

Aus der Universitätskinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer

Lungenfibrose unter Radioiodtherapie
des kindlichen Schilddrüsenkarzinoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Antje Burkhardt
aus Oberhof/Thüringen

Würzburg, August 2006

Referent: Prof. Dr. med. H. Hebestreit

Korreferent: Prof. Dr. med. Ch. Reiners

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2006

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Biologisches Verhalten	3
1.2.3	Therapie und Nachsorge	5
1.2.4	Prognose	7
1.2.5	Erfolge der Therapie und Spätfolgen	8
1.3	Lungenfibrose	10
1.3.1	Einteilung nach ätiologischen Kriterien	10
1.3.2	Chemotherapeutisch induzierte Lungenerkrankungen	11
1.3.3	Strahleninduzierte Lungenerkrankungen	11
1.3.4	Lungenfibrose nach Radioiodtherapie	12
1.3.5	Diagnostik der Lungenfibrose	13
2.	Zielsetzung	15
3.	Methoden	16
3.1	Patienten	16
3.2	Untersuchungsablauf	18
3.2.1	Computertomographie des Thorax	18
3.2.2	Lungenfunktionsuntersuchungen	22
3.2.3	Spiroergometrie	24
3.2.4	Dokumentation der Krankengeschichte	26
3.3	Analyse der Daten	27

4.	Ergebnisse	28
4.1	Patienten	28
4.2	Fibrose im Thorax-CT	29
4.3	Korrelationsanalysen	33
4.4	Lungenfunktionsuntersuchungen	34
4.5	Spiroergometrie	43
5.	Diskussion	50
5.1	Fibrose im Thorax-CT	50
5.2	Lungenfunktionsuntersuchungen	52
5.3	Spiroergometrie	54
5.4	Korrelationsanalysen	56
5.5	Radioiodtherapie und strahleninduzierte Lungenschädigung	58
5.6	Methodische Limitierung der durchgeführten Studie	60
5.7	Fazit und Ausblick für die Praxis	61
6.	Zusammenfassung	63
7.	Literaturverzeichnis	65

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungen und Symbole

AaDCO ₂	Alveolo-arterielle Kohlendioxidpartialdruckdifferenz [mmHg]
AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz [mmHg]
BGA	Blutgasanalyse
Bq	Becquerel
BTPS	Körpertemperatur, Umgebungsdruck, bei diesen Bedingungen mit Wasserdampf gesättigt
CO ₂	Kohlendioxid
Cs	Cäsium
¹³⁴ Cs	radioaktives Cäsiumisotop
¹³⁷ Cs	radioaktives Cäsiumisotop
CT	Computertomographie
FEV ₁	Forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde (Einsekundenkapazität) [l]
FIO ₂	Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion [%]
FVC	Forcierte Vitalkapazität [l]
GBq	Gigabecquerel
Gy	Gray
H	Wasserstoff
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz [min ⁻¹]
HRCT	High-resolution Computertomographie
I	Iod
¹³¹ I	radioaktives Iodisotop
¹³² I	radioaktives Iodisotop
IPF	Idiopathische Lungenfibrose
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität [l]
KCOc	Diffusionskonstante (volumenbereinigter Transferfaktor, KCO = TLCO _{SBc} /V _A), Hb-korrigiert [mmol · min ⁻¹ · kPa ⁻¹ · l ⁻¹]
KG	Körpergewicht [kg]
kV	Kilovolt
ln	natürlicher Logarithmus

mAs	Milliamperesekunde
M0	Lungenmetastasen nicht vorhanden
M1	Lungenmetastasen vorhanden
MBq	Megabecquerel
MLD	Lungendosis (mean lung dose)
O ₂	Sauerstoff
PETCO ₂	Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck [mmHg]
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
p _b	barometrischer Druck [mmHg]
pCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck [mmHg]
pO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
pred	Sollwert, Vorhersagewert
r ²	Determinationskoeffizient
RQ	Respiratorischer Quotient
SD	Standardabweichung
ΔSPO ₂	Sauerstoffsättigungsänderung [%]
TG	Thyreoglobulin-Spiegel im Serum [μg/l]
TLC	Totale Lungkapazität [l]
TLCO _{SB}	Transferfaktor für CO [mmol · min ⁻¹ · kPa ⁻¹]
TLCO _{SBc}	Transferfaktor für CO, Hb-korrigiert [mmol · min ⁻¹ · kPa ⁻¹]
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon [mU/l]
V _A	Alveolarvolumen [l]
ṠE	Expiratorisches Atemminutenvolumen [l/min]
VC	Vitalkapazität [l]
ṠO ₂	Sauerstoffaufnahme [l/min]
ṠO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme [l/min]
ṠCO ₂	Kohlendioxidabgabe [l/min]
♀	weiblich
♂	männlich

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Bei der Explosion des Tschernobyl-Reaktors am 26.04.1986 wurden große Mengen radioaktiver Nuklide, insbesondere ^{137}Cs , ^{134}Cs und Iodisotope wie ^{131}I und ^{132}I freigesetzt. Als Folge der Belastung mit radioaktivem Iod ist die Inzidenz des kindlichen Schilddrüsenkarzinoms in der Umgebung von Tschernobyl, d. h. in der Ukraine, in Weißrussland und in Russland seit 1991 deutlich angestiegen [4, 7, 42, 51, 78, 79, 95, 102].

Bei mehr als 500 weißrussischen Kindern im Alter unter 15 Jahren wurde zwischen 1986 und 1996 ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert. Besonders in der Region Gomel, welche am stärksten vom radioaktiven Fallout an ^{131}I und kurzlebigen radioaktiven Iodisotopen infolge des Reaktorunfalls betroffen war, stieg die Inzidenz an kindlichem Schilddrüsenkarzinom drastisch an. Waren dort zwischen 1986 und 1989 0,3-1,0/100.000 Kinder (jünger als 15 Jahre) jährlich neu erkrankt, lag die Inzidenzrate mit 3,3-13,5/100.000 zwischen 1990 und 1996 deutlich höher [79]. Die Gesamtzahl der bis 2005 aufgrund der Tschernobyl-Katastrophe an Schilddrüsenkarzinom erkrankten Kinder und Jugendlichen beträgt rund 4500.

Viele der an Schilddrüsenkarzinom erkrankten Kinder aus Weißrussland werden in einem kooperativen Projekt zwischen Weißrussland und den nuklearmedizinischen Kliniken in Essen (04/1993 bis 12/1994) und Würzburg (ab 01/1995) betreut [83, 84, 87]. Von 1993 bis einschließlich 2003 waren insgesamt 193 weißrussische Kinder mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom zur Radioiodbehandlung in Deutschland [18]. Davon entwickelten einzelne Kinder mit bereits fortgeschrittener pulmonaler Metastasierung eine im Thorax-CT und in der Lungenfunktionsprüfung nachweisbare Lungenfibrose [10]. Interessanterweise wurden bei mehr als der Hälfte dieser Kinder vor der ersten Radioiodtherapie im Heimatland eine Chemotherapie (u.a. Bleomycin) oder/und eine lokale Bestrahlung der Halsregion durchgeführt. Es ist also anhand der zur Verfügung stehenden retrospektiven Daten nicht zu klären, ob und in welchem Umfang das Vorhandensein von Metastasen, die Chemotherapie/Radiatio und/oder die Radionuklidbehandlung Ursachen der Lungenfibrose sind.

1.2 Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter

1.2.1 Epidemiologie

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung, die beim weiblichen Geschlecht zwei- bis dreimal häufiger als beim männlichen Geschlecht auftritt. Seine durchschnittliche Inzidenz liegt zwischen 1-4/100.000. Bei Kindern ist sie mit 1,75/1.000.000 zwanzigfach niedriger [28].

Die Schilddrüse gilt, was die Entwicklung strahleninduzierter Karzinome anbelangt, als sensibles Organ, wobei das Malignomrisiko bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen etwa zwei- bis zehnfach höher ist [61, 94, 100]. Man beobachtete bei Patienten, die im Kindesalter perkutane Bestrahlungen der Kopf-Hals-Region erhalten hatten, ein bis auf das fünfzehnfache erhöhte relatives Risiko, an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom zu erkranken [61]. Eine vierfache Erhöhung des relativen Erkrankungsrisikos fand man bei den Atombombenopfern von Hiroshima und Nagasaki [61]. Unter den Bewohnern der Marshall-Inseln, die im Rahmen amerikanischer H-Bombenversuche radioaktivem Fallout ausgesetzt waren, stieg das relative Risiko der exponierten Kinder sogar auf das etwa fünfundvierzigfache an [90]. Im Anschluss an die durch die Katastrophe von Tschernobyl 1986 ausgelöste Freisetzung an radioaktiven Isotopen, insbesondere ^{131}I , wurde nach einer ungewöhnlich kurzen Latenzzeit von ca. fünf Jahren ein Anstieg der Inzidenz kindlicher Schilddrüsenkarzinome zunächst in Weißrussland und später in der Ukraine registriert [7, 22, 79].

1.2.2 Biologisches Verhalten

Schilddrüsenkarzinome leiten sich von den Follikelzellen der Schilddrüse oder von Kalzitonin-produzierenden parafollikulären C-Zellen ab. Die histomorphologische Klassifikation erfolgt nach der International Classification of Disease for Oncology der WHO und der TNM-Klassifikation [30].

Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome 90%

 Papilläre bzw. papillär-follikuläre Tumore 75%

 Follikuläre Schilddrüsenkarzinome 15%

Undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinome < 5%

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (C-Zell-Karzinome) ca. 3%

Primär extrathyreoidale Tumore (sehr selten)

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung von nicht-strahleninduzierten Schilddrüsenkarzinomen bei Erwachsenen

Während bei Erwachsenen 60-70% der Schilddrüsenmalignome papilläre Karzinome sind, ist dies bei Kindern und Jugendlichen in bis zu 90% der Fall [32]. Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen. Im Unterschied zu älteren Patienten besteht bei Kindern in bis zu 80% der Fälle ein multifokales bzw. bilaterales Tumorwachstum, wobei in bis zu 67% der Erkrankten bei der Erstdiagnose ein T4-Stadium (Durchbruch durch die Organkapsel) vorliegt [60]. Papilläre Karzinome metastasieren primär in die regionalen zervikalen und von dort aus in die mediastinalen Lymphknotenstationen. Das Befallsmuster ist bei Kindern oft bilateral mit einer bei Erstdiagnose hohen lymphogenen Metastasierungsrate von bis zu 90%. Organmetastasen finden sich in absteigender Häufigkeit in Lunge, Knochen, Leber und Gehirn. Die Metastasierungsrate ist bei Erstdiagnose bei Erwachsenen mit 1-8% relativ gering und liegt bei Kindern, bei denen es ganz überwiegend zu Lungenmetastasen kommt, bei bis zu 20% [59]. Lokale Rezidive nach primär erfolgreicher Therapie sind bei Kindern häufig und finden sich in bis zu 35% der Patienten [60].

Das follikuläre Karzinom ist ein typisches Karzinom im Erwachsenenalter und bei Kindern wesentlich seltener anzutreffen. Dieser Tumortyp verbreitet sich vorwiegend hämatogen, neigt zu Gefäßeinbrüchen und häufiger Organmetastasierung. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom bei Kindern und Jugendlichen ähnelt in seinem biologischen Verhalten hingegen mehr den papillären Karzinomen dieser Altersgruppe. Es zeigt jedoch seltener fortgeschrittene Tumorstadien, weniger Lymphknotenmetastasen und nur in Einzelfällen eine Fernmetastasierung [23, 24].

Infolge des Tschernobyl-Reaktorunfalls stieg seit 1986 die Inzidenz an Schilddrüsenkarzinomen bei Kindern der betroffenen Regionen stark an (s.o.). Unter diesen Fällen überwiegen papilläre Karzinome zahlenmäßig deutlich (96,4%), wobei papillär-follikuläre Mischformen gemäss der WHO-Klassifikation dem papillären Typ zugeordnet wurden [22].

Im Vergleich zu aktuellen Erhebungen zum Schilddrüsenkarzinom bei deutschen, nicht ¹³¹Iod-exponierten Kindern sind die Raten papillärer Karzinome (97% versus 78%), organüberschreitender Tumore (49% versus 36%) sowie von Fällen mit multifokalem Wachstum (66% versus 20%) bei weißrussischen, ¹³¹Iod-exponierten Kindern erhöht [79].

Die Verläufe dieser kindlichen Tumorerkrankung sind nach den vorliegenden Erkenntnissen meist sehr aggressiv [64]. Es besteht bezüglich der Tumoraggressivität ein signifikanter Unterschied zwischen strahleninduzierten kindlichen Schilddrüsenkarzinomen und solchen, die nicht strahleninduzierter Genese sind [70]. Pacini et al. untersuchten 472 weißrussische Kinder und Jugendliche (Alter < 21 Jahre), bei denen infolge des Reaktorunfalls zwischen 1986 und 1995 ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom auftrat, vergleichend mit 369 Patienten (Alter < 21 Jahre) in Italien und Frankreich, welche im gleichen Zeitraum ohne Strahlenexposition an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankten. Dabei beobachtete die Arbeitsgruppe um Pacini ein signifikant häufigeres Auftreten von organüberschreitendem Wachstum (49,1% versus 24,9%; $p = 0,0001$) und von Lymphknotenmetastasen (64,6% versus 53,9%; $p = 0,002$) bei den weißrussischen Patienten im Unterschied zu den italienischen und französischen Patienten [70].

Ferner konnte eine Assoziation zwischen dem Lebensalter zum Zeitpunkt der Exposition und der Aggressivität des Primärtumors gezeigt werden [22]. Die Kinder mit Schilddrüsenkarzinom nach Strahlenexposition, die zum Zeitpunkt des Reaktorunfalls jünger als 2 Jahre waren, zeigten häufiger peri- bzw. extrathyreoidale Tumordinfiltration, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung, vornehmlich in die Lungen, als exponierte Kinder, die im Jahre 1986 zwischen 6,1 bis 8 Jahre alt waren. Insgesamt lag bei 49% der erkrankten Kinder und Jugendlichen bei Erstdiagnose ein T4-Stadium (Durchbruch durch die Organkapsel) vor, die Tumore wuchsen lokal invasiv und die Halsweichteile waren bereits infiltriert. In 67% der Fälle wurden Lymphknotenmetastasen und in 15% Fernmetastasen, in erster Linie in die Lungen, festgestellt [79].

1.2.3 Therapie und Nachsorge

Mit den heute in Deutschland und anderen Ländern der westlichen Welt zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden können auch Patienten mit fortgeschrittenem differenzierten Schilddrüsenkarzinom noch geheilt werden.

Operative Therapie: Die Primärtherapie ist immer chirurgisch, der Regeleingriff bei Tumorgröße > 1 cm ist die Thyreoidektomie mit modifizierter Neck-Dissection der zentralen (perithyreoidalen, präalaryngealen, paratrachealen, tracheoesophagealen) Lymphknoten unter Identifizierung der Nn. recurrentes inferiores und Funktionserhaltung mindestens einer Nebenschilddrüse. Bei palpablen oder sonographisch verdächtigen lateralen Halslymphknoten erfolgt zusätzlich deren ipsi- ggf. kontralaterale Dissektion [76, 92, 93, 105]. Insbesondere Patienten mit T4-Tumoren profitieren von ausgedehnten Resektionen.

Radioiodtherapie: Die differenzierten papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome sind der Radioiodtherapie zugänglich. Bei der Radioiodtherapie handelt es sich um die systemische Applikation von ^{131}I als Natriumiodid zur selektiven Bestrahlung von iod-speicherndem Schilddrüsen- und Schilddrüsenkarzinomgewebe. Sie wird in adjuvanter Zielsetzung zur Ablation von postoperativ verbliebenem

Schilddrüsenrestgewebe (50 MBq/kg KG), Lymphknoten- oder Fernmetastasen durchgeführt [49, 117]. Im Rahmen der Metastasentherapie bei Kindern werden Aktivitäten von ca. 100 MBq/kg KG eingesetzt (maximale einmalige Gabe 7,4 GBq ^{131}I). Im Anschluss an die erste Radioiodtherapie (ca. 5 Wochen nach der operativen Thyreoidektomie) erhält der Patient eine Levothyroxin-Substitution in TSH-suppressiver Dosis. Sind im Kontrollszintigramm vier bis sechs Monate später noch Schilddrüsenrestgewebe bzw. Metastasen nachweisbar, so ist eine zweite Radioiodtherapie erforderlich. Dieses Procedere wird in der Regel so oft wiederholt, bis das diagnostische Szintigramm negativ (fehlender ^{131}I -uptake) und der Tumormarker Thyreoglobulin in Hypothyreose unter die Nachweisgrenze ($< 1 \mu\text{g/l}$) abgefallen sind [77].

Die Substitutionstherapie mit Levothyroxin muss jeweils vier Wochen vor der Radioiodtherapie abgesetzt werden, um eine hohe endogene TSH-Stimulation ($> 30 \text{ mU/l}$) zu erzielen [97].

Strahlentherapie: Differenzierte Schilddrüsenkarzinome sind prinzipiell wenig strahlensensibel. Bei erwachsenen Patienten mit lokal invasiv wachsenden, wenig differenzierten Tumoren (Stadium pT4 pN1) kommt zusätzlich zu den oben genannten Standardtherapieverfahren eine perkutane Bestrahlung der Halsregion in Betracht [85], ebenso bei nicht ^{131}I -speichernden und lokal nicht resektablen Metastasen [56, 97, 103]. Bei diesen Patienten konnten durch perkutane Bestrahlung lokale Rezidive und eine Progression der Fernmetastasierung reduziert werden [25, 111].

Chemotherapie: Schilddrüsenkarzinome sind nur gering chemotherapiesensibel. Eine Chemotherapie kommt als Behandlungsoption bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom nur dann zur Anwendung, wenn sämtliche operativen und strahlentherapeutischen Maßnahmen ausgeschöpft wurden, der Tumor trotzdem rasch progredient wächst oder bei nicht bzw. nicht mehr radioiodsensiblen Fernmetastasen [75]. Sie wirkt bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom lediglich palliativ und nicht lebensverlängernd [49, 56].

Nachsorge: Die lebenslange Nachsorge – in den ersten fünf Jahren nach Therapieende halbjährlich, später im jährlichen Abstand – ist notwendig, da aufgrund der niedrigen Proliferationsrate der hochdifferenzierten Tumore auch nach Jahrzehnten noch Rezidive auftreten können [5].

Thyreoglobulin im Serum gilt als wichtigster Tumormarker bei hochdifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach Thyreoidektomie [54, 91].

Hals-Sonographie, Röntgen-Thorax bzw. Thorax-CT, bei erhöhtem Thyreoglobulin auch das ¹³¹I-Ganzkörperszintigramm sind weitere Untersuchungsmethoden in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms [45]. Lokalrezidive hochdifferenzierter Schilddrüsenkarzinome können operativ saniert werden. Fernmetastasen sind teilweise durch die ¹³¹I-Therapie kurabel oder langfristig palliativ behandelbar.

Bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen erfolgt die Gabe von Levothyroxin in TSH-suppressiver Dosierung (basaler TSH-Spiegel 0,1-0,2 mU/l) lebenslang. Der Hormonbedarf bei Kindern ist individuell sehr unterschiedlich, die Behandlung sollte durch regelmäßige Hormonbestimmungen im Serum (TSH, fT3, fT4) überprüft werden. Bei ca. 6-12% der an einem Schilddrüsenkarzinom operierten Patienten liegt ein postoperativer Hypoparathyreoidismus vor, welcher mittels Vitamin D und Kalzium therapiert werden muss [18].

1.2.4 Prognose

Die Prognose des leitliniengerecht therapierten papillären Schilddrüsenkarzinoms wird durch das Tumorstadium, den histologischen Typ, das Patientenalter und die Primärtherapie beeinflusst und ist insgesamt günstig. In Westeuropa beträgt die 10-Jahresüberlebensrate ca. 80-90% [56, 60, 106].

Kinder haben, obwohl sie bei Diagnosestellung häufiger an disseminierten pulmonalen Metastasen und im Verlauf öfter an Rezidiven leiden, im Vergleich zu Erwachsenen eine insgesamt bessere Prognose, weil sie sehr gut auf die therapeutischen Maßnahmen ansprechen [17, 48, 63, 82, 99].

1.2.5 Erfolge der Therapie und Spätfolgen

Von 1985 bis 2003 wurden am Zentrum für Schilddrüsenkarzinome, Minsk (Weißrussland), 741 Kinder und Jugendliche (280 Jungen, 461 Mädchen; Ratio 1:1,6; mittleres Alter 11,7 Jahre) mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom behandelt. Radioiodtherapien erhielten 464 Patienten (62,6%) zur Ablation von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe (n = 336; 72,4%), Lymphknoten- oder Fernmetastasen (n = 128; 27,6%). Davon wurden 193 Kinder an den Universitätskliniken für Nuklearmedizin in Essen und Würzburg therapiert.

Zur regelmäßigen Tumornachsorge kamen dabei die ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie, eine Sonographie des Halses, eine Röntgenuntersuchung des Thorax sowie die serologische Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin zum Einsatz.

Von den 464 behandelten Patienten konnten bis 2003 bei 271 (58,4%) Vollremissionen (Szintigramm negativ, TG < 1 µg/l), bei 159 (34,3%) stabile Teilremissionen (Szintigramm negativ, TG 1-10 µg/l) und bei 34 (7,3%) Teilremissionen (Szintigramm mit Speicheraktivität, rückläufige TG-Spiegel) erzielt werden. In 128 Fällen mit pulmonaler Metastasierung konnten komplette Remissionen, stabile Teilremissionen und Teilremissionen bei 37 (28,9%), 61 (47,7%) und 30 (23,4%) Patienten erreicht werden. Kinder und Jugendliche mit inkompletten Remissionen erhalten weiterhin Radioiodtherapien [18].

Die Ergebnisse zeigen, dass Kinder mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom sehr gut auf die Radioiodtherapie ansprechen und sogar in vielen Fällen von initialer Fernmetastasierung Vollremissionen erreicht werden.

Der therapeutische Gebrauch von ¹³¹I sollte nicht unbegrenzt erfolgen, sondern wird durch die kumulative Gesamtaktivität und mögliche systemische Nebenwirkungen beschränkt [77, 112].

Bei der Systematisierung der Nebenwirkungen der postoperativen ¹³¹I-Therapie wird zwischen früh und spät auftretenden unerwünschten Begleiterscheinungen unterschieden. Zu den möglichen Frühfolgen einer Radioiodtherapie gehören: passagere Gastritis bei oraler Verabreichung, radiogene Thyreoiditis, Sialadenitis, vorübergehende Thrombo- und Leukopenie sowie reversible Azoospermie [24, 73, 81, 86].

