

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

Langzeiterfolg der Zweit- und Dritttherapie mit Radioiod bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Stefanie Thorwarth
aus Jüchsen

Würzburg, Februar 2006

Referent: Prof. Dr. med. P. Schneider

Koreferent: Prof. Dr. med. F. Jakob

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 08. August 2006

Die Promovendin ist Ärztin.

Julie Sophie

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Ätiologie und Pathogenese	1
1.2	Diagnostik	3
1.3	Therapie	4
1.4	Verlauf und Prognose	6
1.5	Radioiodtherapie (RIT)	7
1.6	Indikation zur Radioiodtherapie	8
1.7	Ziel der Arbeit	10
2.	MATERIAL UND METHODEN	11
2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	11
2.2	Erfassung der Patientendaten	11
2.3	Laborparameter	14
2.4	Durchführung der Radioiodtherapie	15
2.5	Gruppeneinteilung	18
2.6	Statistische Auswertung	18
2.7	Textverarbeitung	19
3.	ERGEBNISSE	20
3.1	Zweite Radioiodtherapie	20
3.1.1.	Volumen	23
3.1.2.	Dosis	26
3.1.3.	Prätherapeutische Uptakemessungen und berechnete/ applizierte Aktivität	28
3.1.4.	Zeitlicher Verlauf	29
3.1.5.	Diskriminanzanalyse	31

3.2	Dritte Radioiodtherapie	32
3.2.1.	Volumen	34
3.2.2.	Dosis	35
3.2.3.	Prätherapeutische Uptakemessungen und berechnete/ applizierte Aktivität	35
3.2.4.	Zeitlicher Verlauf	36
4.	DISKUSSION	38
5.	ZUSAMMENFASSUNG	49
6.	LITERATUR	50
7.	ANHANG	61

Abkürzungsverzeichnis

Ci	Curie (1Ci = 3,7 x 10 ¹⁰ Bq)
d	Tage
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Tetraiodthyronin
Gy	Gray; Energiedosis
¹³¹ I	Iod 131
M	Median
m	männlich
max	Maximum
MBq	Megabequerel
min	Minimum
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten
n.s.	nicht signifikant
p	Wahrscheinlichkeitsgrad
RIT	Radioiodtherapie
SD	Schilddrüse
Sd	Standardabweichung
Sv	Sievert
Tc-99m	Technetium-99 metastabil
TG-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-AK	Schilddrüsenperoxidase-Antikörper
TSH-R-AK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyroidea Stimulierendes Hormon
w	weiblich

1. Einleitung

Ein großer Teil der Hyperthyreosen wird durch die Immunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow hervorgerufen. Sie wurde früher als organspezifischer Autoimmunprozess der Schilddrüse aufgefasst, heute aber als systemische Autoimmunerkrankung mit thyreoidaler und extrathyreoidaler Manifestation verstanden ^{36;37;53}.

1.1 Ätiologie und Pathogenese

1840 beschrieb der Merseburger Arzt C.A. von Basedow mit den Symptomen Exophthalmus, diffus vergrößerte Schilddrüse und Tachykardie (Merseburger Trias) die seitdem nach ihm benannte Erkrankung ^{59;68}. Diese Kombination von Symptomen wurde etwa zur gleichen Zeit von R.J. Graves in England dokumentiert, sodass im Angelsächsischen die Bezeichnung "Graves`disease" gebräuchlich ist ^{14;59}.

Es besteht eine Aktivierung zellulärer (T-Zellen, Makrophagen) und humoraler (Antikörperbildung durch B-Lymphozyten und Plasmazellen) Immunmechanismen, die gegen Schilddrüsengewebe und antigenverwandte Strukturen in extrathyreoidalem Gewebe gerichtet sind ^{36;53}. Pathologisch-anatomisch findet sich ein „entzündliches“ Bild der Schilddrüse. Dabei beschränken sich die Entzündungszeichen meist auf eine mäßig diffuse, lymphozytäre Durchsetzung der Schilddrüse ohne Gewebsdestruktion. Als Ausdruck des entzündlichen Geschehens lassen sich Schilddrüsenautoantikörper (TSH-R-AK, TG-AK und TPO-AK) nachweisen.

Thyroidea-stimmulierende Immunglobuline (TSH-R-AK) besetzen den TSH-Rezeptor und führen zu einer zwanghaft gesteigerten Schilddrüsenhormonproduktion. Die Stimulation des TSH-Rezeptors durch den Antikörper dauert länger an, als es für das physiologische TSH der Fall ist. Die im Überfluss gebildeten peripheren Hormone fT3 und fT4 bremsen über einen negativen Feedbackmechanismus zwar zentral im Hypothalamus und in der Hypophyse die Sekretion von TRH und TSH; dies hat jedoch keinen Einfluss

auf das Krankheitsbild, da der eigentliche Stimulus hypophysenunabhängig erfolgt.

Die erhöhten Schilddrüsenhormonwerte führen zu einer Steigerung der schilddrüsenhormonabhängigen biologischen Prozesse ⁴. Häufig beobachtete Beschwerden und Symptome sind ^{14;30}:

- psychomotorische Unruhe: Nervosität, Schlaflosigkeit, feinschlägiger Tremor der Finger,
- tachykarde Herzrhythmusstörungen,
- Gewichtsverlust trotz Appetitsteigerung,
- Durstgefühl,
- steigende Stuhlfrequenz,
- Wärmeintoleranz, Schweißneigung und warme feuchte Haut.

Bei der Immunhyperthyreose können sich immunologische Prozesse nicht nur an der Schilddrüse, sondern auch im Bereich der Orbita, als endokrine Orbitopathie, abspielen. Hierbei führen eine lymphozytäre-histiozytäre Infiltration des Peri- bzw. des Retrobulbärgewebes und eine Verdickung der Augenmuskeln zu einer peri- und retrobulbären Massenzunahme. Der Exophthalmus stellt das klinische Korrelat dieser endokrinen Orbitopathie dar. In der Regel tritt die Protrusio bulbi beidseitig mit unterschiedlich starker Ausprägung auf. Selten besteht ein einseitiger Exophthalmus ⁵⁸. Mit sensitiven Untersuchungsmethoden, wie Orbitasonographie, Computertomographie und Kernspintomographie, kann bei mehr als 85% der Patienten mit Morbus Basedow eine subklinische Orbitabeteiligung festgestellt werden ³⁶. Begleitend ist meist ein mehr oder minder deutlich ausgeprägtes Lidödem zu sehen.

Ein weiteres, aber selten auftretendes Symptom, ist das prätibiale oder zirkumskripte Myxödem, eine teigige, manchmal auch indurativ rötlich livide Verdickung der Haut im Bereich des unteren Drittels der Tibia, noch seltener im Bereich des Vorfußes.

In einigen wenigen Fällen wird eine Akropachie, subperiostale Knochenneubildung, an den Fingern, aber auch im Bereich der Füße, beschrieben ^{36;68}.

Die Annahme einer genetischen Prädisposition wird gestützt durch familiär vermehrtes Auftreten der Immunhyperthyreose und durch eine Häufung der Krankheit bei Menschen mit den Gewebsantigenen HLA-B8, -DR3 und -A1^{4;36}. Bei diesen Haplotypen scheint es sich um Prädispositionsfaktoren zu handeln, die zusammen mit anderen endogenen Mechanismen und exogenen Faktoren, wie infektiöse Agenzien (Viren, Bakterien – antigenes Mimikri), psychogener Stress, Iodbelastung und Rauchen, zur Manifestation der Krankheit führen^{36;53;68}. Somit kann man von einer multifaktoriellen Genese ausgehen.

1.2 Diagnostik

Bei der manifesten Immunhyperthyreose findet sich eine eindeutige Konstellation von erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonspiegeln (fT3 und fT4) bei supprimiertem TSH (sowohl basal als auch nach TRH-Stimulation). Die Diagnose der Hyperthyreose vom Immuntyp ist klinisch gesichert beim Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie; zum Beweis dient der Nachweis von TSH-R-AK^{4;20;68}. Antikörperbestimmungen (TG-AK, TPO-AK) können Hinweise zur Wahrscheinlichkeit eines Morbus Basedow erbringen^{4;68}.

Zu der Funktionsdiagnostik gehören neben den Laborparametern bildgebende Untersuchungsverfahren. Die Sonographie zeigt eine typisch diffus verminderte Echogenität des Schilddrüsenparenchyms³⁵. In der Duplexsonographie ist im floriden Stadium eine deutliche Hypervaskularisation des gesamten Organs zu sehen. Die Schilddrüsenszintigraphie findet Anwendung bei unklaren Fällen in der Abklärung Morbus Basedow gegen chronisch lymphozytäre Thyreoiditis und beim Vorliegen von tastbaren oder sonographisch darstellbaren Knoten²⁰. Bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow sind eine diffuse Struma mit homogener Radioaktivitätsanreicherung und eine global erhöhte Tc-99m Pertechnataufnahme zu erkennen.

Eine Feinnadelbiopsie ist nur bei Knoten und Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom notwendig^{20;68}.

1.3 Therapie

Zur Therapie des Morbus Basedow stehen medikamentöse Maßnahmen, Operation und Radioiodtherapie zur Verfügung ^{7;22;35;37;54;88}, die isoliert oder auch in Kombination, neben- und nacheinander einzusetzen sind, um dem individuell sehr unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung gerecht zu werden (Abbildung 1) ⁷⁸.

Ziel der medikamentösen Therapie mit antithyreoidalen Substanzen ist es, eine Euthyreose möglichst rasch zu erreichen und zu erhalten ⁵⁴. Zum Einsatz kommen überwiegend die Thyreostatika Thiamazol und Carbimazol. Sie wirken rein symptomatisch durch Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese in der Schilddrüse. Der Immunhyperthyreose zugrunde liegenden Immunprozesse werden dabei nicht beeinflusst. Eine weitere Alternative, vor allem während der Schwangerschaft und Stillzeit, stellt das Thionamid Propylthiouracil dar ⁸³. Es hat sich bewährt, etwa ein Jahr thyreostatisch ^{37;54;78;84}, unter Anpassung der Thyreostatikadosis an die aktuelle Funktionslage, zu behandeln, um dann einen Auslassversuch durchzuführen. Offen sind verschiedene Fragen, z.B. die Dauer und Höhe einer thyreostatischen Medikation, die monothyreostatische "Titration" und die "block and replace-Behandlung" zusätzlich mit Schilddrüsenhormonen ⁷⁸. In etwa 50 - 60% kommt es zum Auftreten von Rezidiven ^{1;5;6;22;37;60;71;78;84;94}. Derzeit wird ein Niedrigdosiskonzept mit deutlicher Reduktion der Nebenwirkungsrate propagiert ^{5;37;54;71}. Risikofaktoren für die Entstehung eines Rezidivs sind ^{20;23;78}:

- ein Lebensalter unter 40 Jahren,
- ein Strumavolumen über 40 ml,
- männliches Geschlecht,
- vorbestehende endokrine Orbitopathie und
- stark erhöhte TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TSH-R-AK).

"Rezidiert" die Hyperthyreose, sollte eine Operation oder Radioiodtherapie erwogen werden.

Operation und Radioiodtherapie, so genannte ablative Maßnahmen, haben zum Ziel, die Menge an funktionstüchtigem Schilddrüsengewebe so weit zu

verringern, dass der verbleibende Schilddrüsenrest nicht mehr ausreicht den Organismus mit Schilddrüsenhormonen zu überschwemmen.

Die Therapiewahl sollte nicht schematisch, sondern individuell erfolgen. Absolute Kontraindikation für die RIT stellen Gravidität und Stillzeit dar. Ab der 10. - 12. Woche ist die fetale Schilddrüse bereits ausgebildet und würde daher der gleichen Energiedosis wie die mütterliche Schilddrüse ausgesetzt werden, mit der Folge einer Athyreose des Feten ⁶⁸.

Mit einer Operation wird man bei älteren, kardial geschädigten Patienten wegen des erhöhten Narkose- und Operationsrisikos zurückhaltender sein und sich eher für die RIT entscheiden ¹⁴.

Die Orbitopathie muss unabhängig von einer gleichzeitig bestehenden hyperthyreoten Funktionslage behandelt werden. Die Behandlung ist rein symptomatisch. Zur Anwendung kommen dabei Glukokortikoidstoßbehandlung, niedrigdosierte Röntgenbestrahlung und chirurgische Dekompressionsmaßnahmen.

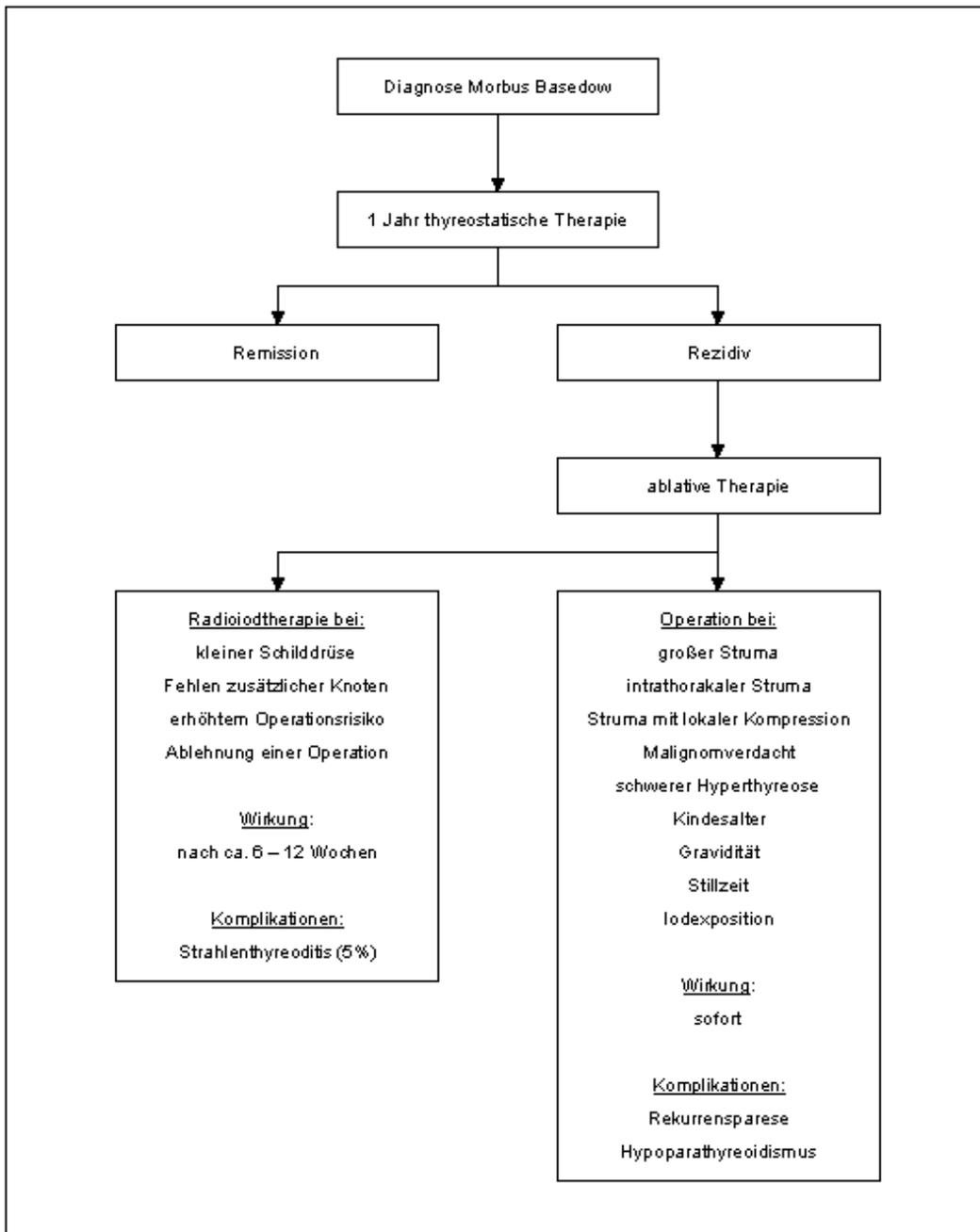


Abbildung. 1: Schema zur Therapiewahl eines Morbus Basedow

1.4 Verlauf und Prognose

Der Spontanverlauf der Immunhyperthyreose hängt von der Entwicklung des zugrundeliegenden Immunprozesses ab und ist deswegen schwer voraussagbar. Während der thyreostatischen Therapie ist ein Abklingen oder

eine Persistenz der Immunreaktion möglich. Entsprechend ist die Hyperthyreose nach Absetzen der thyreostatischen Therapie "beseitigt" oder "rezidivierend". Der Immunprozess kann noch nach Jahren wieder aufflackern und erneut zu einer Hyperthyreose führen^{4;14}.

