

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Ch. Reiners

**Orale versus intravenöse Radioiodtherapie bei Unifokaler Autonomie  
und Morbus Basedow**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Michael Kranzfelder

aus Würzburg

Würzburg, Januar 2005

Referent: Prof. Dr. med. P. Schneider

Korreferent: Prof. Dr. med. Ch. Reiners

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juli 2005

Der Promovend ist Arzt

## Abkürzungen

ATD	Anti- Thyroidale- Medikation
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
fT3	freies (nicht proteingebundenes) Triiodthyronin
fT4	freies (nicht proteingebundenes) Thyroxin
G- Protein	Guaninnukleotid bindendes Protein
Gy	Gray
HWZ	Halbwertszeit
MB	Morbus Basedow
MBq	Megabecquerel
MD	Medianwert
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
RIT	Radioiodtherapie
SD	Standardabweichung
TRAK	TSH- Rezeptor- Antikörper
TSH	Thyroidea Stimulierendes Hormon
UFA	Unifokale Autonomie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Material und Methoden</b>	4
2.1    Zusammensetzung des Patientenkollektivs	4
2.1.1    Einschlusskriterien	4
2.1.2    Ausschlusskriterien	5
2.1.3    Diagnose und Applikationsform	5
2.1.4    Alter und Geschlecht	6
2.2    Erfassung der Patientendaten	7
2.2.1    Untersuchte Parameter	7
2.2.2    Nachuntersuchung	8
2.3    Bestimmung der Schilddrüsenfunktion	8
2.4    Radioiodtherapie	9
2.4.1    Vorbereitung	10
2.4.1.1    Medikamentöse Vorbehandlung	10
2.4.1.2    Radioiodtest	10
2.4.1.3    Bestimmung der Targetmasse	11
2.4.2    Individuelle Dosimetrie	12
2.4.2.1    Berechnung der Therapieaktivität	12
2.4.2.2    Bestimmung der erzielten Herddosis	13
2.4.3    Aufklärung	14
2.4.4    Durchführung	15
2.5    Statistische Auswertung	16
<b>3. Ergebnisse</b>	18
3.1    Basischarakteristika	18
3.1.1    Diagnose und Applikationsform	18
3.1.2    Geschlecht und Alter	19
3.1.3    Diagnose und Alter	19
3.1.4    Diagnose und Geschlecht	21

3.2	Prätherapeutische Befunde	22
3.2.1	Targetmasse	22
3.2.2	Berechnete Aktivität	24
3.2.3	Medikation	24
3.2.4	Funktionslage der Schilddrüse	25
3.2.5	Hormonstatus	26
3.2.6	Iodausscheidung im Urin	27
3.3	Therapie	29
3.3.1	Diagnose und Applikationsform	28
3.3.2	Alter und Geschlecht	33
3.3.3	Targetmasse	35
3.3.4	Funktionslage der Schilddrüse	36
3.3.5	Iodausscheidung im Urin	37
3.3.6	Halbwertszeit	38
3.4	Nachuntersuchung	39
3.4.1	Hormonstatus	40
3.4.1.1	TSH	40
3.4.1.2	fT3	44
3.4.1.3	fT4	46
3.4.1.4	TRAK	49
3.4.2	Targetvolumen	51
3.4.3	Iodausscheidung im Urin	53
3.4.4	Therapieergebnis	55
3.4.4.1	Unifokale Autonomie	55
3.4.4.2	Morbus Basedow	56
3.4.4.3	Behandlungsergebnis nach drei Monaten	57
3.4.4.4	Behandlungsergebnis nach sechs Monaten	57
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>

# 1. Einleitung

Im Jahr 1941 am Boston General Hospital erstmalig durchgeführt, gehört die Radioiodtherapie heute zu den Standardtherapieformen bei Überfunktionen der Schilddrüse (22). In Deutschland werden jährlich ca. 40.000 Radioiodbehandlungen in über 100 Zentren durchgeführt (3), davon 1200 an der Universitätsklinik Würzburg.

Seit Mitte der 40er Jahre wird das Radionuklid  $^{131}\text{I}$  verwendet (22). Es handelt sich um einen  $\beta$ - und  $\gamma$ - Strahler mit einer physikalischen Halbwertszeit von 8,06 Tagen, der in Form von Natriumiodid (NaI) sowohl oral (Kapsel) als auch intravenös (flüssig) verabreicht werden kann (13). Die Beseitigung der Hyperthyreose erfolgt im wesentlichen durch die Schädigung der regenerativen Zellfunktion. Infolge strahlenbedingter Ionisationsvorgänge kommt es zu einer Nekrose der Thyreozyten mit anschließender Atrophie und Fibrose des Schilddrüsengewebes.

Die therapeutische Aktivität des  $^{131}\text{I}$  wird abhängig vom gewählten Dosiskonzept, sonographisch bestimmten Targetvolumen, sowie von den im prätherapeutisch durchgeführten Radioiodtest ermittelten Werten für Iodspeicherung und effektiver Halbwertszeit nach der von Marinelli et al. 1946 postulierten Formel berechnet (33, 39, 50). Durch intratherapeutische dosimetrische Messungen wird die tatsächlich erzielte Strahlendosis in der Schilddrüse (effektive Herddosis) bestimmt (7).

Die Nachsorge radioiodbehandelter Patienten ist Bestandteil der eigentlichen Therapie (3). Zur Überprüfung und Dokumentation des Behandlungsergebnisses erfolgt eine Kontrolluntersuchung nach 3 bis 12 Monaten. Um Rezidive und eine behandlungsbedürftige Hypothyreose zu erfassen, sind anschließend jährliche Nachuntersuchungen indiziert (3). Mit dem vollen Wirkungseintritt der RIT ist in der Regel nach 2 bis 3 Monaten zu rechnen (13).

Die häufigsten Ursachen einer Hyperthyreose in Deutschland sind die funktionelle Autonomie und der Morbus Basedow (44).

Bei Patienten mit funktioneller Autonomie findet man aktive Thyreozyten in der

Schilddrüse, die nicht der zentralen hypothalamisch- hypophysären Kontrolle unterliegen. Diese funktionell autonomen Zellen sind in der Lage, TSH unabhängig Iod aufzunehmen und Schilddrüsenhormone herzustellen (40).

Obwohl der Pathomechanismus noch nicht vollständig verstanden ist (18), gilt ein lange bestehender Iodmangel als Hauptverursacher der funktionellen Autonomie (39). Nach Krohn et al. (28) begünstigt dieser das Auftreten von somatischen Mutationen, die entweder den TSH Rezeptor oder G- Proteine in der nachgeschalteten Signaltransduktionskaskade betreffen. Folge ist eine konstitutive Aktivierung der Adenylatzyklase in den mutierten Thyreozyten. Der konsekutiv erhöhte cAMP Spiegel führt zu einer TSH unabhängigen Proliferation des autonomen Gewebes und somit zur gesteigerten Hormonsynthese (46). Wird ein bestimmtes autonomes Zellvolumen überschritten, entwickelt sich eine Hyperthyreose (40).

In Iodmangelgebieten wie Deutschland stellt die funktionelle Autonomie mit 70 % die häufigste Form der Schilddrüsenüberfunktion dar. In Ländern mit ausreichender Iodversorgung hat sie nur eine Prävalenz von ca. 10 % (2, 8).

Histologisch tritt das autonome Gewebe entweder in Form eines solitären Knotens (Unifokale Autonomie), in Form mehrerer Knoten (Multifokale Autonomie), oder in der Schilddrüse diffus verteilt (Disseminierte Autonomie) auf (39). Mit ca. 50 % ist die Multifokale Form am häufigsten, Unifokale- und Disseminierte Autonomien findet man bei je 25 % der Patienten (40).

Der Morbus Basedow ist verglichen mit der Autonomie viel seltener Ursache einer Hyperthyreose in Iodmangelgebieten (40). Bei dieser 1835 von Robert. J. Graves erstmalig beschriebenen Autoimmunerkrankung werden Antikörper gegen den TSH Rezeptor (TRAK), sowie gegen die Schilddrüsenperoxidase (TPO- AK) und mikrosomale Antigene (MAK) gebildet. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass es sich nicht um eine organspezifische, sondern um eine systemische Autoimmunerkrankung mit thyroidalen und extrathyroidalen Manifestationen (z.B. am Gewebe der Orbita und an der Prätibialregion) handelt (4). Bei 60 – 80 % der Patienten findet sich begleitend eine endokrine Orbitopathie (40).

Pathogenetisch liegt dem MB ein noch nicht vollständig verstandenes multifaktorielles Geschehen zugrunde. Bei genetisch prädisponierten Individuen kommt es zur Aktivie-

zung zellulärer (T- Zellen) und humoraler (B- Zellen) Immunmechanismen, die gegen Schilddrüsengewebe und extrathyroidale, antigenverwandte Strukturen gerichtet sind (17). Als Auslöser werden neben exogenen- (Viren, Bakterien, Nikotin) auch psychosoziale Faktoren (Stress) diskutiert (32).

Charakteristisch für den MB ist die Merseburger Trias: Struma, Exophthalmus, Tachykardie. Ein Fehlen von Struma oder Exophthalmus ist möglich.

Neuere Arbeiten zur RIT überprüfen zumeist, inwieweit der Behandlungserfolg von den Charakteristiken der Schilddrüse (Targetvolumen,  $^{131}\text{I}$ - Speicherung), von einer medikamentösen Vorbehandlung (Thyreostase), sowie von den Parametern der RIT (Therapieaktivität, Therapiedosis, intratherapeutischer  $^{131}\text{I}$ - Uptake, effektive Halbwertszeit) abhängt (4, 27, 42). Auch der Stellenwert des Immunprozesses bei MB und die Wahl des optimalen Dosiskonzepts bei Patienten mit funktioneller Autonomie sind Gegenstand aktueller Arbeiten (23, 39).

Ob das Behandlungsergebnis auch von der Applikationsform des Radionuklids abhängt, ist bisher nicht ausreichend beschrieben worden. Lediglich eine Dosisoptimierung bei gleicher Applikationsmodalität zwischen Radioiodtest und RIT ist in der Literatur zu finden (41).