Als Spätfolgen werden das Sicca-Syndrom infolge der radiogenen Sialadenitis (20-30%) und strahleninduzierte Leukämien beschrieben, die etwa fünf Jahre nach der Radioiodtherapie bei ca. 3% der Patienten auftraten. Bei 1-10% der Behandelten nach Radioiodtherapie wegen Lungenmetastasen beobachtete man eine Lungenfibrose, insbesondere bei der bei Kindern häufigen disseminierten Form der pulmonalen Metastasierung [24, 39, 80, 86, 96].

1.3 Lungenfibrose

Unter dem Begriff Lungenfibrose versteht man eine narbige (fibrotische) Destruktion von Lungenparenchym und -struktur. Ursachen einer Lungenfibrose sind diffuse Lungenparenchymerkrankungen unterschiedlichster Ätiologien, die zu fortschreitender Vernarbung des Lungengewebes (Interstitium, Alveolarsepten und -lumina) führen. Man ordnet Lungenfibrosen den restriktiven Lungenerkrankungen zu. Charakteristisch für alle Fibrosen ist eine Destruktion der alveolo-kapillären Funktionseinheiten und Ersatz derselben durch Bindegewebe, welche die Elastizität und den Gasaustausch in der Lunge zunehmend einschränken [14, 27, 119].

1.3.1 Einteilung nach ätiologischen Kriterien

Die Literatur beschreibt mehr als 100 Ursachen, die zur Entstehung einer Lungenfibrose führen können. Hsia et al. fassen sie zu fünf ätiologischen Gruppen zusammen [41]:

- Infektiöse Genese (Mykoplasmen, Viren)
- Inhalative Noxen (u. a. Silikose, Asbestose)
- Strahlenfibrose
- Medikamentös bedingte Lungenfibrose (u. a. Bleomycin, Busulfan, Methotrexat, Cyclophosphamid)
- (Auto-) Immunologische Genese (u. a. Exogen-allergische Alveolitis, Sarkoidose, Morbus Wegener, Idiopathische Lungenfibrose, Kollagenosen, Stammzelltherapie)

Im Folgenden werden nur die für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom relevanten Ursachen einer Lungenfibrose näher betrachtet.

1.3.2 Chemotherapeutisch induzierte Lungenerkrankungen

Chemotherapeutisch induzierte Lungenerkrankungen variieren in ihrer klinischen Erscheinung (akute Pneumonitis, Lungenödem, Lungenfibrose) sowie im Schweregrad (mild bis lebensbedrohlich) und können sich sowohl früh als auch spät nach Abschluss der Behandlung manifestieren [115]. Die Mehrheit chemotherapeutisch verursachter pulmonaler Störungen zeigt sich frühestens zwei Monate nach Abschluss der Therapie, in der Mehrzahl der Fälle in Form einer Lungenfibrose. Zu den Substanzen mit dem höchsten Risiko, eine Lungenfibrose zu induzieren, gehören Bleomycin, Busulfan, Carmustin (BCNU) und Mitomycin C [66, 109, 115]. Weiterhin können auch Cyclophosphamid, Methotrexat und Amiodaron interstitielle Lungenerkrankungen auslösen [12, 52]. Die Behandlung chemotherapeutisch induzierter Lungenfibrosen besteht im Absetzen des auslösenden Agens und in der hochdosierten Gabe von Kortikosteroiden zur unspezifischen Suppression der Entzündungsreaktion. Unter dieser Medikation kommt es bei den meisten Patienten wieder zu einer weitgehenden Normalisierung der Lungenfunktion [115]. In einigen Fällen schreitet die Erkrankung trotz Behandlung weiter fort. Ein bis zwei Prozent der mit Bleomycin behandelten Patienten sterben aufgrund der medikamenteninduzierten Lungenfibrose. Busulfan-induzierte Lungenfibrosen zeigen ein sehr schlechtes Ansprechen auf die Kortikosteroidtherapie und haben eine Mortalität um 80%.

1.3.3 Strahleninduzierte Lungenerkrankungen

Bestrahlungen der Hals- bzw. Thoraxregion stellen eine wichtige Behandlungsmethode u. a. bei Malignomen der Lunge, der Brust, des Oesophagus, des Mediastinums und der Halsweichteile dar. Dabei können pulmonale Komplikationen in Form der Strahlenpneumonitis (bei 7% 3-12 Wochen nach der Behandlung) und/oder Strahlenfibrose (6 Monate bis 2 Jahre nach Abschluss der Behandlung) auftreten [44, 115].

Die strahleninduzierte Lungenfibrose beginnt eher schleichend, wobei die Patienten anfangs asymptomatisch sein können oder über zunehmende Dyspnoe verbunden mit

eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit berichten. Sie kann sich sowohl auf dem Boden einer vorausgegangenen Strahlenpneumonitis als auch unabhängig davon manifestieren. Die Häufigkeit, mit der sich eine klinisch signifikante Strahlenfibrose entwickelt, ist in der Literatur nicht exakt geklärt. Es wird angenommen, dass das Ausmaß der Veränderung der Lungenfunktion sowohl zur verabreichten Strahlendosis („mean lung dose“, MLD), als auch zu den Lungenfunktionswerten vor der Strahlentherapie in Beziehung steht [36, 57, 67]. Eine Strahlenfibrose mit Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei solchen Patienten auf, die schon vor der Behandlung reduzierte Lungenfunktionswerte aufwiesen.

Obwohl Kortikosteroide bei der Behandlung von strahleninduzierten Lungenfibrosen häufig zum Einsatz kommen, gibt es keinen Beweis dafür, dass es unter Steroiden zu einem Rückgang der Strahlenfibrose kommt [115].

Die Radiochemotherapie birgt ein höheres Risiko, Lungenerkrankungen zu provozieren [66, 108]. Kinder sind in diesem Zusammenhang einem noch höheren pulmonalen Toxizitätsrisiko ausgesetzt [26]. Ein besonderes Phänomen stellt die „Reaktivierung“ einer strahleninduzierten Fibrose durch Verabreichung von solchen Chemotherapeutika dar, die als Monotherapeutikum keine pulmonale Toxizität nach sich ziehen [62].

Einer prätherapeutischen Lungenfunktionsprüfung kommt daher große Bedeutung zu, da sie Messwerte liefert, die die pulmonale Ausgangssituation der Patienten objektiv widerspiegeln.

1.3.4 Lungenfibrose nach Radioiodtherapie

In Übersichtsarbeiten wird auf die Möglichkeit der Entstehung einer Lungenfibrose nach Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms hingewiesen [8, 19, 44, 55, 71, 74]. Das Lungengewebe ist individuell unterschiedlich strahlensensibel. Bedenkt man, dass die von ^{131}I emittierte Beta-Strahlung im Gewebe eine Reichweite von maximal 2-3 mm hat, ist anzunehmen, dass ihre Wirkung über das Gebiet der iod-speichernden pulmonalen Mikrometastase hinaus zu Affektionen des gesunden Lungengewebes führt,

da nur so die Entwicklung einer diffusen Lungenerkrankung zu erklären ist [80, 104]. Die höchste Strahlenexposition der Lunge ist bei disseminierten, intensiv radioiodspeichernden Metastasen anzunehmen. Die Inzidenz einer Lungenfibrose liegt in diesen Fällen zwischen 1% und 10%, wobei Kinder insgesamt ein höheres Risiko haben, infolge einer Radioiodtherapie eine Lungenfibrose zu entwickeln [86]. Reiners et al. beschreiben außerdem, dass Schilddrüsenkarzinom-Patienten ohne pulmonale Metastasierung durch die Therapie keinem Fibrosiserisiko ausgesetzt sind, da hier eine für diesen Schädigungsmechanismus erforderliche Strahlenexposition des Lungengewebes nicht auftritt [86].

1.3.5 Diagnostik der Lungenfibrose

Lungenfibrosen werden meist schleichend mit Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, unproduktivem Husten, Müdigkeit und Schwächegefühl klinisch auffällig.

Lungenfunktionsuntersuchungen decken Veränderungen im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung auf, Vitalkapazität (VC) und Totale Lungkapazität (TLC) sind reduziert. Forciertes Expirationsvolumen (FEV_1) und Forcierte Vitalkapazität (FVC) sinken, der Quotient FEV_1/FVC ist erhöht. Durch den Verlust alveolo-kapillärer Einheiten sinkt die pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (TLCO) bzw. die volumenkorrigierte Diffusionskonstante (KCOc) [47].

Die Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustausches manifestiert sich häufig erst während körperlicher Belastung und ist in Ruhe nicht nachweisbar (latente Gasaustauschstörung). Der pulmonale Gasaustausch kann mit Hilfe der Spiroergometrie sensitiv untersucht werden. Die Patienten zeigen unter Belastung einen Abfall der Sauerstoffsättigung (ΔSPO_2), erhöhte Alveolo-arterielle Gaspartialdruckdifferenzen für Sauerstoff ($AaDO_2$) und Kohlendioxid ($AaDCO_2$) und eine verminderte maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2max}$). Ihre körperliche Leistungsfähigkeit ist oft deutlich eingeschränkt [21, 41, 47, 89, 118].

Die thorakale Röntgenaufnahme zeigt eine diffuse retikuläre Zeichnungsvermehrung, kann jedoch zu Krankheitsbeginn ohne jeglichen pathologischen Befund sein. Mittels Thorax-CT bzw. High-resolution CT des Thorax hingegen kann häufig auch schon sehr

früh eine interstitielle Fibrose aufgedeckt werden [116]. Die Computertomographie ist dabei dem konventionellen Röntgen überlegen [50]. Streifenschatten in der Lungenperipherie, diskrete streifige Veränderungen im Lungenkern, peribronchiale Verdichtungen sowie verdickte Interlobärsepten weisen auf Frühformen der Lungenfibrose hin [65]. Verziehung und Hilusraffung durch Narbenstränge, Pleuraschwarten, Honigwabenmuster bzw. grobretikuläre Veränderungen sind Kennzeichen einer fortgeschrittenen Lungenfibrose mit deutlicher Lungenarchitekturstörung [13, 65].

Invasivere Methoden zur Diagnostik bei Verdacht auf Lungenfibrose wie bronchoalveoläre Lavage, transbronchiale Biopsie oder chirurgische Lungenbiopsie kommen bei unklarer Ätiologie zur definitiven Klärung zum Einsatz.

2. Zielsetzung

Die Lungenfibrose wird in der Literatur als seltene Nebenwirkung einer Radioiodtherapie beschrieben [86].

Diese Studie untersucht das Entstehen einer Lungenfibrose bei Kindern, die aufgrund des Reaktorunfalls von Tschernobyl (1986) an einem papillären Schilddrüsenkarzinom erkrankten und in kurativer Absicht eine oder wiederholte Radioiodtherapie(n) erhielten. Es war zu klären, welchen Einfluss die Anzahl an Radioiodtherapien bzw. die Radioiod-Gesamtaktivität [GBq] auf Parameter der Lungenfunktion und auf den pulmonalen Gasaustausch unter körperlicher Belastung haben. Weiterhin sollte untersucht werden, ob eine häufig schon früh im Krankheitsverlauf vorliegende pulmonale Metastasierung dabei ein besonderes Risiko darstellt.

Hypothesen:

- 1) Die Anzahl der verabreichten Radioiodtherapien bzw. die Radioiod-Gesamtaktivität haben Einfluss auf die Entstehung einer im Thorax-CT nachweisbaren Lungenfibrose.
- 2) Die wiederholte therapeutische Applikation von Radioiod bzw. eine hohe Radioiod-Gesamtaktivität [GBq] führen zu eingeschränkten Lungenfunktionsparametern (IVC, TLC, FEV₁, KCOc).
- 3) Die wiederholte therapeutische Applikation von Radioiod bzw. eine hohe Radioiod-Gesamtaktivität [GBq] verursachen Einschränkungen des Gasaustausches unter Belastung, sowie eine deutliche Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit (AaDO₂, $\dot{V}O_2$ max, ΔSPO_2).
- 4) Der im Thorax-CT erhobene Fibrose-Score korreliert mit den Parametern der Lungenfunktion und des pulmonalen Gasaustausches unter Belastung.

Diese Querschnittstudie sollte zudem Aussagen über die Wertigkeit verschiedener Untersuchungsverfahren (Lungenfunktionsuntersuchungen, Spiroergometrie) zur Detektion einer Lungenfibrose treffen. Dazu sollte der von Fachärzten des Radiologischen Instituts der Universitätsklinik Würzburg neu entwickelte „Fibrose-Score“ (Thorax-CT) als Vergleichsstandard herangezogen werden.

3. Methoden

3.1 Patienten

Alle weißrussischen Patienten, die sich zwischen 11/1999 und 12/2001 zu einer stationären Behandlung in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Würzburg befanden, wurden im Rahmen dieser Querschnittstudie untersucht.

Insgesamt nahmen 86 infolge des Tschernobylunfalls an differenziertem Schilddrüsenkarzinom erkrankte weißrussische Kinder und Jugendliche (44 Jungen, 42 Mädchen) im mittleren Alter von $16,6 \pm 2,2$ Jahren an der Untersuchung teil. Darunter hatten sich bei 60 Patienten (69,8%) im Krankheitsverlauf Lungenmetastasen entwickelt (gesichert durch eine ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits thyreoidektomiert worden und stellten sich vier Wochen nach Absetzen der suppressiven Levothyroxin-Gabe mit einem TSH > 30 mU/l vor.

Zehn der untersuchten Kinder (7 Jungen, 3 Mädchen; mittleres Alter $17,7 \pm 2,2$ Jahre) erhielten vor ihrer ersten Radioiodtherapie eine Chemotherapie (1 Patient), eine perkutane Bestrahlung der Halsregion mit Dosen von 20-40 Gy (7 Patienten) oder eine kombinierte Radiochemotherapie (2 Patienten).

In dieser Arbeit unberücksichtigt bleiben die unvollständigen Untersuchungsergebnisse eines Jungen (19 Jahre, Epilepsie) und eines Mädchens (16 Jahre, Tetanie infolge eines postoperativen Hypoparathyreoidismus), bei denen aufgrund ihrer Begleiterkrankungen keine Fahrradergometrie durchgeführt wurde.

In der vorliegenden Studie wurden also die Untersuchungsergebnisse von 74 Patienten (36 Jungen, 38 Mädchen) im mittleren Alter von $16,4 \pm 2,2$ Jahren ausgewertet, bei denen im Rahmen der Behandlung weder eine Chemotherapie noch eine Radiatio durchgeführt worden war. Darunter hatten 48 Patienten (64,9%) Lungenmetastasen.

Bevor die Patienten in Würzburg betreut wurden, unterschrieben die Eltern eine Einverständniserklärung beim Amt für auswärtige Angelegenheiten in Weißrussland. Die Unterschrift beinhaltete auch das Einverständnis zu diagnostischen Maßnahmen und zur wissenschaftlichen Auswertung der Daten.

Da in den durchgeführten Untersuchungen nur Methoden Verwendung fanden, die zum Standard bei Verdacht auf eine sich entwickelnde Lungenfibrose gehören und daher ohnehin erfolgen sollten, stellten die diagnostischen Maßnahmen keine zusätzliche Belastung für die Patienten dar [29].

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg äußerte keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

3.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen zu dieser Studie wurden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes der Patienten aus Weißrussland zur Diagnostik oder Therapie in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt.

Ein Behandlungszyklus in der Klinik für Nuklearmedizin nahm jeweils eine Woche in Anspruch. Die Patienten reisten in Gruppen von vier bis sechs Personen pro Therapieaufenthalt an einem Sonntag in Würzburg an. Am folgenden Montag wurden zwischen 7.00 und 13.00 Uhr die für die Studie notwendigen Untersuchungen vorgenommen. Ab dem Montagnachmittag befanden sich die Kinder bis Mittwoch oder Freitag auf der nuklearmedizinischen Therapiestation, wo je nach Indikation eine ablativ Radioiodtherapie, eine Radioioddiagnostik oder eine stationäre Nachuntersuchung durchgeführt wurde.

Alle Untersuchungen erfolgten zur selben Tageszeit. Die Leistungen in der Spiroergometrie unterliegen der zirkadianen Rhythmik [37, 38]. Die Untersuchungsdauer für einen einzelnen Patienten betrug etwa 1 ½ Stunden.

Zu Beginn des Untersuchungstages wurde venöses Blut zur Bestimmung des Hämoglobinwertes entnommen und die Blutprobe sofort im Labor der Universitätskinderklinik analysiert (Technicon H3, Fa. Bayer, München). Danach erfolgte die Bestimmung von Körperlänge und -gewicht der Patienten.

Anschließend wurden eine Computertomographie des Thorax, Lungenfunktionsuntersuchungen sowie eine Spiroergometrie durchgeführt, die im Folgenden detaillierter beschrieben werden sollen.

3.2.1 Computertomographie des Thorax

Von allen Patienten wurde ein natives Computertomogramm des Thorax angefertigt. Die Untersuchungen wurden in Spiral-CT-Technik (Somatom plus 4, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Die Aufnahme erfolgte in Rückenlage und bei tiefer Inspirationslage des Patienten unter Verwendung eines Untersuchungsprogrammes für

Kinder (child body). Es waren, abhängig von Körpergröße und -gewicht, Einstellungen von 120 oder 140 kV und 50 bis 77 mAs erforderlich. Die Schichtdicke betrug 5 mm. Die gewählte Dosis lag mit Dosen zwischen 50 und 77 mAs im internationalen Vergleich im unteren Bereich [40]. Die Scans erfolgten von der Lungenspitze bis einschließlich dorsalem Recessus. Die Beurteilung der CT-Bilder nahmen Herr Dr. A. Trusen und Herr G. Schultz, Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg, unabhängig voneinander und ohne Kenntnis detaillierter klinischer und diagnostischer Hintergründe, wie TNM-Stadium, Lungenfunktionsparameter, Befund der ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie der einzelnen Patienten, vor. Dabei benutzten sie den nachfolgend aufgeführten „Fibrose-Score“. Diese Einteilung war von beiden Ärzten aus Erfahrungswerten und anhand der CT-Bilder der vorliegenden Studie speziell für Frühformen der Lungenfibrose in Anlehnung an die nachfolgend aufgeführten Publikationen vorgenommen worden [3, 13, 65, 88, 114].

Fibrose-Grad	Morphologische Veränderungen im Thorax-CT
0	normale Lungenstruktur, keine Fibrose
1	diskrete Streifenschatten in der Lungenperipherie (subpleural bis 2 cm), Hinweis auf beginnende Fibrose (verdickte Interlobärsepten)
2	diskrete streifige Veränderungen im Lungenkern (subpleural > 2 cm)
3	manifeste Fibrose im Lungenkern (netzartige Lungenveränderungen) <u>ohne</u> Lungenarchitekturstörung
4	manifeste Fibrose im Lungenkern <u>mit</u> Störung der Lungenarchitektur (honigwabenartige Veränderungen)

Tabelle 1: Fibrose-Grade zur Beurteilung des Thorax-CT hinsichtlich verschiedener Ausprägungsgrade einer Lungenfibrose.

Die im Folgenden dargestellten Abbildungen zeigen ausgewählte CT-Bilder zur Verdeutlichung der beschriebenen Fibrose-Grade.



Abbildung 2: Fibrose-Grad 1: Diskrete Streifenschatten in der Lungenperipherie, pleurale Verdickungen – Hinweise auf eine beginnende Lungenfibrose.

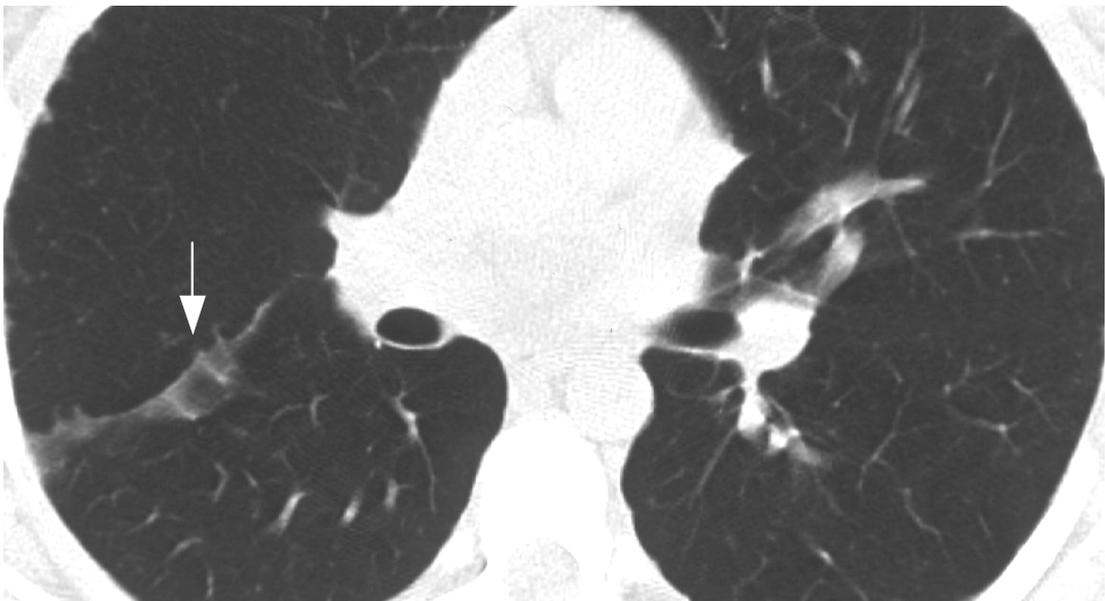


Abbildung 3: Fibrose-Grad 2: Diskrete streifige Veränderungen im Lungenkern (subpleural > 2 cm)

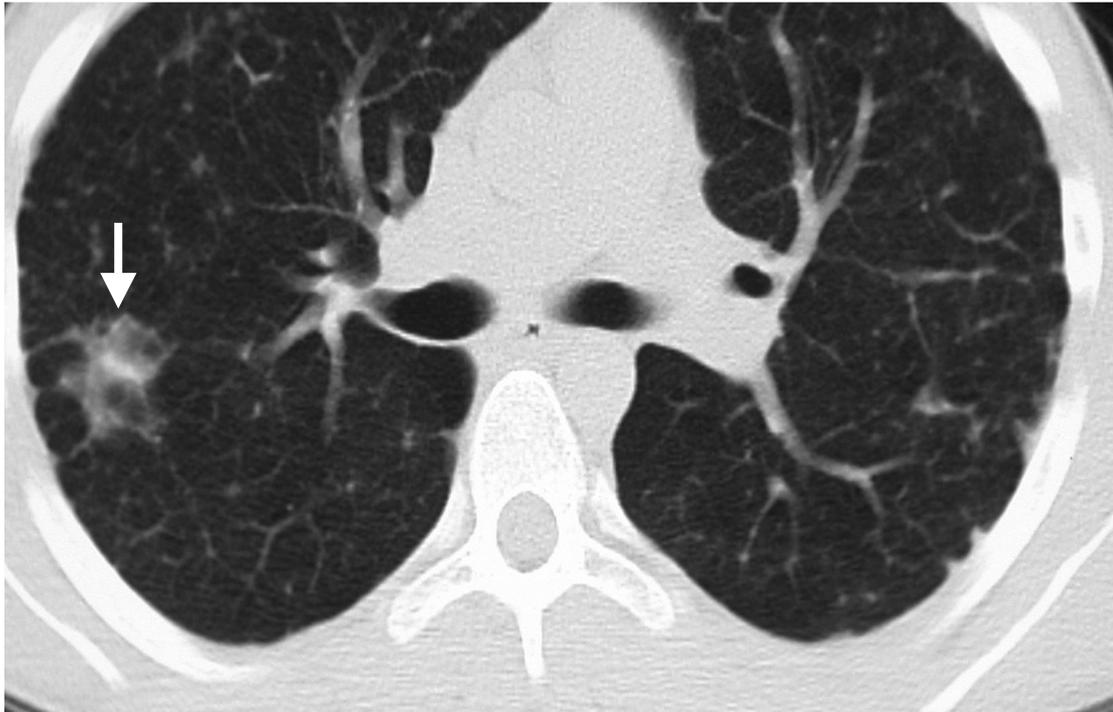


Abbildung 4: Fibrose-Grad 3: manifeste Fibrose im Lungenkern (netzartige Lungenveränderungen) ohne Lungenarchitekturstörung



Abbildung 5: Fibrose-Grad 4: Manifeste Fibrose im Lungenkern, honigwabenartige Veränderungen mit Störung der Lungenarchitektur; Sternum recurvatum

3.2.2 Lungenfunktionsuntersuchungen

Die anschließende Untersuchung der Lungenfunktion einschließlich Bodyplethysmographie und Bestimmung der Diffusionskapazität gehört zum Routineprogramm bei jeder Lungenerkrankung [53]. Im Lungenfunktionslabor der Universitätskinderklinik Würzburg kamen der Master Screen Body und Master Screen Diffusion (Jaeger-Toennis, Würzburg, Germany) zum Einsatz.