Eine lebenslang durchzuführende Dauertherapie, auch mit geringer Thyreostatikadosis, kommt aufgrund des kumulativen Nebenwirkungsrisikos nur in Ausnahmefällen, wie erhöhtes Operationsrisiko und Ablehnung bzw. nicht Durchführbarkeit einer RIT, in Frage¹⁴.

1.5 Radioiodtherapie (RIT)

Die richtige Vorbereitung der Patienten ist, wie bei vielen definitiven Eingriffen, auch bei der Radioiodtherapie die beste Basis für eine effektive, d.h. wirksame und nebenwirkungsarme, Behandlung. Innerhalb einiger Wochen vor Beginn der RIT sollte eine erhöhte Iodzufuhr vermieden werden. Eine Rekompensation der Schilddrüsenfunktion ist anzustreben, um die RIT ohne Zeitdruck und ohne erhöhtes Risiko vornehmen zu können. Eine möglichst niedrige Thyreostatikadosis sollte verabreicht werden, da höhere Dosen zur Beschleunigung des intrathyreoidalen Iodumsatzes führen (verkürzte thyreoidale Halbwertszeit) und zudem möglicherweise strahlenprotektive Effekte haben^{61;62;76;78;92}.

Ziel der Radioiodtherapie ist die definitive Beseitigung der Hyperthyreose. Eine eventuell permanent auftretende Hypothyreose wird bewusst in Kauf genommen^{31;73-76}. Posttherapeutisch kommt es zur Reduktion der Schilddrüsengröße, wie auch bei der chirurgischen Therapie²¹.

Das momentan postulierte Dosiskonzept sieht eine zu applizierende Dosis von 200 - 300 Gy vor. Je nach Klinik verfolgt man ein ablatives Konzept mit einer gegebenenfalls lebenslangen Substitution mit Levothyroxin oder ein funktionsoptimiertes Konzept, bevorzugt angewandt bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko^{21;30;73}.

In Deutschland ist für eine RIT generell eine Quarantäne unter stationären Bedingungen vorgeschrieben, im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern

oder den USA. Die stationäre Aufenthaltsdauer liegt heute bundesweit durchschnittlich bei 4 - 5 Tagen^{30;78}.

Je nach Dosiskonzept ist bei 60 - 90% der Basedowpatienten innerhalb von wenigen Wochen, unter Umständen aber auch bis zu mehreren Jahren, eine Hypothyreose zu erwarten, die frühzeitig mit Levothyroxin zu substituieren ist^{7;20;30;66;67;82}. Die Erfolgsquote in einem Würzburger radioiodtherapierten Patientenkollektiv, anhand dessen der Einfluss einer thyreostatischen Medikation auf den Erfolg einer ersten RIT untersucht wurde, betrug nach einem halben Jahr 68,9% und stieg zwei Jahre nach RIT auf 86,6% an⁴³.

Die Einflussfaktoren auf eine erste Radioiodtherapie werden weiterhin kontrovers diskutiert. Die Literatur ist aufgrund der sehr heterogenen Studienvoraussetzungen schwer vergleichbar. Bei einer Untersuchung eines Würzburger ersttherapierten Patientenkollektivs wurden erzielte Dosis, Schilddrüsenvolumen, applizierte Aktivität und Uptake⁴³ als wesentliche Einflussfaktoren eruiert. Von anderen Autoren werden weiterhin die Stoffwechsellage^{24;31}, TSH-R-AK^{12;24;40}, thyreostatische Medikation^{33;61;73-76;90} und Patientenalter^{1;2;32;69} als prognostische Faktoren gewertet.

Langfristig kommt es zu einer beträchtlichen Strumaverkleinerung. Die Volumenminderung ist in den ersten drei Monaten am deutlichsten, setzt sich aber über Jahre nach der RIT fort²³. Nach durchgeführter Therapie ist eine lebenslange Kontrolle der Patienten hinsichtlich der Schilddrüsenfunktionsparameter anzustreben⁷⁸, in der Praxis ist dies sicherlich schwierig umzusetzen.

1.6 Indikation zur Radioiodtherapie

Bei Patienten mit hohem und sehr hohem Rezidivrisiko ist eine RIT oder Operation von Anfang an in Betracht zu ziehen, um dem Patienten zumindest eine Option anzubieten^{23;78}.

Das Rezidivrisiko nach einer RIT liegt, ähnlich einer operativen Behandlung, unter 10%⁸⁸. In der Literatur wird die Letalität der RIT mit 0% angegeben, wohingegen bei der Operation ein Risiko von 0 – 0,07% beschrieben wird⁴⁹. Ein weiterer Vorteil liegt in der Wiederholbarkeit der RIT, was nach einem

operativen Eingriff nur begrenzt möglich ist. Die Gefahr der permanenten Recurrensparese und Hypoparathyreodismus entfällt bei der RIT, werden hingegen bei der Operation mit 1 - 5% beobachtet ^{49;78}. Nur in seltenen Fällen kommt es zu einer strahlenbedingten Thyreoditis. Sie tritt in der Regel etwa ein bis zwei Tage nach ¹³¹I Applikation auf. Durch lokale Maßnahmen (Eiskrawatte) bzw. systemische Gabe von Antiphlogistika kann sie gut beherrscht werden. Kortikosteroide sind lediglich in Ausnahmefällen erforderlich ^{68;78}.

Die Größenordnung der Exposition des Gesamtkörpers (Knochenmark, Gonaden) bei einer mittleren ¹³¹I Aktivitätsmenge von 15 - 20 mCi liegt bei 30 - 50 mSv und damit im Bereich mancher röntgendiagnostischer Maßnahmen (z.B. Durchleuchtung des Magen-Darm-Traktes oder des Beckens) ⁶⁸.

Eine untere Altersgrenze für die Durchführung der RIT existiert heute nicht mehr. Allerdings werden in Europa, insbesondere in Deutschland, Kinder in der Regel von der RIT ausgeschlossen ⁶⁸.

Somit sprechen für eine definitive Therapie mit Radioiod auch das junge Erwachsenenalter einer Patientin und die nicht abgeschlossene Familienplanung. Empfohlen wird während und sechs Monate nach der RIT eine Kontrazeption vorzunehmen ^{22;23;68;78}. Eine Rezidivhyperthyreose während der Schwangerschaft kann eine Fehlgeburt, Frühgeburt oder Fehlbildungen zur Folge haben ⁸⁴. Liegt in der Schwangerschaft die Dosierung des Thyreostatikums Thiamazol über 15 mg, droht eine Schilddrüsenunterfunktion des Embryos mit verzögerter Reifung von Gehirn und Skelett ²³.

Die Fragen, ob eine RIT zu Leukämien, Krebs, akutem Haarausfall, genetischen Schäden führt oder die Behandlung durch eine RIT nur bei alten Menschen gerechtfertigt ist und ob man nach einer RIT keine Kinder bekommen darf, sind nach derzeitigem Kenntnisstand zu verneinen ^{22;23;78}.

1.7 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Dissertation soll der Langzeiterfolg der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow bei Zweit- und Dritttherapie am Beispiel des Krankengutes der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Julius-Maximilians-Universität Würzburg analysiert und ein Bezug zu den weiterhin kontrovers diskutierten Einflussfaktoren bei einer Ersttherapie hergestellt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In die Studie aufgenommen wurden 106 Patienten mit klinisch bzw. laborchemisch gesicherter Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow, die sich im Untersuchungszeitraum 1998 - 2000 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg, nach der Entwicklung eines Rezidivs, einer zweiten bzw. dritten Radioiodtherapie unterzogen. Kriterien für die Diagnose eines Morbus Basedow waren ⁷³:

- eine behandelte oder noch bestehende Hyperthyreose,
- eine homogene Speicherung im Schilddrüsenszintigramm,
- eine diffuse Echoarmut der Schilddrüse im Sonogramm,
- ein positiver Titer für TSH-Rezeptor-Antikörper und/oder
- das Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie.

Primär ausgenommen wurden Patienten, deren mittels des Radioiodtests berechnete Aktivität 1100 MBq überschritt. Über 1100 MBq wurden nicht verabreicht, um unerwünschte Nebenwirkungen auf die Speicheldrüsen zu vermeiden (Schwellung, Funktionseinbußen). Weiterhin wurden Patienten in die Auswertung nicht mit einbezogen, die eine Hypothyreose vor Beginn der Radioiodbehandlung aufwiesen oder Patienten, bei denen es nicht möglich war, Nachuntersuchungen im Zeitraum von bis zu drei Jahren zu ermitteln.

Männer und Frauen wurden alters- und geschlechtsunabhängig in den Auswertungen berücksichtigt.

2.2 Erfassung der Patientendaten

Durch Studium der Krankenakten wurden die relevanten Parameter retrospektiv erhoben und in eine speziell angelegte Datenbank übertragen. Die erfassten Variablen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Zusammenstellung der zu analysierenden Daten erfolgte in Anlehnung an eine früher durchgeführte

Untersuchung der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg zum Krankheitsbild des Morbus Basedow.

Grundlage der aufzunehmenden Parameter bildete ein Erfassungsbogen der Klinik, der routinemäßig bei jeder Vorstellung eines Patienten zur Erhebung der Krankendaten diente (Anhang Abbildungen 7a und b).

Der Krankheitsverlauf wurde nach der Radioiodtherapie durch Untersuchungen in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg, in radiologischen bzw. nuklearmedizinischen Fachpraxen und bei den jeweiligen Hausärzten dokumentiert. Anhand eines weiteren Fragebogens (Anhang Abbildung 8) konnten die Laborwerte, medikamentöse Weiterbehandlung und bei einem Teil der Patienten das Schilddrüsenvolumen über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren erfasst werden.

Tabelle 1: erfasste Variablen der in die Studie aufgenommenen Patienten

Geburtsdatum/ Alter	DD/MM/JJ/ Jahre
Geschlecht	0 = m; 1 = w
Aufnahmedatum	DD/MM/JJ
Anzahl der Vortherapien	2; 3
Thyreostatische Medikation	0 = nein; 1 = ja
Art	1 = Carbimazol; 2 = Thiamazol; 3 = Propylthiouracil
Menge	mg/d
Dosisäquivalent	Carbimazol (mg) x 1; Thiamazol (mg) x 1,5
Dauer	Tage
abgesetzt	0 = nein; 1 = ja
Zeitraum des Absetzens	Tage
Substitutionstherapie	0 = nein; 1 = Levothyroxin
Menge	mg/d
Stoffwechsellage	
fT3	pmol/l
fT4	pmol/l
TSH	mU/l
TPO-AK	U/ml
TG-AK	U/ml
TSH-R-AK	U/l
Jodurin	1 < 100 µg/l; 2 - 3 = 100 - 300 µg/l; 4 - 5 > 300 µg/l
Endokrine Orbitopathie	0 = nein; 1 = ja
Grad	1; 2
Cortison	mg/d
Aktivität der Testkapsel	MBq
Uptake 1/ Uptake 2	%
Berechnete/ applizierte Aktivität	MBq
Zieldosis/ erzielte Dosis	Gy
SD-Volumen/ Zielvolumen	ml
Nüchternzeit vor Therapie	Stunden
Stationäre Verweildauer	Tage
Aktivität bei Entlassung	MBq
Erfolg	0 = nein; 1 = ja
Zeitpunkt des Erfolges	Tage nach Therapie
Nachuntersuchungen	
Anzahl	1 - 9
Zeitpunkt	Tage nach Therapie

2.3 Laborparameter

Zur Bestimmung des Schilddrüsenstoffwechsels wurden die Laborparameter freies Serum T4 (fT4), freies Serum T3 (fT3), sowie Serum TSH verwendet. Zusätzlich wurden der TSH-Rezeptor-Antikörper-Titer (TSH-R-AK), der Thyreoglobulin-Antikörper-Titer (TG-AK) und der Schilddrüsenperoxidase-Antikörper-Titer (TPO-AK) dokumentiert ⁶⁸. Das Labor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg ermittelte die verwendeten Laborparameter mit kommerziellen Assays (Immunoradiometric Assay, Radioimmunassay).

In Anlehnung an andere Studien wurde eine zusätzliche Grenze von 11 U/l für den TSH-R-AK festgelegt, um Vergleiche zu Daten in der Literatur herzustellen und relevante Unterschiede in den Gruppen herauszuarbeiten ⁷³. Um eine standardisierte Auswertung vorzunehmen, bildeten die Referenzwerte des nuklearmedizinischen Labors der Universität Würzburg den Bezug. Diese waren:

- 11 - 23 pmol/l für fT4,
- 3,4 - 7,6 pmol/l für fT3,
- 0,3 - 4 mU/l für TSH,
- 0 - 2 U/l für TSH-R-AK,
- = 100 U/ml für TG-AK,
- = 100 U/ml für TPO-AK.

Die Schilddrüsenfunktion eines Patienten galt als hyperthyreot, wenn fT4 oder fT3 über und TSH unter dem Normbereich lagen. Bei umgekehrten Verhältnissen wurde die Stoffwechsellage als hypothyreot definiert. Patienten wurden als euthyreot eingestuft, wenn sich ihre Hormonparameter im Normbereich befanden.

Zum Ausschluss einer Iodexposition bzw. Iodkontamination wurde die Messung des Iodgehaltes im Urin vor Verabreichung der Testaktivität herangezogen (Merck Uroid Test ®, Merck KG, Darmstadt) ²⁰. Entsprechend der prätherapeutischen Iodidkonzentration im Urin erfolgte eine dreistufige

Einteilung der Patienten (Gruppe 1 < 100 µg/l, Gruppe 2 – 3 = 100 – 300 µg/l und Gruppe 4 – 5 > 300 µg).

2.4 Durchführung der Radioiodtherapie

Die Therapie bestand in der oralen Applikation des β - und γ - Strahlers ^{131}I als Natriumiodid mit dem Ziel einer Volumenreduktion und der Beseitigung der Hyperthyreose²¹.

Zur Vorbereitung wurden neben den Laborparametern, ein aktuelles Sonogramm zur Bestimmung des Zielvolumens und eine Szintigraphie der Schilddrüse angefertigt. Die Berechnung des Schilddrüsenvolumens erfolgte als Summe beider Schilddrüsenlappen. Das Lappenvolumen wurde nach der Formel für das Rotationsellipsoid bestimmt^{20;69;73}.

- Gleichung zur Bestimmung des Volumens eines Schilddrüsenlappens

$$\text{Volumen (cm}^3\text{)} = \text{Länge (cm)} \cdot \text{Breite (cm)} \cdot \text{Tiefe (cm)} \cdot 0,5$$

Schilddrüsenvolumen ist alters-, geschlechts- und gewichtsabhängig, Referenzbereiche für Erwachsene: 18 ml für Frauen, 25 ml für Männer

Um die individuelle Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse abschätzen zu können, wurde ein Radioiodtest (^{131}I) mit einer Aktivität von 4 - 6 MBq (verabreicht in Gelatinekapseln) vorgenommen. Seine Durchführung ist für die Dosisbestimmung vorgeschrieben^{42;78}. Nach Kapselgabe erfolgte die erste Uptakemessung 4 - 8 Stunden später. Eine weitere Messung wurde nach 24 oder 48 Stunden veranlasst. - Unter der Bestimmung des Radioioduptakes versteht man, die Quantifizierung des Anteils an appliziertem Radioiod, der zu einer definierten Zeit nach Applikation in der Schilddrüse gespeichert ist. - Anhand der erfassten Werte konnte der Uptake 1 und 2 berechnet werden¹⁹.

- Gleichung zur Bestimmung des Radioioduptakes

$$\text{Radioioduptake (\%)} = \frac{F \cdot \text{Impulse Hals}}{\text{Impulse der Testaktivität}} \cdot 100\%$$

F = Kalibrierungsfaktor

Der Test diente der Dosisoptimierung und der Überprüfung der Frage, ob eine RIT überhaupt effizient möglich war¹⁹, z.B. bei ungenügender oder fehlender Radioiodspeicherung der Schilddrüse²⁰.