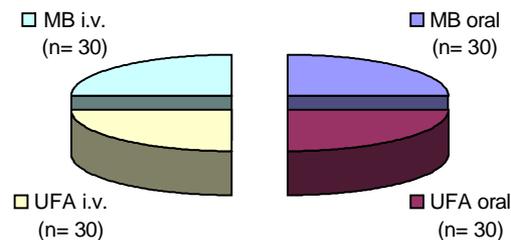
Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Applikationsform des Radionuklids, d.h. orale (Kapsel) versus intravenöse (flüssige) Applikation des  $^{131}\text{I}$ , hinsichtlich des Therapieergebnisses zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 120 Patienten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg mit den Diagnosen Unifokale Autonomie bzw. Morbus Basedow, welche mit einer RIT im Zeitraum Juli 2001 bis August 2002 behandelt wurden, in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht. Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg 12/2004 vorgelegt und ohne Bedenken befürwortet. Die Applikation des Radionuklids erfolgte in jeder der Diagnosegruppen entweder in oraler ( $^{131}\text{I}$  als Kapsel) oder intravenöser (Injektion des  $^{131}\text{I}$ , gelöst als NaI) Form. Zur Erfolgskontrolle wurden die Patienten drei und sechs Monate nach der RIT erneut untersucht.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum Juli 2001 bis August 2002 wurden insgesamt 120 Patienten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg mit den Diagnosen Unifokale Autonomie und Morbus Basedow, bei denen eine Radioiodtherapie durchgeführt wurde, im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie behandelt. Die therapeutische  $^{131}\text{I}$  Applikation erfolgte in jeder der Diagnosegruppen entweder in oraler (Kapsel) oder intravenöser (flüssig) Form.

Abbildung 1 zeigt einen Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs.



**Abbildung 1.** Zusammensetzung des Studienkollektivs ( $n = 120$ ). Anzahl der Patienten aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 120 Patienten beiderlei Geschlechts mit den Diagnosen UFA und MB, welche im Zeitraum Juli 2001 bis August 2002 mit einer RIT behandelt wurden. 114 Patienten unterzogen sich erstmalig diesem Behandlungsmodell, bei 6 Patienten handelte es sich um Zweittherapierte. Ein normaler bzw. verminderter TSH Spiegel (Normbereich: 0.3 - 4 IU/l) wurde gefordert. Die thyreosuppres-

sive Medikation sollte spätestens zwei Tage vor der RIT abgesetzt werden. 15 Patienten wurden unter antithyroidaler Medikation therapiert. Aus Strahlenschutzgründen wurde die Aktivität des zu applizierenden  $^{131}\text{I}$  auf maximal 1100 MBq begrenzt.

### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Fünf Patienten mit einer verabreichten Aktivität größer 1100 MBq, deren erzielte Herddosis außerhalb des 95 %- Vertrauensbereiches der Zieldosis (139.5 Gy bis 552.0 Gy) lag, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ein positiver Schwangerschaftsnachweis führte ebenfalls zum Ausschluss aus dem Studienkollektiv.

### 2.1.3 Diagnose und Applikationsform

Bei 60 (52.2 %) der insgesamt 115 therapierten Patienten wurde die Diagnose UFA gestellt, 55 Patienten (47.8 %) litten an der immunogenen Hyperthyreose MB.

Die Applikation des  $^{131}\text{I}$  erfolgte bei 59 Patienten (51.3 %) in oraler (Kapsel)-, bei 56 Patienten (48.7 %) in intravenöser (flüssig) Form (Tabelle 1).

Diagnose	gesamt n	Applikationsform des $^{131}\text{I}$			
		oral		i.v.	
	n	n	%	n	%
UFA	60	30	50.0%	30	50.0%
MB	55	29	52.7%	26	47.3%
Gesamt	115	59	51.3%	56	48.7%

**Tabelle 1.** Diagnose und Applikationsform der RIT. Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten in den Studienarmen und insgesamt. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

### 2.1.4 Alter und Geschlecht

Das durchschnittliche Alter der insgesamt 39 Männer und 76 Frauen in dieser Studie lag bei  $54.8 \pm 15.6$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

Bei den 60 Patienten mit der Diagnose UFA handelte es sich um 21 Männer und 39 Frauen mit einem Durchschnittsalter von  $61.0 \pm 13.4$  Jahren.

Unter den 55 Patienten mit MB waren 18 Personen männlichen und 37 Personen weiblichen Geschlechts. Die Patienten waren hier mit  $47.5 \pm 14.9$  Jahren deutlich jünger (Tabelle 2).

Geschlecht	UFA				MB			
	oral		i.v.		oral		i.v.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Männer	10	25.6%	11	28.2%	7	18.0%	11	28.2%
Frauen	20	26.3%	19	25.0%	22	29.0%	15	19.7%
Gesamt	30	26.1%	30	26.1%	29	25.2%	26	22.6%

**Tabelle 2.** Geschlecht der Patienten aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

## 2.2 Erfassung der Patientendaten

### 2.2.1 Untersuchte Parameter

Folgende Parameter fanden Eingang in die Auswertung der Studie (Tabelle 3).

Parameter	Einheit/Wert		
<b>Basischarakteristika</b>			
Alter	Jahre		
Geschlecht	1 = männlich	2 = weiblich	
Antithyroidale Medikation	0 = nein	1 = ja	
Stoffwechsellage	0 = Hypo	1 = Eu	2 = Hyper
TSH	mU/l		
fT3	pmol/l		
fT4	pmol/l		
TRAK	IU/l		
<b>Radioiodtherapie</b>			
Targetmasse	g		
Schilddrüsenvolumen	ml		
berechnete Aktivität	MBq		
verabreichte Aktivität	MBq		
erzielte Herddosis	Gy		
intratherapeutische Halbwertszeit	Tage		
Iodausscheidung im Urin	µg/l		
<b>Nachuntersuchung</b>			
TSH	mU/l		
fT3	pmol/l		
fT4	pmol/l		
TRAK	IU/l		
Schilddrüsenvolumen	ml		
Therapieergebnis	0 = Hypo	1 = Eu	2 = Hyper

**Tabelle 3.** Zusammenfassung aller ausgewerteten Parameter. Hypo = Hypothyreose, Eu = Euthyreose, Hyper = Hyperthyreose.

### **2.2.2 Nachuntersuchung**

Drei und sechs Monate nach RIT wurde bei den Patienten zur Überprüfung ihres Behandlungserfolgs eine Kontrolluntersuchung durchgeführt. Diese fand entweder in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg oder in der Praxis eines niedergelassenen Nuklearmediziners statt.

Hierbei wurde neben den Laborparametern TSH, fT3 und fT4 bei Patienten mit MB noch zusätzlich der TRAK Spiegel bestimmt. Die Ermittlung des posttherapeutischen Schilddrüsenvolumens erfolgte sonographisch, eine Bestimmung des Knotenvolumens nach RIT fand nur bei einem Teil der Patienten mit UFA statt (Kontrolle in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg).

Die Notwendigkeit einer schilddrüsenpezifischen Medikation wurde ebenfalls dokumentiert. Als Therapieerfolg galt ein normaler oder erhöhter TSH Spiegel nach drei bzw. sechs Monaten, d.h. eine euthyreote oder hypothyreote Stoffwechsellaage.

Die Erfassung der Nachuntersuchungsdaten gestaltete sich insgesamt schwierig, da trotz einer persönlichen Kontaktaufnahme mit den behandelnden Ärzten nicht alle Kontrollbefunde zur Auswertung vorlagen.

Während die Untersuchungsergebnisse drei Monate nach der RIT bei 90% der Patienten erfasst werden konnte, lagen die Kontrollwerte nach sechs Monaten nur bei 76% der Patienten vor.

### **2.3 Bestimmung der Schilddrüsenfunktion**

Bei der *in-vitro* Diagnostik der Schilddrüse wurden die Funktionsparameter fT3, fT4 und TSH, sowie der immunologische Parameter TRAK bestimmt.

Der Nachweis von fT3 und fT4 erfolgte durch die kompetitive Festphasenantigenmethode (SPART) mittels Amerlex- MAB fT3 und fT4 Kit ®, Amersham, UK. Der TSH Spiegel wurde mittels Immunoradiometrischem Assay (IRMA) bestimmt (DYNO Test ®, Brahms Diagnostica GmbH, Berlin, Deutschland), die Ermittlung des TRAK Wertes erfolgte durch Radioligandenrezeptorassay (RRA, BRAHMS AG, Heringsdorf, Deutschland). Einen Überblick über die Normbereiche gibt Tabelle 4.

Als Hyperthyreose wurden peripher erhöhte fT3 und/oder fT4 Spiegel bei gleichzeitig erniedrigtem oder nicht nachweisbarem TSH Spiegel definiert. Ein erhöhter TSH Spie-

gel bei peripher verminderten fT3 und/oder fT4 Werten wurde als hypothyreoter Stoffwechselzustand klassifiziert.

Zum Ausschluss einer Iodkontamination der Schilddrüse (z.B. durch iodhaltige Kontrastmittel, Medikamente und Nahrungsmittel), welche die Radioiodaufnahme blockiert, wurde bei allen Patienten die Iodausscheidung im Urin kontrolliert (Merck Uroiod Test ®, Merck KG, Darmstadt). Entsprechend der prätherapeutischen Iodidkonzentration im Urin erfolgte eine dreistufige Einteilung der Patienten (Gruppe 1 < 100 µg/l, Gruppe 2 – 3 = 100 – 300 µg/l und Gruppe 4 – 5 > 300 µg/l).

Eine Schwangerschaft wurde durch Bestimmung des β- HCG Spiegels im Urin ebenfalls ausgeschlossen (Aura Tek hCG II ®, Nourypharma, 8576 Oberschleissheim bzw. Test Pack Plus hCG ®, Abbott, 65202 Wiesbaden- Delkenheim).