Alle Untersuchungen bzw. Atemmanöver mussten im Vorfeld exakt in russischer Sprache erklärt werden, um eine optimale Mitarbeit der Probanden und valide Messwerte zu gewährleisten. Gegebenenfalls wurden die geforderten Atemmanöver vom Untersucher demonstriert und anschließend während einer Trainingsphase mit den Patienten geübt.

Nach der Eichung der Messgeräte und Eingabe der Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Körpergröße [cm], Körpergewicht [kg]), sowie exaktem Anpassen der Sitzhöhe und -position, des Mundstückes und der Nasenklemme begann die Untersuchung.

Bodyplethysmographisch und/bzw. spirometrisch wurden die Parameter TLC, IVC und FEV_1 gemessen. Alle Größen wurden mindestens dreimal bestimmt. Bei reproduzierbaren Werten wurde der beste Messwert als repräsentativ erachtet und in der Auswertung verwendet.

Alle für die Berechnung der individuellen Vorhersagewerte verwendeten Normwertgleichungen ergaben zahlenmäßig eher geringe Bezugswerte, so dass die gemessenen Absolutwerte der Probanden einem recht hohen prozentualen Vorhersagewert entsprechen. Die ausgewählten Normwertgleichungen umfassten jeweils den Lebensalterbereich des gesamten Patientenkollektives. Cut-off-Werte wurden nicht festgelegt.

Die Werte der Inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) wurden umgerechnet in ln IVC und ausgedrückt in Prozent des Vorhersagewertes für ln IVC nach DeGroot [17].

$$\text{♀} : \quad \ln \text{IVC} = 3,09 \cdot \ln \text{Größe [m]} - 0,44$$

$$\text{♂} : \quad \ln \text{IVC} = 3,13 \cdot \ln \text{Größe [m]} - 0,38$$

Die für die Totale Lungenkapazität (TLC) ermittelten Absolutwerte wurden mit den Normwerten von Dab [15] verglichen und in Prozent der Norm dokumentiert.

$$\text{♀ u. ♂} : \quad \text{TLC [l]} = 204 \cdot e^{0,019 \cdot \text{Größe [cm]}} / 100$$

Die aus der Fluss-Volumen-Kurve gemessenen Werte für die Einsekundenkapazität (FEV_1) wurden ausgedrückt in Prozent des Vorhersagewertes für Kinder und Jugendliche nach Knudson [46].

$$\text{♀} : \quad \text{FEV}_1 \text{ [l/s]} = -3,7622 + (0,0351 \cdot \text{Größe [cm]}) + (0,0694 \cdot \text{Alter [Jahre]})$$

$$\text{♂} : \quad \text{FEV}_1 \text{ [l/s]} = -6,1181 + (0,0519 \cdot \text{Größe [cm]}) + (0,0636 \cdot \text{Alter [Jahre]})$$

Die Messung der Diffusionskapazität der Lunge erfolgte aus vollständiger Expirationslage mit anschließender tiefer Inspiration eines Kohlenmonoxid-Helium-Sauerstoff-Stickstoff-Gemisches und Anhalten der Atmung (10 s) in der Einatemzugtechnik (Single-Breath-Methode) nach den von Lindemann et al. 1997 beschriebenen Richtlinien [53]. Die gemessenen $\text{TLC}_{\text{CO}_{\text{SB}}}$ -Werte wurden entsprechend des aktuell gemessenen Hämoglobinwertes korrigiert ($\text{TLC}_{\text{CO}_{\text{SBc}}}$) und daraus die Diffusionskonstante KCOc errechnet ($\text{TLC}_{\text{CO}_{\text{SBc}}}/V_A$). Zwei methodisch einwandfreie Diffusionstests wurden im Abstand von fünf Minuten (Abatmung der Restgase) durchgeführt, das beste Ergebnis floss in die Auswertung ein.

Die gemessenen absoluten Ergebnisse für die Diffusionskonstante KCOc [$\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$] wurden in Prozent des Vorhersagewertes gemäß nachfolgender Gleichung dokumentiert [107].

$$\text{Kinder (♀ u. ♂)} : \text{KCO} \text{ [mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}] = 2,36 \cdot (\text{Größe [m]})^{-0,4}$$

3.2.2 Spiroergometrie

Zur Bestimmung der pulmonalen Leistungsfähigkeit wurde abschließend die Spiroergometrie in halbliegender Position (ca. 30°) durchgeführt (Ergometrics 900 L, Ergoline Europa, Bitz). Dabei handelte es sich um ein Ergometer, bei dem die Leistung drehzahlunabhängig geregelt wird.

Nach Einstellung von Sattelposition und Kurbelarmlänge wurden die Schuhe des Probanden durch Riemen und Heftpflaster so an den Pedalen gesichert, dass sie auch bei maximaler Belastung nicht herausrutschen konnten.

Im Anschluss an die Vorbereitung des Patienten erfolgte die Aufzeichnung eines Ruhe-EKGs zum Ausschluss kardialer Risiken für eine Belastung.

Ausgehend von einer geringen Belastung (bei Jungen 0,7 W/kg, bei Mädchen 0,6 W/kg Körpergewicht) wurde der Widerstand alle drei Minuten um 0,7 bzw. 0,6 W/kg Körpergewicht gesteigert, bis die Probanden erschöpft waren und die geforderte Leistung nicht mehr erbringen konnten. Dabei erreichten männliche Probanden meist höhere Watt-Zahlen. Es galten die in der aktuellen Literatur angegebenen Abbruchkriterien [34, 89, 113]. Die spiroergometrische Untersuchung dauerte 9 bis 16 Minuten.

Die Patienten wurden aufgefordert, die digital angezeigte Trittfrequenz bei ungefähr 50-60 Umdrehungen pro Minute zu halten. Während der Belastung wurden Herzfrequenz und EKG ständig überwacht, sowie alle drei Minuten der Blutdruck bestimmt. Ebenso wurden Ventilation sowie Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe und Respiratorischer Quotient Atemzug für Atemzug gemessen (CPX/D, Medical Graphics Corp., St. Paul, USA) [35]. Dazu atmeten die Probanden über ein Mundstück durch einen Luftflussmesser. Die Nasenatmung wurde durch eine Nasenklammer verhindert. Aus der Atemluft wurde durch kalibrierte Gasanalysatoren kontinuierlich die Konzentration von Sauerstoff und Kohlendioxid gemessen. Aus den Messwerten errechnete dann ein Computer die Größen Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion (FIO_2), Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$), Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck ($PETCO_2$), Respiratorischer Quotient (RQ) und Expiratorisches Atemminutenvolumen ($\dot{V}E$) (alle Werte BTPS-korrigiert).

Als Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit wurde die maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2\text{max}$) bestimmt, indem der Mittelwert der beiden höchsten nebeneinanderliegenden Einzelwerte (je 15 sec) unter Belastung gebildet wurde. Die ermittelten Werte wurden mit den erwarteten $\dot{V}O_2\text{max}$ -Werten gesunder Probanden verglichen und in Prozent dieser Normwerte angegeben [69].

$$\text{♀} : \quad \dot{V}O_2\text{max [l/min]} = 0,0308806 \cdot \text{Größe [cm]} - 2,877$$

$$\text{♂} : \quad \dot{V}O_2\text{max [l/min]} = 0,044955 \cdot \text{Größe [cm]} - 4,64$$

Weiterhin wurden die Sauerstoffsättigung pulsoxymetrisch mit Stirnsensor überwacht (Nelcor NB 290) und die Partialdrücke von Sauerstoff (inspiratorisch) und von Kohlendioxid (endexpiratorisch) dokumentiert.

In Ruhe und während submaximaler Belastung erfolgte jeweils eine Blutgasanalyse aus Kapillarblut, entnommen aus dem rechten hyperämisierten Ohrläppchen. Der Entnahmezeitraum wurde exakt dokumentiert. Das während der ergometrischen Untersuchung besser zugängliche rechte Ohrläppchen wurde ca. 30 Minuten vor der Ergometrie mit einer stark hyperämisierenden Salbe (Finalgon[®] extra stark) eingerieben. Dabei war zu beachten, dass der Patient aufgeklärt wurde, dieses Hautareal nicht zu berühren und keine Salbenspuren in Augen oder Mund einzubringen. Nach Säuberung und Desinfektion (Neokodan[®]-Spray) des Ohrläppchens wurde mit einer sterilen Einmallanzette eingestochen [101]. Das mittels Glaskapillare gewonnene Blut wurde unverzüglich, d. h. innerhalb von 5 Minuten, der Analyse (unter BTPS-Bedingungen) zugeführt (Blutgas-System 248, Chiron-Diagnostics, oder Blutgas-System 278, CIBA Corning, Labor der Universitätskinderklinik). Die hierbei gemessenen Partialdrücke für O₂ (pO₂ [mmHg]) und CO₂ (pCO₂ [mmHg]) flossen ebenso wie die Werte der Inspiratorischen Sauerstoff-Fraktion (FIO₂ [%]) und des Endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruckes (PETCO₂ [mmHg]) in die Berechnung der Alveolo-arteriellen Gaspartialdruckdifferenzen ein, welche als Belastungswerte für O₂ (AaDO₂) bestimmt wurden.

Die Ruheherzfrequenz sowie die maximal gemessene Herzfrequenz wurden gesondert dokumentiert, ebenso die Werte der Sauerstoffsättigung (SPO₂) in Ruhe, während der einzelnen Belastungsstufen und unter maximaler Belastung. Aus den Werten der

Sauerstoffsättigung in Ruhe und unter maximaler Belastung wurde durch Subtraktion der Sättigungsabfall (ΔSPO_2) berechnet.

Alle ventilatorischen Parameter eines Probanden, die während des Belastungstests Atemzug für Atemzug gemessen wurden, wie FIO_2 , $\dot{V}\text{O}_2$, PETCO_2 , RQ und $\dot{V}\text{E}$, wurden jeweils über 15-Sekunden-Intervalle gemittelt und BTPS-korrigiert dokumentiert. Entsprechend des Entnahmezeitraumes der BGA wurden – für Ruhe- und Belastungsphase getrennt – Mittelwerte der spirometrisch erfassten Messwerte dieser Zeitspanne (FIO_2 , PETCO_2 , RQ) gebildet.

Eingesetzt in die Alveoläre Gasgleichung lieferten diese Werte zusammen mit den aus der BGA stammenden arteriellen Gaspartialdrücken für O_2 und CO_2 die Belastungswerte für AaDO_2 [72].

$$\text{AaDO}_2 [\text{mmHg}] = \text{FIO}_2 [\%] \cdot (p_b [\text{mmHg}] - 47) - p\text{CO}_2 [\text{mmHg}]/\text{RQ} - p\text{O}_2 [\text{mmHg}]$$

(BTPS)

3.2.3 Dokumentation der Krankengeschichte

Die Langzeitanamnese der Patienten wurde den Patientenakten der Klinik für Nuklearmedizin entnommen und in ein eigens dafür entwickeltes Formular übertragen. Erfasst wurden OP-Zeitpunkt (ein-/zweizeitig), Begleiterkrankungen, Zeitpunkt der ersten und folgenden Radioiodtherapie(n), eventuelle zusätzliche Therapien (Chemotherapie, Radiatio), Tumorstadium (TNM), Fernmetastasierung und Metastasenlokalisation, sowie die bis zum Untersuchungszeitpunkt applizierte ^{131}I -Gesamtaktivität [GBq].

3.3 Analyse der Daten

Die Messwerte der oben beschriebenen Variablen wurden als Absolutwerte bzw. in Prozent des Vorhersagewertes in Form eines tabellarischen Datensatzes im Microsoft-Office-Programm Excel (Microsoft Office 2000 Premium) erfasst.

Zur statistischen Auswertung wurde das Datenanalyseprogramm SPSS V11.5 eingesetzt [11, 43].

Am Anfang der Analysephase wurden unabhängig von den formulierten Hypothesen eine univariante deskriptive Analyse durchgeführt und intervallskalierte Daten anhand von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum beschrieben. Ausgewählte nominal- und ordinalskalierte Daten beschreibende Häufigkeitstabellen sind im Ergebnisteil einzusehen.

Um den Zusammenhang zwischen der Einflussgröße (Radioiodtherapie in Anzahl bzw. kumulativer Aktivität) und den einzelnen Funktionsparametern zu untersuchen, wurden binäre logistische Regressionen verwendet. Wieviel Variation der abhängigen Variable durch das Regressionsmodell erklärt werden, gibt r^2 als Bestimmungsmaß an. Je mehr dieser Wert gegen „1“ geht, desto besser ist das Modell [98]. Die verschiedenen Streudiagramme mit Darstellung der Regressionsgeraden und -gleichungen sind im Ergebnisteil enthalten.

Die Bestimmung von Korrelationskoeffizienten für ordinalskalierte Variablen erfolgte unter Verwendung der Spearmanschen Rangkorrelation, wobei p-Werte $< 0,05$ als signifikant gewertet wurden.

Bei den oben beschriebenen Verfahren wurde unterschieden, ob für die Einflussgröße die Anzahl an Radioiodtherapien oder die bis zum Untersuchungszeitpunkt applizierte Radioiod-Gesamtaktivität [GBq] als unabhängige Variable betrachtet wird.

Die Messdaten wurden für das gesamte Patientenkollektiv und separat davon für Patienten mit und ohne Lungenmetastasen ausgewertet.

Folgende Angaben sind für den gesamten Ergebnis-Teil gültig:

- *) Die Korrelation ist auf dem 0,05-Niveau signifikant.
- ***) Die Korrelation ist auf dem 0,01-Niveau signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Die Tabellen 2 und 3 fassen die deskriptiven Daten der teilnehmenden Patienten zusammen.

Variable	N	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD
Alter [Jahre]	74	11,3	23,6	16,4 \pm 2,2
Therapieanzahl	74	0	10	2,8 \pm 2,8
Gesamtaktivität ^{131}I [GBq]	74	0	69	12,4 \pm 13,8
IVC [%pred]	73	25,0	169,9	121,3 \pm 21,8
TLC [%pred]	74	43,9	150,3	107,1 \pm 17,7
FEV ₁ [%pred]	74	20,3	142,1	108,9 \pm 17,7
KCOc [%pred]	67	49,8	119,5	82,8 \pm 13,8
$\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ [%pred]	74	23,4	106,8	70,9 \pm 14,2
ΔSPO_2 [%]	73	0	21,0	2,5 \pm 2,7
AaDO ₂ Belastung [mmHg]	74	-23,7	46,1	13,7 \pm 8,5

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der untersuchten Variablen

Anzahl der ^{131}I -Therapien	Häufigkeit	Prozent
0	22	29,7
1	8	10,8
2	10	13,5
3	8	10,8
4	5	6,8
5	7	9,5
6	4	5,4
7	6	8,1
8	2	2,7
10	2	2,7
Gesamt	74	100,0

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Einflussvariable „Anzahl der ^{131}I -Therapien“

4.2 Fibrose im Thorax-CT

Im Rahmen der computertomographischen Untersuchungen (n = 74) wurde in einem Fall (1,4%) eine ausgeprägte Lungenfibrose mit Architekturstörung (Grad = 4) gesichert (Tab.4). Dabei handelte es sich um einen zum Untersuchungszeitpunkt fünfzehnjährigen Jungen mit disseminierten pulmonalen Metastasen, der im Krankheitsverlauf fünf Radioiodtherapien mit einer kumulativen Gesamtaktivität von 18 GBq erhalten hatte. Dieser Patient zeigte auch massive Einschränkungen der Lungenfunktion (IVC: 25% pred, TLC: 44% pred, FEV₁: 20% pred) und einen deutlich eingeschränkten pulmonalen Gasaustausch unter körperlicher Belastung ($\dot{V}O_{2max}$: 23% pred, ΔSPO_2 : 21%).

Weiterhin wurden in 21 Fällen (28,4%) geringe fibrotische Lungenveränderungen (Grad 1 und 2) beobachtet, wobei in 76,2% (n = 16) im Krankheitsverlauf mindestens einmalig pulmonale Metastasen szintigraphisch gesichert werden konnten (Tab. 4).

Bei den verbleibenden 52 Kindern (70,3%) konnten keinerlei fibrotische Lungenveränderungen im Thorax-CT nachgewiesen werden.

Fibrose-Grad im Thorax-CT	Häufigkeit	Prozent
0	52	70,3
1	20	27,0
2	1	1,4
3	0	0
4	1	1,4
Gesamt	74	100,0

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade einer pulmonalen Fibrose im Thorax-CT. Die Ausprägung Grad 3 wurde bei keinem Patienten festgestellt. Da Fibrosen vom Grad 2 und 4 bei jeweils nur einem Kind auftraten, wird in der folgenden Auswertung nur noch hinsichtlich fibrotischer Veränderungen (Grad ≥ 1) oder normalem Lungenbefund (Grad = 0) unterschieden.

Anzahl der ¹³¹ I-Therapien	Fibrose-Grad = 0	Fibrose-Grad ≥ 1
0	19	3
1	7	1
2	9	1
3	5	3
4	2	3
5	5	2
6	2	2
7	2	4
8	1	1
10	0	2
Gesamt	52 (70,3%)	22 (29,7%)

Tabelle 5: Fibrose-Grad im Thorax-CT in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien (Kreuztabelle). Es zeigte sich mit zunehmender Anzahl an ¹³¹I-Therapien eine signifikante Häufigkeitszunahme von fibrotischen Lungenveränderungen im Thorax-CT (Chi²-Test, p = 0,0354*).

Die durchschnittliche Anzahl der verabreichten Radioiodtherapien (wie auch die Gesamtaktivität) lag bei Patienten mit computertomographisch nachgewiesenen fibrotischen Veränderungen (Grad ≥ 1) mit 4,6 (20,21 GBq) signifikant höher als bei Patienten mit normalem Lungenbefund (Grad = 0) mit 2,1 (9,02 GBq) (Tab. 6).

Betrachtet man Patienten ohne und mit Lungenmetastasen separat, konnte gezeigt werden, dass in 80,8% der Fälle ohne Lungenmetastasen ein normaler Lungenbefund im Thorax-CT, in 19,2 % diskrete fibrotische Lungenveränderungen vorlagen (Tab. 7). Bei Patienten mit pulmonalen Foliae lag in 64,6% der Fälle ein Fibrose-Grad „Null“ vor, wohingegen in 35,4% fibrotische Veränderungen nachweisbar waren (Tab. 8).

Tabelle 9 zeigt, dass bei Patienten mit Lungenmetastasen (M1) eine höhere Gesamtaktivität ¹³¹I (p = 0,0028**) bzw. Therapieanzahl (p = 0,0002**) bestand, wenn Zeichen einer Lungenfibrose im Thorax-CT nachweisbar waren. Bei Patienten ohne Lungenmetastasen (M0) gab es keinen Unterschied bzgl. Gesamtaktivität und Therapieanzahl zwischen solchen mit und ohne fibrotischen Veränderungen.

Fibrose-Grad		Anzahl der ¹³¹ I-Therapien	Gesamtaktivität ¹³¹ I [GBq]
= 0	Mittelwert ± SD	2,1 ± 2,3	9,02 ± 10,99
	N	52	52
≥ 1	Mittelwert ± SD	4,6 ± 3,0	20,21 ± 16,65
	N	22	22
Insgesamt	Mittelwert ± SD	2,8 ± 2,8	12,35 ± 13,81
	N	74	74

Tabelle 6: Durchschnittliche Anzahl an ¹³¹I -Therapien bzw. Gesamtaktivität ¹³¹I [GBq] für alle Patienten, aufgeteilt entsprechend des Fibrose-Grades im Thorax-CT.

Patienten mit radiologischen Zeichen einer Lungenfibrose (Fibrose-Grad ≥ 1) hatten eine signifikant höhere Gesamtaktivität (p = 0,0011**) bzw. signifikant mehr Radioiodtherapien (p = 0,0001**) erhalten als Patienten ohne Fibrosezeichen im Thorax-CT (Fibrose-Grad = 0).

Anzahl der ¹³¹ I-Therapien	Fibrose-Grad = 0	Fibrose-Grad ≥ 1
0	12	3
1	5	1
2	3	1
5	1	0
Gesamt	21 (80,8%)	5 (19,2%)

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade einer pulmonalen Fibrose im Thorax-CT in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien bei Patienten ohne Lungenmetastasen M0 (Kreuztabelle).

Mit steigender Anzahl an Radioiodtherapien ist eine signifikante Zunahme radiologisch nachweisbarer Lungenfibrosen statistisch nicht gesichert (p = 0,949).

Anzahl der ¹³¹ I-Therapien	Fibrose-Grad = 0	Fibrose-Grad ≥ 1
0	7	0
1	2	0
2	6	0
3	5	3
4	2	3
5	4	2
6	2	2
7	2	4
8	1	1
10	0	2
Gesamt	31 (64,6%)	17 (35,4%)

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung des Merkmals Lungenfibrose in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien bei Patienten mit Lungenmetastasen (M1) (Kreuztabelle). Mit steigender Anzahl an Radioiodtherapien war ein Trend, jedoch keine signifikante Zunahme radiologisch gesicherter Fibrosezeichen erkennbar ($p = 0,060$).