Die Aktivität der Kapsel, die zur Therapie zu verabreichen war, errechnete sich über die Marinelliformel, unter Gleichsetzung der Masse mit dem gemessenen Volumen⁵⁶. Bei weniger als 3 Tagen zwischen Applikation, unter stationären Bedingungen, und Entlassung aus der Therapiestation wurde die Aktivität wie folgt berechnet^{44;45}:

- für $t_h < 3$ d galt eine effektive Halbwertszeit von 5,5 d

$$A \text{ (MBq)} = F \cdot \frac{V \text{ (ml)} \cdot D \text{ (Gy)}}{Sp(t_h) \text{ (\%)} \cdot 2^{t_h/5,5} \cdot 5,5 \text{ (d)}}$$

A = Aktivität (MBq), F = Konstante + Umrechnungsfaktor, V = Volumen des zu behandelnden Schilddrüsengewebes (ml), D = Herddosis (Gy), Sp = prozentuale Speicherung nach t Tagen

Bei einem Zeitintervall von mehr als 3 Tagen wurde folgende Gleichung verwendet:

- für $t_h > 3$ d

$$A \text{ (MBq)} = \frac{F}{2} \cdot \frac{V \text{ (ml)} \cdot D \text{ (Gy)}}{Sp(t_h) \text{ (\%)} \cdot t_h \text{ (d)}}$$

A = Aktivität (MBq), F = Konstante + Umrechnungsfaktor, V = Volumen des zu behandelnden Schilddrüsengewebes (ml), D = Herddosis (Gy), Sp = prozentuale Speicherung nach t Tagen

Während bei Ersttherapie eine Zieldosis von 150 – 250 Gy angestrebt wurde^{44;45;78}, soll bei Entwicklung von Rezidiven in den Folgebehandlungen eine Dosis von 300 Gy erreicht werden^{2;31;64;65;78}.

Vor der Gabe der Therapiekapsel sollten die Patienten sechs Stunden und nachfolgend eine Stunde nüchtern sein. In den Leitlinien zur Radioiodtherapie wird ein Absetzen bzw. eine Reduktion der thyreostatischen Medikation empfohlen²¹.

Nach Applikation der therapeutischen ¹³¹I Aktivität erfolgte eine dosimetrisch kinetische Bestimmung der tatsächlichen effektiven Halbwertszeit und des Therapieuptakes durch tägliche Messungen. Diese bildeten die Grundlage zur Abschätzung der erzielten Therapiedosis. Falls sich eine erheblich unterschrittene Therapiedosis abzeichnete, konnte eine eventuell erforderliche Nachtherapie eingeleitet werden.

Die fraktionierte RIT, insbesondere die Fraktionierung innerhalb weniger Tage, führt zum so genannten Stunning der Schilddrüse. Das ist eine kurzfristige Funktionsstörung, die zur Verminderung des Uptakes bei der zweiten Therapiegabe im Vergleich zur ersten um etwa 50 Relativprozent führt. Dieses Vorgehen stellt allenfalls die nicht geplante Ausnahme dar^{30;78}.

Bei einer Dosisleistung von $\leq 3,5$ $\mu\text{Sv/h}$ im Abstand von zwei Metern, die einer Aktivität von 250 MBq bei angenommener effektiver Halbwertszeit von 7,7 Tagen entspricht, konnten die Patienten entlassen werden^{44;78}.

2.5 Gruppeneinteilung

In Hinblick auf die Datenauswertung wurden die Patienten in die Anzahl ihrer Radioiodtherapien unterteilt. Die Analyse des Einflusses der einzelnen Variablen auf den Erfolg wurde mit zwei Gruppen durchgeführt:

- Gruppe 1: Patienten mit zweiter Radioiodtherapie
- Gruppe 2: Patienten mit dritter Radioiodtherapie.

Damit konnten Unterschiede der Einflussfaktoren auf den Erfolg einer Radioiodbehandlung bei unterschiedlicher Anzahl von Vortherapien differenziert werden.

Verglichen wurden in den einzelnen Gruppen Therapieversager und erfolgreich behandelte Patienten. Als erfolgreich therapiert wurden sowohl Patienten, deren TSH-Spiegel ohne Medikation im Normbereich (0,3 - 4 mU/l) lag, als auch solche, die nachfolgend unabhängig vom TSH-Spiegel mit Levothyroxin substituiert wurden, definiert.

Um die prognostische Bedeutung des Zielvolumens und der erzielten Dosis zu untersuchen, wurden die Patienten auf jeweils zwei Kategorien verteilt. Als Grenze galten dabei 25 ml für das Schilddrüsenvolumen und 250 Gy für die Dosis.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Prüfung der Daten erfolgte mit dem Softwarepaket STATISTICA 4.1 für Windows.

Gruppenunterschiede einzelner Variablen wurden mit dem t-Test und der Deskriptiven Statistik analysiert. Im Zusammenhang mit den Mittelwerten konnten die Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum angegeben werden. Als Signifikanzniveau galt dabei ein $p < 0,05$.

Durch die Diskriminanzanalyse wurden die Variablen auf ihre Ausprägung hin geprüft und damit die Stärke des Einflusses einzelner Variablen quantifiziert. Später konnte mit den gewonnenen Daten eine Rangfolge der einflussnehmenden Variablen auf den Ausgang der Therapie beschrieben werden. Wilks`Lambda

definiert ein „inverses Gütemaß“, dabei stellen kleine Werte eine hohe Trennkraft der Diskriminanzfunktion dar. Die Bedeutung liegt darin, dass Wilks`Lambda Wahrscheinlichkeitsaussagen über die Unterschiede von Gruppen erlaubt. Die Gruppen sind in unserem Fall Therapieerfolg und Therapieversager. Die errechneten Werte liegen in einem Bereich von 0 bis 1. Je näher das Ergebnis bei 0 liegt, umso eine größere Gruppentrennkraft besitzt die Variable. Ist eine Tendenz in Richtung 1 erkennbar, spricht dies hingegen für keine große Trennkraft zwischen den beiden Gruppen. Zu wie viel Prozent die einzelne Variable am Erfolg der Therapie beteiligt ist, wurde mit Hilfe des Partiellen Lambdas berechnet. Das p definiert wieder die Signifikanz.

2.7 Textverarbeitung

Die Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft Word 2000. Zur Verwaltung der Literaturdaten wurde das Programm Reference Manager Professional Edition 10.0 verwendet. Für die graphische Darstellung kam das Softwarepaket STATISTICA 4.1 für Windows zur Anwendung.

3. Ergebnisse

3.1 Zweite Radioiodtherapie

Mit einer zweiten Radioiodtherapie wurden 99 Patienten behandelt, wobei 91 nach der Therapie die Erfolgskriterien erfüllten. Dies entsprach einer Erfolgsquote von 91,9%.

Tabellen 2 und 3 zeigen zusammenfassend den statistischen Vergleich Therapieversager versus Therapieerfolge in Bezug auf Geschlecht, Alter, Thyreostase, endokrine Orbitopathie, Schilddrüsenlaborparameter und Iodurin.

Tabelle 2: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: Ausgangswerte

		Versager n = 8	Erfolge n = 91	p	
Geschlecht	m	0	20		
	w	8	71		
Alter (Jahre)	m	MW ± Sd	/	50,1 ± 12,7	n.s.
		M (min - max)	/	49,0 (27,0 – 76,0)	
	w	MW ± Sd	50,9 ± 12,4	53,6 ± 16,4	n.s.
		M (min - max)	50,0 (32,0 – 67,0)	52,0 (18,0 – 84,0)	
Thyreostase	ja	8	73		
	nein	0	18		
Medikamente	Carbimazol	3	21		
	Thiamazol	4	49		
	Propycil	1	3		
Dosisäquivalent (mg/d)	MW ± Sd	20,0 ± 18,5	11,6 ± 11,6	n.s.	
	M (min - max)	15,0 (5,0 – 60,0)	10,0 (0,0 – 60,0)		
Dauer der Thyreostase (d)	MW ± Sd	246 ± 159	494 ± 539	n.s.	
	M (min - max)	218 (94,0 – 441)	335 (17,0 – 2190)		
Thyreostase abgesetzt	ja	3	21		
	nein	5	50		
Endokrine Orbitopathie	ja	3	21		
	nein	5	50		
Cortison	ja	3	21		
	nein	5	50		

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, bestand das Krankengut überwiegend aus Frauen (79/99). Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs lag bei 50,3 Jahren. Dabei differierte die Erfolgstendenz beider Geschlechter um 10,1%. Es unterlagen acht Personen der nicht erfolgreich versus 73 Personen der erfolgreich behandelten Gruppe vor der RIT einer thyreostatischen Medikation. Darunter nahmen drei erfolglos Therapierte Carbimazol, vier Thiamazol und einer Propylcil ein. In der Gruppe der erfolgreich Behandelten erhielten 21 Carbimazol, 49 Thiamazol und drei Propylcil. Es konnte kein signifikanter Unterschied bei dem Parameter Dosisäquivalent (Carbimazol/d) in den beiden Gruppen gefunden werden ($20,0 \pm 18,5$ mg versus $11,6 \pm 11,6$ mg). Die Dauer der Thyreostase, die 246 ± 159 Tage bei den Therapieversagern und 494 ± 539 Tage bei den erfolgreich behandelten Patienten betrug, nahm keinen signifikanten Einfluss auf den Ausgang der RIT. Drei von acht erfolglos Behandelten setzten vor der RIT die Thyreostase ab, während in der Vergleichsgruppe 29,6% die Thyreostase für die RIT unterbrachen. Eine endokrine Orbitopathie konnte bei drei von acht Patienten diagnostiziert werden, deren Schilddrüsenfunktion sich nach der Therapie nicht besserte versus 21 von 71 bei dem Vergleichskollektiv. Gleiche Zahlen errechneten sich bei der Einnahme von Cortison.

Tabelle 3: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: Laborparameter

		Versager n = 8	Erfolge n = 91	p
TSH (mU/l)	MW ± Sd	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,6	n.s.
	M (min - max)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 3,1)	
fT3 (pmol/l)	MW ± Sd	10,3 ± 6,2	7,1 ± 2,9	0,0099
	M (min - max)	8,9 (3,8 – 22,7)	6,6 (3,1 – 18,1)	
fT4 (pmol/l)	MW ± Sd	27,9 ± 18,2	21,2 ± 9,9	n.s.
	M (min - max)	21,0 (7,4 – 64,5)	18,9 (2,0 – 52,9)	
TPO-AK (U/ml)	MW ± Sd	790 ± 1146	1215 ± 967	n.s.
	M (min - max)	71,0 (3,0 – 2643)	1109 (1,0 – 3000)	
TG-AK (U/ml)	MW ± Sd	653 ± 1314	503 ± 1071	n.s.
	M (min - max)	23,0 (20,0 - 3000)	103 (0,0 – 6000)	
TSH-R-AK (U/l)	MW ± Sd	28,0 ± 8,7	68,7 ± 78,1	n.s.
	M (min - max)	32,0 (18,0 – 34,0)	26,0 (3,7 – 289,0)	
	> 11 U/l	3	37	
	≤ 11 U/l	0	9	
Iodurin (Gruppen)	MW ± Sd	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,4	n.s.
	M (min - max)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 3,0)	

Anhand der Schilddrüsenfunktionsparameter TSH und fT4 ließ sich nach den statistischen Berechnungen nicht voraussagen, in wie weit ein Ansprechen auf die RIT erfolgte. Die gemessenen Werte lagen bei den Therapieversagern für TSH unterhalb und für fT4 oberhalb des Normbereiches. Bei den Patienten mit positivem Ausgang lagen sie dagegen im Normbereich. Nur für den Laborparameter fT3 ergab sich eine Signifikanz ($p = 0,0099$). Die erfolglos Therapierten wiesen mit einem fT3 von $10,3 \pm 6,2$ pmol/l eine hyperthyreote Stoffwechsellage auf, während die Vergleichsgruppe mit einem fT3 von $7,1 \pm 2,9$ pmol/l sich im oberen Normbereich befand.

Auch die Höhe der Antikörper (TPO-AK, TG-AK, TSH-R-AK) konnte keinen Hinweis auf das Ergebnis der Behandlung geben. Die Grenze von 11 U/l für den TSH-R-AK zeigte, dass bei 100% des nicht ausreichend therapierten

Kollektivs und 80,4% der erfolgreich behandelten Gruppe Werte über 11 U/l gemessen werden konnten.

In der überwiegenden Zahl der Fälle entsprach der Iodgehalt im Urin der Gruppe eins. Nur bei den erfolgreich Therapierten konnten auch Werte gemessen werden, die in die Gruppen zwei und drei einzuordnen waren.

3.1.1. Volumen

Die Abbildungen 2 und 3 und die Tabellen 4 bis 6 zeigen den Einfluss des Schilddrüsenvolumens auf die Behandlung.

Patienten, bei denen nicht der gewünschte Effekt mit der Radioiodtherapie erzielt werden konnte, hatten ein um den Faktor 1,4 größeres Schilddrüsenvolumen. Im Mittel betrug das Volumen bei den Therapieversagern $34,2 \pm 18,6$ ml, wohingegen die erfolgreich behandelten Patienten ein mittleres Volumen von $24,4 \pm 15,5$ ml aufwiesen (Abbildung 2 und Tabelle 3). Dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant.

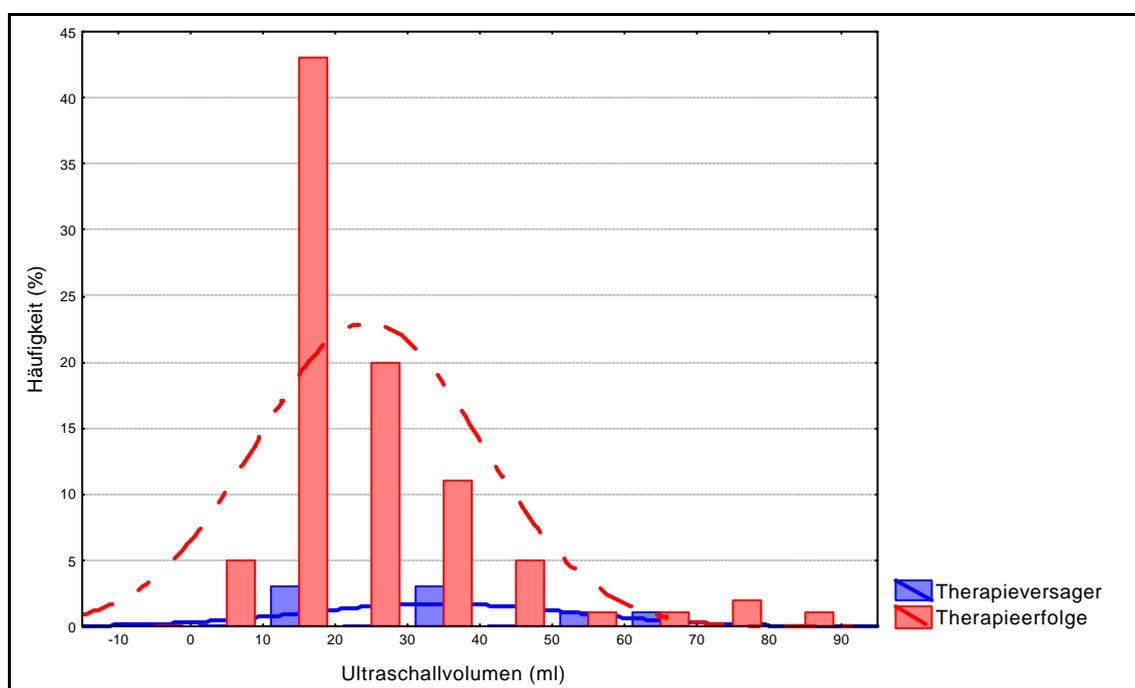


Abbildung 2: Zweite RIT: Schilddrüsenvolumen: Therapieversager versus Therapieerfolge

Tabelle 4: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: Schilddrüsenvolumen: Therapieversager versus Therapieerfolge

		Versager n = 8	Erfolge n = 91	p
SD-Volumen (ml)	MW ± Sd	34,2 ± 18,6	24,4 ± 15,5	n.s.
	M (min - max)	32,4 (12,5 – 63,3)	19,0 (4,4 – 82,0)	

Die Unterteilung der Kollektive bezogen auf die Schilddrüsengröße (\leq > 25 ml) zeigte, dass kleinere Schilddrüsenvolumina eine höhere erzielte Dosis erhielten, als Schilddrüsenvolumina größer 25 ml (253 ± 110 Gy versus $233 \pm 73,5$ Gy).

Dieses Verhältnis kehrte sich bei der applizierten Aktivität naturgemäß um und differierte deutlich, mit einem Signifikanzniveau von $< 0,001$, zwischen den Gruppen (468 ± 234 MBq versus 763 ± 215 MBq).