Parameter		Normbereich	Einheit
Freies Triiodthyronin	[fT3]	2.7 – 7.6	pmol/l
Freies Tetraiodthyronin	[fT4]	11 – 23	pmol/l
Thyroidea Stimulierendes Hormon	[TSH]	0.3 – 4	mU/l
TSH Rezeptor Antikörper	[TRAK]	< 2	IU/l

**Tabelle 4.** Normbereiche der Schilddrüsenparameter fT3, fT4, TSH und TRAK. fT3: 1.536 \* pg/ml → pmol/l, fT4: 12.87 \* ng/dl → pmol/l

## 2.4 Radioiodtherapie

Ziel der Radioiodbehandlung war die Beseitigung der Hyperthyreose bei Patienten mit UFA bzw. MB durch die systemische Applikation des β- und γ- Strahlers <sup>131</sup>I als Natriumiodid (physikalische Halbwertszeit 8.06 Tage) in oraler (Kapsel) bzw. intravenöser (flüssig) Form.

Da Iod selektiv in der Schilddrüse angereichert wird, findet man eine ausreichend hohe Herddosis bei gleichzeitig niedriger Aktivität im übrigen Körper. Die Aufnahme des radioaktiven <sup>131</sup>I aus dem Blutplasma in die Schilddrüse erfolgt aktiv entgegen dem Konzentrationsgefälle über die basale Zelloberfläche der Thyreozyten mit dem dort lokalisierten Natrium- Iodid- Symporter. Der Großteil des <sup>131</sup>I wird intrathyroidal in den Zellkernen und apikalen Zellmembranen der aktiven Thyreozyten gespeichert, während nicht resorbierte Aktivitäten renal bzw. intestinal ausgeschieden werden (3).

Die mittlere Energie der therapeutisch wirksamen  $\beta$ - Strahlung beträgt 188 keV, die mittlere Reichweite ca. 0.44 mm (maximale Reichweite ca. 2 mm) Die Tatsache, dass ein Follikel im Durchschnitt 0.05 bis 0.5 mm misst, erklärt die homogene Strahlenwirkung des  $^{131}\text{I}$  in der Schilddrüse. Somit wird nur das unmittelbar umliegende Schilddrüsengewebe zerstört, entfernt liegendes Gewebe bleibt von der Strahlung unberührt.

## **2.4.1 Vorbereitung**

### **2.4.1.1 Medikamentöse Vorbehandlung**

46 Patienten mit manifester Hyperthyreose erhielten bis zur Durchführung der RIT Thyreostatika (z.B. Carbimazol), 14 Patienten wurden mit Schilddrüsenhormonen vorbehandelt (z.B. Levothyroxin). Ziel der thyreostatischen Vorbehandlung war das Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage vor RIT; Levothyroxin wurde zur Suppression des perinodulären  $^{131}\text{I}$  – Uptakes bei der funktionellen Autonomie eingesetzt.

Da der Einfluss schilddrüsenspezifischer Medikamente sowohl auf den Radioiodtest, wie auch auf die RIT weiterhin diskutiert wird (12, 27, 44, 45), wurde die thyreostatische Medikation bei fast allen Patienten spätestens zwei Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt. 15 Patienten (13.0 %) erhielten ATD's während der RIT.

### **2.4.1.2 Radioiodtest**

Vor der RIT wurde bei jedem Patienten zur Berechnung der individuellen Therapieaktivität der in Deutschland nach der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin vorgeschriebene Radioiodtest (Speichertest) durchgeführt, bei welchem die biologisch variablen Größen  $^{131}\text{I}$ - Uptake ( $U(t_h)$ ) der Schilddrüse (Anteil des applizierten  $^{131}\text{I}$  (in %), welcher zu einer definierten Zeit  $t$  (h) in der Schilddrüse gespeichert ist) und effektive Halbwertszeit (HWZ) bestimmt wurden.

Dieser erfolgte bei allen Patienten mit  $^{131}\text{I}$  in Form von Natriumiodid (NaI), wobei dieselbe Applikationsform wie bei der RIT gewählt wurde. Die applizierte Testaktivität lag zwischen 2 und 8 MBq.

Eine erste Uptake Messung erfolgte bei allen Patienten nach 2 bis 4 Stunden, eine

zweite individuell unterschiedlich zwischen 24 und 215 Stunden nach Applikation der Testaktivität. Lagen mehr als drei Tage zwischen Applikation und Speichermessung wurde die effektive Halbwertszeit genau geschätzt, war die Zeitspanne zwischen Beginn und Abschluss des Speichertests kürzer als drei Tage wurde eine empirisch ermittelte Halbwertszeit von 5.5 Tagen angenommen (3). Die Genauigkeit bezüglich der Vorhersage des Therapieergebnisses bleibt davon unberührt (45).

Die Bestimmung der gespeicherten Aktivität erfolgte an einem kalibrierten Uptake Messplatz durch Detektion der emittierten  $\gamma$ - Strahlung mittels Messsonde mit einem ca. 5 cm dicken Natrium- Iodid Kristall (NaI (Tl), der Abstand zwischen ventraler Halskontur und Kristalloberfläche betrug 50 cm), geeignetem Kollimator (erfasst wurde eine Fläche von ca. 100 cm<sup>2</sup> über dem Hals der Patienten) und geeigneter Abschirmung. Die Quantifizierung des <sup>131</sup>I- Uptakes erfolgte über den Vergleich mit einer bekannten Standardaktivität in einem Schilddrüsenphantom (Plexiglas).

Der Radioiod Uptake wurde rechnerisch über folgende Gleichung bestimmt:

$$\text{Uptake (\% der verabreichten Aktivität) } U (\%) = \frac{\text{Impulse Hals}}{\text{Impulse Testaktivität}} \times 100$$

Da reichliche Mahlzeiten die Resorption des oral verabreichten Radioiods verzögern, wurde auf eine mindestens dreistündige Nüchternheit aller Patienten vor Testbeginn geachtet.

Um die Wahrscheinlichkeit einer unbemerkten Iodkontamination oder einer erneut aufgenommenen thyreostatischen Therapie zu minimieren, wurde eine möglichst kurze Zeitspanne zwischen Test und Therapie eingehalten. Des weiteren erfolgte bei allen Patienten eine prätherapeutische Messung der Iodausscheidung im Urin (13).

#### **2.4.1.3 Bestimmung der Targetmasse**

Das Targetvolumen (ml) der RIT, welches der zu therapierenden Schilddrüsenmasse (Targetmasse in g) entspricht, wurde durch Ultraschalluntersuchung am liegenden Patienten (Siemens Sonoline Elegra Scanner ®, 7.5 MHz) ermittelt. Die Volumenberechnung erfolgt nach dem Modell des Rotationsellipsoids (9).

Hierzu wurden die Längen (a)-, Breiten (b)- und Tiefendurchmesser (c) (in cm) der autonomen Bereiche (bei Patienten mit UFA) bzw. der beiden Schilddrüsenlappen (bei Patienten mit MB) sonographisch bestimmt. Bei Patienten mit UFA ergab sich das Zielvolumen durch Multiplikation der ermittelten Werte ( $V \text{ (ml)} = a \times b \times c$ ). Bei Patienten mit MB wurde zusätzlich der von Brunn et al. (9) ermittelte Korrekturfaktor F ( $F = 0.479$ ) miteinbezogen und die Lappenvolumina zunächst getrennt berechnet ( $V \text{ rechts/links (ml)} = F \times a \times b \times c$ ). Anschließend wurden diese addiert, wobei der Isthmus unberücksichtigt blieb.

## **2.4.2 Individuelle Dosimetrie**

### **2.4.2.1 Berechnung der Therapieaktivität**

Während in einigen Ländern in Abhängigkeit von Grunderkrankung und Strumagröße Standardaktivitäten verabreicht werden, ist in Deutschland eine individuelle prätherapeutische Dosiskalkulation vorgeschrieben (Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin). Zur Berechnung der individuellen Therapieaktivität stehen zwei unterschiedliche Dosis-konzepte zur Verfügung (32, 35, 44). Ziel des ablativen Konzepts ist es, die Hyperthyreose durch Ausschaltung der gesamten Schilddrüse zuverlässig zu beseitigen. Hierzu sind Herddosen von mindestens 250 Gy erforderlich (44). Die dabei bewusst in Kauf genommene posttherapeutische Unterfunktion erfordert meist eine lebenslange Schilddrüsenhormonsubstitution (z.B. mit Levothyroxin).

In Würzburg wird dagegen meist das funktionsoptimierte Konzept angewendet. In Anlehnung an die Leitlinien zur RIT (13) wurden Herddosen von 300 Gy bei UFA und 200 Gy bei MB angestrebt. Eine posttherapeutische Hypothyreose sollte vermieden werden. Die Berechnung der individuellen Therapieaktivität erfolgte bei allen Patienten mit der modifizierten Marinelli- Formel (33). Gemäß den bei der prätherapeutischen Dosimetrie ermittelten Werten wurden folgende Formeln zur Aktivitätsbestimmung benutzt:

(1) Für Patienten mit  $U(t_h) < 72$  Stunden und angenommener Halbwertszeit 5.5 Tage

$$A \text{ (MBq)} = F \times \frac{M \text{ [g]} \times D \text{ [Gy]}}{U(t_{h=0}) \text{ [%]} \times 5.5 \text{ [Tage]}}$$

mit

$$U(t_{h=0}) = U(t_h) \times 2^{\frac{t_h}{5.5 \text{ Tage}}}$$

(2) Für Patienten mit  $U(t_h) > 72$  Stunden und genau geschätzter Halbwertszeit

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

wobei A der Therapieaktivität (in MBq), M dem zu therapierenden Zielvolumen (in g),  $U(t_h)$  dem Uptake nach t Stunden (in %) und  $t_h$  der Zeitspanne zwischen verabreichter Testaktivität und Uptake Messung (in h) entsprach.

Die Konstante F betrug bei Benutzung der SI Einheiten (MBq und Gy) 24.67, wobei eine Rundung auf  $F = 25$  zulässig war.

D bezog sich auf die angestrebte Zieldosis, welche für Patienten mit UFA 300 Gy und für Patienten mit MB 200 Gy betrug.