Fibrose-Grad	Anzahl der ¹³¹ I-Therapien	Gesamtaktivität ¹³¹ I [GBq]			
		M0	M1		
= 0	Mittelwert ± SD	0,8 ± 1,2	2,9 ± 2,4	2,87 ± 5,78	13,18 ± 11,78
	N	21	31	21	31
≥ 1	Mittelwert ± SD	0,6 ± 0,9	5,8 ± 2,2**	1,91 ± 3,22	25,6 ± 15,02**
	N	5	17	5	17
Insgesamt	Mittelwert ± SD	0,7 ± 1,2	4,0 ± 2,7	2,69 ± 5,34	17,58 ± 14,19
	N	26	48	26	48

Tabelle 9: Durchschnittliche Anzahl an ¹³¹I -Therapien bzw. Gesamtaktivität ¹³¹I [GBq] für Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1), aufgeteilt entsprechend des Fibrose-Grades im Thorax-CT.

Nur bei M1-Patienten bestand mit zunehmender Gesamtaktivität ¹³¹I [GBq] ($p=0,0028$) bzw. Therapieanzahl ($p=0,0002$) ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Fibrose-Grades.

4.3 Korrelationsanalysen

Der erstmals im Rahmen dieser Studie zur Anwendung gekommene „Fibrose-Score“ stützt sich auf Erfahrungswerte der beiden befundenden Radiologen. Zur Überprüfung der Validität dieser Klassifizierung wurden die Parameter der Lungenfunktion und des pulmonalen Gasaustausches unter Belastung zwischen den Patienten mit (Grad ≥ 1) und ohne Fibrosezeichen (Grad = 0) verglichen.

Die nachfolgende Tabelle (Tab.10) stellt dar, inwieweit der Fibrose-Grad im Thorax-CT mit den Parametern der Lungenfunktion (IVC, TLC, FEV₁, KCOc) bzw. des pulmonalen Gasaustausches unter Belastung ($\dot{V}O_2\text{max}$, AaDO₂, ΔSPO_2) des untersuchten Patientenkollektivs korreliert (Spearman-Rank-Korrelation).

Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Fibrose-Grad und den Lungenfunktionsvariablen IVC, TLC und FEV₁, nicht aber mit der pulmonalen Diffusionskapazität in Ruhe bzw. unter Belastung, der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2\text{max}$) oder dem belastungsinduzierten Abfall der O₂-Sättigung (ΔSPO_2).

Korrelation Fibrose-Grad gegenüber	alle Patienten		M0		M1	
	p	r	p	r	p	r
IVC	0,009*	-0,3039	0,0852	-0,3441	0,0403*	-0,3002
TLC	0,0032*	-0,3384	0,0240*	-0,4413	0,0324*	-0,3093
FEV ₁	0,0044*	-0,3278	0,0128*	-0,4812	0,0891	-0,2481
KCOc	0,6502	-0,0564	0,8134	-0,0497	0,5525	-0,0943
$\dot{V}O_2\text{max}$	0,1094	-0,1876	0,6022	-0,1072	0,1377	-0,2174
AaDO ₂ Belastung	0,6206	0,0585	0,5279	0,1296	0,7882	0,0398
ΔSPO_2	0,7036	0,0453	0,2129	-0,2581	0,3518	0,1374

Tabelle 10: Korrelationsanalysen nach Spearman-Rank zwischen dem Fibrose-Grad im Thorax-CT und den Parametern der Lungenfunktion und des pulmonalen Gasaustausches unter Belastung für das gesamte Patientenkollektiv und für Patienten mit (M1) und ohne (M0) Lungenmetastasen separat.

4.4 Lungenfunktionsuntersuchungen

Bei den Untersuchungen der Inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) und Totalen Lungenkapazität (TLC) zeigte sich bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv mit steigender Anzahl an Radioiodtherapien bzw. Gesamtaktivität keine signifikante Änderung der Parameter (Abb. 6, 7, 8, 9).

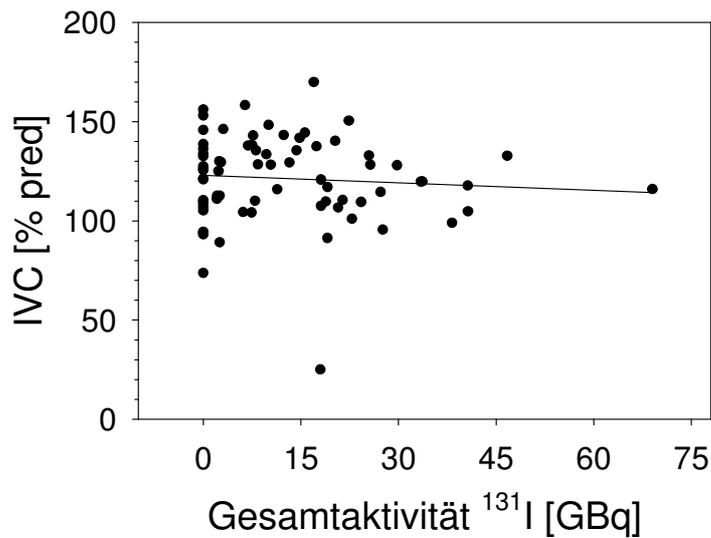


Abbildung 6: IVC [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ¹³¹I [GBq].

$$\text{IVC} [\% \text{pred}] = 122,87 + (-0,13) \cdot \text{Gesamtaktivität} [\text{GBq}]; \quad r^2 = 0,01 \quad p = 0,682$$

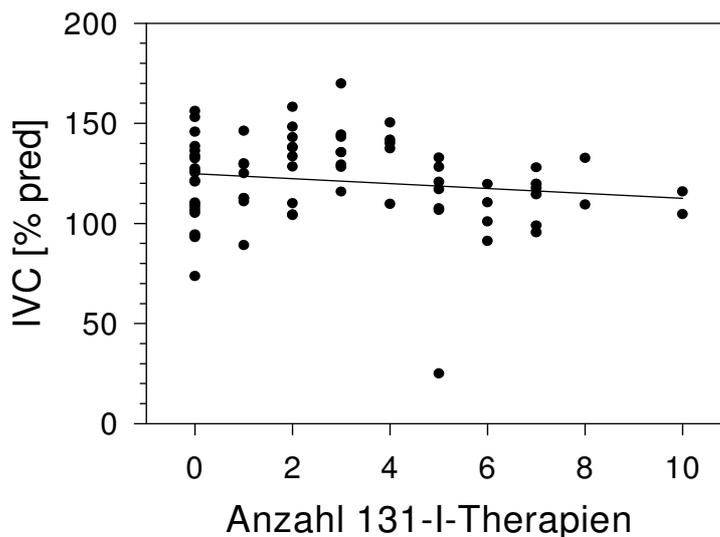


Abbildung 7: IVC [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien.

$$\text{IVC} [\% \text{pred}] = 124,83 + (-1,23) \cdot \text{Therapieanzahl}; \quad r^2 = 0,02 \quad p = 0,387$$

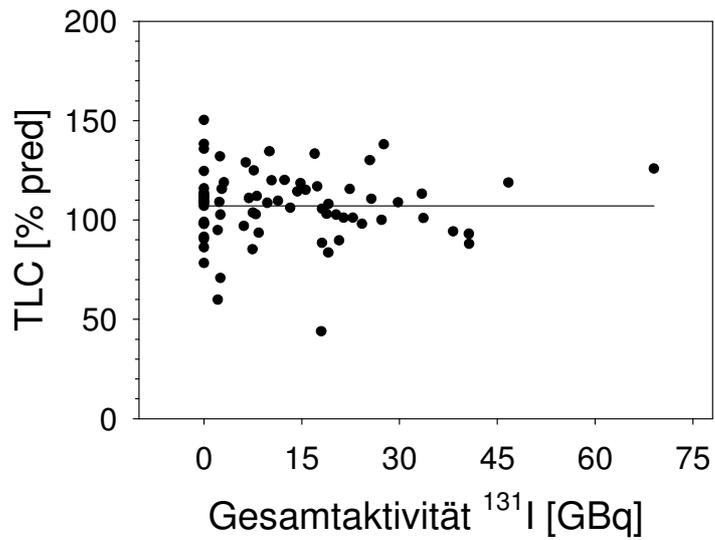


Abbildung 8: TLC [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ^{131}I [GBq].

$$\text{TLC} [\% \text{pred}] = 107,14; \quad r^2 = 0 \quad p = 0,736$$

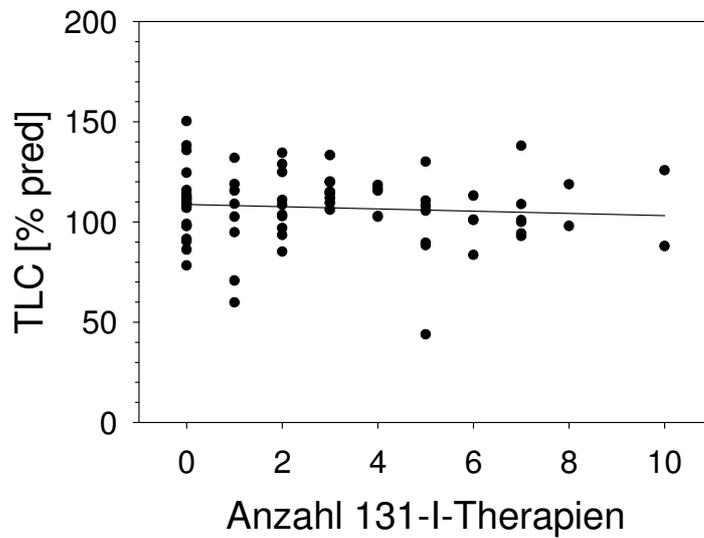


Abbildung 9: TLC [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl der Radioiodtherapien.

$$\text{TLC} [\% \text{pred}] = 108,70 + (-0,56) \cdot \text{Therapieanzahl}; \quad r^2 = 0,01 \quad p = 0,489$$

Bei den Untersuchungen aller Patienten war ein signifikanter Einfluss ($p < 0,05$) wiederholter Radioiodtherapien auf das Forcierte Expirationsvolumen (FEV_1) im Sinne einer pulmonalen Einschränkung erkennbar (Abb. 10, 11).

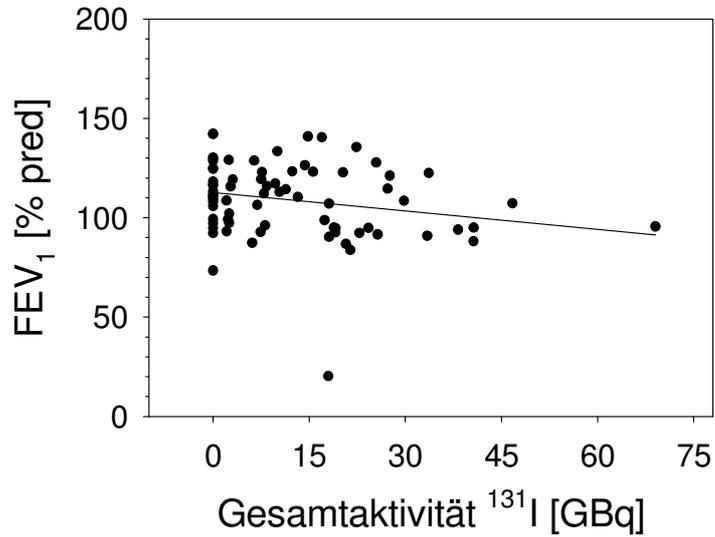


Abbildung 10: FEV_1 [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ^{131}I [GBq].

$$FEV_1 \text{ [%pred]} = 112,68 + (-0,31) \cdot \text{Gesamtaktivität [GBq]}; \quad r^2 = 0,05 \quad p = 0,031^*$$

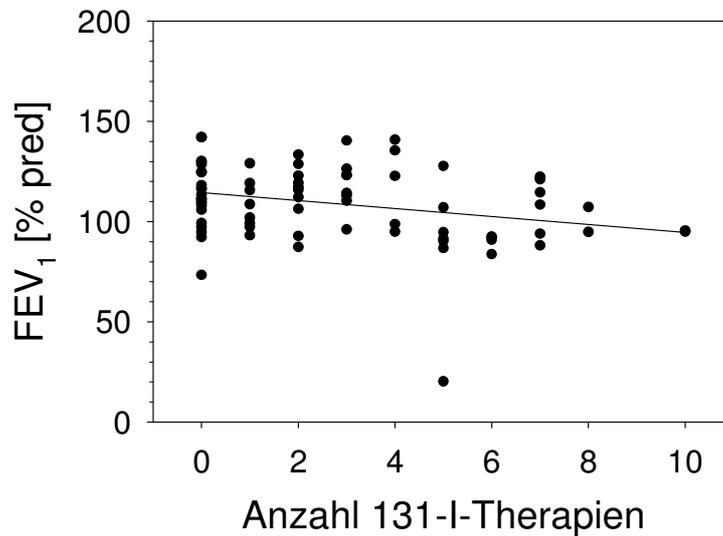


Abbildung 11: FEV_1 [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl der Radioiodtherapien.

$$FEV_1 \text{ [%pred]} = 114,49 + (-2,0) \cdot \text{Therapieanzahl}; \quad r^2 = 0,08 \quad p = 0,01^*$$

Die Diffusionskonstante KCOc fiel nach wiederholter Radioiodapplikation bzw. mit steigender Gesamtaktivität nicht signifikant ab (Abb. 12, 13).

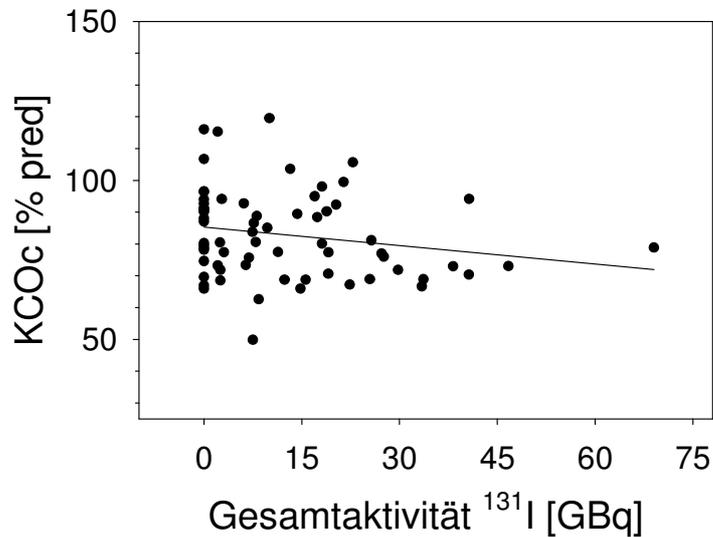


Abbildung 12: KCOc [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ^{131}I [GBq].

$$\text{KCOc} [\% \text{pred}] = 85,24 + (-0,19) \cdot \text{Gesamtaktivität} [\text{GBq}]; \quad r^2 = 0,04 \quad p = 0,077$$

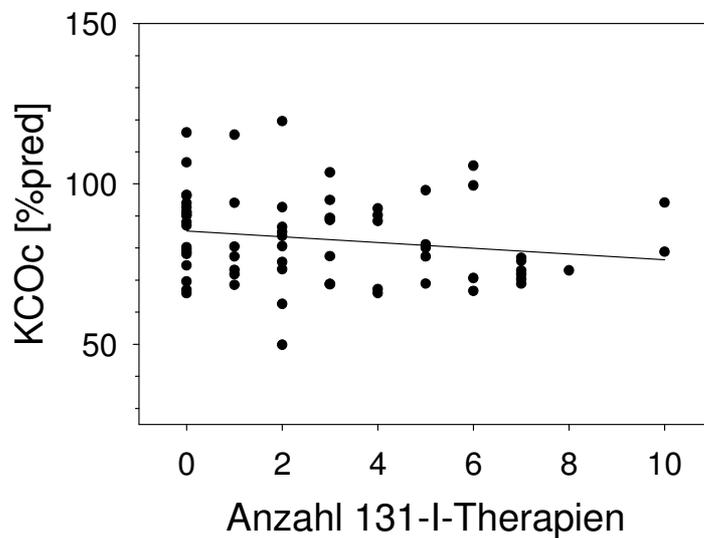


Abbildung 13: KCOc [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl der Radioiodtherapien.

$$\text{KCOc} [\% \text{pred}] = 85,34 + (-0,9) \cdot \text{Therapieanzahl}; \quad r^2 = 0,03 \quad p = 0,095$$

Weiterhin wurden die o. g. Parameter für Patienten ohne (M0; n = 26) und mit Lungenmetastasen (M1; n = 48) separat analysiert. Dabei zeigten sich die für das gesamte Patientenkollektiv nachgewiesenen Tendenzen auch für Patienten mit Lungenmetastasen. Darüber hinaus war in diesem Patientenkollektiv ein signifikanter Einfluss der Therapieanzahl auf IVC ($p < 0,01$; Abb. 14, 15), FEV_1 ($p < 0,05$; Abb. 18, 19) und KCOc ($p < 0,05$; Abb. 20, 21) erkennbar, so dass gezeigt werden konnte, dass die wiederholte therapeutische Applikation von Radioiod bzw. eine hohe Radioiod-Gesamtaktivität [GBq] bei Patienten mit pulmonal metastasiertem Schilddrüsenkarzinom zu einer eingeschränkten Lungenfunktion führt.

Die für Patienten ohne Lungenmetastasen dargestellten Streudiagramme und Regressionsgeraden zeigen bis auf KCOc vs. Zahl der Therapien keine signifikanten Effekte der wiederholten Radioiodtherapie bzw. steigenden Radioiodaktivität auf die untersuchten Parameter.

In allen dargestellten Streudiagrammen ist zu sehen, dass sich die Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter von der Anzahl der Radioiodtherapien deutlicher zeigt als in den Darstellungen mit der Radioiod-Gesamtaktivität als Einflussgröße. Eine Erklärung dafür ist, dass für jeden Therapiezyklus die Strahlenmenge individuell anhand des aktuellen Körpergewichtes bestimmt wurde und somit der Parameter „Therapieanzahl“ einen stärkeren Einfluss zeigt.

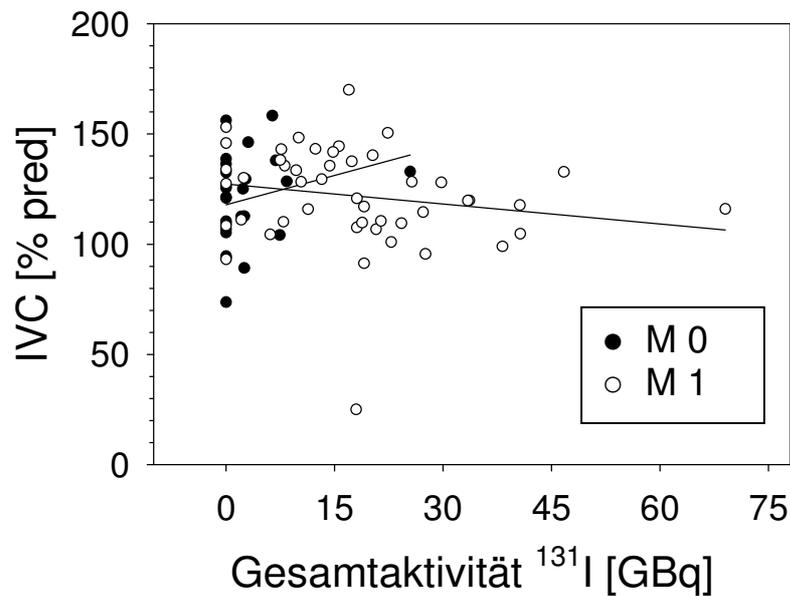


Abbildung 14: IVC [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ^{131}I [GBq] bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: $\text{IVC} [\% \text{pred}] = 117,94 + 0,89 \cdot \text{Gesamtaktivität} [\text{GBq}]; r^2 = 0,05 \quad p = 0,178$

M1: $\text{IVC} [\% \text{pred}] = 127,23 + (-0,3) \cdot \text{Gesamtaktivität} [\text{GBq}]; r^2 = 0,03 \quad p = 0,046^*$

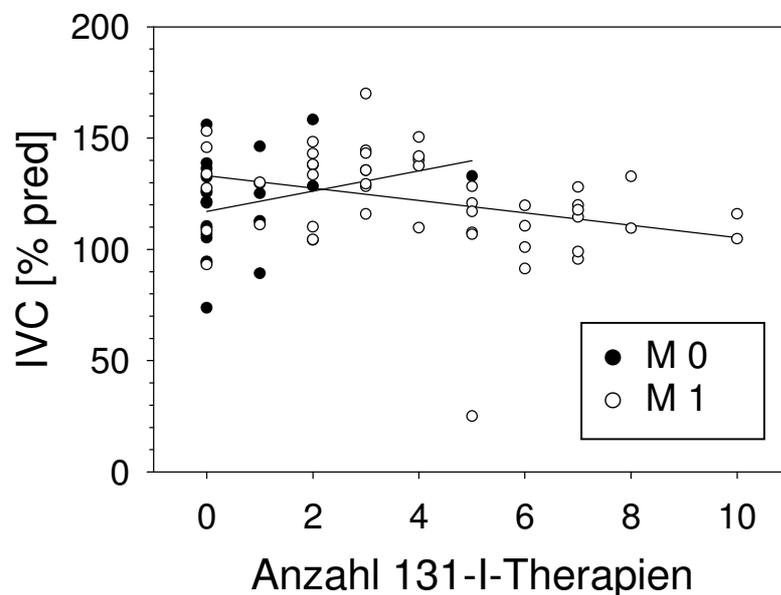


Abbildung 15: IVC [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl an ^{131}I -Therapien bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: $\text{IVC} [\% \text{pred}] = 116,99 + 4,56 \cdot \text{Therapieanzahl}; r^2 = 0,07 \quad p = 0,192$

M1: $\text{IVC} [\% \text{pred}] = 133,06 + (-2,78) \cdot \text{Therapieanzahl}; r^2 = 0,1 \quad p = 0,006^{**}$

