

Aus der Universitätskinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Speer

Lungenfibrose bei radioiodbehandeltem kindlichen
Schilddrüsenkarzinom nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl:
Entstehung und funktionelle Auswirkungen – Eine Längsschnittstudie

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

vorgelegt von
Stefani Röttger
aus Wolfenbüttel

Würzburg, im Mai 2008

Referent: Prof. Dr. med. Helge Hebestreit

Koreferent: Prof. Dr. med. Christoph Reiners

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2008

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Schilddrüsentumore im Kindesalter	2
1.2.1 Einteilung	2
1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie	2
1.2.3 Klinische Symptome	4
1.2.4 Besonderheiten des kindlichen Schilddrüsenkarzinoms	4
1.2.5 Schilddrüsenkarzinomerkrankungen nach dem Unfall von Tschernobyl	5
1.2.6 Therapie	6
1.2.7 Prognose	9
1.3 Lungenfibrose	10
1.3.1 Definition	10
1.3.2 Ätiologie	10
1.3.3 Pathogenese	11
1.3.4 Symptome	12
1.3.5 Diagnostik	12
1.3.6 Therapie	14
1.3.7 Prognose	14
1.4 Problemstellung	15
1.5 Zielsetzung der Studie	17
2 Probanden und Methoden	18
2.1 Probanden	18
2.2 Design	22
2.3 Beschreibung der Methoden	23
2.3.1 Computertomographie	23
2.3.2 Lungenfunktion	26
2.3.3 Ergometrie	27

2.3.4	Blutgasanalysen in Ruhe und unter submaximaler Belastung	29
2.3.5	Ermittlung der alveoloarteriellen O ₂ - und CO ₂ -Druckdifferenzen	30
2.4	Datenanalyse	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Häufigkeitsverteilung der Fibrosegrade im CT-Thorax	32
3.2	Zusammenhang zwischen den Funktionsparametern und dem Alter der Patienten	36
3.3	Vergleich der Lungenfunktionen vor und nach einmaliger Radioiodtherapie bei Patienten mit und ohne Metastasen	39
3.4	Verlauf der Lungenfunktion mit zunehmender Anzahl Radioiod-Therapien	42
3.5	Verlauf der Lungenfibrose ab Beginn der Radioiodtherapien in zeitlicher Abhängigkeit	44
3.6	Verlauf der Lungenfunktion nach Beendigung der Radioiodtherapien	47
4	Diskussion	49
4.1	Validität der verwandten Normwerte der Lungenfunktion	49
4.2	Einfluss der Metastasen auf die Entstehung einer Lungenfibrose und die Lungenfunktion	54
4.3	Verlauf der Lungenfunktion mit zunehmender Anzahl Radioiod-Therapien	57
4.4	Nutzenabwägung der verschiedenen Untersuchungstechniken zur Bestimmung des Ausmaßes/Progresses einer Lungenfibrose	61
4.5	Verschlechterung der Funktionsparameter nach Beendigung der Radioiodtherapien	63
5	Zusammenfassung	68

6 Literaturverzeichnis

71

7 Anhang

84

Abkürzungen und Symbole

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Am 26. April 1986 ereignete sich im Kernkraftwerk Tschernobyl etwa 130 km nördlich von Kiew, der Hauptstadt der Ukraine, die möglicherweise folgenschwerste Katastrophe in der Geschichte der zivilen Kernenergienutzung.

Im Reaktor 4 sollte ein Versuch stattfinden, dessen Ziel es war zu testen, ob bei einer plötzlichen Unterbrechung der Stromversorgung die auslaufenden Turbinen noch genug Strom erzeugen könnten, um den Reaktor bis zum Einsetzen des Notstromaggregates zu kühlen. Im Laufe des Tests, der in der durchgeführten Form gegen die Betriebsvorschriften verstieß, kam es aufgrund von Konstruktionsfehlern des Reaktors, mangelnder Kompetenz der Beschäftigten und einer unzureichenden Vorbereitung des Versuches zu zwei Explosionen mit anschließenden Bränden an verschiedenen Stellen des Kraftwerkes. Diese konnten erst nach 10 Tagen vollständig gelöscht werden ¹.

Bis dahin wurden große Mengen radioaktiver Nuklide, vor allem das kurzlebige Spaltedelgas Xe-133, das langlebige Cs-137 und Cs-134, Sr-90 und die kurzlebigen, leicht verdampfenden Iodisotope I-131 und I-132 freigesetzt ². Insgesamt betrug die freigewordene Aktivität schätzungsweise 12 EBq ($12 \cdot 10^{18}$ Bq = $3 \cdot 10^8$ Ci), darunter $1.8 \cdot 10^{18}$ Bq I-131 ³.

Durch die zu dieser Zeit in ihrer Windrichtung und Geschwindigkeit stark variierenden Luftströmungen gelangten die radioaktiven Gase wie auch der radioaktive Schwebstaub in den folgenden Tagen nach Weißrussland, in die Ukraine, das westliche Russland bis nach Mitteleuropa und Skandinavien. Sogar in Teilen des nordamerikanischen Kontinents wurde eine erhöhte Radioaktivität gemessen.

Die beiden am stärksten vom radioaktiven Fallout belasteten Gebiete sind zum einen die in einem Radius von etwa 30 km direkt um das Kraftwerk herum gelegene sogenannte „Sonderzone“ und der Bereich nordwestlich hiervon, zum anderen der weißrussisch-russische Grenzbereich nordöstlich des Werkes, der zu einem Drittel in Russland im Gebiet Brjansk und zu zwei Dritteln in Weißrussland im Gebiet Gomel liegt.

Das mit der Atemluft oder der Nahrung aufgenommene leichtflüchtige I-131 wird verstärkt von der Schilddrüse gespeichert und kann hier durch Betazerfall den genetischen Code der

Zellen schädigen. Dies führte in der Ukraine, in Russland, vor allem aber in Weißrussland zu einem erheblichen Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen^{4,5,6}.

Ungünstig hat sich dabei zudem der zum damaligen Zeitpunkt bestehende Iodmangel der betroffenen Regionen ausgewirkt, der dazu führt, dass das radioaktive Iod verstärkt in die Schilddrüse eingebaut wird. Das relative Risiko, an Schilddrüsenkrebs zu erkranken, ist bei Iodmangel nahezu doppelt so hoch wie bei ausreichender Iodversorgung⁷.

1.2 Schilddrüsentumore im Kindesalter

1.2.1 Einteilung

Man unterscheidet bei den kindlichen Schilddrüsentumoren wie bei den Erwachsenen zwischen benignen und malignen epithelialen Tumoren, nicht-epithelialen Tumoren, malignen Lymphomen, Metastasen, sekundären Tumoren, nicht klassifizierbaren Tumoren und tumorartigen Veränderungen. Bei Kindern sind bis zu 75 % der Schilddrüsenknoten maligne⁸. Am häufigsten kommen dabei die epithelialen Tumoren vor (95 %), die in a) papilläre Tumoren (85 %) mit überwiegend lymphogener Ausbreitung, b) follikuläre Tumoren (10 %) mit überwiegend hämatogener Metastasierung in Lunge, Knochen und Leber, c) medulläre Tumoren (5 %) mit lymphogener und hämatogener Metastasierung und d) anaplastische Tumoren unterteilt werden^{9,10,11}. Lymphome, intrathyreoidale Metastasen und andere Tumoren sind extrem selten.

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

3-10 % aller Schilddrüsentumoren treten bei Patienten unter 20 Jahren auf¹². Die Inzidenz des kindlichen Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland und anderen westeuropäischen Ländern liegt bei jährlich 0,3 bis 0,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen³.

Neben den sporadisch auftretenden Schilddrüsentumoren findet man als Ursache der Tumoren oftmals eine therapeutische oder akzidentelle Strahlenbelastung in der Anamnese. Es ist

bekannt, dass die kindliche Schilddrüse aufgrund des noch nicht abgeschlossenen Wachstums besonders strahlensensibel ist¹³. Da außerdem die Strahlenbelastung pro Gramm Gewebe bei Aufnahme von radioaktivem Iod wegen der geringeren Masse des Organes größer ist und der Konzentrationsprozess des Iods wegen der höheren Stoffwechselaktivität schneller als bei Erwachsenen abläuft, sind von der Erkrankung an einem Schilddrüsentumor nach dem Tschernobyl-Unfall insbesondere Kinder und Jugendliche betroffen. Als äußerst gefährdet gelten dabei die Kinder, die zum Zeitpunkt der Strahlenexposition jünger als 5 Jahre waren¹⁴.

Dass ionisierende Strahlung besonders bei Kindern und Jugendlichen Schilddrüsenkarzinome hervorrufen kann, weiß man bereits aus früheren Studien wie der der Mayo-Klinik aus Rochester (Minnesota), bei der in den 50er Jahren Kinder und Jugendliche mit harmlosen Erkrankungen (z.B. Hämangiome, Tinea capitis, Akne, vergrößerte Tonsillen oder Thymushyperplasie) im Hals- und Kopfbereich mit bis zu 1,5 Gray perkutan bestrahlt wurden und die Patienten daraufhin verstärkt an Schilddrüsenneubildungen erkrankten¹⁵.

Auch heute werden Schilddrüsenkarzinome nach einer Strahlentherapie des Halsbereiches z.B. wegen einer Leukämie, eines malignen Lymphoms oder Tumoren des zentralen Nervensystems beobachtet^{9,16}. Die Dosis liegt dabei meist bei 1 Gy und darüber. Die Latenz zwischen Strahlentherapie und dem Nachweis der Neoplasie liegt zwischen 3 und 14 Jahren, wobei die Inzidenz nach 10 Jahren signifikant ansteigt.

Ähnliche Ergebnisse fand man auch bei Untersuchungen der durch die Atomwaffenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki strahlengeschädigten Kinder und Jugendlichen^{17,18} sowie der Bewohner der Marshall-Inseln im Pazifik, auf denen amerikanische Kernwaffen-Versuche stattgefunden hatten¹⁹.

Einen weiteren drastischen Anstieg der Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen stellte man dann Anfang der 90er Jahre bei Kindern aus den nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl besonders stark radioaktiv belasteten Gebieten Weißrusslands, Russlands und der Ukraine fest^{5,6,20}. Bis dahin war die dortige Inzidenz mit der Deutschlands und anderer westeuropäischer Länder zu vergleichen.

Durch Strahlenbelastung in der Kindheit hervorgerufene Schilddrüsentumoren sind überwiegend papillärer (75-90 %) oder follikulärer Differenzierung. Medulläre oder anaplastische Tumoren kommen nicht gehäuft vor¹³.

Zytogenetische Grundlage der sporadisch und nach radioaktiver Bestrahlung auftretenden Schilddrüsenkarzinome sollen multiple strukturelle Chromosomenaberrationen sowie komplexe Rearrangements unter anderem des RET-Protoonkogens sein ^{21, 22, 23}.

1.2.3 Klinische Symptome

Spezifische Frühsymptome des Schilddrüsenkarzinoms gibt es meist nicht. Eventuell fallen palpatorisch multiple oder solitäre derbe Schilddrüsenknoten auf, die fixiert und nur gering schluckverschieblich sind. Schmerzhaftigkeit, Schluckstörungen und Heiserkeit durch Infiltration und Parese des N. recurrens sind Spätsymptome. Möglicherweise bemerkt man dann auch vergrößerte cervikale Lymphknoten oder Symptome, die durch Metastasen hervorgerufen werden (z.B. Knochenschmerzen).

1.2.4 Besonderheiten des kindlichen Schilddrüsenkarzinoms

Frühere Studien zeigen, dass das kindliche bzw. jugendliche Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zu dem bei Erwachsenen aggressiver ist. So besteht oft ein multizentrisches Wachstum und meist liegen bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine Lymphknotenbeteiligung und/oder Metastasen vor ^{24, 25}. Andererseits treten die differenzierten, langsam wachsenden Formen häufiger auf ²⁶. Die Prognose ist selbst bei Lymphknoten- und Lungenmetastasierung erstaunlich gut und deutlich besser als bei Erwachsenen ²⁷. Allerdings scheint das Risiko eines Tumorezidives höher zu sein. Wie bei den Erwachsenen ist nach der Pubertät das weibliche Geschlecht mit einem Erkrankungsverhältnis von etwa 4:1 entschieden häufiger betroffen ^{26, 27, 28, 29}. Interessanterweise liegt das Geschlechtsverhältnis bei vorpubertären Kindern noch bei nahezu 1:1 ⁴. Das höchste Geschlechtsverhältnis zu Ungunsten der Mädchen besteht zur Zeit der Pubertät ^{24, 25, 30}.

1.2.5 Schilddrüsenkarzinomerkrankungen nach dem Unfall von Tschernobyl

Laut dem WHO-Report 2006 ³¹ hat die absolute Zahl aller in Weißrussland, Russland und der Ukraine erkrankten Kinder und Jugendlichen in Folge des Tschernobyl-Unfalls bis heute auf

rund 4000 Fälle zugenommen. Speziell in Weißrussland erkrankten von 1986 bis 2000 etwa 945 Kinder und Jugendliche unter 19 Jahren an Schilddrüsenkrebs. Bei den über 19-Jährigen lag die absolute Inzidenz hier bei rund 6350 Fällen. Im Vergleich dazu waren es in Weißrussland im Zeitraum von 1972-1985 nur etwa 30 bei den unter 19-Jährigen und nur etwa 1450 Erkrankungen bei den über 19-Jährigen gewesen ³².

Die relative Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms von 100.000 Kindern unter 15 Jahren stieg von 0.1 - 0.3 im Zeitraum von 1986 - 1989 auf 1.2 - 3.5 zwischen 1990 und 1995. In dem durch die radioaktive Strahlung besonders stark belasteten Gebiet von Gomel stieg sie in dieser Zeit sogar von 0.3 - 1.0 auf 3.3 - 13.5 pro 100.000 Kinder an ^{3,33}. Die Inzidenz nahm damit zwischen 1990 und 1996 etwa um den Faktor 10 bzw. 30 für Gomel zu.

Nach einem Höhepunkt 1995 nimmt die relative Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome bei den Kindern (0-14 Jahre) ab, wohingegen die relative Inzidenz bei den Jugendlichen (> 15 Jahre) fortlaufend zugenommen und ihren vorläufigen Höhepunkt 2001 erreicht hat ³².

Mit 72 % war die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit Schilddrüsenkarzinom zum Zeitpunkt des Reaktorunfalles jünger als 5 Jahre ³. Das durchschnittliche Alter betrug hier $2,6 \pm 2,2$ Jahre ³³.

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 78.8 % 14 Jahre oder jünger. Durchschnittlich waren die Patienten $11,9 \pm 2,5$ Jahre alt ³³.

Die durchschnittliche Latenzzeit von der Reaktorkatastrophe bis zur Diagnose des Karzinoms betrug im Mittel $7,7 \pm 1,9$ Jahre. Das Geschlechtsverhältnis von erkrankten Mädchen und erkrankten Jungen liegt bei etwa 1.6:1 ³⁴.

Beim Vergleich von strahlengeschädigten Kindern Weißrusslands mit Kindern, deren Schilddrüsenkarzinome in keinem direktem Zusammenhang mit dem Reaktorunfall von Tschernobyl stehen, fiel auf, dass die Patienten aus Weißrussland zum Zeitpunkt der Diagnose deutlich jünger waren als Vergleichsgruppen aus Italien und Frankreich und dass außerdem das Mädchen-/Jungen-Verhältnis bei ihnen geringer war. Insgesamt schienen ihre Karzinome durch ein schilddrüsenüberschreitendes Wachstum und bereits bestehende (Lymphknoten-) Metastasen bei der Diagnosestellung aggressiver zu sein. Sie waren zudem häufiger mit einer Schilddrüsenautonomie assoziiert. Follikuläre Karzinome waren bei den weißrussischen Patienten weniger häufig diagnostiziert worden ³⁵.

1.2.6 Therapie

Wie bei den meisten Tumorerkrankungen gibt es auch beim Schilddrüsenkarzinom mehrere Säulen der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten ³⁶.

Primärmaßnahme bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms ist die **totale Thyreoidektomie** mit zentraler **Lymphadenektomie** unter Darstellung der Nn.recurrentes inferiores und der Erhaltung von wenigstens einer Nebenschilddrüse. Dabei werden neben der gesamten Schilddrüse die perithyroidalen, präalaryngealen und prätrachealen Lymphknoten entfernt.

Eine Ausnahme stellt das papilläre Mikrokarzinom (pT1N0M0) bei jüngeren Patienten dar, bei dem aufgrund der guten Prognose lediglich eine Hemithyreoidektomie bzw. Lobektomie auf der Primärtumorseite mit Isthmusresektion und evtl. regionaler Lymphknotenausräumung vorgenommen wird.

Sollte es sich um ein sporadisches medulläres Karzinom handeln, wird eine extrakapsuläre totale Thyreoidektomie mit ipsilateraler modifizierter Neck-Dissektion durchgeführt. Beim familiären medullären Karzinom erfolgt eine bilaterale Neck-Dissektion.

Bei einem ausgedehnteren Lymphknotenbefall bzw. Metastasen kann die Operation auf eine laterale und mediastinale Lymphknotendissektion erweitert werden.

Komplikationen der totalen Thyreoidektomie sind zum einen ein persistierender Hypoparathyreoidismus, zum anderen eine permanente Recurrensparese (2 - 4%) ³⁷.

Um die potentielle Stimulierung des Tumorwachstums der Schilddrüse durch TSH zu unterbinden, sollte bei papillären und follikulären Karzinomen eine lebenslange TSH-suppressive **Hormonsubstitution** (TSH<0,1 mU/l) erfolgen. Die Dosierung beträgt im Mittel 2,5 Mikrogamm/kg Körpergewicht Levothyroxin. Beim medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom wird eine normale TSH-Konzentration (0,5-1 mU/l) angestrebt.

Adjuvant zur Ablation von postoperativ verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe und zur Behandlung von Rezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen und nicht (vollständig) operativ entfernbaren Tumoren wird eine **Radioiodtherapie** durchgeführt ^{38, 39, 40, 41}.

Voraussetzung ist, dass die Tumoren und deren Metastasen differenziert und somit iod-speichernd sind. Die erste Therapie sollte 3-4 Wochen nach der Operation erfolgen. In der Zwischenzeit dürfen keine Schilddrüsenhormone, iodhaltigen Medikamente oder

Röntgenkontrastmittel gegeben werden. Auch auf stark iodidhaltige Nahrungsmittel sollte verzichtet werden.

Vorraussetzung für die maximale I-131-Aufnahme ist ein erhöhter TSH-Spiegel von über 30 mU/l bei hypothyreoter Stoffwechsellaage. Eine bestehende Thyroxineinnahme sollte daher mindestens vier Wochen vor der Behandlung abgesetzt werden.

Zur Erkennung und Beurteilung von Restgewebe und/oder Metastasen werden u.a. zunächst Laborparameter wie TSH, Thyreoglobulin, Phosphat, Calcium und Parathormon bestimmt. Eine Iodkontamination der Patienten z.B. durch iodhaltige Röntgenkontrastmittel oder Pharmaka sollte mit Hilfe eines Uriniod-Schnelltestes ausgeschlossen werden.

Desweiteren wird eine Halssonographie mit Volumetrie und eine Radioiodszintigraphie mit 10-20 MBq I-131 durchgeführt. Die Uptake-Messung erfolgt nach 24 Stunden.

Das Therapie-Protokoll für die Radioiodbehandlung der Kinder und Jugendlichen aus Weißrussland mit Schilddrüsenkarzinom zeigt die folgende Tabelle.

	Einzelaktivität pro Therapie	Zeit zwischen den Therapien	Mittlere Gesamtaktivität
Ablation (M1)	50 MBq/kg KG	6,3±2,4 Monate	5,8±4,1 GBq
Therapie (M1)	100 MBq/kg KG	5,7±2,1 Monate	13,4±6,2 GBq

Tabelle 1: Protokoll der Radioiodtherapie von Kindern und Jugendlichen aus Weißrussland mit Schilddrüsenkarzinom.

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Chr. Reiners.

Die Therapie ist nur unter stationären Bedingungen in speziell nach den Richtlinien des Strahlenschutzes ausgestatteten nuklearmedizinischen Therapiestationen möglich.

Das Na-I-131 wird mittels einer oral einzunehmenden Kapsel systemisch appliziert.

Mögliche frühe Nebenwirkungen der Therapie stellen die Strahlenthyreoiditis (10-20 %), Gastritis (30 %), Knochenmarksveränderungen im Sinne einer Thrombo- und Leukopenie (-70 %) und die Sialadenitis (30 %) dar. Diesen kann aber z.B. durch eine ausreichende Hydrierung, forcierte Diurese, Laxantien, H₂-Blocker oder die Stimulierung der Speicheldrüsen vorgebeugt werden. Später kann es außerdem zum Sicca-Syndrom (10-20 %) und zu Knochenmarksdepressionen kommen. Selten findet man Leukämien, Lungenfibrosen oder eine Azoospermie.

Sollten im Kontrollszintigramm nach 4-6 Monaten noch Restgewebe und/oder Metastasen nachweisbar sein, folgt eine erneute Radioiodtherapie. Dieses Procedere wird so oft wiederholt bis das Szintigramm negativ und der Tumormarker Thyreoglobulin unter die Nachweisgrenze abgefallen ist.

Kontraindikationen für die Radioiodtherapie stellen eine Gravidität und die Stillperiode dar.

Eine **perkutane Nachbestrahlung** wird nur unter speziellen Bedingungen eingesetzt. Diese bestehen bei Tumoren mit großer Ausdehnung (pT3, pT4) oder ungünstiger Histologie (G3), bei denen eine Reoperation oder eine Ablation mit Radioiod nicht möglich ist, Tumoren mit fehlender Iodspeicherung, anaplastischen Karzinomen und inoperablen Lokalrezidiven oder Fernmetastasierungen (z.B. Knochen).

Die Hochvoltbestrahlung erfolgt fraktioniert mit maximal 40-60 Gy auf 2 Gy/Tag verteilt.

Aufgrund des fehlenden Nachweises eines lebensverlängernden Effektes und den nicht unerheblichen Nebenwirkungen wird auch die **Chemotherapie** nur bei besonderen Indikationen angewandt. Als diese gelten differenzierte Karzinome nach Ausschöpfung aller operativen und strahlentherapeutischen Möglichkeiten, medulläre Schilddrüsentumore mit rasch ansteigenden Tumormarkern CEA und Calcitonin bzw. deutlicher klinischer Progression bei nicht lokalisierbaren oder nicht resektablen Tumoren (z.B. disseminierte, pulmonale Metastasierung). Die Monotherapie mit Doxorubicin und das CVD-Schema (Cyclophosphamid, Vincristin, Dacarbazin) sind die zur Zeit bevorzugten Verfahren.

1.2.7 Prognose

Die 10-Jahres-Überlebensrate bei Schilddrüsenkarzinomen ist im Vergleich zu anderen Tumoren hoch und liegt für das papilläre und follikuläre Karzinom bei über 80 %, für das medulläre bei 50-70 %. Bei Kindern ist die Prognose selbst bei differenzierten Karzinomen und Lymphknoten-/Lungenmetastasen wesentlich besser als bei Erwachsenen und die Lebenserwartung kaum vermindert. Allerdings können auch noch 20 Jahre nach der Behandlung Metastasen auftreten.

Lediglich das im Kindesalter nicht auftretende anaplastische Karzinom hat eine 10-Jahres-Überlebensrate von nur 0-9 %.

