

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Chr. Reiners

**Einfluss der thyreostatischen Therapie
auf den Erfolg
einer ersten Radioiod-Ersttherapie bei der
Autoimmunthyreopathie
vom Typ M. Basedow**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Kathrin Kleinert
aus Memmingen
Würzburg, Juni 2004

Referent: Prof. Dr. med. P. Schneider

Korreferent: Prof. Dr. med. B. Allolio

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2005

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Definition	1
1.2. Epidemiologie und Pathogenese	1
1.3. Symptome und klinische Befunde	2
1.4. Verlauf	2
1.5. Therapie	3
1.5.1. Thyreostatische Therapie	3
1.5.2. Operative Therapie	4
1.5.3. Radioiodtherapie	4
1.6. Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei M. Basedow	5
1.7. Fragestellung	7
2. Material und Methodik	8
2.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs	8
2.2. Erfolgskriterien	10
2.3. Erfassung der Patientendaten	11
2.4. Dosimetrie	12
2.5. Statistische Methoden	13
3. Ergebnisse	15
3.1. Allgemeiner Überblick	15
3.1.1. Klinische Ausgangswerte	15
3.1.2. Laborparameter	18
3.1.3. Erfolgsverteilung	18
3.2. Einfluss einer simultanen thyreostatischen Medikation auf den Therapieausgang	19
3.2.1. Einflussnahme einer thyreostatischen Medikation auf verschiedene Therapievariablen	19
3.2.2. Erfolgsverteilung mit bzw. ohne Thyreostase	22
3.2.3. Weiterführung der thyreostatischen Therapie unter RIT	23
3.2.4. Thyreostase im Detail	25
3.3. Ergebnisse der multivariaten Analyse	27
3.3.1. Faktorenanalyse	27
3.3.2. Diskriminanzanalyse	29

4. Diskussion	31
4.1. Erfolgsverteilung	31
4.2. Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei M. Basedow	31
4.3. Einflussfaktor thyreostatische Therapie	34
5. Zusammenfassung	38
6. Literaturverzeichnis	40

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
A	Aktivität
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
D	Zieldosis
EO	endokrine Orbitopathie
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Colonie-stimulierender Faktor
HLA	human leucocyte antigen
I-131	Iod-131
IL	Interleukin
m	männlich
M	Zielmasse
M.	Morbus
n.s.	nicht significant
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
RIT	Radioiodtherapie
SD	Schilddrüse
Tc-99m	Technetium-99 metastabil
Tg-Ak	Thyreoglobulinantikörper
th	stationäre Aufnahme
TPO-Ak	Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase
TSH-R-Ak	TSH-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreostimulierendes Hormon
U	Uptake
US	Ultraschall
w	weiblich

1. Einleitung

1.1. Definition

Bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow handelt es sich um eine systemische Immunerkrankung mit thyreoidalen und extrathyreoidalen Manifestationen. Ausser der Schilddrüse können das Orbitagegewebe, (endokrine Orbitopathie), die Prätibialregion, (prätibiales Myxödem) und selten die Akren, (Akropachie mit keulenförmiger Auftreibung der Finger- und Zehenendglieder) betroffen sein ^[1,2].

1.2. Epidemiologie und Pathogenese

Der Morbus Basedow ist mit einer Prävalenz von 2-6% eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen ^[3], die in jedem Lebensalter vorkommen kann. Frauen erkranken etwa fünf mal häufiger als Männer ^[4,5].

Das multifaktorielle Geschehen entwickelt sich bei genetisch prädisponierten Individuen (vermehrtes Vorkommen von HLA-B8 und HLA-DR3) unter der Einwirkung von Umwelteinflüssen (Bakterien, Viren, psychosozialer Stress, Rauchen) und führt über eine Präsentation des Antigens zu einer T-Zell-Aktivierung. Zytokinvermittelt kommt es zur Proliferation aktivierter B-Lymphozyten, die gegen Schilddrüsengewebe und antigenverwandte Strukturen in extrathyreoidalen Geweben Antikörper bilden. Schliesslich führt die Produktion von Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TSH-R-Ak) zur unkontrollierten Stimulation des TSH-Rezeptors und damit klinisch zur Hyperthyreose ^[4]. Eine Veranschaulichung bietet Abb. 1 ^[4].

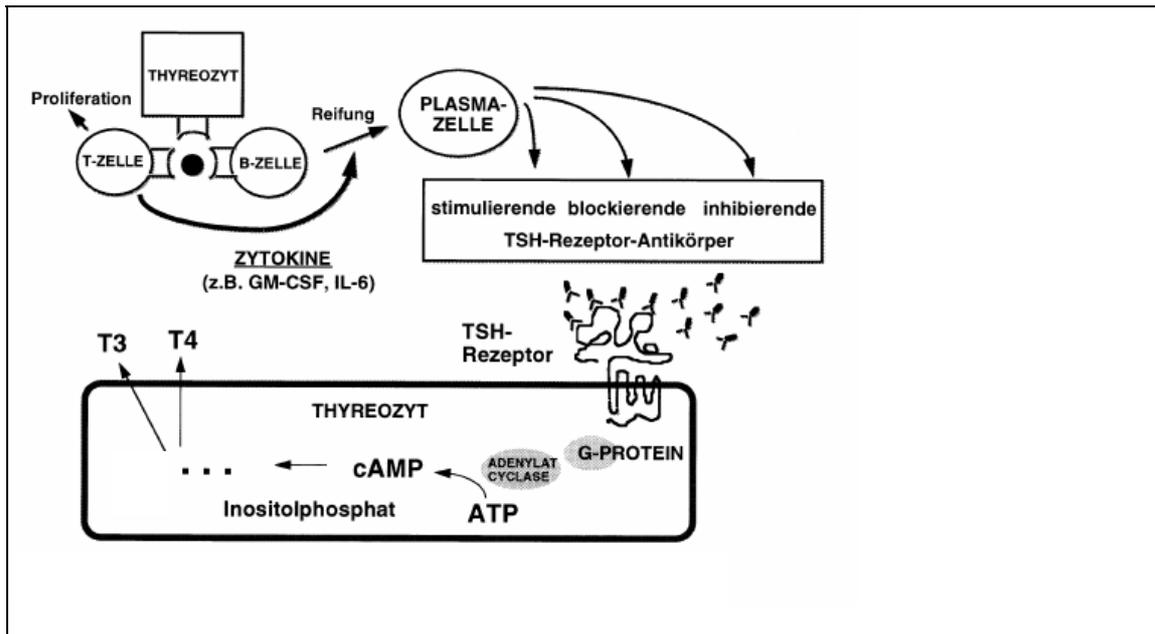


Abb. 1: Schema zur Pathogenese des M. Basedow

1.3. Symptome und klinische Befunde

Die klassischen Symptome Tachykardie, Exophthalmus und eine vergrößerte Schilddrüse wurden von Carl Adolph von Basedow als „Merseburger Trias“ im Jahr 1840 erstmals beschrieben ^[6].

Klinische Hinweiszeichen einer Immunhyperthyreose sind ein akuter Krankheitsbeginn, eine meist diffuse Struma und jüngeres Lebensalter. Die Zeichen einer –auch gering ausgeprägten– endokrinen Orbitopathie, sowie der Nachweis von TSH-Rezeptor Antikörpern sichern die Diagnose. Sonographisch lässt sich eine diffuse Echoarmut des Schilddrüsengewebes nachweisen. In der Szintigraphie findet sich eine erhöhte Tc-99m-Speicherung und die farbkodierte Dopplersonographie zeigt häufig das Bild einer Hypervaskularisation ^[4].

1.4. Verlauf

Da Spontanremissionen offensichtlich selten sind (ca. 20%) und durch den Einsatz einer antithyreoidalen Therapie über 12 Monate lediglich eine Remissionsrate von 50-60% erreicht wird ^[4], sollte bereits frühzeitig ein definitives Therapieverfahren (Radioiodtherapie, Operation) mit geringeren Rezidivraten (10%, 9-12%) gewählt werden ^[4].

1.5. Therapie

160 Jahre nachdem die Immunthyreopathie erstmals von Carl Adolph Basedow beschrieben wurde, werden adäquate Behandlungsmethoden weiterhin oft kontrovers diskutiert ^[7]. Für die Therapie der Immunhyperthyreose stehen drei Verfahren zur Auswahl: Eine medikamentöse Therapie mit Thyreostatika, eine chirurgische Therapie und die Radioiodtherapie. Alle drei Behandlungsformen sind symptomatisch, da sie den ursächlichen Immunprozess nicht beseitigen ^[4].

1.5.1. Thyreostatische Therapie

Ziel der medikamentösen Behandlung ist es, die Synthese der Schilddrüsenhormone zu blockieren, um somit rasch eine möglichst dauerhafte euthyreote Stoffwechsellage zu erreichen. Die zur Verfügung stehenden und gebräuchlichen Thyreostatika sind neben den Perchloraten, die die Iodaufnahme hemmen, schwefelhaltige Substanzen, die Thionamide. Dazu zählen Carbimazol, Thiamazol und Propylthiouracil. Carbimazol ist ein „Prodrug“, welches im Körper zu Thiamazol umgewandelt wird (Dosisverhältnis 1,5:1) ^[2,8]; Thionamide wirken über die Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese. Neben allergischen Hautreaktionen ist als sehr seltene Nebenwirkung eine Knochenmarksdepression bis hin zur Agranulozytose bekannt ^[2,9].

Im allgemeinen hat sich das „Niedrig-Dosiskonzept“ mit einer Therapiedauer von etwa einem Jahr durchgesetzt ^[2,4,10]. Ein Konzept, mit dem Ziel, bei erhaltender Wirksamkeit die dosisabhängige Nebenwirkungsrate zu minimieren ^[4]. Die Rezidivrate nach einjähriger thyreostatischer Therapie differiert in der Literatur zwischen 10% und 80% ^[2,4,10-18]. Eine Dauertherapie über mehrere Jahre würde zwar das Rezidivrisiko senken, die Nebenwirkungsrate würde jedoch steigen ^[4]. So stellt die thyreostatische Therapie in Deutschland meist noch die primäre Behandlungsmethode der Immunhyperthyreose dar, der dann die definitive Sanierung mittels Operation oder Radioiodtherapie folgt ^[2,4].

Aufgrund der hohen Rezidivrate schlagen Vitti et al. ^[16] allerdings für eine thyreostatische Langzeittherapie nur solche Patienten vor, die eine grosse Remissionschance aufweisen. Als prognostische Parameter gelten hierfür ein niedriger TSH-R-Ak-Wert, kleine Schilddrüsenvolumina und ein höheres Erkrankungsalter. In dieser Niedrig-Risiko-Gruppe besteht eine Rezidivrate von lediglich 20%.

1.5.2. Operative Therapie

Die Operation ist indiziert nach erfolgloser medikamentöser Therapie, nach dem Auftreten medikamentöser Nebenwirkungen, bei fehlender Compliance des Patienten, bei grossen Strumen (>40-60 ml), bei szintigraphisch nachgewiesenen kalten Knoten (Malignomverdacht), bei mechanischer Komplikation und bei florider endokriner Orbitopathie ^[4,18]. Es lässt sich eine Erfolgsquote von 95% im Hinblick auf die Beseitigung der Hyperthyreose verzeichnen. Als Komplikation besteht das Risiko einer Blutung (2%), einer Rekurrenzparese (1-2%), eines Hypoparathyreoidismus (1%), sowie einer Hypothyreoserate (über 50%) ^[2,19,20].

1.5.3. Radioiodtherapie

Während man in Deutschland initial die medikamentöse Therapie präferiert, stellt die Radioiodtherapie in den USA die Therapie der ersten Wahl in 90% der Fälle dar ^[4,7,18].

Die Radioiodtherapie ist eine effektive ^[2,4] und kostengünstige Behandlungsmethode ^[18,21]. Die Wirksamkeit beruht auf der selektiven Aufnahme und Anreicherung radioaktiven Iods (¹³¹I) durch die Schilddrüse ^[22]. Herddosen von 150-200 Gy sind in der Regel für die definitive Beseitigung der Hyperthyreose notwendig ^[4,23-28]. Dieses sogenannte funktionsoptimierte Konzept ^[28] verfolgt das Ziel, eine Hypothyreose zu vermeiden und eine dauerhafte Normalisierung der Schilddrüsenfunktion zu gewährleisten. Das meist empfohlene ablative Therapiekonzept hingegen nimmt die Hypothyreose bewusst in Kauf. Hierzu werden Zieldosen bis zu 300 Gy angestrebt ^[18,23,25,27-29].

Hinsichtlich des kontrovers diskutierten karzinogenen und genetischen Risikos ^[10,30-34] nimmt die Radioiodtherapie eine Sonderstellung innerhalb der Therapieoptionen ein. Das durch Spencer et al. ^[33] beschriebene erhöhte Risiko für Schilddrüsenkarzinome, Leukämie und Brustkrebs konnte durch mehrere Studien widerlegt werden ^[34-37]. Obwohl kein Zusammenhang zwischen kongenitaler Fehlbildungen und einer Radioiodtherapie während der Schwangerschaft festgestellt werden konnte, sollte vorsichtshalber in den ersten 4 bis 6 Monaten nach einer RIT auf eine Schwangerschaft verzichtet werden, um eine stabile Stoffwechsellage nicht zu gefährden ^[10]. Lokale Nebenwirkungen, wie die Strahlenthyreoiditis sind meist ungefährlich und leicht beherrschbar ^[18].

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen eine bereits bestehende Schwangerschaft, die Stillperiode und malignitätsverdächtig Knoten [2,4,10].

Relative Kontraindikationen werden in jungem Patientenalter und einer floriden endokrinen Orbitopathie gesehen. Einige Untersuchungen zeigten einen Zusammenhang zwischen der Radioiodtherapie und einer Verschlechterung der Augensymptome [2,4,38-40], jedoch ist hier die Datenlage nicht einheitlich. So konnten Bartalena et al. [4] und Sridama et al. [41] keinen signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Therapiearten hinsichtlich der Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie nachweisen. Demzufolge sollte bei diesen Fällen entweder die chirurgische Sanierung bevorzugt oder eine begleitende Kortikosteroid- Medikation verabreicht werden [2,4,10,18,38].

Neben der Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie tritt als häufigste Folge nach einer Radioiodtherapie in 76% aller Fälle eine Hypothyreose auf. Im Gegensatz dazu kommt es nach einer Operation in 27-90% und nach einer thyreostatischer Medikation in 2% der Fälle zu einer hypothyreoten Stoffwechsellage, welche eine lebenslange Substitution erfordert [2,4,19].

Therapieansätze, wie die Co-Medikation mit Lithium [22], oder eine Iodidgabe während der Radioiodtherapie schwierig therapiebarer Patienten [42] können derzeit noch nicht allgemein empfohlen werden. Eine wesentliche Verbesserung der Langzeitergebnisse konnte auch nicht durch die Zugabe von Levothyroxin zur bisherigen thyreostatischen Therapie erreicht werden [14,43].

1.6. Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei M.Basedow

Ziel der retrospektiven Studie war es, die Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ M. Basedow zu analysieren.