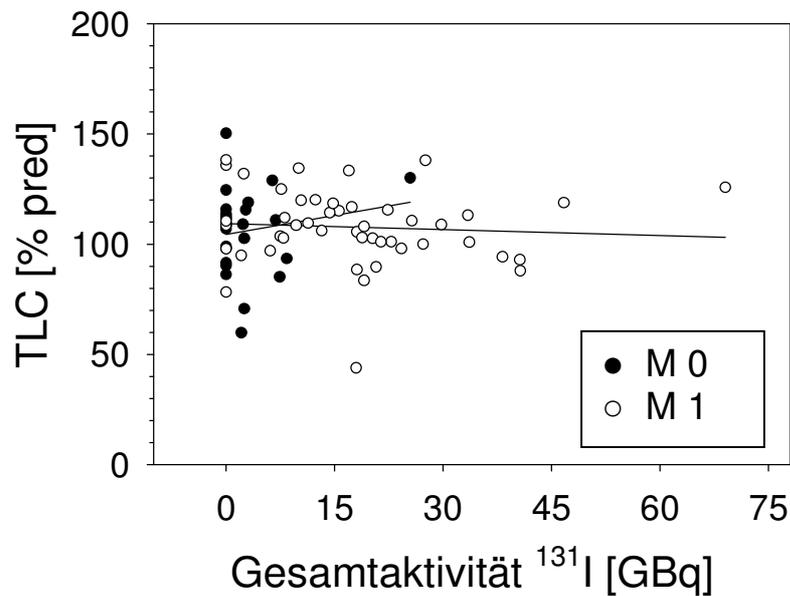


Abbildung 16: TLC [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ^{131}I [GBq] bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: $\text{TLC} [\% \text{pred}] = 104,45 + 0,57 \cdot \text{Gesamtaktivität} [\text{GBq}]; \quad r^2 = 0,03 \quad p = 0,940$
M1: $\text{TLC} [\% \text{pred}] = 109,34 + (-0,09) \cdot \text{Gesamtaktivität} [\text{GBq}]; \quad r^2 = 0,01 \quad p = 0,235$

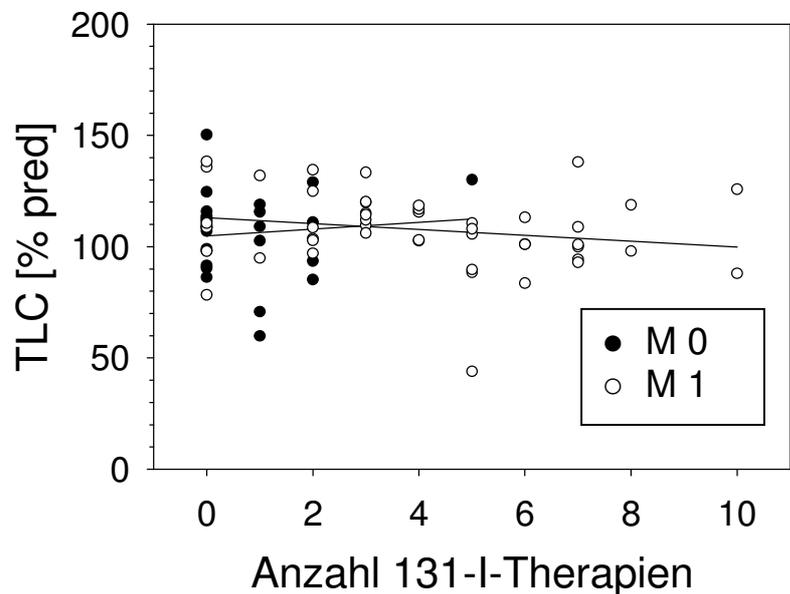


Abbildung 17: TLC [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: $\text{TLC} [\% \text{pred}] = 104,9 + 1,5 \cdot \text{Therapieanzahl}; \quad r^2 = 0,01 \quad p = 0,979$
M1: $\text{TLC} [\% \text{pred}] = 112,97 + (-1,32) \cdot \text{Therapieanzahl}; \quad r^2 = 0,04 \quad p = 0,095$

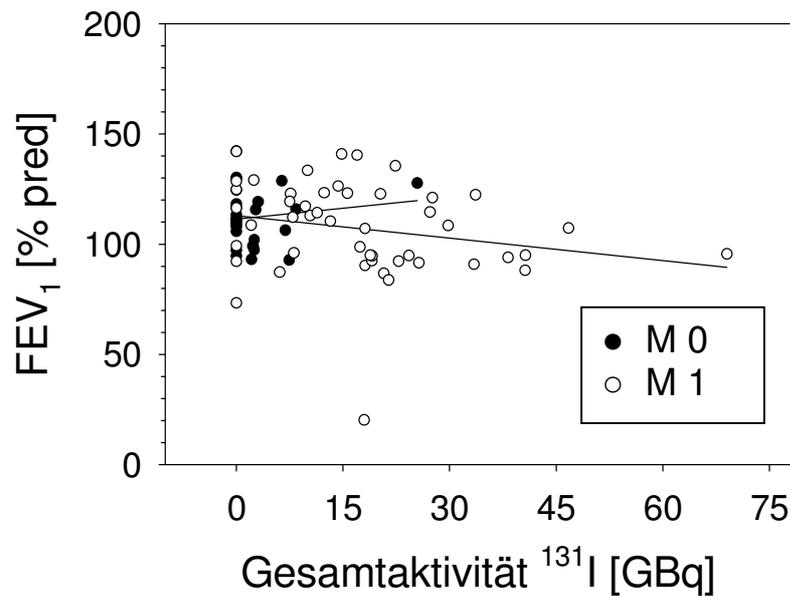


Abbildung 18: FEV₁ [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ¹³¹I [GBq] bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: FEV₁ [%pred] = 111,39 + 0,33 · Gesamtaktivität [GBq]; r² = 0,02 p = 0,643

M1: FEV₁ [%pred] = 112,98 + (-0,34) · Gesamtaktivität [GBq]; r² = 0,05 p = 0,028*

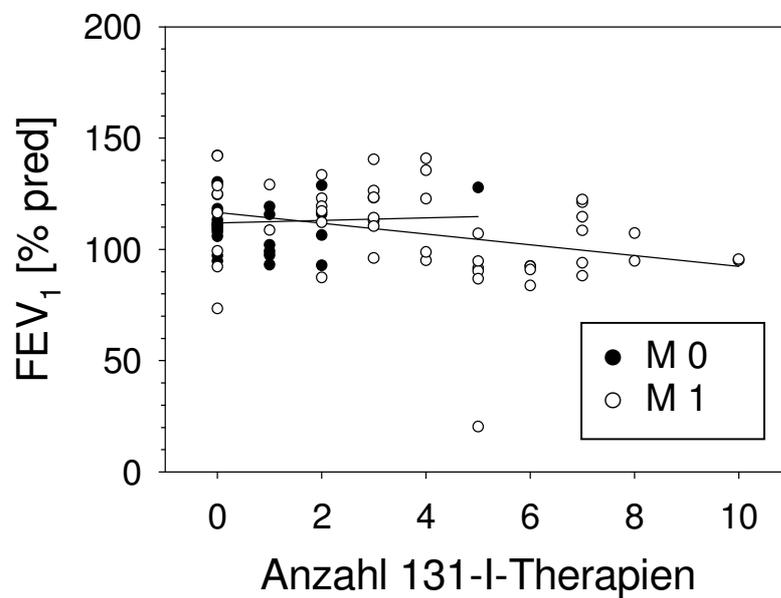


Abbildung 19: FEV₁ [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: FEV₁ [%pred] = 111,87 + 0,56 · Therapieanzahl; r² = 0 p = 0,521

M1: FEV₁ [%pred] = 116,62 + (-2,43) · Therapieanzahl; r² = 0,09 p = 0,008**

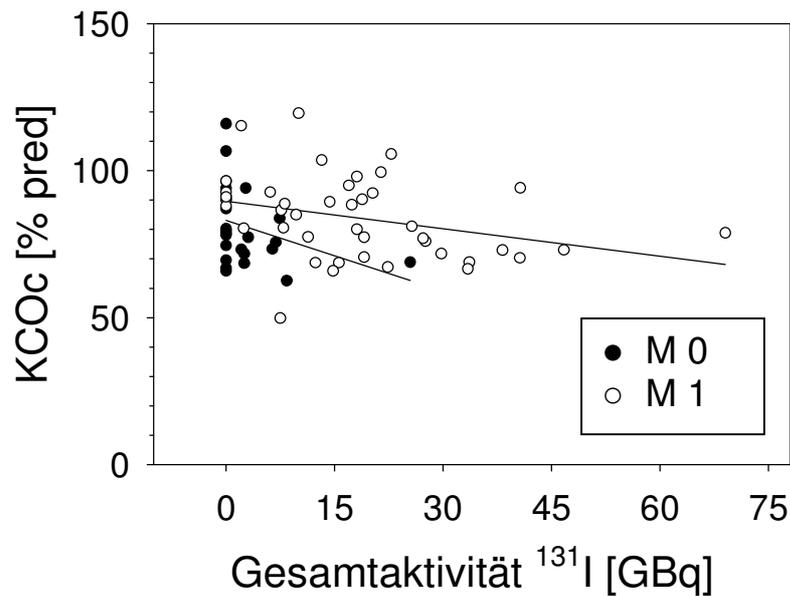


Abbildung 20: KCOc [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ¹³¹I [GBq] bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: $KCOc [\%pred] = 83,12 + (-0,8) \cdot \text{Gesamtaktivität [GBq]}$; $r^2 = 0,11$ $p = 0,056$
M1: $KCOc [\%pred] = 89,66 + (-0,31) \cdot \text{Gesamtaktivität [GBq]}$; $r^2 = 0,1$ $p = 0,02^*$

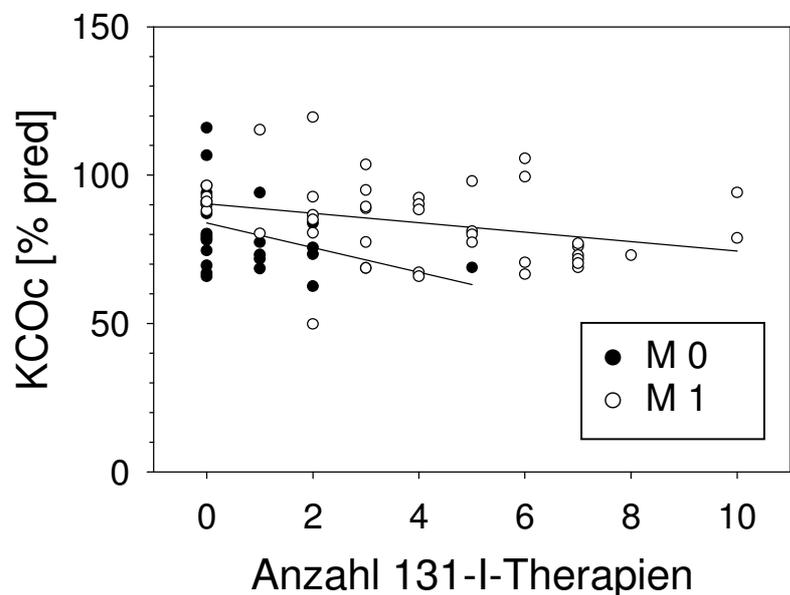


Abbildung 21: KCOc [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: $KCOc [\%pred] = 83,95 + (-4,16) \cdot \text{Therapieanzahl}$; $r^2 = 0,14$ $p = 0,047^*$
M1: $KCOc [\%pred] = 90,34 + (-1,59) \cdot \text{Therapieanzahl}$; $r^2 = 0,09$ $p = 0,022^*$

4.5 Spiroergometrie

Während der Spiroergometrie wurden die Maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2\text{max}$), die Alveolo-arterielle Gaspartialdruckdifferenz für O_2 unter Belastung ($AaDO_2$) sowie der Sauerstoffsättigungsabfall (ΔSPO_2) bestimmt. Die Untersuchungen zeigten keinen Einfluss wiederholter Radioiodtherapien bzw. höherer Radioiod-Gesamtaktivitäten [GBq] auf den pulmonalen Gasaustausch unter körperlicher Belastung der Patienten (Abb. 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Auch die separat für Patienten mit und ohne Lungenmetastasen durchgeführten Analysen ließen keine Abhängigkeit im Sinne der Hypothesen (vgl. Zielsetzung) erkennen (Abb. 28, 29, 30, 31, 32, 33).

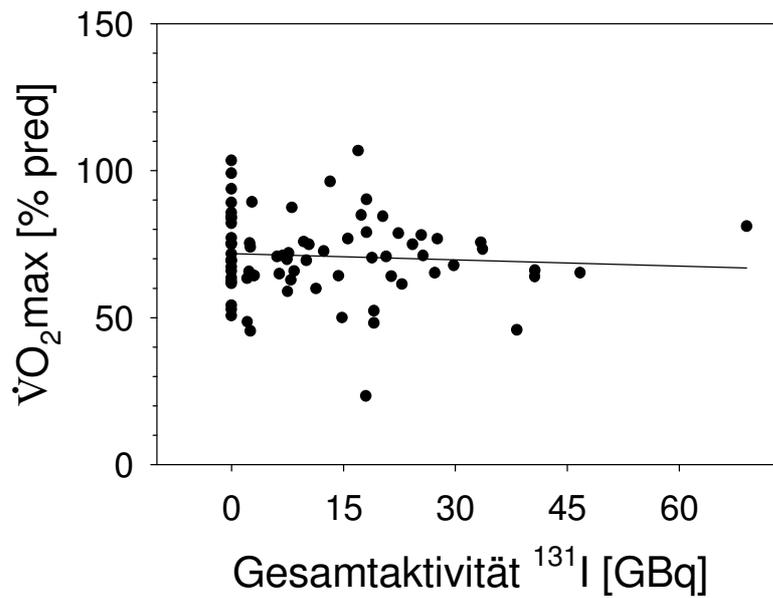


Abbildung 22: $\dot{V}O_2\text{max}$ [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ^{131}I [GBq].

$$\dot{V}O_2\text{max} [\%pred] = 71,77 + (-0,07) \cdot \text{Gesamtaktivität} [\text{GBq}]; \quad r^2 = 0 \quad p = 0,595$$

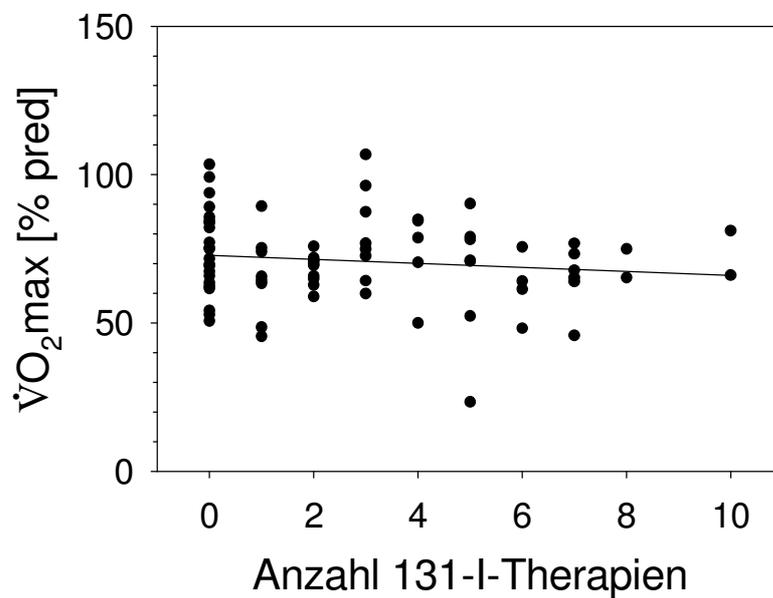


Abbildung 23: $\dot{V}O_2\text{max}$ [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl der Radioiodtherapien.

$$\dot{V}O_2\text{max} [\%pred] = 72,83 + (-0,68) \cdot \text{Therapieanzahl}; \quad r^2 = 0,02 \quad p = 0,431$$

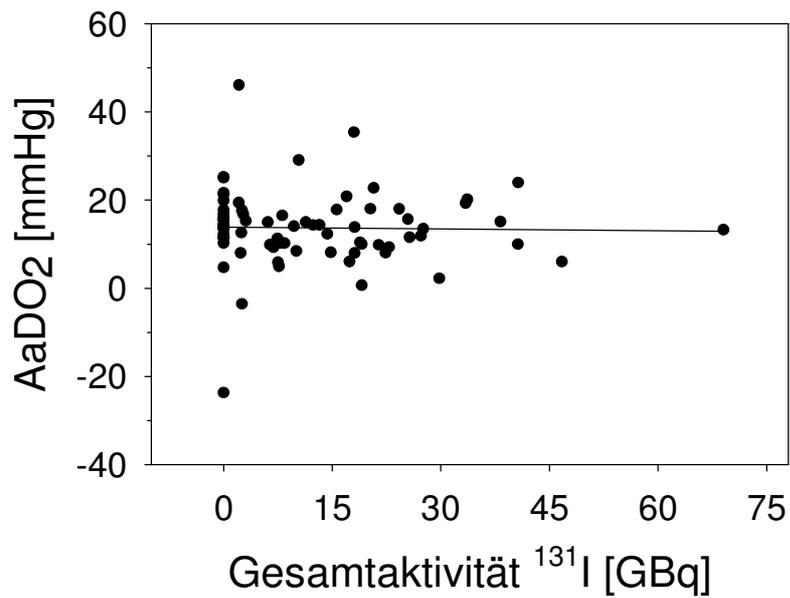


Abbildung 24: AaDO₂ [mmHg] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ¹³¹I [GBq].

$$\text{AaDO}_2 \text{ [mmHg]} = 13,88 + (-0,01) \cdot \text{Gesamtaktivität [GBq]}; \quad r^2 = 0 \quad p = 0,296$$

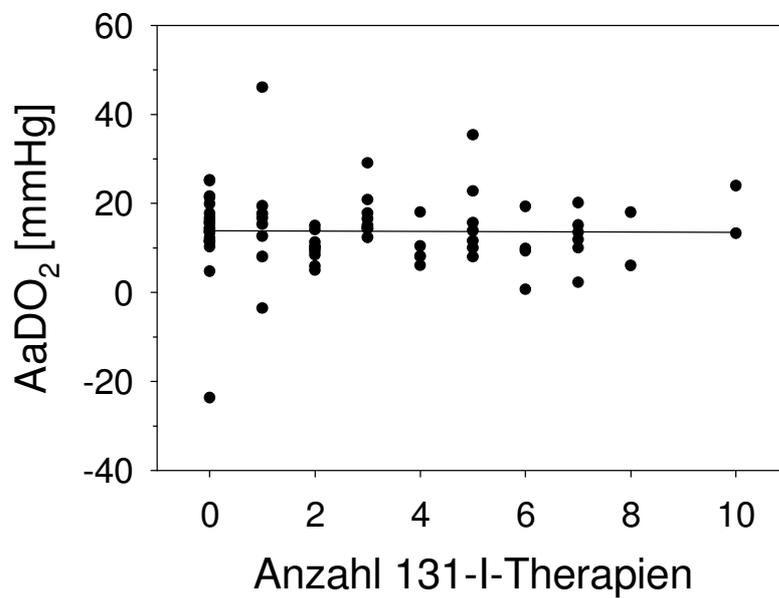


Abbildung 25: AaDO₂ [mmHg] in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien.

$$\text{AaDO}_2 \text{ [mmHg]} = 13,81 + (-0,03) \cdot \text{Therapieanzahl}; \quad r^2 = 0 \quad p = 0,296$$

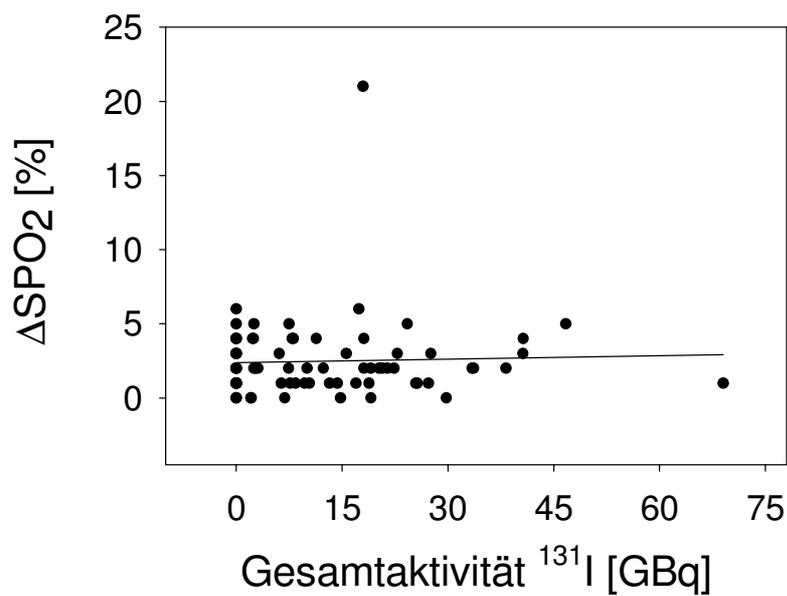


Abbildung 26: ΔSPO_2 [%] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ^{131}I [GBq].

$$\Delta\text{SPO}_2 \text{ [%]} = 2,38 + 0,01 \cdot \text{Gesamtaktivität [GBq]}; \quad r^2 = 0 \quad p = 0,885$$

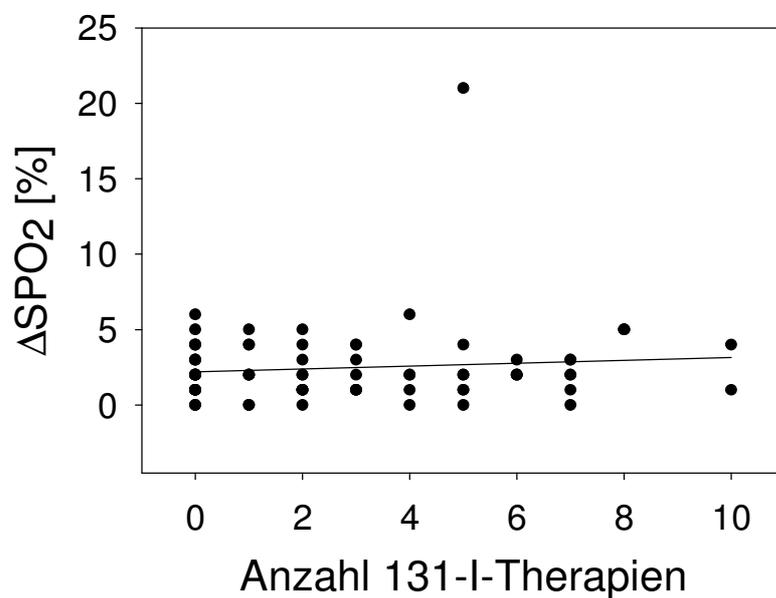


Abbildung 27: ΔSPO_2 [%] in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien.

$$\Delta\text{SPO}_2 \text{ [%]} = 2,21 + 0,1 \cdot \text{Therapieanzahl}; \quad r^2 = 0,01 \quad p = 0,715$$