#### **2.4.2.2 Bestimmung der erzielten Herddosis**

Zur Bestimmung der tatsächlich erzielten Strahlendosis in der Schilddrüse (erzielte Herddosis) während des stationären Aufenthalts ist die Durchführung einer intratherapeutischen Dosimetrie erforderlich (44), welche bei sehr kurzen stationären Aufenthalten durch ambulante Messungen ergänzt werden kann (51).

Tägliche Messungen der thyroidalen Aktivität nach Applikation des  $^{131}\text{I}$  erlauben eine genaue Bestimmung von effektiver Halbwertszeit und therapeutischem Uptake in der Schilddrüse, woraus sich die erzielte Herddosis exakter als beim Radioiodtest ermitteln lässt.

Zu diesem Zwecke wurde bei allen Patienten zweimal täglich (morgens und abends) die

Gesamtkörperaktivität mit über dem Bett der Patienten installierten Strahlungsdetektoren gemessen. Eine genaue Schätzung der intratherapeutischen Halbwertszeit fand bei 45 Patienten statt ( $4.8 \pm 1.4$  Tage). Da die Bestimmung der intratherapeutischen Halbwertszeit die Aussagekraft der Herddosis für das Therapieergebnis im Vergleich zu einer Standardhalbwertszeit aber nicht entscheidend verbessert (45), wurde die HWZ bei 70 Patienten mit einem kurzen stationären Aufenthalt ( $< 4$  Tage) mit 5.5 Tagen angenommen.

Die Berechnung der erzielten Dosis erfolgte nach folgender Formel:

$$D \text{ (Gy)} = \frac{\ln 2}{F} \times \frac{A \text{ [MBq]} \times \int_0^{\infty} U(t) dt}{M \text{ [g]}}$$

wobei A der Therapieaktivität (in MBq), U (t) dem Radioioduptake (in %) als Funktion der Zeit und M dem zu therapierenden Zielvolumen (in g) entsprach. Die Konstante F ( $\text{MBq} \times \text{d} \times \% \times \text{g}^{-1} \times \text{Gy}^{-1}$ ) betrug bei Benutzung der SI Einheiten (MBq und Gy) 24.67, wobei eine Rundung auf  $F = 25$  zulässig war.

Bei keinem Patienten war eine Zweittherapie innerhalb der stationären Aufenthaltsdauer notwendig.

### 2.4.3 Aufklärung

Alle Patienten wurden über die Teilnahme an der Studie und die orale bzw. intravenöse Applikation des Radionuklids informiert. Des weiteren fand eine Aufklärung über die Notwendigkeit der stationären Durchführung der Radioiodbehandlung, die Nebenwirkungen (Strahlenthyreoiditis, Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie substituitionsbedürftige Hypothyreose, Zweittherapie), sowie die strahlenhygienischen Maßnahmen nach der Entlassung (Kontrazeption über 4 - 6 Monate) statt. Die Notwendigkeit einer lebenslangen Nachsorge wurde mit den Patienten besprochen, auf die Wichtigkeit der Kontrolluntersuchung nach drei und sechs Monaten hingewiesen. Aufklärung und Einverständnis wurden schriftlich dokumentiert.

#### 2.4.4 Durchführung

Im Gegensatz zum europäischen Ausland und den Vereinigten Staaten darf die RIT in Deutschland nur stationär durchgeführt werden. Bei der therapeutischen Anwendung von offenen Radionukliden ist hierzulande nach der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin eine Mindestaufenthaltsdauer von 48 Stunden vorgeschrieben. In diesem Zeitraum wird der Großteil des nicht in die Schilddrüse aufgenommenen Radionuklids durch Urin und Stuhl ausgeschieden. Auch die Abatmung des  $^{131}\text{I}$  spielt nur in den ersten 48 h eine größere Rolle (3).

Die Durchführung der RIT erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg bei allen Patienten einzeitig, wobei die mittlere stationäre Aufenthaltszeit bei  $4.4 \pm 1.9$  Tagen lag.

Nach individueller Überprüfung der Aktivität erfolgte die Applikation des  $^{131}\text{I}$  (Amersham Healthcare, Buckinghamshire, England) bei 60 Patienten oral in Form von Gelatinekapseln und bei 55 Patienten intravenös durch Injektion von  $^{131}\text{I}$ , gelöst als NaI, in die Cubitalvene. Hierzu wurde zunächst 2 - 3 ml  $^{131}\text{I}$ - Natriumiodid in Lösung mit NaCl verdünnt und in einer 5 ml Spritze aufgezogen. Nach Aktivitätskontrolle und Nachsterilisation über einen Millipore- Filter wurde die Therapieaktivität über eine Butterfly-Kanüle vom anwesenden Stationsarzt verabreicht.

Die mindestens geforderte Nüchternheit von drei Stunden vor und einer Stunde nach oraler  $^{131}\text{I}$  Applikation wurde eingehalten.

Entsprechend der in Deutschland geltenden Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin betrug bei allen Patienten die Aktivität am Entlassungstag weniger als 250 MBq (entsprechend  $\leq 3.5 \mu\text{Sv/h}$  in 2 m Abstand). Auf eine Meidung iodhaltiger Medikamente und Nahrungsmittel wurden alle Patienten hingewiesen; ein Termin zur Überprüfung des Therapieerfolgs nach ca. drei Monaten vereinbart. Auf die Gabe einer schilddrüsen-spezifischen Medikation wurde zunächst verzichtet.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die allgemeine und deskriptive statistische Auswertung der Studiendaten erfolgte mit den Programmen Microsoft® Excel 2000 und StatSoft® Statistica (Version 6.0) an einem Personalcomputer. Die schriftliche Ausarbeitung wurde mit dem Programm Microsoft® Word 2000 durchgeführt.

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser prospektiven Studie werden folgende Tests verwendet.

Der Chi-Quadrat-Test beschreibt die Abhängigkeiten zwischen zwei klassifizierten Variablen. Bei geringen Erwartungswerten wird der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates verwendet.

Zum Vergleich der Messwerte zwischen den Diagnosegruppen wird der (approximative) U-Test nach Mann und Whitney anstelle des unverbundenen t-Tests benutzt, da keine Gauss-Verteilung der Werte angenommen werden kann. Bei geringen Fallzahlen ( $n < 20$ ) wird der exakte U-Test nach Mann und Whitney berechnet.

Die einfaktorielle Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis ersetzt den U-Test in jenen Fällen, in denen zwischen drei oder mehr Gruppen zu vergleichen ist.

Die zweifaktorielle Varianzanalyse setzt eine Gauss-Verteilung voraus und vergleicht Messwerte zwischen den Gruppen bei zwei verschiedenen Gruppierungen. Neben den Vergleichen zwischen den Gruppierungen liefert das Verfahren zusätzlich die sogenannte Interaktion. Eine signifikante Interaktion besagt, dass der Unterschied zwischen den Gruppen der ersten-, von denen der zweiten Gruppierung abhängig ist.

Korrelationen werden verwendet, um die Abhängigkeit zwischen zwei kontinuierlichen Werten zu beschreiben, wobei diese eine Rangreihenfolge besitzen müssen.

Die Rangkorrelation nach Kendall mit dem Koeffizienten tau ( $\tau$ ) beschreibt die Abhängigkeit von zwei Messwerten und setzt keine Gauss-Verteilung voraus. Aufgrund der Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen wird diese Korrelation beispielsweise für die Gruppeneinteilungen hypo-, eu- und –hyperthyreote Stoffwechsellage verwendet.

Die Rangkorrelation nach Spearman mit dem Koeffizienten rho ( $\rho$ ) setzt eine niedrige Anzahl Rangbindungen voraus.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, werden p- Werte berechnet. Ein p- Wert  $< 0.05$  wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Basischarakteristika**

In dieser im Zeitraum Juli 2001 bis August 2002 an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg durchgeführten Studie wurden insgesamt 120 Patienten untersucht, welche aufgrund Unifokaler Autonomie (UFA) oder Morbus Basedow (MB) mit einer Radioiodtherapie behandelt wurden. Die Applikation des  $^{131}\text{I}$  erfolgte in beiden Erkrankungsgruppen entweder in oraler (Kapsel) oder intravenöser (flüssig) Form. Fünf Patienten mit einer verabreichten Aktivität größer 1100 MBq, deren erzielte Herddosis außerhalb des 95%- Vertrauensbereiches der Zieldosis (139.5 Gy bis 552.0 Gy) lag, wurden aus dem Studienkollektiv entfernt.

#### **3.1.1 Diagnose und Applikationsform**

Bei 60 (52.2 %) der insgesamt 115 therapierten Patienten wurde die Diagnose UFA gestellt, 55 (47.8 %) Patienten litten an der immunogenen Hyperthyreose MB.

Die Applikation des  $^{131}\text{I}$  erfolgte bei 59 (51.3 %) Patienten oral in Kapselform, 56 (48.7 %) Patienten erhielten das Radionuklid intravenös als flüssige Injektion.

Während sich in der Gruppe mit oraler Applikationsform 30 Patienten mit UFA und 29 Patienten mit MB befinden, sind es in der Gruppe mit i.v. Applikation 30 Patienten mit UFA und 26 Patienten mit MB (Tabelle 5). Der Unterschied der Prozentsätze zwischen oraler und i.v. Applikationsform des  $^{131}\text{I}$  insgesamt, sowie innerhalb der beiden Diagnosegruppen UFA und MB, ist nicht signifikant.

Diagnose	Applikationsform der RIT					
	gesamt		oral		i.v.	
	n	n	%	n	%	
UFA	60	30	50.0%	30	50.0%	
MB	55	29	52.7%	26	47.3%	
Gesamt	115	59	51.3%	56	48.7%	

**Tabelle 5.** Diagnose und Applikationsform der RIT. Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten in den Studienarmen, sowie insgesamt. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig). p = 0.77

### 3.1.2 Geschlecht und Alter

Die Studie umfasst insgesamt 115 behandelte Personen im Alter zwischen 25 und 87 Jahren. Das durchschnittliche Alter der 39 Männer und 76 Frauen liegt bei  $54.6 \pm 15.6$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), wobei die Patientinnen im Mittel über 5 Jahre jünger als die Patienten sind (Tabelle 6).