Während zahlreiche Studien, wie zum Beispiel Körber et al. [44] und Marcocci et al. [45] das SD-Volumen als entscheidenden Einflussfaktor der Radioiodtherapie sehen, wird dies von der Arbeitsgruppe von Sabri [46] kontrovers betrachtet.

Eine entscheidende Rolle scheint die intratherapeutisch erzielte Dosis zu spielen. Sabri et al. [47] zeigten mit ihrer Arbeit, dass dieser Einflussfaktor den Therapieausgang bestimmt. Dieser Zielvariablen kommt in der Literatur oft grosse Bedeutung zu [13,23,29,46-49].

Neben der erzielten Dosis diskutierten Allahabadia et al. ^[13,29] Alter und Geschlecht, die sich als einflussnehmende Faktoren bei dieser Studie darstellten.

Weiterhin wird diskutiert, in wieweit der prätherapeutische TSH-Rezeptor-Antikörpertiter Einfluß auf den Therapieausgang nimmt ^[24,48,50,51].

Die Iodaufnahme der Schilddrüse, der sogenannte Uptake, wie auch die Halbwertszeit von I-131 beeinflussten in vielen Fällen den Therapieausgang, wie Arbeiten von Marcocci et al. ^[45], Andrade et al. ^[52] und anderen ^[23,45,49,53] zeigten.

Auf den Einfluss thyreostatischer Therapie, die von besonderem Interesse ist, da sie in der Literatur kontrovers diskutiert wird, soll im folgenden näher eingegangen werden. Dass eine prätherapeutische thyreostatische Medikation den Therapieerfolg negativ beeinflusst, wird von Sabri et al. ^[46,48,49], Urbanek et al. ^[54] und einigen anderen Autoren ^[31,55-57] berichtet. Sie argumentieren, dass eine Weiterführung der thyreostatischen Medikation während einer Radioiodtherapie zu einer geringeren absorbierten I-131-Energiedosis führt, und somit die Erfolgschancen erheblich mindert ^[46,55,56,58]. Als Gründe für den negativen Einfluss werden eine strahlenprotektive Wirkung der Thyreostatika ^[18,31,49,58-63] bzw. erniedrigte Werte für Uptake und Halbwertszeit von I-131 ^[64,65] diskutiert. Ein Versuch, die Versagerquote mittels höherer Zieldosen zu kompensieren führte zu besseren Ergebnissen ^[23,24,27,29,48,66-68].

Nach wie vor umstritten ist die Frage, ob ein frühzeitiges Absetzen der thyreostatischen Medikation von Vorteil wäre. Positive Ergebnisse erzielten Moka et al. ^[69,70], sowie die Arbeitsgruppe von Imseis ^[71] und mehrere andere Arbeitsgruppen ^[46,46,49,52,59,64,65,72]. Urbanek et al. ^[54] weist bei 2-tägigem Absetzen vor einer geplanten RIT auf eine Steigerung des Therapieerfolges von etwa 50% hin. Dieses Vorgehen führte gleichzeitig zu einer deutlichen Reduktion der Strahlenexposition des Restkörpers der Patienten bei gleicher SD-Energiedosis. Auch das Absetzen kurz nach Radioiodtherapie steigerte die Effizienz bei bestimmten Patienten, war aber dem Absetzen 2 Tage vor RIT unterlegen ^[54].

Bei dem Einsatz von Propylthiouracil wurden sogar unterschiedliche Ergebnisse im Hinblick auf die Anzahl der Tage, die das Medikament vor RIT abgesetzt wurde, berichtet. Eine Unterbrechung der Einnahme bis zu einer Woche liess noch keinen Anstieg der Erfolgsquote erkennen, doch mehr als 10 Tage führten zu besseren Ergebnissen ^[66,67,73].

Die verwendeten Substanzen für die thyreostatische Therapie (Carbimazol, Thiamazol oder Propylthiouracil) und deren Einfluss auf den Therapieausgang, wurde ebenfalls unabhängig voneinander untersucht. Andrade et al. ^[72] stellte einen Effekt auf den Therapieausgang von Propylthiouracil fest, aber nicht von Thiamazol. Weetman et al. ^[74] wies dagegen einen immunsuppressiven Effekt von Thiamazol nach.

Zahlreiche Studien hingegen zeigen, dass die prätherapeutische Medikation keinen Einfluss auf die Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ M. Basedow hat ^[44,45,52,64,75]. Andrade et al. ^[52], und eine weitere ähnlich angelegte Studie ^[64] berichten sogar über einen schnelleren Eintritt der Euthyreose unter thyreostatischer Medikation.

1.7. Fragestellung

Ziel vorliegender Studie war, die Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ M. Basedow insbesondere im Hinblick auf die prätherapeutische thyreostatische Therapie aufgrund der unklaren Datenlage zu erfassen. Besonders untersucht wurde, ob eine simultane Thyreostase bzw. das Absetzen einer bestehenden Medikation vor einer Radioiodtherapie den Therapieerfolg beeinflusst, und ob die Auswahl des verwendeten Medikamentes (Carbimazol, Thiamazol oder Propylthiouracil) eine wesentliche Rolle spielt.

2. Material und Methodik

2.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 465 Patienten erfasst, bei denen klinisch bzw. laborchemisch ein M. Basedow gesichert werden konnte und bei denen im Zeitraum zwischen 1998 und 2000 eine Radioiodtherapie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg durchgeführt worden ist.

Zur Diagnosestellung des M. Basedow wurden die üblichen Kriterien verwendet:

- behandelte oder noch bestehende Hyperthyreose
- homogene Speicherung im Schilddrüsenszintigramm
- diffuse Echoarmut der Schilddrüse im Sonogramm
- positiver Titer für TSH-Rezeptor Antikörper (TSH-R-Ak > 11U/l)
- und / oder das Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie.

Da bei allen Patienten zum Zeitpunkt der RIT oder in der Vorgeschichte eine Hyperthyreose bestand und bei allen Patienten zum Zeitpunkt der RIT und / oder in der Vorgeschichte mehrfach ein erhöhter TSH-R-Ak-Wert nachgewiesen worden war, konnte bei allen Patienten die Diagnose M. Basedow gestellt werden (auch bei z.T. nicht vorhandener Echoarmut der Schilddrüse in der Sonographie oder fehlender endokriner Orbitopathie). Bei allen Patienten wurden zum Zeitpunkt der RIT ein aktuelles Sonogramm der Schilddrüse angefertigt, sowie die aktuellen Laborparameter (TSH, fT3, fT4, TPO-Ak, Tg-Ak, TSH-R-Ak) bestimmt.

Eingeschlossen wurden aber nur die Patienten, deren berechnete Aktivität 1100 MBq nicht überschritt (1100 MBq stellen hier eine klinikinterne Grenze dar, bei deren Überschreitung ein fraktioniertes Therapieschema angewendet wird).

So resultierten 283 Patienten, bei denen eine erste, 92 Patienten, bei denen eine zweite und 7 Patienten, bei denen eine dritte RIT durchgeführt worden ist. Bei den verbliebenen 83 Patienten war die Datenmenge entweder zu lückenhaft, um einen Therapieerfolg zu definieren (47 Patienten) oder überschritt die berechnete Aktivität den klinikinternen Grenzwert (38 Patienten).

Die Basis der weiteren statistischen Auswertungen stellte in dieser Arbeit das Kollektiv der 283 ersttherapierten Patienten dar. Innerhalb dieser Patientengruppe wurde

zwischen thyreostatisch behandelten (Gruppe A) und nicht behandelten Patienten (Gruppe B) unterschieden. Patienten, die unter Medikation standen, wurden nochmals aufgegliedert in jene, die die thyreostatische Therapie vor RIT abgesetzt hatten und die, bei denen die Therapie kontinuierlich fortgeführt wurde.

Das folgende Organigramm gibt einen Überblick über die ersttherapierten Patienten (Abb.2):

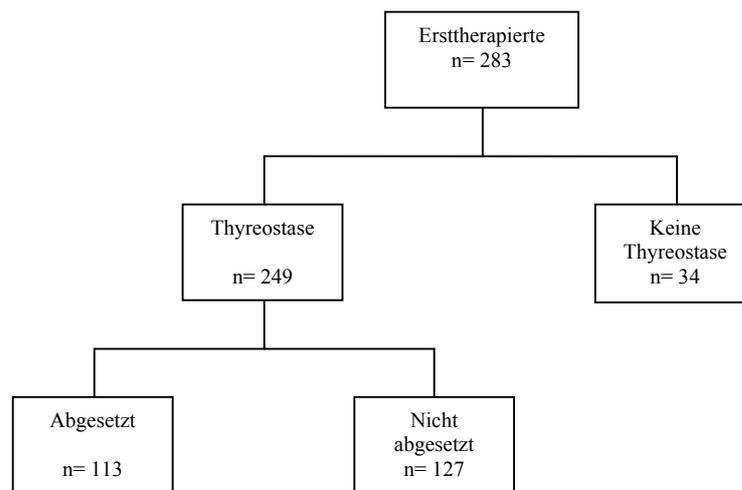


Abb. 2: Schematische Darstellung der untersuchten Patientengruppe

Bei 4% der Patienten konnte aufgrund lückenhafter Datenlage keine Aussage zu dem Parameter „Absetzen der Thyreostase“ gemacht werden. Sie wurden aus folgenden Analysen eliminiert.

2.2. Erfolgskriterien

Soweit es uns möglich war, verfolgten wir den Krankheitsverlauf über 2 Jahre nach RIT. Nachuntersuchungen wurden entweder in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Würzburg oder per Fragebogen über entsprechende Fachpraxen durchgeführt. 3, 6, 12 und 24 Monate nach RIT sollten Kontrolluntersuchungen mittels Sonographie und anhand der Laborparameter (TSH, fT3, fT4, TPO-Ak, Tg-Ak, TSH-R-Ak) erfolgen.

Folgende Normwerte liegen den Untersuchungen zu Grunde:

- TSH: 0,3 – 4,0 mU/l
- fT3: 3,4 – 7,6 pmol/l
- fT4: 11 – 23 pmol/l

Als Hyperthyreose definierten wir einen erniedrigten TSH-Wert und erhöhte fT3- bzw. fT4-Werte. Für die Hypothyreose galten analog die umgekehrten Bedingungen (erhöhtes TSH, erniedrigte fT3- bzw. fT4-Werte).

Als Therapieerfolg werteten wir sowohl Patienten, deren TSH-Spiegel ohne Medikation nach RIT im Normbereich (0,3 – 4 mU/l) lag, als auch jene, die unabhängig vom TSH-Spiegel nach RIT eine hypothyreote Stoffwechsellage aufwiesen und substituiert werden mussten. Als Therapieversager wurde eine persistierende oder erneut aufgetretene Hyperthyreose gewertet.

2.3. Erfassung der Patientendaten

Die für die Studie relevanten Daten wurden retrospektiv durch intensives Studium der Krankenakten der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Würzburg und per Fragebögen an Fachpraxen erhoben. 46 Patienten waren männlichen Geschlechtes und 237 weiblichen Geschlechtes. Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung reichte von 17 bis 86 Jahre (im Mittel 50,2 Jahre, Median 48 Jahre).

Je nach Vollständigkeit der Untersuchungen wurden pro Patient bis zu 100 verschiedene Variablen erhoben. Das Grundgerüst zeichnete sich wie folgt aus:

Geburtsdatum	Stoffwechsellage (hyperthyreot (<0,3) =1; euthyreot (0,3-4) =2; hypothyreot (>4) =3)
Aufnahmedatum	fT3 [pmol/l]
Geschlecht (m=0; w=1)	fT4 [pmol/l]
Alter [Jahre]	TPO-Ak [IU/ml]
Anzahl der Vortherapien	Tg-Ak [IU/ml]
Thyreostatische Medikation (nein=0; ja=1)	TSH-R-Ak [U/l]
Art der Thyreostase (Carbimazol=1; Thiamazol=2; Propylthiouracil=3)	Endokrine Orbitopathie (EO)
Thyreostase [mg/d]	Gradeinteilung der EO
Dosisäquivalent (Carbimazol (mg)* 1; Thiamazol (mg) *2)	Cortison [mg/d]
Dauer der thyreostatischen Medikation [Tage]	Berechnete Aktivität [MBq]
Absetzen der Thyreostase (nein=0; ja=1)	Applizierte Aktivität [MBq]
Zeitraum des Absetzens [Tage]	nüchtern [Stunden]
Substitutionstherapie	Stationärer Aufenthalt [Tage]
Substitution [mg/d]	Aktivität bei Entlassung [MBq]
Aktivität der Kapsel [MBq]	Erzielte Dosis [Gy]
Uptake 1 [%]	Zieldosis [Gy]
Uptake 2 [%]	Zielvolumen [ml]
Stunden	SD-Volumen [ml]
Jodurin [μ g Jod/g Kreatinin]	Erfolg
TSH [mU/l]	Erfolg zu welchem Zeitpunkt

Tab. 1: Aus den Akten erhobene Daten

Pro Nachuntersuchung, die nach 3, 6, 12 und 24 Monaten stattfand, kamen je 15 Variablen hinzu, die sich vor allem aus den Laborparametern, dem Volumen, evtl. posttherapeutischer Medikation, Stadium der endokrinen Orbitopathie und dem Therapieausgang zusammenstellten.

2.4. Dosimetrie

Die prätherapeutische Dosimetrie wurde unter Verwendung eines kalibrierten Aufnahmesystems und nach der Verfahrensanweisung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin durchgeführt ^[76]. Eine Testaktivität von 5 MBq I-131 wurde oral verabreicht. Der Uptake U(t), relevant für die Abschätzung therapeutischer Aktivität, wurde zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (t_h) und interindividuell variierend von 24 Stunden bis 9 Tage nach der Verabreichung der Testaktivität gemessen.

Zur Berechnung der individuellen Therapieaktivität wurde eine modifizierte Form der Marinelli-Formel ^[77] verwendet. Um den Unsicherheitsfaktor bei der Berechnung relativ klein zu halten, wurden zwei Bedingungen definiert:

Bedingung 1: Für t_h < 3 Tage wurde eine effektive Halbwertszeit von 5,5 Tagen eingesetzt:

$$A(\text{MBq}) = F \cdot \frac{M[\text{g}] + D[\text{Gy}]}{U(t_h = 0)[\%] \cdot 5,5[\text{Tage}]}$$

mit $U(t_h=0) = U(t_h) \cdot 2^{t_h/5,5 \text{ Tage}}$; A= Aktivität (MBq); F=konstant; M=Zielmasse (g); D=Zieldosis (200Gy) und U=Uptake am Aufnahmetag t_h

Bedingung 2: Für $t_h > 3\text{Tage}$ wurde eine einzige Messung zu späterem Zeitpunkt durchgeführt:

$$A[\text{MBq}] = \frac{F}{2} \cdot \frac{M[\text{g}] \cdot D[\text{Gy}]}{U(t_h)[\%] + t_h[\text{Tage}]}$$

Die Zielmasse wurde aus dem Volumen mittels Ultraschall (Siemens Sonoline Elegra Scanner, 7,5 MHz) basierend auf dem Ellipsoid-Modell unter Annahme der Dichte 1 geschätzt. Die therapeutische Aktivität wurde mindestens 1 Stunde vor dem Mittagessen verabreicht und die vergangene Zeit zwischen Essen und Einnahme dokumentiert. Die Anwendung der Gleichungen 1 oder 2 hing vom Zeitintervall t_h zwischen dem Test und dem protokollierten Tag der Aufnahme des Patienten ab. Während des Krankenhausaufenthaltes wurde die Körperaktivität des radioaktiven Jods zweimal täglich durch Sondenmessungen ermittelt, um die Halbwertszeit berechnen zu können.

