol/l deutlich höher als unter endogener TSH-Suppression mit 6,7 pmol/l und in der größten Autonomie-Gruppe unter endogener TSH-Suppression mit 12,8 pmol/l deutlich höher als unter exogener TSH-Suppression mit 10,8 pmol/l. In den beiden anderen Autonomie-Gruppen gab es keinen wesentlichen Unterschied.

Nach der I-131-Therapie betrug das FT3-Mittel aller Autonomie-Gruppen unter endogener TSH-Suppression 5,3 pmol/l und unter exogener TSH-Suppression 5,0 pmol/l.

Während die Differenz der mittleren FT3-Spiegel in den Autonomie-Gruppen bis 20 ml zwischen endogener und exogener prätherapeutischer TSH-Suppression unerheblich war, gab es in der Gruppe > 20 ml Volumen im mittleren FT3-Spiegel einen Unterschied von 0,7 pmol/l zugunsten der Patienten, die exogen TSH-supprimiert waren (4,8 vs. 5,5 pmol/l).

Bei Betrachtung der prätherapeutischen FT4-Spiegel, differenziert nach Art der TSH-Suppression, war unter endogener TSH-Suppression mit Zunahme des Autonomievolumens ein Anstieg des mittleren FT4-Spiegels auf 31,4 pmol/l bei einem Volumen > 20 ml zu

verzeichnen. Unter exogener TSH-Suppression zeigte sich ebenfalls mit Zunahme des Autonomievolumens ein Anstieg des mittleren FT4-Spiegels auf 34,0 pmol/l bei einem Autonomievolumen > 20 ml, wobei auch alle anderen Gruppen infolge der L-Thyroxin-Einnahme deutlich höhere FT4-Werte aufwiesen.

Nach I-131-Therapie fiel der mittlere FT4-Spiegel aller Autonomie-Gruppen von 22,6 pmol/l auf 15,6 pmol/l (nach endogener TSH-Suppression) bzw. von 30,7 pmol/l auf 15,5 pmol/l (nach exogener TSH-Suppression) ab, wobei in den einzelnen Autonomie-Gruppen keine wesentlichen Unterschiede zu beobachten waren.

### 3.18 Antikörper-Titer vor und nach Radioiodtherapie

Tabelle 40 und 41 zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Tabelle 41 zusätzlich den Median und die Streubreite der Antikörper-Titer in Abhängigkeit vom Autonomievolumen vor und nach Durchführung der Radioiodtherapie. Vor der Radioiodtherapie wiesen alle Patienten einen unauffälligen TRAK-Titer auf. Auch nach erfolgter I-131-Therapie zeigten sich in keiner der Autonomie-Gruppen positive TRAK-Titer im Sinne einer posttherapeutischen Immunhyperthyreose (Tab. 40).

*Tabelle 40: TRAK-Titer (Norm  $\leq 1,5$  U/l) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Radioiodtherapie (Mittelwert und Standardabweichung)*

Autonomie-Gruppe	n	Vor Therapie U/l	Nach Therapie U/l	r	p
< 5 ml	71	0,4 ( $\pm 1,0$ )	0,3 ( $\pm 1,2$ )	- 0,1	0,4
5 – 10 ml	85	0,7 ( $\pm 1,5$ )	0,5 ( $\pm 1,1$ )	0,3	0,1
> 10 - 20 ml	69	0,5 ( $\pm 1,0$ )	0,3 ( $\pm 0,6$ )	0	0,1
> 20 ml	40	0,6 ( $\pm 0,7$ )	0,5 ( $\pm 1,2$ )	0,1	0,3

*Tabelle 41: TPO-AK-Titer (Norm: 0 – 60 U/ml) in den Autonomie-Gruppen vor und nach Radioiodtherapie (Mittelwert, Standardabweichung / Median und Streubreite)*

Autonomie-Gruppe	n	Vor Therapie U/ml	Nach Therapie U/ml	r	p
< 5 ml	71	202,8 ( $\pm 752,8$ ) / 15,7 (0,1-4626)	328,7 ( $\pm 1217,5$ ) / 15,4 (0,1-6226)	0,95	< 0,1
5 – 10 ml	85	79,0 ( $\pm 262,7$ ) / 15,8 (0,1-1937)	305,1 ( $\pm 1104,7$ ) / 15,3 (0,1-6743)	0,91	< 0,1
> 10 - 20 ml	69	95,9 ( $\pm 352,8$ ) / 14,0 (0,1-2185)	238,5 ( $\pm 768,5$ ) / 13,2 (0,1-5047)	0,41	< 0,1
> 20 ml	40	151,8 ( $\pm 525,5$ ) / 16,4 (0,1-3163)	356,4 ( $\pm 1030,7$ ) / 28,6 (0,1-5072)	0,92	< 0,1

Die TPO-AK-Titer (Tab. 41) fielen, wenn man die Medianwerte betrachtet, sowohl vor als auch nach der Radioiodtherapie in allen Autonomie-Gruppen negativ aus. Dagegen war bei Betrachtung des Mittelwerts in allen Autonomie-Gruppen ein Anstieg des TPO-AK-Titers zu verzeichnen. Eine begleitende Immunthyreopathie war prätherapeutisch bei 2 Patienten der Autonomie-Gruppe < 5 ml, bei 1 Patienten der Autonomie-Gruppe 5 – 10 ml, bei 2 Patienten der Autonomie-Gruppe > 10 – 20 ml sowie bei 2 Patienten der Autonomie-Gruppe > 20 ml

auf. Nach erfolgter Radioiodtherapie wiesen hingegen 5 Patienten der Autonomie-Gruppe < 5 ml, 5 Patienten der Autonomie-Gruppe 5-10 ml, 11 Patienten der Autonomie-Gruppe > 10-20 ml und 6 Patienten der Autonomie-Gruppe > 20 ml einen erhöhten TPO-AK-Titer auf. Es kam also posttherapeutisch in allen Autonomie-Gruppen zu einer Zunahme der Patienten mit erhöhtem TPO-AK-Titer, zahlenmäßig besonders auffällig bei Patienten mit einem Autonomievolumen > 10 ml.

### 3.19 Medikation nach Radioiodtherapie

Sechs Monate nach der Radioiodtherapie benötigten 236 der 265 behandelten Patienten (89,1 %) keine spezifische medikamentöse Behandlung der Schilddrüse mehr, 17 Patienten (6,4 %) erhielten eine Schilddrüsenhormonsubstitution mit L-Thyroxin und 12 Patienten (4,5 %) wurden thyreostatisch behandelt. Dabei war in den Gruppen mit den kleinen Autonomievolumina ( $\leq 10$  ml) weniger häufig eine medikamentöse Behandlung notwendig als bei Patienten mit Autonomievolumina  $> 10$  ml. Eine Hormonsubstitution mit L-Thyroxin war am häufigsten bei Autonomievolumina  $> 20$  ml erforderlich. Eine Persistenz der Hyperthyreose mit dem Erfordernis einer thyreostatischen Therapie war am häufigsten in der Autonomie-Gruppe  $> 10 - 20$  ml (Tab. 42, Abb. 15).