1.3 Lungenfibrose

1.3.1 Definition

Bei der Lungenfibrose handelt es sich um eine in den Alveolen und im Interstitium lokalisierte Erkrankung, bei der der bindegewebig-narbige Umbau mit konsekutiver Versteifung des Lungenparenchyms im Vordergrund steht.

Meist handelt es sich dabei um den Endzustand einer oftmals chronisch- progredienten oder rezidivierenden, seltener auch einer akuten Erkrankung. Die Folge ist der irreversible Funktionsverlust der Lunge. Durch die zunehmende Destruktion des pulmonalen Gefäßbettes kann es zur pulmonalen Hypertonie mit Entwicklung eines Cor pulmonale und nachfolgender Rechtsherzinsuffizienz kommen.

1.3.2 Ätiologie

Lungenfibrosen durch **inhalative Noxen**

- Organische Stäube (Vogelantigene, Schimmelpilze) ⇒ exogen-allergische Alveolitis
- Anorganische Stäube (Asbest, Siliciumdioxid) ⇒ Pneumokoniose
- Toxische Gase (Chlor, Schwefeldioxid), Dämpfe (Quecksilber, Isocyanat), Rauch (Kupfer, Mangan, Zink) und Aerosole (Fette)
- Chronische bakterielle, virale, Protozoen- oder Pilzinfektionen

Lungenfibrosen bei **Systemerkrankungen**

- Kollagenosen, z.B. Dermatomyositis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie
- Granulomatosen, z.B. Sarkoidose
- Vaskulitiden, z.B. Goodpasture-Syndrom, Wegener-Granulomatose
- Speicherkrankheiten

Idiopathische fibrosierende Lungenerkrankungen

- Idiopathische Lungenfibrose („Usual Interstitial Pneumonia“; UIP)
- Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
- Akute idiopathische fibrosierende Alveolitis („Hamman-Rich-Syndrom“)

- Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)

Lungenfibrosen **anderer Ursachen**

- Medikamente, z.B. Zytostatika (Busulfan, Bleomycin, Cyclophosphamid), Herbizide (Paraquat), Carbamazepin, Nitrofurantoin u.a.
- Ionisierende Strahlen (therapeutische Anwendung, Strahlenunfälle)
- Z.n. Schocklunge
- Chronische Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung

1.3.3 Pathogenese

Die Erkrankung ist auf eine chronische Entzündungsreaktion der Alveolarwände und des perialveolären Gewebes (Alveolitis) zurückzuführen ⁴².

Bei Erkrankungen bekannter Ätiologie kann sie durch ein spezielles Agens wie toxische Substanzen, Medikamente oder ionisierende Strahlen ausgelöst werden. Aber auch unbekannte Noxen führen zu einer Schädigung der alveolären/endothelialen Membranen. Die durch die Schädigungen hervorgerufene erhöhte Permeabilität der Typ I-Alveozyten und des Kapillarendothels führt in der Folge zu einem alveolären und interstitiellen Ödem, was die Ausbildung intraalveolärer hyaliner Membranen bewirkt ⁴³.

Es kommt anschließend zur Aktivierung und Rekrutierung von Entzündungszellen aus der Zirkulation und dem Interstitium. Zunächst sind dies v.a. neutrophile Granulozyten, später zunehmend Makrophagen, Lymphozyten und Gewebsfibroblasten ^{44, 45}.

Über die Freisetzung verschiedener proinflammatorischer Zytokine wie IL-1/4/6 oder TNF- α kommt es zu weiteren Zellschädigungen und durch profibrotische Zytokine wie PDGF-B, IGF1, MDGF oder TGF- β schließlich zu einer Gewebsreorganisation. Auch die Sekretion von Enzymen wie Elastasen, Myeloperoxidasen und Proteinasen spielt hierbei eine wichtige Rolle. Oxidantien wie O₂⁻, OH⁻ und Histamin schädigen das Epi- bzw. Endothel zusätzlich direkt ⁴⁶.

Grundsätzlich besteht zu diesem Zeitpunkt noch sowohl die Möglichkeit einer Restitutio ad integrum als auch die des Remodeling mit einer irreversiblen Fibrosierung.

Bei Fortbestehen der Erkrankung allerdings kommt es nach Zerstörung der Wandstrukturen zu einem fortschreitenden Ersatz der normalerweise deutlich überwiegenden Typ I-

Alveozyten durch die Typ II-Alveozyten. Außerdem führt eine beeinträchtigte Surfactant-Funktion durch den Kollaps von Alveolen zu Mikroatelektasen ⁴⁷.

An der letztendlichen Matrixdeposition sind u.a. Kollagene, Glykopeptide und Proteoglykane beteiligt. Die Fibroblasten produzieren dabei in gesteigertem Maße den Kollagentyp I und Fibronectin.

1.3.4 Symptome

Als Leitsymptome einer beginnenden Lungenfibrose zeigen sich typischerweise ein trockener Reizhusten, eine zunehmende Belastungstachypnoe und -zyanose, Müdigkeit und eine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit mit Dyspnoe. In fortgeschrittenen Stadien findet man schon in Ruhe eine Tachypnoe mit eventueller Zyanose, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel, interkostale Einziehungen und einen flachen Thorax.

1.3.5 Diagnostik

In der **Anamnese** sollte insbesondere auf potentielle berufliche oder private Noxen, bestimmte Umweltfaktoren, systemische Erkrankungen, Infektionen und die Einnahme eines neuen Medikamentes eingegangen werden.

Bei der **Auskultation** hört man vor allem über den basalen Lungenabschnitten feinblasige, später auch mittel- bis grobblasige Rasselgeräusche. Gelegentlich kommen quietschende Nebengeräusche („Fibrosequietschen“) vor.

In der **bildgebenden Diagnostik** ist neben dem Röntgenthorax in zwei Ebenen vor allem die hochauflösende thorakale Computertomographie (**High Resolution-CT**) von großer Bedeutung. Hier lässt sich in den Frühstadien eine diffuse feinretikuläre oder noduläre Zeichnungsvermehrung vor allem in den basalen und peripheren, subpleuralen Lungenabschnitten erkennen. In späteren Stadien überwiegen hilär gerichtete grobretikuläre und strangförmige Verbreiterungen des Lungeninterstitiums mit einem zunehmend honigwabenförmigen Umbau des Parenchyms einer schrumpfenden Lunge. Bei floridem Krankheitsprozess kann eine sogenannte „Milchglstrübung“ - eine geringe diffuse

Dichteanhebung des Parenchyms - nachgewiesen werden. Infolge der zunehmenden Lungenschrumpfung kann es zu einem Zwerchfellhochstand und Verziehungen der Mediastinalorgane kommen. Auch sekundäre Bronchiektasien und Bullae treten auf. Desweiteren können bei einer ausgedehnten Zerstörung des Lungenparenchyms sowie des Gefäßbettes („destroyed lung“) Zeichen einer pulmonal-arteriellen Hypertonie und eines Cor pulmonale auffallen.

Aus der **Lungenfunktionsprüfung** ergibt sich das Bild einer restriktiven Ventilationsstörung. Diese ist durch eine Verminderung der Vitalkapazität (VC), der Totalkapazität (TLC) und des Residualvolumens (RV) gekennzeichnet. Die Verminderung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (TL_{CO}) weist auf eine zusätzliche Diffusionsstörung hin. Zu beachten ist, dass das Ausmaß der radiologisch sichtbaren Veränderungen nur bedingt mit dem Ausprägungsgrad der Beeinträchtigung der Atemfunktion korreliert. So kann auch bei unauffälligem Röntgenbefund bereits eine deutliche Einschränkung der Atemfunktion bestehen.

Typisch sind außerdem die bei der **ergometrischen Untersuchung** deutlich abfallende Sauerstoff-Sättigung unter Belastung sowie die vergrößerte alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz für Kohlendioxid und Sauerstoff. Beides sind Zeichen der Diffusionsstörung. Selbst in Ruhe besteht manchmal schon eine arterielle Hypoxämie; der Partialdruck des Kohlendioxids ist normal oder erniedrigt (Hypokapnie).

Eine umfassende **Labordiagnostik**, die eine Infektionsserologie, die Bestimmung von u.a. präzipitierenden Antikörpern gegen mögliche auslösende Antigene, ANAs, ANCAs, Rheumafaktoren, Immunglobulinen oder Basalmembranantikörpern, eine immunologische Basisdiagnostik sowie eine Lymphozytendifferenzierung einschließt, lässt bereits oftmals eine Differenzierung von Systemerkrankungen, Immundefekten oder einer allergischen Alveolitis zu.

Mit Hilfe einer **bronchoalveolären Lavage (BAL)** und durch eine **Lungenbiopsie** gewonnene Probeexzisionen lassen sich teilweise die Ätiologie – hier werden eine lymphozytäre, eosinophile und neutrophile Form unterschieden - das Stadium und die Aktivität der Erkrankung beurteilen. Dazu werden u.a. histologische, mikrobiologische, elektronenmikroskopische und Immunfluoreszenz-Untersuchungen sowie chemische Analysen vorgenommen.

1.3.6 Therapie

Erste Maßnahme bei bekannter Ursache einer Lungenfibrose ist die sofortige Elimination der verantwortlichen Noxe.

Zur medikamentösen Therapie stehen in erster Linie systemische Glukokortikoide wie z.B. Prednisolon mit initial 1 mg/kg/d für 8 Wochen zur Verfügung. Sollte eine objektivierbare Besserung eintreten, wird die Dosis sukzessiv auf ein Erhaltungsniveau von 0,25 mg/kg/d für nochmals 6 Monate reduziert. Bei Nichtansprechen werden Immunsuppressiva wie z.B. Cyclophosphamid oder Azathioprin mit jeweils 2-3 mg/kg/d, Zytostatika und Immunmodulatoren wie Interferon- γ empfohlen, deren Einsatz aber aufgrund der hohen Nebenwirkungen wie einer erhöhten Infektionsanfälligkeit eher zurückhaltend gehandhabt werden sollte.

In jüngeren Studien wird berichtet, dass durch den Phosphodiesterase(PDE)-5-Hemmer Sildenafil (Revatio[®]), welcher auch zur Behandlung einer pulmonalen Hypertonie eingesetzt wird, aufgrund der selektiven pulmonalen Vasodilatation und damit Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes eine Verbesserung der Hämodynamik sowie des Gasaustausches (Anstieg des peripher-arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes) auch bei Patienten mit Lungenfibrose erreicht werden kann^{48, 49}. Daraus resultiere eine deutliche Steigerung der körperlichen Belastbarkeit dieser Patienten^{50, 51}.

Bei irreversibler Lungenfibrose mit zunehmend respiratorischer Insuffizienz und jüngeren Patienten sollte eine Lungentransplantation erwogen werden.

1.3.7 Prognose

Eine Abschätzung der Prognose ist nur aufgrund der Kenntnis von Pathogenese und Krankheitsbild sowie des individuellen Verlaufes möglich.

Ein fulminant-akuter Prozess (Hamman-Rich-Syndrom) z.B. bei akutem Lungenversagen, Paraquat-Lunge oder Bleomycin-Pneumopathie führt innerhalb weniger Monate zum Tod. Bei der häufigsten Form, der UiP (Usual interstitial Pneumonitis) beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung etwa 5 Jahre. Oftmals aber findet man chronische Formen mit einem Verlauf über mehrere Jahre bis Jahrzehnte. Gelegentlich ist die Lebenserwartung auch normal.

1.4 Problemstellung

Lungenfibrosen im Kindesalter stellen eine Rarität dar. Und obwohl man weiß, dass die Radioiodbehandlung, wie sie bei Schilddrüsenkarzinomen mit und ohne pulmonale Metastasierung zum Einsatz kommt, auch bei Erwachsenen eine Lungenfibrose auslösen kann^{52, 53}, ist es insbesondere bei den Fällen der Kinder und Jugendlichen weitgehend unbekannt, ob die Dauer bzw. Dosis der Therapie einen Einfluss auf die Entstehung und das Ausmaß der Fibrose haben und wie sich der Zeitverlauf darstellt.

Ebenso unklar ist die Bedeutung der zuvor bestehenden Lungenmetastasen auf die Ätiologie der Fibrose. Allerdings postulierten Reiners et al.⁵⁴, dass eine Lungenfibrose nach I-131-Therapie des Schilddrüsenkarzinoms nur im Falle von iod-speichernden pulmonalen Metastasen zu erwarten sei. Für Patienten ohne Lungenmetastasen dagegen stelle die Fibrose kein Risiko dar, da hier keine für diesen Effekt ausreichende Strahlenexposition auftrete.

Wie zuvor beschrieben, sind die Diagnosekriterien der Lungenfibrose bei Kindern in erster Linie die typischen Befunde in den radiologischen Untersuchungen und die Zeichen einer restriktiven Lungenerkrankung ($VC\downarrow$, $TLC\downarrow$) in der Lungenfunktionsuntersuchung. Desweiteren gilt auch die Diffusionsstörung, die sich sowohl in der Lungenfunktion durch eine verminderte TL_{CO} als auch durch eine erniedrigte O_2 -Sättigung bzw. einen erniedrigten arteriellen O_2 -Partialdruck in der ergometrischen Untersuchung zeigt, als charakteristisch. Inwieweit allerdings der Ausprägungsgrad einer computertomographisch gesicherten Lungenfibrose mit den funktionellen Einschränkungen korreliert, ist bisher nicht untersucht. Dies wäre insbesondere für die Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungstechniken sowie deren Wertigkeit im zeitlichen Verlauf interessant.

Die Ergebnisse dieser drei Hauptfragestellungen könnten während der Radioiod-Behandlung sowie bei der Nachsorge von radioiod-therapierten Patienten von entscheidendem Vorteil sein.

Möglicherweise wären solche Informationen auch für Patienten mit anderen onkologischen Erkrankungen, die ein erhöhtes Risiko haben, an einer Lungenfibrose zu erkranken, hilfreich. Dies gilt unter anderem für das Mammakarzinom bzw. Bronchialkarzinom nach erfolgter Thoraxbestrahlung^{55, 56, 57, 58} oder auch für Patienten mit leukämischen Erkrankungen (z.B. AML, CML) nach Stammzelltherapie mit erforderlicher Ganzkörperbestrahlung^{59, 60}. Bei

Kindern im Besonderen trifft dies für jede Art der Thoraxbestrahlung (z.B. Lungenmetastasen bei Wilms-Tumor, M. Hodgkin, etc.) zu ^{61, 62}.

1.5 Zielsetzung der Längsschnittstudie

Ziel dieser Arbeit war es zum einen, den Einfluss von Lungenmetastasen auf die Entstehung bzw. Entwicklung einer Lungenfibrose unter Radioiodtherapie näher zu beleuchten.

Zum anderen sollte untersucht werden, welche Bedeutung die Anzahl der Radioiodtherapien und die damit verbundene Dosis von Radioiod bezüglich der Inzidenz und des Schweregrades von Lungenfibrosen hat. Hierbei wurden Patienten mit und ohne Lungenmetastasen getrennt voneinander betrachtet.

Desweiteren sollte evaluiert werden, welcher der erfassten Parameter sich möglicherweise als diagnostischer Prädiktor bei der Entwicklung einer Lungenfibrose erweist.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In der Zeit von November 1999 bis April 2003 wurden in Würzburg im Rahmen eines deutsch-weißrussischen Hilfsprojektes für nach dem Tschernobyl-Unfall an Schilddrüsenkrebs erkrankte Kinder und Jugendliche insgesamt 110 Patienten untersucht und behandelt. In diesem Zeitraum kamen die Patienten ein- bis sechsmal zu den Untersuchungen nach Würzburg.

Im einzelnen waren es 57 Mädchen/Frauen und 53 Jungen/Männer. Die weiblichen Patienten waren bei der Erstuntersuchung im Rahmen der Studie $16,7 \pm 2,0$ (Bereich 13,2-21,4) Jahre alt, 57 ± 11 (40-104) kg schwer und $1,63 \pm 0,10$ (1,46-1,77) m groß, die männlichen $16,7 \pm 2,3$ (11,3-23,6) Jahre alt, 61 ± 13 (40-90) kg schwer und $1,70 \pm 0,10$ (1,43-1,88) m groß.

Alle Patienten waren zuvor in Weißrussland aufgrund der Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms thyroidektomiert worden.

Die Histologie der Karzinome war zu 96,3 % papillär und zu 3,7 % papillär-follikulär. Rein follikuläre Karzinome traten nicht auf.

Nach der TNM-Klassifikation für Schilddrüsenkarzinome (s. Anhang) konnte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 2 (3,7 %) der Patienten das Tumorstadium nicht beurteilt werden. Bei 30 (55,6 %) Patienten war das Primärtumorstadium mit T2 bewertet worden, d.h. die Tumorgöße betrug mehr als 1 cm aber nicht mehr als 4 cm in der größten Ausdehnung und war auf die Schilddrüse begrenzt. Bei 22 (40,7 %) Patienten lag bereits ein T4-Stadium vor. Hierbei handelt es sich um Tumoren jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel.

Der Lymphknotenstatus war bei 2 (3,7 %) der Patienten nicht zu beurteilen. Bei zweien (3,7 %) war das Lymphknotenstadium mit N1 bewertet worden, d.h. es lagen regionäre Lymphknotenmetastasen vor. Es wurden bei 16 (29,6 %) Kindern und Jugendlichen ipsilaterale und bei 34 (63 %) bilaterale, median kontralaterale oder mediastinale Lymphknotenmetastasen - N1a bzw. N1b entsprechend der TNM-Klassifikation - beschrieben.

31 (57,4%) Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung Fernmetastasen (M1). Diese waren abgesehen von einem Jungen mit zusätzlicher Skelettmastasierung (Schädelkalotte) und einem Mädchen mit Hirnmetastasen ausschließlich in der Lunge lokalisiert.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen befanden sich die Patienten durch Aussetzen ihrer TSH-suppressiven Medikation (Levothyroxin) über 4 Wochen vor Vorstellung im hypothyreoten Zustand mit TSH-Werten >30 mU/l.

Der Abstand zwischen den einzelnen Untersuchungen war individuell unterschiedlich, betrug im Mittel aber $10,8 (\pm 5,4)$ Monate.

Die Patienten hatten bei Eintritt in die Studie zwischen 0 und 10 Radioiodtherapien erhalten. Bei 8 Patienten war zusätzlich eine perkutane Radiatio der Halsregion erfolgt, 2 Patienten hatten eine Chemotherapie erhalten und 2 weitere Patienten waren sowohl mittels Chemotherapie als auch mittels Radiatio vorbehandelt worden.

Als Ausschlusskriterien für die weitere Auswertung galten eine zuvor erhaltene Radiatio und/oder Chemotherapie. Desweiteren nahmen nur die im Rahmen der Studie vorgestellten Patienten an den Untersuchungen teil, die nicht an schwerwiegenden anderen Grunderkrankungen wie z.B. Epilepsie, Hypoparathyreodismus oder an akuten, fieberhaften Infekten litten.

In die statistische Auswertung wurden außerdem nur die Patienten einbezogen, die mindestens zweimal zur Untersuchung in Würzburg waren.

Nach Prüfung der genannten Ausschlusskriterien nahmen an der vorliegenden Längsschnittstudie über den genannten Zeitraum insgesamt 54 Kinder und Jugendliche teil. Im einzelnen waren dies 25 Jungen im Alter von 11,3 bis 23,6 Jahren und 29 Mädchen im Alter von 13,2 bis 21,3 Jahren bei Erstuntersuchung. Die Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 zu finden.

	männlich (n=25)	weiblich (n=29)	gesamt (n=54)
Alter (Jahre)	16,2±2,5	15,6±1,5	15,9±2,0
Länge (m)	1,68±0,10	1,64±0,10	1,66±0,10
Gewicht (kg)	61±14	57±13	59±14
Patienten mit/ohne Lungenmetastasen	13/12	18/11	31/23

Tabelle 2: Charakteristika bei der Erstuntersuchung aller in die Studie aufgenommenen Probanden, die bis dato keine Chemotherapie und/oder Radiatio erhalten hatten und mindestens zweimal in Würzburg zur Untersuchung/Behandlung gewesen sind. Die Angaben sind Mittelwerte ± einfache Standardabweichungen.

Für einige nachfolgend erläuterte Untersuchungen wurden von dem beschriebenen Patientengut nur diejenigen betrachtet, die bei der Erstuntersuchung noch keine Radioiodtherapie erhalten hatten. Dies galt insgesamt für 32 Patienten. Ihre Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

	männlich (n=17)	weiblich (n=15)	gesamt (n=32)
Alter (Jahre)	15,2±1,5	15,5±1,1	15,34±1,3
Länge (m)	1,64±0,10	1,65±0,04	1,64±0,10
Gewicht (kg)	57±13	56±11	56±12
Patienten mit/ohne Lungenmetastasen	5/12	5/10	10/22

Tabelle 3: Charakteristika der Probanden bei der Erstuntersuchung, die bis dato keine Radioiodtherapie, Chemotherapie oder Radiatio erhalten hatten. Die Angaben sind Mittelwerte ± einfache Standardabweichungen.

Gegen die Untersuchungen der Patienten bestanden von Seiten der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg keine Einwände. Vor der Behandlung der Patienten hatten die Patienten bzw. bei Minderjährigen deren Eltern beim Amt für auswärtige Angelegenheiten in Weißrussland eine Einverständniserklärung für die Untersuchungen und die Auswertung der Daten unterschrieben.

2.2 Design

Am Morgen des Untersuchungstages wurde zunächst eine Nüchtern-Blutabnahme durchgeführt und neben diagnostisch spezifischen Parametern wie TSH, fT3, fT4, Thyreoglobulin ein kleines Blutbild zur Hb-Bestimmung erstellt (Bayer Technicon H3 RTC, Vital GmbH, Fernwald, Deutschland).

In Anbetracht der bevorstehenden Belastungsuntersuchungen wurde darauf geachtet, dass körperliche Beanspruchungen (z.B. Treppensteigen) vermieden wurden.

Aus klinischen Gründen wurde bei allen Patienten zunächst eine konventionelle Röntgenaufnahme in zwei Ebenen und eine native Computertomographie der Lunge durchgeführt.

Zur Ermittlung der für die Diagnose von restriktiven Lungenerkrankungen wie der Lungenfibrose aussagekräftigen Lungenfunktionsparameter wie u.a. Vitalkapazität (VC), totale Lungenkapazität (TLC) und Residualvolumen (RV) erfolgte anschließend eine Lungenfunktionstestung mittels einer Bodyplethysmographie. Weiterhin wurde die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (TL_{CO}) im Single-Breath-Verfahren bestimmt.

Um die Aussagefähigkeit der Lungenfunktionstests zu ergänzen, wurde im Anschluss hieran eine Fahrradergometrie zur Beurteilung der körperlichen, v.a. der pulmonalen Leistungsfähigkeit durchgeführt. Hierbei wurden in Ruhe und unter Belastung jeweils eine kapilläre Blutprobe zur Gasanalyse (BGA) abgenommen.

Am Nachmittag wurde dann Radioiod zur Therapie oder diagnostischen Ganzkörperszintigraphie verabreicht.

2.3 Beschreibung der Methoden

2.3.1 Computertomographie

Die Computertomographie der Lunge erfolgte im Spiralmodus, 5 mm Schichtdicke, Pitch 1.5, 80-140 kV, 50-77 mAs (Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland). Die CT-Aufnahmen wurden sowohl im Lungen- wie im Mediastinalfenster ausgedruckt.