2.5. Statistische Methoden

Die allgemeine und deskriptive statistische Auswertung erfolgte mittels des Computerprogramms „Statistica 4.1“ für Windows.

Nach Prüfung der Variablen auf Normalverteilung wurden Gruppenunterschiede einzelner Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem t-Test nach Student untersucht. Mittelwerte wurden mit der Standardabweichung angegeben.

Nach Abschluss der univariaten Analyse wurde, um die multivariaten Beziehungen zwischen Thyreostase, SD-Volumen, SD-Funktion (Hormonparameter), TSH-R-Ak-Wert und deren Einfluß auf Therapiedosis und –uptake, sowie den Therapieausgang zu klären, zusätzlich eine multivariate Faktorenanalyse, sowie eine Diskriminanzanalyse durchgeführt.

Mit der Faktorenanalyse können Variablen gemäß ihrer korrelativen Beziehung in voneinander unabhängige Gruppen (Faktoren) klassifiziert werden. Variablen, die aufgrund ihrer Ladung einem Faktor zugeordnet werden, zeigen ein hohes Maß an Ähnlichkeit. Die „Faktorladung“ entspricht dabei der Korrelation zwischen einer

Variablen und deren Faktor. Der „Eigenwert“ eines Faktors zeigt an, in welchem Ausmass die Gesamtvarianz aller Variablen durch diesen Faktor erfasst wird.

Die Diskriminanzanalyse hingegen ist ein Verfahren zur Überprüfung, welche Bedeutung die untersuchten Variablen für die Unterscheidung der verglichenen Stichproben haben. „Wilks` Lambda“ definiert ein „inverses Gütemaß“, d.h. kleine Werte definieren eine höhere Trennkraft der Diskriminanzfunktion. Die Bedeutung liegt darin, dass „Wilks` Lambda“ sich in eine probabilistische Variable transformieren lässt und damit Wahrscheinlichkeitsaussagen über die Unterschiedlichkeit von Gruppen erlaubt. Die Gruppen stellen in unserem Falle „Therapieerfolg“ und „Therapieversager“ dar. Werte treten im Bereich von 0 bis 1 auf. Je näher das Ergebnis bei 0 liegt, umso eine grössere Gruppentrennkraft besitzt die Variable. Ist eine Tendenz in Richtung 1 erkennbar, spricht dies für keine grosse Trennkraft zwischen den beiden Gruppen. Zu wieviel Prozent die einzelne Variable am Therapieerfolg beteiligt ist, wurde mit Hilfe des „Partiellen Lambdas“ berechnet.

Zur vergleichbaren Quantifizierung der jeweiligen Testergebnisse wurden p-Werte errechnet. Als Grenzwerte galten in der Arbeit folgende Werte (Tab.2):

P	Bedeutung	Symbolisierung
$p > 0,05$	nicht signifikant	n.s.
$p \leq 0,05$	signifikant	*
$p \leq 0,001$	hoch signifikant	**

Tab. 2: Grenzwerte der Signifikanzen

3. Ergebnisse

Im folgenden Teil der Arbeit wird zunächst ein allgemeiner Überblick über die wichtigsten Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ M. Basedow gegeben. Im Anschluss daran wird der Einflussfaktor thyreostatische Therapie gesondert aufgeführt. Abschliessend werden die Ergebnisse der multivariaten Analyse zusammengefasst.

3.1. Allgemeiner Überblick

3.1.1. Klinische Ausgangswerte

		Therapieversager	Therapieerfolg	p
		n=38	n=245	
Geschlecht	m	7	39	n.s.
	w	31	206	n.s.
Alter	m	49,0 ±13,2	48,5 ±12,6	n.s.
	w	50,2 ±16,8	48,7 ±14,6	n.s.
SD-Volumen [ml]		44,0 ±18,1	28,2 ±16,3	**
Appl. Aktivität [MBq]		559 ±200	455 ±218	*
Erzielte Dosis [Gy]		196 ±59	249 ±80	**
Uptake 1 [%]		55,2 ±21,3	41,6 ±18,7	**
Akt. Kapsel [MBq]		4,7 ±1,1	4,6 ±1,3	n.s.

Tab. 3: Klinische Ausgangswerte der RIT bei Erfolg bzw. Nichterfolg ersttherapierter Patienten

Diese Tabelle gibt einen Überblick über die klinischen Ausgangswerte der 283 Ersttherapierten der retrospektiven Studie. 39 von insgesamt 46 männlichen, sowie 206 von 237 weiblichen Patienten konnten erfolgreich therapiert werden. Die Altersspanne reichte von 19 bis 86 Jahren. Das Durchschnittsalter der erfolgreich therapierten Patienten lag bei 48,6 Jahren, das der Versager mit 49,6 Jahren ein wenig höher, statistisch jedoch nicht signifikant.

Erwartungsgemäß fand sich bei den Therapieversagern ein grösseres Schilddrüsenvolumen. Es betrug im Mittel 44 ml im Gegensatz zu 28,2 ml bei den

erfolgreich therapierten Patienten. Umso kleiner das Schilddrüsenvolumen war, umso besser war die Chance erfolgreich therapiert zu werden. Dies verdeutlicht die nachfolgende Abbildung (Abb.3):

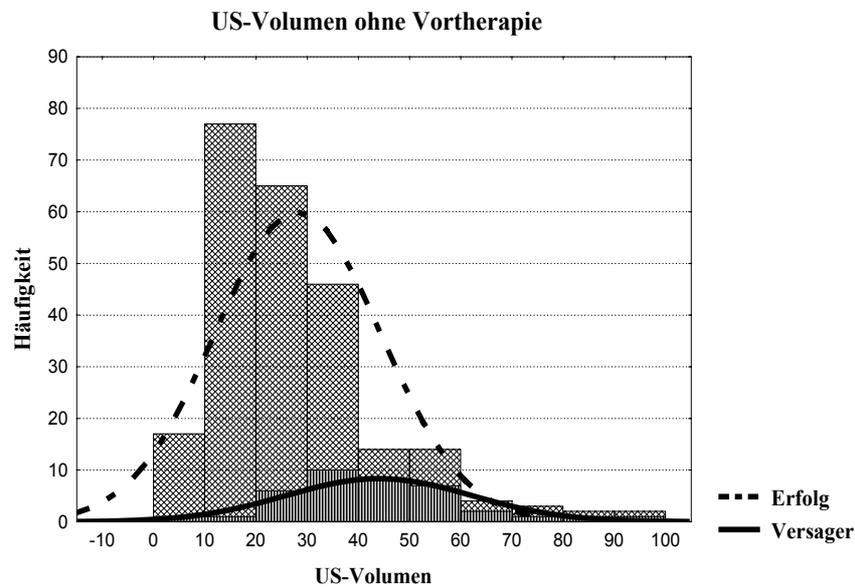


Abb. 3: Sonografisch ermitteltes Schilddrüsenvolumen erfolgreich therapierter Patienten versus Therapieversager bei Ersttherapie

Die „Aktivität der Kapsel“ spielte im Gegensatz zu den Parametern „applizierte Aktivität“ und „Uptake 1“ offensichtlich keine Rolle. Die beiden letzteren zeigten jedoch hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,006$ bzw. $p=0,001$).

Der Parameter „Erzielte Dosis“ zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen erfolgreich therapierten Patienten und Therapieversagern ($p=0,00087$). Es fand sich eine erwartungsgemäß niedrigere Dosis bei den Therapieversagern. Im Mittel betrug sie 50 Gy weniger als bei den erfolgreich therapierten Patienten, wie folgende Abbildung darstellt (Abb.4):

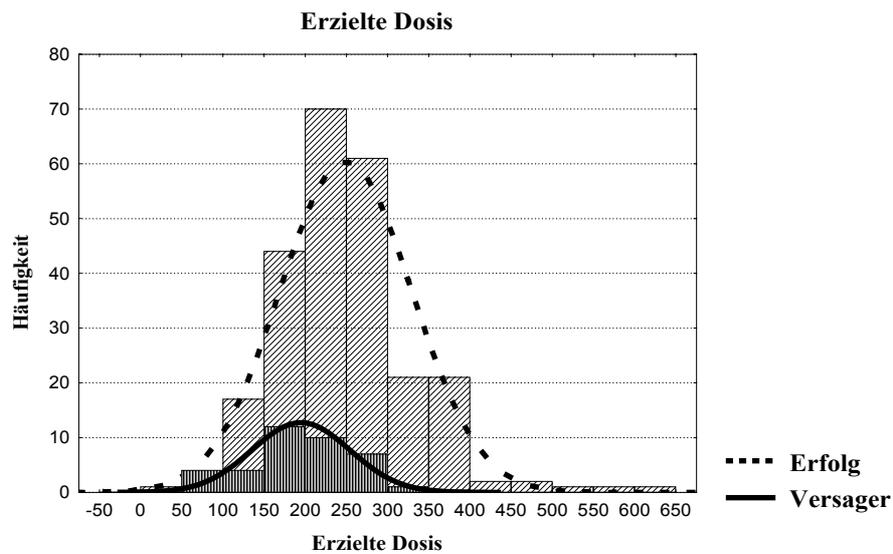


Abb. 4: Erzielte Dosis erfolgreich therapierter Patienten versus Therapieversager bei Ersttherapie

Wählt man 200 Gy als Grenzwert der erzielten Dosis und vergleicht damit die Erfolgsraten, zeigt sich eine positive Korrelation zwischen verabreichter Dosis und dem Therapieerfolg, was sich aus folgender Tabelle (Tab. 4) ablesen lässt ($p=0,0008$).

	<200 Gy	>200 Gy	Total
Erfolg	64 (76%)	180 (91%)	244 (86%)
Versager	20 (24%)	18 (9%)	38 (14%)
Total	84 (30%)	198 (70%)	282 (100%)

Tab. 4: Einfluss der Erzielten Dosis im Bezug auf den Therapieerfolg bei Ersttherapie

3.1.2. Laborparameter

	Therapieversager n=38	Therapieerfolg n=245	p
TSH [mU/l]	0,27 ±0,52 (0-1,7)	0,57 ±0,99 (0-4,6)	n.s.
ft3 [pmol/l]	8,6 ±5,2 (3,2-23,4)	7,5 ±7,4 (3,3-100)	n.s.
ft4 [pmol/l]	24,4 ±11,8 (6,5-49,9)	21,4 ±10,7 (6,3-74,2)	n.s.
TPO-Ak [IU/ml]	563,1 ±990,5	622,9 ±847,6	n.s.
Tg-Ak [IU/ml]	342,0 ±895,2	332,8 ±805,3	n.s.
TSH-R-Ak [U/l]	22,9 ±18,1	21,7 ±31,3	n.s.

Tab. 5: SD- Laborparameter vor erstmaliger RIT

Die prätherapeutischen Laborparameter TSH, ft3 und ft4 in Tabelle 5 zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den erfolgreich therapierten Patienten und den Therapieversagern. Anhand der SD- Laborparameter wurden die Patienten in zwei Subgruppen „hyperthyreote Stoffwechsellage vor geplanter RIT – nicht hyperthyreote Stoffwechsellage vor geplanter RIT“ eingeteilt. Diese beiden Subgruppen unterschieden sich hinsichtlich des Therapieerfolges nicht voneinander (p=0,29). Ebenso fand sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der Subgruppen bei den Variablen „Erzielte Dosis“ und „US-Volumen“. Dagegen erwiesen sich der „Uptake“ und die „Applizierte Aktivität“ als signifikante Parameter (p=0,04; p=0,01).

Die bei M. Basedow weniger aussagekräftigen Ak-Titer TPO-Ak und Tg-Ak zeigten wie erwartet keinen Einfluss. Auch anhand des initialen TSH-R-Ak-Wertes konnte keine Vorhersage zum Therapieausgang gemacht werden.

3.1.3. Erfolgsverteilung

162 Patienten erfüllten bereits nach 3 Monaten die Erfolgskriterien. Nach einem halben Jahr stieg die Anzahl der erfolgreich behandelten Patienten um 33 auf insgesamt 195 Patienten und nach einem Jahr betrug die Gesamtzahl 225. Die Erfolgsquote lag nach 2 Jahren bei 86,6%, wobei 17,7% der Erfolge erst nach einem halben Jahr nachweisbar wurden (Abb.5).

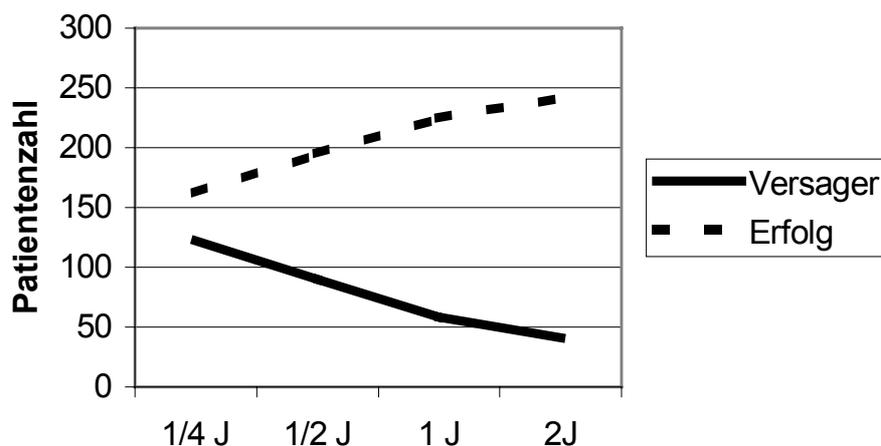


Abb. 5: Anstieg der Erfolgsrate erstmals radioiodtherapierter Patienten im zeitlichen Verlauf

Von den insgesamt 242 erfolgreich therapierten Patienten waren nach 2-jährigem Follow-Up 63% hypothyreot und 37% euthyreot.