Geschlecht	n	%	Alter			p
			MW	$\pm$	SD	
männlich	39	33.9 %	58.2		14.2	0.09
weiblich	76	66.1 %	52.7		16.1	
Gesamt	115	100.0%	54.6		15.6	

**Tabelle 6.** Alter und Geschlecht. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD).

### 3.1.3 Diagnose und Alter

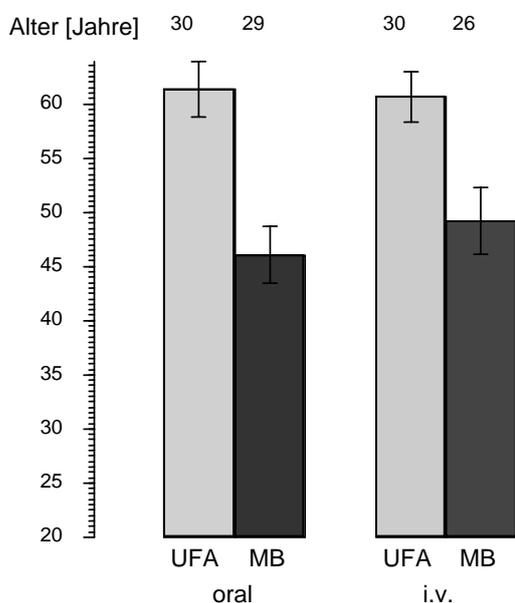
Die Patienten mit UFA sind signifikant, um mehr als 12 Jahre, älter als die Patienten mit MB. Dies steht im Einklang mit epidemiologischen Beobachtungen, nach denen der MB gehäuft zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, die Autonomie dahingegen erst nach dem 40. Lebensjahr auftritt (18).

Dahingegen zeigt sich innerhalb der Erkrankungsgruppen zwischen der oralen und i.v. Applikationsform des <sup>131</sup>I keinerlei Altersunterschied der Patienten (p = 0.48). Ein von vorneherein bestehender Einfluss des Alters auf das Therapieergebnis in Abhängigkeit der Applikationsform des <sup>131</sup>I kann somit ausgeschlossen werden (Tabelle 7).

Alter	UFA					MB				
	oral		i.v.		p	oral		i.v.		p
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD		MW ± SD	MW ± SD			
	61.3	14.2	60.7	12.8	0.74	46.1	14.3	49.2	15.7	0.58

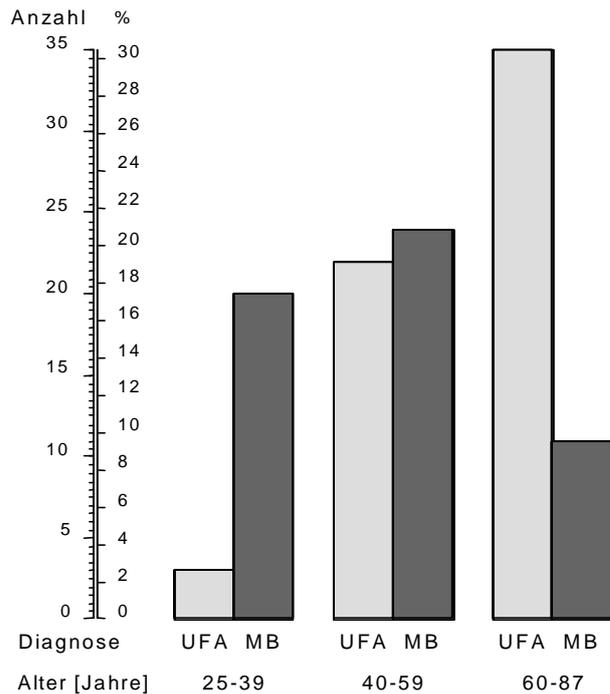
**Tabelle 7.** Alter der Patienten aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Abbildung 2 zeigt die Mittelwerte des Alters für die kombinierte Gruppierung nach Diagnose und Applikationsform.



**Abbildung 2.** Alter der Patienten aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert und Standardabweichung. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

In Abbildung 3 ist die Häufigkeitsverteilung der Diagnose UFA und MB in Abhängigkeit vom Alter der Patienten dargestellt. Die kontinuierliche Zunahme der Patientenzahl mit UFA ab dem 30. Lebensjahr entspricht dem Bild in der Normalbevölkerung (40).



**Abbildung 3.** Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den Altersgruppen 25 – 39, 40 – 59 und 60 – 87 Jahre aufgeteilt nach der Diagnose. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow.

### 3.1.4 Diagnose und Geschlecht

2/3 (66.1 %) der Studienteilnehmer sind Frauen. Unter den 60 Patienten mit UFA sind 21 (35.0 %) männlichen und 39 (65.0 %) weiblichen Geschlechts. Die Patientengruppe MB besteht aus 18 (32.7 %) Männern und 37 Frauen (66.3 %).

Der Anteil von Männern und Frauen innerhalb der Diagnose und Applikationsform ( $p > 0.24$ ) zeigt keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 8).

	UFA				MB			
	oral		i.v.		oral		i.v.	
<b>Geschlecht</b>	n	%	n	%	n	%	n	%
männlich	10	25.6%	11	28.2%	7	18.0%	11	28.2%
weiblich	20	26.3%	19	25.0%	22	29.0%	15	19.7%
Gesamt	30	26.1%	30	26.1%	29	25.2%	26	22.6%

**Tabelle 8.** Geschlecht der Patienten aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten in den Studienarmen, sowie insgesamt. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).  $p = 0.53$

## 3.2 Prätherapeutische Befunde

### 3.2.1 Targetmasse

Die Spannweite der Targetmasse des gesamten Studienkollektivs liegt zwischen 1 und 69 g. Das prätherapeutische Gesamtvolumen der Schilddrüse ist in der Diagnosegruppe UFA mit  $38.0 \pm 19.1$  ml signifikant größer als in der Diagnosegruppe MB mit  $28.1 \pm 15.3$  ml ( $p < 0.01$ ).

Bei den Patienten mit UFA liegt der Anteil des Autonomen Adenoms (AA) an der Gesamtmasse der Schilddrüse zwischen 6.4 % und 71.4 %, wobei die autonomen Herde in dieser Erkrankungsgruppe die Targetmasse der RIT darstellen.

In der Diagnosegruppe MB entspricht die Targetmasse dem Gesamtvolumen der Schilddrüse. Mittelwert und Median stimmen einigermaßen überein. Erwartungsgemäß ist die Targetmasse bei Patienten mit UFA mit  $10.3 \pm 9.2$  g signifikant geringer als bei Patienten mit MB mit  $28.1 \pm 15.3$  g ( $p < 0.001$ ).

Innerhalb der beiden Diagnosegruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Targetmasse zwischen den Applikationsformen (Tabelle 9).

	UFA					MB				
	oral		i.v.		p	oral		i.v.		p
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD						
Targetmasse [g]	9.07	8.55	11.6	9.68	0.12	32.0	16.7	23.8	12.6	0.06

**Tabelle 9.** Targetmasse der RIT aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Bezieht man das gesamte Schilddrüsenvolumen auf den geschlechtsspezifischen Normwert (40), so findet man eine Drüsenvergrößerung von über 200 %. Dieser Prozentsatz ist bei den Männern mit  $245.2 \pm 9.3$  % geringfügig, aber signifikant höher als bei den Frauen mit  $213.4 \pm 133.8$  % ( $p < 0.05$ ).

Die Targetmasse der RIT ist bei den Patientinnen mit  $16.3 \pm 14.2$  g signifikant geringer als bei den Patienten mit  $23.8 \pm 16.2$  g ( $p < 0.01$ ). Diese Verteilung ist auch innerhalb der vier Studienarme zu beobachten (Tabelle 10).

		Targetmasse (g)						
		Männer			Frauen			
Diagnose	Applikation	MW	±	SD	MW	±	SD	p
UFA	oral	11.7		7.21	7.75		9.03	< 0.05
	i.v.	14.9		13.4	9.68		6.40	0.27
MB	oral	43.0		12.2	28.5		16.5	< 0.05
	i.v.	31.4		11.5	18.3		10.6	< 0.01

**Tabelle 10.** Targetmasse der RIT im Vergleich der Geschlechter aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

Innerhalb der Diagnosegruppen UFA und MB ist die Targetmasse bei den Männern und Frauen bis auf die der Patientinnen in der Gruppe MB allerdings nicht signifikant verschieden (Tabelle 11).

		Targetmasse (g)							
		Männer				Frauen			
Diagnose	Applikation	MW	±	SD	p	MW	±	SD	p
UFA	oral	11.7		7.21	0.92	7.75		9.03	0.08
	i.v.	14.9		13.4		9.68		6.40	
MB	oral	43.0		12.2	0.06	28.5		16.5	< 0.05
	i.v.	31.4		11.5		18.3		10.6	

**Tabelle 11.** Targetmasse der RIT bei Männern und Frauen aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

Auch eine Altersabhängigkeit des Targetvolumens findet sich. Bei älteren Patienten ist die Targetmasse signifikant geringer (tau = -0.16, p < 0.05). Die Gesamtmasse der Schilddrüse nimmt dagegen mit dem Alter zu (tau = 0.15, p < 0.05).

### 3.2.2 Berechnete Aktivität

Die Berechnung der individuellen Therapieaktivität erfolgte bei allen Patienten mit der modifizierten Marinelli- Formel (33) gemäß den bei der prätherapeutischen Dosimetrie ermittelten Werten. Innerhalb der Diagnosegruppen zeigt sich hierbei ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Applikationsformen (Tabelle 12).

Diagnose	Applikation	Berechnete Aktivität (MBq)			
		n	MW	± SD	p
UFA	oral	30	295.2	152.4	<0.05
	i.v.	30	452.2	262.0	
MB	oral	29	479.1	243.3	<0.05
	i.v.	26	363.7	227.4	

**Tabelle 12.** Berechnete Aktivität (MBq) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

### 3.2.3 Medikation

Fünfzehn (13.0 %) Patienten erhielten während der Radioiodbehandlung eine thyreostatische Therapie mit ATD's.