Um den Ausprägungsgrad der Lungenfibrose genauer differenzieren zu können, bewerteten die bezüglich der sonstigen Untersuchungsergebnisse geblindeten Radiologen Dr. A. Trusen und G. Schultz aus dem Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg unabhängig voneinander die Bilder anhand eines speziell von ihnen festgelegten Schemas zur Graduierung der Lungenfibrose. Für die Auswertung wurde der Mittelwert der Bewertungen durch beide Radiologen gebildet. Die Kriterien der Gradeinteilung werden in Tabelle 3 wiedergegeben.

Fibrosegrad 0	Normale Lungenstruktur
Fibrosegrad 1	Diskrete Zeichnung in der Peripherie der Lunge (subpleural < 2 cm), Zeichen einer beginnenden Fibrose (Septenverdickung oder Pleurairregularitäten)
Fibrosegrad 2	Diskrete Zeichnung im Zentrum der Lunge
Fibrosegrad 3	Fibrose im Kern der Lunge (netzartige Veränderungen) <u>ohne</u> Architekturstörungen
Fibrosegrad 4	Fibrose im Zentrum der Lunge (honigwabenartige Veränderungen) <u>mit</u> Architekturstörungen

Tabelle 4: Kriterien zur Graduierung der Lungenfibrose im CT

Bei den folgenden Abbildungen handelt es sich um ausgewählte CT-Aufnahmen der von uns untersuchten Kinder und Jugendlichen. Sie zeigen die vier Ausprägungsgrade der Lungenfibrose.

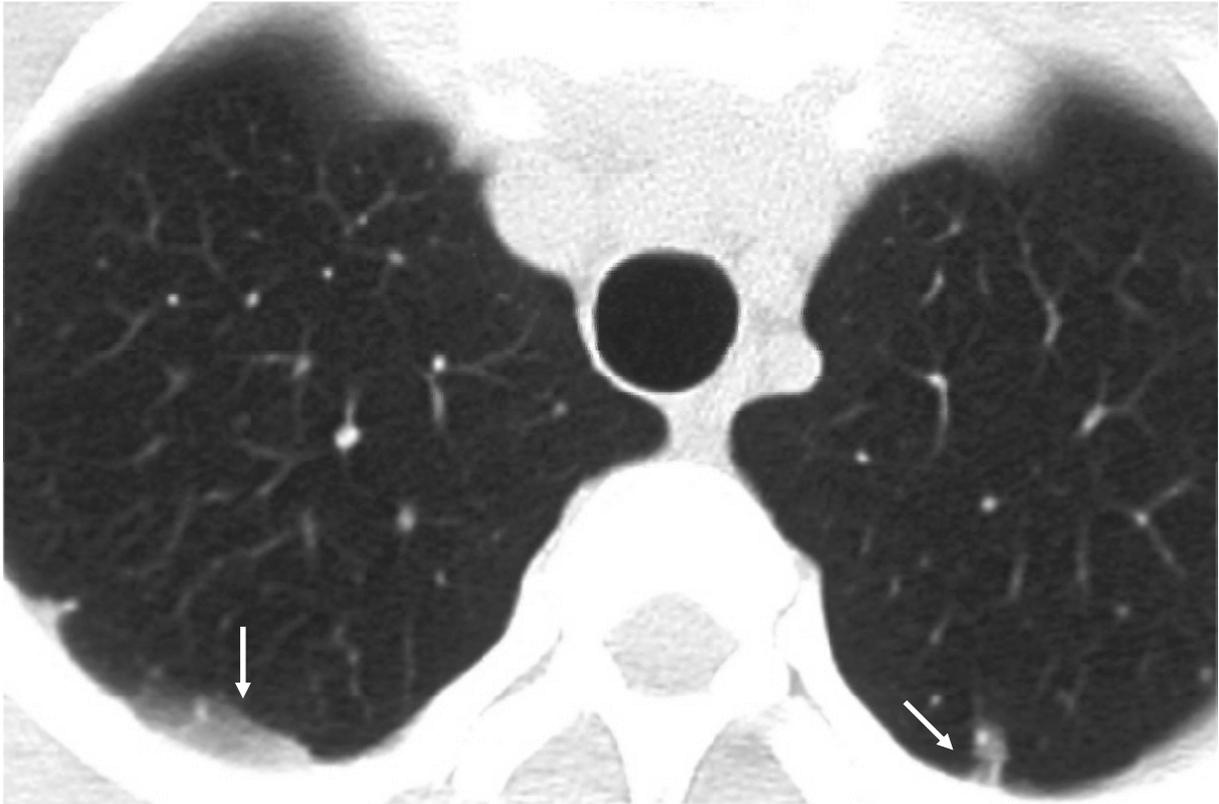


Abbildung 1: Fibrosegrad 1

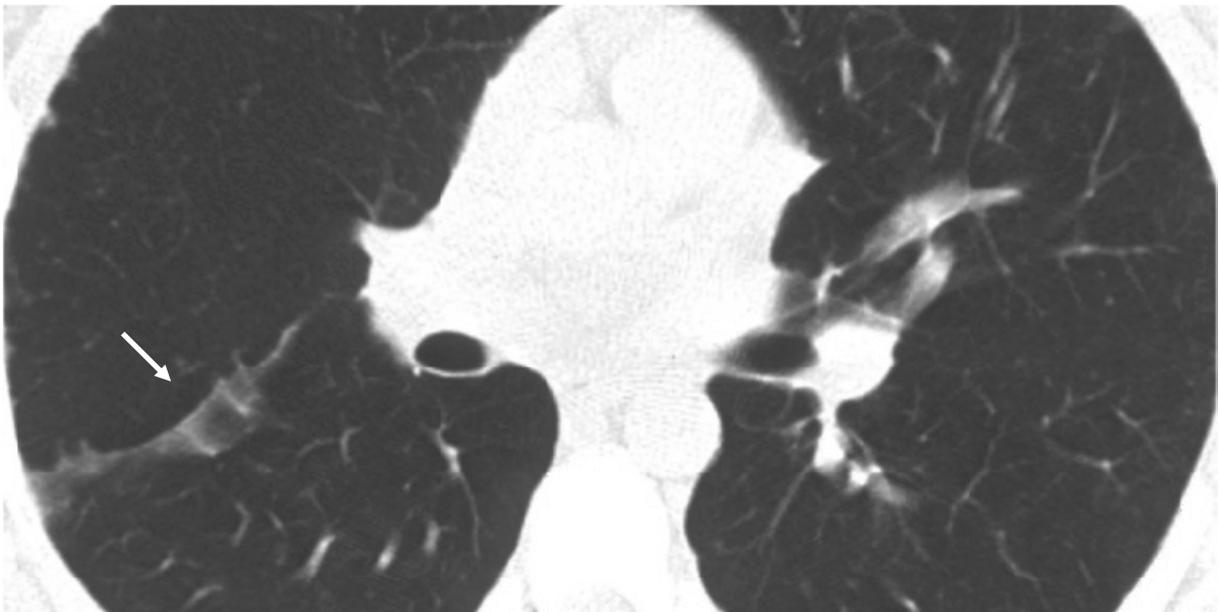


Abbildung 2: Fibrosegrad 2



Abbildung 3: Fibrosegrad 3

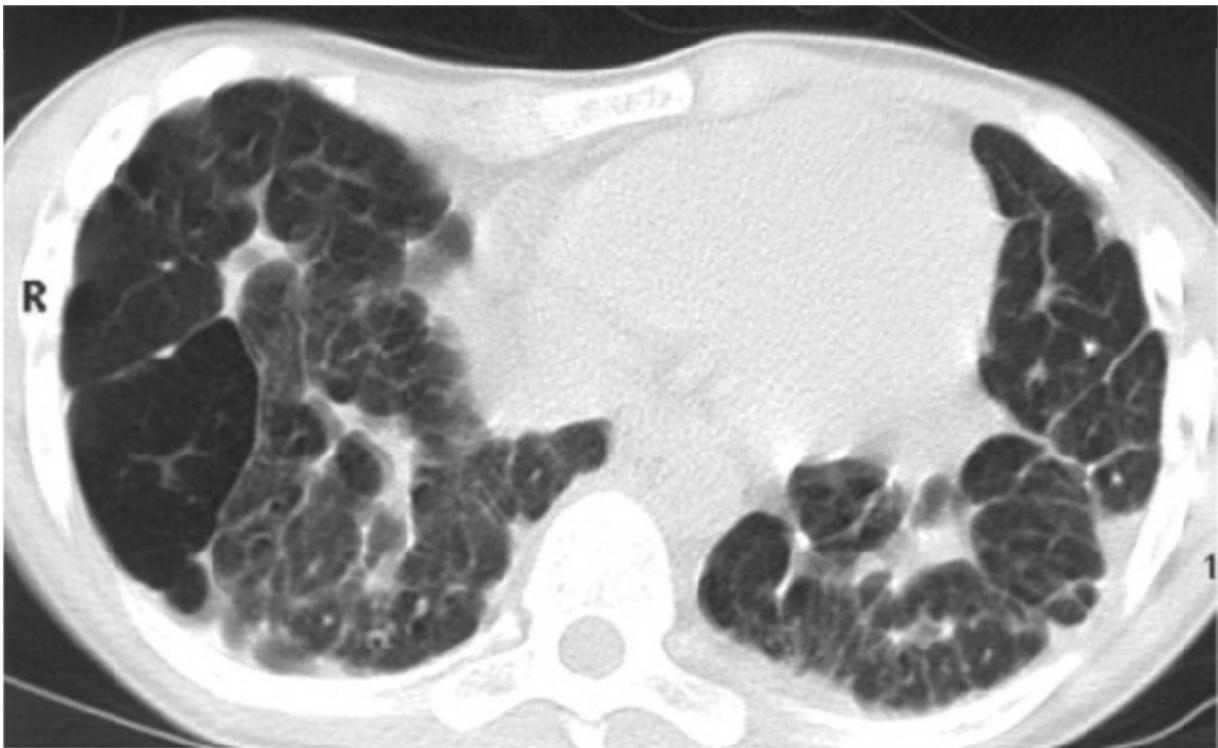


Abbildung 4: Fibrosegrad 4

Kritisch anzumerken ist, dass die radiologischen Anzeichen einer beginnenden Lungenfibrose, wie sie der Fibrosegrad 1 beschreibt, Veränderungen bei vorübergehenden entzündlichen Infiltrationen ähneln. Eindeutige fibrotische Veränderungen mit einem Fibrosegrad ≥ 1 fanden sich bei der Minderheit unserer Patienten: Lediglich 12 der 54 in Tabelle 1 charakterisierten Kinder und Jugendlichen wiesen im Verlauf einen Fibrosegrad ≥ 1 auf.

2.3.2 Lungenfunktion

Die Untersuchungen fanden im Lungenfunktionslabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg statt.

Die Lungenfunktionstestung wurde mit dem Master Screen System der Fa. Erich Jaeger-Toennies GmbH Würzburg (jetzt: VIASYS, Healthcare GmbH, Würzburg) durchgeführt. Das System war online mit einem PC verbunden.

Vor Beginn der Messungen wurde das Gerät mit einer geeichten Pumpe volumenkalibriert. Um Messfehler bedingt durch Volumenänderungen nach Erwärmung und Befeuchtung der Luft in den Lungen, Temperatur- und Druckänderungen infolge von Atemexkursionen des Thorax bzw. Wärmeabgabe der Haut zu vermeiden, wurde das System vor Beginn jedes Testtages und gegebenenfalls zwischen den Untersuchungen unter Berücksichtigung der aktuellen Zimmertemperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck geeicht. Die Kompensation erfolgte über eine elektronische BTPS (body temperature pressure saturated)-Korrektur.

Zum Ausschluss der Nasenatmung trugen die Patienten bei allen Testungen eine Nasenklammer.

Mit Hilfe eines volumenkonstanten Bodyplethysmographen (Master Screen Body) wurden nach den von Lindemann et al. 1997 beschriebenen Richtlinien⁶³ mindestens drei Spirometrien einschließlich Bodyplethysmographien zur Bestimmung der statischen Lungenvolumina wie Vitalkapazität (VC), inspiratorischer Vitalkapazität (IVC), totaler Lungenvolumina (TLC) und Residualvolumen (RV) durchgeführt.

Anhand einer forcierten Fluss-Volumen-Kurve wurden dynamische Parameter wie die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC), das forcierte expiratorische Volumen der 1. Sekunde (FEV1) und der expiratorische Fluss bei 75, 50 und 25 % der FVC (MEF 75, MEF 50, MEF 25) ermittelt.

Jeweils der beste der drei Durchgänge ging in die Auswertung ein.

Um eine Aussage über die Effektivität des Gasaustausches machen zu können, wurde zusätzlich die Diffusionskapazität mittels der Single-Breath-Methode (Master Screen Diffusion) bei maximaler Inspiration eines CO-He-O₂-N₂-Gemisches und anschließendem zehnssekündigen Anhalten der Atmung nach den Empfehlungen der European Respiratory Society bestimmt⁶⁴. Der Absolutwert der Diffusionskapazität (TL_{COsb}) wurde nach Hilperts Hb-korrigiert berechnet⁶⁵.

Außerdem wurde die totale Lungenkapazität (TLC-He) über die Helium-Einwasch-Methode ermittelt.

Bei beiden Untersuchungen wurde jeweils der höchste Wert zweier im Abstand von fünf Minuten aufeinanderfolgenden Bestimmungen gewertet.

Alle Messwerte wurden in Prozent des Sollwertes ausgedrückt. Die Sollwerte für die VC_{max} und FEV1 wurden nach den Angaben von Sherill et al.⁶⁶ geschlechts-, alters- und größenspezifisch berechnet.

Für die TLC wurde der geschlechts-, alters-, größen- und gewichtsspezifische Sollwert nach Kristufek et al.⁶⁷ herangezogen.

Die Normwerte der TLC-He und TL_{CO} wurden nach den Empfehlungen von Zapletal et al.⁶⁸ ermittelt. Hierbei waren nur die Sollwerte für die TLC-He geschlechtsspezifisch.

2.3.3 Ergometrie

Eine halbe Stunde vor Beginn der ergometrischen Untersuchung wurde den Patienten in Vorbereitung auf die Blutgasanalyse ein Ohrläppchen mit einer stark hyperämisierenden Salbe (Finalgon[®] extra stark) eingecremt.

Die Belastungen wurden auf einem elektronisch gebremsten Fahrrad-Ergometer in halbliegender Position vorgenommen (Ergometrics 900L, Ergoline GmbH & Co KG, Bitz, Deutschland).

Zunächst wurde die Sattelhöhe des Ergometers so justiert, dass die Knie beim Treten maximal etwa 170° gestreckt und nicht mehr als etwa 10° gebeugt waren. Die Kurbelarmlänge wurde entsprechend der Größe der Patienten eingestellt.

Anschließend wurden die Schuhe der Probanden durch Klettverschlüsse und Pflaster an den Pedalen fixiert, um ein Herausrutschen bei maximaler Belastung zu verhindern und den Probanden einen runden Tritt zu ermöglichen.

Die Patienten wurden dann gebeten, solange wie möglich mit einer durchschnittlichen Tretgeschwindigkeit von 50-60 Umdrehungen/Minute zu fahren. Diese konnten die Probanden über ein Display kontrollieren.

Die Belastung wurde elektronisch stufenweise alle drei Minuten erhöht bis die Patienten erschöpft waren und die erforderliche Leistung trotz verbaler Anfeuerung nicht mehr erbringen konnten.

Anfangsbelastung und Belastungssteigerung pro Stufe lagen bei 0,6 Watt pro kg Körpergewicht für Mädchen bzw. 0,7 Watt/kg KG für Jungen und wurden je nach Einschätzung der Fitness leicht modifiziert.

Die Herzfrequenz sowie die Sauerstoffsättigung wurden pulsoximetrisch über einen frontal unter einem elastischen Stirnband befestigten Sensor (Nellcor SCP-10, Nellcor Incorporated, Pleasanton, CA 94588, USA) bestimmt (Nellcor NPB-290). Die beiden Parameter wurden am Ende jeder Belastungs-Stufe in einem Protokoll festgehalten. Der belastungsinduzierte Sättigungsabfall wurde als Differenz zwischen der Sauerstoffsättigung in Ruhe und der Sättigung am Ende der maximalen Belastung definiert.

Um Herzrhythmusauffälligkeiten zu kontrollieren, wurde in Ruhe wie unter Belastung kontinuierlich ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet (Custocard M, Customed, München). Außerdem wurde vor Ende jeder Stufe automatisch der Blutdruck gemessen.

Zur Ermittlung der respiratorischen Parameter wie Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$), Kohlendioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$) und respiratorischer Quotient (RQ) aus der Atemluft atmeten die Probanden im offenen System über ein schnorchelähnliches Mundstück durch einen Luftflussmesser. Die Nasenatmung wurde durch eine Nasenklammer verhindert.

Ein vor jeder Untersuchung kalibriertes Gasanalytoren-System maß kontinuierlich die Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentration der Atemluft (Med Graphics, Cardiorespiratory Diagnostic System CPX/D, St. Paul, Minnesota, USA).

Nach BTPS-Bedingungen errechnete dann ein Computer in 15-sekündigen Abständen die ventilatorischen Parameter, die während des Testes fortlaufend graphisch dargestellt wurden. Die Spitzensauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$ peak) wurde nachträglich als Mittelwert aus den beiden höchsten zusammenliegenden 15s- $\dot{V}O_2$ -Werten ermittelt.

2.3.4 Blutgasanalysen in Ruhe und unter submaximaler Belastung

Vor Beginn der fahrradergometrischen Belastung wurde zunächst eine Ruhe-Blutgasanalyse (BGA) aus Kapillarblut des zuvor hyperämisierten Ohrläppchens durchgeführt (Bayer Chiron Diagnostics, Vital GmbH, Fernwald, Deutschland). Die Abnahme erfolgte in eine mit Heparin gespülte Kapillare.

Nach zwei Minuten Belastung der dritten Stufe, d.h. unter submaximaler Belastung wurde eine Belastungs-Blutgasanalyse abgenommen.

Jeweils zeitgleich erfolgten die Messungen von $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ und RQ wie oben beschrieben. Es gab zwei Gründe für eine Blutgasanalyse bei nur submaximaler Belastung:

Bei maximaler Belastung wären die Blutabnahmebedingungen deutlich erschwert. Außerdem wäre das Risiko, dass die Untersuchung wegen Erschöpfung des Patienten vor Beendigung der Abnahme abgebrochen werden müsste, zu groß.

2.3.5 Ermittlung der alveolo-arteriellen O₂- und CO₂- Druckdifferenzen

Da man insbesondere bei interstitiellen Lungenerkrankungen wie der Lungenfibrose häufig eine verminderte alveolo-kapilläre Diffusion findet, wurde zur Beurteilung der Effektivität des Gasaustausches im Anschluss mit Hilfe folgender Formel die alveolo-arterielle O₂- bzw. CO₂- Partialdruckdifferenz in Ruhe sowie unter Belastung bestimmt ⁶⁹:

O₂:

$$\text{AaDO}_2 \text{ Ruhe [mmHg]} = \text{FIO}_2 \text{ Ruhe}/100 [\%] * (\text{Luftdruck} - 47) [\text{mmHg}] - \text{pCO}_2 \text{ kap. Ruhe}/\text{RQ Ruhe} [\text{mmHg}] - \text{pO}_2 \text{ kap. Ruhe} [\text{mmHg}]$$

$$\text{AaDO}_2 \text{ Belastung [mmHg]} = \text{FIO}_2 \text{ Bel.}/100 * (\text{Luftdruck} - 47) [\text{mmHg}] - \text{pCO}_2 \text{ kap. Bel.}/\text{RQ Bel.} [\text{mmHg}] - \text{pO}_2 \text{ kap. Bel.} [\text{mmHg}]$$

CO₂:

$$\text{AaDCO}_2 \text{ Ruhe [mmHg]} = \text{pCO}_2 \text{ endexpir. Ruhe} [\text{mmHg}] - \text{pCO}_2 \text{ kap. Ruhe} [\text{mmHg}]$$

$$\text{AaDCO}_2 \text{ Belastung [mmHg]} = \text{pCO}_2 \text{ endexpir. Bel.} [\text{mmHg}] - \text{pCO}_2 \text{ kap. Bel.} [\text{mmHg}]$$

2.4 Datenanalyse

Um den Zusammenhang zwischen zwei kontinuierlich verteilten Variablen (z.B. Alter und Lungenfunktion) zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Bei einer nicht kontinuierlich verteilten Variablen (z.B. CT-Fibrosegrad) wurde eine Varianzanalyse vorgenommen. Diese wurde auch zur Beurteilung kompletter Datensätze im zeitlichen Verlauf eingesetzt. Mittels eines mixed-model ANOVA wurden Daten, die in einem gemischten Design mit zum Teil Quer-, aber auch Längsschnittkomponenten erhoben worden waren, analysiert.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe der Software BMDP, Programme NEW SYSTEM, 2V und 3V (BMPD, Statistical Software Ltd., Cork, Ireland).

Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit p von kleiner als 5 % ($p < 0,05$) angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilung der Fibrosegrade im CT-Thorax

Bei der ersten Untersuchung aller 110 Patienten konnte eine sehr ungleiche Verteilung der einzelnen Schweregrade einer Lungenfibrose festgestellt werden.

Bei zwei Patienten bestand eine Fibrose Grad 4; je ein Patient zeigte Veränderungen entsprechend einer Fibrose Grad 3,5, Grad 3, Grad 2, bzw. Grad 1,5. Alle übrigen hatten einen Fibrosegrad ≤ 1 .

Die ungraden Fibrosegrade kommen durch die bei dieser Aufstellung berücksichtigten, zum Teil voneinander abweichenden Einschätzungen der beiden Radiologen bezüglich des vorliegenden Fibrosegrades zustande.

Einer der Probanden mit Fibrosegrad 4 und der Patient mit Grad 3,5 hatten eine Chemotherapie erhalten. Der Proband mit Grad 3 war lokal cervical bestrahlt worden.

Die detaillierte Darstellung der Verteilung der einzelnen Grade einer Lungenfibrose zeigt Tabelle 4.

Fibrosegrad im CT-Thorax	Patienten (n)	Prozent (%)
0	59	53,6
0,5	20	18,2
1	25	22,7
1,5	1	0,9
2	1	0,9
3	1	0,9
3,5	1	0,9
4	2	1,8
Gesamt	110	

***Tabelle 5:** Verteilung der Häufigkeiten des Fibrosegrades im CT-Thorax aller untersuchten Patienten (n=110).*

Bei den 54 nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien in die weitere Auswertung einbezogenen Patienten ließen sich bei der Erstuntersuchung folgende Fibrosegrade nachweisen.

Keiner der Probanden hatte eine Lungenfibrose Grad 2 oder darüber. Allerdings ließen sich bei zwölf Patienten Veränderungen im Sinne einer Fibrose Grad 1 finden.

Die exakte Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Fibrosegrade gibt Tabelle 5 wieder.

Fibrosegrad im CT-Thorax	Patienten (n)	Prozent (%)
0	32	59,3
0,5	10	18,5
1	12	22,2
Gesamt	54	

Tabelle 6: Verteilung der Häufigkeiten des Fibrosegrades im CT-Thorax der Patienten, die vor Studienbeginn weder eine Radio- noch eine Chemotherapie erhalten hatten (n=54).