Tabelle 42: Schilddrüsenmedikation nach erfolgter Radioiodtherapie in den Autonomie-Gruppen

Autonomie-Gruppe	Mit Medikation n / %	Davon L-Thyroxin-Substitution %	Davon Thyreostase %
< 5 ml	7 / 9,9	8,4	1,5
5 – 10 ml	8 / 9,4	4,7	4,7
> 10 - 20 ml	8 / 11,6	2,9	8,7
> 20 ml	6 / 15,0	12,5	2,5

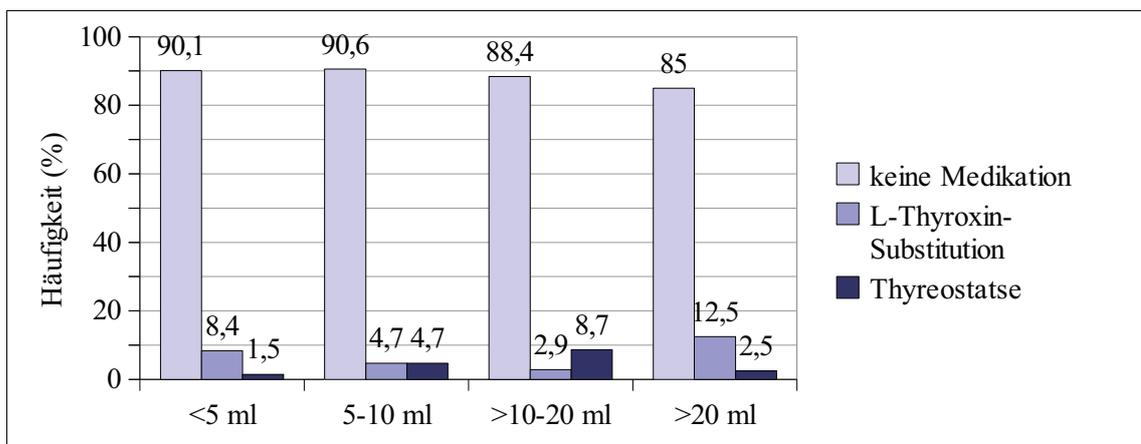


Abbildung 15: Erfordernis einer Schilddrüsenmedikation nach Iod-131-Therapie in den Autonomie-Gruppen

## 4. Diskussion

Zur Beseitigung der hyperthyreoten Funktionslage ist bei der Therapie der unifokalen Autonomie eine ablativ Behandlung erforderlich. Thyreostatische Behandlungen sind nicht kausal wirksam, sondern nur als palliative Maßnahme zu sehen [27]. Die chirurgische Therapie der unifokalen Autonomie ist bei großen und mechanisch zur Kompressionssymptomatik führenden Autonomien oder bei gleichzeitigem Vorliegen von szintigraphisch kalten, malignomverdächtigen Schilddrüsenknoten sowie einer thyreotoxischen Krise indiziert. Auch Schwangerschaft und Stillzeit erfordern bei dringend notwendiger Therapie einen chirurgischen Eingriff [1][8][12].

Seit mehr als 60 Jahren wird I-131 zur Therapie von benignen Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt. Eingeführt wurde die Radioiodtherapie in den 40er Jahren durch Hamilton und Lawrence sowie Hertz, Roberts und Evans [28][29].

Sowohl bei der funktionellen Autonomie und überwiegend auch bei der Autoimmunhyperthyreose ist die Radioiodtherapie das Therapieverfahren der ersten Wahl. Zudem wird sie bei Kontra-indikationen für eine Operation, bei erhöhtem Operationsrisiko sowie bei Rezidiv- bzw. Restautonomie nach Operation [1][7][19] eingesetzt.

Das Einsetzen der Wirkung ist 3 - 6 Monate nach der Radioiodtherapie zu erwarten [12]. Das Therapieziel besteht darin, eine euthyreote Schilddrüsenfunktion herzustellen und die Hypothyreoserate möglichst gering zu halten.

Die I-131-Therapie bei Patienten mit sehr kleinen Autonomievolumina ist in der einschlägigen Literatur umstritten. Viele Autoren sehen hinsichtlich der Indikation zur Radioiodtherapie neben der Stoffwechsellage und dem Suppressions-Uptake (TcTUs) ein entscheidendes Kriterium in der Größe der Schilddrüsenautonomie.

Joseph empfahl vor 20 Jahren eine definitive Behandlung erst dann, wenn das autonome Gewebe bzw. das Ausmaß des Knotens den Durchmesser von 2,5 cm überschreitet, also ab 8 ml Volumen, da das Risiko der Hyperthyreoseentwicklung von Masse und Aktivität des autonomen Gewebes abzuhängen scheint [30]. Auch Reiners empfahl vor ebenfalls 20 Jahren bei noch euthyreoter Funktionslage erst dann eine Radioiodtherapie durchzuführen, wenn das Volumen der Autonomie  $> 8$  ml und/oder der TcTUs  $> 3$  % ist [19].

Nach Grünwald und Menzel sollte die Indikation zur Radioiodtherapie vor allem unter Berücksichtigung des autonomen Volumens und der Stoffwechsellage gestellt werden. Eine Therapiebedürftigkeit liege erst bei einem Volumen von über 10 ml vor [8].

Heinze und Bohn [31] vertraten bereits 1987 die Auffassung, dass Patienten mit funktioneller Autonomie der Schilddrüse bereits zu einem Zeitpunkt behandelt werden sollten, zu dem noch keine manifeste Hyperthyreose besteht. Auch Steiner und Bauer [13] sehen bei Patienten mit Autonomie ohne manifest hyperthyreote Funktionslage eine Indikation zur Radioiod-elimination des autonomen Gewebes, nicht nur als prophylaktische Maßnahme gegen eine drohende manifeste Schilddrüsenüberfunktion, sondern auch als Maßnahme zur Behandlung schon vorhandener Beschwerden. Andere Autoren empfehlen wiederum ein beobachtendes Abwarten [32].

In der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock wurde die Indikationsstellung zur definitiven Therapie kleiner Autonomie mit I-131 auch auf Autonomievolumina  $< 8$  ml erweitert. Deshalb bestand das vordergründige Ziel der Analyse der Therapieergebnisse darin, den Nutzen eines solchen therapeutischen Vorgehens zu erörtern.

Anhand eines Patientenkollektives von 265 Patienten mit unifokaler Autonomie, die zwischen 1998 und 2006 eine Radioiodtherapie erhielten, wurde deshalb der Einfluss des Autonomievolumens auf das Ergebnis der Radioiodtherapie untersucht. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit kleinen Autonomievolumina etwas häufiger schilddrüsenpezifische Beschwerden aufwiesen als Patienten mit größeren Autonomien ( $\leq 10$  ml 93 % vs.  $> 10$  ml 88,4 %).

Wie auch in anderen Studien beschrieben [4][33], betrug das mittlere Lebensalter des Rostocker Patientengutes 60 Jahre. Auch nach Differenzierung des Patientengutes bezüglich des autonomen Volumens gab es in den einzelnen Patientengruppen im Mittel keinen Einfluss des Alters auf das autonome Volumen. Offenbar bedarf es zur Autonomieentwicklung und bis zur klinischen Manifestation der Symptomatik einer langen Anlaufzeit über mehrere Jahre [34][35].

Ähnlich wie bei der epidemiologischen Erhebung der Schilddrüsen-Initiative Papillon [5], waren im Rostocker Krankengut der Patienten mit unifokaler Autonomie vermehrt Frauen vertreten (65 %). Dabei kamen Autonomievolumina  $\leq 10$  ml bei Frauen häufiger vor als bei Männern, insbesondere Autonomievolumina  $< 5$  ml (Verhältnis weiblich / männlich 4,1),

während Autonomievolumina von  $> 10$  ml im Krankengut gleich häufig bei Männern und Frauen verteilt waren.

Einerseits scheinen Männer Veränderungen und Beschwerden seitens der Schilddrüse wohl erst später zu bemerken und gehen deshalb später zum Arzt als Frauen. Andererseits sind Beschwerden bei Patienten mit kleineren Autonomien möglicherweise nicht nur schilddrüsenbedingt und haben insbesondere Frauen früher zum Arzt geführt und somit als Nebenbefund zum früheren Nachweis der Schilddrüsenautonomie beigetragen.

Wie üblich erfolgte vor der Radioiodtherapie eine sonographische Ermittlung des Volumens der Autonomie sowie ihre szintigraphische Darstellung nach intravenöser Injektion von Tc-99m-Per technetat.