Ähnliche Beziehungen herrschten bei den Parametern Uptake 1 und 2. Die Schilddrüsen mit kleineren Volumina präsentierten niedrigere Werte ($38,2 \pm 17,8\%$ und $32,9 \pm 17,8\%$) als im gegenübergestellten Krankengut ($44,3 \pm 15,7\%$ und $42,7 \pm 17,4\%$), wobei lediglich der Uptake 2 statistisch signifikant war, $p = 0,013$ (Tabelle 3).

Tabelle 5: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: Schilddrüsenvolumen ≤ 25 ml versus > 25 ml

		SD-Volumen ≤ 25 ml n = 62	SD-Volumen > 25 ml n = 35	p
erzielte Dosis (Gy)	MW ± Sd	253 ± 110	233 ± 73,5	n.s.
	M (min - max)	229 (57,0 – 571)	239 (80,0 – 384)	
Uptake 1 (%)	MW ± Sd	38,2 ± 17,8	44,3 ± 15,7	n.s.
	M (min - max)	33,9 (12,6 – 101,0)	40,5 (20,9 – 82,4)	
Uptake 2 (%)	MW ± Sd	32,9 ± 17,8	42,7 ± 17,4	0,013
	M (min - max)	28,3 (4,2 – 101,0)	42,4 (14,2 – 79,3)	
applizierte Aktivität (MBq)	MW ± Sd	468 ± 234	763 ± 215	0,001
	M (min - max)	412 (125 – 1036)	769 (392 – 1069)	

In Abbildung 3 ist das Gesamtkollektiv, unterteilt in Schilddrüsenvolumen = 25 ml und > 25 ml, bezüglich des Outcomes dargestellt. Es wird ersichtlich, dass der Erfolg vom Schilddrüsenvolumen abhängt. Fünf von acht Patienten im erfolglos therapierten Kollektiv wiesen Schilddrüsenvolumen größer 25 ml auf versus 30 von 89 in der Vergleichsgruppe.

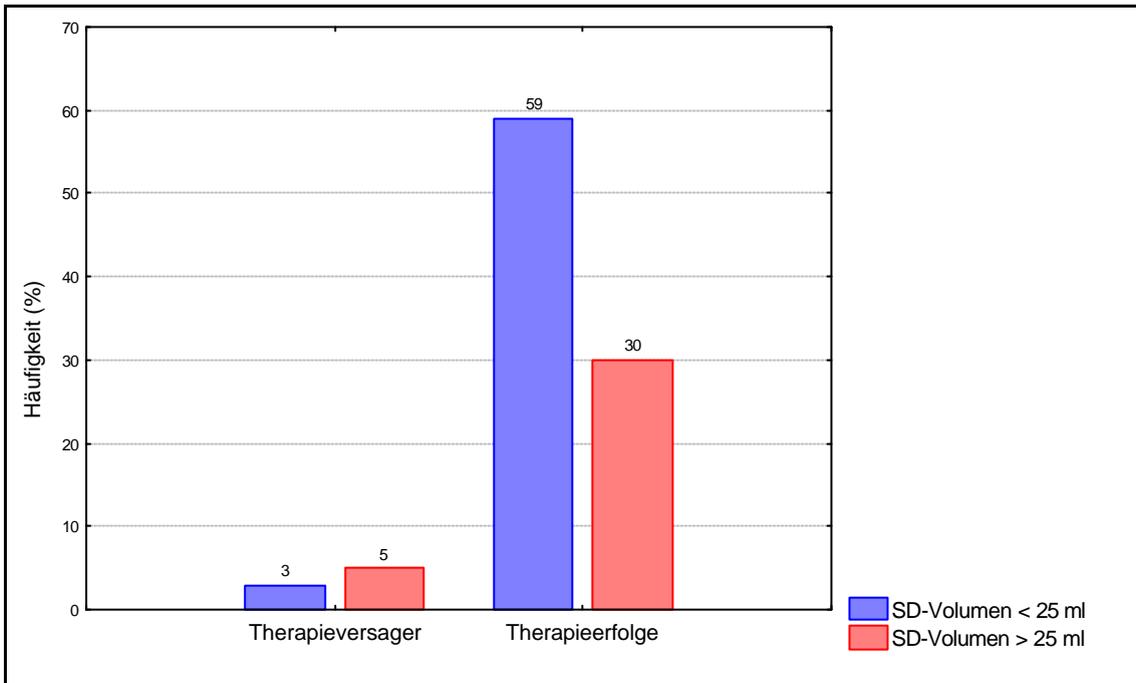


Abbildung 3: Zweite RIT: Therapieoutcome in Bezug auf das Schilddrüsenvolumen: Therapieversager versus Therapieerfolge

Eine thyreostatische Behandlung vor Beginn der Radioiodtherapie wurde unabhängig vom Schilddrüsenvolumen durchgeführt.

Tabelle 6: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: Schilddrüsenvolumen und Thyreostase

		ohne Medikation n = 18	mit Medikation n = 81	p
SD-Volumen (ml)	MW ± Sd	21,2 ± 16,6	26,1 ± 15,6	n.s.
	M (min - max)	15,0 (4,4 – 73,0)	21,0 (8,0 – 82,0)	

3.1.2. Dosis

Die erzielte Dosis zeigte keinen signifikanten Unterschied in beiden Kollektiven. Sie betrug bei den Therapieversagern 211 ± 156 Gy und in der erfolgreich behandelten Gruppe $246 \pm 93,1$ Gy. In der Fraktion der erfolglos Therapierten erzielte einer von acht Behandelten eine Dosis über 250 Gy, während im gegenübergestellten Kollektiv 40 von 91 eine erzielte Dosis über 250 Gy erreichten (Tabelle 7 und Abbildung 4).

Tabelle 7: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: erzielte Dosis: Therapieversager versus Therapieerfolge

		Versager n = 8	Erfolge n = 91	p
erzielte Dosis (Gy)	MW ± Sd	211 ± 156	246 ± 93,1	n.s.
	M (min - max)	182 (57,0 – 571)	238 (78,0 – 532)	
	> 250 Gy	1	40	
	≤ 250 Gy	7	51	

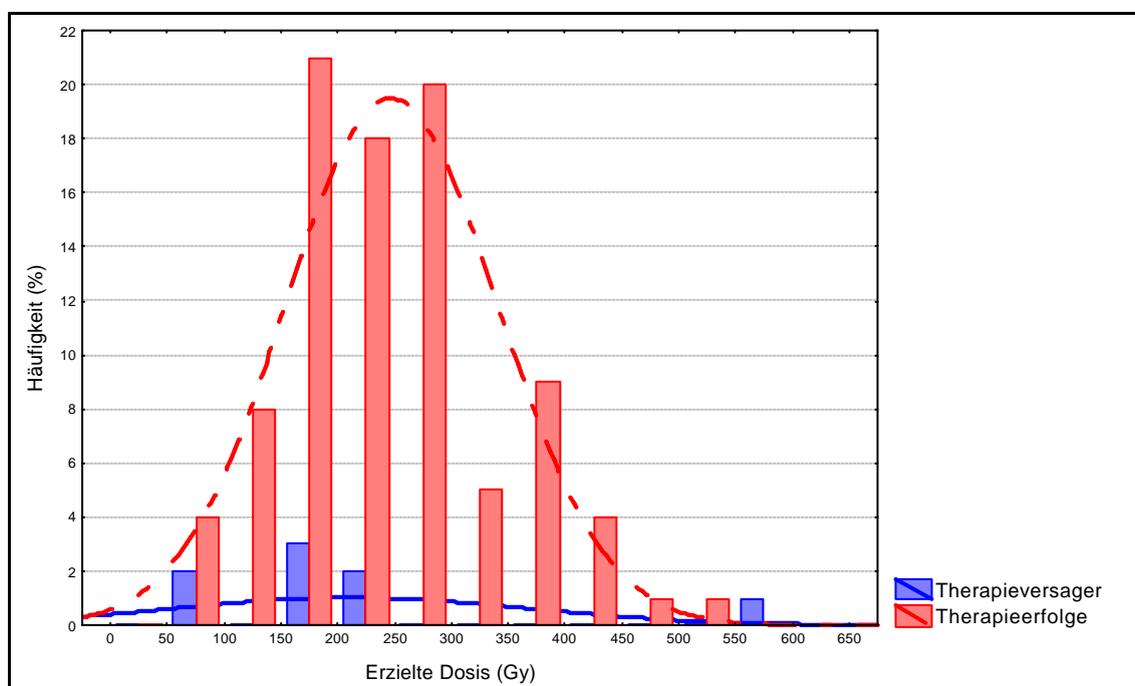


Abbildung 4: Zweite RIT: erzielte Dosis: Therapieversager versus Therapieerfolge

Tabelle 8 zeigt, dass die erzielte Dosis nicht von der thyreoidalen Stoffwechsellage zu Beginn der Radioiodtherapie beeinflusst wurde.

Tabelle 8: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: erzielte Dosis und prätherapeutische Stoffwechsellage

		hyperthyreote Stoffwechsellage n = 87	nicht hyperthyreote Stoffwechsellage n = 12	p
erzielte Dosis (Gy)	MW ± Sd	239,7 ± 99,0	268,3 ± 99,8	n.s
	M (min - max)	229 (57,0 – 571)	249,5 (98,0 – 438)	

Beim Vergleich der TSH-R-AK-Werte errechnete sich ein signifikanter Unterschied mit einem $p = 0,04$, wobei Patienten mit einem TSH-R-AK ≤ 11 U/l deutlich höhere Dosen erzielten ($311,7 \pm 104,6$ Gy) als Patienten mit einem TSH-R-AK > 11 U/l ($234,8 \pm 98,9$ Gy). Von 52 Patienten konnte vor der Durchführung der 2. RIT kein TSH-R-AK-Wert erhoben werden. Vor der 1. RIT wurde aber bei diesen Patienten die TSH-R-AK-Konzentration gemessen.

Tabelle 9: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: erzielte Dosis und TSH-R-AK ≤ 11 U/l

		TSH-R-AK ≤ 11 U/l n = 8	TSH-R-AK > 11 U/l n = 39	p
erzielte Dosis (Gy)	MW ± Sd	311,7 ± 104,6	234,8 ± 98,9	0,04
	M (min - max)	266 (208 – 532)	213,5 (90,0 – 571)	

Eine thyreostatische Medikation vor Beginn der Behandlung hatte keinen Einfluss auf die Höhe der erzielten Dosis.

Tabelle 10: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: erzielte Dosis und Thyreostase

		ohne Medikation n = 18	mit Medikation n = 81	p
erzielte Dosis (Gy)	MW ± Sd	222 ± 78,3	248 ± 103	n.s.
	M (min - max)	234 (98,0 – 373)	234 (57,0 – 571)	

3.1.3. Prätherapeutische Uptakemessungen und berechnete/ applizierte Aktivität

In Tabelle 11 sind die Aktivitätsmessungen dargestellt. Die Aktivität der Testkapsel differierte nicht in den Kollektiven; $4,4 \pm 0,8$ MBq bei den Therapieversagern und $4,5 \pm 1,1$ MBq bei den Therapieerfolgen.

Bei den Patienten, die nicht erfolgreich behandelt wurden, lag der Uptake 1 und 2 höher als bei den Patienten im gegenübergestellten Kollektiv. Aber nur der Uptake 1 zeigte eine statistische Signifikanz in Bezug auf den Ausgang der RIT ($53,0 \pm 18,3\%$ versus $39,2 \pm 16,3\%$; $p < 0,030$).

Bei den Parametern tatsächlich applizierte Aktivität und zuvor berechnete Aktivität ermittelte sich nur ein geringfügiger Unterschied, wobei die Aktivitäten bei den Patienten, deren Schilddrüsenfunktion sich nach der Radioiodtherapie nicht im Normbereich befand, unter den Aktivitäten des erfolgreich behandelten Kollektivs lagen (berechnete Aktivität: 553 ± 256 MBq versus 559 ± 288 MBq, applizierte Aktivität: 567 ± 247 MBq versus 575 ± 268 MBq).

Tabelle 11: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: prätherapeutische Uptakemessungen und berechnete/ applizierte Aktivität: Therapieversager versus Therapieerfolge

		Versager n = 8	Erfolge n = 91	p
Aktivität der Kapsel (MBq)	MW ± Sd	$4,4 \pm 0,8$	$4,5 \pm 1,1$	n.s
	M (min - max)	4,5 (2,9 – 5,2)	4,5 (2,2 – 7,3)	
Uptake 1 (%)	MW ± Sd	$53,0 \pm 18,3$	$39,2 \pm 16,3$	0,030
	M (min - max)	48,0 (31,5 – 82,4)	35,1 (12,6 – 101,0)	
Uptake 2 (%)	MW ± Sd	$40,1 \pm 16,6$	$35,8 \pm 18,3$	n.s.
	M (min - max)	34,0 (23,5 – 73,3)	30,6 (4,2 – 101,0)	
berechnete Aktivität (MBq)	MW ± Sd	553 ± 256	559 ± 288	n.s.
	M (min - max)	475 (176 – 1000)	471 (111 – 1099)	
applizierte Aktivität (MBq)	MW ± Sd	567 ± 247	575 ± 268	n.s.
	M (min - max)	497 (200 – 988)	512 (125 – 1069)	

Tabelle 12 zeigt den Zusammenhang zwischen thyreoidaler Stoffwechsellage und den Parametern Aktivität der Kapsel, Uptake 1 und 2 sowie berechneter - und applizierter Aktivität. Unabhängig von den Schilddrüsenlaborparametern wurde die Aktivität der Testkapsel gewählt. Bei Patienten mit einer hyperthyreoten Stoffwechsellage lag sowohl der Uptake 1 ($41,7 \pm 17,4\%$ versus $29,8 \pm 12,8\%$), als auch der Uptake 2 ($36,8 \pm 18,1\%$ versus $31 \pm 17,9\%$) über der Vergleichsgruppe. Aber auch hier zeigt nur der Uptake 1 eine Signifikanz ($p = 0,04$). Für die Parameter berechnete - und applizierte Aktivität ergaben sich nur geringe Differenzen.

Tabelle 12: Zweite RIT: t-Test und Deskriptive Statistik: prätherapeutische Uptakemessung und berechnete/ applizierte Aktivität: prätherapeutische Stoffwechsellage

		hyperthyreote Stoffwechsellage n = 87	nicht hyperthyreote Stoffwechsellage n = 12	p
Aktivität der Kapsel (MBq)	MW ± Sd	4,5 ± 1	4,5 ± 1,3	n.s.
	M (min - max)	4,5 (2,2 – 7,3)	4,8(2,5 – 6,8)	
Uptake 1 (%)	MW ± Sd	41,7 ± 17,4	29,8 ± 12,8	0,04
	M (min - max)	37,4 (12,6 – 101)	26,5 (17,5 – 54,4)	
Uptake 2 (%)	MW ± Sd	36,8 ± 18,1	31,0 ± 17,9	n.s.
	M (min - max)	33,2 (4,2 – 101)	26,2 (9,6 – 62,8)	
berechnete Aktivität (MBq)	MW ± Sd	563 ± 295	525 ± 193	n.s.
	M (min - max)	465 (111 – 1099)	482 (321 – 1069)	
applizierte Aktivität (MBq)	MW ± Sd	576 ± 273	558 ± 207	n.s.
	M (min - max)	507 (125 – 1055)	511 (286 – 1069)	

3.1.4. Zeitlicher Verlauf

Anhand von Verlaufskontrollen, bis zu drei Jahren nach RIT, wurde die zeitliche Entwicklung des Erfolgsanteils extrahiert. Bereits nach 45 Tagen konnte bei 11,1% ein Erfolg eruiert werden. Nach drei Monaten waren 69,7% der Patienten erfolgreich behandelt, nach sechs Monaten 77,8%. Ein Jahr nach der Therapie verkleinerte sich die Gruppe der Therapieversager auf 14,1% und ein weiteres

Jahr später auf 10,1%. Am Ende des Untersuchungszeitraums waren 91,9% der Patienten erfolgreich therapiert.