3.2. Einfluss einer simultanen thyreostatischen Medikation auf den Therapieausgang

3.2.1. Einflussnahme einer thyreostatischen Medikation auf verschiedene Therapievariablen

88% der Patienten, davon 42 Männer und 207 Frauen, standen zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie unter thyreostatischer Medikation. Zieht man einen Vergleich zwischen den 249 thyreostatisch behandelten Patienten (Gruppe A) und den 34 nicht behandelten Patienten (Gruppe B), zeigt sich lediglich ein hochsignifikanter Unterschied bei den Laborparametern „TSH“ und „fT4“ ($p=0,0067$ bzw. $0,0011$). Die anderen Variablen aus Tabelle 6 konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

		mit Medikation (Gruppe A) (n=249)	ohne Medikation (Gruppe B) (n=34)	p
Geschlecht	m	42	4	
	w	207	30	
Alter	m	49,1 ±12,9	43,3 ±7,2	n.s.
	w	48,9 ±15,3	48,3 ±12,3	n.s.
TSH [mU/l]		0,58 ±1,00	0,11 ±0,22	**
ft3 [pmol/l]		7,3 ±7,1	9,7 ±7,5	n.s.
ft4 [pmol/l]		21,1 ±9,9	27,5 ±15,3	**
TSH-R-Ak [U/l]		23,2 ±30,9	13,5 ±12,2	n.s.
Uptake 1 [%]		43,8 ±19,9	40,7 ±18,2	n.s.
Appl. Aktivität [MBq]		470,5 ±216,3	454,3 ±235,5	n.s.
Erzielte Dosis [Gy]		242,0 ±79,9	240,0 ±81,9	n.s.
SD-Volumen [ml]		30,9 ±17,7	25,9 ±13,9	n.s.

Tab. 6: Einflussnahme einer thyreostatischen Medikation auf verschiedene Therapievariablen bei Ersttherapie

Verglich man innerhalb Gruppe A Patienten, die bei Therapieausgang eine Hyperthyreose aufwiesen mit Patienten, die euthyreot oder gar hypothyreot waren, fand man hochsignifikante Unterschiede hinsichtlich der Parameter „TSH-R-Ak“ und „Applizierter Aktivität“ ($p=0,0075$ bzw. $p=0,0035$). Die anderen Parameter waren nicht signifikant unterschiedlich. Bildete man ähnliche Subgruppen innerhalb Gruppe B zeigten sich keine vergleichbaren Ergebnisse.

Betrachtete man den Parameter „Erzielte Dosis“ zwischen den beiden Gruppen A und B, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied, wie Tabelle 6 darstellt. Vergleich man die Erfolgsquoten (Abb.6) in der „Nicht-medikamentösen-Gruppe“ (Gruppe B) zwischen den Patienten, die eine Dosis von weniger als 200 Gy erzielten (83%) mit jenen, die eine Dosis grösser 200 Gy erzielten (95%), stiess man ebenfalls auf kein signifikantes

Ergebnis ($p=0,25$). Hochsignifikant zeichnete sich jedoch der Unterschied in der "Thyreostatika-Gruppe" (Gruppe A) aus ($p<0,001$).

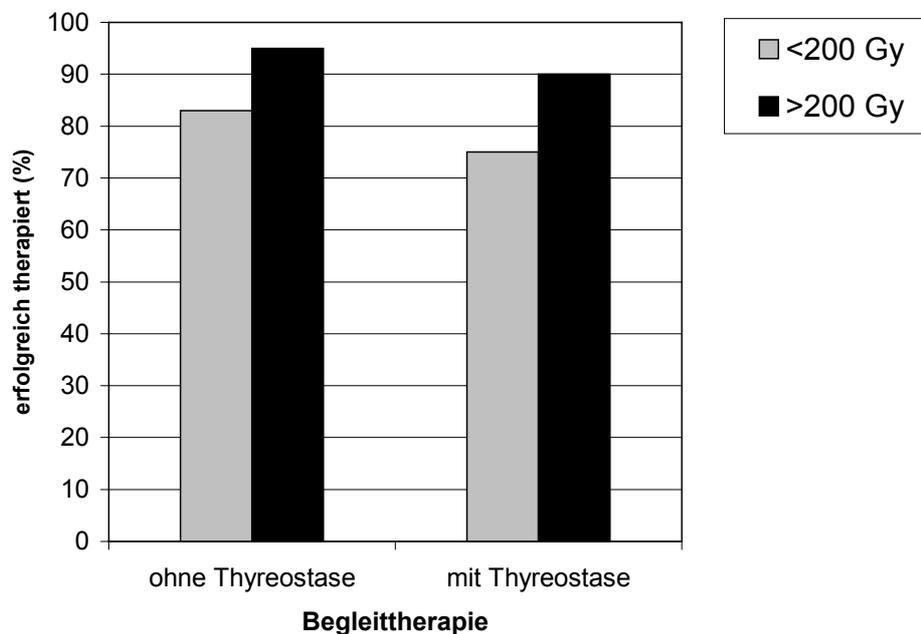


Abb. 6: Einfluss der thyreostatischen Therapie hinsichtlich der erzielten Dosis bei Ersttherapie

Eine ähnliche Einteilung wurde bei dem Parameter "US-Volumen" gewählt. Man verglich sowohl die medikamentös behandelten, als auch die nicht medikamentös behandelten Patienten hinsichtlich ihres Schilddrüsenvolumens (Abb.7). 96% der thyreostatisch behandelten Patienten mit Schilddrüsenvolumina kleiner 25 ml erzielten Erfolg. Betrug das Schilddrüsenvolumen mehr als 25 ml konnte lediglich ein Erfolgsquote von 77% erzielt werden. Es fand sich ein hochsignifikante Ergebnis ($p<0,001$).

In Gruppe B stellte sich ähnliches, aber knapp nichtsignifikantes Ergebnis, 100% versus 81% dar ($p=0,056$).

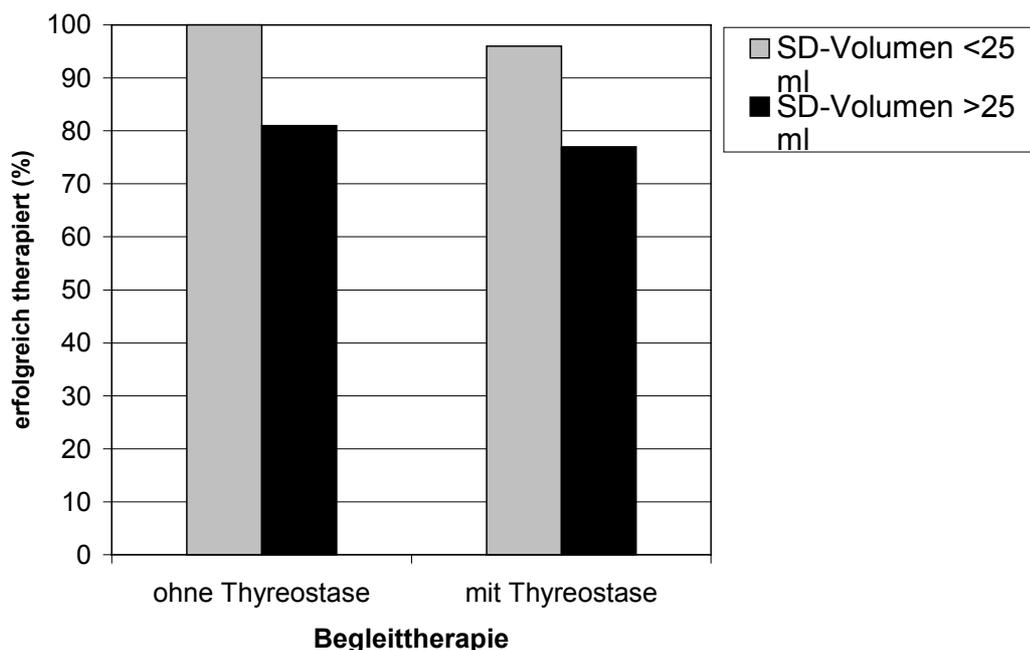


Abb. 7: Einfluss der thyreostatischen Therapie hinsichtlich des SD-Volumens bei Zweittherapie

3.2.2. Erfolgsverteilung mit bzw. ohne Thyreostase

	Thyreostase	ohne Thyreostase	Total
Erfolg	214 (86%)	31 (91%)	245 (87%)
Versager	35 (14%)	3 (9%)	38 (13%)
Total	249 (88%)	34 (12%)	283

Tab. 7: Einfluss der thyreostatischen Therapie im Bezug auf den Therapieerfolg bei Ersttherapie

214 von insgesamt 245 erfolgreich therapierten Patienten standen zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie unter Thyreostase (Tab. 7). Ein ähnliches Verhältnis stellte sich bei den Therapieversagern ein (35/3). Die Erfolgsquoten der beiden Gruppen, die nach 2 jährigem Follow-up lediglich um 5% differierten, liessen sich zu keinem Nachuntersuchungszeitpunkt signifikant unterscheiden, wie folgendes Balkendiagramm darstellt (Abb.8):

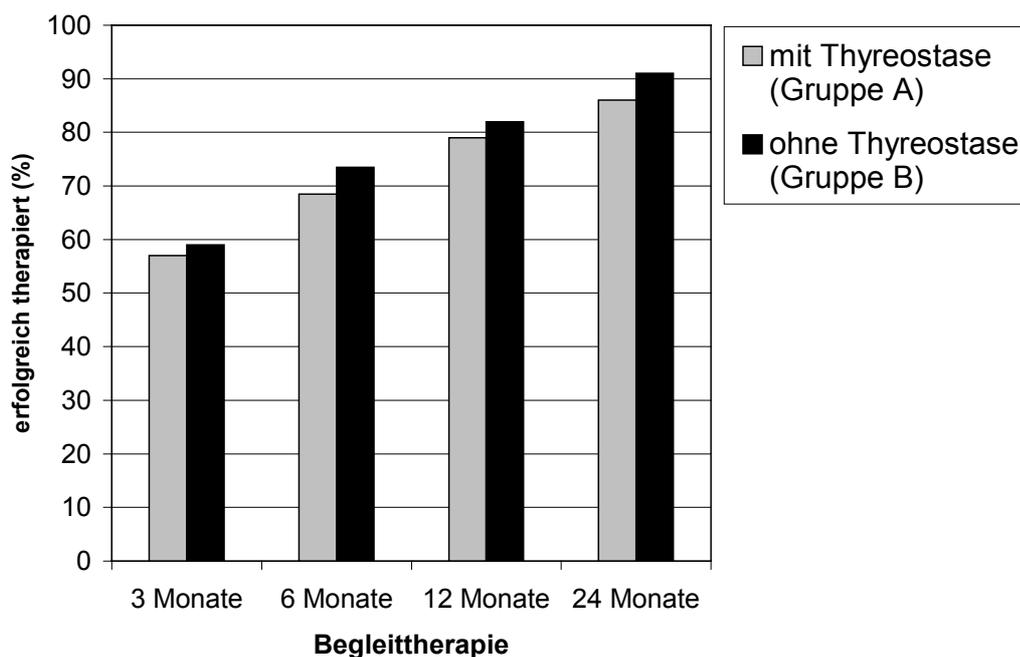


Abb. 8: Entwicklung der Erfolgsrate mit bzw. ohne Thyreostase bei erstmaliger RIT im zeitlichen Verlauf

Bei 17,5% innerhalb Gruppe A und 17,5% innerhalb Gruppe B konnte der Erfolg erst nach einem halben Jahr nachgewiesen werden. Während nach 3 Monaten die Hypothyreoserate in Gruppe A 57% betrug, fanden sich bereits 80% Hypothyreote in Gruppe B. Die Entwicklung innerhalb der nächsten 2 Jahre zeigte eine Veränderung zu 62% bzw. 67%. Demzufolge nahm die Euthyreoserate in Gruppe A um 5% ab und stieg in Gruppe B von 20% auf 33% an.

3.2.3. Weiterführung der thyreostatischen Therapie unter RIT

Bei 113 der 249 medikamentös behandelten Patienten wurde die Thyreostase im Mittel $10,14 \pm 11,4$ Tage (Median 7) vor der geplanten RIT abgesetzt. 88% dieser Patienten konnten erfolgreich behandelt werden. Bei den Patienten, die die thyreostatische Medikation kontinuierlich fortführten (51%), betrug die Erfolgsquote 83% (Abb.9). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ($p=0,565$).

Bei 4% der Patienten konnte aufgrund lückenhafter Datenlage keine Aussage zu dem Parameter „Absetzen der Thyreostase“ gemacht werden. Sie wurden aus folgenden Analysen eliminiert.

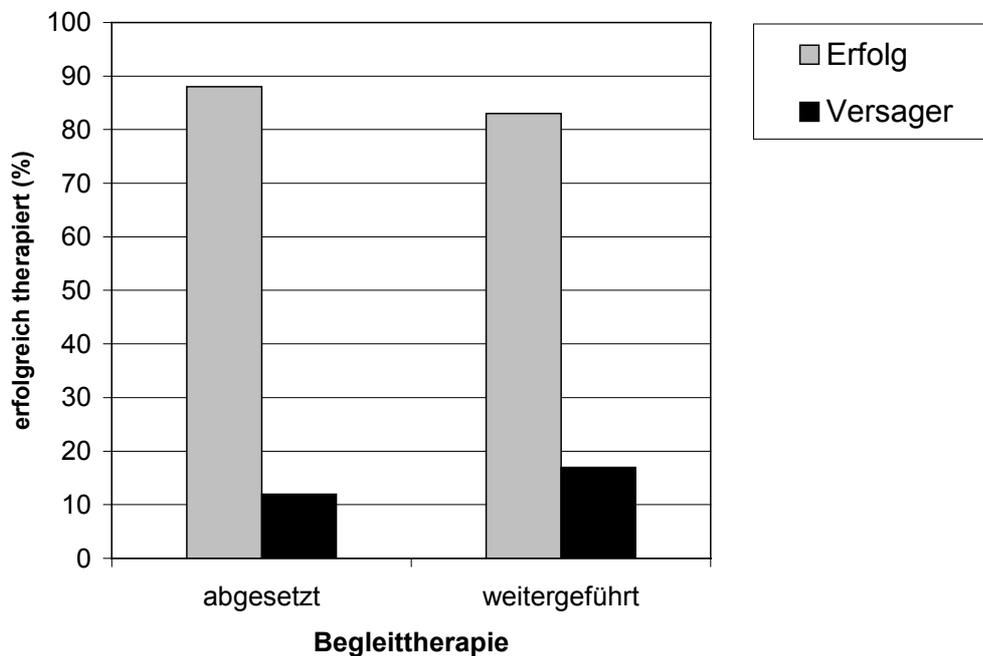


Abb. 9: Einfluss des Absetzens versus einer kontinuierlichen Weiterführung der thyreostatischen Medikation hinsichtlich des Therapieerfolges bei Ersttherapie

Vergleich man nun die Subgruppen (“Absetzen der Thyreostase” versus “Kontinuierliche Weiterführung der Thyreostase”) untereinander, liessen sich signifikante Ergebnisse bei den Parametern “Uptake” ($p=0,0042$) und “Applizierte Aktivität” ($p=0,02$) erzielen. Die anderen Variablen konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede aufweisen (Tab. 8).