Bei allen 54 Patienten war mindestens zweimal und bis zu sechsmal eine Untersuchung durchgeführt worden. Insgesamt ergaben sich bei diesen Patienten 147 Einzeluntersuchungen. Im einzelnen waren es 32 Patienten mit 0 Therapien, 36 mit einer Therapie, jeweils 16 mit zwei und drei, 11 mit vier, 7 mit fünf, 8 mit sechs, 9 mit sieben und 6 Patienten mit acht Therapien. Patienten mit 9, 10 bzw. 11 Therapien wurden aus Gründen mangelnder Repräsentanz von den statistischen Berechnungen ausgeklammert. Die Gesamtdarstellung zeigt Tabelle 6.

Anzahl der Radioiodtherapien	Patienten (n)	Prozent (%)
0	32	21,8
1	36	24,5
2	16	10,9
3	16	10,9
4	11	7,5
5	7	4,8
6	8	5,4
7	9	6,1
8	6	4,1
9	1	0,7
10	3	2,0
11	2	1,4
Gesamt	147	

***Tabelle 7:** Anzahl der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne vorherige Chemotherapie und/oder Radiatio bezogen auf die Anzahl der bisher erhaltenen Radioiodtherapien.*

Unter den 32 Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bislang weder eine Radiatio noch eine Chemotherapie noch eine Radioiodtherapie erhalten hatten, waren nur noch 5 Patienten mit einem Fibrosegrad 1 im CT-Thorax. Bei allen anderen Patienten war ein geringerer Grad diagnostiziert worden. Tabelle 7 verdeutlicht diese Verteilung.

Fibrosegrad im CT-Thorax	Patienten (n)	Prozent (%)
0	22	68,8
0,5	5	15,6
1	5	15,6
Gesamt	32	

***Tabelle 8:** Häufigkeit der Fibrosegrade im CT-Thorax bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne bisherige Chemotherapie und/oder Radiatio, die bei Erstuntersuchung noch keine Radioiodtherapie erhalten hatten.*

3.2 Zusammenhang zwischen den Funktionsparametern und dem Alter der Patienten

Um die Validität der gewählten Normwerte der Lungenfunktion vor allem in Bezug auf ihre Anwendbarkeit bei den verschiedenen Altersstufen zu überprüfen, wurden in Korrelationsanalysen sämtliche Lungenfunktionsparameter – angegeben in % der jeweiligen Vorhersagewerte - zum Alter der Patienten in Beziehung gesetzt. Theoretisch wäre schließlich auch eine Beeinflussung der gemessenen Werte allein durch das zunehmende Alter der Patienten unabhängig von der Anzahl der bisherigen Therapien bzw. Untersuchungen denkbar.

Diese Berechnung wurde zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei den 32 Jugendlichen, die bisher keine Radioiodtherapien erhalten hatten (Tabelle 2), vorgenommen, da so ein negativer Einfluss der Therapien als Ursache eventueller Abweichungen von den Normwerten ausgeschlossen werden konnte.

Gleichzeitig konnte so auch die Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit den gewählten Normwerten von Sherill, Kristufek und Zapletal überprüft werden. Wie zuvor beschrieben (siehe 2.3.2), berücksichtigen diese bei VCmax, FEV1 und der TLC eine Altersabhängigkeit.

Es zeigte sich hierbei (Abbildung 5a, Tabelle 8), dass sich die VCmax, lnTLC, TLC-He und TLCOsb mit zunehmendem Alter nicht signifikant änderten.

Dagegen wurde ein signifikanter Einfluss des Alters auf die aaDO₂Ruhe ($r=-0,44$; $p=0,026$) und die aaDO₂Belastung ($r=-0,41$; $p=0,02$) offensichtlich. Diese Werte fielen mit zunehmendem Alter der Patienten deutlich ab.

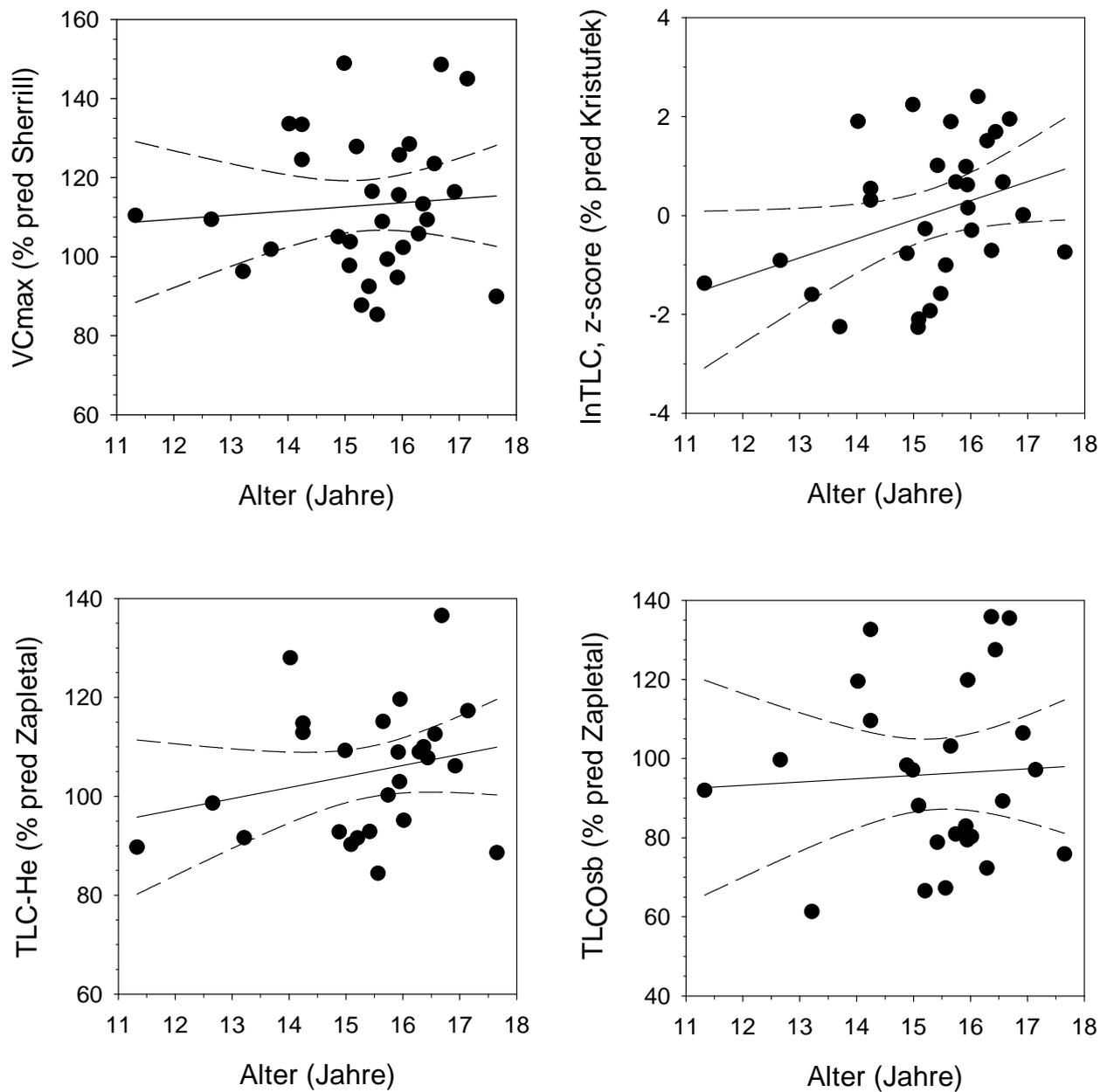


Abbildung 5a): Darstellung des Zusammenhangs zwischen Alter und VCmax, lnTLC, TLC-He und TL_{COsb} bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne bisherige Radioiodtherapie. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Parametern und dem Alter. Die durchgezogene Linie in Abb.5a) und b) entspricht der Regressionsgeraden. Die durchbrochenen Linien beschreiben das 95%-Vertrauensintervall der Regressionsgeraden.

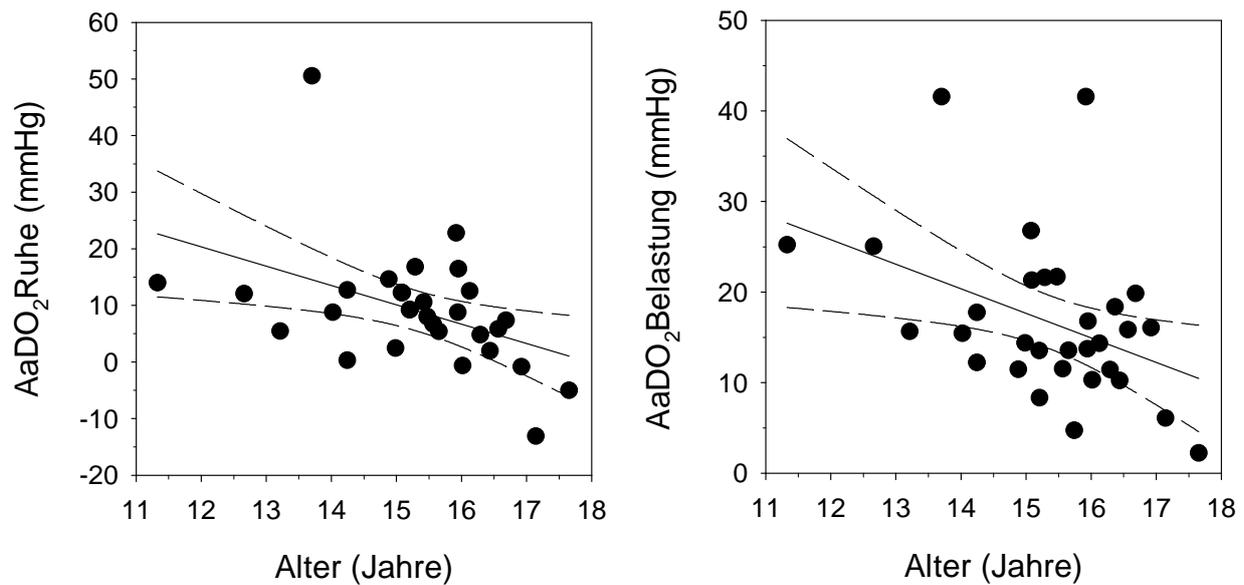


Abbildung 5b): Korrelation von $aaDO_2$ Ruhe bzw. $aaDO_2$ Belastung und dem Alter bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne bisherige Radioiodtherapie.

Das Alter erwies sich als signifikante Einflussgröße auf diese Parameter.

	r	p
VCmax	0,08	0,67
lnTLC	0,30	0,11
FEV1	0,02	0,93
TL _{cosb}	0,05	0,79
TLC-He	0,24	0,23
$aaDO_2$ Ruhe	-0,44	0,02
$aaDO_2$ Belastung	-0,41	0,02
ΔSpO_2	0,05	0,80
SpO ₂ min	0,05	0,81

Tabelle 9: Zusammenhang des Alters und der Funktionsparameter bei Erstvorstellung der Patienten ohne bisherige Therapien. Eine Signifikanz besteht nur bei $aaDO_2$ Ruhe und $aaDO_2$ Belastung.

Angegeben sind die Irrtumswahrscheinlichkeit p und der Korrelationskoeffizient r.

3.3 Vergleich der Lungenfunktion vor und nach einmaliger Radioiodtherapie bei Patienten mit und ohne Metastasen

Von den in Tabelle 2 charakterisierten 32 Patienten, die bei der Erstvorstellung im Rahmen der Studie zuvor weder eine Chemotherapie, Radiatio oder eine Radioiodtherapie erhalten hatten, zeigten 10 Patienten szintigraphisch Lungenmetastasen. Keiner dieser Patienten hatte andere Fernmetastasen. Die 22 Jugendlichen ohne Metastasen wurden in 20 Fällen mit nur einer Radioiodtherapie behandelt, in 2 Fällen mit 2 Therapien. Statistisch auswertbar für die Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Metastasen waren daher aufgrund der ansonsten zu geringen Repräsentanz nur die Erstvorstellung und die nachfolgende Untersuchung.

Es zeigte sich, dass sich die Patienten mit Metastasen von denen ohne Metastasen in keinem der untersuchten Parameter (VCmax, FEV1, lnTLC, TLC-He, TLCOsb, aaDO₂Ruhe, aaDO₂Belastung, SpO₂min, ΔSpO₂) zu den zwei Untersuchungsterminen signifikant unterschieden (jeweils $p > 0,1$) (Tabelle 9). Es fand sich auch kein Unterschied zwischen den zwei Gruppen in der Veränderung eines dieser Parameter von der Erstuntersuchung zur Folgeuntersuchung (jeweils $p > 0,1$).

Allerdings wurde in beiden Gruppen für die VCmax ($p=0,005$), lnTLC ($p < 0,001$) und TLCOsb ($p=0,012$) ein signifikanter Abfall zwischen der Erstvorstellung vor der Radioiodgabe und der Untersuchung nach erfolgter Therapie deutlich (Abbildung 6).

	p Metastasen	p Zeit	Metastasen*p Zeit
VCmax	0,485	0,005	0,936
lnTLC	0,832	0,000	0,596
FEV1	0,660	0,483	0,549
TL _{COsb}	0,681	0,011	0,423
TLC-He	0,332	0,730	0,659
AaDO ₂ Ruhe	0,216	0,867	0,655
AaDO ₂ Belastung	0,606	0,188	0,754
ΔSpO ₂	0,827	0,848	0,133
SpO ₂ min	0,898	0,851	0,157

Table 10: Irrtumswahrscheinlichkeit bei Annahme eines Unterschiedes zwischen den Patienten mit und ohne Metastasen (p Metastasen), die bisher keine Radioiodtherapie erhalten haben, vor und nach einmaliger Radioiodtherapie, sowie Irrtumswahrscheinlichkeiten bei Annahme eines Unterschiedes zwischen den Zeitpunkten bzw. einer Interaktion zwischen Metastasen und Zeit.

Eine signifikante Verschlechterung zwischen Erstuntersuchung und Folgeuntersuchung ist für VCmax, lnTLC und TL_{COsb} zu erkennen. Kein signifikanter Unterschied fand sich bei allen Parameter zwischen den Patienten mit oder ohne Metastasen zu den Zeitpunkten 0 und 1. Dies gilt auch für die Veränderung dieser Werte im zeitlichen Verlauf zwischen den beiden Untersuchungen.

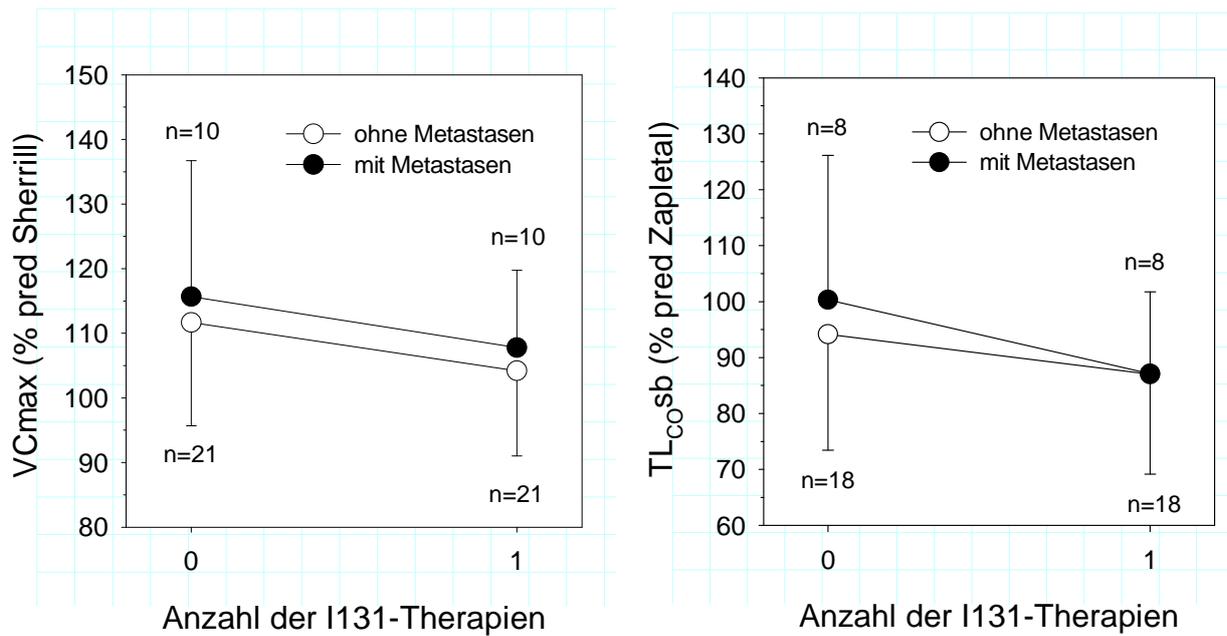


Abbildung 6: Verlauf von VCmax und TL_{COsb} bei Schilddrüsenkarzinompatienten mit und ohne Metastasen nach einmaliger Radioiodtherapie.

Es ergab sich ein signifikanter Abfall der VCmax und der TL_{COsb} bei beiden Gruppen zwischen der Erstvorstellung und der Untersuchung nach einmaliger Radioiodtherapie ($p=0,005$ bzw. $p=0,011$). Zu beiden Zeitpunkten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,485$ bzw. $p=0,832$), auch nicht im zeitlichen Verlauf ($p=0,936$ bzw. $p=0,596$). Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen.

3.4 Verlauf der Lungenfunktion mit zunehmender Anzahl Radioiodtherapien

Da die erhobenen Daten sowohl Querschnitt- als auch Längsschnittkriterien erfüllten, wurden die Werte mittels eines mixed model ANOVA statistisch analysiert.

Sowohl für die VCmax ($p=0,003$) und die lnTLC ($p<0,001$) als auch für den Fibrosegrad im CT ($p<0,001$) konnten wir eine signifikante Verschlechterung mit zunehmender Anzahl an Radioiodtherapien feststellen (Abbildung 7). Kein Einfluss der Therapiehäufigkeit zeigte sich dagegen bei den Parametern FEV1 ($p=0,191$), TLC-He ($p=0,991$), TL_{COsb} ($p=0,171$), aaDO₂Ruhe ($p=0,880$), aaDO₂Belastung ($p=0,362$), SpO₂min ($p=0,121$) und Δ SpO₂ ($p=0,495$).

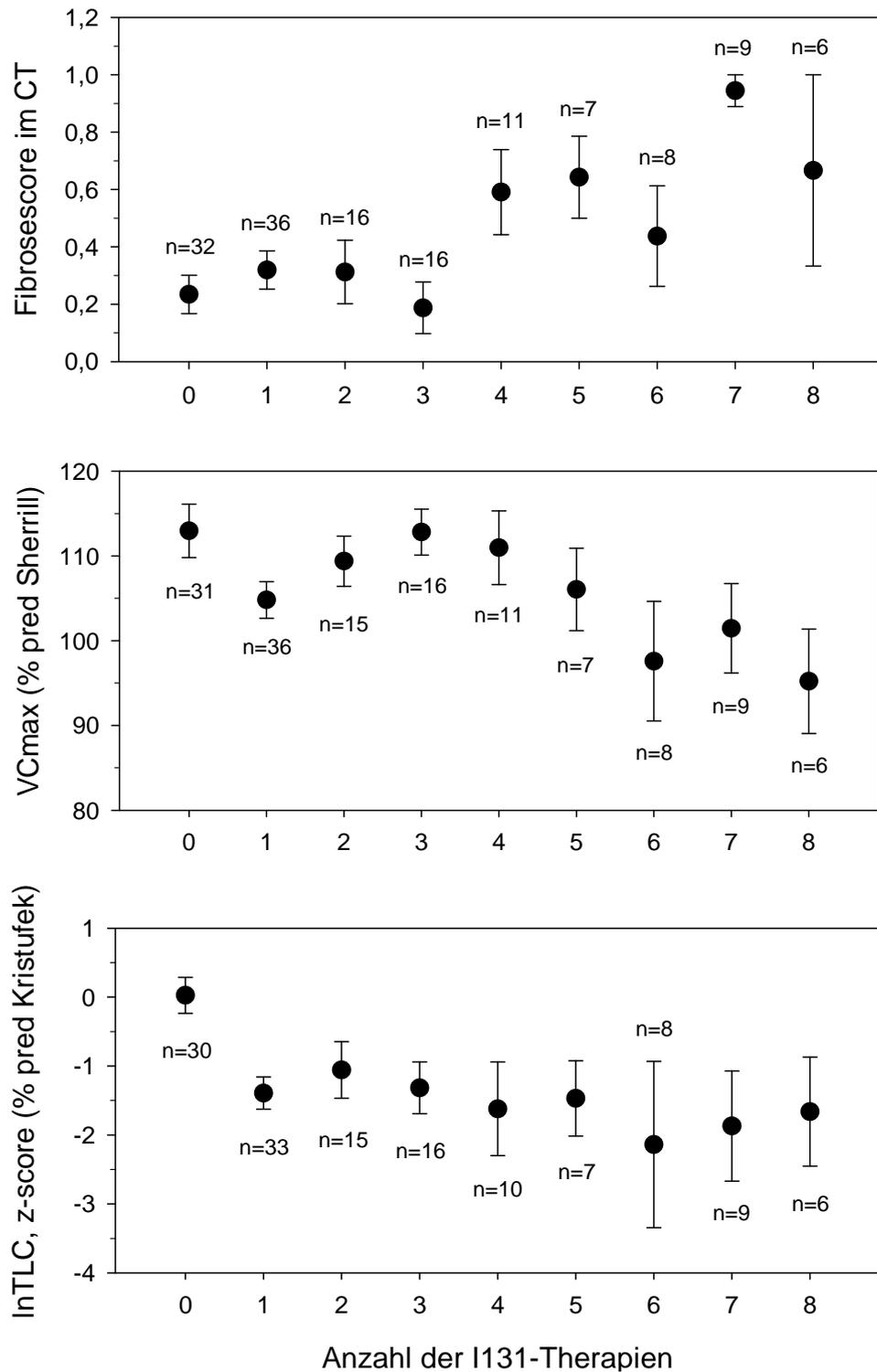


Abbildung 7: Entwicklung des Fibroscores, der VCmax und der lnTLC im Verlauf wiederholter Radioiodtherapien. Alle 3 Parameter verschlechtern sich signifikant mit zunehmender Anzahl an Therapien ($p < 0,001$, $p = 0,003$ bzw. $p < 0,001$).

Die Anzahl der Patienten (n), die zu den jeweiligen Zeitpunkten untersucht wurden, ist ober- bzw. unterhalb der Einzeldarstellungen angegeben.

Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

3.5 Verlauf der Lungenfibrose ab Beginn der Radioiodtherapien in zeitlicher Abhängigkeit

Die vorangehende Untersuchung berücksichtigt zwar die zunehmende Anzahl an Radioiodtherapien als Einflussparameter auf die Lungenfunktion, nicht aber die möglicherweise bestehenden zeitlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Therapien/Untersuchungen der Patienten. Wie bereits beschrieben, betrug der Abstand zwischen den Untersuchungen im Mittel 10,8 ($\pm 5,4$) Monate, im einzelnen variierte dieser Zeitraum aber deutlich. Zwischen den Terminen lagen minimal 4,4 Monate und im extremsten Fall 28,1 Monate.

Aus diesem Grund wurden unabhängig von der Anzahl der Therapien sechsmonatige Beobachtungszeiträume nach der ersten Radioiodtherapie in Würzburg als Einflussgröße gewählt. Um vergleichbare Ausgangsbedingungen zu haben und die Entwicklung unmittelbar nach Beginn der Radioiodtherapie beurteilen zu können, wurden wiederum die 32 Patienten (siehe Tabelle 2) betrachtet, die bei Erstvorstellung bis dato weder eine Chemotherapie und/oder Radiatio noch eine Radioiodtherapie erhalten hatten.