Die Berechnung der therapeutischen I-131-Aktivität erfolgt mittels der MARINELLI-Formel. Bei der Kalkulation mittels der MARINELLI-Formel geht man davon aus, dass sich die Biokinetik einer kleinen Testaktivität von I-131 ähnlich wie die Biokinetik nach der therapeutischen Applikation von I-131 verhält. Bei allen Patienten wurde deshalb in der Voruntersuchung ein Radioiodkurztest über 24 Stunden nach oraler Applikation von 2 Mbq I-131 durchgeführt, da der maximale I-131-Uptake bei Autonomie häufig 24 Stunden nach I-131-Applikation zu erwarten ist [1][7]. Im untersuchten Patientenkollektiv war mit Zunahme des Autonomievolumens auch eine proportionale Zunahme des Tc-99m-Per technetat-Uptakes (und I-131-Uptakes) zu verzeichnen. Bei einem Autonomievolumen  $> 20$  ml betrug der TcTUs  $> 3$  %, bei einem Autonomievolumen von 5 – 10 ml stets  $< 2$  %, bei einem Autonomievolumen  $< 5$  ml gerade 1 %.

Im Mittel soll der Suppressionsuptake von Tc-99m-Per technetat (TcTUs) ebenso wie das Volumen der unifokalen Autonomie die funktionelle Relevanz der Autonomie repräsentieren [15].

Voraussetzung für das Gelingen der Radioiodtherapie der funktionellen unifokalen Autonomie ist, dass das paranoduläre Schilddrüsengewebe TSH-supprimiert ist ( $TSH \leq 0,1$  mU/l). Nur so kann gesundes Schilddrüsengewebe geschont werden und gleich gute Therapieergebnisse sowohl bei kompensierten Autonomien (unter TSH-Suppression) als auch bei dekompenzierten Formen erwartet werden [1][12][31]. Deshalb mussten 38,8 % der 265 Patienten vor Therapiebeginn über 14 Tage eine TSH-suppressive Schilddrüsenmedikation erhalten. Das Erfordernis dieser Prämedikation nahm hierbei mit Zunahme des Knotenvolumens ab, da

bei größeren Autonomievolumina häufiger schon eine spontane TSH-Suppression vorlag (bei Autonomievolumina 5 - 10 ml, > 10 - 20 ml und > 20 ml zu 61 %, 80 % bzw. 87,5 %). Bei Autonomievolumina < 5 ml war immerhin schon bei 18 % der Patienten eine spontane TSH-Suppression zu verzeichnen. Patienten dieser Autonomie-Gruppe benötigten jedoch am häufigsten eine L-Thyroxin-Prämedikation. Bei insgesamt 42 der 265 Patienten (15,8 %) wurde zur Optimierung der TSH-Suppression 14 Tage vor Beginn der Radioiodtherapie eine thyreostatische Medikation abgesetzt.

Einigkeit besteht darin, dass die Radioiodtherapie einzeitig erfolgen sollte und für jeden Patienten eine individuelle Berechnung der therapeutischen I-131-Aktivität vorgenommen werden muss [1][9][12]. Dieses Prinzip wurde bei der Durchführung der I-131-Therapie am untersuchten Patientenkollektiv eingehalten.

Wie bei Nüchel et al. [36] fiel auf, dass der mittlere I-131-Uptake in allen Autonomie-Gruppen unter der Therapie etwas niedriger als im Test ausfiel. Dies lässt sich auch durch die Beobachtung von Postgard et al. und Lundh et al. belegen [37][38]. Als Ursache für den verminderten I-131-Uptake unter Therapie vermuten die Autoren einen durch die  $\beta$ -Strahlung der diagnostisch verabreichten I-131-Aktivität vorübergehenden Funktionsverlust (Stunning) der Schilddrüse.

Groth et al. [39] hingegen sehen in der Differenz des diagnostischen zum therapeutischen I-131-Uptake (Uptake-Verlust) ein Zeichen der schon früh einsetzenden therapeutischen Wirkung von I-131. Dabei führt die Apoptose von Follikelzellen zu einer Verminderung des therapeutischen I-131-Uptake.

Sie beobachteten als Ausdruck der Gewebszerstörung schon 48 Stunden nach therapeutischer I-131-Applikation einen Anstieg des Thyreoglobulin-Spiegels im Serum in Abhängigkeit von der Aktivität der I-131-Applikation.

Der I-131-Uptake-Verlust zwischen Diagnostik und Therapie war bei den Patienten mit großen Autonomievolumina infolge höherer I-131-Aktivitäten deutlicher ausgeprägt als bei den Patienten mit kleinen Autonomievolumina nach geringerer therapeutischer I-131-Gabe. Bei Autonomien > 20 ml mit höherem I-131-Uptake betrug der mittlere I-131-Uptake-Verlust 4,2 % und war gegenüber Autonomien  $\leq$  10 ml (I-131-Uptake-Verlust 2,2 %) nahezu verdoppelt. Dabei waren die relativen Uptake-Verluste unter endogener TSH-Suppression etwas deutlicher ausgeprägt als unter exogener TSH-Suppression. Das zeitlich begrenzte

Vorliegen der hyperthyreoten Funktionslage unter L-Thyroxin-Prämedikation wirkte möglicherweise hemmend auf Früheffekte der I-131-Therapie.

Die Iodkinetik in der Schilddrüse bzw. im Autonomie wird neben dem I-131-Uptake durch die effektive Halbwertszeit von I-131 im Gewebe definiert. Die effektive Halbwertszeit wurde im Krankengut nicht individuell bestimmt, sondern diagnose-gruppenspezifisch empirisch aus vorausgegangenen I-131-Therapien als gemittelter Wert in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion gewonnen [40]. Dieses ist nach Nüchel et al. [36] weniger zeitaufwendig und gegenüber den im Radioiodtest individuell bestimmten Werten als gleichwertig anzusehen, da die diagnostisch und therapeutisch ermittelten Halbwertszeiten individuell stark divergieren können. Auch aus der Sicht von Schneider et al. [41] ist es vertretbar, auf die Bestimmung der individuellen Halbwertszeit zu verzichten, ohne Abstriche in der Genauigkeit der Prognose des Therapieergebnisses hinnehmen zu müssen. Bei allen Patienten im Krankengut mit hyperthyreoter Funktionslage unter endogener TSH-Suppression wurde eine effektive Halbwertszeit von 4,2 Tagen angenommen, bei latenter Hyperthyreose oder exogener TSH-Suppression von 4,8 Tagen.

Beim Vergleich der angenommenen mit der therapeutisch dokumentierten Halbwertszeit zeigte sich, dass die therapeutische Halbwertszeit im Mittel länger als erwartet ausfiel. Dieses war besonders in der Autonomie-Gruppe  $> 20$  ml auffällig. Hier betrug die Differenz zwischen der eingesetzten effektiven und der therapeutisch ermittelten Halbwertszeit 1,2 Tage. Lediglich in der Autonomie-Gruppe 5 – 10 ml entsprach die im Mittel angenommene der im Mittel therapeutisch gemessenen effektiven Halbwertszeit. Im Gruppenmittel betrug die therapeutische Zunahme der effektiven Halbwertszeit 0,5 Tage.

Auch nach Differenzierung der Patientendaten in Abhängigkeit von der Art der TSH-Suppression zeigte sich unabhängig davon, ob eine endogene oder exogene TSH-Suppression vorlag, im Mittel in den Autonomie-Gruppen eine Zunahme der effektiven Halbwertszeit um 0,5 Tage. Bei endogener TSH-Suppression war dieses Ergebnis den größeren Autonomien ( $> 10$  ml) geschuldet, bei exogener TSH-Suppression aber auch den kleineren, insbesondere den Autonomien  $< 5$  ml. Offenbar förderte die zeitlich begrenzte L-Thyroxin Gabe bei sehr kleinen Autonomien die intrathyreoidale Verweildauer von I-131.