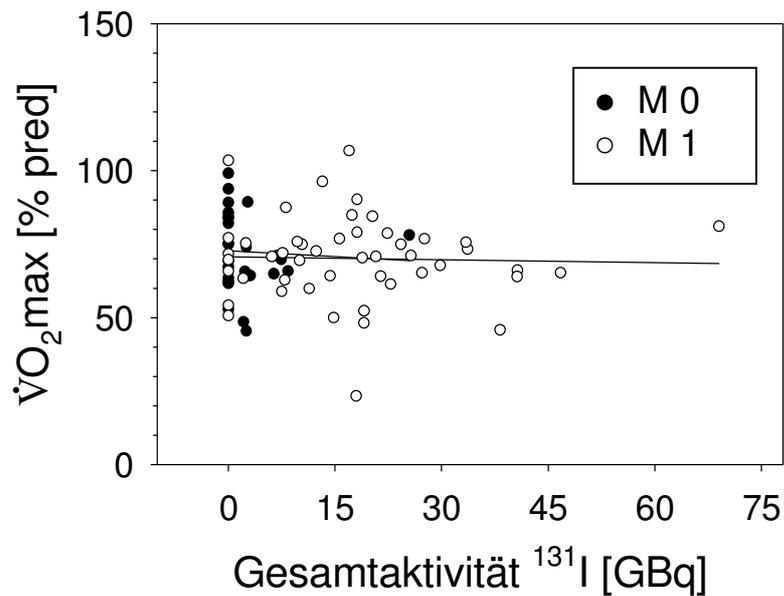


Abbildung 28: $\dot{V}O_2\text{max}$ [%pred] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ^{131}I [GBq] bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: $\dot{V}O_2\text{max}$ [%pred] = 72,75 + (-0,13) · Gesamtaktivität [GBq]; $r^2 = 0$ p = 0,315

M1: $\dot{V}O_2\text{max}$ [%pred] = 70,67 + (-0,03) · Gesamtaktivität [GBq]; $r^2 = 0$ p = 0,957

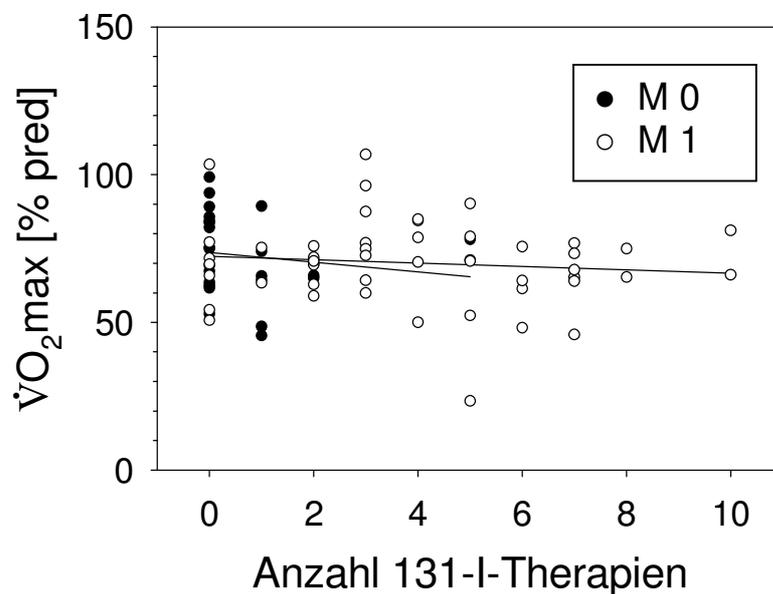


Abbildung 29: $\dot{V}O_2\text{max}$ [%pred] in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: $\dot{V}O_2\text{max}$ [%pred] = 73,59 + (-1,63) · Therapieanzahl; $r^2 = 0,02$ p = 0,258

M1: $\dot{V}O_2\text{max}$ [%pred] = 72,38 + (-0,57) · Therapieanzahl; $r^2 = 0,01$ p = 0,688

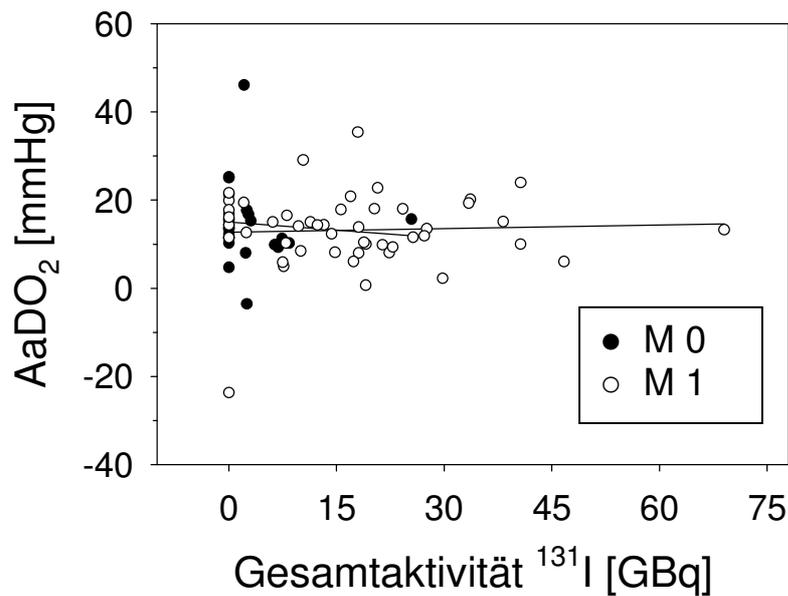


Abbildung 30: AaDO₂ [mmHg] unter max. Belastung in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ¹³¹I [GBq] bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: AaDO₂ [mmHg] = 14,99 + (-0,12) · Gesamtaktivität [GBq]; r² = 0,01 p = 0,213
M1: AaDO₂ [mmHg] = 12,71 + 0,03 · Gesamtaktivität [GBq]; r² = 0 p = 0,606

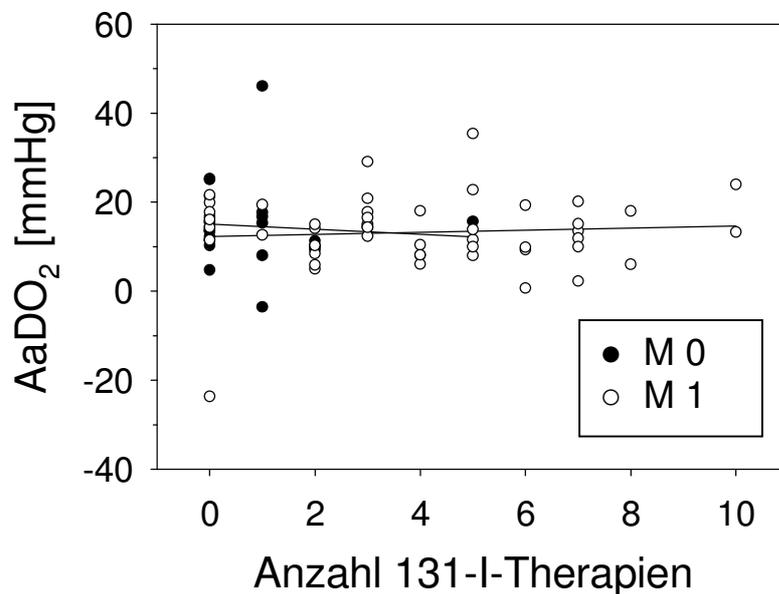


Abbildung 31: AaDO₂ [mmHg] unter max. Belastung in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: AaDO₂ [mmHg] = 14,99 + (-0,12) · Therapieanzahl; r² = 0,01 p = 0,218
M1: AaDO₂ [mmHg] = 12,71 + 0,03 · Therapieanzahl; r² = 0 p = 0,592

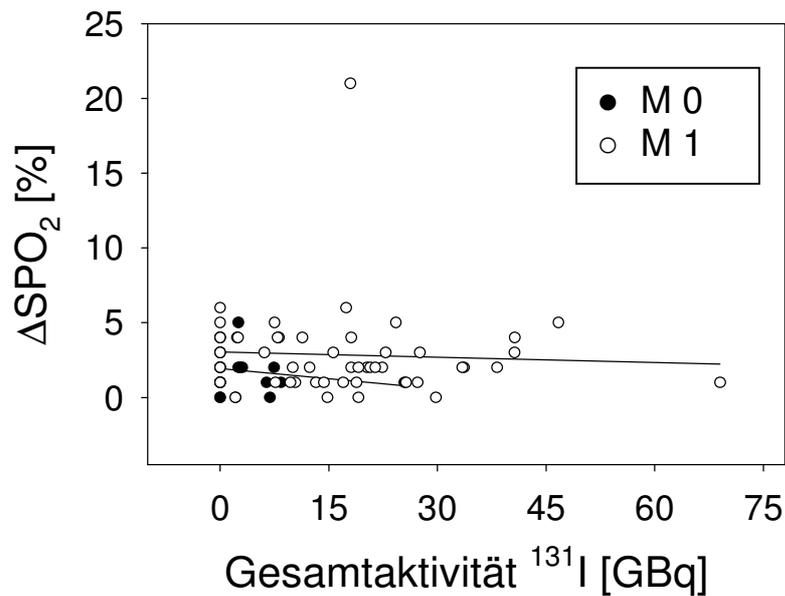


Abbildung 32: ΔSPO_2 [%] in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität ^{131}I [GBq] bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: ΔSPO_2 [%] = 1,93 + (-0,05) · Gesamtaktivität [GBq]; $r^2 = 0,03$ $p = 0,691$
M1: ΔSPO_2 [%] = 3,04 + (-0,01) · Gesamtaktivität [GBq]; $r^2 = 0$ $p = 0,447$

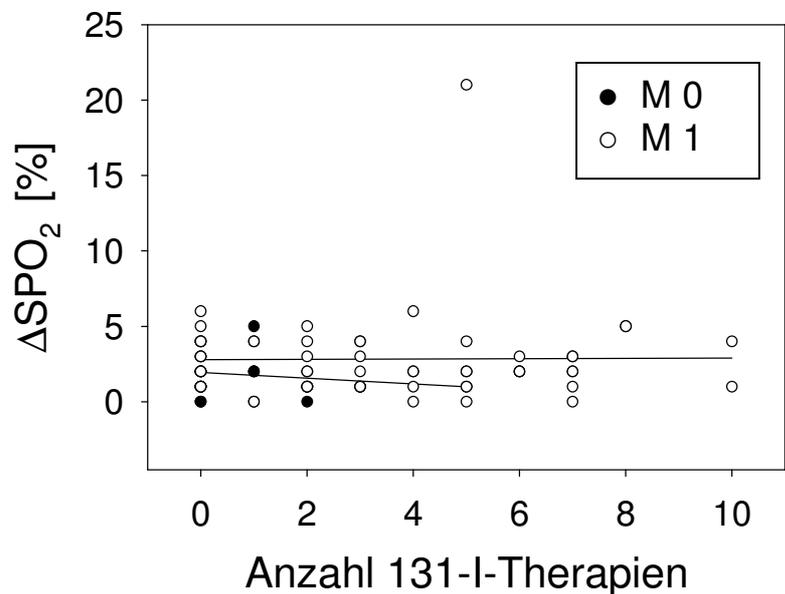


Abbildung 33: ΔSPO_2 [%] in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapien bei Patienten ohne (M0) und mit Lungenmetastasen (M1).

M0: ΔSPO_2 [%] = 1,94 + (-0,19) · Therapieanzahl; $r^2 = 0,03$ $p = 0,611$
M1: ΔSPO_2 [%] = 2,79 + 0,01 · Therapieanzahl; $r^2 = 0$ $p = 0,736$

5. Diskussion

Die Lungenfibrose zählt zu den möglichen Spätkomplikationen nach Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms. Ihre Häufigkeit wird in der Literatur mit 1-10% angegeben [24, 39, 71, 80, 86, 96].

Es war zu klären, welchen Einfluss die Anzahl an Radioiodtherapien bzw. die Radioiod-Gesamtaktivität [GBq] auf die Entstehung einer im Thorax-CT nachweisbaren Lungenfibrose hat und wie sich die Parameter der Lungenfunktion und der pulmonale Gasaustausch unter körperlicher Belastung im Therapieverlauf verändern.

Bisher liegen kaum Veröffentlichungen vor, die mögliche Untersuchungsverfahren zur Aufdeckung einer radioiodinduzierten Lungenfibrose beschreiben. Vor dem Hintergrund der sehr guten Remissionsraten und Langzeitüberlebens-Prognose – besonders für Kinder mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen – hat dieser Aspekt für die Erkennung von Frühformen einer Lungenfibrose große Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit stellt die erste systematische Untersuchung radiologischer und funktioneller Aspekte hinsichtlich der (Früh-)Diagnose radioiodinduzierter Formen der Lungenfibrose dar.

Dabei wurden in Form einer Querschnittstudie 74 weißrussische Kinder und Jugendliche untersucht, die infolge des Reaktorunfalls in Tschernobyl (Ukraine, 1986) an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankten und in 64,9% der Fälle pulmonale Metastasen ausbildeten. Die Patienten hatten durchschnittlich $2,82 \pm 2,75$ Radioiodtherapien (0-10), jedoch keine Chemotherapie oder Radiatio erhalten.

5.1 Fibrose im Thorax-CT

Mit zunehmender Anzahl an Radioiodtherapiezyklen bzw. steigender ^{131}I -Gesamtaktivität war eine signifikante Zunahme ($p = 0,0354$) fibrotischer Veränderungen im Thorax-CT erkennbar (vgl. Tab. 5). Patienten mit radiologisch erkennbaren fibrotischen Veränderungen hatten bis zum Untersuchungszeitpunkt signifikant höhere ^{131}I -Gesamtaktivitäten bzw. mehr Radioiodtherapiezyklen erhalten als Patienten mit normalem Lungenbefund im Thorax-CT (vgl. Tab. 6). Bei der

separaten Betrachtung von Patienten mit (M1) und ohne Lungenmetastasen (M0) zeigte sich hingegen nur bei M1-Patienten mit zunehmender ^{131}I -Gesamtaktivität bzw. Zahl an Radioiodtherapiezyklen ein signifikanter Anstieg hinsichtlich des Fibrose-Grades (vgl. Tab. 9).

Damit konnte mittels röntgenologischer Diagnostik die eingangs aufgestellte Hypothese bestätigt werden, dass für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom das Risiko, eine Lungenfibrose auszubilden, mit der Radioiodtherapie-Zahl bzw. ^{131}I -Gesamtaktivität steigt. Das steht im Einklang mit Übersichtsarbeiten, die eine Lungenfibrose als mögliche Spätkomplikation nach Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms beschreiben [24, 39, 80, 86, 96]. Reiners wertete die Daten von 95 erkrankten weißrussischen Kindern und Jugendlichen aus und fand in acht Fällen, bei denen jeweils mehr als 20 GBq ^{131}I verabreicht worden waren, radiologische Zeichen der Lungenfibrose [77]. Darunter befanden sich jedoch fünf Patienten, die mit Bleomycin, das selbst eine Lungenfibrose induzieren kann, vorbehandelt waren.

Perret untersuchte retrospektiv die Daten von 32 erwachsenen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und wertete dabei die im Verlauf der ^{131}I -Therapie angefertigten konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahmen aus [71]. Bei nur sechs dieser Patienten war nach Abschluss der Hochdosis-Radioiodtherapie zusätzlich auch eine Computertomographie des Thorax durchgeführt worden. Er beschreibt dabei keinen infolge der Radioiodtherapie neu aufgetretenen Fall einer Lungenfibrose. Der in der überwiegenden Zahl der Fälle zum Einsatz gekommene Röntgen-Thorax ist jedoch in seiner Sensitivität in Bezug auf Frühformen der Lungenfibrose (Frühformen fibrotischer Veränderungen des Lungenparenchyms) der Computertomographie deutlich unterlegen [45]. Außerdem handelte es sich bei den untersuchten Patienten um erwachsene Personen, so dass Perrets Daten mit denen der vorliegenden Studie nicht direkt verglichen werden können.

Weitere oder ähnliche Studien, die die röntgenologische Diagnostik fibrotischer Lungenparenchymveränderungen unter Radioiodtherapie des kindlichen Schilddrüsenkarzinoms beinhalten, liegen derzeit nicht vor.

Die bei ca. 30% unseres Patientenkollektives im Thorax-CT nachweisbaren fibrotischen Veränderungen stehen jedoch im Gegensatz zu der in der Literatur angegebenen Häufigkeit manifester Fibrosen von 1-10%. Als Begründung für den unerwartet hohen

Anteil von Patienten mit fibrotischen pulmonalen Veränderungen könnte die Tatsache dienen, dass in der vorliegenden Arbeit deren röntgenologische Diagnose ausschließlich anhand von CT-Untersuchungen erfolgte, wobei selbst kleinste pleurale und pulmonale Veränderungen berücksichtigt wurden. Weiterhin wurden in der Auswertung alle Befunde mit einem Fibrose-Grad ≥ 1 , das heißt von diskreten fibrotischen Veränderungen bis hin zu radiologischen Zeichen der manifesten Lungenfibrose zusammengefasst.

5.2 Lungenfunktionsuntersuchungen

Zum Nachweis von fibrotischen Frühveränderungen, die durch die Passage von radioaktiv markiertem ^{131}I durch die Lungen verursacht werden können, wurden weiterhin Lungenfunktionsuntersuchungen eingesetzt.

Bezogen auf das gesamte Kollektiv konnten wir mit zunehmender ^{131}I -Gesamtaktivität bzw. Anzahl an Radioiodtherapiezyklen einen signifikanten Abfall der FEV_1 ($p = 0,031$ bzw. $0,01$), sowie eine Tendenz zur Abnahme der KCOc ($p = 0,077$ bzw. $0,095$) zeigen. Ein signifikanter Einfluss auf IVC und TLC ergab sich nicht.

Bei der separaten Betrachtung der Patienten mit Lungenmetastasen (M1) beobachteten wir einen im Therapieverlauf signifikanten Rückgang von IVC , FEV_1 und KCOc , bei Patienten ohne pulmonale Metastasen (M0) hingegen lediglich einen Abfall von KCOc . Es muss allerdings beachtet werden, dass die separate Datenanalyse für M0-Patienten keine valide statistische Aussage zulässt, da die Stichprobenmenge ($n = 26$) zu gering war und – verglichen mit dem M1-Kollektiv – sowohl die durchschnittliche Therapieanzahl ($0,7$ vs. $4,0$) als auch die kumulative Radioiodaktivität ($2,69$ vs. $17,58$ GBq) deutlich niedriger lagen.

Damit kann auch anhand der Lungenfunktionsuntersuchungen die Hypothese gestützt werden, dass die Radioiodtherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von Therapiezahl und Gesamtaktivität einen potentiellen Risikofaktor für die Entstehung einer Lungenfibrose darstellt.

Im Einklang mit unseren Daten beschreiben Reiners und Mitarbeiter ein erhöhtes Fibroserisiko mit Einschränkung der Lungenfunktion im Sinne von restriktiven

Ventilationsstörungen im Verlauf wiederholter Radioiodtherapien beim Schilddrüsenkarzinom [77, 86]. Auch Samuel et al. beobachteten bei spirometrischen Untersuchungen (VC, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC) an 27 Patienten mit pulmonal metastasiertem Schilddrüsenkarzinom im Alter unter 18 Jahren in einem Fall eine schwere restriktive Lungenerkrankung, in drei Fällen moderate und in zwei Fällen sehr leichte restriktive Veränderungen der Lungenvolumina [96].

Unsere Ergebnisse stehen jedoch im Gegensatz zu dem Bericht von Perret, der retrospektiv die Krankheitsverläufe von 73 erwachsenen Patienten mit pulmonalen Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms analysierte und dabei keine Aktivitäts- oder Zeitabhängigkeit bzgl. der Entstehung einer Lungenfibrose nach Radioiodtherapie fand, d. h. keinen Fall von im Therapieverlauf neu aufgetretener Lungenfibrose [71]. Kritisch betrachtet werden muss dabei der inkonsequente Einsatz von Lungenfunktionsuntersuchungen, die in der zitierten Studie nur vor der ersten und nach der zweiten Radioiodtherapie erfolgten.

Besser untersucht als die Auswirkungen der Radioiodtherapie bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ist jedoch die funktionelle Auswirkung von perkutaner Bestrahlung des Thorax aufgrund von Indikationen wie bösartige Neubildungen der Pleura, der Lunge, des Mediastinums oder der Thoraxwand inklusive Mamma. Hier zeigen verschiedene Untersuchungen, dass eine Einschränkung der Lungenfunktion relativ zur Strahlendosis entsteht.

Theuws et al. untersuchten die Lungenfunktion 3, 18 und 48 Monate nach alleiniger Thorax-Radiatio bzw. nach Radiochemotherapie bei 69 Mamma-Karzinom- und 41 Lymphom-Patienten [110]. VC, FEV₁ und V_A korrelierten gut mit der applizierten Strahlendosis („mean lung dose“) und zeigten zwischen 3 und 18 Monaten eine partielle Erholung. Die Diffusionskapazität wurde in erster Linie durch eine parallel verabreichte Chemotherapie beeinflusst und zeigte keine Erholungstendenz.

Auch Abid et al. belegten, dass Bestrahlung, Chemotherapie oder deren Kombination pulmonale Toxizität induzieren [1]. Im Falle der Radiatio hing die Inzidenz und Schwere der Lungenschädigung von der applizierten Strahlendosis, der Anzahl der Fraktionen, dem bestrahlten Lungenvolumen und der Strahlenqualität ab. Im Allgemeinen war der Schaden umso größer, je mehr Lungenvolumen bestrahlt wurde.

Eine Gruppe um Abratt beobachtete Patienten, die Thorax-Bestrahlungen aufgrund eines Lungenkarzinoms erhalten hatten und bei denen die sog. Spättoxizität zu einer Lungenfibrose führte [2]. Durch morphologische Veränderungen der Diffusionsstrecke kam es zu einer verminderten Diffusionskapazität, zusätzlich zu einem Abfall von TLC, FVC und FEV₁, wobei FEV₁ die geringsten Änderungen zeigte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass aufgrund dieses Zusammenhanges Lungenfunktionsuntersuchungen die objektivste Bewertungsmöglichkeit bezüglich funktioneller Spät-effekte strahlungsinduzierter pulmonaler Toxizität sind. Die Messungen müssten Lungenvolumina ebenso enthalten wie die Diffusionskapazität.

5.3 Spiroergometrie

Ein bindegewebiger Umbau des Lungenparenchyms spiegelt sich funktionell häufig auch in Störungen des pulmonalen Gasaustausches unter körperlicher Belastung wieder. Hsia beschreibt für restriktive Lungenerkrankungen, dass (latente) pulmonale Gasaustauschstörungen während körperlicher Belastung am besten durch die Parameter Sauerstoffsättigungsabfall (ΔSPO_2), Alveolo-arterielle Gaspartialdruckdifferenz für Sauerstoff (AaDO₂) und Diffusionskapazität (TLCO bzw. KCOc) aufgedeckt werden können. Als Hinweise auf eine entsprechende pathologische Veränderung wertet er einen signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung (ΔSPO_2), eine Erhöhung der AaDO₂ und eine verminderte KCOc [41].