Hierbei handelte es sich um 13 Patienten mit MB und zwei Patienten mit UFA. Erwartungsgemäß erhielten die Patienten mit prätherapeutisch hyperthyreoter Stoffwechsella-ge (16.7 %) signifikant häufiger eine thyreostatische Medikation während der RIT als diejenigen mit ausgeglichenem Metabolismus (7.1 %) zu Beginn der Behandlung (tau = 0.14, p < 0.05).

Bei Testung zwischen den Diagnosearmen ist nur der Unterschied bei der Applikationsform oral signifikant (p < 0.01), die Interaktion zwischen Diagnose und Applikationsform ist jedoch nicht signifikant (Tabelle 13). Die Grundcharakteristik der vier Studienarme wird von der thyreostatischen Therapie somit nicht verändert. Auf eine gesonderte Betrachtung der Patienten mit intratherapeutisch thyreosuppressiver Medikation kann somit verzichtet werden.

Diagnose	Applikation	ATD		p	
		ja	nein		
		n	%	n	
UFA	oral	0	0%	30	0.07
	i.v.	2	6.7%	28	
MB	oral	9	31.0%	20	
	i.v.	4	15.3%	22	

**Tabelle 13.** Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten mit intratherapeutischer Thyreostase aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Die Targetmasse der RIT ist bei Patienten ohne intratherapeutische Thyreostase mit  $16.6 \pm 14.1$  g signifikant geringer als die der Patienten mit thyreosuppressiver Medikation mit  $33.5 \pm 15.6$  g ( $p < 0.001$ ).

Des Weiteren sind die Patienten, welche während der Behandlung eine antithyroidale Medikation erhielten, mit  $45.9 \pm 16.5$  Jahren signifikant jünger als die ohne intratherapeutische Thyreostase mit  $55.9 \pm 15.2$  Jahren ( $p < 0.05$ ). Dies liegt vor allem daran, dass 87 % der Patienten mit thyreostatischer Behandlung zur Diagnosegruppe MB gehören und jünger sind (vgl. Tabelle 7).

### 3.2.4 Funktionslage der Schilddrüse

Als Hyperthyreose wurden peripher erhöhte fT3 ( $> 7.6$  pmol/l) und/oder fT4 ( $> 23$  pmol/l) Spiegel bei gleichzeitig erniedrigtem oder nicht nachweisbarem TSH Spiegel ( $< 0.3$  mU/l) definiert. Ein erhöhter TSH Spiegel ( $> 4$  mU/l) bei peripher verminderten fT3 ( $< 2.7$  pmol/l) und/oder fT4 ( $< 11$  pmol/l) Werten wurde als hypothyreoter Stoffwechselzustand klassifiziert (40).

Prätherapeutisch waren 42 Patienten (36.5 %) euthyreot und 72 (62.6 %) hyperthyreot. Ein Patient war hypothyreot.

Die eu-, hyper- und hypothyreoten Patienten sind innerhalb der Diagnosegruppen und Applikationsformen nicht signifikant unterschiedlich verteilt (Tabelle 14).

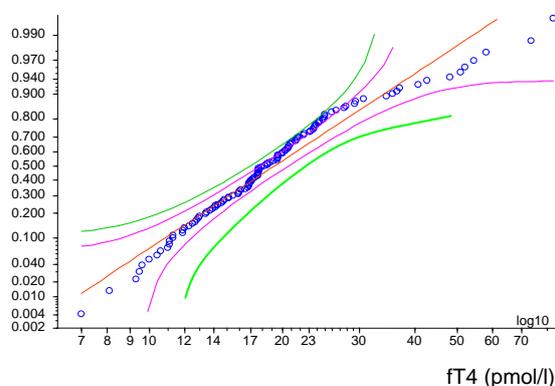
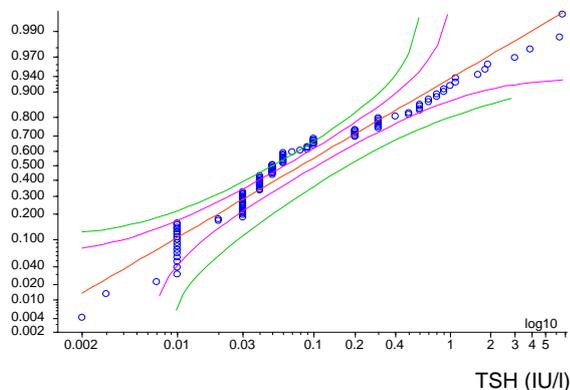
		Funktionslage der Schilddrüse					
Diagnose	Applikation	Euthyreose		Hyperthyreose		Hypothyreose	
		n	%	n	%	n	%
UFA	oral	15	50.0%	15	50.0%	0	0%
	i.v.	9	30.0%	21	70.0%	0	0%
MB	oral	8	27.6%	21	72.4%	0	0%
	i.v.	10	38.5%	15	57.7%	1	3.8%

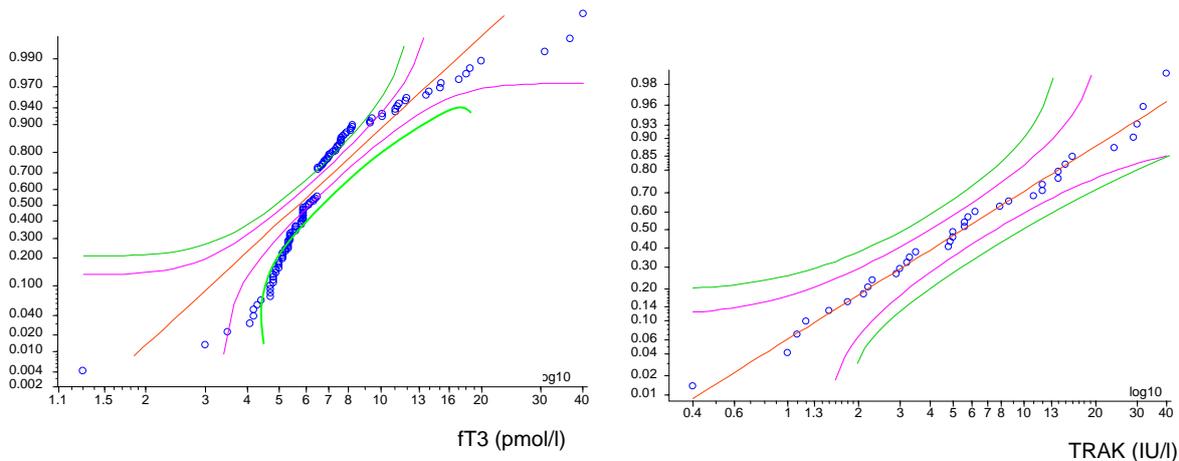
**Tabelle 14.** Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der eu-, hyper- und hypothyreoten Patienten vor RIT aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).  $p = 0.26$ .

### 3.2.5 Hormonstatus

Prätherapeutisch wurde bei allen Patienten der TSH, fT3, fT4 Spiegel und bei Patienten mit MB noch zusätzlich der TRAK Spiegel im Blut bestimmt.

Der TSH Wert weicht nur bei den mittleren Werten von einer log- normalen Verteilung ab, dabei zeigen sich Rangbindungen (im Bereich 0.01 – 0.06 mU/l weisen zahlreiche Patienten identische TSH Werte auf). fT3 ist wegen einiger Ausreißer nach unten nicht log- normal, auch fT4 ist nicht log- normal. Der TRAK Wert dagegen ist log- normal ohne Rangbindungen. Da er nur in der Diagnosegruppe MB ermittelt wird, weist er insgesamt weniger Werte auf (Abbildung 4).





**Abbildung 4.** Probit- Darstellung der Schilddrüsenhormone TSH, fT3, fT4 und TRAK. Die Hormonwerte sind längs der x- Achse aufgetragen, jeder Punkt stellt den Wert eines Patienten dar. Die y- Achse ist so eingeteilt, dass Werte mit Gauss- Verteilung auf der mittleren Geraden liegen, die geschwungenen Linienpaare begrenzen den 30 %- und den 0.1 %- Vertrauensbereich.

Innerhalb der beiden Diagnosegruppen und Applikationsformen finden sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den prätherapeutisch ermittelten Schilddrüsenhormonwerten.

Für TSH und fT4 besteht lediglich bei der Applikationsform oral ein signifikanter Unterschied zwischen UFA und MB (beide  $p < 0.05$ ). Der TSH Wert nimmt mit dem Alter zu ( $\tau = 0.14$ ,  $p < 0.05$ ) und zeigt signifikant niedrigere Werte bei Patienten mit erhöhten autonomen Anteilen an der Gesamtschilddrüse. Weitere Abhängigkeiten zwischen Hormonstatus, Alter und Schilddrüsengröße finden sich nicht.

Die höchsten fT3- und fT4- Werte besitzen die Patienten in der Diagnosegruppe MB.

### 3.2.6 Iodausscheidung im Urin

Zum Ausschluss einer Iodkontamination der Schilddrüse, welche die Radioiodaufnahme blockiert und somit das Ergebnis der RIT negativ beeinflusst, wurde bei allen Patienten die Iodausscheidung im Urin vor Beginn der Behandlung kontrolliert. Die Einteilung der Patienten erfolgte entsprechend der prätherapeutischen Iodidkonzentration im Urin in drei Gruppen (Gruppe 1  $< 100 \mu\text{g/l}$ , Gruppe 2 =  $100 - 300 \mu\text{g/l}$  und Gruppe 3  $> 300 \mu\text{g/l}$ , Tabelle 15).

Iodausscheidung (Urin)	UFA				MB			
	oral		i.v.		oral		i.v.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gruppe 1	24	80.0%	25	83.3%	27	93.2%	25	96.2%
Gruppe 2	6	20.0%	4	13.3%	1	3.4%	1	3.8%
Gruppe 3	0	0%	1	3.4%	1	3.4%	0	0%

**Tabelle 15.** Iodausscheidung im Urin. Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten innerhalb der Konzentrationsgruppen (Gruppe 1 < 100 µg/l, Gruppe 2 = 100 – 300 µg/l, Gruppe 3 > 300 µg/l) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

### 3.3 Therapie

#### 3.3.1 Diagnose und Applikationsform

Bei den Patienten mit UFA betrug die durchschnittlich verabreichte Aktivität des  $^{131}\text{I}$  382.9 MBq, wohingegen die Patienten mit MB im Mittel 432.8 MBq des Radionuklids erhielten. Ein signifikanter Unterschied besteht hier nicht.