Bei der statistischen Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Zeit - ausgedrückt in Form zunehmender Zeitabschnitte nach der ersten Radioiodtherapie - auf die Abnahme von VCmax ($p=0,017$) und insbesondere von lnTLC ($p<0,001$) (Abbildung 8). Dagegen konnte, wie in Tabelle 10 zu sehen, weder für FEV1, TL_{COsb}, TLC-He, AaDO₂Ruhe, AaDO₂Belastung, SpO₂ noch für Δ SpO₂ eine Signifikanz nachgewiesen werden (p jeweils $>0,1$).

	p
VCmax	0,017
lnTLC	<0,001
FEV1	0,902
TL _{COsb}	0,127
TLC-He	0,894
AaDO ₂ Ruhe	0,529
aaDO ₂ Belastung	0,514
ΔSpO ₂	0,409
SpO ₂ min	0,115

Tabelle 11: Verlauf der Funktionsparameter nach Beginn der Radioiodtherapien in Würzburg in zeitlicher Abhängigkeit. Bei VCmax und lnTLC ($p=0,017$ bzw. $p<0,001$) wurde ein signifikanter Abfall deutlich.

Angegeben sind die Irrtumswahrscheinlichkeiten.

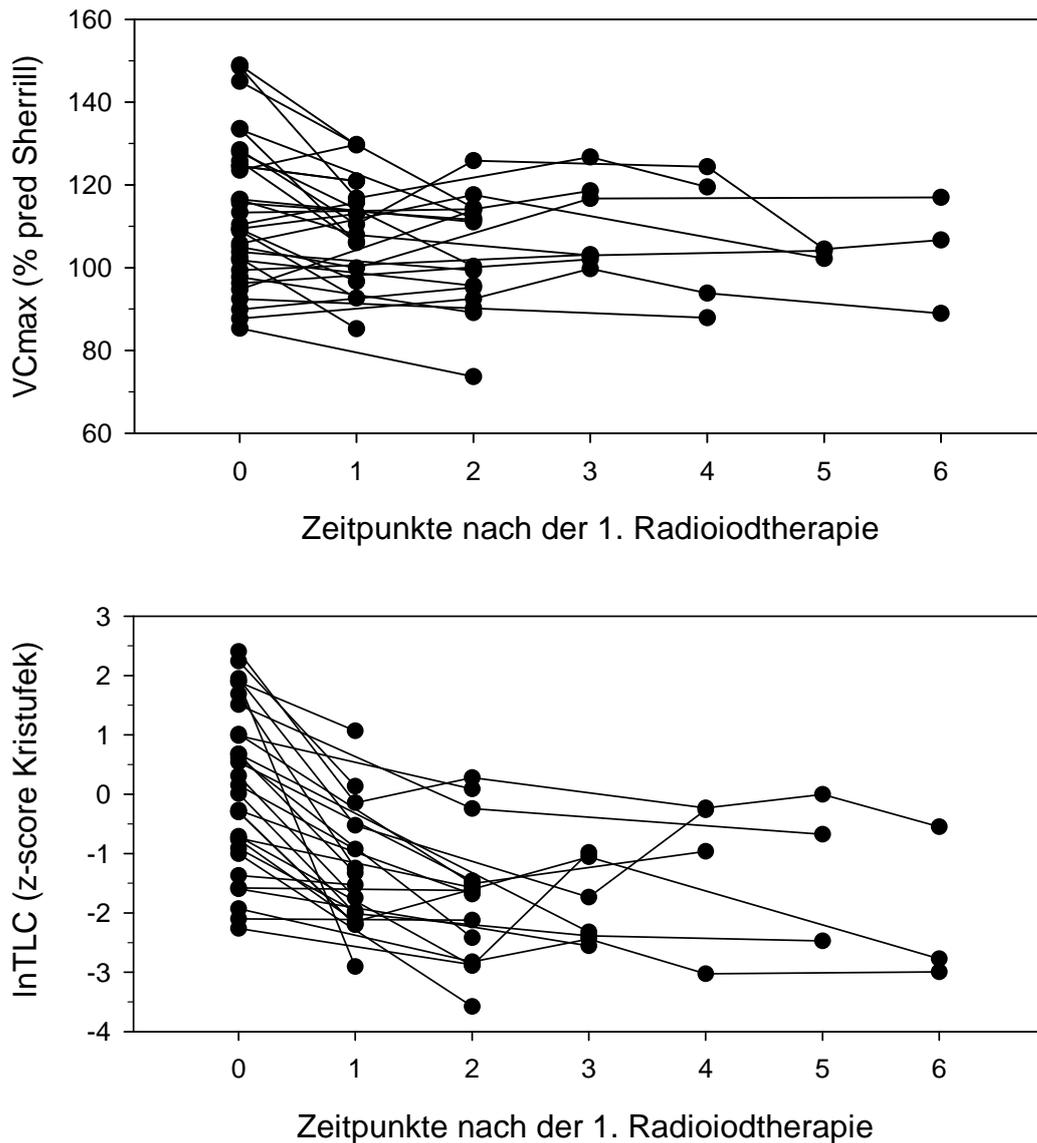


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf von VCmax und lnTLC nach der ersten Radioiodtherapie in Würzburg in Abhängigkeit der seitdem vergangenen Monate.

Beide Parameter nahmen signifikant ab ($p=0,017$ bzw. $p<0,001$).

Für die Beobachtungszeitpunkte auf der x-Achse wurden sechsmonatige Abstände gewählt: 0 \cong Erste Radioiodtherapie in Würzburg, 1 \cong 0-6 Monate danach, 2 \cong 6-12 Monate danach, 3 \cong 12-18 Monate danach, 4 \cong 18-24 Monate danach, 5 \cong 24-30 Monate danach, 6 \cong 30-36 Monate danach.

3.6 Verlauf der Lungenfunktion nach Beendigung der Radioiodtherapien

15 Patienten, die alle Lungenmetastasen hatten, konnten nach Abschluss der Radioiodtherapie noch mindestens zweimal nachuntersucht werden. Hierbei wurde deutlich, dass es teilweise auch noch nach Beendigung der Therapie zu einer weiteren Verschlechterung der Lungenfunktion kommen kann.

Diese Entwicklung konnten wir für die lnTLC ($p < 0,001$), die aaDO₂Ruhe ($p = 0,041$) sowie für die aaDO₂Belastung ($p = 0,013$) nachweisen.

Abbildung 9 zeigt, dass sich die Werte der lnTLC stetig weiter verschlechterten, während sich die Parameter der ergometrischen Untersuchung (aaDO₂Ruhe und aaDO₂Belastung), für die sich zunächst eine leichte Erholung nach dem Therapieende abzeichnete, insbesondere zum Zeitpunkt der dritten Untersuchung teils noch einmal deutlich verschlechtert haben.

Für die VCmax ($p = 0,059$) und SpO₂min ($p = 0,056$) war jeweils eine Tendenz zur Verschlechterung erkennbar.

Keine negativen Veränderungen wurden bei den übrigen Lungenfunktionsparametern wie FEV₁, TL_{COsb}, TLC-He oder ΔSpO₂ festgestellt (jeweils $p > 0,1$).

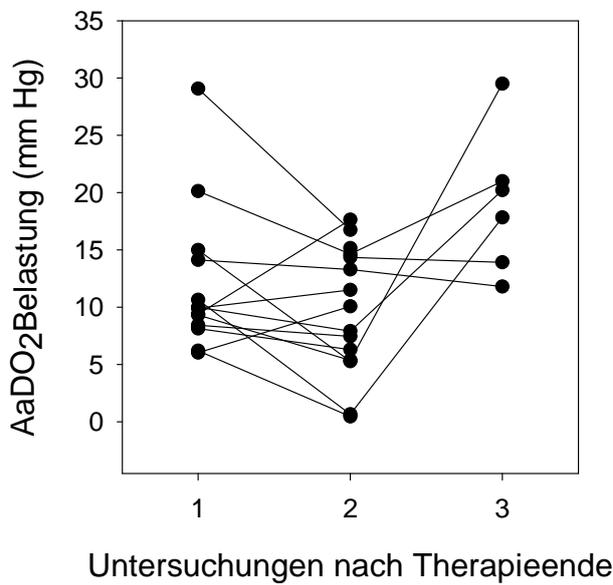
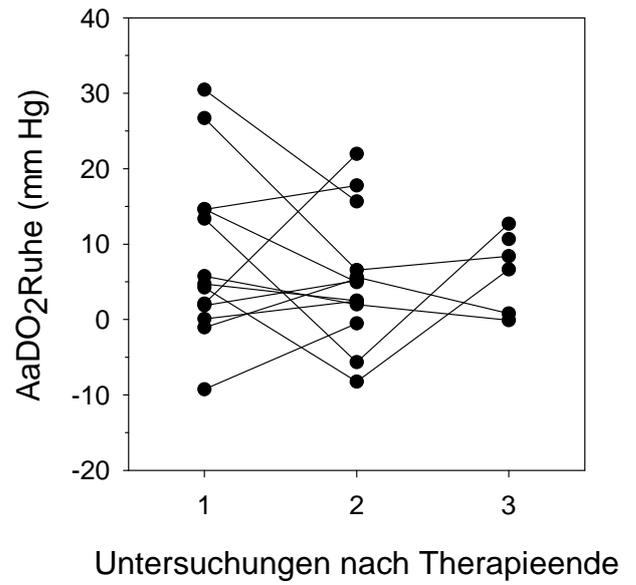
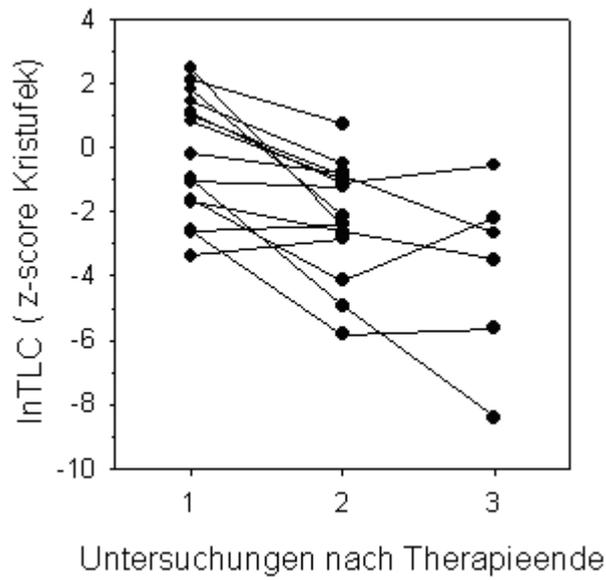


Abbildung 9: Verlauf der lnTLC, der aaDO₂Ruhe sowie der aaDO₂Belastung nach Abschluss der Radioiodtherapien bei 15 Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit Lungenmetastasen. In der statistischen Analyse ließen sich jeweils signifikante Verschlechterungen nachweisen ($p < 0,001$; $p = 0,041$ bzw. $p = 0,013$).

4. Diskussion

Über die langfristigen radiologischen Veränderungen und funktionellen Auswirkungen der *radioiodinduzierten* Lungenfibrose generell und insbesondere im Kindes- und Jugendalter gibt es bislang kaum Publikationen, obwohl die Lungenfibrose als eine Nebenwirkung der Radioiodtherapie seit längerem bekannt ist^{53, 70, 71}. Auch Untersuchungsmethoden zur frühzeitigen Erkennung bzw. Verlaufskontrolle von Lungenfibrosen waren bislang nicht Gegenstand der klinischen Forschung.

In unseren Untersuchungen wird erstmals die Entwicklung der radioiodinduzierten Lungenfibrose als eine restriktive Lungenerkrankung im zeitlichen Verlauf beschrieben.

4.1 Validität der verwandten Normwerte der Lungenfunktion

An unseren Untersuchungen nahmen nur Patienten aus Weißrussland teil. Um die Anwendbarkeit der verwendeten Normwerte auf dieses ausgewählte Kollektiv zu prüfen, wurde durch Korrelationsanalysen zwischen dem Alter der Patienten ohne bisherige Radioiodtherapien und der Lungenfunktion zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ein Einfluss des Alters auf die Lungenfunktionsparameter VCmax, FEV1, lnTLC, TLC-He, TLCOsb ausgeschlossen.

Dies spricht zum einen für die Übertragbarkeit der von uns gewählten Normwerte von Sherill⁶⁶, Kristufek⁶⁷ und Zapletal⁷¹ auf unsere Messergebnisse. Zum anderen konnten wir gleichzeitig durch die von uns ermittelten Ergebnisse die Gültigkeit der von diesen Forschungsgruppen erstellten Berechnungsformeln für die Beurteilung der Lungenfunktion von Kindern und Jugendlichen aus Weißrussland bestätigen.

Bei der Korrelation der Funktionsparameter $aaDO_2$ Ruhe ($r=-0,44$; $p=0,02$) und $aaDO_2$ Belastung ($r=-0,41$; $p=0,02$) mit dem Alter stellten wir allerdings einen signifikanten Abfall der gemessenen Werte mit zunehmendem Alter der Probanden fest (Tabelle 8). Die altersabhängige Abnahme der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz für O_2 wäre aus physiologischer Sicht als ein sich mit dem Alter verbessernder Austausch von Sauerstoff zwischen den Alveolen und den Arteriolen zu interpretieren.

Im Gegensatz zu den Lungenvolumina existieren für die Berechnung der Parameter des pulmonalen Gasaustausches in Ruhe oder unter Belastung ($aaDO_2$ Ruhe und $aaDO_2$ Belastung) keinerlei Formeln bzw. Normwerte, die das Alter der Patienten berücksichtigen würden. Auch wurden bislang keine konkreten Messwerte der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz für Sauerstoff im Kindes- und Jugendlichenalter - sei es in Ruhe oder unter Belastung - publiziert.

Eindeutige Angaben zur Altersabhängigkeit der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz für Sauerstoff in Ruhe und unter Belastung finden sich in der Literatur nahezu ausschließlich für Erwachsene über 18 Jahren.

So beobachteten Schultehinrichs⁷² und auch Cardus⁷³ an Erwachsenen in Ruhe sowohl in liegender wie auch sitzender Position einen deutlichen, mit dem Lebensalter zunehmenden Anstieg der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz. Die Ursache des Anstieges der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz ist in erster Linie ein mit zunehmendem Alter abfallender arterieller Sauerstoffpartialdruck^{74, 75}. Erklärt wird dieser Abfall mit der Zunahme von Verteilungsunregelmäßigkeiten in der alternden Lunge. Die Inhomogenitäten in der Verteilung bezogen auf Ventilation, Perfusion und Diffusionskapazität würden durch pathomorphologische Änderungen im Bronchialsystem und Lungenparenchym bestimmt. Cardus führt hier insbesondere den Verlust der Rückstoßkraft und die Zunahme des Verschlussdruckes an⁷³. Allgemeine Gründe für die Veränderungen seien möglicherweise exogene Noxen, obstruktive Bronchitiden und die physiologische Erschlaffung der alternden Lunge.

Auch Loew sieht in dieser zuvor beschriebenen Verteilungsstörung die Hauptursache für das von ihm festgestellte Abfallen des arteriellen Sauerstoffdruckes bei Erwachsenen in Ruhe mit zunehmendem Alter⁷⁶.

Es bleibt aber zu spekulieren, dass der Alterungsprozess der Lunge bei Erwachsenen, der zum Abfall des arteriellen Sauerstoffdruckes führt, nicht mit Reifungsprozessen der Lunge im Kindes- und Jugendalter zu vergleichen ist. Somit ist auch nicht die von Schultehinrichs⁷² und auch Cardus⁷³ beschriebene Zunahme der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz für Sauerstoff mit zunehmendem Alter, wie sie sich bei Erwachsenen zeigt, bei der von uns untersuchten Personengruppe zu erwarten. Vielmehr ist anzunehmen, dass es im Laufe der Entwicklung der Kinder und Jugendlichen zu einer Optimierung des alveolo-arteriellen Gasaustausches und somit zu einer Abnahme der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz kommt. Diese Vermutung spiegeln unsere Daten wider.

Weitere Studien, die bislang zu diesem Thema an Kindern und Jugendlichen, die unserem Probandenkollektiv annähernd entsprechen würden, durchgeführt wurden, beschäftigten sich nicht mit der Alterabhängigkeit der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenzen für O₂ oder CO₂ per se, sondern mit der Altersentwicklung einzelner Parameter, die in die Berechnung der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz eingehen, wie dem arteriellen Partialdruck für Sauerstoff und Kohlendioxid oder Sauerstoffaufnahme und -verbrauch unter Belastung^{77, 78, 79}.

Da sich, wie zuvor beschrieben (siehe 2.3.4), die alveolo-arterielle O₂-Partialdruckdifferenz aus Parametern wie der inspiratorischen Sauerstoffaufnahme (FIO₂), dem kapillären Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdruck (pO₂ bzw. pCO₂) und dem respiratorischen Quotienten (RQ), der wiederum aus CO₂-Abgabe ($\dot{V}CO_2$) und O₂-Aufnahme ($\dot{V}O_2$) berechnet wird, zusammensetzt, wären bei der Einzelbetrachtung von deren Entwicklungen mit zunehmendem Alter in der Zusammenschau theoretisch Rückschlüsse auf die alveolo-arteriellen Gasdruckdifferenzen (aaDO₂) in Ruhe und unter Belastung denkbar.

Aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden der verschiedenen Gruppen, der Heterogenitäten der Studienteilnehmer, der isolierten Betrachtungen und letztlich teilweise unterschiedlicher, sich widersprechender Ergebnisse können die einzelnen Parameter aber nur getrennt voneinander betrachtet werden. Eindeutige Aussagen zum Verhalten der aaDO₂ in Ruhe/unter Belastung bei Kindern und Jugendlichen ergeben sich nicht.

Was in den genannten Studien allerdings zum Ausdruck kommt, ist die Tatsache, dass es bei Kindern und Heranwachsenden im Vergleich zu Erwachsenen deutliche Unterschiede im Verhalten der einzelnen Parameter gibt.

Ein Rückschluss auf das Verhalten der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz mit zunehmendem Alter ergibt sich eventuell auch aus der Betrachtung der in der Literatur beschriebenen altersabhängigen Entwicklungstendenz der Diffusionskapazität, da deren Abnahme respektive die Zunahme der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz für Sauerstoff als Hinweise auf eine restriktive Lungenerkrankung gelten (siehe 1.3.5).

Möglicherweise kann die Entwicklung der Diffusionskapazität als Surrogat für die Entwicklung der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz gelten.

Für die Diffusionskapazität wurde in Studien folgende Entwicklung in Abhängigkeit des Alters beobachtet: Stam et al.⁸⁰ stellten fest, dass es bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren bei einer in Abhängigkeit des Alters zunehmenden totalen Diffusionskapazität (TL_{CO}) und einem mit dem Alter ansteigenden Alveolarvolumen (V_A) letztlich zu einem Abfall der volumenkorrigierten Diffusionskapazität ($TL_{CO}/V_A = K_{CO}$) kommt. Dies stünde im Widerspruch zur Abnahme der $AaDO_2$ mit dem Alter, die wir in dieser Altersgruppe beobachteten.

O'Brodivich et al.⁸¹ führen diese Entwicklung der volumenkorrigierten Diffusionskapazität (K_{CO}) der von ihnen untersuchten 6-30-Jährigen auf die zunehmende Körpergröße zurück. Die Ergebnisse von Stam et al.⁸⁰ werden gestützt durch die Erkenntnisse von Paoletti et al.⁸², die zunächst einen Anstieg der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (TL_{COsb}) mit zunehmender Körpergröße in der frühen Phase des Lebens beobachteten, darauffolgend allerdings einen Abfall von TL_{COsb} . Der Wendepunkt dieser Entwicklung liege nach ihren Untersuchungen für Frauen bei 18 Jahren und für Männer bei 19 Jahren.

Ein möglicher Grund für den im Alter zunehmenden Abfall der auf das Alveolarvolumen bezogenen Diffusionskapazität sei zum einen in der Abnahme der Leitfähigkeit während des Gasaustausches („gas-phase conductance“) zu suchen. Diese sei assoziiert mit einem im Alter zunehmenden terminalen Alveolarvolumen („terminal air space“). Als weitere Ursachen kämen auch ein mit zunehmendem Alter verminderter kardialer Output oder das Vorhandensein einer inhomogenen Ventilationsverteilung in Frage.

Diese Entwicklungstendenzen für TL_{COsb} beschreiben auch Schuster et al.⁸³, die nach Lungenfunktionsuntersuchungen an 46 Gesunden im Alter von 5-29 Jahren eine Zunahme der TL_{COsb} abhängig von Alter, Größe, Gewicht und Körperoberfläche feststellten.

Unsere Untersuchungen hingegen ließen eine derartige Altersabhängigkeit der TL_{COsb} nicht erkennen (siehe 3.2), sodass ein Rückschluss auf die Werte des pulmonalen Gasaustausches wie die alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz für Sauerstoff nicht sinnvoll erscheint.

Kritisch zu bemerken ist allerdings, dass wir bei unseren Betrachtungen zur Altersabhängigkeit lediglich die totale Hb-korrigierte Diffusionskapazität (TL_{COsb}), nicht die volumenkorrigierte, das heißt auf das Alveolarvolumen bezogene Diffusionskapazität ($TL_{CO}/V_A = K_{CO}$) berücksichtigt haben.

Als Grund für die von uns beobachtete fehlende altersabhängige Veränderung von TL_{COsb} käme möglicherweise auch ein nach dem Auswachsen erreichtes Plateau in der Entwicklung der Diffusionskapazität in Frage. Da bei der Mehrheit unserer Probanden (76%) war im Verlauf allerdings noch eine Zunahme der Körpergröße zu verzeichnen war, kann eine abgeschlossene körperliche Entwicklung nicht als Erklärung der genannten Beobachtungen dienen.

Abschließend kann unsere Studie als erste angesehen werden, die der Frage der Altersabhängigkeit der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenzen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Ruhe sowie unter Belastung nachgegangen ist.

4.2 Einfluss der Metastasen auf die Entstehung einer Lungenfibrose und die Lungenfunktion

Bei insgesamt 32 Patienten, die bei Erstuntersuchung noch keine Radioiodtherapie und/oder Radiatio bzw. Chemotherapie erhalten hatten, konnten wir nach nur einer Radioiodtherapie einen signifikanten Abfall von VCmax, lnTLC und TL_{COsb} feststellen. Allerdings spielte es bei keinem der bestimmten Parameter (VCmax, FEV1, lnTLC, TLC-He, TL_{COsb}, aaDO₂Ruhe, aaDO₂Belastung, SpO₂, ΔSpO₂) eine Rolle, ob es sich um Patienten mit oder ohne pulmonale Metastasen handelte. Dies zeigte sich sowohl für die Erstuntersuchung als auch die folgende Untersuchung nach einmaliger Radioiodtherapie.

Da Lungenmetastasen speziell von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in erster Linie mit Hilfe radiologischer Verfahren wie dem konventionellen Röntgen-Thorax oder CT-Thorax, szintigraphischer Mehranreicherungen oder auch der Höhe des Thyreoglobulinspiegel im Serum diagnostiziert bzw. weiterverfolgt werden, existieren kaum Untersuchungen über die primären Auswirkungen von Lungenmetastasen auf die Lungenfunktion.

Ob sie bei einer Radioiodtherapie Voraussetzung für die Entwicklung einer Lungenfibrose sind oder deren Voranschreiten beschleunigen, wurde vermutet⁵⁴, bislang aber nicht nachgewiesen.