Die Bedeutung von Auffälligkeiten des pulmonalen Gasaustausches unter Belastung wird jedoch kontrovers eingeschätzt. Xaubet et al. untersuchten 13 Patienten mit Idiopathischer Lungenfibrose und zeigten einen signifikanten Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (pO₂) während körperlicher Belastung ($r = -0,60$; $p = 0,02$), der zudem sehr gut mit dem im High-resolution CT des Thorax festgestellten Krankheitsausmaß korrelierte [116]. Demgegenüber steht eine Untersuchung von Erbes et al. an 99 Patienten mit Idiopathischer Lungenfibrose (IPF), in welcher zur Prognosebeurteilung u. a. der pulmonale Gasaustausch in Ruhe und während Belastung anhand der Parameter pO₂ und AaDO₂ analysiert wurden [20]. Dabei zeigte sich, dass die Parameter des pulmonalen Gasaustausches in Ruhe und während Belastung keine

prognostische Bedeutung für die Überlebensraten hatten. Hingegen wurde eine signifikant verkürzte Überlebenszeit bei Patienten mit einer TLC kleiner als zwei Standardabweichungen des Vorhersagewertes und bei Patienten mit einer kombinierten Reduktion von TLC und VC um mehr als zwei Standardabweichungen beobachtet.

Bei der im Rahmen unserer Studie durchgeführten Spiroergometrie wurden die Parameter $\dot{V}O_2\text{max}$, $AaDO_2$ und ΔSPO_2 ausgewertet. Dabei konnten wir keine signifikanten Zusammenhänge dieser Parameter zur Anzahl an Therapiezyklen bzw. ^{131}I -Gesamtaktivität feststellen. Auch bei der separaten Betrachtung der Kollektive mit und ohne Lungenmetastasen fanden wir keine Gasaustauschstörungen bei Patienten mit höherer Radioiod-Gesamtaktivität bzw. Therapiezahl. Somit zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Radioiodtherapie auf den pulmonalen Gasaustausch unter Belastung bei den von uns untersuchten Schilddrüsenkarzinom-Patienten.

Eine mögliche Ursache für die gemessenen nicht-pathologischen Parameter während der Fahrradergometrie kann die eingeschränkte Leistungsfähigkeit der Patienten infolge ihrer hypothyreotischen Stoffwechsellage sein, in der diese sich während der zur Radioiodtherapie notwendigen Unterbrechung der Hormonsubstitutionsbehandlung artifiziell befanden. Darum könnte eine maximale körperliche Belastung zur Aufdeckung latenter pulmonaler Gasaustauschstörungen, wie sie für Frühformen der Lungenfibrose charakteristisch sind, nicht erreicht worden sein. Andererseits könnten beim Vorliegen nur minimaler lokaler fibrotischer Veränderungen die meisten alveolo-kapillären Einheiten noch voll funktionsfähig und damit der pulmonale Gasaustausch auch noch unbeeinträchtigt geblieben sein.

5.4 Korrelationsanalysen

Der für die Auswertung des Thorax-CT verwendete „Fibrose-Score“ (vgl. Tab. 1) kam hier erstmals zum Einsatz und stützt sich auf ähnliche Klassifizierungen in der Literatur und auf Erfahrungswerte der beiden befundenden Radiologen für Frühformen einer Lungenfibrose. Zum Versuch der Objektivierung dieser Befunde – auch für die weitere Verwendung der Grad-Einteilung in laufenden longitudinalen Untersuchungen – wurden Korrelationsanalysen zwischen dem „Fibrose-Score“ und den ermittelten funktionellen Parametern durchgeführt. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv zeigte sich dabei ein signifikanter Abfall der Lungenfunktionsparameter IVC, TLC und FEV₁ mit steigendem Grad der Lungenfibrose im Thorax-CT (vgl. Tab. 10). Für Patienten ohne Lungenmetastasen konnten wir eine signifikante Abnahme von TLC und FEV₁, für Patienten mit Lungenmetastasen von TLC und IVC mit steigendem Fibrose-Grad beobachten. Bei den Parametern des pulmonalen Gasaustausches unter körperlicher Belastung ($\dot{V}O_{2max}$, AaDO₂, ΔSPO_2) zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit den radiologischen Zeichen einer Lungenfibrose.

In der Literatur finden sich verschiedene Korrelationsanalysen zwischen Lungenfunktionsparametern und Thorax-CT-Befunden für Patienten mit Lungenfibrose. Xaubet et al. untersuchten 39 Patienten mit Idiopathischer Lungenfibrose (IPF) und berichteten, dass das Krankheitsausmaß im High-resolution CT des Thorax mit der Forcierten Vitalkapazität (FVC; $r = -0,46$; $p = 0,003$), der Diffusionskapazität (TLCO; $r = -0,4$; $p = 0,03$) und dem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes unter körperlicher Belastung (pO_2 ; $r = -0,6$; $p = 0,02$) signifikant korrelierten [116]. Über weitere Parameter wurde keine Aussage getroffen.

Hansell analysierte, warum bei diffusen Lungenerkrankungen, zu welchen auch die Lungenfibrose zählt, Pathologien im High-resolution CT des Thorax hingegen häufig nur wenig mit physiologischen Krankheitsparametern korrelieren [31]. Er machte Fehlerquellen sowohl in der radiologischen Befundung als auch während der Lungenfunktionsuntersuchung (Untersucher, Technik) dafür verantwortlich. Weiterhin schließe ein normaler CT-Befund mögliche funktionelle Defizite im Sinne einer diffus-interstitiellen Lungenerkrankung nicht aus und umgekehrt.

Offensichtlich gibt es diffuse Lungenerkrankungen, bei denen eine sehr hohe Korrelation zwischen morphologischen und funktionellen Veränderungen vorliegt, jedoch auch gegenteilige Beschreibungen, in denen sich kein Zusammenhang zwischen röntgenologischen Befunden und Parametern der Lungenfunktion bzw. des pulmonalen Gasaustausches zeigt.

Eine derart enge Korrelation zwischen Krankheitsausmaß der Lungenfibrose im Thorax-CT und Abnahme der Diffusionskapazität, wie sie Xaubet et al. beschreiben, wurde bei unseren Patienten nicht gefunden. Als Grund dafür kommen die in unseren Fällen sehr großzügigen Einschlusskriterien für das radiologische Merkmal „fibrotische Veränderungen“ (Fibrose-Grad ≥ 1) in Betracht, wobei minimale Veränderungen möglicherweise noch keine funktionellen Einschränkungen verursachen. Eine weitere denkbare Ursache stellen die im Gegensatz zu einer manifesten Idiopathischen Lungenfibrose bei fibrotischen Frühveränderungen der Lunge – bei den in der aktuellen Studie untersuchten Patienten mit Schilddrüsenkarzinom – nur geringfügigen Veränderungen im Bereich der alveolo-kapillären Einheiten mit noch normaler Diffusionsstrecke und -kapazität dar. Histologische Untersuchungen des Lungengewebes zum Vergleich mit den Ergebnissen der Computertomographie standen nicht zur Verfügung.

Das Thorax-CT, insbesondere ein High-resolution CT, gilt trotz Strahlenexposition und hoher Kosten als sensitivstes radiologisches Verfahren zur Erkennung von Frühformen der Lungenfibrose, dabei vor allem kleinster intrapulmonaler und pleuraler Veränderungen [44, 45].

Da der hier erstmals zur Graduierung verwendete „Fibrose-Score“ durch die Korrelationsanalyse mit den Daten des untersuchten Patientenkollektives nicht abschließend bewertet werden kann, muss er Gegenstand weiterer Verlaufsuntersuchungen bleiben. Trotz signifikanter Korrelation zwischen Thorax-CT-Befunden und den Lungenfunktionsparametern IVC, TLC und FEV₁ war diese nicht so eng, dass zum jetzigen Zeitpunkt auf eine Computertomographie des Thorax in der Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms im Hinblick auf die Früherkennung einer radioiodinduzierten Lungenfibrose verzichtet werden könnte.

Gerade in der Diagnostik von Frühformen einer Lungenfibrose ergänzen sich radiologische und funktionelle Untersuchungsverfahren, wie die hier vorliegende Studie

zeigen konnte. Um das Krankheitsausmaß diffus-interstitieller Lungenerkrankungen auf nicht-invasive Weise exakt zu bestimmen, ist deshalb die gemeinsame Betrachtung von klinischen und radiologischen Aspekten sowie von Lungenfunktionsparametern unumgänglich.

5.5 Radioiodtherapie und strahleninduzierte Lungenschädigung

Es ist gut belegt, dass die Lunge durch Strahlung geschädigt werden kann. Im Allgemeinen wird dabei zwischen Früh- und Spätaffektionen des Lungengewebes durch Strahlung unterschieden. Wesselius, der der Lunge ebenfalls eine hohe Sensitivität gegenüber strahleninduzierter Toxizität beimisst, unterscheidet zwischen der strahleninduzierten Pneumonitis, die 3-12 Wochen nach Abschluss der Behandlung auftritt, und der Strahlenfibrose, zu der es 6 Monate bis 2 Jahre nach Therapieende – unabhängig voneinander – kommen kann [115]. Bei der therapeutischen Bestrahlung finden sich zum Beispiel die folgenden Häufigkeitsangaben einer strahleninduzierten Lungenfibrose [71]:

Mamma-Karzinom	(Tangentialbestrahlung)	3,9%
Oesophagus-Karzinom	(Rotationsbestrahlung)	28,2%
Bronchial-Karzinom	(Telekobaltbestrahlung)	35,4%

Bei der perkutanen Bestrahlung von soliden Tumoren kommt es zu einer hohen Strahlenbelastung des Lungengewebes in kurzer Zeit. Hingegen besteht bei der Radioiodtherapie aufgrund des verwendeten Radiopharmakons eine kontinuierliche, geringe Strahlenbelastung über einen längeren Zeitraum. Bei der systemischen Applikation von ^{131}I als Natriumiodid wird iod-speicherndes Schilddrüsen- und Schilddrüsenkarzinomgewebe selektiv bestrahlt. Es kommt über strahlungsbedingte Schäden an Zellmembranen, -organellen und -kernen zum vollständigen Funktions- und Strukturverlust der Zelle bis hin zum Zelltod. Bei Existenz radioiod-speichernder pulmonaler Metastasen (szintigraphisch gesichert) dürfte die auf das Lungengewebe wirkende Aktivität des ^{131}I höher sein als bei fehlender pulmonaler Absiedlung. Die von

¹³¹I emittierte Beta-Strahlung besitzt im Gewebe eine Reichweite von maximal 2-3 mm, die Gamma-Strahlung von maximal 6,3 cm [80]. Daher erscheint es möglich und wahrscheinlich, dass die ¹³¹I-Wirkung über das Gebiet der iod-speichernden pulmonalen Mikrometastase hinaus zu Affektionen des umgebenden gesunden Lungengewebes führen könnte.

Passend zu dieser Annahme gehen Reiners et al. bei Radioiodtherapie eines Schilddrüsenkarzinoms mit disseminierten pulmonalen Metastasen von einer Strahlenexposition des Lungengewebes um die Metastasen herum aus [86]. Sie nehmen an, dass für Patienten ohne Lungenmetastasen kein Fibrosiserisiko besteht, da dabei eine für diesen Schädigungsmechanismus erforderliche Strahlenexposition des Lungengewebes nicht auftritt.

Wie beschrieben, bestand in der aktuellen Untersuchung passend zu dieser Hypothese bei Patienten mit Lungenmetastasen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Radioiodtherapie-Zyklen bzw. der ¹³¹I-Gesamtaktivität [GBq] und Zeichen der Lungenfibrose im Thorax-CT bzw. in der Lungenfunktionsuntersuchung. Allerdings fanden wir auch für Patienten ohne Lungenmetastasen einen signifikanten Abfall der KCOc mit steigender Zahl an Radioiodtherapie-Zyklen. Als mögliche Ursache dafür käme eine transiente strahleninduzierte Pneumonitis in Betracht, wie sie als Frühkomplikation unter Strahlentherapie beschrieben wird. Es zeigte sich jedoch bei den Patienten ohne Lungenmetastasen in keinem Fall eine manifeste Lungenfibrose. Einschränkend muss für das M0-Patientenkollektiv jedoch bedacht werden, dass die Fall- und Therapiezahl zu gering war, um statistisch valide Aussagen zuzulassen.

5.6 Methodische Limitierung der durchgeführten Studie

Hinsichtlich des Entstehungsmechanismus und der Diagnostik einer Lungenfibrose im hier vorliegenden Kontext muss darauf hingewiesen werden, dass die Lungenfunktion durch die Tumorpersistenz bzw. -progredienz (pulmonale Metastasierung) möglicherweise schon derart beeinträchtigt sein kann, dass eine zusätzliche radiogene Schädigung der Lungenstruktur wenig ins Gewicht fällt. Außerdem kann die Unterscheidung des Lungenparenchyumbaues zwischen einem fibrotischen Umbau, bedingt durch Metastasenabbau und Narbenbildung, bzw. einem bindegewebigen Umbau, bedingt durch ^{131}I , mit letzter Sicherheit radiologisch nicht getroffen werden, sondern müsste durch histologische Untersuchung erfolgen. Dieses Vorgehen ist aus ethischen Gründen nicht zu rechtfertigen.

Die vorliegende Querschnittsstudie macht außerdem hinsichtlich des individuellen Verlaufes keine Aussagen, da Untersuchungsergebnisse von Kindern sowohl vor Therapiebeginn als auch nach 1-10 Radioiodtherapiezyklen in die Auswertung einfließen. Eine erste abgeschlossene longitudinale Betrachtung weißrussischer Schilddrüsenkarzinom-Patienten konnte zwei unterschiedliche Phänomene beobachten [33]:

- 1) Die erste Radioiodtherapie führte bei den Patienten im Mittel nach 8 Monaten zu einer leichten Verschlechterung der Vitalkapazität (IVC), der Totalen Lungenkapazität (TLC) sowie der Diffusionskonstante (KCOc). Dabei gab es keinen Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Lungenmetastasierung. Bei keinem der untersuchten Patienten kam es jedoch nach einer ersten Radioiodtherapie zu deutlichen klinischen Symptomen, zu einer höhergradigen Fibrose im Thorax-CT oder zu einer signifikanten Einschränkung der Lungenfunktion. Nach der zweiten Radioiodtherapie hatten sich die Lungenfunktionswerte wieder dem Ausgangswert angenähert.
- 2) Etwa nach der vierten Radioiodtherapie kam es zu einem zunehmenden Abfall der Lungenfunktion, der bei einzelnen Patienten in einer hochgradigen Fibrose endete. Der Abfall der Lungenfunktion setzte sich auch nach Ende der Radioiodtherapie fort.

5.7 Fazit und Ausblick für die Praxis

Bei dem von uns untersuchten Kollektiv ergaben sich die wesentlichsten Einschränkungen der Lungenfunktion – wenngleich in der Mehrzahl der Fälle ohne klinische Relevanz – für die Parameter IVC, FEV₁ und KCOc bei Patienten mit im Krankheitsverlauf szintigraphisch gesicherten pulmonalen Metastasen. Es kam jedoch nur bei einem dieser Patienten zu einer klinisch, radiologisch oder funktionell ausgeprägten Lungenfibrose (Grad = 4). Im Thorax-CT des zum Untersuchungszeitpunkt fünfzehnjährigen Jungen waren honigwabenartige Veränderungen des Lungenparenchyms mit Lungenarchitekturstörung nachweisbar. Sekundär war es zur Ausbildung eines Sternum recurvatum gekommen. In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigten sich signifikant eingeschränkte Lungenvolumina, wobei aufgrund der massiv erniedrigten Vitalkapazität die Messung der Diffusionskapazität mit der Single-Breath-Methode unmöglich war. Bei keinen weiteren der von uns untersuchten Kinder und Jugendlichen kam es zu deutlichen klinischen Symptomen oder zu einer signifikant eingeschränkten Lungenfunktion.

Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass Kinder und Jugendliche mit Schilddrüsenkarzinom infolge wiederholter Radioiodtherapiezyklen eine Lungenfibrosierung bis hin zum klinischen und radiologischen Vollbild einer Lungenfibrose entwickeln können. Unsere Studie ergänzt dabei verschiedene Untersuchungen, die eine Lungenfibrose-Inzidenz nach Radioiodtherapie eines Schilddrüsenkarzinoms von 1-10% beschreiben [24, 39, 71, 80, 86, 96].

Kinder mit pulmonal metastasiertem Schilddrüsenkarzinom sollten aus diesem Grund nicht „übertherapiert“ werden [77]. Reiners wertete die Daten von 95 betroffenen Kindern und Jugendlichen aus Weißrussland aus und fand in acht Fällen, bei denen jeweils mehr als 20 GBq ¹³¹I verabreicht worden waren, radiologische Zeichen der Lungenfibrose und eine reduzierte Vitalkapazität. Darunter befanden sich jedoch fünf Patienten, die mit Bleomycin, das selbst eine Lungenfibrose induzieren kann, vorbehandelt waren.

Zusätzlich steigt bei ¹³¹I-Gesamtaktivitäten über 18,5 GBq das potentielle Risiko, an Leukämien oder soliden Tumoren (z.B. Blase, Brust, Speicheldrüsen) zu erkranken, an [39].

Wenn die Lungenmetastasen ihre Eigenschaft zur ^{131}I -Speicherung auch bei Gesamtaktivitäten über 18,5 GBq behalten, soll es nach Hindie et al. durch Fortsetzung der Therapie zu einer besseren Überlebensrate kommen [39]. Eine regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchung ist dabei obligat.

Vor diesem Hintergrund erlangt neben der regelmäßigen bildgebenden Diagnostik des Thorax die Bestimmung der Lungenfunktionsparameter (IVC, TLC, FEV₁, KCOc) zur individuellen Verlaufsbeobachtung vor, während und nach Abschluss der Radioiodtherapie eine große Bedeutung. Dabei kommt auch der Untersuchung vor Beginn der Therapie eine große Bedeutung zu, da Wesselius beschreibt, dass bei einer bereits vor der Strahlentherapie bestehenden Lungenfunktionseinschränkung durch eine Radiatio häufiger signifikante Veränderungen verursacht werden [115].

Marks untersuchte bei 100 Patienten, die im Bereich des Thorax und der Thoraxwand strahlentherapiert wurden, die Lungenfunktion anhand der Parameter FEV₁ und TLCO und fand heraus, dass das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkungen sowohl zur applizierten Strahlendosis als auch zu den prätherapeutischen Lungenfunktionswerten in Beziehung steht [58]. In der Verlaufsbeobachtung von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen betrachtet auch Robertson die Lungenfunktionsuntersuchung als den besten objektiven Marker und favorisiert die Messung eines Ausgangswertes von IVC und TLC vor der Therapie mit Lungenfibrose-induzierenden Agenzien [89]. Nur auf diese Weise würde nach Robertson eine sensitive Verlaufsbeobachtung möglich sein.

Aufgrund einer großen intra- und interindividuellen Schwankungsbreite sollte die Interpretation der Lungenfunktionsmessung – sofern möglich – in erster Linie auf individuellen Ausgangswerten basieren und erst in zweiter Linie auf sogenannten Vorhersagewerten [6]. Deshalb ist es für zukünftige Untersuchungen und Behandlungen sinnvoll, bereits vor Beginn der Radioiodtherapie Lungenfunktionswerte zu bestimmen, um einen individuellen Vergleichsstandard zu etablieren. Damit könnte die Verlaufsbeobachtung und Risikobewertung hinsichtlich der Entwicklung einer radioiodinduzierten Lungenfibrose erleichtert werden.

6. Zusammenfassung

Die Lungenfibrose zählt zu den seltenen Spätfolgen nach Radioiodtherapie des (kindlichen) Schilddrüsenkarzinoms, ihre Häufigkeit wird in der Literatur mit 1-10% angegeben.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin zu untersuchen, ob es mit zunehmender Anzahl an Radioiodtherapiezyklen bzw. ^{131}I -Gesamtaktivität [GBq] zu radiologisch nachweisbaren Veränderungen im Sinne einer Lungenfibrose und damit einhergehend zu Defiziten der Lungenfunktion und des pulmonalen Gasaustausches unter Belastung kommt. Dabei wurden Patienten mit und ohne Lungenmetastasen gemeinsam und separat voneinander betrachtet.

In der vorliegenden Studie wurden 74 weißrussische Kinder und Jugendliche untersucht, die infolge des Reaktorunfalls von Tschernobyl an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankten und bei denen nach Thyreoidektomie in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg die Radioiodtherapie erfolgte. Eine Chemotherapie, Radiatio oder Radiochemotherapie war in keinem der Fälle durchgeführt worden.

Alle Patienten erhielten ein natives Thorax-CT, welches mittels eines speziell für diese Untersuchung entwickelten „Fibrose-Scores“ bewertet wurde (Fibrose-Grade 0-4). Weiterhin wurden die Lungenfunktion (IVC, TLC, FEV_1) einschließlich Diffusionskapazität (KCOc) bestimmt und während körperlicher Belastung der O_2 -Sättigungsabfall (ΔSPO_2), die maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}\text{O}_2\text{max}$) sowie die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO_2) gemessen.

Dabei war mit zunehmender Anzahl an ^{131}I -Therapien bzw. mit steigender ^{131}I -Gesamtaktivität eine signifikante Häufigkeitszunahme fibrotischer Veränderungen im Thorax-CT erkennbar. Weiterhin zeigte sich bei allen Patienten mit steigendem Grad der Lungenfibrose ein signifikanter Rückgang der Parameter IVC, TLC, FEV_1 . Beim Kollektiv ohne Lungenmetastasen gab es diesen Zusammenhang nur für die Parameter TLC und FEV_1 , bei Patienten mit Metastasen hingegen für die Parameter IVC und TLC.

Der Parameter FEV₁ fiel mit zunehmender Therapieanzahl ab, bei der separaten Betrachtung der Patienten mit Lungenmetastasen fiel zusätzlich ein signifikanter Rückgang von IVC und KCOc auf.

Bei den Parametern des pulmonalen Gasaustausches unter Belastung fanden wir keine signifikanten Veränderungen mit steigender Therapieanzahl bzw. ¹³¹I-Gesamtaktivität. Diese Beobachtung könnte durch die Limitierung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Rahmen der Hypothyreose der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung begründet sein.

Insgesamt stellten wir in nur einem Fall die Diagnose einer manifesten Lungenfibrose mit Fibrose-Grad 4 im Thorax-CT und entsprechenden Defiziten der Lungenfunktion und des pulmonalen Gasaustausches unter Belastung.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl an Radioiodtherapiezyklen bzw. der Höhe der ¹³¹I-Gesamtaktivität fibrotische Veränderungen der Lunge bis hin zur manifesten Lungenfibrose entwickeln können. Dabei scheint das Vorhandensein von Lungenmetastasen ein besonderes Risiko darzustellen.

Individuelle Verlaufsbeobachtungen (Thorax-CT, Lungenfunktionsuntersuchungen, Spiroergometrie) während und nach abgeschlossener Radioiodtherapie sind Gegenstand einer auf dieser Arbeit aufbauenden Längsschnittuntersuchung.