Möglicherweise liegt die Diskrepanz der in früheren Studien ermittelten und für die Therapieberechnung angenommenen effektiven Halbwertszeit und der posttherapeutisch

ermittelten Halbwertszeit an der Verbesserung der Iodid-Versorgung der Bevölkerung. Infolge der damit gestiegenen Iodidkonzentration in der Schilddrüse (und in den Autonomien) würde zusätzlich aufgenommenes I-131 nach dem Massenwirkungsgesetz länger in der Schilddrüse verbleiben. [42].

Nach dem vorliegenden Ergebnis ließe sich mit einer Anhebung der effektiven Halbwertszeit um 0,5 Tage bei manifester Hyperthyreose von 4,2 auf 4,7 Tage und bei latent oder medikamentös bewirkter Hyperthyreose von 4,8 auf 5,3 Tage bei der Therapieberechnung die zu applizierende I-131-Aktivität und somit die Strahlenexposition des Patienten verringern. Bei der Berechnung der zu applizierenden I-131-Aktivität ist die therapeutisch gewünschte Herdenergiedosis der entscheidende Faktor. In der Literatur ist der Einfluss der Herdenergiedosis auf den Therapieerfolg aber umstritten. Seeger et al. [10] beschreiben die Zielvolumendosis als wesentlichen Einflussfaktor auf das Therapieergebnis und stellen fest, dass zur effektiven Einzeittherapie einer funktionellen Autonomie eine Strahlendosis von mindestens 350 Gy auf das autonome Volumen erforderlich ist. Laut Heinze und Bohn [31] wird mit Energiedosen von 400 Gy eine optimale Elimination autonomen Gewebes erzielt. Schicha und Dietlein [9] empfehlen 300 – 400 Gy Herdenergiedosis. Moser [43] beschreibt eine signifikant höhere Erfolgsrate bei einer Zielvolumendosis von 400 gegenüber 300 Gy. Laut einer Studie von Ghadban et al. [44] steht die Therapieerfolgsrate jedoch in keinem Zusammenhang mit der verabreichten Zieldosis. Auch Vogt et al. [45] erkennen keinen Zusammenhang von Therapieerfolg und erreichter Herdenergiedosis.

Im Rostocker Patientenkollektiv war leitliniengemäß eine Herdenergiedosis von 300 Gy angestrebt worden [12]. Allerdings wurde die Konstante in der MARINELLI-Formel mit 25 relativ hoch angesetzt. In einigen Fällen wurde wegen eines geringen Restvolumens der Schilddrüse oder einer grenzwertig funktionellen Relevanz der Autonomie eine Reduktion auf 250, 200, 150 bzw. 100 Gy vorgenommen, um in solchen Ausnahmefällen nicht die Entstehung einer hypothyreoten Funktionslage zu begünstigen.

Daraus resultierte im Mittel eine berechnete Herdenergiedosis von 265 Gy. Am häufigsten wurden dabei 300 Gy (n = 158) und 200 Gy (n = 87) als Zieldosis angestrebt. Letztere Herdenergiedosis eher bei kleineren Autonomien ( $\leq 10$  ml) und sehr großen Autonomien ( $> 20$  ml). Auffällig war dabei, dass zur Behandlung großer Autonomien eine deutlich höhere I-131-Aktivität zum Einsatz gelangte als bei den kleinen Autonomievolumina. Die Erklärung

findet sich in der MARINELLI-Formel, in der das Knotenvolumen und die Herd-Energiedosis direkt proportional die zu applizierende I-131-Aktivität steigern.

Beim Vergleich der in den Autonomie-Gruppen applizierten mittleren I-131-Aktivität je mittlerer Volumeneinheit zeigte sich aber, dass die applizierte I-131-Aktivität pro ml Autonomiegewebe mit steigendem Autonomievolumen sank, von 79,2 MBq (< 5 ml) auf 34,8 MBq (> 20 ml) um den Faktor 2,3.

Die Ursache hierfür ist im diagnostischen I-131-Uptake der heißen Knoten zu sehen. Nach MARINELLI sinkt die zu applizierende Aktivität mit Zunahme des I-131-Uptakes. Dieser war keine Konstante sondern fiel im untersuchten Patientengut bei großen Knotenvolumina (> 20 ml) deutlich höher aus (um den Faktor 2,2) als bei kleinen Knotenvolumina (< 5 ml).

Die erzielte Herdenergiedosis lag im gesamten Patientengut im Mittel bei 270 Gy und schwankte in den einzelnen Autonomie-Gruppen im Mittel zwischen 246 und 296 Gy. Dabei fiel die erzielte Herdenergiedosis bei Patienten mit großen Autonomien (>10 ml) höher aus als angestrebt, maximal um 12,9 % bei Autonomien > 20 ml. Bei Patienten mit kleineren Knotenvolumina kam es eher zu einer Unterschreitung der geplanten Herdenergiedosis, bei Autonomien < 5 ml um 4,0 % und bei Autonomien von 5 - 10 ml um 5,8 %.

Das Unterschreiten der gewünschten Herdenergiedosis bei den kleineren Autonomien (welche häufig schon aus Vorsicht reduziert wurde) hatte jedoch keine negative Auswirkung auf die Euthyreoserate. 6 Monate nach Radioiodtherapie wurde im Mittel eine Euthyreoserate von 90,6 % erzielt, unter Einbeziehung der Hypothyreoserate lag die Erfolgsrate hinsichtlich der Beseitigung der Hyperthyreose bei 95,1 %.

Differenziert man die posttherapeutische Funktionslage nach dem Autonomievolumen, wird deutlich, dass Patienten mit kleineren Autonomien häufiger eine euthyreote Funktionslage entwickelten. Bei Ausgangsvolumina von 5 - 10 ml zeigte sich mit 94,1 % die höchste Euthyreoserate. Auch bei den kleinsten Autonomien (< 5 ml) lag die Euthyreoserate mit 91,5 % noch hoch. Mit zunehmenden Knotenvolumina wurde dagegen weniger oft eine euthyreote Funktionslage erzielt (89,9 % bzw. 82,5 %).

Im Vergleich mit Literaturdaten kann die ermittelte Euthyroserate insbesondere bei den kleinen Autonomien als ausreichend hoch betrachtet werden. Guhlmann et al. beschreiben nach erfolgter Radioiodtherapie bei 85 % der Patienten mit Schilddrüsenautonomie eine euthyreote Funktionslage, in der Studie von Heinze et al. zeigte sich eine posttherapeutische

Euthyreoserate von 87,1 % und in den Ergebnissen von Reiners ließ sich eine Euthyreoserate von 83 % ermitteln [17][19][31][46].

Die Hypothyreoserate im Sinne einer Übertherapie fiel bei den kleineren Autonomien niedriger aus als bei größeren Autonomien. Am niedrigsten war sie bei Patienten mit Autonomien von 5 – 10 ml Volumen ( 2,4 %) und bei Autonomien < 5 ml (2,8 %). Patienten mit Autonomievolumina > 20 ml entwickelten posttherapeutisch am häufigsten eine hypothyreote Funktionslage (12,5 %).