Insbesondere fehlt der direkte Vergleich zwischen nicht behandelten Patienten mit pulmonaler Metastasierung und metastasenfremen Patienten sowie der Vergleich (radioiod-)therapierter Patienten mit und ohne pulmonale Metastasierung.

Folgende Studien von Sergysels und Aldrich machen Aussagen über die Lungenfunktion bei Patienten mit Lungenmetastasierung.

Sergysels et al.⁸⁴ untersuchten neun erwachsene Patienten mit Lungenmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren bezüglich ihrer Lungenfunktionen und fanden in allen Fällen restriktive Veränderungen in Form verminderter VC- und TLC-Werte bei normaler funktionaler Residualkapazität (FRC) und normalem Residualvolumen (RV). Häufig zeigte sich auch ein reduziertes Verhältnis von FEV1/VC als Hinweis auf eine obstruktive Komponente.

Außer bei einem Patienten mit multiplen Lungenmetastasen war in der Studie von Sergysels et al. bei allen Patienten mit Metastasen die Diffusionskapazität (TL_{CO}) verringert.

Blutgasuntersuchungen, die bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurden, erbrachten keine einheitlichen Ergebnisse. Aussagen zu Patienten ohne Metastasen wurden nicht gemacht.

Aldrich et al.⁸⁵ fanden bei 7 von 12 Patienten mit Lungenmetastasen eines Schilddrüsenkarzinoms Beeinträchtigungen der Lungenfunktion. Ein spezieller Typ (restriktiv oder obstruktiv) abnormer funktioneller Veränderungen war aber nicht mit pulmonalen Metastasen assoziiert.

Wir müssen nach unseren Untersuchungen davon ausgehen, dass die Verschlechterung der Lungenfunktion nach der ersten I131-Therapie - als Zeichen einer pulmonalen Schädigung - unabhängig vom Vorhandensein von Lungenmetastasen ist, da bei beiden Patientengruppen ein Abfall der Parameter zu verzeichnen war. Dies steht zunächst im Widerspruch zu den Überlegungen von Reiners et al.⁵⁴ und Samuel et al.¹⁰⁰.

Reiners et al.⁵⁴ sehen einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Lungenmetastasen und der Entwicklung einer Fibrose. Die Forschungsgruppe postuliert, dass Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne Lungenmetastasen kein Risiko für die Entstehung einer Lungenfibrose haben, da es nicht zu der hierfür notwendigen Strahlenexposition innerhalb der Lunge komme. Eine besonders hohe Strahlenexposition trete vor allem bei disseminierten, intensiv I131-speichernden Metastasen auf.

Auch nach wiederholter I131-Therapie dürfte also nach Reiners' Auffassung bei den metastasenfreien Patienten keine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion als Zeichen einer beginnenden bzw. progredienten Lungenfibrose auftreten. Diese Vermutungen beweisende Daten fehlen aber bislang.

Wie Reiners et al.⁵⁴ gehen auch Samuel et al.¹⁰⁰ von einer Konzentration des Radioiod in pulmonalen Metastasen aus. Sie geben aber zu bedenken, dass die Tumoren d.h. die Metastasen teilweise so klein seien, dass vom I131 ausgestrahlte Beta-Partikel möglicherweise aus dem Bereich der Metastasen austreten würden und ein großer Anteil der Energie aus dem radioaktiven Zerfall außerhalb der Zielzellen angreifen würde. Außerdem verteilten sich die Metastasen und mit ihnen auch die Bestrahlungsdosis über ein großes Lungenvolumen, sodass eine höhere Gesamtdosis Radioiod respektive häufigere Therapien nötig seien als zur Ablation von Restschilddrüsen- oder zervikalen Lymphknoten.

Aufgrund unserer Ergebnisse (Abfall der Lungenfunktion bereits nach einer I131-Therapie unabhängig vom Vorhandensein von Metastasen) ergibt sich folgende Frage:

Handelt es sich bei der I131-induzierten Lungenfibrose um eine direkte Strahlenfolge oder sind es möglicherweise zirkulierende Mediatoren, die für die Induktion einer Lungenfibrose verantwortlich sind ?

Letztere Annahme würde eine Erklärung der von uns beobachteten gleichartigen Entwicklungen der Lungenfunktionen in der metastasierten sowie nicht-metastasierten Situation darstellen.

Hierzu sei die Studie von Arbetter et al.⁸⁶ angeführt. Die Forschungsgruppe untersuchte Patientinnen 6 bis 17 Monate, nachdem sie aufgrund von Brustkrebs eine Bestrahlung der Thoraxwand erhalten hatten. Erstaunlicherweise fanden sie dabei auch außerhalb des Bestrahlungsfeldes radiologische und letztlich durch eine Lungenbiopsie gesicherte histologische Veränderungen im Sinne einer Pneumonitis. Sie gilt als Frühreaktion auf eine Bestrahlung und kann in die Spätform, eine Lungenfibrose, übergehen (siehe 4.3). Auch andere Studien beschreiben derartige generalisierte Veränderungen außerhalb des Bestrahlungsfeldes, einschließlich Veränderungen im Bereich der kontralateralen Lunge^{87, 88, 89}.

Als Ursache wird dabei neben der Streustrahlung („radiation scatter“) eine immunologisch vermittelte Alveolitis vermutet. Diese erfolgt durch die Freisetzung von Autoantigenen, die von aktivierten Lymphozyten der Lunge erkannt werden. Diese „radiation-primed“ Lymphozyten führen schließlich zur Entwicklung einer diffusen bilateralen Alveolitis. Auch Gibson et al.⁹⁰ gehen von einer Hypersensitivitätsreaktion aus, die durch einen Anstieg von Lymphozyten in der bestrahlten wie auch in der nicht-bestrahlten Lunge charakterisiert ist.

Nach Johnston et al.⁹¹ kommt es durch die Bestrahlung zu einer chronischen Expression spezifischer Chemokine (u.a. BLC, C10, IP-10, MCP-1, MCP-3, MIP-1gamma und RANTES) und Chemokinrezeptoren (u.a. Ccr1, Ccr2, Ccr5 und Ccr6), die die bereits beschriebene Aktivierung von Lymphozyten und Makrophagen beschleunigen.

Zusammenfassend ergeben sich aus den bisherigen Erkenntnissen der Literatur Hinweise dafür, dass die von uns nach einer erfolgten Radioiodtherapie festgestellten fehlenden Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Lungenmetastasierung unter Berücksichtigung der geschilderten pathogenetischen Vorgänge durchaus mit einer generalisierten immunologischen Antwort erklärbar sind (siehe auch 1.3.3).

Einen weiteren möglichen Ansatzpunkt zur Erklärung der zunehmenden Verschlechterung einzelner Lungenfunktionsparameter stellt die Tatsache dar, dass sich unsere Patienten –wie bereits beschrieben- durch ca. 4-wöchiges Aussetzen ihrer TSH-suppressiven Medikation in einem hypothyreoten Zustand befanden und dies bekanntermaßen bereits per se zu einem Abfall der Lungenfunktion führen kann. Dies betrifft in erster Linie die Parameter FEV1, FVC sowie die DLCO⁹².

Der Ausprägungsgrad der Hypothyreose dürfte sich durch die mit steigender Anzahl der Radioiodtherapien einhergehende zunehmende Zerstörung eventuell verbliebenen Schilddrüsengewebes noch verstärken. Somit ließe dies auch den Rückschluss auf eine im Verlauf immer weiter abnehmende Lungenfunktion zu.

Über diesen Zusammenhang fehlen in der Literatur bislang allerdings Studien. Anhand unserer Daten lässt sich diese Hypothese nur vermuten, da zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine laborchemische Differenzierung des Schweregrades der passageren Hypothyreose vorgenommen wurde, sondern lediglich kontrolliert wurde, ob eine Hypothyreose vorliegt (TSH >80mU/l).

Inwieweit nun das Vorbestehen von Lungenmetastasen langfristig über die natürlicherweise oft intensivere Therapie hinaus einen Einfluss auf die Entstehung und Entwicklung einer Lungenfibrose hat, kann erst in weiteren Beobachtungen mit Hilfe von Langzeitdaten dieser von Beginn der ersten Radioiodtherapie verfolgten Patienten beurteilt werden. Eine relativ kurze Beobachtungszeit einer einzelnen Therapie kann für den sich langsam entwickelnden Prozess einer Lungenfibrose nicht als repräsentativ gelten.

4.3 Verlauf der Lungenfunktion mit zunehmender Anzahl Radioiodtherapien

Es zeigte sich, dass VCmax und lnTLC mit zunehmender Anzahl an Radioiodtherapien d.h. ansteigender I131-Dosis signifikant ($p=0,003$ bzw. $p<0,001$) abfielen (Abbildung 7).

Auffallend erschien dabei der zeitliche Verlauf der gemessenen Lungenvolumina. Zunächst war eine deutliche Abwärtsbewegung der Lungenfunktionsparameter nach der ersten Radioiodtherapie erkennbar, woraufhin es zunächst zu einer leichten Erholung der Werte kam. Diese ging aber anschließend in eine zunehmende Verschlechterung der Werte über.

Gleichermaßen war im Verlauf auch eine signifikante Zunahme ($p < 0,001$) der Fibrose in der Computertomographie des Thorax erkennbar.

Für das Verständnis der möglichen Ursachen dieses Phänomens sei hier die Entwicklung des durch Bestrahlung verursachten Lungenschadens dargestellt. Diese wird in zwei Phasen unterteilt:

Laut Samuel et al.⁹³ tritt zunächst – 2 bis 6 Monate nach Bestrahlung - eine Strahlenpneumonitis auf, deren Häufigkeit nach externen Bestrahlungen im Lungenbereich in der Literatur mit 10-40 % beschrieben wird^{58, 104, 105}. Diese gehe daraufhin in eine zweite Phase, die der Fibrose, über. Die Entwicklung dieses Post-Bestrahlungssyndroms stimme dabei annähernd mit den pathologischen Veränderungen überein, bei denen eine frühe, mittlere und späte Phase unterschieden werde⁹⁴.

Nach Bentzen et al.⁹⁵ liegt der „reaction peak“ der nach wenigen Monaten auftretenden Strahlenpneumonitis meist bei 5-6 Monaten. Diese komme normalerweise nach 9-10 Monaten zur Ruhe. Über die Dauer der Frühreaktionen einer bestrahlten Lunge existieren in der Literatur allerdings unterschiedliche Angaben. So beschreiben Abid et al.⁹⁶, dass die Tendenz zur Erholung der nach Bestrahlung auftretenden akuten Störungen des pulmonalen Gasaustausches nach 6-12 Monaten zu beobachten sei.

Wesselius⁹⁷ und Abid et al.⁹⁶ sind der Auffassung, dass die strahleninduzierte Pneumonitis schon früher – 3 bis 12 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie - entstehe. Beide beschreiben den Zeitraum, in dem sich eine Lungenfibrose entwickeln könnte mit 6-24 Monaten. Die Entstehung einer manifesten Fibrose kann sich dabei über einen unterschiedlich langen Zeitraum ziehen. Nach Abid et al. trete nach 2 Jahren eine gewisse Stabilisierung ein. De Vuyst et al.⁹⁸ berichten 1990 jedoch auch von einem Fall, der 45 Jahre nach Kontrastmitteldarstellung mit radioaktivem Thorotrast in Folge einer sich daraufhin entwickelnden Lungenfibrose letal endete.

Der Zusammenhang zwischen der Frühreaktion, der Strahlenpneumonitis, und der Spätform, der Lungenfibrose, ist bislang weitgehend ungeklärt⁹⁹.

Unabhängig vom exakten Zeitpunkt des Auftretens und der Dauer der Strahlenpneumonitis stellt die Frühreaktion möglicherweise die Ursache für den Abfall der Lungenfunktionsparameter nach der ersten Radioiodtherapie dar.

Nach Bentzen et al.⁹⁵ hingegen ist der von uns zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung nach Beginn der Radioiodtherapie - also nach durchschnittlich 10 Monaten - beobachtete Abfall der Lungenfunktionsparameter VCmax und lnTLC auch bei den metastasenfremen Kindern und Jugendlichen, vom Aspekt des zeitlichen Eintretens nur noch bedingt mit einer frühen Strahlenreaktion zu erklären. Folglich müsste eine Verschlechterung der Lungenfunktionswerte auch bei Patienten ohne Metastasen zu diesem Zeitpunkt als Zeichen einer voranschreitenden Lungenschädigung entweder im Sinne einer späten Strahlenpneumonitis oder einer beginnenden Lungenfibrose gewertet werden.

Bei sämtlichen Überlegungen ist zu berücksichtigen, dass es Erholungen von akuten Strahlenreaktionen gibt und nicht jede Strahlenpneumonitis in eine Lungenfibrose übergeht.

Des weiteren zeigte sich, dass im Verlauf der Therapien die von uns vor Beginn der Radioiodtherapien festgestellte signifikante altersabhängige Abnahme, d.h. Verbesserung der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenzen (siehe 3.2) nicht mehr nachweisbar war. Dies könnte bereits Ausdruck einer unter der Therapie ausbleibenden Verbesserung des Austausches von Sauerstoff zwischen den Alveolen und den Arteriolen sein. Auch wenn es im Verlauf zu keinem eindeutigen Anstieg der Partialdruckdifferenz kam, so ist dieses Ausbleiben der nach unseren Daten physiologischerweise im Alter von 11-18 Jahren auftretenden Abnahme von aaDO₂Ruhe und aaDO₂Belastung möglicherweise als empfindlicher Hinweis auf eine therapiebedingte Schädigung der Lungen zu sehen. Wie bereits ausführlich in 4.1 erläutert, fehlen hierzu bislang in der Literatur allerdings Daten vergleichbarer Altersgruppen.

Die Auswirkungen einer zunehmenden Anzahl von Radioiodtherapien, das heißt einer steigenden Radioioddosis, auf die Lungenfunktion, die ergometrische Belastbarkeit und die Entwicklung fibrotischer Veränderungen –insbesondere bei Kindern und Jugendlichen- wurde bis heute kaum in Studien untersucht. In erster Linie werden die langfristigen Behandlungserfolge (komplette oder partielle Remissionen) der Radioiodtherapien bei Kindern und Erwachsenen mit (metastasierten) Schilddrüsenkarzinomen in der Literatur beschrieben.

In diesem Zusammenhang sei die Studie von Samuel et al.¹⁰⁰ aufgeführt, die sich mit den Auswirkungen der erfolgten Radioiodtherapie bei pulmonal-metastasiertem Schilddrüsenkarzinom auf die Lungenfunktion beschäftigt. An 27 Kindern und Jugendlichen mit pulmonal metastasiertem Schilddrüsenkarzinom untersuchten Samuel et al.¹⁰⁰ die Korrelation zwischen der I131-Gesamtdosis und den Auswirkungen auf die Metastasen und außerdem die ^{99m}Tc-DTPA-Aerosol-Clearance als Untersuchungstechnik als Hinweis auf eine Lungenfibrose. Bei spirometrischen Untersuchungen an 10 der 27 Patienten hatten vier Patienten Zeichen moderater bis schwerer restriktiver Veränderungen und zwei weitere Zeichen einer leichten restriktiven Erkrankung. Von den Autoren wurde diese durch Messungen von VC und FEV1 bestimmte Restriktion der pulmonalen Ventilation interessanterweise als Hinweis auf das Ausmaß der pulmonalen Metastasen gewertet. Samuel beobachtete außerdem, dass der Radioiod-Uptake der Lungenmetastasen mit steigender Anzahl an Radioiodtherapien abnahm, was er mit der schwindenden Tumorlast und dem zunehmenden Funktionsverlustes der metastatischen Zellen begründete.

Im Gegensatz dazu gibt es bezüglich dieser Fragestellung zahlreiche Untersuchungen von Patienten, die *externe* Bestrahlungen im Thoraxbereich, z.B. bei Mamma- oder Bronchialkarzinomen erhalten haben (siehe auch 4.5).

In mehreren Studien wurde bei ihnen ein positiver Zusammenhang zwischen der zunehmenden Anzahl an Therapiezyklen d.h. einer steigenden Gesamtdosis und radiologisch nachweisbaren Veränderungen im Sinne einer Strahlenpneumonitis bzw. einer Lungenfibrose gefunden. Diese Beziehung wurde auch für die klinische Symptomatik der Früh- und Spätfolgen von Bestrahlungen und die Abnahme von Lungenvolumina wie beispielsweise V_A , VC, FEV1 und der Diffusionskapazität als Ausdruck der pulmonalen Schädigung nachgewiesen^{101, 58, 102, 103}.

Die Radioiodtherapie, wie sie an Schilddrüsenkarzinom erkrankte Patienten erhalten, kann allerdings nicht mit externen Bestrahlungen von Mamma- und Lungenkarzinomen oder Lymphomen gleichgesetzt werden. Einer der wesentlichen Unterschiede ist in der kurzzeitig hohen Strahlenexposition bei externer Bestrahlung im Gegensatz zur gleichmäßigen geringeren Strahlenbelastung sowie die lokalen Dosisunterschiede durch die orale Applikation von I-131 bei Schilddrüsenkarzinomen zu sehen.

Die bisherigen Beobachtungen zeigen außerdem, dass Lungenfibrosen ebenso wie die Strahlenpneumonitis nach Radiotherapien bei Mamma- oder Bronchialkarzinomen deutlich häufiger auftreten als nach Radioiodtherapien des (metastasierten) Schilddrüsenkarzinomes^{58, 104, 105}.

Es sollte bei der langfristigen Beurteilung berücksichtigt werden, dass die durch Bestrahlung hervorgerufene Lungenschädigung prinzipiell abgesehen von der erhaltenen Gesamtdosis auch von der Zeitspanne der Bestrahlung, der Anzahl der Fraktionen, auf die die Gesamtdosis verteilt wird, dem bestrahlten Lungenvolumen, der Strahlenqualität, vorexistierenden Lungenerkrankungen und/oder einer begleitenden Steroideinnahme abhängt^{96, 95}. Alle Aspekte konnten in der vorliegenden Längsschnittstudie nicht berücksichtigt werden.

Wir konnten aber mit den in Abbildung 8 dargestellten Untersuchungsergebnissen die nach der ersten Radioiodtherapie zurückliegende Zeit als eine signifikante Einflussgröße auf die Entwicklung von VCmax und lnTLC ($p=0,017$ bzw. $p<0,001$) nachweisen. Dies erscheint im Wissen um die variierenden Zeitabschnitte zwischen den Untersuchungen der einzelnen Patienten nicht unbedeutend.

Es zeigte sich somit allein mit der zunehmenden Zeit nach Beginn der Radioiodtherapien – scheinbar unabhängig von der absoluten Anzahl der erhaltenen Radioiodtherapien oder der Gesamtdosis- eine deutliche Verschlechterung bezüglich der funktionellen Auswirkungen. Hierbei ist natürlich zu berücksichtigen, dass ein größerer Beobachtungszeitraum im Allgemeinen auch mit einer zunehmenden Anzahl an Radioiodtherapien und damit höheren Gesamtdosis an Radioiod einherging und daher eine getrennte Betrachtung der beiden Einflussgrößen kaum möglich ist.

4.4 Nutzenabwägung der verschiedenen Untersuchungstechniken zur Bestimmung des Ausmaßes/Progresses einer Lungenfibrose

Die Entwicklung der sich mit zunehmendem Fibroseausmaß verschlechternden Lungenfunktionswerte konnte durch mehrere vergleichbare Studien bestätigt werden.

Battista et al.¹⁰⁶ untersuchten 42 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) und berichten über eine signifikante Korrelation zwischen dem im CT bestimmten „visual score“ für die idiopathische pulmonale Fibrose und den Lungenfunktionsparametern VC, TL_{CO} und PaO₂. Zur Evaluierung von Progression, Therapieansprechen und Prognose der Fibrose wurde von ihnen eine Kombination beider Untersuchungstechniken empfohlen.

Bekräftigt und erweitert auf FVC, TLC und das Residualvolumen werden diese Aussagen zur Korrelation von Lungenfunktionsparametern und Veränderungen im CT bei IPF unter anderem durch Studien von Xaubet et al.¹⁰⁷ und Chen et al.¹⁰⁸. Laut Chen ließe sich durch die Kombination von Spiral-CT und Lungenfunktionstestung die Progression der Fibrose, das Langzeitüberleben und das Ansprechen auf Therapien abschätzen.

Erbes et al.¹⁰⁹ sind der Meinung, dass aufwendige Untersuchungen wie Messungen des pulmonalen Gasaustausches in Ruhe und unter Belastung bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose keine zusätzlichen Informationen ergeben, um prognostische Mutmaßungen zu präzisieren. Diese Einschätzung basiert auf Untersuchungen, die die Forschungsgruppe um Erbes an 100 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose durchgeführt hat. Neben Faktoren wie dem Geschlecht und Alter wurden funktionelle Parameter (VC, TLC, FVC, RV, FEV₁, TLCO, TLCO/V_A sowie PaO₂ und AaDO₂ in Ruhe und unter Belastung) in Relation zur Überlebensrate gesetzt. Diese war einzig abhängig von einem Alter über 50 Jahren sowie von einer um mehr als zwei Standardabweichungen verminderten TLC und/oder Vitalkapazität als Zeichen einer restriktiven Lungenerkrankung. Keinen Einfluss auf das Überleben hatten das Geschlecht, Parameter des Gasaustausches in Ruhe und PaO₂ in Ruhe und unter Belastung. Dennoch reflektierten die Parameter des pulmonalen Gastransfers – durch die Widerspiegelung der inflammatorischen Aktivität sowie des Ausmaßes der Fibrose - den Grad der funktionalen Beeinträchtigung.

Aldrich et al.⁸⁵ hingegen messen der zusätzlichen Erfassung einer Hypoxämie sowie Dyspnoe additive Aussagemöglichkeiten über die Prognose von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bei. Die Forschungsgruppe sieht außerdem in der Bestimmung der Lungenfunktion einen höheren Vorhersagewert für Patienten mit pulmonalen Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms als in röntgenologischen Untersuchungen oder szintigraphischen Scans.

Marks et al.¹¹⁰ kommen zu dem Schluss, dass keine der von ihnen bestimmten Variablen (Lungenfunktionsparameter FEV₁ und TL_{CO}, CT-gestützte Kalkulationen, SPECT, TGF-beta1-Bestimmungen) als alleiniger adäquater Prädiktor für die pulmonalen Veränderungen nach externen Thoraxbestrahlungen geeignet sei. Vielmehr sei ein multivariates

Vorhersagemodell beispielsweise aus Lungenfunktion und CT-gestützten Kalkulationen sinnvoll.

In einer späteren Studie ¹¹¹ zeigte Marks allerdings, dass über präradiotherapeutische Bestimmungen von FEV1 und TL_{CO} Rückschlüsse auf den Prozentsatz der Lungenfunktionseinschränkungen nach externer Radiotherapie möglich seien. Marks favorisiert insgesamt die Lungenfunktionsuntersuchungen zur Beurteilung der radiotherapieinduzierten Schäden, da diese eine Gesamtbeurteilung der Lunge erlauben.

Bei Berücksichtigung der in 4.1 erläuterten fehlenden konkreten Angaben zur altersabhängigen Entwicklung der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenzen sind die ergometrischen Untersuchungen auch für uns zur Zeit schwer interpretierbar. Für weitere bei der ergometrischen Belastung bestimmte Parameter ergaben sich keinerlei Hinweise auf eine sich möglicherweise entwickelnde Fibrose.