7. Literaturverzeichnis

1. Abid, S. H., Malhotra, V., Perry, M. C. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr. Opin. Oncol.* 13: 242-248, 2001.
2. Abratt, R. P., Morgan, G. W. Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 35: 103-109, 2002.
3. Ambrosino, M. M., Genieser, N. B., Roche, K. J., Kaul, A., Lawrence, R. M. Feasibility of high-resolution, low-dose chest CT in evaluating the pediatric chest. *Pediatr. Radiol.* 24: 6-10, 1994.
4. Antonelli, A., Miccoli, P., Derzhitski, V. E., Panasiuk, G., Solovieva, N., Baschieri, L. Epidemiologic and Clinical Evaluation of Thyroid Cancer in Children from the Gomel Region (Belarus). *World J. Surg.* 20: 867-871, 1996.
5. Ballantyne, A. J. Resections of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer. *Am. J. Surg.* 168: 636-639, 1994.
6. Baur, X., Degens, P., Heitmann, R., Hillenbach, C., Marek, W., Rausch, V., Ulmer, W. T. Lung Function Testing: The Dilemma of Predicted Values in Relation to the Individual Variability. *Respiration* 63: 123-130, 1996.
7. Baverstock, K., Egloff, B., Pinchera, A., Ruchti, C., Williams, D. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 359: 21-22, 1992.
8. Benua, R. S., Cicale, N. R., Sonenberg, M., Rawson, R. W. The Relation of Radioiodine Dosimetry to Results and Complications in the Treatment of Metastatic Thyroid Cancer. *Am. J. Roentgenol.* 87: 1263-1276, 1962.
9. Biko, J. Therapie des strahleninduzierten Schilddrüsenkarzinoms bei weißrussischen Kindern nach der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl. Inaugural-Dissertation. Würzburg, 1999.
10. Biko, J., Reiners, C., Demidchik, E., Demidchick, Y. Radioiodtherapie des strahleninduzierten kindlichen Schilddrüsenkarzinoms. Ergebnisse der 10-jährigen Behandlung. Abstract aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg, 2003.
11. Brosius, F. SPSS 11. mitp-Verlag, Bonn 2002.
12. Cannon, G. W. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 23: 917-937, 1997.

13. Copley, S. J., Coren, M., Nicholson, A. G., Rubens, M. B., Bush, A., Hansell, D. M. Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT and Chest Radiography of Pediatric Interstitial Lung Disease. *AJR* 174: 549-554, 2000.
14. Costabel, U., Guzman, J. Lungenfibrosen (Klassifikation, Diagnostik, Therapie). *Internist* 44: S35-S43, 2003.
15. Dab, I. Spirometry at adolescence. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 18: 21-29, 1982.
16. Danese, D., Gardini, A., Farsetti, A., Sciacchitano, S., Andreoli, M., Pontecorvi, A. Thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 156: 190-194, 1997.
17. DeGrootd, E. G., Quanjer, P. H., Wise, M. E., van Zomeren, B. C. Changing relationships between stature and lung volumes during puberty. *Respiration Physiology* 65: 139-153, 1986.
18. Demidchik, Y. E., Demidchik, E. P., Reiners, C., Biko, J., Mine, M., Saenko, V. A., Yamashita, S. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann. Surg.* 243: 525-532, 2006.
19. Edmonds, C. J., Smith, T. The Long-term Hazards of the Treatment of Thyroid Cancer with Radioiodine. *Brit. J. Radiol.* 59: 45-51, 1986.
20. Erbes, R., Schaberg, T., Loddenkemper, R. Lung Function Tests in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 111: 51-57, 1997.
21. Fan, L. L., Langston, C. Interstitial lung disease. In: Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. Sixth edition. V. Chernik, T. F. Boat, Hrsg., Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.
22. Farahati, J., Demidchik, E. P., Biko, J., Reiners, C. Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer* 88: 1470-1476, 2000.
23. Farahati, J., Parlowsky, T., Mäder, U., Reiners, C., Bucsky, P. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Langenbeck's Arch. Surg.* 383: 235-239, 1998.
24. Farahati, J., Reiners, C. Postoperative Radiojodtherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. *Onkologie* 3: 28-31, 1997.
25. Farahati, J., Reiners, C., Stuschke, M., Müller, S. P., Stuben, G., Sauerwein, W., Sack, H. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 77: 172-180, 1996.

26. Fauroux, B., Clement, A., Tournier, G. Pulmonary toxicity of drugs and thoracic irradiation in children. *Rev. Mal. Respir.* 13: 235-242, 1996.
27. Ferlinz, R. (Hrsg.). Pneumologie in Praxis und Klinik, Thieme-Verlag, 1994.
28. Frankenthaler, R. A., Sellin, R. V., Cangir, A., Goepfert, H. Lymph node metastases from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am. J. Surg.* 160: 341-343, 1990.
29. Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie. Leitlinie „Allergische Alveolitis, Interstitielle Fibrose“. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/>
30. Grundmann, E., Hermanek, P., Wagner, G. Tumorhistologieschlüssel – die neue Auflage 1997. Deutschsprachiger Morphologieteil der ICD-0. *Pathologie* 18: 493-498, 1997.
31. Hansell, D. M. Computed tomography of diffuse lung disease: functional correlates. *Eur. Radiol.* 11: 1666-1680, 2001.
32. Harness, J. K., Thompson, N. W., McLeod, M. K., Pasiaka, J. L., Fukuuchi, A. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J. Surg.* 16: 547-553, 1992.
33. Hebestreit, H., Biko, J. Lungenfibrose nach Radiojodtherapie des kindlichen Schilddrüsenkarzinoms: Entstehung und funktionelle Auswirkungen. Abschlußbericht an die Dt. Krebshilfe, 2004.
34. Hebestreit, H., Lawrenz, W., Zelger, O., Kienast, W., Jüngst, B.-K. Ergometrie im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 145: 1326-1336, 1997.
35. Hebestreit, H., Müller-Scholden, J., Huppertz, H.-I. Aerobic fitness and physical activity in patients with HLA-B27 positive juvenile spondylarthropathy that is inactive or in remission. *J. Rheumatol.* 25: 1626-1633, 1998.
36. Herrmann, T. Die Wirkungen von Strahlentherapie und Chemotherapie auf die Lungenfunktion bei Patienten mit Mammakarzinom und Lymphom : eine Follow-up-Untersuchung. *Strahlenther. Onkol.* 176: 433-437, 2000.
37. Hill, D. W. Effect of time of day on aerobic power in exhaustive high-intensity exercise. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 36: 155-160, 1996.
38. Hill, D. W., Borden, D. O., Darnaby, K. M., Hendricks, D. N., Hill, C. M. Effect of time of day on aerobic and anaerobic responses to high-intensity exercise. *Can. J. Sport Sci.* 17: 316-319, 1992.

39. Hindie, E. et al. Functioning pulmonary metastases of thyroid cancer: Does radioiodine influence the prognosis ? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30: 974-981, 2003.
40. Hollingsworth, C., Frush, D. P., Cross, M., Lucaya, J. Helical CT of the Body: A Survey of Techniques Used for Pediatric Patients. *AJR* 180: 401-406, 2003.
41. Hsia, C. C. W. Cardiopulmonary limitations to exercise in restrictive lung disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31: S28-S32, 1999.
42. Jacob, P., Kenigsberg, Y., Goulko, G., Buglova, E., Gering, F., Golovneva, A., Kruk, J., Demidchik, E. P. Thyroid cancer risk in Belarus after the Chernobyl accident: comparison with external exposures. *Radiat. Environ. Biophys.* 39: 25-31, 2000.
43. Janssen, J., Laatz, W. Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests. 4., neubearbeitete und erweiterte Auflage. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2003.
44. John, V., Müller, R.-D., Reiners, C., Löhr, E. Radiologisch-diagnostische Aspekte zu Späteffekten an den Thoraxorganen nach Chemo- und/oder Strahlentherapie sowie nach Behandlung mit Radionukliden. *Strahlenther. Onkol.* 164: 619-628, 1988.
45. Kellner, M. W., Horwitz, A. E., Biko, J., Kenn, W., Reiners, C., Hahn, D. Schilddrüsenkarzinome mit Lungenmetastasen bei Kindern und Jugendlichen aus Weißrussland. Ein Vergleich zwischen konventioneller Röntgenthoraxaufnahme, Computertomographie und I-131-Szintigraphie. *Radiologe* 36: 779, 1996.
46. Knudson, R. J., Lebowitz, M. D., Holberg, C. J. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127: 725-734, 1983.
47. Kullmer T., Winkelmann, B., Siekmeier, R., Morbitzer, D., Falkenbach, A., Meier-Sydow, J. Zur differentialdiagnostischen Bedeutung von komplexen Kenngrößen des Gasaustausches während submaximaler Körperarbeit bei Patienten mit Emphysem und Lungenfibrose. *Pneumologie* 49: 65-71, 1995.
48. La Quaglia, M. P., Black, T., Holcomb, G. W., Sklar, C., Azizkhan, R. G., Haase, G. M., Newman, K. D. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J. Pediatr. Surg.* 35: 955-959, 2000.
49. Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft. Maligne Schilddrüsentumoren. *Onkologie* 5: 461-467, 1999. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/>

50. Liebke, C., Paul, K., Wahn, U. Nichtinfektiöse diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 146: 47-56, 1998.
51. Likhtarev, I. A. et al. Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature* 375: 365, 1995.
52. Limper, A. H., Rosenow, E. C. Drug-induced interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2: 396-404, 1996.
53. Lindemann, H., Leupold, W., Niggemann, B. Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. Stuttgart: Kohlhammer-Verlag, 1997.
54. Lorenzen, J., Beese, M., Mester, J., Brumma, K., Beyer, W., Clausen, M. Der Röntgenthorax: Routineindikation in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms? *Nuklearmedizin* 37: 208-212, 1998.
55. Maheswari, Y. K., Stratton Hill, C., Haynie, T. P., Hickey, R. C., Samaan, N. A. 131-I Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: M. D. Anderson Hospital Experience. *Cancer* 47: 664-671, 1981.
56. Mann, K. Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. *Internist* 43: 174-185, 2002.
57. Marks, L. B. et al. Physical and Biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 39: 563-570, 1997.
58. Marks, L. B., Fan, M., Clough, R., Munley, M., Bentel, G., Coleman, R. E., Jaszczak, R., Hollis, D., Anscher, M. Radiation-induced pulmonary injury: symptomatic versus subclinical endpoints. *Int. J. Radiat. Biol.* 76 : 469-475, 2000.
59. Mazzaferri, E. L., Young, R. L., Oertel, J. E., Kemmerer, W. T., Page, C. P. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 56: 171-196, 1977.
60. Meller, J., Conrad, M., Behr, T., Gratz, S., Becker, W. Das differenzierte Schilddrüsen-Karzinom bei Kindern und Jugendlichen. *Klin. Pädiatr.* 210: 373-378, 1998.
61. Mettler, F. A., Upton, A. C. Medical effects of ionizing radiation. 2nd edition. W.B. Saunders, Philadelphia-London-Toronto, 1995.
62. McInerney D. P., Bullimore, J. Reactivation of radiation Pneumonitis by adriamycin. *Br. J. Radiol.* 50: 224-227, 1977.

63. Newman, K. D. et al. Differentiated thyroid cancer : determinants of disease progression in patients < 21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann. Surg.* 227: 533-541, 1998.
64. Nikiforov, Y., Gnepp, D. R. Pediatric Thyroid Cancer after the Chernobyl Disaster. *Cancer* 74: 748-766, 1994.
65. Nishiyama, O. et al. Serial High Resolution CT Findings in Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 24: 41-46, 2000.
66. Nonn, R. A., Garrity, E. R. Lung Transplantation for Fibrotic Lung Diseases. *Am. J. Med. Sci.* 315: 146-154, 1998.
67. Nonn, R. A., Gross, N. J. Effects of radiation on the lung. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2: 390-395, 1996.
68. O'Brodovich, H. M., Mellins, R. B., Mansell, A. L. Effects of Growth on the Diffusion Constant for Carbon Monoxide. *Am. Rev. Respir. Dis.* 125: 670-673, 1982.
69. Orenstein, D. M. Assessment of exercise pulmonary function. In: Pediatric Laboratory Exercise Testing – Clinical Guidelines. T. W. Rowland (Hrsg.). Champaign, I. L.: Human Kinetics, 1993, pp. 141-163.
70. Pacini, F. et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 3563-3569, 1997.
71. Perret, G. Retrospektive und prospektive Untersuchungen zur Lungenfibrose nach Radioiodtherapie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Inaugural-Dissertation, Essen 1994.
72. Pothoff, Gitt, Winter. Spiroergometrie in der Pneumologie. In: Ergometrie. Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Löllgen, Erdmann (Hrsg.), S. 188.
73. Puskas, C., Sciuk, J., Schober, O. Somatische Risiken der hochdosierten Radiojodtherapie. *Nuklearmedizin* 13: 295-304, 1990.
74. Rall, J. E., Alpers, J. B., Lewallen, C. G., Sonenberg, M., Berman, M., Rawson, R. W. Radiation Pneumonitis and Fibrosis: A Complication of Radioiodine Treatment of Pulmonary Metastases from Cancer of the Thyroid. *J. Clin. Endocr.* 17: 1263-1276, 1957.
75. Raue, F. Chemotherapie bei Schilddrüsenkarzinomen: Indikation und Ergebnisse. *Onkologie* 3: 55-58, 1997.

76. Reiners, C. Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 143: 1156, 1995.
77. Reiners, C. Radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: when to treat, when not to treat ? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30: 939-942, 2003.
78. Reiners, C. Schilddrüsenkrebs bei Kindern in der Umgebung von Tschernobyl. *Spektrum der Wissenschaft*: 117-120, 1994.
79. Reiners, C. Die Folgen von Tschernobyl. *Internist* 39: 592-593, 1998.
80. Reiners, C. Radiojodtherapie – Indikation, Durchführung und Risiken. *Dtsch. Ärztebl.* 90: 2996-3003, 1993.
81. Reiners, C. Stochastische Risiken der I-131-Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Nuklearmedizin* 14: 44-51, 1991.
82. Reiners, C., Biko, J., Demidchik, Y., Drozd, V. Results of treatment in 199 children from Belarus with advanced stages of thyroid cancer after the Chernobyl reactor accident. *Endocr. J. Suppl.* 47: 130, 2000.
83. Reiners, C., Biko, J., Eising, E., Olthoff, M., Geworski, L., Wuttke, K., Streffer, C., Voigt, G., Paretzke, H., Kruglova, N., Demidchik, E., Kazakov, V. Radiojodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms: Ergebnisse der Behandlung bei Kindern aus von der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl betroffenen Gebieten Weißrusslands. *Nucl. Med.* 33: A43, 1994.
84. Reiners, C., Biko, J., Kruglova, N., Demidchik, E. Schilddrüsenkarzinome bei Kindern aus hochkontaminierten belorussischen Gebieten. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Nachsorge. *Nucl. Med.* 34: A171, 1995.
85. Reiners, C., Farahati, J. ¹³¹I therapy of thyroid cancer patients. *Q. J. Nucl. Med.* 43: 324-335, 1999.
86. Reiners, C., Perret, G., Sonnenschein, W., John-Mikolajewski, V. Strahlenreaktionen an der Lunge nach Radioiodtherapie wegen Schilddrüsenkarzinom. In: Herrmann, T., Reiners, C., Messerschmidt, O. (Hrsg.), Strahlenreaktionen an der Lunge. *Strahlenschutz in Forschung und Praxis* 36: 139-146, 1994.
87. Reiners, C., Streffer, C., Paretzke, H., Heinemann, G., Pfob, H. Projekt des Gemeinschaftsausschusses Strahlenforschung „Wissenschaftler helfen Tschernobyl-Kindern“. *Strahlenther. Onkol.* 171: 483-484, 1995.
88. Rienmüller, R. K., Behr, J., Kalender, W. A., Schätzl, M., Altmann, I., Merin, M., Beinert, T. Standardized Quantitative High-Resolution CT in Lung Diseases. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 15: 742-749, 1991.

89. Robertson, H. T. Clinical Applikation of Pulmonary Function and Exercise Tests in the Management of Patients with Interstitial Lung Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 15: 1-9, 1994.
90. Robbins, J., Adams, W. H. Radiation effects in the Marshall Islands. In: Radiation and the thyroid. Nagataki, S. (Hrsg.) Excerpta Medica, Amsterdam, 1989.
91. Robbins, R. J., Chon, J. T., Fleisher, M., Larson, S. M., Tuttle, R. M. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma ? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 3242-3247, 2002.
92. Roehrer, H. D., Simon, D. Surgical therapy of thyroid cancer. *G. Chir.* 20: 5-8, 1999.
93. Roehrer, H. D., Simon, D., Witte, J., Goretzki, P. E. Principals of limited or radical surgery for differentiated thyroid cancer. *Thyroidology* 5: 93-96, 1993.
94. Ron, E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Pediatr. Radiol.* 32: 232-237, 2002.
95. Rybakov, S. J. et al. Thyroid Cancer in Children of Ukraine after the Chernobyl Accident. *World J. Surg.* 24: 1446-1449, 2000.
96. Samuel, A. M., Rajashekharrao, B., Shah, D. H. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J. Nucl. Med.* 39: 1531-1536, 1998.
97. Sautter-Bihl, M. L. Hat die perkutane Strahlentherapie einen Stellenwert in der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms ? *Onkologe* 3: 48-54, 1997.
98. Schendera, C. Datenmanagement und Datenanalyse mit dem SAS-System. Vom Einsteiger zum Profi. Oldenbourg Wiss., München 2004.
99. Schlumberger, M., De Vathaire, F., Travagli, J. P., Vassal, G., Lemerle, J., Parmentier, C., Tubiana, M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65: 1088-1094, 1987.
100. Schneider, A. B. Radiation-induced thyroid tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 19: 495, 1990.
101. Sharp, J. T. Measurement of pH and Blood Gases in Arterialized Capillary Blood. *Medical Clinics of North America* 53: 137-145, 1960.
102. Shibata, Y., Yamashita, S., Masyakin, V. B., Panasyuk, G. D., Nagataki, S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 358: 1965-1966, 2001.

103. Simpson, W. J. Radioiodine and the radiotherapy in the management of thyroid cancers. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 23: 509-521, 1990.
104. Sisson, J. C. et al. Treatment of micronodular lung metastases of papillary thyroid cancer: are the tumors too small for effective irradiation from radioiodine ? *Thyroid* 8: 215-221, 1998.
105. Skinner, M. A. Cancer of the thyroid gland in infants and children. *Semin. Pediatr. Surg.* 10: 119-126, 2001.
106. Storm, H. H., Plesko, I. Survival of children with thyroid cancer in Europe 1978-1989. *Eur. J. Cancer* 37: 775-779, 2001.
107. Tammeling, G. J., Quanjer, P. H. Physiologie der Atmung. C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, 1980.
108. Tarbell, N. J., Thompson, L., Mauch, P. Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease control and long-term complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18 : 275, 1990.
109. Theile, A., Kemper, P. Bleomycininduzierte Lungenfibrose nach chemotherapeutisch behandeltem Granulosazelltumor des Ovars. *Pneumologie* 52: 325-332, 1998.
110. Theuws, J. C., Muller, S. H., Seppenwoolde, Y., Kwa, S. L., Boersma, L. J., Hart, G. A., Baas, P., Lebesque, J. V. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 17: 3091-3100, 1999.
111. Tsang, R. W., Brierley, J. D., Simpson, W. J., Panzarella, T., Gospodarowicz, M. K., Sutcliffe, S. B. The effects of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 82: 375-388, 1998.
112. Vassilopoulou-Sellin, R., Klein, M. J., Smith, T. H., Samaan, N. A., Frankenthaler, R. A., Goepfert, H., Cangir, A., Haynie, T. P. Pulmonary Metastases in Children and Young Adults with Differentiated Thyroid Cancer. *Cancer* 71: 1348-1352, 1993.
113. Washington, R. L. et al. Guidelines for Exercise Testing in the Pediatric Age Group. *Circulation* 90: 2166-2179, 1994.
114. Wells, A. Clinical usefulness of high resolution computed tomography in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 53: 1080-1087, 1998.
115. Wesselius, L. J. Pulmonary Complications of Cancer Therapy. *Comp. Ther.* 25: 272-277, 1999.

116. Xaubet, A., Agusti, C., Luburich, P., Roca, J., Monton, C., Ayuso, M. C., Barbera, J. A., Rodriguez-Roisin, R. Pulmonary Function Tests and CT-Scan in the Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respr. Crit. Care Med.* 1998: 431-436, 1998.
117. Yeh, S. D. J., La Quaglia, M. P. ¹³¹I Therapy for Pediatric Thyroid Cancer. *Seminars in Pediatric Surgery* 6: 128-133, 1997.
118. Zapletal, A., Houstek, J., Samanek, M., Copova, M., Paul, T. Lung Function in Children and Adolescents with Idiopathic Interstitial Pulmonary Fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1: 154-166, 1985.
119. Ziesche, R., Block, L. H. Neuer Therapieansatz bei Lungenfibrose. *Pneumologie* 54: 431-433, 2000.

Danke

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Helge Hebestreit für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen, die gute Betreuung der Promotion und das allzeit gewährte Vertrauen.

Die Arbeit wurde an der Universitätskinderklinik Würzburg angefertigt und ich bin Herrn Prof. Dr. Christian P. Speer zu Dank verpflichtet, dass ich die Möglichkeiten seiner Klinik dafür nutzen durfte.

Herrn Prof. Dr. med. Christoph Reiners (Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg) danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Außerdem bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. Johannes Biko (Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg) für die freundliche Unterstützung beim Umgang mit den Kindern und die Bereitstellung der Patientenakten.

Mein herzlicher Dank geht weiterhin an Herrn Dr. Georg Burkhardt für sein stetiges Interesse an meiner Dissertation, zahlreiche Diskussionen und motivierende Anregungen.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für die liebevolle Begleitung meines Weges.

Die vorliegende Studie wurde durch die Deutsche Krebshilfe finanziell gefördert.

Lebenslauf

Antje Burkhardt *02.01.1978 in Schmalkalden

Jugendstraße 5
98559 Oberhof

Telefon: 036842/52283

Email: Antje-Burkhardt@gmx.de

Berufspraktische Ausbildung

Seit 07/2003 Assistenzärztin in Ausbildung zur
Fachärztin für Allgemeinmedizin in den Fachbereichen
Gynäkologie/Geburtshilfe, Chirurgie, Innere Medizin,
Kinderheilkunde, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Ilm-Kreis-Kliniken Arnstadt-Ilmenau gGmbH

Studium

11/1996 – 05/2003 Studium der Humanmedizin,
Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

09/1998 Physikum

08/1999 Erstes Staatsexamen

09/2001 Zweites Staatsexamen

04/2002 – 04/2003 Praktisches Jahr Universitätsfrauenklinik Würzburg
Kantonsspital Frauenfeld/CH
Juliusspital Würzburg

05/2003 Drittes Staatsexamen

Schule

06/1996 Abitur, Staatliches Gymnasium Schmalkalden