	Thyreostase abgesetzt n=113	Thyreostase weitergeführt n=127	p
TSH [mU/l]	0,6 ±1,2	0,5 ±0,8	n.s.
fT3 [pmol/l]	7,1 ±9,0	7,7 ±4,3	n.s.
fT4 [pmol/l]	20,1 ±8,9	22,6 ±10,9	n.s.
TRAK [U/l]	23,8 ±22,2	18,7 ±31,5	n.s.
US-Vol [ml]	30,6±±16,7	31,5 ±18,5	n.s.
Akt. Kapsel [MBq]	4,7±1,2	4,6±1,3	n.s.
Uptake 1 [%]	40,6±18,6	47,9±20,6	*
Appl. Aktivität [MBq]	502,7±77,9	437,1±71,9	*
Zieldosis [Gy]	244,5 ±89,7	237,8 ±68,8	n.s.

Tab. 8: Einflussnahme einer Beendigung der thyreostatischen Therapie vor Radioioderstherapie

3.2.4. Thyreostase im Detail

Inwiefern die Art der Thyreostase, ob Carbimazol, Thiamazol oder Propylthiouracil eine Rolle hinsichtlich des Therapieausganges spielt, wird in Abbildung 10 im Detail dargestellt:

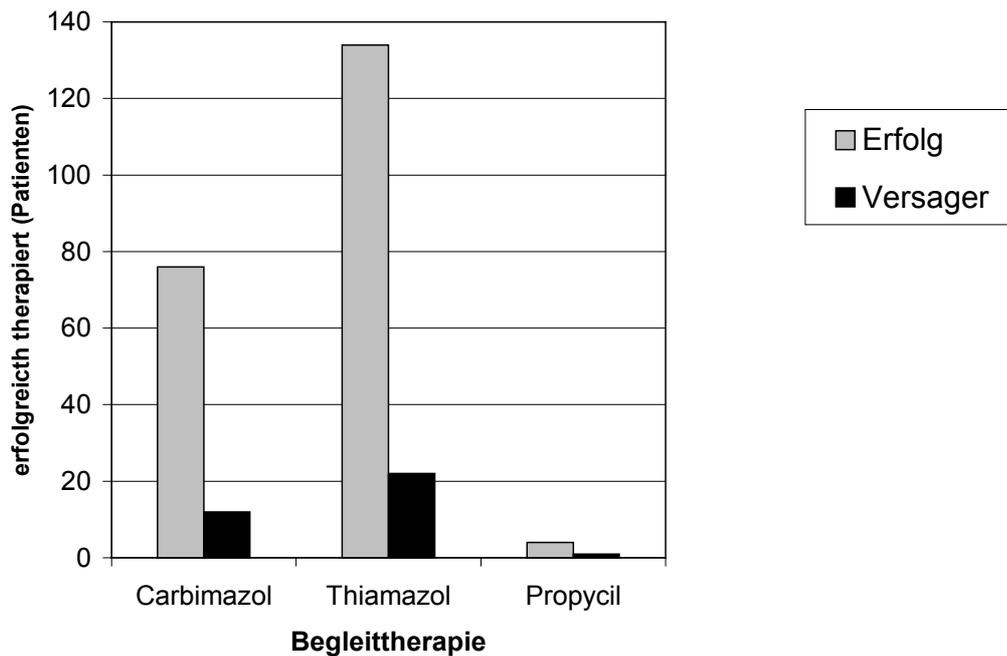


Abb. 10: Vergleich verschiedener Thyreostatika bezüglich des Therapieausganges bei Ersttherapie

86% der Carbimazol- und 86% der Thiamazol- Therapierten, sowie 80% der Propylthiouracil- Therapierten erzielten mit der Radioiodtherapie einen Erfolg. Betrachtet man, ob das Absetzen einer bestimmten thyreostatisch wirksamen Substanz eine Rolle für den Therapieausgang spielt, lässt sich lediglich ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Thyreostatikums Carbimazol nachweisen ($p=0,043$). Bei den beiden anderen Substanzgruppen (Thiamazol und Propylthiouracil) fand sich kein entsprechendes Ergebnis.

3.3. Ergebnisse der multivariaten Analyse

3.3.1. Faktorenanalyse

Um zu klären, wieviele Parameter Einfluss auf den Therapieausgang haben, wurde eine Faktorenanalyse herangezogen, wie von Sabri et al. ^[48] bereits vorgeschlagen und verwendet. Ziel der multivariaten Faktorenanalyse war es, viele Variablen in möglichst wenigen Gruppen zusammenzufassen.

Die exploratorische Faktorenanalyse mit den 8 Variablen “Thyreostatika”, “Absetzen”, “Schilddrüsenfunktion” (mit Hilfe des TSH-Wertes dargestellt), “TSH-R-Ak – Wert”, “Applizierte Aktivität”, “Erzielte Dosis”, “US-Volumen” und “Therapieerfolg” ergab als Lösung 4 Faktoren mit einem Eigenwert größer als 1, wie Abbildung 11 darstellt:

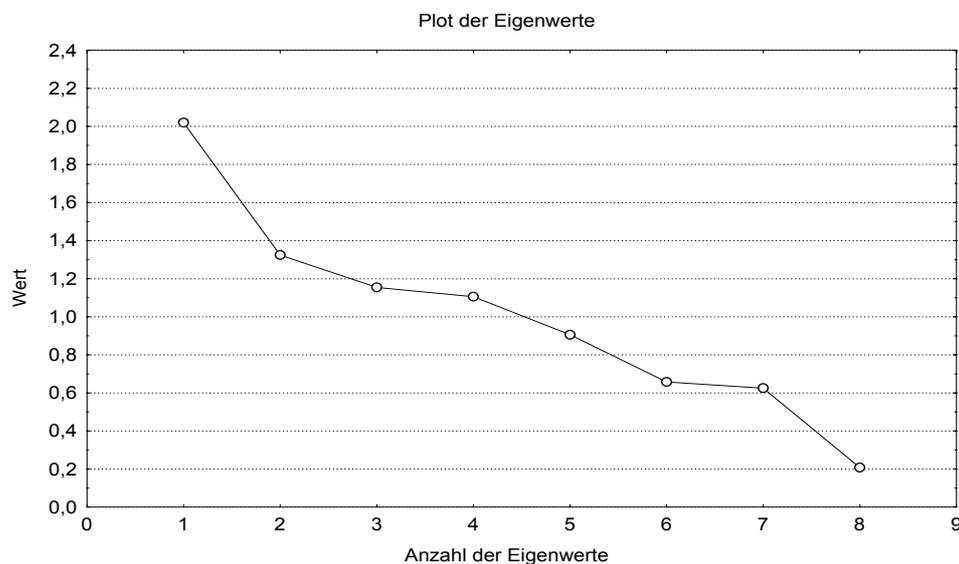


Abb. 11: Plot der Faktoren bei Ersttherapie

Die gesamte erklärte Varianz der Hauptkomponentenmethode mittels Varimaxrotation betrug 70,1%. Tabelle 9 zeigt die Ladungen auf den varimaxrotierten Faktoren. Faktor 1, welcher sich durch die hohe positive Korrelation zur “Applizierten Aktivität” auszeichnet, zeigt eine ebenso hohe positive Korrelation hinsichtlich des “US-Volumens”.

Faktor 2 hingegen weist sich durch eine hohe positive Korrelation zum “Therapieerfolg” und eine ebenso hohe positive Korrelation zur “Erzielten Dosis” aus. Eine Tendenz

zeigt hier der Parameter "Thyreostatika", dessen Einfluss aber zu schwach ist, um sich signifikant darzustellen. Er ist der einzige Parameter, der auf gar keinem Faktor lädt.

Faktor 3 wird durch eine hohe Korrelation zum Parameter "Absetzen" definiert und zeigt keine nennenswerten Korrelationen zu den anderen Variablen.

Eine hohe positive Korrelation zur "Schilddrüsenfunktion" und gleichnamig negative Korrelation zum "TSH-R-Ak-Wert" stellt Faktor 4 dar.

Variable	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
Thyreostatika	-0,127	0,446	0,282	-0,201
Absetzen	0,041	0,084	0,890 *	0,034
Schilddrüsenfunktion	-0,051	0,305	-0,320	0,711 *
TSH-R-Ak-Wert	0,121	0,199	-0,256	-0,808 *
Applizierte Aktivität	0,936 *	0,026	-0,061	-0,104
Erzielte Dosis	0,026	0,753 *	-0,211	0,009
US-Volumen	0,915 *	-0,201	0,081	-0,041
Erfolg	-0,129	0,720 *	0,221	0,132

Tab. 9: Faktorladungen bei Ersttherapie

Die 3D-Darstellung (Abb.12) veranschaulicht die enge Beziehung zwischen den Variablen „Erzielte Dosis“ und „Thyreostatika“ hinsichtlich des „Therapieerfolges“:

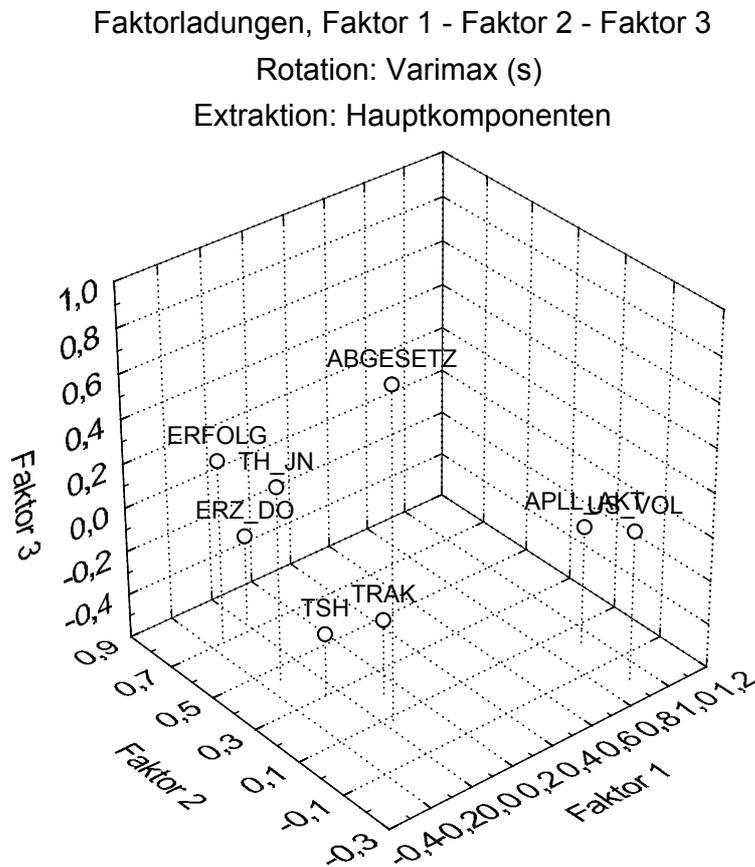


Abb. 12: 3D- Darstellung der Faktorladungen bei Ersttherapie

3.3.2. Diskriminanzanalyse

Um abschliessend zu klären, in welchem Maße die Variablen prozentual am Erfolg beteiligt sind, wurde noch eine Diskriminanzanalyse mit den 7 Parametern “Thyreostatika”, “Absetzen”, “Schilddrüsenfunktion” (mit Hilfe des TSH- Wertes dargestellt), “TSH-R-Ak – Wert”, “Applizierte Aktivität”, “Erzielte Dosis”, und “US- Volumen” durchgeführt. Der “Therapieerfolg” bildete bei dieser Art von Untersuchung die abhängige Variable, gegen die die verbleibenden 7 getestet wurden. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Methode “schrittweise vorwärts” ermittelt, wobei 5

Parameter im End- Datenblatt übrig blieben. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ M. Basedow zeigt Tabelle 10:

Variablen	Wilks` Lambda	Partielles Lambda	p-Wert
Erzielte Dosis	0,894	0,944	0,008*
US-Volumen	0,876	0,963	0,033*
Absetzen	0,865	0,975	0,082
Schilddrüsenfunktion	0,856	0,986	0,187
Thyreostatika	0,853	0,989	0,249

Tab. 10: Enddatenblatt der Diskriminanzanalyse bei Ersttherapie

Der wichtigste Parameter, wie die univariaten Berechnungen und die Faktorenanalyse bereits gezeigt haben, stellt die "Erzielte Dosis" dar ($p=0,0085$). Einen ebenfalls signifikanten Einfluss zeigt das "US-Volumen" ($p=0,0332$). Die Parameter "Absetzen", "Schilddrüsenfunktion" und "Thyreostatika" wurden zwar noch im Datenblatt aufgelistet, konnten aber kein signifikantes Ergebnis vorweisen. Eliminiert wurden die Variablen "TSH-R-Ak-Wert" und "Applizierte Aktivität".

Die Wilks` Lambda- Werte der aufgeführten Variablen bewegten sich alle im Bereich von 0,85 bis 0,89, tendentiell gegen 1 gerichtet. Demzufolge wiesen alle 5 Parameter, die in die Endauswahl aufgenommen wurden, keine grosse Trennkraft auf.

Zu wieviel Prozent die einzelne Variable am Therapieerfolg beteiligt ist, wurde mit Hilfe des "Partiellen Lambdas" berechnet. Damit konnte nachgewiesen werden, daß von allen in dieser Arbeit untersuchten Variablen die erzielte Dosis mit 6% den höchsten Einfluß auf den Therapieerfolg hat. In absteigender Reihenfolge spielen das Schilddrüsenvolumen mit 4%, die Weiterführung der thyreostatischen Therapie mit 3% und die Schilddrüsenfunktion mit 2% eine Rolle. Am wenigsten beeinflusst die thyreostatische Therapie das Ergebnis mit 1%.

Aufgrund dieser Werte muß davon ausgegangen werden, dass auch zahlreiche andere, zum Teil nicht bekannte und hier nicht getestete Faktoren das Therapieergebnis wesentlich mit beeinflussen.

4. Diskussion

4.1. Erfolgsverteilung

Die Erfolgsquote betrug in unserem Patientenkollektiv 86,6% bei den radioiodersttherapierten Patienten. Verglichen mit anderen Publikationen ^[18,26,27,44,47,78], bei denen ebenfalls Erfolgsquoten bei Radioiodtherapie von 80-90% beschrieben sind, entspricht dies nahezu den Erfolgsraten (92-97%) bei der totalen Thyreoidektomie ^[4,12].

Hervorgehoben werden muss, dass 17,7% aller Erfolge erst nach einem halben Jahr nachweisbar wurden. Demzufolge sind Langzeiterfolge frühestens nach einem Jahr abschliessend beurteilbar. Die Arbeitsgruppe von Andrade et al. ^[52] leitet dagegen eine weitere höher dosierte Therapie bei einem Ausbleiben des Therapieerfolges nach bereits 4 Monaten ein. Dies kann nach unseren Ergebnissen nicht uneingeschränkt befürwortet werden.

Eine Hypothyreoserate von 60% nach 2-jährigem Follow-up bewegt sich im unteren Bereich erwarteter Prozentzahlen veröffentlichter Publikationen ^[18,78], die in der Regel von 90% ausgehen. Eine Zunahme der Hypothyreoserate bei Ersttherapie von 60% auf 63% nach 2-jährigem Follow-up bestätigt den bereits in der Literatur ^[10,79-82] beschriebenen jährlichen Anstieg von 2-3% der hypothyreoten Patienten nach einer RIT.