Die Rate der Therapieversager war im Mittel in den Autonomie-Gruppen gleich und betrug 4,9 %. Unter exogener TSH-Suppression fiel die mittlere Euthyreoserate mit 92,6 % (Erfolgsrate unter Einbeziehung der Hypothyreoserate 96,5 %) gegenüber spontaner endogener TSH-Suppression mit 85,7 % (Erfolgsrate unter Einbeziehung der Hypothyreoserate 92,6 %) etwas günstiger aus. Die höchste mittlere Euthyreoserate erzielten Behandlungen unter exogener TSH-Suppression bei kleinen (97 %) und kleinsten Autonomien (94,8 %). Dagegen lag unter endogener TSH-Suppression bei den Autonomien < 5 ml mit 15,4 % die höchste Versager-quote vor. Allerdings waren es bei einem sehr kleinen Gruppenumfang von 13 Patienten nur 2 Patienten, die eine hyperthyreote Funktionslage beibehielten. Bei den endogen TSH-supprimierten Patienten war aufgrund des höheren Grades der Schilddrüsenfunktionsentgleisung primär mit einem schlechteren Therapieergebnis zu rechnen.

Der mittlere TSH-Spiegel lag nach der Therapie in den Autonomie-Gruppen > 10 – 20 ml und > 20 ml höher (2,0 bzw. 2,6 µIE/ml) als in den Gruppen mit kleineren Autonomievolumina (< 5 ml 1,2 µIE/ml bzw. 5 – 10 ml 1,7 µIE/ml ). Es gab kaum einen Unterschied, ob es sich dabei um Therapien unter endogener oder exogener TSH-Suppression handelte. Dieser Befund deckt sich mit der Aussage von Heinze und Bohn, je größer das Volumen der Autonomie und je kleiner das paranoduläre Restgewebe sei, um so wahrscheinlicher sei das Auftreten einer posttherapeutische Hypothyreose [31]. Eine Erklärung hierfür könnten auch die Untersuchungen von Gorman und Robertson [47] liefern, wonach die Strahlenbelastung des supprimierten paranodulären Gewebes einerseits mit der Größe der Autonomie zunimmt und sich andererseits mit dem Abstand vom Autonomie verringert. Das würde auf dosimetrischer Basis erklären, warum selbst bei optimaler Suppression des paranodulären Gewebes Hypothyreosen nicht ganz vermeidbar sind.

Zusammengefasst fiel die Hypothyreoserate jedoch in allen Autonomie-Gruppen niedrig aus, wobei hier möglicherweise die im Vergleich zu anderen Autoren nur kurze Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten eine Rolle spielt, da eine posttherapeutische Hypothyreose auch noch Jahre nach der Therapie auftreten kann. Nach 10 Jahren entwickelt sich bei 10 % und nach 25 Jahren bei 32 % der mit Radioiod behandelten Patienten eine Hypothyreose [48].

Bei der Kontrolluntersuchung 6 Monate nach erfolgter Radioiodtherapie war das Autonomievolumen im Mittel bei allen Patienten um 55 % reduziert, am deutlichsten bei Autonomien > 10 ml Volumen um 59,1 %, bei Volumen < 5 ml noch um 48,4 %. Gleichzeitig kam es in allen Autonomie-Gruppen zu einer Abnahme des Tc-99m-Pertheneat-Uptakes über dem ehemaligen Autonomieknoten. Bei Autonomien > 20 ml fiel dieser um ca. 15 % niedriger aus als bei kleineren Autonomievolumina. Auch das Gesamtvolumen der Schilddrüse verkleinerte sich durchschnittlich in allen Autonomie-Gruppen. Mit zunehmendem Autonomievolumen war hierbei eine größere Abnahme des Schilddrüsengesamtvolumens zu verzeichnen (Autonomie-Gruppe < 5 ml mittlere Volumenreduktion 24,1 %; Autonomie-Gruppe > 20 ml mittlere Volumenreduktion 50,4 %). Auch Seeger et al. [10] beobachteten eine Volumenminderung des Schilddrüsengesamtvolumens, welche bei Herddosen  $\geq 350$  Gy deutlicher ausfiel als bei Herddosen < 350 Gy. Die deutlich höheren I-131-Aktivitäten bei großen Autonomien führen zu einer höheren Belastung des paranodulären Schilddrüsengewebes, was sich auch durch den um ca. 20 % niedrigeren posttherapeutischen Tc-99m-Pertheneat-Uptake bei der Autonomie-Gruppe 20 ml belegen lässt, während deutlich geringere I-131-Aktivitäten bei kleineren Autonomien zu einer hervorragenden Euthyreoserate der Therapie mit wesentlich geringerer Belastung des paranodulären Gewebes beigetragen haben. Dabei war eine Reduktion der Herdenergiedosis bei kleinen Autonomien der Erfolgsrate nicht abträglich.

Die prätherapeutischen Symptome waren vielfältig und traten bei 89,4 % aller Patienten auf. Am häufigsten wurde über Hyperhidrosis, innere Unruhe und Herzklopfen geklagt, vermehrt eher bei Patienten mit kleineren Autonomievolumina ( $\leq 10$  ml). Durch die Radioiodtherapie wurde aber nur in etwa 38 % der Fälle eine Beseitigung der Beschwerden erzielt, hier am ehesten bei Patienten mit größeren Autonomien. Patienten mit kleinen Autonomien ( $\leq 10$  ml) wiesen dagegen vermehrt eine Persistenz der Beschwerden auf. Offenbar handelte es sich um eine Gruppe von Patienten, bei denen Beschwerden frühzeitig zur Diagnostik der Autonomie geführt haben, die aber möglicherweise nicht allein auf die Schilddrüsenüberfunktion

zurückzuführen waren. Damit ließe sich die Diskrepanz zwischen klinischer und messtechnischer Erfolgsrate dieser kleinen unifokalen Autonomien erklären.

Im Ergebnis der Analyse wird das Vorgehen, auch kleinere Autonomie (< 8 ml) mit I-131 zu therapieren gestützt, wobei mit einer niedrigeren therapeutischen I-131-Aktivität und somit einer geringeren Strahlenexposition und geringerer Induktionsrate auffälliger TPO-AK-Titer schon ausreichend hohe Herdenergiedosen zu erzielen sind, um eine Elimination des autonomen Schilddrüsengewebes zu erreichen und dabei die Versager- bzw. Hypothyreoserate im Vergleich zu größeren Autonomien niedrig zu halten.

Ergänzt wird dies durch eine nähere Betrachtung der Hormonsynthese in der unifokalen Autonomie in Abhängigkeit von deren Volumen. Von Patientengruppe I bis IV nimmt das Volumen der heißen Knoten im Mittel um den Faktor 10 zu, der TcTus dagegen nur um den Faktor 4 und der 24Std.-I-131-Uptake sogar nur um den Faktor 2. Mit zunehmendem Volumen, gleichbedeutend mit Alter der unifokalen Autonomie, traten somit Veränderungen im Iodstoffwechsel auf, die einer Erklärung bedürften.

Frühere Modelle, die den Iodstoffwechsel in der Schilddrüse beschreiben [49], waren sehr komplex aufgebaut und für eine Simulation anhand kinetischer Uptakemessungen mit Radioiodid weniger geeignet.

Rink gelang es 2004, die Uptakekurve von I-131 über der Schilddrüse als die Summe von zwei Exponentialfunktionen genau zu beschreiben [50]. Mathematisch erfasst wird die Geschwindigkeit des Iodeinstroms in die Schilddrüse, des Ausstroms (als radioaktiv markiertes Hormon), die Höhe des Kurvenmaximums und der Zeitpunkt des Kurvenmaximums [51].

Die Geschwindigkeit des Iodeinstroms wird durch die Aktivität des Natriumiodid-Symporters vorgegeben. Ohne nachfolgende Peroxidase-Reaktion und Einbau von Iod in Hormon wird Radioiod sehr rasch aus der Schilddrüse wieder abgegeben, der maximale Radioioduptake ist sehr niedrig bis nicht mehr vorhanden. Ausgelöst werden kann dies durch eine Thyreostase, welche die Peroxidase-Reaktion hemmt [52].