Tabelle 13: Zweite RIT: zeitlicher Verlauf: Therapieversager versus Therapieerfolge

	Versager n	Erfolge n
45 Tage	88	11
¼ Jahr	30	69
½ Jahr	22	77
¾ Jahr	18	81
1 Jahr	14	85
1½ Jahre	12	87
2 Jahre	10	89
2½ Jahre	9	90
3 Jahre	8	91

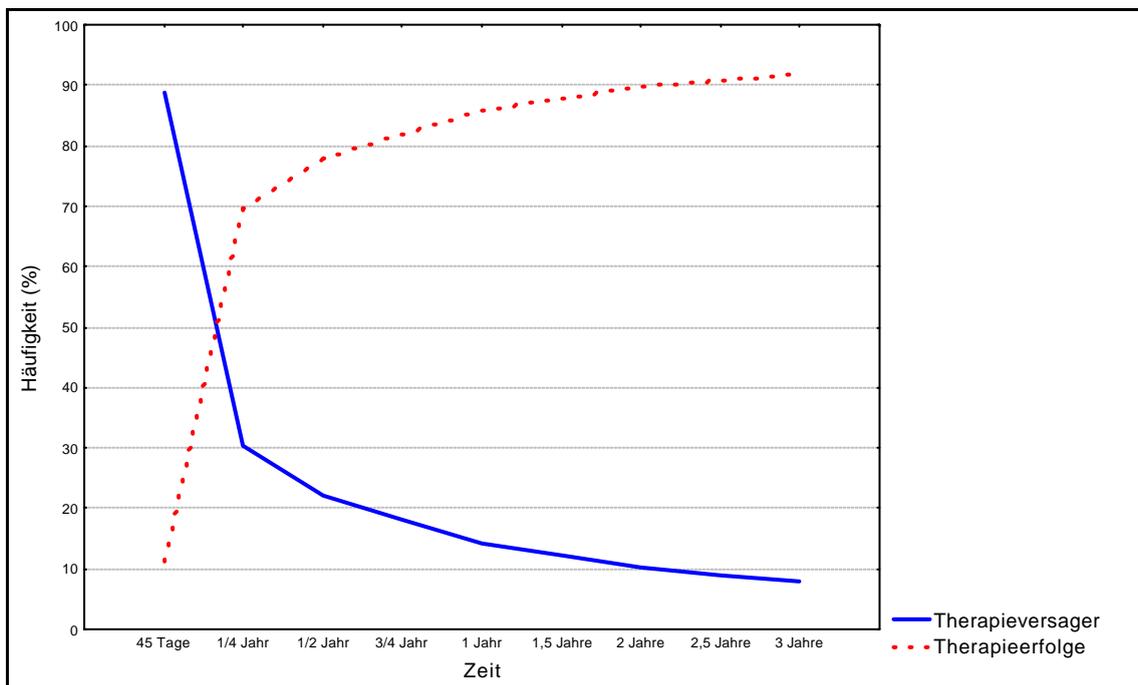


Abbildung 5: Zweite RIT: zeitlicher Verlauf: Therapieversager versus Therapieerfolge

3.1.5. Diskriminanzanalyse

Als Ergebnis der Diskriminanzanalyse, mit den Faktoren Alter, Thyreostase (ja/nein), Aktivität der Testkapsel, Uptake 1, Uptake 2, TSH, fT3, fT4, applizierte Aktivität, erzielte Dosis und Schilddrüsenvolumen, kann eine Rangfolge von fünf auf den Ausgang der Radioiodtherapie einflussnehmenden Variablen formuliert werden. Der Therapieerfolg bildet bei dieser Untersuchung die abhängige Variable.

Die bedeutendste Größe im Hinblick auf den Ausgang der RIT ist der Laborparameter fT3 ($p = 0,085$), gefolgt vom Uptake 2 ($p = 0,091$) und dem Schilddrüsenvolumen ($p = 0,099$). Mit einem p von $0,131$ stellt der Uptake 1 den viertwichtigsten Faktor dar. Als letzter einflussnehmende Faktor, mit einem p von $0,264$, errechnet sich die thyreostatische Medikation. Ein signifikanter Einfluss konnte für keine der Variablen gezeigt werden. Eliminiert wurden die Variablen Alter, Aktivität der Testkapsel, TSH, fT4, applizierte Aktivität und erzielte Dosis.

Wilks' Lambda bewegte sich für alle der aufgeführten Variablen im Bereich $0,83$ bis $0,85$ und somit tendentiell gegen eins. Demzufolge wiesen alle fünf Parameter, die in die Endauswahl aufgenommen wurden, keine große Trennkraft auf.

Mit Hilfe des Partiellen Lambdas wurde der prozentuale Anteil der Variablen am Erfolg berechnet. Damit konnte nachgewiesen werden, dass von allen in dieser Arbeit untersuchten Variablen der Laborparameter fT3 mit $3,7\%$ den höchsten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung nimmt. Ähnlichen Einfluss zeigen die Variablen Uptake 2 ($3,6\%$) und das Schilddrüsenvolumen ($3,4\%$). Am wenigsten spielen der Uptake 1 ($2,9\%$) und die thyreostatische Therapie ($2,6\%$) bei dem Therapieergebnis eine Rolle.

Aufgrund dieser Resultate muss davon ausgegangen werden, dass auch andere, zum Teil noch nicht bekannte und hier nicht untersuchte Faktoren das Ergebnis der Therapie wesentlich mit beeinflussen.

Tabelle 14: Zweite RIT: Diskriminanzanalyse

n = 91	Wilks` Lambda	Partielles Lambda	p
ft3	0,852	0,963	0,085
Uptake 2	0,851	0,964	0,091
SD-Volumen	0,850	0,966	0,099
Uptake 1	0,845	0,971	0,131
Thyreostase (ja/nein)	0,834	0,984	0,264

3.2 Dritte Radioiodtherapie

Die letzte Untersuchungsgruppe bestand aus sieben Personen weiblichen Geschlechts. Alle konnten erfolgreich mit einer dritten Radioiodtherapie behandelt werden.

Tabelle 15 und 16 geben einen Überblick über folgende Variablen: Geschlecht, Alter, thyreostatische Medikation, endokrine Orbitopathie, Einnahme von Cortison, Schilddrüsenlaborparameter und Iodurin.

Im Kollektiv lag das Alter bei $67,7 \pm 15,7$ Jahren.

Sechs von sieben Patientinnen wurden thyreostatisch behandelt. Die Art der Medikation stellte sich wie folgt dar: eine Patientin nahm Carbimazol, vier Thiamazol und eine Propycil. Im Durchschnitt dauerte die thyreostatische Medikation 786 ± 1269 Tage. Zwei dieser Patientinnen setzten das Medikament vor der Radioiodtherapie ab.

Bei drei Personen konnte eine endokrine Orbitopathie diagnostiziert werden, wohingegen nur eine dieser Personen Cortison erhielt.

Tabelle 15: Dritte RIT: Deskriptive Statistik: Ausgangswerte

		Erfolge n = 7	
Geschlecht	m	0	
	w	7	
Alter (Jahre)	w	MW ± Sd	67,7 ± 15,7
		M (min - max)	70,0 (36,0 – 85,0)
Thyreostase	ja	6	
	nein	1	
Medikamente	Carbimazol	1	
	Thiamazol	4	
	Propycil	1	
Dauer der Thyreostase (d)	MW ± Sd	786 ± 1269	
	M (min - max)	77,0 (30,0 – 2250)	
Thyreostase abgesetzt	ja	2	
	nein	4	
Endokrine Orbitopathie	ja	3	
	nein	4	
Cortison	ja	1	
	nein	6	

Die Laborparameter fT3 und fT4 befanden sich mit $7,1 \pm 2,9$ pmol/l und $18,2 \pm 5,3$ pmol/l im oberen Normbereich. TSH wies bei allen Patientinnen einen Wert von 0,0 mU/l auf und zeigte damit auf eine hyperthyreote Stoffwechsellage. Für die Antikörper TG-AK und TSH-R-AK konnten Titer von $64,3 \pm 105,3$ U/ml und $30,3 \pm 49,9$ U/l gemessen werden und für den TPO-AK, Titer von 1778 ± 1404 U/ml. Von zwei Patientinnen konnte vor der Durchführung der 3. Therapie kein TSH-R-AK-Wert erhoben werden. Im Verlauf wurde aber bei diesen Patientinnen die TSH-R-AK-Konzentration gemessen. Bei einer wurde weder ein aktueller TPO-AK-Titer noch ein TG-AK-Titer bestimmt.

Bei allen Patientinnen ergab die Urinuntersuchung einen Iodgehalt, der in die Gruppe eins einzuordnen war.

Tabelle 16: Dritte RIT: Deskriptive Statistik: Laborparameter

		Erfolge n = 7
TSH (mU/l)	MW ± Sd	0,0 ± 0,0
	M (min - max)	0,0 (0,0 – 0,0)
fT3 (pmol/l)	MW ± Sd	7,1 ± 2,9
	M (min - max)	5,9 (4,8 – 12,4)
fT4 (pmol/l)	MW ± Sd	18,2 ± 5,3
	M (min - max)	16,9 (13,0 – 27,9)
TPO-AK (U/ml)	MW ± Sd	1778 ± 1404
	M (min - max)	2316 (4,0 – 3000)
TG-AK (U/ml)	MW ± Sd	64,3 ± 105
	M (min - max)	33,0 (0,0 – 276)
TSH-R-AK (U/l)	MW ± Sd	30,3 ± 49,9
	M (min - max)	8,0 (3,0 – 119)
	> 11 U/l	2
	≤ 11 U/l	3
Iodurin (Gruppen)	MW ± Sd	1,0 ± 0,0
	M (min - max)	1,0 (1,0 – 1,0)

3.2.1. Volumen

Die Schilddrüsenmessungen ergaben ein Volumen von $24,7 \pm 15,9$ ml. Drei Patientinnen hatten ein Volumen größer 25 ml und bei vier Patientinnen war dieses kleiner als 25 ml.

Tabelle 17: Dritte RIT: Deskriptive Statistik: Schilddrüsenvolumen

		Erfolge n = 7
SD-Volumen (ml)	MW ± Sd	24,7 ± 15,9
	M (min - max)	22,0 (6,3 – 55,0)
	> 25 ml	3
	≤ 25 ml	4

3.2.2. Dosis

Eine durchschnittliche Dosis von $194 \pm 77,2$ Gy konnte erzielt werden, wobei die kleinste erzielte Dosis 96,0 Gy betrug und das Maximum bei 303 Gy lag. Werte über 250 Gy erreichten zwei von sieben Patientinnen.

Tabelle 18: Dritte RIT: Deskriptive Statistik: erzielte Dosis

		Erfolge n = 7
erzielte Dosis (Gy)	MW \pm Sd	194 \pm 77,2
	M (min - max)	188 (96,0 – 303)
	> 250 Gy	2
	\leq 250 Gy	5

3.2.3. Prätherapeutische Uptakemessungen und berechnete/ applizierte Aktivität

Eine Testkapsel mit einer Aktivität von $4,1 \pm 1,4$ MBq wurde den Patientinnen, die sich einer dritten Radioiodtherapie unterzogen, verabreicht.

Für Uptake 1 und Uptake 2 konnten $25,2 \pm 4,1\%$ bzw. $29,0 \pm 16,5\%$ ermittelt werden.

In diesem Kollektiv wurde eine Aktivität von 713 ± 541 MBq berechnet, aber lediglich eine Aktivität von 593 ± 339 MBq verabreicht.

Table 19: Third RIT: Descriptive Statistics: pretherapeutic uptake measurements and calculated/ applied activity

		Erfolge n = 7
Aktivität der Kapsel (MBq)	MW ± Sd	4,1 ± 1,4
	M (min - max)	4,5 (2,4 – 5,4)
Uptake 1 (%)	MW ± Sd	25,2 ± 4,1
	M (min - max)	24,6 (19,9 – 32,2)
Uptake 2 (%)	MW ± Sd	29,0 ± 16,5
	M (min - max)	25,0 (13,9 – 54,4)
berechnete Aktivität (MBq)	MW ± Sd	713 ± 541
	M (min - max)	347 (298 – 1356)
applizierte Aktivität (MBq)	MW ± Sd	593 ± 339
	M (min - max)	507 (193 – 1041)

3.2.4. Zeitlicher Verlauf

45 days after therapy, success was documented in 14% of the treated patients and increased to 70% after 1/4 year. 1 1/4 years later, the positive therapy outcome increased to 100%. In the following year, all patients were still within their normal laboratory parameters. Thus, in the group, which underwent a third radioiodine therapy, a 100% success was achieved.

Table 20: Third RIT: time course

	Versager n	Erfolge n
45 Tage	6	1
¼ Jahr	2	5
1½ Jahre	0	7
2 Jahre	0	7

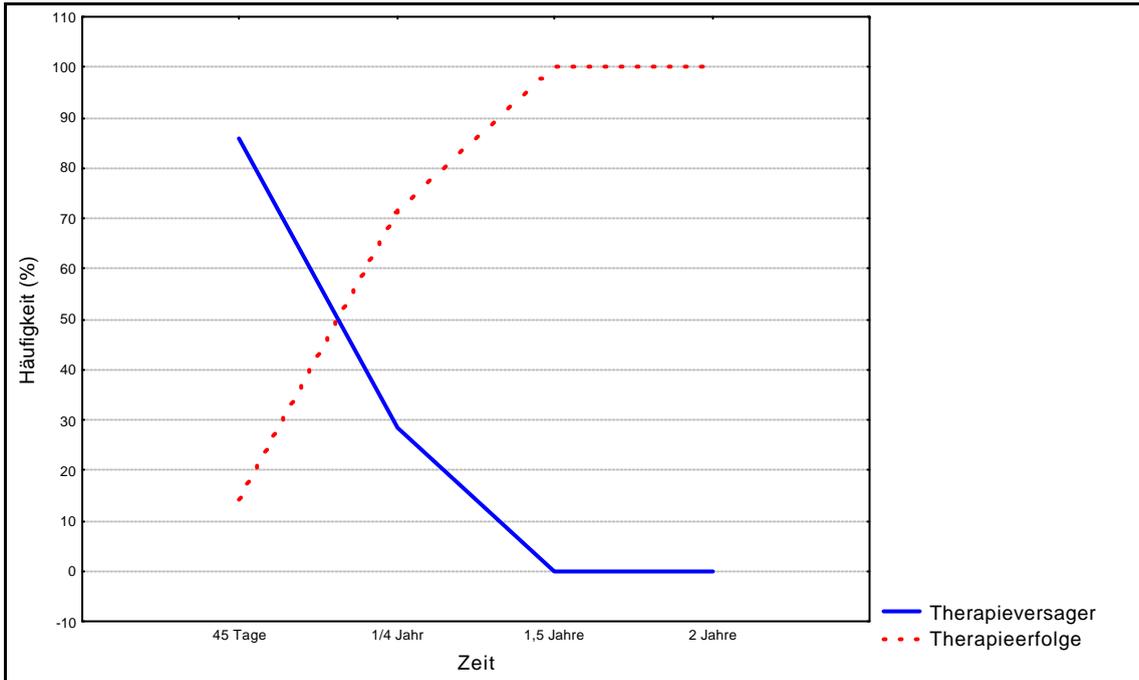


Abbildung 6: Dritte RIT: zeitlicher Verlauf

4. Diskussion

In Deutschland behandeln neun von zehn Ärzten eine Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow primär über ein Jahr thyreostatisch. Bei fehlender Remission steht mit der Radioiodtherapie eine wirksame Therapieoption zur Verfügung²³. Prognostische Faktoren für den Erfolg einer Radioiodtherapie lassen sich aus Daten, die in der Literatur diskutiert werden, nur schwer vergleichen, da z.B. die prätherapeutischen Voraussetzungen, sowie Therapiestrategien sehr heterogen sind.

Übereinstimmend mit den Literaturdaten fand sich auch im eigenen Patientengut ein deutlich höherer Anteil an Frauen, der aufgrund eines Morbus Basedow einer RIT zugeführt wurde. Dabei wird ein Verhältnis von 5 – 10 : 1 angegeben^{35;53;85}.

Alter wie auch Geschlecht hatten in der vorliegenden Analyse keinen prädiktiven Wert hinsichtlich des Ausgangs der Behandlung. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch andere Studien, die einflussnehmende Parameter auf eine erste RIT untersuchten^{3;11;55;64;66;74}. Im Gegensatz dazu schrieben Allahabadia et al., Haase et al. und Pfeilschifter et al. Patienten unter 40 bzw. 50 Jahren ein erhöhtes Rezidivrisiko zu^{1;32;69}.

Wegen der geringen Fallzahlen sollten die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch hinsichtlich des Einflusses von Alter und Geschlecht auf den Erfolg einer 2. RIT an höheren Patientenzahlen überprüft werden.

Der Einsatz einer thyreostatischen Medikation vor bzw. während einer Radioiodtherapie ist umstritten.