4.2. Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei M. Basedow

Im Rahmen unserer Untersuchung konnten aufgrund der univariaten Analyse folgende Parameter als relevante Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ M. Basedow ermittelt werden:

- Erzielte Dosis
- US-Volumen
- Applizierte Aktivität
- Uptake

Zusätzliche multivariate Betrachtungen wurden notwendig, um zu entscheiden, welche der untersuchten Variablen die grösste Bedeutung für den Therapieerfolg haben. In

Übereinstimmung mit zahlreichen Publikationen [13,23,29,46-49] ist die "erzielte Dosis" mit 6% Erfolgsbeteiligung der wichtigste Einflussfaktor. Sowohl die Faktorenanalyse als auch eine Gegenüberstellung der Subgruppen kleiner 200 Gy versus grösser 200 Gy zeigten eine positive Korrelation zwischen verabreichter Dosis und dem Therapieerfolg. Denn je höher die applizierte Dosis, desto mehr aktives SD- Gewebe, welches für die Überfunktion verantwortlich ist, wird zerstört und zieht eine Besserung der Stoffwechsellage nach sich. Dies findet Einklang mit Arbeiten von Schicha et al. [28,78] und anderen [26,27,29,48,53].

Im Konsens mit Veröffentlichungen von Körber et al. [44] und Marcocci et al. [45] definierte sich das Schilddrüsenvolumen ebenfalls als signifikanter Parameter, der mit 4% am Erfolg beteiligt ist. Es fand sich ein erwartungsgemäß grösseres Schilddrüsenvolumen bei den Therapieversagern, was zahlreichen anderen Studien [19,23-25,27,29,52,53,83-85], die eine Abhängigkeit der posttherapeutischen Schilddrüsenfunktion vom initialen Schilddrüsenvolumen untersuchten, entspricht. In der Faktorenanalyse korreliert es jedoch nicht mit dem Therapieerfolg. Dies findet Einklang mit Arbeiten von Sabri et al. [46,47] und anderer [86,87], die dem SD- Volumen keine Bedeutung zukommen lassen.

Das Schilddrüsenvolumen korreliert hingegen mit der applizierten Aktivität. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Patienten mit grossen Schilddrüsen einen grösseren Bedarf an Radioaktivität benötigen, um das hyperaktive SD- Gewebe eindämmen zu können. Diese Beobachtung findet Einklang mit anderen Studien über Ersttherapierte [24,27,44,45,84,85].

Die Applizierte Aktivität und der Uptake zeigen signifikante Unterschiede zwischen erfolgreich therapierten Patienten und Therapieversagern entsprechend anderer Veröffentlichungen [23,45,49,52,53], beeinflussen den Therapieerfolg gemäß multivariater Betrachtung aber nicht wesentlich.

Bei einer hyperthyreoten Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der RIT, als Ausdruck eines floriden M. Basedow, konnte eine erhöhte Therapieversagerrate beobachtet werden [19,48,56,68]. In einer Studie von Guhlmann et al. [23] verfehlten sogar alle Patienten, die zum Zeitpunkt der RIT eine noch bestehende Hyperthyreose aufwiesen, das Therapieziel. Erklärt wurde dieser Zusammenhang durch einen erhöhten Iodumsatz bei Hyperthyreose und der damit verbundenen kürzeren intrathyreoidalen HWZ [23].

Dieser Zusammenhang konnte bei Ersttherapie in vorliegender Studie nicht bestätigt werden. Es zeigte sich im Hinblick auf den Therapieerfolg kein signifikanter

Unterschied zwischen Patienten, die zu Beginn der RIT hyperthyreot, euthyreot oder sogar hypothyreot waren. Ein ähnliches Ergebnis fand sich in einer gepoolten Analyse dreier deutscher Therapiezentren (Aachen, Köln und Würzburg), die auch bei hyperthyreoten Patienten Erfolgsraten von 86-100% beschrieben^[69].

Unsere Ergebnisse der Faktorenanalyse belegen ebenfalls, daß die RIT während einer (aus klinischer Sicht noch vertretbaren) Hyperthyreose genauso erfolgsversprechend ist, wie das vorherige Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage mittels Thyreostase, da die SD-Hormonparameter und der TSH-R-Ak-Spiegel einen neuen Faktor definieren, der praktisch keinerlei Zusammenhang mit dem Therapieausgang erkennen lässt. Auch die Arbeitsgruppe von Sabri^[47] konnte mittels stufenweiser logistischer Regression keinen Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf die Erfolgsrate zeigen.

Eine signifikante Korrelation von prätherapeutischen TSH-Rezeptor-Antikörper-Titern mit dem Therapieausgang, wie Kaise et al.^[51] sie darstellte, konnte neben der Studie von Pfeilschifter et al.^[24] vorliegende Analyse ebenfalls nicht belegen. Erste Ergebnisse von Sabri et al.^[48] deuteten bei univariater statistischer Auswertung zunächst auf eine negative Auswirkung höherer TSH-R-Ak- Werte bezüglich des Therapieerfolges hin, was sich aber nach multivariater Testung in nachfolgenden Studien^[46,47,49] nicht mehr aufrecht erhalten liess. Rink et al.^[50] zeigten, dass nicht die absoluten TSH-R-Ak-Titer von Bedeutung sind, sondern die relativen zeitlichen Veränderungen. Ein Abfall um weniger als 50% des Ausgangswertes nach RIT ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine persistierende Funktionsstörung bzw. ein bevorstehendes Rezidiv zurückzuführen^[50,88].

Bezüglich des möglichen Einflusses von Geschlecht und Alter auf den Therapieerfolg, wie bereits von Allahabadia et al.^[13,29] beschrieben, bestand bei Ersttherapie keine Signifikanz. Dies zeigten auch mehrere andere Arbeiten^[25,47]. Hinsichtlich des fehlenden Einflusses des Alters (im Mittel 48,7±14,6 Jahre, Range 19-86 Jahre) muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass insbesondere für die RIT jüngerer Patienten bzw. von Kindern^[89], welche in Deutschland nur ausnahmsweise radioiodbehandelt werden, in dieser Studie keine Aussage getroffen werden kann.

4.3. Einflussfaktor thyreostatische Therapie

Nach wie vor umstritten ist die Frage, ob beim M. Basedow die simultane thyreostatische Behandlung während einer RIT zu einer Abschwächung der absorbierten I-131-Energiedosis führt und somit die Erfolgchancen schmälert oder sogar gefährdet, wie nicht wenige Publikationen ^[48,49,54,55,66,67,70] behaupten. Als Ursache für einen erhöhten Anteil an Therapieversagern unter Thyreostatika, werden eine strahlenprotektive Wirkung der Thyreostatika ^[18,31,49,58-63], sowie durch die Medikation erniedrigte Werte für Uptake und Halbwertszeit von I-131 ^[64,65] diskutiert.

Im Gegensatz dazu gibt es zahlreiche Veröffentlichungen ^[44,75,90-92], die diesen Sachverhalt widerlegen und sogar einen schnelleren Eintritt der Euthyreose unter Thyreostase beschreiben ^[64]. Pfeilschiffer et al. ^[24] konnten keinen Einfluss von Thyreostatika auf die posttherapeutische Schilddrüsenfunktion bzw. das Therapieresultat feststellen, bemerkten aber einschränkend, dass die Mehrzahl der thyreostatisch behandelten Patienten in ihrer Studie auf eine niedrige Carbimazoldosis (5-10 mg/Tag) eingestellt waren. Es folgten Publikationen ^[90,93,94], die auch bei Dosen von 20-30 mg/d keinen signifikanten Einfluss der Thyreostase auf die Iodkinetik feststellen konnten, entsprechend den Ergebnissen vorliegender Studie.

Mit einer Erfolgsrate von 86% unter simultaner Thyreostase versus 91% ohne Medikation lässt sich kein signifikanter Einfluss der thyreostatischen Medikation hinsichtlich des Therapieerfolges erkennen. Das widerspricht der so oft berichteten signifikant höheren Versagerquote der unter Thyreostase stehenden Patienten ^[48,49,54,56,66-68,70,95,96].

Die um 5% höhere Erfolgsquote der nicht medikamentös vorbehandelten Patienten könnte durch eine radioprotektive Wirkung der Thyreostatika erklärt werden, wie in Arbeiten von Sabri und Moka ^[59] beschrieben wurde. Eine anfänglich um 23% höhere Hypothyreoserate dieser Patienten könnte dann auf zu hohe verabreichte Dosen bzw. auf eben erwähnte Zusammenhänge zurückzuführen sein ^[31,58-61].

Mit Hilfe multivariater Betrachtungen fand sich bei Ersttherapie ein tendentieller, jedoch nicht signifikanter Einfluss einer simultanen thyreostatischen Medikation auf den Therapieausgang, der mit 1,1% gemäß Diskriminanzanalyse zu vernachlässigen ist. Dies widerspricht den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Sabri ^[46,48,49], die nach multivariater Analyse die Variable "Thyreostatika" als entscheidenden Negativfaktor für den Erfolg einer RIT definierten.

Zog man einen Vergleich zwischen den Patienten, die zum Zeitpunkt der RIT unter Thyreostase standen und denen, die keine Medikation bekamen, fanden sich lediglich signifikante Unterschiede in den Laborparametern TSH und fT4. Dies ist damit zu erklären, dass eine prätherapeutische thyreostatische Behandlung das Ziel einer Euthyreose verfolgt, was vorliegende Daten bestätigen (TSH: $0,58 \pm 1,0$ mU/l und fT4: $21,1 \pm 9,9$ pmol/l). Nicht medikamentös eingestellte Patienten weisen hingegen eher eine klinisch noch vertretbare Hyperthyreose zu Therapiebeginn einer RIT auf (TSH: $0,11 \pm 0,22$ mU/l und fT4: $27,5 \pm 15,3$ pmol/l).

Hinsichtlich des Therapieresultats zeigte sich jedoch in beiden Gruppen kein Unterschied zwischen prätherapeutisch hyperthyreot, euthyreot oder hypothyreot eingestellten Patienten im Widerspruch zu anderen Arbeiten ^[46,48].

Ähnlich den Resultaten der Arbeitsgruppe von Andrade ^[72] konnte die vorliegende Studie auch keine erniedrigten Uptake- Werte unter simultaner thyreostatischer Behandlung ^[64,65] nachweisen.

Interessant stellt sich der Faktor "erzielte Dosis" dar, der keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne simultane Thyreostase aufzeigt. Betrachtet man die Erfolgsquoten der Patienten, die mit Dosen grösser 200 Gy behandelt wurden, besteht eine minimale, aber nicht signifikant höhere Erfolgsquote bei den Patienten ohne Thyreostase. Ob Dosen grösser oder kleiner 200 Gy verabreicht wurden, zeigte lediglich innerhalb der Thyreostatika-Gruppe einen signifikanten Unterschied. 15% mehr Erfolg konnte hier mit Dosen grösser 200 Gy erzielt werden. Das bedeutet, dass Patienten die während einer RIT unter thyreostatischer Medikation stehen, auf höhere Dosen angewiesen sind, um bessere Ergebnisse zu erzielen. Dies findet Einklang mit zahlreichen Studien, die eine Verbesserung der Therapieresultate unter Thyreostase mit Hilfe einer Dosiserhöhung erstreben ^[23,24,27,29,48,66-68] und eine fragliche Therapieresistenz unter thyreostatischer Medikation diskutieren ^[57].

Eine ähnliche Einteilung der Patienten wurde hinsichtlich des Schilddrüsenvolumens durchgeführt. Die Erfolgsquoten der Patienten, deren SD-Volumen kleiner bzw. grösser 25 ml erfassten, differierten hochsignifikant um 19% unter Thyreostatika und ebenfalls um 19%, aber nicht signifikant ohne Thyreostatika. Somit erreichen Patienten, die unter Thyreostase stehen mit kleineren Schilddrüsenvolumina signifikant bessere Therapieresultate. Das entspricht den Ergebnissen der Arbeitsgruppe aus Aachen ^[46],

die ebenfalls ein Erfolgsdefizit bei Patienten mit grossen Schilddrüsen, die zum Zeitpunkt der RIT unter Thyreostase standen, verzeichneten.

Zu interessanten Ergebnissen kamen Marcocci et al. ^[45], die ebenfalls der Meinung sind, dass die prätherapeutische thyreostatische Medikation den Therapieausgang nicht beeinflusst, die posttherapeutische Anwendung die Erfolgsquote aber drastisch schmälert. Ihre Erklärung hierfür ist die Abschwächung der initialen I-131 Dosis einer kurz nach RIT wirkenden simultanen Thyreostase, die für ein frühzeitiges Absetzen der Medikation vor RIT sinnvoll erscheint. Auch Moka et al. ^[70] konnten zeigen, dass zu niedrige Werte für Uptake und effektive Halbwertszeit unter Thyreostase durch Absetzen der Medikation kompensiert werden können, was auf eine Zunahme der mittleren Therapiedosis zurückzuführen ist und eine Steigerung der Erfolgsrate zur Folge hat. Dies steht mit den Ergebnissen vorliegender Studie in Einklang, wo ebenfalls signifikant höhere Uptake-Werte und signifikant geringere applizierte Aktivitäten nach Absetzen der Thyreostase gefunden wurden.

Auch wenn sich in vorliegender Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Absetzen der Thyreostase und dem Therapieerfolg nachweisen lässt, erscheint es infolge eben diskutierter Ergebnisse als sinnvoll einer frühzeitigen Unterbrechung der thyreostatischen Medikation vor RIT zuzustimmen ^[46,48,49,52,59,64,65,69-72].

Über den richtigen Zeitpunkt ist man sich jedoch noch nicht im klaren: Während Marcocci et al. ^[45] für ein 5-7 tägiges Absetzen der Thyreostase vor RIT plädieren, reichen Gooden et al. ^[92] 3-5 Tage aus. Eine neuere Studie ^[54] berichtet über eine 50%ige Steigerung der Effizienz und eine deutliche Reduktion der Strahlenexposition des Restkörpers der Patienten bei 2 tägigem Absetzen der Thyreostase vor RIT. Auch ein Absetzen kurz nach RIT steigert noch die Effizienz in Problemfällen, ist dem Absetzen 2 Tage vor RIT aber laut Urbanek et al. ^[54] unterlegen.

Zur Klärung der Frage, ob die verwendete thyreostatische Substanz (Carbimazol, Methimazol oder Propylthiouracil) eine Rolle spielt, können Beobachtungen von vor 40 Jahren herangezogen werden. Einhorn und Säterborg ^[97] führten die fragliche Therapieresistenz unter thyreostatischer Medikation auf das Vorkommen von Sulfhydrylgruppen zurück. Da aber nur Propylthiouracil und nicht Carbimazol oder Methimazol solche aufweisen, war deren Einflussnahme geklärt ^[92,97]. Weitere Publikationen ^[45,58,92] bestätigten die fehlende Einflussnahme der Thyreostatika Carbimazol und Methimazol bezüglich des Therapieausgangs.