Wenn man abgesehen davon bedenkt, dass die Tests mit einem beträchtlichen technischen und personellen Aufwand verbunden sind und für die Patienten eine nicht unerhebliche Belastung darstellen, erscheint der zusätzliche Nutzen dieser Untersuchung fraglich.

Zusammenfassend lässt sich sicherlich feststellen, dass keine Untersuchung für sich allein Rückschlüsse auf den Ausprägungsgrad der Erkrankung liefern kann.

Eine sinnvoll erscheinende Kombination aus klinischen Aspekten wie Husten oder Dyspnoe sowie untersuchungsspezifischen Parametern wie FEV1, Hypoxie oder DL_{CO} bietet die in der Abhandlung von Höller et Feyer ¹¹² angeführte Klassifikation „common terminology criteria of adverse events, version 3“ (CTCAE). Diese teilt die (sub-)akuten und späten Lungenreaktionen in vier Schweregrade ein.

Nach dieser Einteilung läge bei unserem Patientengutes ein Schweregrad 1 oder 2 der Lungenerkrankung vor. Die dort angelegten Kriterien der höheren Ausprägungsgrade der Lungenreaktionen (Husten und Dyspnoe mit deutlicher Beeinträchtigung des Schlafes oder der Alltagstätigkeiten, Sauerstoffbedarf, Verminderung von FEV1 und DL_{CO} auf < 75-50% des erwarteten Wertes, lebensbedrohliche Hypoxie mit Intubations – und Beatmungsindikation) erfüllt keiner unserer Patienten, auch wenn sie eine nach radiologischen Gesichtspunkten fortgeschrittene Lungengerüsterkrankung mit einem Fibrosegrad 3 oder 4 aufweisen.

4.5 Verschlechterung der Funktionsparameter nach Beendigung der Radioiodtherapien

Auffällig war, dass auch nach Abschluss der Radioiodtherapie eine weitere signifikante Abnahme der Lungenfunktion für die lnTLC ($p < 0,001$) und die Parameter des pulmonalen Gasaustausches $aaDO_2$ Ruhe ($p = 0,041$) und $aaDO_2$ Belastung ($p = 0,013$) zu verzeichnen war (Abbildung 9). Und auch für VCmax ($p = 0,059$) und SpO₂ bei maximaler Belastung ($p = 0,056$) zeigte sich eine tendenzielle Verschlechterung der Werte mit der Zeit nach Therapieende. Auch die Entwicklung der Lungenfunktion *nach* Beendigung einer Strahlentherapie wurde in mehreren Studien wiederum bislang nahezu nur an Patienten, die an anderen malignen Erkrankungen als dem Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, verfolgt. Im Gegensatz zu unseren Patienten hatten diese Patienten *externe* Bestrahlungen in verschiedenen Bereichen des Thorax erhalten.

Da der Abstand zwischen unseren Untersuchungen im Mittel 10,8 ($\pm 5,4$) Monate betrug und wir bis zu drei Nachuntersuchungen nach der letzten Radioiodtherapie durchführen konnten, überblicken wir einen Zeitraum von etwa 32 Monaten bzw. 2,5 Jahren nach Therapieende.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur angegebenen variablen Latenzzeiten für das Auftreten strahlenbedingter Lungenschäden bzw. den daraus resultierenden funktionellen Auswirkungen (siehe 4.2), spricht die beobachtete Abnahme der Lungenfunktion nach Therapieende für die Entwicklung spättoxischer Folgeerscheinungen einer Bestrahlung. Mit anderen Worten könnte es bei der sich bereits entwickelnden Lungenfibrose auch nach Beendigung der Radioiodtherapien nicht zu einer Stagnation sondern einem weiteren Progress kommen. Ob über diesen Zeitraum hinaus ein weiterer Verlust der Lungenfunktion eintritt, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit Bestimmtheit gesagt werden, da die für diese Beobachtungen zur Verfügung stehende Anzahl an Patienten noch zu gering ist.

Interessanterweise stimmen unsere Beobachtungen vielfach mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien von Patienten, die eine externe Bestrahlungen erhalten haben, überein. Dies gilt unter anderem für die Untersuchungsergebnisse von Patientinnen mit Mammakarzinom^{113, 114, 102}. Beispielhaft sei hier die Studie von Theuws et al.¹⁰² angeführt. Die Forschergruppe stellte bei Patienten, die aufgrund eines Mammakarzinoms oder Lymphoms bestrahlt worden waren, signifikante Verschlechterungen der Lungenfunktion

(VC, FEV1, TL_{CO}) 3 bis 4 und 18 Monate nach der letzten Radiatio im Vergleich zu Ausgangswerten vor Bestrahlungsbeginn fest. Zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten war die Verschlechterung allerdings weniger ausgeprägt und bei einer weiteren Messung 48 Monate nach der Therapie zeigte sich keine zusätzliche Änderung der Lungenfunktion mehr.

Diese Entwicklung zeigte auch die postradiotherapeutische Verlaufsbeobachtung von Hardman et al.¹¹⁵ an 85 Patientinnen, die aufgrund eines Mammakarzinoms bestrahlt worden waren. Nach der lokal-regionalen Bestrahlung war eine primäre Verschlechterung der Vitalkapazität (VC) in der akuten Phase (10 Wochen nach Therapiestop) und ein voranschreitender Abfall bei Messungen nach einem Jahr zu verzeichnen.

Auch nach Bestrahlungen bei Lungenkarzinomen wurden oft derartige Entwicklungen gesehen^{116, 117, 118}.

Mit unseren Ergebnissen bezüglich der nach Therapieende abfallenden TLC-Werte vergleichbar sind die Beobachtungen von Abratt et al.¹¹⁸, die 6 sowie 12 Monate nach Bestrahlungsende Verschlechterungen der TLC, FVC und der TL_{CO} feststellten.

Rubenstein et al.¹¹⁶ fanden bei über einem Drittel der von ihnen untersuchten Patienten mit Lungenkarzinom auch noch im Intervall von 12-18 Monaten nach beendeter Radiotherapie eine weiter zunehmende Verschlechterung von FEV1.

Von Miller et al.¹¹⁷ wird ebenfalls eine Verschlechterung von FEV1, FVC und TL_{CO} über 1 Jahr nach Therapieende hinaus beschrieben.

Auch mit Hilfe anderer Untersuchungstechniken durchgeführte Studien belegen eine fortschreitende Lungenschädigung nach Beendigung von Bestrahlungstherapien.

So schließen Woel et al.¹¹⁹ aus den Ergebnissen ihrer 5-jährigen Follow-up-Studie auf eine dosisabhängige Progression der durch externe Bestrahlung hervorgerufenen Verschlechterung der regionalen Lungenfunktion. In regelmäßigen Abständen wurden bis zu 65 Monate nach der letzten Radiotherapie 79 überwiegend an Lungen- und Brustkrebs sowie Lymphomen erkrankte Patienten mit Hilfe des SPECT - Perfusionsscans (single photon emission computed tomography) untersucht. Diese Untersuchungstechnik gilt neben dem CT und der Lungenfunktionsuntersuchung als äußerst sensitive Methode, um regionale Funktionsstörungen der Lunge insbesondere auch nach Radiotherapien zu erfassen^{120, 121, 122},

¹²³. Ein additiver regionaler Schaden scheine sich ihrer Meinung nach sogar noch über mehrere Jahre nach einer erfolgten Bestrahlung zu entwickeln. Der größte Teil (80%) der Lungenschädigungen manifestiere sich allerdings innerhalb der ersten 12 Monate. Diese Ergebnisse sprechen für eine Interaktion sowohl der Dosis als auch der Zeit bezogen auf das Ausmaß der Lungenschädigung.

Auch Boersma et al. ¹²⁴ untersuchten bei 25 Patienten mit malignen Lymphomen vor und 3 bzw. 18 Monate nach der letzten Bestrahlung die lokale Perfusion (Q) und Ventilation (V) mittels SPECT-Perfusionsscans, außerdem Veränderungen im CT und verschiedene Lungenfunktionsparameter (VC, FEV1, V_A, TL_{CO}, K_{CO}). Für die Perfusion und Ventilation zeigten sich nach 3 Monaten dosisabhängige Verschlechterungen sowie eine 50-60-prozentige Erholung nach 18 Monaten. Die Entwicklung der Lungenfunktion war ähnlich, die Verbesserung der Werte von 82 % des Ausgangswertes auf 88% nach 18 Monaten aber deutlich geringer. Die TL_{CO} fiel 3-4 Monaten nach Radiatio ebenfalls. Es konnte allerdings keinerlei Besserung nach 18 Monaten festgestellt werden, was mit einer fehlenden Erholung des Sauerstoff- und Kohlendioxidaustausches erklärt wird. Die Diffusionskonstante (K_{CO}) zeigte erst nach 18 Monaten einen Abfall von 6 %. Weitere Studien an Patienten mit M. Hodgkin bestätigen diese Ergebnisse ^{119, 125}.

Samuel et al. ⁹³ untersuchten den Langzeiteffekt von Radioiodtherapien bei Patienten mit und ohne pulmonale Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms auf die alveolo-kapilläre Membran. Dies geschah mit Hilfe von Messungen der ^{99m}Tc-DTPA (Diethylene-Triamine-Pentaacetic-Acid)-Clearance als einem etablierten Verfahren, die pulmonal-epitheliale Integrität festzustellen. Sie gilt als wichtige Ursache von kurz- und langfristigen Veränderungen der pulmonalen Funktion. Auch Lungenfunktionsuntersuchungen und Röntgenthoraxaufnahmen wurden über einen Zeitraum von über 5 Jahren nach der letzten Radioiodtherapie durchgeführt.

Überraschenderweise fand Samuel bei der Mehrheit der Patienten mit sowie ohne Metastasen keinen Hinweis auf signifikante Veränderungen bezüglich der ^{99m}Tc-DTPA-Clearance, der Lungenfunktion oder der Röntgenaufnahmen. Allerdings hatten die Patienten mit schweren und mittelschweren restriktiven Veränderungen in der Lungenfunktion alle pulmonale Metastasen. Bei ihnen ergab sich auch eine höhere ^{99m}Tc-DTPA-Clearance.

Samuel schloss daraus, dass die Inzidenz der Strahlenpneumonitis vernachlässigbar sei und die Radioiodtherapie mit variierenden Dosen sicher sei und ohne schwerwiegendere Folgen.

Die zuvor angeführte Follow-up Studie von Tokatli et al.¹¹⁴ an Brustkrebspatientinnen zeigte hingegen einen statistisch signifikanten Abfall der ^{99m}Tc-DTPA-Clearance auch noch 52 Wochen nach Strahlentherapie.

Obwohl bekannt ist, dass sich Regenerationsprozesse auch bei schweren Erkrankungen bei jüngeren Patienten anders verhalten als bei Erwachsenen, wird in der Literatur eine derartige Progredienz auch bei der von uns untersuchten Altersgruppe beschrieben.

Weiner et al.¹²⁶ untersuchten die Auswirkungen auf die Lungenfunktion bei Kindern und Jugendlichen, die im Kindesalter Lungenbetrahlungen aufgrund pulmonaler Metastasierungen unterschiedlicher Primärtumoren erhalten hatten. Bei über der Hälfte der Patienten stellten sie Abnormalitäten im Luftfluss, Lungenvolumen oder der Diffusionskapazität fest. Bei einigen Patienten persistierten diese Veränderungen über Jahre oder zeigten sogar eine weitere kontinuierliche Verschlechterung.

Zusammenfassend wurden Verschlechterungen der Lungenfunktion auch über ein Jahr nach der letzten Radiatio nicht selten beobachtet. Kontinuierliche Lungenfunktionsuntersuchungen erscheinen deshalb nicht nur während der gesamten Radioiodtherapie, sondern auch im Anschluss daran im Rahmen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen sinnvoll.

Ob der Prozess der Verschlechterung der Lungenfunktion insbesondere für InTLC in ähnlicher Weise auch noch nach Jahren fortschreitet oder aber stagniert, müsste in weiteren Follow-up-Untersuchungen evaluiert werden. Des weiteren wäre interessant, ob auch die von uns festgestellte tendenzielle Abnahme der VC_{max} und SpO₂min voranschreitet.

Da wir nur Patienten mit Lungenmetastasen nach Therapieende länger nachbeobachten konnten, muss offen bleiben, ob eine derartige Entwicklung auch bei lungenmetastasenfreien Patienten zu erkennen gewesen wäre. Die Frage, ob die weitere Verschlechterung der Lungenfunktion nach Beendigung der Therapie vom Vorhandensein der Metastasen abhängt, lässt sich somit nicht sicher beantworten.

5. Zusammenfassung

Die Radioiodtherapie gehört zu den Behandlungsmöglichkeiten des primären Schilddrüsenkarzinoms und der möglicherweise bestehenden Lungenmetastasen. Als seltene und daher kaum untersuchte Komplikation der Radioiodbehandlung kann es aufgrund der erhöhten Strahlensensibilität des Lungengewebes zu einer Lungenfibrose kommen. Ihre Häufigkeit wird in der Literatur mit 1-10 % angegeben.

Ziel dieser Längsschnittstudie war es zu untersuchen, inwieweit sich die zunehmende Anzahl an Radioiodtherapien bzw. die steigende I131-Gesamtdosis auf die Inzidenz und den Schweregrad der Lungenfibrose auswirken. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf den Einfluss von Lungenmetastasen gerichtet. Außerdem sollte der aus den radiologischen Veränderungen im CT („Fibrosegrad“) bestimmte Schweregrad der Fibrose mit funktionellen Einschränkungen in der Lungenfunktion und im pulmonalen Gasaustausch korreliert werden. Drittens sollte untersucht werden, ob sich einer der bestimmten Parameter als möglicher Prädiktor in der Entwicklung einer Lungenfibrose darstellen würde.

In die vorliegende Längsschnittstudie wurden insgesamt 54 Kinder und Jugendliche aus Weißrussland einbezogen, die nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren. Nach einer Thyreoidektomie im Heimatland erfolgten zunächst in der Universitätsklinik in Essen, später in der Klinik für Nuklearmedizin in Würzburg bis zu 11 Radioiodtherapien. Patienten, die zuvor eine externe Radiatio, Chemotherapie oder Radiochemotherapie erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Bei allen Patienten wurde eine native Spiral-Computertomographie durchgeführt, die anhand eines speziell für diese Studie entwickelten Scores bewertet wurde. Es wurden 4 Fibrosegrade unterschieden.

Mittels einer Bodyplethysmographie wurde die Lungenfunktion (VCmax, IVC, TLC, FEV1) inklusive der Hb-korrigierten Diffusionskapazität (TL_{COsb}) mit Hilfe der single-breath-Methode bestimmt.

Außerdem wurden vor und während submaximaler körperlicher Belastung auf einem Ergometer die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂) in Ruhe und unter

Belastung, die maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$ peak) und der Abfall der Sauerstoffsättigung (ΔSpO_2) gemessen.

Bei der Validitätsprüfung der von uns gebrauchten Normwerte der Funktionsparameter ergab sich bei den 11-17-Jährigen eine altersabhängige Abnahme der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz für Sauerstoff in Ruhe und unter Belastung. Hierzu vergleichbare Daten für das altersabhängige Verhalten der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenzen von Kindern und Jugendlichen fehlten in der Literatur bis dato.

Desweiteren zeigte sich, dass es mit steigender Anzahl an I131-Therapien bzw. zunehmender I131-Gesamtdosis zu einer signifikanten Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter VCmax und lnTLC und des Fibrosegrades kam.

Außerdem blieb die vor Beginn der Therapien für AaDO₂ in Ruhe und unter Belastung festgestellte altersabhängige Verringerung der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz im Verlauf der Therapien aus. Dies könnte ebenfalls bereits Ausdruck einer therapiebedingten Schädigung der Lunge sein. Da für die Altersklasse unserer Patienten in der Literatur bislang Angaben über das Verhalten der Parameter des pulmonalen Gasaustausches während ergometrischer Untersuchungen mit zunehmendem Alter fehlen, sind die von uns festgestellten Veränderungen von aaDO₂ nur eingeschränkt zu bewerten. Unter Berücksichtigung des personellen und zeitlichen Aufwands sowie der Strapazen einer fahrradergometrischen Untersuchung mit Blutgasanalysen für die Patienten ist der Nutzen fraglich.

Beim Vergleich von 32 Patienten jeweils vor und nach erstmaliger Radiodtherapie war in keinem der bestimmten Parameter (VCmax, TLC, FEV1, TL_{COsb}, AaDO₂ in Ruhe und unter Belastung, SpO₂min und ΔSpO_2) ein Unterschied zwischen den Patienten mit oder ohne Metastasen festzustellen. In beiden Gruppen wurde aber zwischen beiden Zeitpunkten eine signifikante Abnahme der Parameter VCmax, lnTLC und TL_{COsb} offensichtlich. Eine Abhängigkeit der Entwicklung einer Lungenfibrose und den daraus resultierenden funktionellen Verschlechterungen von der Präsenz von Lungemetastasen konnten wir demnach nicht finden. Es ist nicht mit Sicherheit zu sagen, ob es sich bei der zu verzeichnenden Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter zu unserem Beobachtungszeitpunkt noch um reversible Frühreaktionen oder bereits um Spätschäden im Sinne einer Fibrose handelt.

Auch nach beendeter Radioiodbehandlung zeigte sich bei Patienten mit pulmonalen Metastasen für lnTLC sowie aaDO₂ in Ruhe und unter Belastung eine signifikante und für VCmax und SpO₂min eine tendenzielle Verschlechterung der Werte. Wir gehen daher von einem Voranschreiten der durch wiederholte Radioiodtherapien induzierten fibrotischen Entwicklungen, auch noch mehrere Monate nachdem die Therapie beendet wurde, aus. Aus diesem Grund erachten wir eine fortwährende Überwachung der Entwicklung der Lungenfunktion durch regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchungen während der Radioiodbehandlungen aber gerade auch im Anschluss daran für durchaus sinnvoll und wichtig.

Auch aufgrund des außergewöhnlich großen Patientenkollektives sollten weitere Follow-up-Untersuchungen auch über einen längeren Zeitraum fortgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

- ¹ Koepp R, Koepp-Schewyrina T (1996): Tschernobyl: Katastrophe und Langzeitfolgen. B.G. Teubner Verlagsgesellschaft Stuttgart Leipzig, vdf Hochschulverlag AG der ETH Zürich
- ² Niklas K, Börner W, Holeczke F, Messerschmidt O (Hrsg.): Tschernobyl und die Folgen. In: Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Band 29, Gustav Fischer Verlag
- ³ Reiners C (1998): Die Folgen von Tschernobyl. Internist 39: 592-593
- ⁴ Nikiforov Y, Gnepp DR (1994): Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus. Cancer; 74(2): 748-66
- ⁵ Kazakov VS, Demidchik EP, Astashkova LN (1992): Thyroid cancer after Chernobyl. Nature; 359(6390): 21
- ⁶ Kingman S (1992): Thyroid cancer rises after Chernobyl. BMJ; 305(6854): 601-2
- ⁷ Shakhtarin VV, Tsyp AF, Stepanenko VF, Marchenko LF (2002): Correlation between endemic iodine deficiency and radiation-induced thyroid cancer in children and adolescents. Vopr Onkol 48(3): 311-7
- ⁸ Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasiaka JL, Fukuuchi A (1992): Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. World Surgery 16: 547-553
- ⁹ Kruse K (Hrsg.) (1999): Pädiatrische Endokrinologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 64-72
- ¹⁰ Lentze, Schaub, Schulte, Spranger (Hrsg.) (2001): Pädiatrie, Grundlagen und Praxis. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 478-480
- ¹¹ Simon C (Hrsg.) (1995): Pädiatrie. Lehrbuch der Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Schattauer Verlag, 535-6
- ¹² Samuel AM, Sharma SM (1991): Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. Cancer 67: 2186-2190

- ¹³ National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations (1990): Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR V Report. Washington: National Academy Press, 421
- ¹⁴ Pottern LM, Kaplan MM, Silva JE, Koenig RJ, Lubin JH, Stovall M, Boice JD (1990): Thyroid nodularity after childhood irradiation for lymphoid hyperplasia: a comparison of questionnaire and clinical findings. *J Clin Epidemiol* 43(5): 449-460
- ¹⁵ Hempelmann LH, Hall WJ, Philips M: Neoplasma in persons treated with X-rays in infancy; Fourth survey in 20 years. *J Nat Cancer Inst* 55: 519-530
- ¹⁶ De Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, Campbell S, Grimaud E, Hawkins M, Raquin M, Oberlin O, Diallo I, Zucker JM, Panis X, Lagrange JL, Daly-Schveitzer N, Lemerle J, Chavaudra J, Schlumberger M, Bonaiti C(1999): Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 159: 2713-2719
- ¹⁷ Wood JW, Tanagaki H, Neriishi S et al. (1969): Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Epidemiol* 89: 4
- ¹⁸ Parker LN, Belsky JL, Yamamoto et al. (1974): Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiations. *Ann Intern Med* 80: 600
- ¹⁹ Conard RA, Rall JE, Sutow WW (1966): Thyroid nodules as a late sequela of radioactive fallout in a Marshall Island population exposed in 1954. *N Engl J Med* 274(25): 1391-9
- ²⁰ Baverstock K, Egloff B, Pinchera A, Ruchti C, Williams D (1992): Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature*; 359(6390): 21-2
- ²¹ Zitzelsberger H, Lehmann L, Hieber L et al. (1999): Cytogenetic changes in radiation-induced tumors of the thyroid. *Cancer Res* 59: 135-140
- ²² Herrmann M, Hay ID, Bartelt DH, Ritland SR, Dahl RJ, Grant CS, Jenkins RB (1991): Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid carcinoma. *J Clin Investig* 88: 1596-1604
- ²³ Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, Vorontsova TV, Mondellini P, Bongarzone I, Greco A, Astakhova L, Butti Mg, Demidchik EP et al.(1995): Oncogenic rearrangements of the

RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res* 55: 561-5620

²⁴ Farahati J, Parlowsky T, Mader U, Reiners C, Bucsky P (1998): Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Langenbecks Arch Surg* 383(3-4): 235-9

²⁵ Narla LD, Hingsbergen EA, Jones JE (1999): Adult diseases in children. *Pediatr Radiol* 29: 244-254

²⁶ Danese D, Gardini A, Farsetti A, Sciacchitano S, Andreoli M, Pontecorvi A (1997): Thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 156: 190-194

²⁷ Grigsby PW, Gal-Or A, Michalski JM, Doherty GM (2002): Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer* 95(4): 724-9

²⁸ Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr. (1995): Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141(3): 259-77

²⁹ Samuel AM, Sharma SM (1991): Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 67: 2186-2190

³⁰ Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ (1993): Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers. *Am J Epidemiol* 138(1): 10-28

³¹ Bennett B, Repacholi M, Carr Z (2006): World Health Organization, Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes. Chapter 3: 23

³² Persönliche Mitteilung von Demidchik, 2001

³³ Reiners C, Biko J, Demidchik EP, Demidchik YE, Drozd VM (2002): Results of radioactive treatment in children from Belarus with advanced stages of thyroid cancer after Chernobyl accident. *International Congress Series* 1234: 205-214

³⁴ Farahati J, Demidchik EP, Biko J, Reiners C (2000): Inverse Association between Age and the Time of Radiation Exposure and Extent of Disease in Cases of Radiation-Induced Childhood Thyroid Carcinoma in Belarus. *Cancer*; 88(6): 1470-1476