Die erzielte Herddosis ist erwartungsgemäß bei UFA ( $324.4 \pm 111.5$  Gy) und MB ( $225.8 \pm 71.3$  Gy) signifikant verschieden ( $p < 0.001$ ), da nach den Leitlinien zur RIT (7) unterschiedliche Zieldosen in den Diagnosegruppen angestrebt wurden. Bezieht man allerdings die erreichte Dosis prozentual auf die angestrebte, dann zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen UFA und MB. Auffallend ist die Überschreitung der angestrebten Herddosis um ca. 25 Gy in beiden Diagnosegruppen.

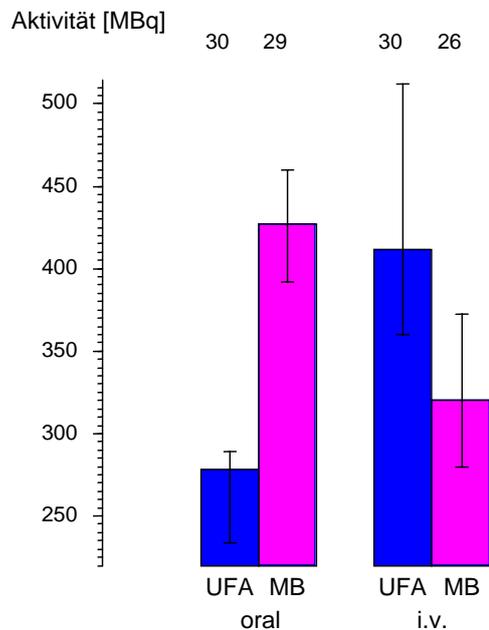
Zwischen der Applikationsform oral und i.v. zeigt sich keinerlei Unterschied hinsichtlich verabreichter Aktivität, wenn man die beiden Diagnosen zusammenfasst.

Vergleicht man die verabreichte Aktivität des  $^{131}\text{I}$  zwischen den Applikationsformen oral und i.v. innerhalb der Diagnosegruppen, dann zeigt sich eine signifikante Interaktion ( $p < 0.05$ ). Bei den Patienten mit UFA wird das Radionuklid i.v. mit höheren Aktivitäten als oral verabreicht, während die Patienten mit MB i.v. niedrigere Aktivitäten als oral erhalten (Tabelle 16).

Diagnose	Applikation	n	Aktivität (MBq)						
			MW	$\pm$ SD	p	% von berechneter			p
						MW	$\pm$ SD		
UFA	oral	30	311.5	145.9	< 0.05	109.6	15.9	0.2	
	i.v.	30	466.5	260.2		110.5	38.8		
MB	oral	29	478.1	238.8	0.07	101.2	7.29	< 0.05	
	i.v.	26	382.2	223.5		111.6	32.8		
Gesamt		115	409.9	228.8		108.2	26.7		

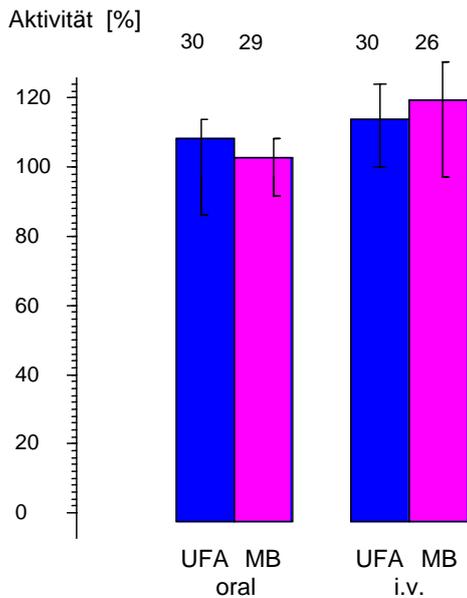
**Tabelle 16.** Verabreichte Aktivität (MBq) und Prozentanteil der verabreichten an der berechneten Aktivität (% von berechneter) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Abbildung 5 zeigt die verabreichte Aktivität bei der RIT in Abhängigkeit von Diagnose und Applikationsform. Der gegensinnige Aktivitätsunterschied zwischen der festen und flüssigen Applikation bei Autonomie und MB ist deutlich zu erkennen.



**Abbildung 5.** Therapeutische Aktivität (MBq) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten, Median und Standardabweichung. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

In Abbildung 6 ist der prozentuale Anteil der verabreichten an der berechneten Aktivität in Abhängigkeit von Diagnose und Applikationsform dargestellt. Im Mittel liegt die verabreichte Aktivität um 1 % bis 12 % höher als prätherapeutisch im Radioiodtest ermittelt. Die geringste prozentuale Abweichung der tatsächlich verabreichten von der berechneten Aktivität findet man in der Diagnosegruppe MB mit oral appliziertem  $^{131}\text{I}$  (vgl. Tabelle 16).



**Abbildung 6.** Prozentanteil der verabreichten an der berechneten Aktivität aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten, Mittelwert und Standardabweichung. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

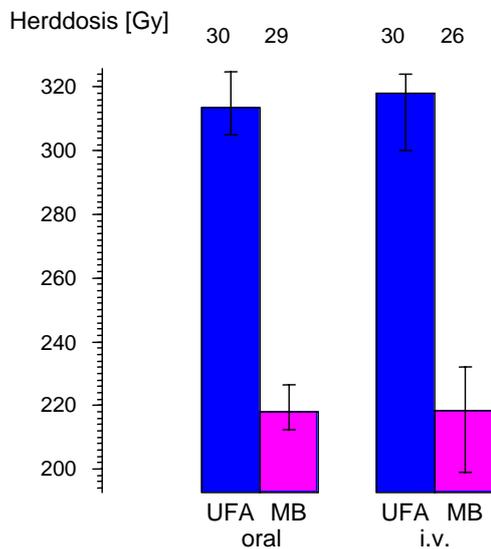
Die erzielten Herddosen unterscheiden sich innerhalb der Diagnosegruppen nicht signifikant. In beiden Gruppen wurden i.v. höhere Dosen als oral erzielt.

Aufgrund der unterschiedlichen Dosiskonzepte (Zieldosis UFA 300 Gy und MB 200 Gy) besteht hier lediglich ein signifikanter Unterschied in der erreichten Dosis zwischen den Krankheitsgruppen (Tabelle 17).

Diagnose	Applikation	n	Herddosis (Gy)					
			erzielt			% von Soll		
			MW	± SD	p	MW	± SD	p
UFA	oral	30	323.9	120.0	0.81	107.9	40.0	0.74
	i.v.	30	324.9	104.4		108.5	34.8	
MB	oral	29	222.8	79.7	0.69	112.3	43.6	0.69
	i.v.	26	229.0	62.0		114.5	31.0	
Gesamt		115	277.2	106.3		110.7	37.4	

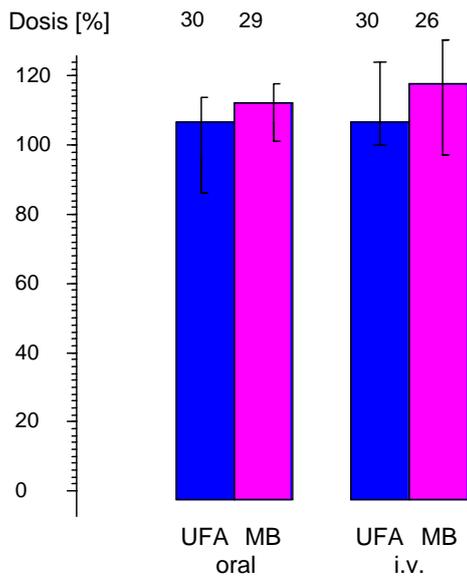
**Tabelle 17.** Erzielte Dosis (Herddosis) und Prozentanteil der erzielten an der angestrebten Dosis (% von Soll) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Abbildung 7 gibt einen Überblick über die erreichte Herddosis bei der RIT in Abhängigkeit von Diagnose und Applikationsform. Weder bei UFA noch bei MB besteht ein signifikanter Dosisunterschied zwischen der Applikationsform oral und i.v..



**Abbildung 7.** Erreichte Herddosis (Gy) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten, Median und Standardabweichung. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Abbildung 8 zeigt den prozentualen Anteil der erzielten an der angestrebten Dosis aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Die angestrebte Zieldosis wird im Diagnosearm UFA um ca. 8 % und im Diagnosearm MB um ca. 13 % überschritten (vgl. Tabelle 17).



**Abbildung 8.** Prozentanteil der erzielten an der angestrebten Dosis aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten, Mittelwert und Standardabweichung. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Fünf Patienten (zwei aus der Diagnosegruppe UFA und drei aus der Gruppe MB) wurde eine Aktivität zwischen 1000 und 1220 MBq verabreicht. Die hierbei erzielte Herddosis lag zwischen 199 Gy und 393 Gy und somit im 95%- Vertrauensbereich dieser Werte.

Bei drei Patienten aus der Diagnosegruppe UFA errechnete sich eine erzielte Dosis zwischen 637 und 700 Gy (Werte liegen außerhalb des 95%- Vertrauensbereiches) bei einer verabreichten Aktivität von 126 bis 159 MBq (Werte im unteren Bereich des 95%-Konfidenzintervalls). Der Anteil des AA an der Gesamtmasse der Schilddrüse liegt bei all diesen Patienten unter 10 %, es handelt sich um sehr kleine Knoten.

### 3.3.2 Alter und Geschlecht

Es besteht ein signifikanter Geschlechtsunterschied bezüglich der verabreichten Aktivität, wobei die Frauen mit  $354.7 \pm 187.7$  MBq im Mittel niedrigere Aktivitäten des Radionuklids als die Männer mit  $517.6 \pm 263.6$  MBq erhielten ( $p < 0.001$ ). Auch innerhalb der vier Studienarme ist diese Geschlechtsverteilung zu beobachten, wobei der Geschlechtsunterschied hier lediglich in der Gruppe MB bei der Applikationsform i.v. signifikant ist (Tabelle 18).