Ein derartiger Einfluss kann im vorliegenden Patientengut ausgeschlossen werden. Ein erniedrigter maximaler Radioioduptake findet sich auch bei erhöhter Zufuhr von inaktivem Iodid [49]. Ein Zusammenhang zwischen alimentärer Iodzufuhr und Größe der autonomen Knoten ist nicht wahrscheinlich.

Ein aufgehobener 24 Stunden-Radioioduptake findet sich dagegen bei ca. 5 % der heißen Knoten im Tc-99m-Per technetat-Szintigramm (heiße Knoten ohne Hormonsynthese) [14].

Die mit dem Volumen zunehmende Dissoziation zwischen Volumen der Autonomie, NaI-Symporter-Aktivität (Tc-99m-Per technetat-Uptake) und Hormonsynthese (I-131-Uptake) ist somit als eine zunehmend nachlassende Hormonaktivität pro Volumeneinheit zu deuten. Das bedeutet, kleine Autonomien verhalten sich relativ toxischer als große heiße Knoten und können sich folglich gleichwohl gesundheitsschädlich auswirken. Dieser Umstand erklärt auch den auffallend geringen Einfluss des Autonomievolumens auf die Stoffwechsellage vor Therapie.

Die Korrelation von Autonomievolumen, Tc-99m-Per technetat-Suppressionsuptake und 24Std.-I-131-Uptake in einer 3D-Darstellung verdeutlicht dies (Abb. 15).

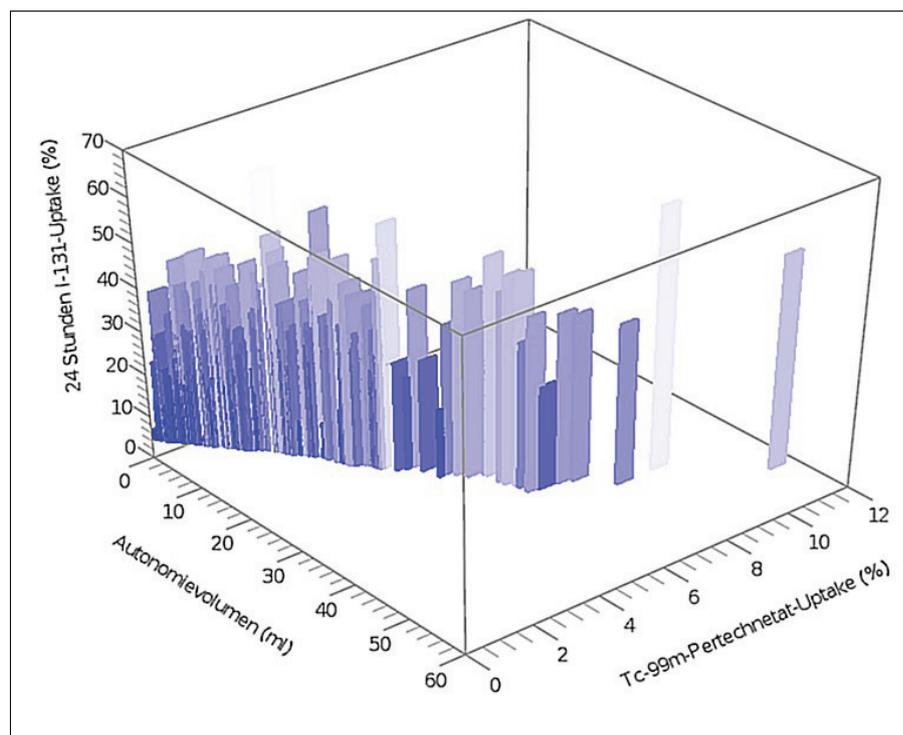


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen Autonomievolumen, Tc-99m-Per technetat-Uptake und 24Std.-I-131-Uptake

Der Zusammenhang zwischen Tc-99m-Per technetat-Uptake und I-131-Uptake, dargestellt als Säulendiagramm bleibt weitgehend konstant, ohne wesentliche Abhängigkeit vom Autonomievolumen.

## 5. Zusammenfassung

Die Radioiodtherapie hat sich als wirkungsvolle und nebenwirkungsarme Behandlung der funktionell relevanten Schilddrüsenautonomie bewährt. Als Therapieziel gilt es, die hyperthyreote Schilddrüsenfunktion zu beseitigen und die Hypothyreoserate gering zu halten.

Eine hyperthyreote Funktionslage bzw. eine TSH-Suppression wird als Therapieindikation vorausgesetzt und nach gängiger Literaturmeinung meist ab einem autonomen Volumen von 8-10 ml bzw. einem TcTUs ab 2 % erwartet. Entsprechend wird die Therapie erst ab einem solchen autonomen Volumen bzw. bei einem erhöhtem Suppressionsuptake von Tc-99m-Perchnetat für erforderlich gehalten.

In einer retrospektiven Analyse von 265 Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2006 in der Klinik für Nuklearmedizin an der Universität Rostock wegen unifokaler Autonomie mit I-131 therapiert wurden, sollte der Einfluss des Autonomievolumens auf die Erfolgsrate der Radioiodtherapie (euthyreote Stoffwechsellage) unter besonderer Berücksichtigung sehr kleiner unifokaler Autonomien untersucht werden.

Dazu wurden 4 Patientengruppen nach dem Volumen der unifokalen Autonomie miteinander verglichen:

I: < 5 ml (n = 71), II: 5 – 10 ml (n = 85), III: > 10 – 20 ml (n = 69) und IV: > 20 ml (n = 40).

Bei der Therapieerfolgskontrolle 6 Monate nach erfolgter Radioiodtherapie war im Mittel bei 90,6 % der Patienten eine euthyreote Funktionslage erzielt worden, die Hyperthyreose wurde im Mittel zu 95 % beseitigt. Die Euthyreoserate nahm jedoch mit größeren Volumina der unifokalen Autonomie ab:

Gruppe I: 91,5 %; Gruppe II: 94,1 %; Gruppe III: 89,9 %; Gruppe IV: 82,5 %.

Die posttherapeutische Hypothyreoserate war in der Gruppe mit den Autonomievolumina > 20 ml mit 12,5 % am höchsten. Gering fiel sie dagegen mit 2,8 % bzw. 2,4 % in der Autonomie-Gruppe mit < 5 ml bzw. in der Autonomie-Gruppe mit 5 - 10 ml Autonomievolumen aus.

Trotz Applikation einer deutlich geringeren therapeutischen I-131-Aktivität als bei größeren Autonomievolumina, war bei kleinen Autonomien eine hohe Euthyreoserate (bis zu 94,1 %) erzielt worden.

erzielt worden. Auch bei sehr kleinen Knotenvolumina ( $< 5$  ml) ließ sich eine Volumenreduktion um nahezu die Hälfte erzielen.

Es konnte gezeigt werden, dass der mittlere TSH-Spiegel bei großen Autonomievolumina nach der Therapie höher ausfiel (2,0 bzw. 2,6  $\mu\text{IE/ml}$ ) als in den Gruppen mit kleinen Autonomievolumina (1,2 bzw. 1,7  $\mu\text{IE/ml}$ ), was sich durch die erhöhte Strahlenexposition des paranodulären Schilddrüsengewebes bei großen Autonomievolumina erklären lässt. Bei kleinen Volumina ist der therapeutische Bedarf an I-131 wesentlich geringer, die Strahlenexposition des Restgewebes ist reduziert und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer posttherapeutischen Hypothyreose somit verringert.

Die Induktion auffälliger TPO-AK-Titer war bei Volumina  $< 10$  ml niedriger als bei größeren heißen Knoten.

In allen Patienten-Gruppen kam es nach der Radioiodtherapie zu einer Linderung der Symptomatik. Überwiegend betraf dies Patienten mit großvolumigen unifokalen Autonomien. Bei Patienten mit kleinen heißen Knoten ( $\leq 10$  ml) persistierten die Beschwerden trotz hoher Erfolgsrate häufiger. Möglicherweise handelt es sich hierbei um Patienten, die frühzeitig ärztlichen Rat suchten und bei denen die Schilddrüsenerkrankung somit frühzeitig erkannt wurde, aber nicht immer Ursache der vorliegenden Beschwerden war.