Aktuelle Studien, wie die Arbeitsgruppe von Imseis ^[71], belegen ebenfalls, dass Propylthiouracil, aber nicht Methimazol die therapeutische Aktivität von I-131 reduziert. Dies ist wahrscheinlich auf eine längere Halbwertszeit der Metabolite in der menschlichen Schilddrüse ^[98-100], der kürzeren Halbwertszeit im Serum ^[101] und der 10 mal grösseren therapeutischen Dosis von Propylthiouracil zurückzuführen ^[102].

Die vorliegende Studie kann diesen Sachverhalt jedoch nicht bestätigen. Im Detail betrachtet definiert sich die simultane thyreostatische Medikation bei Ersttherapie nicht als signifikanter Einflussfaktor. Erfolgsraten von 86% mit Carbimazol oder Thiamazol und von 80% mit Propylthiouracil konnten beschrieben werden.

Diskutiert wird, wann Propylthiouracil am besten abgesetzt werden sollte, um die Versagerquote zu reduzieren. Hancock et al. ^[67] beschrieben eine Versagerquote von 29% wenn Propylthiouracil 4-7 Tage vor RIT abgesetzt wird. Ein ähnliches Ergebnis erzielte die Arbeitsgruppe von Tuttle ^[66]. Eine neuere Studie ^[73] kommt zu dem Schluss, dass ein Absetzen von Propylthiouracil mindestens 10 Tage vor RIT notwendig ist, um eine erhöhte Anzahl an Versagern zu kompensieren. Da nur fünf Patienten in unserer Untersuchung Propylthiouracil einnahmen, ist eine Aussage bezüglich des Absetzintervalls von Propylthiouracil vor einer RIT nicht möglich .

5. Zusammenfassung

Aus einem Kollektiv von insgesamt 465 Patienten wurden in dieser retrospektiven Studie, die sich über einen Zeitraum von 2 Jahren erstreckte, 283 Patienten als Ersttherapierte identifiziert und der weiteren uni- und multivariater Analyse unterzogen, um die Einflussfaktoren auf den Erfolg der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ M. Basedow zu evaluieren.

Die Erfolgsquote betrug 86,6%. Es stellte sich eine Hypothyreoserate von 60% nach 2-jährigem Follow-up ein. 17,7% aller erfolgreich therapierten Patienten konnten erst nach einem halben Jahr nachgewiesen werden, so dass Langzeiterfolge frühestens nach einem Jahr abschliessend beurteilbar sind.

Unsere Ergebnisse erlauben den Schluss, dass sowohl die "erzielte Dosis", das "Schilddrüsen-Volumen", die "Applizierte Aktivität", sowie der "Uptake" relevante Einflussfaktoren für den Therapieerfolg der Radioiodtherapie bei M. Basedow sind.

Dabei ist die "erzielte Dosis" mit 6% Erfolgsbeteiligung der wichtigste Einflussfaktor. Eine Sonderstellung nimmt das "Schilddrüsenvolumen" ein, welches trotz 4% iger Erfolgsbeteiligung nicht mit dem Erfolg in der Faktorenanalyse korreliert. Die Parameter "Uptake" und "Applizierte Aktivität" beeinflussten den Erfolg nicht wesentlich.

Eine hyperthyreote Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie als Ausdruck eines floriden M. Basedow konnte in vorliegender Studie nicht als Negativfaktor gewertet werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die zu Beginn einer Radioiodtherapie hyperthyreot, euthyreot oder sogar hypothyreot waren.

Die simultane thyreostatische Therapie zeigte weder in uni-, noch multivariater Analyse signifikante Unterschiede bezüglich einer erfolgreichen Radioiodtherapie. Eine um 5% niedrigere Erfolgsrate unter simultaner Thyreostase, sowie die Ergebnisse multivariater Betrachtungen deuten jedoch auf einen tendentiellen Einfluss einer simultanen thyreostatischen Therapie bezüglich des Therapieerfolges einer Radioiodtherapie hin.

Das Absetzen der Thyreostase vor geplanter Radioiodtherapie zeigte gegenüber einer kontinuierlichen Medikation keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Therapieerfolges. Geringere "applizierte Aktivitäten" und höhere "Uptake-Werte" nach

Absetzen der Thyreostase lassen es jedoch als sinnvoll erscheinen in Einzelfällen die thyreostatische Medikation frühzeitig vor einer Radioiodtherapie zuzustimmen.

Bezüglich des Therapieausganges machte es keinen Unterschied, welche Substanzen zum Einsatz kamen. Erfolgsraten über 80% konnten mit allen drei Substanzgruppen (Carbimazol, Methimazol und Propylthiouracil) nachgewiesen werden.

Als Konsequenz für die routinemässige Durchführung einer Radioiodtherapie erscheint es sinnvoll, in Einzelfällen die thyreostatische Medikation frühzeitig vor einer Radioiodtherapie abzusetzen. Eine Beurteilung hinsichtlich der Langzeiterfolge sollte frühestens nach einem Jahr erfolgen.

6. Literaturverzeichnis

1. Heufelder, A. E. and Spitzweg, Ch: Pathogenese der immunogenen Hyperthyreose und endokrinen Orbitopathie.; Internist, 1998; 39: 599-606
2. Bartalena, L., Wiersinga, W.M.; Epidemiology and prevention of Graves`ophthalmopathy. Thyroid 2002 Oct; 12(10): 855-60
3. Heufelder, A. E.: Funktionelle Autonomie und Immunhyperthyreose; Der Allgemeinarzt, 2001; 3: 194-196
4. Pfannenstiel, P., Hotze, L. A., and Saller, B.: Schilddr senkrankheiten:Diagnose und Therapie; 4.Auflage; 1999;
5. Seif, F. J.: Pathogenese des Morbus Basedow und therapeutische Implikationen; Nuklearmedizin, 1997; 20: 287-297
6. Mann, K., Gieseler, R., and Hörmann, R.: Ätiopathogenese des M.Basedow; ZaeFQ, 1999; 93: 29-34
7. Wartofsky, L., Glinoe, D., and Solomon, B. L.: Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves`disease in europe , Japan and the United States.; Thyroid, 1991; 2: 129-135
8. Jansson, R., Dahlberg, P. A., and Lindstrom, B.: Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole.; Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1983; 21: 505-510
9. Karow, T. and Lang, R.: Pharmakologie und Toxikologie; 2001;
10. Franklyn, J. A.: The Management of Hyperthyroidism; New Engl J Med, 1994; 330: 1731-1738
11. Reinwein, D., Benker, G., Lazarus, J. H., and Alexander, W. D.: A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves`disease therapy; J Clin Endocrinol Metab, 1993; 76: 1516-1521

12. Törring, O., Tallstedt, L., Wallin, G., Lundell, G., Ljunggren, J. G., Taube, A.: Graves`Hyperthyroidism:Treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine- a prospective randomized study.; J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81: 2986-2993
13. Allahabadia, A., Daykin, J., Holder, R. L., Sheppard, M. C., Gough, S. C. L., and Franklyn, J. A.: Age and Gender predict the outcome of treatment for graves`hyperthyroidism; J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85: 1038-1042
14. Mann, K. and Hörmann, R.: Antithyreoidale und TSH-suppressive Behandlung bei Morbus Basedow?; Internist, 1998; 39: 610-612
15. Benker, G.: Medikamentöse Therapie des M.Basedow; Aktuelle Endokrinologie, 1992; 13, Sonderheft 1: 1-112
16. Vitti, P., Rago, T., Chiovato, L., Pallini, S., Santini, F., Fiore, E., Rocchi, R., Martino, E., and Pinchera, A.: Clinical features of Patients with Graves`disease undergoing remission after antithyroid drug treatment.; Thyroid, 1997; 7: 369-375
17. Schumm-Draeger, P. M.: Hyperthyreose Typ M.Basedow-Medikamentöse Therapie; ZaeFQ, 1999; 93: 41-45
18. Schicha, H. and Dietlein, M.: Grave`s disease and toxic nodular goiter-radioiodine therapy; Nuklearmedizin, 2002; 41: 63-70
19. Sridama, V., McCormick, M., Kaplan, E. L., Fauchet, R., and De Groot, L. J.: Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves`disease.; New Engl J Med, 1984; 16: 426-432
20. Heufelder, A. E. and Hörmann, R.: Morbus Basedow. Neuester Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie.; Deutsches Ärzteblatt, 1997; 94: 434-436
21. Dietlein, M., Moka, D, Dederichs, B., Hunsche, E., Lauterbach, K. W., and Schicha, H.: Kosten-Effektivitäts-Analyse: Radioiod oder thyreostatische Medikation bei der Primärbehandlung der Immunhyperthyreose.; Nuklearmedizin, 1999; 38: 7-14
22. Bogazzi, F., Bartalena, L., Brogioni, S., Scarcello, G., Burelli, A., Campomori, A., Manetti, L., Rossi, G., Pinchera, A., and Martino, E.: Comparison of Radioiodine

with Radioiodine plus Lithium in the Treatment of Graves`Hyperthyroidism.; J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84: 499-503

23. Guhlmann, C. A., Rendl, J., and Börner, W: Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie und des Morbus Basedow.; Nuklearmedizin, 1995; 34: 20-23
24. Pfeilschifter, J., Elser, H., Haufe, S., Ziegler, R., and Georgi, P.: Einfluß prätherapeutischer Variablen auf die Wirkung einer standardisierten 131I-Therapie mit 150 Gy beim M.Basedow.; Nuklearmedizin, 1997; 36: 81-86
25. Nordyke, R. A. and Gilbert, F. I.: Optimal Iodine-131 Dose for Eliminating Hyperthyroidism in Graves`disease.; J Nucl Med, 1991; 32: 411-416
26. Peters, H., Fischer, C., Bogner, U., Reiners, C., and Schleusener, H.: Treatment of Grave`s hyperthyroidism with radioiodine: Results of a Prospective Randomized Study.; Thyroid, 1997; 7:
27. Peters, H., Fischer, C., Bogner, U., Reiners, C., and Schleusener, H.: Radioiodine therapy of Graves`hyperthyroidism: standard vs. calculated 131iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study.; Eur J Clin Invest, 1995; 25: 186-193
28. Schicha, H.: Therapie mit radioaktiven Stoffen.; Nuklearmedizin, 1996; 460-487
29. Allahabadia, A., Daykin, J., Sheppard, M. C., Jayne, S. C., and Franklyn, A.: Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism-Prognostic Factors for Outcome; J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 3611-3617
30. Franklyn, J. A., Maisonneuve, P., Sheppard, M. C, Betteridge, J, and Boyle, P: Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study.; Lancet, 1999; 353: 2111-2115
31. Burch, H. B., Solomon, B. L., Wartofsky, L., and Burmann, K. D.: Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves`disease; Ann Intern Med, 1994; 121: 553-559
32. Sankar, R. and Sripathy, G.: Radioactive iodine therapy in Graves`hyperthyroidism; Natl Med J India, 2000; 13: 246-251

33. Spencer, R. P., Chapman, C. N., and Rao, H.: Thyroid carcinoma after radioiodine therapy for hyperthyroidism. analysis based on age , latency, and administered dose of I-131; *Clin Nucl Med*, 1983; 8: 216-219
34. Dobyns, B. M., Sheline, G. E., Workman, J. B., Tompkins, E. A., McConahey, W. M., and Becker, D. V.: Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study; *J Clin Endocrinol Metab*, 1974; 38: 976-998
35. Holm, L. E., Hall, P., and Wiklund, K: Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism; *J Natl Cancer Inst*, 1991; 83: 1072-1077
36. Hall, P., Boice, J. D., and Berg, G.: Leukaemia incidence after iodine-131 exposure.; *Lancet*, 1992; 340: 1-4
37. Goldmann, M. B., Maloof, F., Monson, R. R., Aschengrau, A., Cooper, D. S., and Ridgway, E. C.: Radioactive iodine therapy and breast cancer: a follow-up study of hyperthyroid women.; *Am J Epidemiol*, 1988; 127: 969-980
38. Weigand, A., Hinzpeter, B., and Schicha, H.: Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie nach Radiojodtherapie bei M.Basedow?; *Nuklearmedizin*, 1998; 37: 234-238
39. Bartalena, L., Marcocci, C., Bogazzi, F., Menetti, L., Tanda, M. L., Dell'unto, E., Bruno-Bossio, G., Nardi, M., Bartolomei, M. P., Lepri, A., Rossi, G., Martino, E., and Pinchera, A.: Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of graves`ophthalmopathy; *New Engl J Med*, 1998; 338: 73-78
40. Burmeister, L. A., Beatty, R. L., and Wall, J. R.: Malignant Ophthalmopathy Presenting one week after Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism.; *Thyroid*, 1999; 9:
41. Sridama, V. and De Groot, L. J.: Treatment of Graves`disease and the course of ophthalmopathy.; *Am J Med* , 1989; 87: 70-73
42. Urbanek, V., Schmidt, M., Moka, D, Hillger, H. W., Voth, E., Wellner, U., and Schicha, H.: Influence of iodine application during radioiodine therapy in case of impending therapy failure.; *Nuklearmedizin*, 2000; 39: 108-112

43. Hörmann, R.: Gabe von Levothyroxin in der Therapie des M.Basedow; ZaeFQ, 1999; 93: 47-52
44. Körber, C., Schneider, P., Körber-Hafner, N., Hänscheid, H., and Reiners, Chr: Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves`disease and toxic nodular goitre?; Eur J Nucl Med, 2001; 28:
45. Marcocci, C., Giancchetti, D., Masini, I., Golia, F., Ceccarelli, C., Bracci, E., Fenzi, G. F., and Pinchera, A.: A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves`hyperthyroidism; J Endocrinol Invest, 1990; 13: 513-520
46. Sabri, O., Zimmy, M., Schreckenberger, M., Reinartz, P., Ostwald, E, and Büll, U.: Radioiodine Therapy in Graves`disease patients with large diffuse goiters treated with or without Carbimazole at the Time of Radioiodine Therapy.; Thyroid, 1999; 9:
47. Sabri, O., Zimmy, M., Schreckenberger, M., Reinartz, P., Nowak, B., Ostwald, E, Schäfer, W., Block, S., Setani, K., and Büll, U.: Characterization of radioiodine therapy failures in Graves`disease.; Nuklearmedizin, 2001; 40: 1-6
48. Sabri, O., Schulz, G., Zimmy, M., Schreckenberger, M., Zimmy, D., Wagenknecht, G., Kaiser, H. J., Dohmen, B. M., Bares, R., and Büll, U.: Bestimmung von Einflussgrößen für den Therapieerfolg der Radioiodtherapie bei Patienten mit M.Basedow; Nuklearmedizin, 1998; 37: 83-89
49. Sabri, O., Zimmy, M., Schulz, G., Schreckenberger, M., Reinartz, P., Willmers, K., and Büll, U.: Success Rate of Radioiodine therapy in Graves`disease: The influence of Thyrostatic Medication.; J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84: 1229-1233
50. Rink, Th., Holle, L. H., Schroth, H. J., and Grath, H.: Individuelle Verlaufskontrolle der TSH-Rez.-Antikörper-Titer zur Einschätzung der Prognose eines M.Basedow.; Nuklearmedizin, 1998; 37: 90-94
51. Kaise, K., Kaise, N., and Yoshida, K: Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (I-131) therapy for hyperthyroid Graves`disease; Endocrinol Japon, 1991; 38: 429-433