In der vorliegenden Analyse erhielten alle Patienten der nicht erfolgreich und 80% der erfolgreich behandelten Gruppe vor der 2. RIT eine thyreostatische Medikation. Es ergab sich in den Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Thyreostase, der Äquivalenzdosis, des Zeitraumes der thyreostatischen Behandlung noch des Absetzens der thyreostatischen Medikation vor Durchführung der RIT. Zu gleichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe um Körber⁴⁵. In der Diskriminanzanalyse zeigte sich in unserer

Untersuchung jedoch ein geringer Einfluss der Thyreostase auf den Ausgang der Therapie, allerdings ohne Signifikanznachweis ($p = 0,264$).

Der Einfluss der prätherapeutischen Thyreostase auf die erzielte Dosis war in der Würzburger Untersuchungsgruppe nicht signifikant. Die erzielte Dosis bei Patienten ohne Thyreostase lag sogar gering unter der Dosis der thyreostatisch behandelten Patienten.

Pfeilschifter et al. konnten keinen Einfluss von Thyreostatika auf die posttherapeutische Schilddrüsenfunktion und damit das Therapieergebnis feststellen. Einschränkend bemerkten sie, dass die Mehrzahl der thyreostatisch behandelten Patienten auf eine niedrige Carbimazoldosis zwischen 5 und 10 mg/d eingestellt waren, die somit deutlich geringer als die durchschnittliche Dosierung bei den Therapieversagern anderer Studien war⁶⁹.

Andrade et al., Imseis et al. und Marcocci et al. ermittelten keine Assoziation von prätherapeutischer Methimazolgabe und Ausgang der RIT, wenn man das Medikament vier Tage vor Verabreichung der Therapiekapsel absetzte^{3;16;38;55}. Dem Thyreostatikum Propylthiouracil werden hingegen signifikant ungünstige Effekte auf die RIT zugeschrieben^{16;33;38;90}. Dazu kann in der vorliegenden Untersuchung keine Aussage getroffen werden, da lediglich vier Patienten mit Propylcil behandelt wurden und sich drei davon unter den erfolgreich Therapierten wiederfanden.

Reiners diskutierte die mögliche Interaktion von Thyreostatikagabe und Therapieerfolg anhand einer Literaturübersicht und kam zu dem Schluss, dass auch bei täglichen Dosen von 5 - 20 mg Carbimazol eine RIT durchaus noch sinnvoll ist⁷⁰.

Eine thyreostatische Medikation soll nach den Arbeiten von Hancock et al., Moka et al., Sabri et al. und Tuttle et al. aber entscheidenden Einfluss auf den Erfolg oder Misserfolg einer Radioiodtherapie haben^{33;61;73-76;90}.

Von Sabri et al. wurde ein generelles Absetzen der thyreostatischen Medikation, spätestens einen Tag vor der RIT diskutiert, da die Erfolgschancen dadurch erheblich steigen⁷⁶. Weiterhin rieten Sabri et al. bei Patienten mit Thyreostase eine Erhöhung der Zieldosis auf 250 Gy. Dabei trafen sie keine

Aussage, dies nur bei Ersttherapie anzuwenden oder auch bei Folgebehandlungen, bei denen eine Dosis von bis zu 300 Gy empfohlen wird.

Allahabadia et al. stellten in ihrer Analyse eine negative Beeinflussung der Thyreostase bei einer fixen Aktivität von 185 MBq auf den Erfolg fest, wohingegen bei einer Aktivität von 370 MBq kein Einfluss zu verzeichnen war ². Somit scheint nur bei geringer Aktivität die thyreostatische Medikation eine Rolle zu spielen.

Keine Verbesserung der Erfolgsrate ergab sich in Studien, in denen versucht wurde, den reduzierten ¹³¹I Uptake und die geringere effektive thyreoidale Halbwertszeit unter Thyreostatikaeinnahme durch eine höhere Therapiedosis, mit dem Ziel einer höheren absorbierten Energiedosis, zu kompensieren ⁷⁶. Als Ursache hierfür wird eine strahlenprotektive Wirkung von Thyreostatika durch Verminderung der Proteinbindung der Iodfraktion und ein erhöhter Umsatz von ¹³¹I diskutiert ^{7;15;48;61;62;72;73;75;76;78;87;92}.

Zusammenfassend ist daher bei allen Patienten eine optimale medikamentöse Einstellung anzustreben. Dies betrifft bei thyreostatischer Medikation eine möglichst niedrige Thyreostatikadosis, da höhere Mengen zur Beschleunigung des intrathyreoidalen Iodumsatzes führen (verkürzte thyreoidale Halbwertszeit) und zudem möglicherweise strahlenprotektive Effekte haben. Weiterhin sollte die Thyreostase zwei bis drei Tage vor Radioiodgabe, ggf. auch vor dem Radioiodtest, ganz abgesetzt werden ^{61;62;76;92}.

Allahabadias Arbeitsgruppe fand bei Patienten, die mehr als eine Dosis Radioiod benötigten ein signifikant erhöhtes fT4 ². Dies ließ sich anhand unseres Patientengutes nicht nachweisen.

Sabri et al. beschrieben, dass eine erfolglose Radioiodtherapie nicht mit den freien Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone T3 und T4 korreliert ⁷⁶. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Catagi et al. und Peters et al. in ihren Untersuchungen ^{11;66}. Allahabadia et al. und Franklyn et al. brachten dagegen eine hyperthyreote Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der RIT, als Ausdruck eines floriden Morbus Basedow, mit einer erhöhten Rate von Therapieversagern in Verbindung ^{2;29}. In einer Studie von Guhlmann et al. verfehlten alle Patienten, die zum Zeitpunkt der RIT eine noch bestehende Hyperthyreose aufwiesen das

Therapieziel³¹. Aufgrund des bei Hyperthyreose erhöhten Iodumsatzes und der damit verbundenen kürzeren intrathyreodalen Verweildauer, sowie der Wirksamkeit der applizierten Radioiodmenge, sollten nach Guhlmann et al. Patienten mit Morbus Basedow zum Zeitpunkt der RIT möglichst eine Euthyreose oder allenfalls eine grenzwertige Hyperthyreose aufweisen. In der vorliegenden Untersuchung konnte ein erhöhter Iodumsatz auch bei prätherapeutisch hyperthyreoter Stoffwechsellaage festgestellt werden, nicht aber bei hypo- bzw. euthyreoter Stoffwechsellaage, allerdings ohne signifikante Auswirkungen auf den Ausgang der Therapie.

Da dem TSH-R-AK eine Bedeutung bei der Pathogenese des Morbus Basedow zukommt, werden bereits seit langem auch Korrelationen zwischen der TSH-R-AK-Konzentration im Serum und der Aktivität dieser Autoimmunthyreopathie diskutiert^{13;50;79}. Aus dem TSH-R-AK-Spiegel ergibt sich im individuellen Fall kein sicherer prognostischer Faktor^{81;93;95}. Ebenfalls für die Therapieplanung ist der TSH-R-AK nur von eingeschränktem Wert⁵⁴.

Die Höhe der Antikörper TPO-, TG- und TSH-R-AK ergab in unserem Kollektiv keinen Hinweis auf das Ergebnis der Behandlung. Die Grenze von 11 U/l für den TSH-R-AK zeigte, dass bei allen nicht erfolgreich therapierten Patienten und 80% der erfolgreich Behandelten Werte über 11 U/l gemessen wurden. Dabei konnte nicht von allen Patienten, die sich einer 2. RIT unterzogen ein aktueller TSH-R-AK-Wert erhoben werden. Vor der ersten Therapie wurde aber bei allen Patienten bereits die TSH-R-AK-Konzentration gemessen.

Weiterhin zeigte sich in unseren Untersuchungen, dass Patienten, die zu Beginn der RIT einen TSH-R-AK-Wert > 11 U/l aufwiesen signifikant niedrigere Werte für die Therapiedosis erreichten. Bei einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage wurde ebenfalls eine niedrigere Dosis als in der Vergleichsgruppe erzielt.

Somit stimmen die Ergebnisse von Andrade et al., Catargi und Sabri et al. mit unseren Ergebnissen insofern überein, dass der Ausgang der RIT von der Schilddrüsenfunktion sowie dem TSH-R-AK-Titer unabhängig ist^{3;11;73-76}.

Chiovato et al. und Kaise et al. zeigten eine signifikante Korrelation von prätherapeutischem TSH-R-AK-Titer mit dem Ergebnis der RIT im Gegensatz

zu Pfeilschifter et al., die dem TSH-R-AK-Titer ebenfalls einen Vorhersagewert absprechen ^{12;40;69}.

Murakami et al. formulierten als Ergebnis ihrer Studie, dass bei hyperthyreot verbliebenen Patienten die Aktivität der schilddrüsenstimulierenden Antikörper unmittelbar vor Therapiebeginn signifikant höher lag als bei euthyreoten Patienten, während sie bei diesen wiederum signifikant über denen von hypothyreot gewordenen Patienten gemessen wurden. Ihrer Meinung nach beschleunigen potente TSH-Rezeptor-stimulierende Antikörper möglicherweise den intrathyreoidalen ¹³¹I Umsatz, was die Effektivität der RIT limitieren könnte ⁶³.

Dietlein et al. bezweifeln den Stellenwert des TSH-R-AK in der Verlaufsbeurteilung des Morbus Basedow, wenn gleich sehr hohe Titer für eine hohe Rezidivgefahr sprechen ²⁰. Dies lässt vermuten, dass das Ergebnis der RIT unabhängig vom TSH-R-AK ist.

Ursache des geringen Aussagewertes des TSH-R-AK für den Verlaufes des Morbus Basedow könnte weiterhin die Existenz funktionell und immunologisch heterogener TSH-R-AK-Subpopulationen sein, die zum Teil stimulierende sowie zum Teil auch blockierende (inhibierende) Eigenschaften am TSH-Rezeptor ausüben und sich zudem im klinischen Verlauf des Morbus Basedow ändern können ^{9;27;36;47;53;80}.

In künftigen prospektiven Studien sollte daher untersucht werden, ob sich durch neuere Bestimmungsmethoden für TSH-R-AK, die auf der Expression des rekombinanten humanen TSH-Rezeptors beruhen und eine funktionelle Charakterisierung der Antikörper erlauben, die Zuverlässigkeit prognostischer Aussagen steigern lässt und damit individuelle Therapiekonzepte für die klinische Praxis ermöglicht werden ^{53;54;84}.

Patienten, bei denen die 2. Radioiodtherapie nicht erfolgreich verlief, hatten ein tendenziell größeres Schilddrüsenvolumen.

Dies steht im Einklang mit Ergebnissen von Studien, bei denen das Schilddrüsenvolumen nach einer 1. RIT untersucht wurde ^{2;3;12;17;26;55;64;69}.

Die Unterteilung der Kollektive bezogen auf das Schilddrüsenvolumen in zwei Klassen (\leq > 25 ml) ließ erkennen, dass kleinere Schilddrüsen eine höhere

erzielte Dosis erreichten, als Schilddrüsen deren Volumen größer als 25 ml war. Dieses Verhältnis kehrte sich bei der applizierten Aktivität naturgemäß um und differierte deutlich zwischen den Gruppen. Weiterhin zeigten Patienten mit kleineren Schilddrüsen (< 25 ml) signifikant niedrigere Uptake-Werte als solche mit großen Schilddrüsenvolumina (> 25 ml); der Uptakewert wird jedoch prinzipiell von der Größe der Schilddrüse mitbestimmt. Das wurde auch von Sabri et al. berichtet ⁷³. Nur in der Gruppe der Versager ließ sich ein erhöhter Iodumsatz ermitteln und lediglich der Uptake 2 korrelierte mit dem Organvolumen statistisch signifikant.

Körper et al. beschrieben das Zielvolumen als wichtigen Einflussfaktor ^{45;46}. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen in der Diskriminanzanalyse überein, in der ein Therapieerfolg unter anderem vom Schilddrüsenvolumen abhängt. Peters et al. bezeichneten das prätherapeutische Volumen als den wichtigsten prädiktiven Parameter, weil dieses in die Dosisberechnung eingeht ⁶⁷.

In einer Studie von Pfeilschifter et al. wurde eine fixe Dosis von 150 Gy angestrebt. Dabei zeigten Alter und Schilddrüsenvolumen eine starke Assoziation mit dem Ausgang der Therapie ⁶⁹.

Einige Studien zeigten, dass der Therapieerfolg vom prätherapeutischen Schilddrüsenvolumen abhängt, wenn die individuelle Aktivitätsbestimmung auf dem Uptake und der ¹³¹I Halbwertszeit basiert ^{17;26;69}.

Ein Therapieversagen war allerdings in Sabris Untersuchungsgruppe nicht mit dem Schilddrüsenvolumen verknüpft ⁷⁵. In Studien, die eine Abhängigkeit postulieren, kritisierte er, dass der multivariate Einfluss anderer konfundierender Variablen, wie zum Beispiel eine simultane thyreostatische Medikation, nicht ausreichend berücksichtigt wurden bzw. aufgrund fehlender Dosimetrie nicht abgesichert werden konnte, inwieweit die erzielten Energiedosen auch wirklich vergleichbar waren ⁷⁴.

Ein weiterer Diskussionspunkt in der Literatur ist die Applikation einer Standardaktivität oder einer individuell kalkulierten Aktivität nur auf der Basis des Schilddrüsenvolumens. Andere Autoren beziehen in ihre Berechnungen zusätzlich effektive Halbwertszeit, Uptake oder Iodumsatz mit ein ².

Zur Abschätzung der individuellen Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse wurde vor unseren Therapien prätherapeutisch ein Radioiodtest vorgenommen. Die Messung des Uptakes oder Iodumsatzes hat den Vorteil, eine zu geringe Speicherung festzustellen und dadurch Patienten, die schlecht auf eine RIT ansprechen würden zu identifizieren ⁴¹.

Bei unseren nicht erfolgreich behandelten Patienten lag der Uptake 1 (nach 4 - 8 Stunden) und 2 (nach 24 - 48 Stunden) höher als bei den erfolgreich behandelten Patienten. Aber nur der Uptake 1 war signifikant mit der Erfolgsrate assoziiert. Uptake 1 lag höher als Uptake 2, somit lässt dieses Ergebnis auf einen erhöhten Iodumsatz in beiden Kollektiven schließen. Auch Andrade et al., Catargi et al. und Marcocci et al. kamen zu dem Ergebnis, dass ein erhöhter Jodumsatz mit einer höheren Rate an persistierenden Hyperthyreosen nach einer 1. Radioiodtherapie verbunden war ^{3;11;55}.

Die tatsächlich applizierte Aktivität lag in unserer Studie etwas höher als die zuvor berechnete Aktivität und unterschied sich nicht in den Vergleichsgruppen. Sie lag in einem Bereich, wie er auch für eine Standardaktivität zur Durchführung einer 1. RIT angegeben wird ⁶⁶.

In der Diskriminanzanalyse war allerdings der Uptake 2 stärker als der Uptake 1 mit dem Erfolg assoziiert. Daraus folgt, dass die Bestimmung der Uptakewerte, insbesondere der 24 bzw. 48 Stundenuptakes, und damit des Iodumsatzes wichtige Variablen darstellen und die individuelle Aktivitätsberechnung erfolgreicher erscheint.

Trotzdem zeigten verschiedene Studien, dass die kalkulierte Aktivität bei einer 1. RIT keinen Vorteil gegenüber der Standardaktivität in Bezug auf die Verbesserung der Heilungschance ^{11;39;65} oder das Eintreten einer Hypothyreose hatte ⁸⁶. So propagieren manche Autoren die Applikation von Standardaktivitäten ^{28;39}. Allerdings könnten unexakte Messmethoden, z.B. die Bestimmung der Schilddrüsenvolumina lediglich durch Palpation, wahrscheinlich dazu geführt haben, dass bei Jarlov in den beiden Methoden kein messbarer Unterschied im Outcome ersichtlich wurde ³⁹. Peters et al. wiesen eine Überlegenheit der individuellen ¹³¹I Aktivitätsberechnung gegenüber einer Standardaktivität von 555 MBq nach ⁶⁶.

Eine Radioiodtherapie mit einem bestimmten Dosiskonzept erfordert eine individuelle Dosisbestimmung. Bei einer ersten RIT wird je nach Institution ein ablatives Konzept (200 - 300 Gy), mit einer gegebenenfalls lebenslangen Substitution mit Levothyroxin, oder ein funktionsoptimiertes Konzept (100 - 200 Gy), bevorzugt bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko, angewandt ^{21;73;78}. Bei einer zweiten Radioiodtherapie wird hingegen generell eine ablative Dosis von mindestens 250 Gy empfohlen.