Im Ergebnis der Untersuchung ließ sich bestätigen, dass Patienten mit sehr kleinen unifokalen Autonomien durchaus von der I-131-Behandlung profitieren, zumal sich, gemessenen am TcTUs und 24 Stunden-I-131-Uptake, kleine heiße Knoten genauso toxisch Verhalten wie große heiße Knoten.

## Literaturverzeichnis

- [1] Pfannenstiel P, Hotze LA, Schumm-Draeger PM. *Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie. 5. Aufl.*. Berliner Med. Verl.-Anst. 2003, S.136-184
- [2] Knudsen N, Laurberg P, Perrild H et al. *Risk Factors for Goiter and Thyroid Nodules*. *Thyroid* 2002; 12: 879-888
- [3] Reiners C, Wegscheider K, Schicha H et al. *Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees*. *Thyroid* 2004; 14: 926-932
- [4] Arbeitskreis Jodmangel: *Iod und Ernährung*, Stand 03.01.2011, <http://www.jodmangel.de>
- [5] Schilddrüsen-Initiative Papillon: *Papillon Studie*, Stand 10.12.2007, <http://www.schilddruese.de>
- [6] Krohn K, Führer D, Bayer Y et al. *Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter*. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 504-524
- [7] Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B. *Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie. 4. Auflage*. Berliner Med. Verl.-Anst. 1999, 166-184
- [8] Grünwald F, Menzel C, Kranert WT. *Radioiodtherapie gutartiger Schilddrüsenenerkrankungen*. *Hessisches Ärzteblatt* 2004; 7: 399-404
- [9] Schicha H, Dietlein M. *Graves disease and toxic nodular goiter-radioiodine therapy*. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 63-70
- [10] Seeger T, Emrich D, Sandrock D. *Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie unter Verwendung des funktionellen autonomen Volumens*. *NuklearMedizin* 1995; 34: 135-140
- [11] Meng W. *Schilddrüsenenerkrankungen 4. Auflage*. Urban & Fischer Verlag 2002, S. 49-73
- [12] Dietlein M, Dressler J, Grünwald F et al. *Leitlinie zur Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenenerkrankungen*. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 220-223

- [13] Steiner D, Bauer R. *Radioiodtherapie kleiner, unifokaler autonomer Adenome*. Nuklearmedizin 1997; 36: 76-80
- [14] Groth P, Dunkelmann S, Schümichen C: Funktionslose heiße Knoten- Pitfall für die Radioiodtherapie, Henning Symposium, Walter de Gruyter, Berlin New York 2007, S. 272 - 277
- [15] Endlicher Daniela: *Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie der Schilddrüse unter Berücksichtigung des autonomen Volumens*, Universität Rostock, Dissertation 2001
- [16] Dunkelmann S, Wolf R, Koch A et al.. *Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH-receptor antibody assay.*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31 (10): 1428-34
- [17] Dunkelmann S, Endlicher D, Prillwitz A et al. *Ergebnisse der TcTUs-optimierten Radioiodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie*. Nuklearmedizin 1999; 38: 131-139
- [18] Dunkelmann S. *Die Radioiodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen: Funktionelle Autonomie*. Der Nuklearmediziner 2005; 28: 104-107
- [19] Reiners C. *Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie: Indikationen, Ergebnisse, Risiken*. Acta-Med-Austria 1990; 17: 66-69
- [20] Zemella V, Leisner B, Calvi J. *Spontanverlauf der Schilddrüsenautonomie*. Der Nuklearmediziner 1989; 4: 237-249
- [21] Joseph K. *Thyreoidale Autonomie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Therapiewoche 1986; 36: 1711-1723
- [22] Leisner B. *Radioiodtherapie hyperthyreoter Zustände*. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1991; 116: 423-425
- [23] Becker W. *Nuklearmedizinische Verfahren in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen*. Der Nuklearmediziner 1995; 2: 105-118
- [24] Wawschinek O, Eber O, Petek W et al. *Bestimmung der Harniodidausscheidung mittels einer modifizierten Cer-Arsenit-Methode*. Berichte der ÖGKC 1985; 8: 13-15

- [25] Dietlein M, Dressler J, Grünwald F et al. *Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik* . Nuklearmedizin 2003; 42: 109-115
- [26] Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. *Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection*. Am J Roentgenol 1948; 59: 260-281
- [27] Kinser J, Rösler H. *Die Radioiodtherapie der toxischen Adenoms der Schilddrüse*. Therapeutische Umschau 1973; 30 Heft 10: 726-733
- [28] Hamilton HG, Lawrence HH. *Recent clinical developments in the therapeutic application of radiophosphorous and radioiodine*. J Clin Invest 1942; 21: 642
- [29] Horst W. *Die Therapie der Hyperthyreose mit Radioiod* . Strahlentherapie 1951; 85: 186-95
- [30] Joseph K. *Diagnostik und Therapie der funktionellen thyreoidalen Autonomie*. Acta Med Austria 1990; 17 Sonderheft 1: 47-53
- [31] Heinze HG, Bohn U. *I-131-Therapie des autonomen Adenoms der Schilddrüse. Ergebnisse aus sieben Jahren*. Dtsch Med Wschr 1987; 112: 1073-1079
- [32] Georgi P, Bubeck B, Elser H. *Therapie mit Radionukliden bei Schilddrüsenerkrankungen, Methoden - Indikationen*. Der Nuklearmediziner 1993; 47: 47-57
- [33] Struve C, Hinrichs J. *Schilddrüsenvolumina und Häufigkeit herdförmiger Veränderungen bei schilddrüsengesunden Männern und Frauen verschiedener Altersklassen*. Dtsch Med Wschr 1989; 114: 283-287
- [34] Spilker L, Happel C, Grünwald F. *Wird die Radioiodtherapie bei Patienten mit Schilddrüsenautonomien zu spät veranlasst?* Nuklearmedizin 2008; 47: 8-12
- [35] Peter HJ, Gerber H, Studer H. *Pathogenese der funktionellen Autonomie*. Acta Medica Austriaca 1990; Sonderheft 1: 9-11
- [36] Nüchel C, Boddenberg B, Schicha H. *Die Bedeutung des Radioiodtest für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenerkrankungen*. Nuklearmedizin 1993; 32: 91-98

- [37] Postgard P, Himmelmann J, Lindencrona U et al. *Stunning of Iodine transport by I-131-Irradiation in cultured thyroid epithelial cells.* J Nucl Med 2002; 43: 828-834
- [38] Lundh C, Norden M, Nilson M, Forsell-Aronsson E,. *Reduced Iodine Transport (Stunning) and DNA Synthesis in Thyrocytes exposed to low absorbed doses from I-131 in vitro.* J Nucl Med 2007; 48: 481-486
- [39] Groth P et al. *Stunning der Schilddrüse - ein Früheffekt der I-131-Therapie?* Nuklearmedizin 2005; 44: A 103
- [40] Schümichen C. *Gesichtspunkte zur Reduktion der Strahlenexposition bei der Therapie mit offenen Radionukliden.* Börner W, Messerschmidt O, Seayss R, Holeczke H, Hrsg: Strahlenschutz in Forschung und Praxis. Stuttgart: Thieme 1982, S. 78-85
- [41] Schneider P, Körber C, Körber-Hafner N et al. *Does an individual estimation of halflife improve the results of radiiodine therapy of Graves disease?* Nuklearmedizin 2002; 41: 240-4
- [42] Waters W, Kutzim H, Wellner U. *The influence of elevated iodide supply on the autonomously functioning thyroid gland.* Nuklearmedizin 1984; 23 (2): 93-9
- [43] Moser E. *Ergebnisse der Radioiodtherapie bei den unterschiedlichen Formen der Hyperthyreose in Abhängigkeit vom Dosiskonzept.* Akt Radiol 1992; 2: 179-87
- [44] Ghadban WK, Zirie MA, Al-Khateeb DA et al. *Radioiodinetreatment of hyperthyroidism: Success rate and influence of thyrostatic medication.* Saudi Med J 2003; 24 (4): 347-51
- [45] Vogt H, Wengenmair H, Kopp J et al. *Radioiodtherapie bei kombinierten Schilddrüsenautonomien: Ergebnisse nach Korrektur für disseminierte Anteile.* Nuklearmedizin 2006; 45 (3): 101-104
- [46] Guhlmann CA, Rendl J, Börner W. *Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie und des M. Basedow.* Nucl Med 1995; 34: 20-3
- [47] Gorman CA, Robertson JS. *Radiation dose in the selection of I-131 or surgical treatment for toxic thyroid adenoma.* Ann intern Med 1978; 89: 85