52. Andrade, A., Gross, J. L., and Maia, A. L.: The Effect of Methimazole Pretreatment on the Efficacy of Radioactive Iodine Therapy in Graves`Hyperthyroidism.; J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 3488-3493
53. Catargi, B., Leprat, F., Guyot, M., Valli, N., Ducassou, D., and Tabarin, A.: Optimized radioiodine therapy of Graves`disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome.; Eur J Endocrinol, 1999; 141: 117-121
54. Urbanek, V., Voth, E., Moka, D, and Schicha, H.: Radioiodine therapy of Graves`disease- a dosimetric comparison of different strategies concerning antithyroid drugs.; Nuklearmedizin, 2001; 4: 111-115
55. Kabadi, U. and Cech, R.: Therapeutic ¹³¹I dose in hyperthyroidism: role of pretreatment with thionamide.; Thyroidology, 1994; 6: 87-92
56. Koroscil, T. M.: Thionamides alter the efficacy of radioiodine treatment in patients with Graves`disease.; South Med J, 1995; 88: 831-836
57. Calegario, J. U., DeFreitas, G. E., Bae, S. H., Ulysea, R., and Casulari, L. A.: One-year follow-up of Graves`disease treatment by four different protocols of radioiodine administration.; Panminerva Med, 2000; 42: 241-245
58. Connell, J. M., Hilditch, T. E., McCrudden, D. C., Robertson, J., and Alexander, W. D.: Effect of pretreatment with carbimazole on early outcome following radioiodine (¹³¹I) therapy.; Eur J Nucl Med, 1984; 9: 464-466
59. Sabri, O. and Büll, U.: Antwort zum Leserbrief 4/99; Nuklearmedizin, 2000; 2:
60. Giambarresi, L. and Jacobs, A.: Radioprotectants; Military Radiobiology. Orlando (Florida, USA). Academic Press, 1987; 265-301
61. Steinbach, J. J., Donoghue, G. D., and Goldmann, J. K: Simultaneous treatment of toxic diffuse goitre with ¹³¹I and antithyroid drugs: A prospective study; J Nucl Med, 1979; 20: 1263-1267
62. Crooks, J., Buchanan, W., Wayne, E. J., and Macdonald, E.: Effect of pretreatment with methylthiouracil on results of ¹³¹I therapy.; Br Med J, 1960; 1: 151-154

63. Holm, L. E., Lundell, G., Israelsson, A., and Dahlquist, I.: Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism.; J Nucl Med, 1982; 23: 103-107
64. Kung, A. W., Yau, C. C., and Cheng, A. C.: The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism; Thyroid, 1995; 5: 7-12
65. Berg, G. E. B., Michanek, A. M. K., Holmberg, E. C. V., and Fink, M.: Iodine-131 Treatment of Hyperthyroidism: Significance of Effective Half-life Measurements.; J Nucl Med, 1996; 37:
66. Tuttle, R. M., Patience, T., and Budd, S.: Treatment with Propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves`disease.; Thyroid, 1995; 5: 243-247
67. Hancock, L. D., Tuttle, R. M., Le Mar, H., Baumann, J., and Patience, T.: The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves`disease; Clin Endocrinol, 1997; 47: 425-430
68. Franklyn, J. A., Daykin, J., Holder, R., and Sheppard, M. C: Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves`hyperthyroidism; QJM, 1995; 88: 175-180
69. Moka, D, Schicha, H., Körber, C., Schneider, P., and Reiners, Chr.: Leserbrief zum Editorial: Reduzieren Thyreostatika die Erfolgsrate in der Radioiodtherapie? 4/99.; Nuklearmedizin, 2000; 2:
70. Moka, D, Voth, E., and Schicha, H.: Effect of antithyroid medication on the effective half-life and uptake of 131-iodine following radioiodine therapy.; Nuklearmedizin, 1997; 36: 87-92
71. Imseis, R. E., Vanmiddlesworth, L., Massie, J. D., Bush, A. J., and Vanmiddlesworth, N. R.: Pretreatment with Propylthiouracil but not Methimazole reduces the Therapeutic efficacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism; J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83: 685-687

72. Andrade, A., Gross, J. L., and Maia, A. L.: Effect of Methimazole Pretreatment on serum Thyroid Hormone Levels after radioactive Treatment in Graves`Hyperthyroidism; *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 4012-4016
73. Veliz, J., Pineda, G., Arancibia, P., and Wohlk, N.: Treatment of diffuse hyperthyroid goiter with radioiodine: influence of propylthiouracil pretreatment; *Rev Med Chil*, 2000; 128: 609-612
74. Weetman, A. P., McGregor, A. M., and Hall, R.: Methimazole inhibits thyroid autoantibody production by an action on accessory cells.; *Clin Immunol Immunopathol*, 1983; 28: 39-45
75. Reiners, C.: Radioiodine treatment of Basedow`s disease: interference and influence factors, risk estimation.; *Exp Clin Endocrinol*, 1991; 97: 275-285
76. Dietlein, M., Dressler, J., Joseph, K., Leisner, B., Moser, E., Reiners, C., Schicha, H., Schneider, P., and Schober, O.: Leitlinie zur Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen; *Nuklearmedizin*, 1999; 38: 219-220
77. Marinelli, L. D., Quimby, E. H., and Hine, G. J.: Dosage determination with radioactive isotopes; *American J Roetgenology*, 1948; 59: 260-281
78. Schicha, H.: Stellungnahme zum Editorial; *Nuklearmedizin*, 1997; 36:
79. Goolden, A. W. and Stewart, J. S.: Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis.; *Clin Endocrinol*, 1986; 24: 217-220
80. Nygaard, B., Hegedüst, L., Gervil, M., Hjalgrim, H., Hansen, B. M., Jensen, P., and Hansen, J. M.: Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves`disease.; *J Intern Med*, 1995; 238: 491-497
81. Hennemann, G., Krenning, E. P., and Sankaranarayanan, K.: Place of radioactive iodine in treatment of thyrotoxicosis; *Lancet*, 1986; 1: 1369-1372
82. Franklyn, J. A., Daykin, J., Drolc, Z., Farmer, M., and Sheppard, M. C: Long-term results of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. ; *Clin Endocrinol*, 1991; 34: 71-76

83. Chiovato, L., Fiore, E., Vitti, P., Rocchi, R., Rago, T., Dokic, D., Latrofa, F., Mammoli, C., Lippi, F., Ceccarelli, C., and Pinchera, A.: Outcome of Thyroid Function in Graves`patients treated with Radioiodine: Role of Thyroid-stimulating and Thyrotropin-Blocking Antibodies and of Radioiodine-Induced Thyroid Damage.; J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83: 40-46
84. De Bruin, TWA., Croon, CDL., De Klerk, JMH., and Van Isselt, JV: Standardized radioiodine therapy in Graves`disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome; J Int Med, 1994; 236: 507-513
85. Farrar, J. M. and Toft, A. D.: Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues; Clin Endocrinol, 1991; 35: 207-212
86. Murakami, Y., Takamatsu, J., Sakane, S., Kuma, K., and Ohsawa, N.: Changes in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves`hyperthyroidism correlated with activity of thyroid-stimulating antibody and treatment outcome.; J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81: 3257-3260
87. Tsuruta, M., Nagayama, Y., Yokoyama, N., Izumi, M., and Nagataki, S.: Long-term follow-up studies on iodine-131 treatment of hyperthyroid Graves`disease based on the measurement of thyroid volume by ultrasonography.; Ann Nucl Med, 1993; 7: 193-197
88. Yamada, T.: TSH receptor antibody in hyperthyroid patients due to Graves`disease treated with antithyroid drugs.; Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1991; 67: 1295-1308
89. Rivkees, S. A., Sklar, C., and Freemark, M: The management of Grave`disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment.; J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83: 3767-3776
90. Cunnien, A. J., Hay, I. D., Gorman, C. A, Offord, K. P., and Scanlon, P. W.: Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves`disease: Factors associated with the increasing incidence.; J Nucl Med , 1982; 32: 978-983
91. Alevizaki, C. C., Alevizaki-Harhalaki, M. C., and Ikkos, D. G: Radioiodine-131 treatment of thyrotoxicosis: dose required for and some factors affecting the early introduction of hypothyroidism.; J Nucl Med, 1985; 10: 450-454

92. Goolden, A. W. and Fraser, T. R.: Effect of pretreatment with carbimazole in patients with thyrotoxicosis subsequently treated with radioactive radioiodine.; *Br Med J*, 1969; 3: 443-444
93. Becker, W., Hurley, J. R., Zanzonico, P. B., and Kusic, Z.: Antithyroid drugs given during I-131 treatment maintain clinical control of hyperthyroidism and reduce whole body radioation.; *Endocrinol (Suppl.)*, 1998; 121:
94. Stoll, H. P. and Schroth, H. J.: Improved dose determination in 131-Iodine therapy.; *Nuclear Medicine*, 1987; 526:
95. Reynolds, L. R. and Kotchen, T. A.: Antithyroid drugs and radioactive iodine. Fifteen years experience with Graves`disease.; *Arch Intern Med*, 1979; 139: 651-653
96. Velkeniers, B., Cytryn, R., and Vanhaelst, H.: Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered.; *Lancet*, 1988; 1: 1127-1129
97. Einhorn, J. and Säterborg, N. E.: Antithyroid drugs in iodine 131 therapy of hyperthyroidism.; *Acta Radiol*, 1962; 58: 161-167
98. Marchant, B., Alexander, W. D., Robertson, J. W. K., and Lazarus, J. H.: Concentration of 35-S-Propylthiouracil by the thyroid gland and its relationship to anion trapping mechanism.; *Metab Clin Exp*, 1971; 20: 989-999
99. Marchant, B., Alexander, W. D., Lazarus, J. H., Lees, J., and Clark, D. H.: The accumulation of 35-S-antithyroid drugs by the thyroid gland.; *J Clin Endocrinol Metab*, 1972; 34: 847-851
100. Jansson, R., Dahlberg, P. A., Johansson, H., and Lindström, B.: Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves`disease.; *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 57: 129-132
101. Kampmann, J. P. and Hansen, J. M.: Clinical pharmacokinetics of antithyroid drugs.; *Clin Pharmacokinet.*, 1981; 6: 401-428

102. Cooper, D. S.: Treatment of thyrotoxicosis.; In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner & Ingbar's The thyroid. 7th ed. New York: Lippincott-Raven, 1996; 713-734
103. Quadbeck, B., Hörmann, R., Janssen, O.E., Mann, K.: Medikamentöse Behandlung der Immunhyperthyreose (Typ Morbus Basedow); Internist, 2003; 44: 440-448
104. Bartalena, L., Bonnema, S.J., Toft, A.D., Hegedus, L.: Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goiters; Eur J Endocrinol 2002 Jul; 147(1): 1-11
105. Marcocci, C., Bartalena, L., Tanda, M.L., Manetti, L., Dell'Unto, E., Mazzi, B., Rocchi, R., Barbesino, G., Pinchera, A.; Graves' ophthalmopathy and I-131 therapy. Q J Nucl Med 1999 Dec; 43(3): 307-12

Danksagungen

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. P. Schneider für die Überlassung des interessanten Themas und für seine Unterstützung bei allen Fragen und Problemen.

Herrn Dr. med. M. Lustig möchte ich für seine stete Ansprechbarkeit und die überdurchschnittlich gute Betreuung danken.

Für die Bereitstellung der Nachuntersuchungsdaten möchte ich allen niedergelassenen Kollegen aus dem Raum Würzburg und Umgebung ganz herzlich danken.

Danke auch an meine Mitpromovendin Stefanie Leyh für die gute Zusammenarbeit und Kollegialität.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meinem Schwager Herrn Dr. med. J. Erler für seine Hilfe bei Korrektur und Layout der Arbeit.

KATHRIN KLEINERT

Nelkenweg 9, D-87700 Memmingen
Telefon 0049-163-7182139 • email: kathi-kk@web.de

PERSÖNLICHE ANGABEN

Geburtsdatum: 09.06.1978
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

AUSBILDUNG

1984-1988 Theodor-Heuss Grundschule , Memmingen
1988-1997 Bernhard-Strigel-Gymnasium, Memmingen
1997-1998 Studium der Chemie, Universität Ulm
Seit 1998 Studium der Humanmedizin, Universität Würzburg

ABSCHLÜSSE

Juli 1997 Allgemeinen Hochschulreife (Note: 1,6)
März 2000 Physikum (Note: 3)
März 2001 1. Staatsexamen (Note: 3)
März 2003 2. Staatsexamen (Note: 2)
Mai 2004 3. Staatsexamen (Note: 2)

MEDIZINISCHE PRAKTIKA

09/2000	Unfallchirurgie, Kreiskrankenhaus Ottobeuren
10/2000	Viszeralchirurgie , Kreiskrankenhaus Ottobeuren
08/2001	Innere Medizin, Klinikum Memmingen
03/2002	Plastische Chirurgie, Praxis Dr. C. Neuhann-Lorenz, München
08/2002	Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Memmingen

PRAKTISCHES JAHR

04/03 - 05/03	Plastische Chirurgie, Rush University, Chicago, USA
06/03 - 07/03	Chirurgie, Universitätsklinik Würzburg, Deutschland
08/93 - 11/03	Innere Medizin, Ospedale di Bressanone, Italien
12/03 - 03/04	Gynäkologie und Geburtshilfe, Regionalspital Surselva, Ilanz, Schweiz

BERUFLICHE TÄTIGKEITEN

seit 09/04 Tätigkeit als Assistenzärztin der Orthopädie/Traumatologie
im Spital Oberengadin St. Moritz, Schweiz

DISSERTATION

„Einflussfaktoren der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom
Typ M. Basedow“

Nuklearmedizinische Abteilung der Universität Würzburg

Promotion voraussichtlich Sommer 2004

ZUSATZQUALIFIKATIONEN

- 2001 Kurs „Medical English“ am Zentrum für Sprachen und Medientechnik, Universität Würzburg
- 2001 - 2004 Lehrgänge zur Erlangung der Zusatzbezeichnung „Sportmedizin“ an der Universität Würzburg, am Lehrinstitut für Physikalische Therapie und am Lehrinstitut für Sportmedizin in Damp

WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN UND KONGRESSTEILNAHMEN

- K. Kleinert, S. Leyh, M. Luster, C. Körber, P. Schneider, Chr. Reiners**
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizinische der Universität Würzburg:
„Einflussfaktoren auf den Langzeiterfolg der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ M. Basedow“
Vortrag zur 40. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin
Freiburg, 2002

ZUSÄTZLICHE KENNTNISSE

- EDV Kenntnisse in Word, Powerpoint, Excel und Internet
- Fremdsprachen Englisch fließend in Wort und Schrift
Grundkenntnisse in Italienisch und Französisch

HOBBIES

- Sport (Tennis, Skifahren, Snowboarden, Inline-Skating, Aerobic, Jogging)
Musik

Memmingen, den 04. Februar 2005