- ³⁵ Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP (1997): Post-Chernobyl Thyroid Carcinoma in Belarus Children and Adolescents: Comparison with Naturally Occuring Thyroid Carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrin Metab* 82(11): 3563-9
- ³⁶ Schilddrüsenkarzinom. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie, Nachsorge. Tumorzentrum Freiburg am Universitätsklinikum, 3. Auflage, 2002, www.tumorzentrum-freiburg.de
- ³⁷ Müller M (2003): Chirurgie für Studium und Praxis. 7. Auflage. Medizinische Verlags- und Informationsdienste. Breisach, 303
- ³⁸ Reiners C (1993): Radioiodtherapie. Indikation, Durchführung und Risiken. *Deutsches Ärzteblatt*; 90(45): 2996-3003
- ³⁹ Bell E, Grünwald F (2000): Radioiodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Springer, Berlin, 82-84
- ⁴⁰ Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (1998): Leitlinien zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. AMWF-Leitlinien-Register Nr. 031/002, www.uni-duesseldorf.de
- ⁴¹ Dietlein M, Dressler J, Farahati J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O (2004): Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 2). *Nucl Med* 4: 115-120
- ⁴² Selman M, Pardo A (1996): Pathogenetic mechanisms in the development of diffuse pulmonary fibrosis. *Braz J Med Biol Res*; 29(9): 1117-26
- ⁴³ Snider GL (1986): Interstitial pulmonary fibrosis. *Chest*; 89(3 Suppl): 115S-121S
- ⁴⁴ Fan LL, Langston C : Interstitial lung disease. In: Kendig EL, Chernik V (Hrsg.)(1998): *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. 6th. Edition, Saunders Verlag, Philadelphia
- ⁴⁵ Pardo A, Selman M (2002): Molecular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Front Biosci*; 7: d1743-61
- ⁴⁶ Fabel H (1995): *Pneumologie*. Urban & Schwarzenberg, München, 461-464

- ⁴⁷ Phan SH (1995): Pulmonary fibrosis. Dekker, New York, 59-70
- ⁴⁸ Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA (2007): Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 131(3): 897-9
- ⁴⁹ Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F (2002): Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 360(9337): 895-900.
- ⁵⁰ Montgomery GS, Sagel SD, Taylor AL, Abman SH (2006): Effects of sildenafil on pulmonary hypertension and exercise tolerance in severe cystic fibrosis-related lung disease. *Pediatr Pulmonol* 41(4): 383-5
- ⁵¹ Madden BP, Sheth A, Wilde M, Ong YE (2007): Does Sildenafil produce a sustained benefit in patients with pulmonary hypertension associated with parenchymal lung and cardiac disease? *Vascul Pharmacol* 47(2-3): 184-8
- ⁵² Benua RS, Cicale NR, Sonnenberg M, Rawson RW (1962): The Relation of Radioiodine Dosimetry to Results and Complications in the Treatment of Metastatic Thyroid Cancer. *Amer J Roentgenol* 59: 1263-1276
- ⁵³ Maheswari YK, Stratton Hill C, Haynie TP, Hickey RC, Samaan NA (1981): ¹³¹I Therapy in differentiated Thyroid Carcinoma: M.D. Anderson Hospital Experience. *Cancer* 47: 664-671
- ⁵⁴ Reiners C, Perret G, Sonnenschein W, John-Mikolajewski V: Strahlenreaktionen an der Lunge nach Radioiodtherapie wegen Schilddrüsenkarzinoms. In: Th. Herrmann (Hrsg.) (1994): Strahlenreaktionen der Lunge. Hormesis Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Bd.36, Gustav Fischer Verlag Stuttgart
- ⁵⁵ Wallgren A (1992): Late effects of radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 31(2): 237-242
- ⁵⁶ Loddenkemper R (Hrsg.) (1998): Das Bronchialkarzinom und andere bronchopulmonale Tumoren. W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart Berlin Köln, 139-140

- ⁵⁷ Marks LB (1994): The pulmonary effects of thoracic irradiation. *Oncology (Hunting.)* 8(6): 89-106; discussion 100, 103-4
- ⁵⁸ Muller G, Kiricuta IC, Stiess J, Bohndorf W (1994): Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis after the CT-planned radiotherapy of bronchial carcinoma. *Strahlenther Onkol* 170(7): 400-7
- ⁵⁹ Kaplan EB, Pietra GG, August CS (1991): Interstitial pneumonitis, pulmonary fibrosis, and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*, 9(1): 71-5
- ⁶⁰ Fyles GM, Messner HA, Lockwood G, Curtis JE, Rider W, Minden MD, Meharchand JM, Lipton J, Tritchler D, Van Dyk J, et al. (1991): Long-term results of bone marrow transplantation for patients with AML, ALL and CML prepared with single dose total body irradiation of 500 cGy delivered with a high dose rate. *Bone Marrow Transplant*; 8(6): 453-63
- ⁶¹ Fauroux B, Clement A, Fournier G (1996): Pulmonary toxicity of drugs and thoracic irradiation in children. *Rev Mal Respir*; 13(3), 235-42
- ⁶² Attard-Montalto SP, Kingston JE, Eden OB, Plowman PN (1992): Late follow-up of lung function after whole lung irradiation for wilms' tumour. *Br J Radiol*; Dec, 65(780): 1114-8
- ⁶³ Lindemann H, Leupold W, Niggemann B (1997): *Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern*. Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln
- ⁶⁴ ERS (1993): Standardisation of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Resp J* 6 (Suppl. 16): 41-52
- ⁶⁵ Hilpert (1971): Variation of the carbon monoxide diffusing capacity of the hemoglobin of the blood. *Respiration* 28: 518-25
- ⁶⁶ Sherill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B (1992): Continuous longitudinal regression equations for pulmonary function measures. *Eur Resp J* 5: 452-462

- ⁶⁷ Kristufek P, Brezina M, Ciutti P, Strmen J, Meyer M (1987): Reference values and modelling of lung function development as a transcendent function of age, body height and mass. *Bull Eur Physiopathol Respir* 23: 139-147
- ⁶⁸ Zapletal A, Samanek M, Paul T (1987): Lung Function in Children and Adolescents. Methods, Reference Values. In: Herzog H (Hrsg.): *Progress in Respiration research*. Vol.22, Karger, Basel München Paris London
- ⁶⁹ Pothoff, Gitt, Winter: Spiroergometrie in der Pneumologie. In: Löllgen H, Erdmann E (Hrsg.) (2000): *Ergometrie in Klinik und Praxis*. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Springer Verlag, 188
- ⁷⁰ Edmonds CJ, Smith T (1986): The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol*; 59(697): 45-51
- ⁷¹ Rall JE, Alpers JB, Lewallen CG, Sonenberg M, Berman M, Rawson RW (1957): Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*; 17(11): 1263-76
- ⁷² Schultehinrichs D, Schulz V, Hertle H, Scheidt A, Löllgen H (1972): Die Altersabhängigkeit der arterio-alveolären O₂- und CO₂-Druckdifferenzen. *Klin Wschr*; 50(15): 739-743
- ⁷³ Cardus J, Burgos F, Diaz O, Roca J, Barbera JA, Marradares RM, Rodriguez-Roisin R, Wadner PD (1997): Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med*; 156(2 Pt 1): 648-53
- ⁷⁴ Gunnarsson L, Tokics L, Brismar B, Hedenstierna G (1996): Influence of age on circulation and arterial blood gases in man. *Acta Anaesthesiol Scand*; 40(2): 237-43
- ⁷⁵ Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, Spagnolatti L, Berrayah L, Grassi M, Tinelli C (1995): Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am J Respir Crit Care Med*; 152(3): 934-41
- ⁷⁶ Loew PG, Thews G (1962): Die Altersabhängigkeit des arteriellen Sauerstoffdruckes bei der berufstätigen Bevölkerung. *Klin Wschr*; 40(21): 1093-1098

- ⁷⁷ Cooper DM, Kaplan MR, Baumgarten L, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K (1987): Coupling of ventilation and CO₂ production during exercise in children. *Pediatr Res*; 21(6): 568-72
- ⁷⁸ Levison H, Featherby EA, Weng TR (1970): Arterial blood gases, alveolar-arterial oxygen difference, and physiologic dead space in children and young adults. *Am Rev Respir Dis*; 101(6): 972-4
- ⁷⁹ Ohuchi H, Kato Y, Tasato H, Arakaki Y, Kamiya T (1999): Ventilatory response and arterial blood gases during exercise in children. *Pediatr Res*; 45(3): 389-96
- ⁸⁰ Stam H, van den Beek A, Grunberg K, Stijnen T, Tiddens HA, Versprille A (1996): Pulmonary diffusing capacity at reduced alveolar volumes in children. *Pediatr Pulmonol* 21(2): 84-9
- ⁸¹ O'Brodovich HM, Mellins RB, Mansell AL (1982): Effects of growth on the diffusing constant for carbon monoxide. *Am Rev Respir Dis*; 125(6): 670-3
- ⁸² Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, Di Pede F, Fazzi P, Polato R, Saetta M, Zambon R, Carli G, Giuntini G, Lebowitz MD, Knudson RJ. (1985): Reference Equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis*; 132(4): 806-13
- ⁸³ Friedrich U, Schuster J, Zimmermann T (1990): Pulmonary transfer factor for carbon monoxide (TL_{CO}) in healthy children and in children with chronic lung diseases, measured with an improved rebreathing technique. *Pneumologie*; 44 (10): 1205-7
- ⁸⁴ Sergysels R, Denaut M, de Coster A, Englert M, Yernault JC (1975): Pulmonary function in metastatic carcinoma to the lung. *Respiration*; 32(5): 355-62
- ⁸⁵ Aldrich LB, Sisson JC, Grum CM (1987): Pulmonary function in thyroid carcinoma metastatic to the lung. *J Endocrinol Invest*; 10(2): 111-6
- ⁸⁶ Arbetter KR, Prakash UBS, Tazelaar HD, Douglas WW (1999): Radiation-Induced Pneumonitis in the "Nonirradiated" Lung. *Mayo Clin Proc*; 74: 27-36

- ⁸⁷ Roberts CM, Foulcher E, Zaunders JJ, Bryant DH, Freund J, Cairns D et al. (1993): Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*; 118: 696-700
- ⁸⁸ Crestani B, Kambouchner M, Soler P, Crequit J, Brauner M, Battesti JP et al. (1995): Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J*; 8: 318-321
- ⁸⁹ Ball D, Sephton R, Irving L, Crennan E (1992): Radiation pneumonitis: generalised lung changes detected by radionuclide imaging following focal lung irradiation. *Australas Radiol*; 36: 142-143
- ⁹⁰ Gibson PG, Bryant DH, Morgan GW, Yeates M, Fernandez V, Penny R et al. (1988): Radiation-induced lung injury: a hypersensitivity pneumonitis ? *Ann Intern Med*; 109: 288-291
- ⁹¹ Johnston CJ, Williams JP, Okunieff P, Finkelstein JN (2002): Radiation-induced pulmonary fibrosis: examination of chemokine and chemokine receptor families. *Radiat Res*; 157(3): 256-65
- ⁹² Ingbar DH: The pulmonary System in Hypothyroidism in Braverman LE, Utiger RU (edit.) (2000): Werner and Ingbar's the thyroid. 8th edition, Lippincott-Williams and Wilkins, New York, 783-789
- ⁹³ Samuel AM, Unnikrishnan TP, Baghel NS, Rajashekharrao B (1995): Effect of radioiodine therapy on pulmonary alveolar-capillary membrane integrity. *J Nucl Med*; 36(5): 783-7
- ⁹⁴ LeRoy EP, Liebner EJ, Jensik RJ (1966): The ultrastructure of canine alveoli after supravoltage irradiation of the thorax. *Lab Invest*; 15: 1544-1558
- ⁹⁵ Bentzen SM, Skocnylas JZ, Bernier J (2000): Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int J Radiat Biol*; 76(4): 453-62

- ⁹⁶ Abid SH, Malhotra V, Perry MC (2001): Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol*; 13(4): 242-8
- ⁹⁷ Wesselius LJ (1999): Pulmonary complications of cancer therapy. *Comp Ther*; 25: 272-277
- ⁹⁸ De Vuyst P, Dumortier P, Ketelbant P, Flament-Durant J, Henderson J, Yernault JC (1990): Lung fibrosis induced by Thorotrast. *Thorax*; 45(11): 899-901
- ⁹⁹ Dorr W, Baumann M, Herrmann T (2000): Radiation-induced lung damage: a challenge for radiation biology, experimental and clinical radiotherapy. *Int J Radiat Biol*; 76(4): 443-6
- ¹⁰⁰ Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH (1998): Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*; 39(9): 1531-6
- ¹⁰¹ Gopal R, Tucker SL, Komaki R, Liao Z, Forster KM, Stevens C, Kelly JF, Starkschall G (2003): The relationship between local dose and loss of function for irradiated lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 56(1): 106-13
- ¹⁰² Theuws JC, Muller SH, Seppenwoolde Y, Kwa SL, Boersma LJ, Hart GA, Baas P, Lebesque JV (1999): Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. *J Clin Oncol*; 17(10): 3091-100
- ¹⁰³ Moiseenko V, Craig T, Bezjak A, Van Dyk J (2003): Dose-volume analysis of lung complications in the radiation treatment of malignant thymoma: a retrospective review. *Radiother Oncol*; 67(3): 265-74
- ¹⁰⁴ Nishioka A, Ogawa Y, Hamada N, Terashima M, Inomata T, Yoshida S (1999): Analysis of radiation pneumonitis and radiation-induced lung fibrosis in breast cancer patients after breast conservation treatment. *Oncol Rep*; 6(3): 513-7
- ¹⁰⁵ Huang EY, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Yeh SA, Hsu HC, Hsiung CY, Wu JM (2000): Multivariate analysis of pulmonary fibrosis after electron beam irradiation for postmastectomy chest wall and regional lymphatics: evidence for non-dosimetric factors. *Radiother Oncol*; 57(1): 91-6

- ¹⁰⁶ Battista G, Zompatori M, Fasano L, Pacilli A, Basile B (2003): Progressive worsening of idiopathic pulmonary fibrosis. High resolution computer tomography (HRCT) study with functional correlations. *Radiol Med (Torino)* 105(1-2): 2-11
- ¹⁰⁷ Xaubet A, Agusti C, Luburich P, Roca J, Monton C, Ayuso MC, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R (1998): Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*; 158(2): 431-6
- ¹⁰⁸ Chen N, Yang ZG, Yu JQ (2004): Idiopathic pulmonary fibrosis: Correlation between helical findings and pulmonary function test results. *Sichuan Da Xue Bao Yi Xue Ban*; 35(1): 94-7
- ¹⁰⁹ Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R (1997): Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome ? *Chest*; 111(1): 51-7
- ¹¹⁰ Marks LB, Munley MT, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Scarfone C, Sibley GS, Kong FM, Jirtel R, Jaszczak R, Coleman RE, Tapson V, Anscher M (1997): Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 39(3): 563-70
- ¹¹¹ Marks LB, Fan M, Clough R, Munley M, Bentel G, Coleman RE, Jaszczak R, Hollis D, Anscher M (2000): Radiation-induced pulmonary injury: symptomatic versus subclinical endpoints. *Int J Radiat Biol*; 76(4): 469-75
- ¹¹² Höller U, Feyer P (2007): Pneumotoxizität unter Strahlentherapie. *Im Fokus Onkologie* 9: 61-67
- ¹¹³ Lund MB, Myrhe KI, Melsom H, Johansen B (1991): The effect on pulmonary function of tangential field technique in radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Radiol*, 64(769): 92-3
- ¹¹⁴ Tokatli F, Kaya M, Kocak Z, Ture M, Mert S, Unlu E, Alkaya F, Cakir B (2005): Sequential pulmonary effects of radiotherapy detected by functional and radiological end points in women with breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*; 17(1): 39-46

- ¹¹⁵ Hardman PD, Tweeddale PM, Kerr GR, Anderson ED, Rodger A (1994): The effect of pulmonary function of local and loco-regional irradiation for breast cancer. *Radiother Oncol*; 30(1): 33-42
- ¹¹⁶ Rubenstein JH, Richter MP, Moldofsky PJ, Solin LJ (1998): Prospective prediction of post-radiation therapy lung function using quantitative lung scans and pulmonary function testing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 15(1): 83-7
- ¹¹⁷ Miller KL, Zhou SM, Barrier RC Jr, Shafman T, Folz RJ, Clough RW, Marks LB (2003): Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 58(3): 611-5
- ¹¹⁸ Abratt RP, Willcox PA (1994): Changes in lung function and perfusion after irradiation in patients with lung cancer. *Lung cancer*; 11(1-2): 61-9
- ¹¹⁹ Woel RT, Munley MT, Hollis D, Fan M, Bentel G, Anscher MS, Shafman T, Coleman RE, Jaszczak RJ, Marks LB (2002): The time course of radiation therapy-induced reductions in regional perfusion: a prospective study with > 5 years of follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 52(1): 58-67
- ¹²⁰ Ahmed IH, Logus JW, el-Khatib E, Battista JJ, Ferri H, Lentle BC, Man GCW, Man SFP (1990): Computerized tomography versus perfusion lung scanning in canine radiation lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 18: 577-582
- ¹²¹ Boersma LJ, Damen EMF, de Boer RW, Muller SH, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Roos CM, van Zandwijk N, Lebesque JV (1993): A new method to determine dose-effect relations for local lung-function changes using correlated SPECT and CT data. *Rad Onc*; 29: 110-116
- ¹²² Marks LB, Spencer DP, Bentel GC, Ray SK, Sherouse GW, Sontag MR, Coleman RE, Jaszczak RJ, Turkington TG, Tapson V et al. (1993): The utility of SPECT lung perfusion scans I minimizing and assessing the physiologic consequences of thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 26(4): 659-68
- ¹²³ Bell J, McGivern D, Bullimore J, Hill J, Davies ER, Goddard P (1988): Diagnostic imaging of post-irradiation changes in the chest. *Clin Radiol*; 39(2): 109-19

¹²⁴ Boersma LJ, Damen EMF, de Boer RW, Muller SH, Valdes Olmos RA, van Zandwijk N, Lebesque JV (1996): Recovery of overall and local lung function loss 18 months after irradiation for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*; 14: 1431-1441

¹²⁵ Jensen BV, Carlsen NL, Groth S, Nissen NI (1990): Late effects on pulmonary function of mantle-field irradiation, chemotherapy or combined modality therapy for Hodgkin's disease. *Eur J Haematol*; 44(3): 165-71

¹²⁶ Weiner DJ, Maity A, Carlson CA, Ginsberg JP (2005): Pulmonary function abnormalities in children treated with whole lung irradiation. *Pediatr Blood Cancer*; Early view May 30

7. Anhang

Postoperative histopathologische Klassifikation der Schilddrüsenmalignome (nach UICC 1987)

pT Primärtumorstadium

pTx Tumor kann nicht beurteilt werden

pT0 Tumor histologisch nicht nachweisbar

pT1 Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung, auf die Schilddrüse beschränkt

pT2 Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, auf die Schilddrüse beschränkt

pT3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse

pT4 Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse

Jede T-Kategorie kann unterteilt werden in:

- a) solitärer Tumor
- b) multifokaler Tumor

pN Lymphknotenstadium

pNx regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

pN0 kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen

pN1 regionäre Lymphknotenmetastasen:

pN1a ipsilateral

pN1b bilateral, median kontralateral oder mediastinal

pM Fernmetastasen

pMx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

pM0 kein Anhalt für Fernmetastasen

pM1 Fernmetastasen

Abkürzungen und Symbole

AaDCO ₂	Alveolo-arterielle Kohlendioxid-Partialdruckdifferenz [mmHg]
AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz [mmHg]
Bq	Becquerel
BTPS	Body Temperature Pressure Saturated
ΔSpO ₂	Differenz des Sauerstoffsättigungsabfalls in Ruhe und am Ende der Belastung [%]
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen der 1. Sekunde [l]
FIO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion [%]
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität [l]
Hb	Hämoglobin [g/dl]
ln	natürlicher Logarithmus
MEF 25	Expiratorischer Fluss bei 25 % der FVC [l/s]
MEF 50	Expiratorischer Fluss bei 50 % der FVC [l/s]
MEF 75	Expiratorischer Fluss bei 75 % der FVC [l/s]
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
pO ₂	Partialdruck für Sauerstoff [mmHg]
pCO ₂	Partialdruck für Kohlendioxid [mmHg]
r	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
RV	Residualvolumen [l]
RQ	Respiratorischer Quotient
SpO ₂ min	Sauerstoffsättigung am Ende der Belastung [%]
TLC	Totale Lungkapazität [l]
TLC-He	Totale Lungkapazität bestimmt mit Hilfe der Single-Breath-Methode [l]
TL _{co} sb	Absolutwert der Hb-korrigierten Diffusionskapazität [mmol*min ⁻¹ *kPa ⁻¹]
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon [mU/l]
V _A	Alveolarvolumen [l]
VC	Vitalkapazität [l]
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe [l/min]
VO ₂	Sauerstoffaufnahme [l/min]
VO ₂ peak	Spitzensauerstoffaufnahme [l/min]

Lebenslauf

Name Röttger, Stefani
Geburtstag 01.03.1979
Geburtsort Wolfenbüttel
Familienstand ledig

1985 - 1989 Grundschule Halchter
1989 - 1991 Orientierungsstufe Wallstraße, Wolfenbüttel
1991 - 1998 Gymnasium Große Schule, Wolfenbüttel
1998 Allgemeine Hochschulreife

WS 98/99 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
September 2000 Ärztliche Vorprüfung
August 2001 1.Staatsexamen
April 2004 2.Staatsexamen
Mai 2005 3.Staatsexamen

Praktisches Jahr

19.04. – 08.08.2004 Gynäkologie-Tertial, Spital Thun, Schweiz
09.08. – 28.11.2004 Innere-Tertial, Medizinische Poliklinik der Universität
sowie Juliusspital, Würzburg
29.11. – 20.03.2005 Chirurgie-Tertial, Universitätsklinikum, Würzburg

Berufliche Tätigkeit

09/05-02/06 Juliusspital Würzburg, Abteilung für Innere Medizin
03/06- 01/07 Helios-Kliniken Schwerin, Abteilung für Gynäkologie und
Geburtshilfe
seit 02/07 Helios-Kliniken Schwerin, Abteilung für Innere Medizin

Danksagung

Für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, die Unterstützung bei der Durchführung der praktischen sowie statistischen Untersuchungen sowie anregende Diskussionen danke ich Herrn Prof. Dr. med. Helge Hebestreit sehr herzlich.

Mein Dank für die Übernahme des Koreferates gilt Herrn Prof. Dr. med. Christoph Reiners.

Herrn Prof. Dr. med. Christian P. Speer möchte ich für die Möglichkeit der Nutzung der Räumlichkeiten sowie der technischen Voraussetzungen der Universitäts-Kinderklinik Würzburg danken.

Herrn Dr. med. Johannes Biko danke ich für das zur Verfügung Stellen der Patientenakten sowie seine Hilfestellung beim Umgang mit den weißrussischen Kindern und Jugendlichen.

Frau Monika Warta möchte ich herzlich für die Einführung in die Praxis der Lungenfunktionsuntersuchungen danken.

Ebenso gilt mein Dank Frau Elisabeth Voit für die liebevolle Betreuung der Kinder sowie die engagierte Hilfe bei den Untersuchungen.

Desweiteren danke ich meiner Familie und Freunden insbesondere Sebastian, ohne deren ausdauernde und aufmunternde Unterstützung es wohl nicht zur Fertigstellung dieser Arbeit gekommen wäre.

Die vorliegende Studie wurde durch die Deutsche Krebshilfe gefördert.