- [48] Metso S, Jatinen P, Huhtala H et al. *Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism*. Clin Endocrinol 2004; 61 (5): 641-8
- [49] Wellner U, Alef K, Schicha H. *Influence of physiological and pharmacological amounts of iodine on the <sup>131</sup>I uptake of the thyroid gland-a model calculation*. Nuklearmedizin 1996; 35 (6): 251-63
- [50] Rink T, Bormuth FJ, Braun S et al. *Concept and validation of a simple model of the intrathyroidal iodine kinetics*. Nuklearmedizin 2004; 43 (1): 21-5
- [51] Dunkelmann S et al. *Lithium as an adjunct to radioiodine therapy in graves disease for prolonging the intrathyroidal effective half-life of radioiodine. Useful or not?* Nuklearmedizin 2006; 45 (5): 213-8
- [52] Dunkelmann S et al. *Change in the intrathyroidal kinetics of radiiodine under continued and discontinued antithyroid medication in graves disease*. Eur J Med Mol Imaging 2007; 34 (2): 228-36

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die eingereichte Inauguraldissertation zur Erlangung eines Doktors der Medizin selbstständig 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.

Rostock 14.04.2011

## **Danksagung**

Nachträglich möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Carl Schümichen, dem damaligen Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock, sowie der Oberärztin der Klinik Frau PD Dr. med. Simone Dunkelmann bedanken, da diese Arbeit nur in einer Kooperation mit dieser Abteilung möglich wurde.

Für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die ausgezeichnete Betreuung, die stetigen gründlichen Korrekturarbeiten, die freundliche Unterstützung, die Hilfsbereitschaft und das Interesse an meiner Arbeit, gilt mein besonderer herzlicher Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Peter Groth.

Zudem möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock danken, die mir bei der Auswertung der Studiendaten sowie bei technischen Fragen zur Seite gestanden haben.

Mein Dank geht weiterhin an die Mitarbeiter des Institutes für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock für die statische Beratung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihren Glauben und für ihre Unterstützung während der Anfertigung der Dissertation

Meinem Ehemann Hans-Hinrich Baier danke ich für seine seelische und moralische Unterstützung und für sein Lächeln und seine Geduld, die mir in schwierigen Phasen immer Mut gemacht haben.

## **Lebenslauf**

In der elektronischen Variante wird der Lebenslauf nicht veröffentlicht.

## Thesen

1. Iodmangel ist der mit Abstand am besten studierte epidemiologische Risikofaktor für die Entstehung von Schilddrüsenautonomen. Das Therapieverfahren der ersten Wahl bei Autonomie ist die Radioiodtherapie.
2. Autonomen wachsen langsam, im Mittel sind die Patienten bei Diagnosestellung 60 Jahre alt, unabhängig vom Autonomievolumen.
3. Es gibt eine geschlechtsspezifische Verteilung im Patientengut zur Radioiodtherapie: Frauen werden häufiger schon bei Vorliegen kleiner unifokaler Autonomen behandelt, Männer erst bei Vorliegen größerer Autonomen.
4. Zur Radioiodtherapie wird eine hyperthyreote Funktionslage vorausgesetzt und meist ab einem autonomen Volumen von 8-10 ml erwartet. Entsprechend wird die Therapie erst ab einem solchen Volumen für erforderlich gehalten.
5. An der Universität Rostock wurde die Indikationsstellung zur Radioiodtherapie auf unifokale Autonomen  $< 5$  ml sowie einen TcTUs  $\geq 0,6$  % erweitert, da auch diese Patienten häufig Beschwerden haben. In einer retrospektiven Studie wurde deshalb der Einfluss des Autonomievolumens auf die Erfolgsrate der Radioiodtherapie untersucht.
6. Die Radioiodtherapie weist eine hohe Erfolgsrate (euthyreote Funktionslage) von im Mittel 90,6 % auf. Sie ist bei kleinen unifokalen Autonomen mit 91,5 % bzw. 94,1 % höher als bei großen Autonomen (89,9 % bzw. 82,5 %).
7. Zur Behandlung großer unifokaler Autonomen ist eine deutlich höhere I-131-Aktivität erforderlich, als bei kleinen Autonomen. Damit ist die geringere Strahlenbelastung ein Vorteil bei der Therapie kleinerer Autonomen.
8. Die Differenz zwischen therapeutischem und diagnostischem I-131-Uptake könnte Ausdruck eines therapeutischen Früheffektes infolge frühzeitigen Einsetzens der Gewebszerstörung sein. Sie ist bei größeren Autonomen infolge der höheren I-131-Aktivitäten größer.

9. Wohl infolge der Verbesserung der Iodkonzentration im Schilddrüsengewebe ist eine Verlängerung des intrathyreoidalen I-131-Transits zu beobachten. Deshalb könnte bei unifokaler Autonomie bei der Therapieberechnung für I-131, unter Verwendung einer nicht individuell bestimmten effektiven Halbwertszeit, eine Verlängerung dieser von 4,2 auf 4,7 Tage bei manifester Hyperthyreose und von 4,8 auf 5,3 Tage bei latenter oder medikamentös bewirkter Hyperthyreose vorgenommen werden.
10. Bei kleinen unifokalen Autonomien der Schilddrüse wird die angestrebte Herdenergiedosis häufig unterschritten, trotzdem ist die Erfolgsrate höher als bei größeren Autonomien, insbesondere bei exogener TSH-Suppression.
11. Auch bei kleinen unifokalen Autonomien kommt es zu einer deutlichen Volumenreduktion durch die I-131-Behandlung wobei die Volumenreduktion des Schilddrüsenrestgewebes deutlich geringer ist als bei großen Autonomien.
12. Der Abfall des posttherapeutischen Tc-99m-Pertheneat-Uptakes über dem ehemaligen Autonomieknoten sowie ein Anstieg über dem Schilddrüsenrestgewebe ist ein guter Gradmesser für den Erfolg der Radioiodtherapie .
13. Nach der Radioiodtherapie steigt erwartungsgemäß der TSH-Spiegel. Die Hypothyreoserate ist bei großen Autonomievolumina deutlich höher als bei kleinen Autonomievolumina.
14. Bei kleinen Autonomievolumina (< 10 ml) tritt posttherapeutisch seltener eine TPO-AK-Titer-Erhöhung auf.
15. Die Versagerquote (Persistenz der Hyperthyreose) ist unabhängig vom Autonomievolumen.
16. Trotz objektiver Befunde (höhere Erfolgsrate, deutliche Verkleinerung des Autonomievolumens) gelingt eine Linderung der Symptome bei Patienten mit kleinen Autonomien weniger häufig als bei Patienten mit größeren Autonomien, da die Beschwerden häufig schilddrüsenunspezifisch sind.