In unserer Studie wurde nach dem ablativen Konzept verfahren. Wie vermutet lag die erzielte Dosis der Versager unter der Dosis, die im Vergleichskollektiv erreicht wurde. Ein signifikanter Unterschied ließ sich dabei jedoch wegen der großen Streuung nicht nachweisen. Auch in der Diskriminanzanalyse konnte kein Einfluss der Dosis auf den Ausgang der Therapie erkannt werden. Ebenfalls bestand kein Zusammenhang von prätherapeutischer thyreoidaler Stoffwechsellage oder thyreostatischer Therapie und der Dosis. Die Unabhängigkeit von Stoffwechsellage und Dosis bestätigten auch Catargi et al. ¹¹.

Die Arbeitsgruppe um Marcocci beschrieb als einzige auch Patienten, die sich einer 2. (69 Patienten) und 3. (fünf Patienten) Therapie unterzogen. In dieser Untersuchung gab es keinen Unterschied in den verabreichten Dosen bei einer ersten Radioiodtherapie und nachfolgend durchgeführten Therapien. Marcocci et al. machten aber keine Angaben über die Höhe der verabreichten Dosen ⁵⁵.

Eine Studie von Sabri et al. befasste sich mit der Korrelation von Erfolg und absorbierter Dosis. Erst oberhalb von 250 Gy zeigten sich hier signifikant mehr Therapieerfolge bzw. signifikant weniger Therapieversager ⁷³. Letztendlich konnte als einziger signifikanter Einflussfaktor auf den Therapieerfolg ohne simultane Thyreostase nur die absorbierte Energiedosis bestimmt werden ⁷⁴. Dies lässt sich mit den von Schicha et al. präsentierten Daten in Einklang bringen, in denen bei steigender Herddosis ein Ansteigen der Erfolgsrate demonstriert wird. Ab 250 Gy setzten sie die Erfolgsrate der Hypothyreoserate gleich ^{10;77;78}.

Eine Unterteilung der Schilddrüsenvolumina in drei Gruppen mit weniger als 15 ml, 15 - 25 ml und mehr als 25 ml zeigte bei Haase et al. ebenfalls eine

deutliche Abhängigkeit der zu applizierenden Dosis vom Volumen vor einer 1. RIT. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine Dosis von 150 Gy bei Volumina unter 15 ml und bei einer Schilddrüsengröße von 15 - 25 ml eine Dosis von 220 Gy ausreichend ist. Bei einem Schilddrüsenvolumen von 25 ml und mehr sollten mindestens 260 Gy appliziert werden³².

Auch zeigte die Arbeitsgruppe von Peters et al. eine starke Wechselbeziehung zwischen dem therapeutischen Erfolg der ¹³¹I Therapie und der absorbierten Dosis. Sie verwiesen auf den Zusammenhang von Volumenreduktion und Höhe der erzielten Dosis und schlugen 200 – 250 Gy für die 1. RIT vor. Damit wird eine höhere Rate von Hypothyreosen in Kauf genommen^{66;67}. Willemsen et al. berichteten über einen 100% Erfolg nach Verabreichung einer Therapiedosis von 300 Gy⁹⁶. Diese Therapiestrategie wird von Emrich kritisiert, da eine Hypothyreose eine lebenslange Substitution mit Thyroxin bedeutet²⁵. Mit dem Therapieregime, das die Euthyreose zum Ziel hat, erhöht sich gleichzeitig das Rezidivrisiko. Die therapeutischen Möglichkeiten sollten daher mit dem Patienten vor der ersten Behandlung mit Radioiod individuell diskutiert werden³².

In der Literatur wurden verschiedene Möglichkeiten zur Erhöhung der Schilddrüsendosis beschrieben. Moka et al. konnten hierzu zeigen, dass eine zu niedrige effektive Halbwertszeit unter Thyreostase durch Absetzen der Medikation noch während der Therapie kompensiert werden konnte⁶². Dies steht mit den Ergebnissen von Sabri et al. im Einklang⁷³. Ferner konnte eine Iodidgabe nach Radioiodtherapie bei ausgewählten Patienten die Halbwertszeit für ¹³¹I verlängern und damit die Herddosis erhöhen. Damit sollte eine eventuell erforderliche Nachtherapie (Verabreichung einer zweiten ¹³¹I Therapiekapsel) vermieden werden⁹¹. Eine Verlängerung der effektiven Halbwertszeit durch adjuvante Medikation ist ebenfalls für Lithium nachgewiesen worden^{8;89}. Jedoch ist die Lithiumgabe aufgrund der geringen therapeutischen Breite und häufigen Nebenwirkungen nicht gängige Praxis.

Gegenüber der Schilddrüsenoperation, deren Erfolgsrate mit 92 - 97% angegeben wird⁸⁸, setzt der Effekt der RIT erst im Verlauf von Wochen bis Monaten ein. Daher ist es notwendig wiederholt Verlaufskontrollen der

Schilddrüsenfunktionsparameter durchzuführen, die den Verlauf der RIT dokumentieren und eine therapiebedingte Hypothyreose rechtzeitig erkennen lassen. Bis zum Eintreten der Wirkung der RIT kann zuweilen eine Fortsetzung der thyreostatischen Medikation erforderlich sein⁷⁸.

In unserem Kollektiv ließen sich mehr als $\frac{2}{3}$ der Erfolge in den ersten drei Monaten erzielen. Am Ende des Untersuchungszeitraumes waren 92% der Patienten erfolgreich therapiert. Auch Sabri et al. beschrieben innerhalb der ersten sechs Wochen bis drei Monaten die größte Abnahme des Volumens, einhergehend mit einer euthyreoten bzw. hypothyreoten Stoffwechsellaage⁷³. Dederichs et al. konnten hierzu zeigen, dass bei Morbus Basedow auch die Volumenreduktion nach drei Monaten ca. 40% beträgt und bis auf 61% nach einem Jahr ansteigt¹⁸. Die Arbeitsgruppe um Schicha et al. beobachtete in den ersten drei Monaten eine Volumenreduktion auf 50%, ein Jahr nach RIT auf 35% und nach vier Jahren auf 20% des Ausgangsvolumens⁷⁸.

In einer Studie über die Charakterisierung der Therapieversager, bei Radioiodtherapie des Morbus Basedow ohne simultane Thyreostase, gaben Sabri et al. die Erfolgsquote nach sechs Monaten mit 94% an⁷⁴.

Meller et al. untersuchten den Einfluss der Radioiodtherapie auf die Jodausscheidung im Urin und stellten dabei fest, dass diese auch sechs Monate nach Therapie noch signifikant erhöht war. Dies wurde als Maß für die protrahierte Wirkung des Radioiods über Wochen und Monate nach RIT interpretiert, die noch bis zu einem Jahr anhalten kann^{18;57;66}.

Um den Zeitverlauf pathophysiologisch zu erklären, scheint es für Malone et al. wahrscheinlich, dass die frühe und deutlichere Volumenreduktion hauptsächlich auf die akute Zerstörung der Schilddrüsenzellen zurückzuführen ist, die durch die sogenannte akute ¹³¹I induzierte radioaktive Zerstörung der Follikelzellen verursacht wird. Jedoch resultiert die spätere, aber weniger drastische Verringerung, die zwischen 6. und 12. Monat nach ¹³¹I Anwendung beobachtet wird, größtenteils aus der Abnahme der Zell-Replikation durch Radioiod⁵¹. Weiterhin vermuteten Malone et al., dass das frühe Eintreten einer Hypothyreose mit der Organdosis zusammenhängt, wobei ein späterer Eintritt

einer hypothyreoten Stoffwechsellaage durch den Autoimmunprozess bedingt sein könnte. Der gleichen Ansicht sind auch Hegedüs et al. ^{34;52}.

Einer dritten Radioiodtherapie wurden im Beobachtungszeitraum sieben Patienten zugeführt. Dieses Kollektiv ist zu klein, um statistisch signifikante Aussagen über Einflussfaktoren auf den Ausgang einer Radioiodtherapie treffen zu können.

Im Untersuchungszeitraum wurden ausschließlich Frauen behandelt, deren Alter über dem lag, welches Patientinnen aufwiesen, die einer 2. RIT unterzogen wurden.

Alle Patientinnen zeigten nach einer 3. RIT eine euthyreote bzw. eine hypothyreote Stoffwechsellaage.

Im Unterschied zur 2. RIT wurde eine um ca. 50 Gy geringere Dosis unter der Behandlung erzielt. Ein weiterer Unterschied in Bezug auf die 2. RIT ergab sich bei dem Parameter prätherapeutischer Iodumsatz, der wider Erwarten nicht erhöht war. Die applizierte Aktivität lag etwas höher als bei der 2. RIT, aber ohne signifikanten Unterschied.

Nach 45 Tagen wurde bereits bei einer Patientin eine ausgeglichene thyreoidale Stoffwechsellaage beobachtet. Drei Monaten nach RIT waren fünf Patientinnen und 1 ½ Jahre nach Verabreichung des ¹³¹I waren alle Patientinnen dauerhaft erfolgreich therapiert.

In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Angaben zur Erfolgsrate einer 3. RIT nach einem 2. Rezidiv des Morbus Basedow.

5. Zusammenfassung

Nach wie vor sind die Einflussfaktoren auf den Langzeiterfolg der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow bei Ersttherapie umstritten.

Ziel dieser Dissertation war es, den Langzeiterfolg der Radioiodtherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow bei Zweit- und Dritttherapie am Beispiel des Krankengutes der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Julius-Maximilians-Universität Würzburg zu analysieren und einen Bezug zu den weiterhin kontrovers diskutierten Einflussfaktoren bei einer Ersttherapie herzustellen.

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 106 Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin im Zeitraum 1998 bis 2000 mit einem Rezidiv nach einer Radioiodtherapie eines Morbus Basedow mit einer 2. bzw. 3. Radioiodtherapie behandelt wurden, uni- und multivariaten Analysen unterzogen.

Als prädiktive Einflussfaktoren auf den Langzeiterfolg bei einer 2. Radioiodtherapie lassen sich Volumen, Iodumsatz und thyreostatische Medikation eruieren. Mangels ausreichender Fallzahlen wurde nicht untersucht ob ein bestimmtes Geschlecht oder Alter für ein Rezidiv und damit eine 2. bzw. eine 3. Radioiodtherapie prädisponieren. Ebenfalls hatte die thyreoidale Stoffwechsellage keine Vorraussagekraft. Aufgrund eines feststellbar erhöhten Iodumsatzes bei Hyperthyreose ist aber eine ausgeglichene Hormonlage anzustreben.

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass weitere, zum Teil noch nicht bekannte und in dieser Dissertation nicht untersuchte Variablen den Ausgang der Radioiodtherapie wesentlich mitbeeinflussen.

Als Konsequenz dieser Untersuchung scheint eine Anhebung der angestrebten Dosis bei einer 1. Radioiodtherapie auf 250 – 300 Gy sinnvoll, da dies bei einer 2. Radioiodtherapie wirksam war und somit zu einer Reduktion der Rezidivrate führen könnte.

6. Literatur

1. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2000;85:1038-1042.
2. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2001;86:3611-3617.
3. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2001;86:3488-3493.
4. Baenkler HW. *Innere Medizin.* Thieme 2001.
5. Benker G. Medikamentöse Therapie des Morbus Basedow. *Akt.Endokr.Stoffw.* 1992;13:2-8.
6. Benker G, Vitti P, Kahaly G, Raue F, Tegler L, Hirche H et al. Response to methimazole in Graves' disease. The European Multicenter Study Group. *Clin.Endocrinol.* 1995;43:257-263.
7. Berg GEB, Michanek AMK, Holmberg ECV, Fink M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J.Nucl.Med.* 1996;37:228-232.
8. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Scarcello G, Burelli A, Campomori A et al. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1999;84:499-503.
9. Bottazzo GF, Drexhage HA, Khoury EL. Thyroid antibodies in thyroid diseases. *Ciba.Found.Symp.* 1982;153-177.

10. Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Reiners C. Nuklearmedizin. Georg Thieme Verlag 1999.
11. Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *Eur.J.Endocrinol.* 1999;141:117-121.
12. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D et al. 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.
13. Clague R, Mukhtar ED, Pyle GA, Nutt J, Clark F, Scott M et al. Thyroid-stimulating immunoglobulins and the control of thyroid function. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1976;43:550-556.
14. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. Urban und Schwarzenberg 1994.
15. Connell JM, Hilditch TE, McCruden DC, Robertson J, Alexander WD. Effect of pretreatment with carbimazole on early outcome following radioiodine (¹³¹I) therapy. *Eur.J.Nucl.Med.* 1984;9:464-466.
16. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2003;88:3474-3481.
17. de Bruin TWA, Croon CDC, de Klerk JMH, van Isselt JW. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J.Intern.Med.* 1994;236:507-513.

18. Dederichs B, Otte R, Klink JE, Schicha H. Volumenreduktion der Schilddrüse nach Radioiodtherapie bei Patienten mit Schilddrüsenautonomie und Morbus Basedow. Nuklearmedizin 1996;35:164-169.
19. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C, Schicha H. Verfahrensanweisung zum Radioiodtest. Nuklearmedizin 1999;38:211-212.
20. Dietlein M, Dressler J, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C et al. Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik. Nuklearmedizin 1999;38:215-218.
21. Dietlein M, Dressler J, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C et al. Leitlinien zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. Nuklearmedizin 1999;38:219-220.
22. Dietlein M, Moka D, Dederichs B, Hunsche E, Lauterbach KW, Schicha H. Kosten-Effektivitäts-Analyse: Radioiod oder thyreostatische Medikation bei der Primärbehandlung der Immunhyperthyreose. Nuklearmedizin 1999;38:7-14.
23. Dietlein M, Schicha H. Morbus Basedow, Schilddrüsenautonomie, Knotenstruma. Wann ist die Radioiodtherapie sinnvoll? MMW.Fortschr.Med. 2003;145:47-49.
24. Dunkelmann S, Neumann V, Staub U, Groth P, Künstner H, Schümichen C. Ergebnisse einer risikoadaptierten und funktionsorientierten Radioiodtherapie bei Morbus Basedow. Nuklearmedizin 2005;44:238-242.
25. Emrich D. Muß die hohe Hypothyreoserate nach Radioiodtherapie einer immunogenen Hyperthyreose in Kauf genommen werden? Nuklearmedizin 1997;36:5-6.
26. Farrar JJ, Toft AD. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. Clin.Endocrinol. 1991;35:207-212.

27. Fenzi G, Hashizume K, Roudebush CP, DeGroot LJ. Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during antithyroid therapy. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1979;48:572-576.
28. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N.Engl.J.Med.* 1994;330:1731-1738.
29. Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. *QJM.* 1995;88:175-180.
30. Grünwald F, Menzel C, Kranert T. Radioiodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen. *Hessisches Ärzteblatt* 2004;399-406.
31. Guhlmann CA, Rendl J, Börner W. Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie und des Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 1995;34:20-23.
32. Haase A, Bahre M, Lauer I, Meller B, Richter E. Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2000;108:133-137.
33. Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin.Endocrinol.* 1997;47:425-430.
34. Hegedüs L, Faber J. Calculation of the ideal dose of radioiodine for treatment of thyroid disease. *Eur.J.Endocrinol.* 1995;132:544-545.
35. Heufelder AE. Funktionelle Autonomie und Immunhyperthyreose. *Der Allgemeinarzt* 2001;23:194-196.
36. Heufelder AE, Spitzweg C. Pathogenese der immunogenen Hyperthyreose und endokrinen Orbitopathie. *Internist* 1998;39:599-606.
37. Hörmann R. Gabe von Levothyroxin in der Therapie des Morbus Basedow. *ZaeFQ* 1999;93:47-52.

38. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998;83:685-687.
39. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin.Endocrinol.* 1995;43:325-329.
40. Kaise K, Kaise N, Yoshida K, Fukazawa H, Mori K, Yamamoto M et al. Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (131I) therapy for hyperthyroid Graves' disease. *Endocrinol.Jpn.* 1991;38:429-433.
41. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 1998;27:205-223.
42. Kemmer W. Die Neufassung der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Berlin: Hoffmann Verlag 1999.
43. Kleinert K. Einfluss der thyreostatischen Therapie auf den Erfolg einer Radioiod - Ersttherapie bei der Autoimmunthyreopathie vom Typ M.Basedow. 2004.
44. Körber C, Schneider P, Hanscheid H, Kock PR, Reiners C. Ist die posttherapeutische Dosimetrie bei verkürzter stationärer Verweildauer der Patienten nach 131-I-Therapie ausreichend zuverlässig? *Nuklearmedizin* 2000;39:9-12.
45. Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre? *Eur.J.Nucl.Med.* 2001;28:1360-1364.

46. Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Reiners C. Logistic analysis model of radioiodine therapy for the outcome of patients with Graves' disease. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2001;109:113.
47. Kraiem Z, Lahat N, Glaser B, Baron E, Sadeh O, Sheinfeld M. Thyrotrophin receptor blocking antibodies: incidence, characterization and in-vitro synthesis. *Clin.Endocrinol.* 1987;27:409-421.
48. Kung AW, Yau CC, Cheng AC. The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism. *Thyroid* 1995;5:7-12.
49. Kuwert, T. Radioiodtherapie von Schilddrüsenerkrankungen. 53. Nürnberger Fortbildungskongress der Bayerischen Landesärztekammer, Abstractband 2002:39-40.
50. Luttrell BM, Hales IB. Thyroid stimulating immunoglobulin in Graves' disease. *Aust.N.Z.J.Med.* 1981;11:293-298.
51. Malone JF. The radiation biology of the thyroid. *Curr.Top.Radiat.Res.Q.* 1975;10:263-268.
52. Malone JF, Cullen MJ. Two mechanisms for hypothyroidism after ¹³¹I therapy. *Lancet* 1976;2:73-75.
53. Mann K, Gieseler R, Hörmann R. Ätiopathogenese des Morbus Basedow. *ZaeFQ* 1999;93:29-34.
54. Mann K, Hörmann R. Antithyreoidale und TSH-suppressive Behandlung bei Morbus Basedow? *Internist* 1998;39:610-612.
55. Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E et al. 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.

56. Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes. *Am.J.Roentgenology* 1948;59:260-281.
57. Meller B, Lauer I, Bahre M, Richter E. Einfluß der Radioiodtherapie auf die Uriniodausscheidung. *Nuklearmedizin* 1998;37:107-112.
58. Meng W. Diagnostik und Therapie der endokrinen Orbitopathie. *MMW* 1997;139:74-78.
59. Meng W. Carl Adolph von Basedow – Zu seinem 200. Geburtstag. *ZaeFQ* 1999;93:5-10.
60. Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998;8:119-124.
61. Moka D, Schicha H, Körber C, Schneider P, Reiners C. Leserbrief zum Editorial: Reduzieren Thyreostatika die Erfolgsrate in der Radioiodtherapie? 4/99. *Nuklearmedizin* 2000;39:N25.
62. Moka D, Voth E, Schicha H. Einfluß von thyreostatischer Medikation auf die effektive Halbwertszeit und den Uptake von ¹³¹Iod während einer Radioiodtherapie. *Nuklearmedizin* 1997;36:87-92.
63. Murakami Y, Takamatsu J, Sakane S, Kuma K, 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.
64. Nordyke RA, Gilbert FI, Jr. Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. *J.Nucl.Med.* 1991;32:411-416.

65. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur.J.Clin.Invest.* 1995;25:186-193.
66. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of hyperthyroidism: Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur.J.Nucl.Med.* 1995;26:56-63.
67. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid* 1997;7:247-251.
68. Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B. *Schilddrüsenkrankheiten Diagnose und Therapie.* Henning Berlin 1999.
69. Pfeilschifter J, Elser H, Haufe S, Ziegler R, Georgi P. Einfluß prätherapeutischer Variablen auf die Wirkung einer standardisierten ¹³¹I-Therapie mit 150 Gray beim Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 1997;36:81-86.
70. Reiners C. Radioiodine treatment of Basedow's disease: interference and influence factors, risk estimation. *Exp.Clin.Endocrinol.* 1991;97:275-285.
71. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1993;76:1516-1521.
72. Sabri O, Büll U. Antwort zum Leserbrief 4/99. *Nuklearmedizin* 2000;2:N26

73. Sabri O, Schulz G, Zimny M, Schreckenberger M, Zimny D, Wagenknecht G et al. Bestimmung von Einflußgrößen für den Therapieerfolg der Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 1998;37:83-89.
74. Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Nowak B, Ostwald E et al. Charakterisierung von Therapieversagern bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow ohne simultane Thyreostase. *Nuklearmedizin* 2001;40:1-6.
75. Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Ostwald E, 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;9:1181-1188.
76. Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1999;84:1229-1233.
77. Schicha H. Stellungnahme zum Editorial. *Nuklearmedizin* 1997;36:6.
78. Schicha H, Dietlein M. Morbus Basedow und Autonomie - Radioiodtherapie. *Nuklearmedizin* 2002;41:63-70.
79. Schleusener H, Finke R, Kotulla P, Wenzel KW, Meinhold H, Rödler HD. Determination of thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) during the course of Graves' disease. A reliable indicator for remission and persistence of this disease? *J.Endocrinol.Invest.* 1978;1:155-161.
80. Schleusener H, Kotulla P, Finke R, Sorje H, Meinhold H, Adlkofer F et al. Relationship between thyroid status and Graves' disease-specific immunoglobulins. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1978;47:379-384.

81. Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhoop K et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta.Endocrinol.* 1989;120:689-701.
82. Schneider P, Biko J, Hänschei H, Hilliger S, Koutsampelas C, Kranzfelder M et al. The route of administration (oral vs intravenous) does not influence dose or outcome in Graves`disease and unifocal autonomy. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2005;32:788-793.
83. Scholz H, Schwabe U. Taschenbuch der Arzneibehandlung; angewandte Pharmakologie, 11 Gustav Fischer Verlag 1997.
84. Schumm-Draeger PM. Hyperthyreose Typ Morbus Basedow - Medikamentöse Therapie. *ZaeFQ* 1999;93:41-45.
85. Seif FJ. Pathogenese des Morbus Basedow und therapeutische Implikationen. *Nuklearmedizin* 1997;20:287-297.
86. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease. *N.Engl.J.Med.* 1984;311:426-432.
87. Steinbach JJ, Donoghue GD, Goldman JK. Simultaneous treatment of toxic diffuse goiter with I131 and antithyroid drugs: a prospective study. *J.Nucl.Med.* 1979;20:1263-1267.
88. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1996;81:2986-2993.
89. Turner JG, Brownlie BE, Rogers TG. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Lancet* 1976;1:614-615.

90. Tuttle RM, Patience T, 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.
91. Urbanek V, Schmidt M, Moka D, Hillger HW, Voth E, Wellner U et al. Einfluss einer Iodidgabe während der Radioiodtherapie bei Patienten mit drohendem Therapieversagen. *Nuklearmedizin* 2000;39:108-112.
92. Urbanek V, Voth E, Moka D, Schicha H. Radioiodtherapie des Morbus Basedow - dosimetrischer Vergleich verschiedener Therapieregime bezüglich der Thyreostatikagabe. *Nuklearmedizin* 2001;40:111-115.
93. van Ouwerkerk BM, Krenning EP, Docter R, Bos G, van Oudenaren A, Benner R et al. Cellular and humoral immunity in patients with hyperthyroid Graves' disease before, during and after antithyroid drug treatment. *Clin.Endocrinol.* 1987;26:385-394.
94. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997;7:369-375.
95. Werner RS, Romaldini JH, Farah CS, Werner MC, Bromberg N. Serum thyroid-stimulating antibody, thyroglobulin levels, and thyroid suppressibility measurement as predictors of the outcome of combined methimazole and triiodothyronine therapy in Graves' disease. *Thyroid* 1991;1:293-299.
96. Willemsen UF, Knesewitsch P, Kreisig T, Pickardt CR, Kirsch CM. Functional results of radioiodine therapy with a 300-Gy absorbed dose in Graves' disease. *Eur.J.Nucl.Med.* 1993;20:1051-1055.

7. Anhang

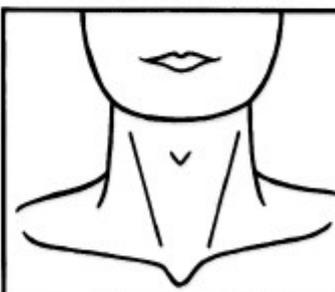
TRAK	PTH	AA	BSG	BB	hCT CEA	hTg	SAK	TRH	TSH	FT ₃	FT ₄	Zyto.	US	Jod- urin	LT	Szinigr
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg													Direktor: Prof. Dr. Chr. Reiners		in vitro Test-Nr.	Uhr (Arzt)
Name, Vorname													geb. am			
auswärtige nuklearmed. Untersuchungen													wann:			
wo:																
Familienanamnese (Schilddrüse)																
Eigene ernsthafte Erkrankungen, Operationen																
Letzte Periode																
Geburten, wann																
Strumaresektion <input type="checkbox"/> nein-ja wann																
wo																
Histologie																
Radiojodtherapie <input type="checkbox"/> nein-ja wann																
wo																
Röntgenkontrastmittel <input type="checkbox"/> nein-ja-welche, wann																
Medikamente <input type="checkbox"/> nein-ja-welche, wann																
Ostrogene (Präparat): <input type="checkbox"/> nein-ja von																
bis																
Kropf bzw. Rezidiv (Zunahme/Abnahme) <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Aufreten/Zunahme durch Gravidität <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Schluckbeschwerden <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Druckgefühl im Hals/Globusgefühl <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Schmerzen in der Schilddrüse <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Atemnot bei Belastung/in Ruhe <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Augenbeschwerden (welche) <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Herzbeschwerden (welche) <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
verstärkte Nervosität (innere Unruhe) <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Erschöpfung, Kraftlosigkeit <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
vermehrtes Schlafbedürfnis <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Appetit:																
Temperaturüberempfindlichkeit <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Kälte																
Wärme																
Gewichtsänderung <input type="checkbox"/> nein-ja-seit																
Zunahme																
kg, Abnahme																
kg, gewollt nein-ja																
Stuhlgang <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> x täglich - Obstipation - Diarrhoe - seit																
Medik.:																
Struma (bzw. Rezidivstruma) <input type="checkbox"/> 0 - I - II - III nodös? diffus?																
Konsistenz <input type="checkbox"/> Normal - noch weich - mäßig derb - derb - hart - zystisch - prominent - verstärkter Isthmus																
vegetat. Stigmatisierung - <input type="checkbox"/> nein-ja																
Verschieblichkeit <input type="checkbox"/> normal-eingeschränkt																
substernal reichend <input type="checkbox"/> nein-ja-fraglich																
Druckschmerz <input type="checkbox"/> nein-ja-gering-mäßig-stark																
Schwirren palpator. - auskultator.																
tastbare vergrößerte Lymphknoten <input type="checkbox"/> nein-ja-wo																
Halsvenenstauung <input type="checkbox"/> nein-ja																
Stridor <input type="checkbox"/> nein-ja-gering-mäßig-stark																
Trachealeinengung <input type="checkbox"/> nein-ja von																
mm auf																
mm																
Verlangsamung, Antriebslosigkeit <input type="checkbox"/> nein-ja																
Stimme <input type="checkbox"/> normal-rauh-tief-heiser																
Haut <input type="checkbox"/> normal-trocken-leicht schuppend-blaß																
Ödeme (Gesicht, Augenlider, Hände) <input type="checkbox"/> nein-ja-gering-mäßig-stark																
Makroglossie <input type="checkbox"/> nein-ja																
prätibiales Myxödem <input type="checkbox"/> nein-ja																
																
Blutdruck																
mmHg (Hypertonie?)																
Pulsfrequenz																
/min (ES, Arrhythmie)																
systol. Herzgeräusch																
nein-ja																
Handtemperatur																
normal-warm-kalt (feucht)																
Orbitopathie: bds., li re (vgl. Rückseite)																
nein-ja (Gradeinteilung)																
Fingertremor																
nein-ja-fein-mittel-grobschl.																
Körperlänge																
cm																
Körpergewicht																
kg																
Halsumfang																
cm																
Fragestellung, Hauptbeschwerden, Anmerkungen:																
Klinische Diagnose																
Therapie																
Untersuchungsdatum																
Untersucher																
Patient: aufgeklärt und einverstanden Schwangerschaft vermeint																
Nuklid: Te-99 m/J-123/J-131 Präparat von																
MIBq (Ass.) Verabreichung: i. v. / oral Verordn. u. verabr. d. (Arzt)																

Abbildung 7a: Erfassungsbogen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg

v: _____

h: _____

t: _____

Vol. re.: _____

Vol. li.: _____

Sonographisches
SD-Volumen: _____ ml
($v \times h \times t \times 0,479$)

Schweregrade der endokrinen Ophthalmopathie

- I Oberlidretraktion (Dalrymplesches Phänomen), Konvergenzschwäche
- II mit Bindegewebsteilnahme (Lidschwellungen, Chemosis, Tränenträufeln), Photophobie
- III mit Protrusio bulbi oder bulborum (pathologische Hertelwerte mit und ohne Lidschwellungen)
- IV mit Augenmuskelparesen (Unschärf- oder Doppelsehen)
- V mit Hornhautaffektionen (meist Lagophthalmus mit Trübungen, Ulzerationen)
- VI mit Sehausfällen bis Sehverlust (Beteiligung des Nervus opticus)

Die Einteilung unterscheidet nach den Schweregraden I-VI absichtlich ohne Berücksichtigung von Ein- oder Doppelseitigkeit der Orbitopathie, wobei die Symptome jeweils geringerer Schweregrade in der gewählten Gruppe mit enthalten sein oder fehlen können.

Abbildung 7b: Erfassungsbogen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg



Universitätsklinikum

Josef-Schneider-Straße 2

Telefon 0931/2015868

Telefax 0931/2012247

Nuklearmedizin, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

Befundbogen für Patienten

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Datum der Untersuchung	n. 3 m.	n. 6 m.	n. 9 m.	n. 12 m.	n. 18 m.	n. 24 m.
<u>aktuelle Medikation</u>						
Thyreostatika (mg)						
Wirkstoff						
Schilddrüsensubstitution (mg)						
Wirkstoff						
fT3 - Spiegel						
Referenzbereich						
fT4 - Spiegel						
Referenzbereich						
TSH - Basisspiegel						
Referenzbereich						
<u>Antikörperbestimmung</u>						
TSH-R-AK						

Wir bedanken uns für Ihre Mühe bei der Beantwortung dieser Angaben und bitten um zusätzliche Übermittlung der letzten Arztbriefe.

Abbildung 8: Fragebogen zur Nachuntersuchung

Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. P. Schneider, leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg, für die Überlassung des Themas und die konstruktiven Vorschläge bei der Durchsicht des Manuskripts.

Vielen Dank an Prof. Dr. med. F. Jakob für die Übernahme des Koreferates.

Meinen Eltern sowie meiner Schwester gilt ein ganz besonderer Dank, die mich in fürsorglicher Weise fortwährend unterstützten und mir neben dem Studium, der Arbeit als Ärztin und als Mutter vorliegende Dissertation erst ermöglichten.

Am Ende bedanke ich mich herzlichst für die ständige Hilfsbereitschaft und unermüdete Motivation, welche mich nicht nur in Sachen Doktorarbeit ermutigte, bei meinem lieben Mann Christian.

Curriculum vitae

Name	Stefanie Thorwarth, geb. Leyh
Geburtsdatum	30.11.1978
Geburtsort	Meiningen
Familienstand	verheiratet
Ehemann	Dr. med. Christian Thorwarth, Arzt
Kinder	Julie Sophie Thorwarth
Eltern	Anneliese Leyh, Erzieherin Ulrich Leyh, Dipl. Agraringenieur und Fachingenieur für tropische Landwirtschaft
Religion	evangelisch
1985 - 1991	Regelschule Jüchsen
1991 – 1993	Henfling-Gymnasium Meiningen
1993 – 1995	Gutenberg-Gymnasium Erfurt
1995 – 1997	Königin-Luise-Gymnasium Erfurt
1997	Abitur
1997 – 1998	Latein an der Pädagogischen Hochschule Erfurt
1998	Immatrikulation an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
2000	Ärztliche Vorprüfung
2001	Ärztliche Prüfung, 1. Abschnitt
2003	Ärztliche Prüfung, 2. Abschnitt
2004	Ärztliche Prüfung, 3. Abschnitt und Abschluss des Medizinstudiums
06 – 09/ 2004	AIP in der Kinderchirurgie am Olgahospital Stuttgart
seit 10/ 2004	Assistenzärztin in der Kinderchirurgie am Olgahospital Stuttgart