		Aktivität (MBq)						
		Männer			Frauen			
Diagnose	Applikation	MW	±	SD	MW	±	SD	p
UFA	oral	378.0		150.7	278.3		135.1	0.07
	i.v.	588.3		298.6	396.0		212.6	0.09
MB	oral	605.9		315.7	437.5		200.9	0.14
	i.v.	517.5		253.3	283.0		135.9	< 0.01

**Tabelle 18.** Verabreichte Aktivität (MBq) im Vergleich der Geschlechter aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

Innerhalb der Diagnosegruppen UFA und MB ist die verabreichte Aktivität bei den Männern und Frauen bis auf diejenige der Patientinnen in der Gruppe MB allerdings nicht signifikant verschieden (Tabelle 19).

		Aktivität (MBq)							
		Männer				Frauen			
Diagnose	Applikation	MW	±	SD	p	MW	±	SD	p
UFA	oral	378.0		150.7	0.07	278.3		135.1	0.07
	i.v.	588.3		298.6		396.0		212.6	
MB	oral	605.9		315.7	0.6	437.5		200.9	< 0.01
	i.v.	517.5		253.3		283.0		135.9	

**Tabelle 19.** Verabreichte Aktivität (MBq) bei Männern und Frauen aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

Die Herddosis ist zwischen den Patientinnen mit  $274.9 \pm 110.2$  Gy und den Patienten mit  $281.8 \pm 99.4$  Gy dahingegen nicht signifikant verschieden (Tabelle 20). Sie ist jedoch bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht, wenn die Patienten älter sind ( $\tau = 0.16$ ,  $p < 0.05$ ).

		Herddosis (Gy)						
		Männer			Frauen			
Diagnose	Applikation	MW	±	SD	MW	±	SD	p
UFA	oral	287.3		92.0	342.2		130.0	0.47
	i.v.	355.3		124.8	307.3		89.5	0.22
MB	oral	215.9		44.2	225.0		88.8	0.98
	i.v.	254.2		52.0	217.2		68.0	0.15

**Tabelle 20.** Herddosis (Gy) im Vergleich der Geschlechter aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Auch innerhalb der Diagnosegruppen UFA und MB zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Herddosis zwischen den Geschlechtern (Tabelle 21).

		Herddosis (Gy)							
		Männer				Frauen			
Diagnose	Applikation	MW	±	SD	p	MW	±	SD	p
UFA	oral	287.3		92.0	0.31	342.2		130.0	0.53
	i.v.	355.3		124.8		307.3		89.5	
MB	oral	215.9		44.2	0.33	225.0		88.8	0.66
	i.v.	254.2		52.0		217.2		68.0	

**Tabelle 21.** Herddosis (Gy) bei Männern und Frauen aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

### 3.3.3 Targetmasse

Definitionsgemäß hängt die verabreichte Aktivität mit dem Targetvolumen zusammen (27), die positive Korrelation ist daher nicht verwunderlich. Die verabreichte Aktivität ist umso höher, je größer die Targetmasse ist. Die negative Korrelation zwischen der Herddosis und der Targetmasse lässt sich ebenfalls über das Berechnungsmodell (7) erklären. Das Gesamtvolumen der Schilddrüse, absolut und geschlechtskorrigiert, korreliert nur noch mit der verabreichten Aktivität (Tabelle 22).

Bei den Patienten mit UFA stellt das Targetvolumen der RIT nur einen Teil des Schilddrüsenesamt volumens dar. Je größer der autonome Herdbefund, desto höher ist die verabreichte Aktivität ( $\tau = 0.5$ ,  $p < 0.05$ ).

<b>Schilddrüse</b>						
	Targetmasse [g] (n = 115)		Gesamtvolumen [ml] (n = 109)		korr. Gesamtvolumen [%] (n = 109)	
	tau	p	tau	p	tau	p
Aktivität [MBq]	0.5	<0.05	0.4	< 0.05	0.4	<0.05
Aktivität [%]	-0.3	<0.05	-0.2	< 0.05	-0.2	<0.05
Herddosis [Gy]	-0.3	<0.05	0.05	0.4	0.04	0.5
Herddosis [%]	0.01	1.0	-0.05	0.4	-0.07	0.3

**Tabelle 22.** Korrelation zwischen Targetmasse (g), Gesamtvolumen (ml) bzw. korrigiertem Gesamtvolumen (%) und Aktivität (MBq) bzw. Herddosis (Gy). Aktivität (%) = Anteil verabreichter/berechneter Aktivität in %, Herddosis (%) = Anteil erzielter/angestrebter Herddosis (UFA: 300 Gy, MB: 200 Gy) in %, korr. Gesamtvolumen (%) = geschlechtskorrigiertes Schilddrüsenesamt volumens, ausgedrückt als % der Obergrenzen des geschlechtsspezifischen Normbereichs ( $m = 25$  ml,  $w = 18$  ml).

### 3.3.4 Funktionslage der Schilddrüse

Patienten mit prätherapeutisch hyperthyreoter Stoffwechsellage erhielten höhere Aktivitäten des Radionuklids bei niedrigeren erzielten Herddosen als die mit ausgeglichener Stoffwechsellage (Tabelle 23). Diese Verteilung ist auch innerhalb der vier Studienarme zu beobachten, der Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Ein Patient mit hypothyreoter Stoffwechsellage vor RIT aus der Gruppe MB mit der Applikationsform oral wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.

<b>Funktionslage der Schilddrüse</b>							
	Euthyreose (n = 42)			Hyperthyreose (n = 72)			p
	MW	±	SD	MW	±	SD	
Aktivität [MBq]	363.2		175.4	439.0		252.7	0.2
Aktivität [%]	112.8		34.8	105.5		20.6	0.1
Herddosis [Gy]	301.4		133.0	264.2		85.5	0.4
Herddosis [%]	117.7		43.5	106.7		33.3	0.4

**Tabelle 23.** Aktivität (MBq) und Herddosis (Gy) in Abhängigkeit der prätherapeutischen Funktionslage der Schilddrüse. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Aktivität (%) = Anteil verabreichter/berechneter Aktivität in %, Herddosis (%) = Anteil erzielter/angestrebter Herddosis (UFA: 300 Gy, MB: 200 Gy) in %.

### 3.3.5 Iodausscheidung im Urin

Zwischen der verabreichten Aktivität bzw. erzielten Herddosis und der prätherapeutisch im Urin bestimmten Iodidkonzentration zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs (Tabelle 24). Auch innerhalb der vier Studienarme ist die Aktivität bzw. Herddosis zwischen den Iodidkonzentrationen 1 – 3 nicht signifikant verschieden. Die hohe Aktivität in Gruppe 3 (n = 2) erklärt sich durch die große Zielmasse (69 g) des einen Patienten. Bei dem anderen Patienten liegt wahrscheinlich eine prätherapeutische Iodkontamination vor, wobei sowohl die Zielmasse (6 g) wie auch die Aktivität (237 MBq) im unteren Normbereich liegen. Posttherapeutisch zeigt der Patient eine euthyreote Stoffwechsellaage.

<b>Iodausscheidung (Urin)</b>										
	Gruppe 1 (n = 101)			Gruppe 2 (n = 12)			Gruppe 3 (n = 2)			p
	MW	±	SD	MW	±	SD	MW	±	SD	
Aktivität [MBq]	412.1		232.1	357.2		124.1	618.5		539.5	0.8
Aktivität [%]	108.2		28.1	108.8		15.0	102.0		6.8	0.5
Herddosis [Gy]	270.2		103.8	330.2		123.2	314.5		48.8	0.1
Herddosis [%]	109.5		37.1	118.2		42.9	128.2		16.8	0.4

**Tabelle 24.** Aktivität (MBq) und Herddosis (Gy) in Abhängigkeit der prätherapeutisch bestimmten Iodidkonzentration im Urin (Gruppe 1 < 100 µg/l, Gruppe 2 = 100 – 300 µg/l, Gruppe 3 > 300 µg/l). Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Aktivität (%) = Anteil verabreichter/berechneter Aktivität in %, Herddosis (%) = Anteil erzielter/angestrebter Herddosis (UFA: 300 Gy, MB: 200 Gy) in %.

### 3.3.6 Halbwertszeit

Bei 45 Patienten konnte die intratherapeutische HWZ des  $^{131}\text{I}$  durch tägliche Messungen der thyroidalen Aktivität bestimmt werden ( $4.8 \pm 1.4$  Tage). Ein signifikanter Unterschied besteht innerhalb der Diagnosen zwischen der Applikationsform allerdings nicht. Bei 70 Patienten wurde aufgrund der kurzen Aufenthaltsdauer ( $< 4$  Tage) eine Standardhalbwertszeit von 5.5 Tagen angenommen (Tabelle 25).

Diagnose	Applikation	HWZ (Tage)						
		gemessen			p	angenommen		
		n	MW $\pm$	SD			n	MW $\pm$
UFA	oral	3	3.8	1.5	0.8	27	5.5	-
	i.v.	7	3.8	0.8		23	5.5	-
MB	oral	20	4.7	1.3	0.1	9	5.5	-
	i.v.	15	5.4	1.5		11	5.5	-

**Tabelle 25.** Gemessene und angenommene Halbwertszeit (HWZ) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

### 3.4 Nachuntersuchung

Alle Patienten und weiterbehandelnden Ärzte wurden über die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung zur Beurteilung des Behandlungserfolges informiert.

Drei und sechs Monate nach durchgeführter RIT wurde das Therapieergebnis anhand der Laborparameter fT3, fT4 und TSH bewertet. Bei den Patienten in der Diagnosegruppe MB wurde zusätzlich der TRAK Titer bestimmt. Des Weiteren wurde das Schilddrüsenvolumen sonographisch gemessen und die Notwendigkeit einer schilddrüsenspezifischen medikamentösen Therapie dokumentiert. Das Knotenvolumen der Patienten mit UFA wurde nur bei einem Teil der Patienten bestimmt (Kontrolle in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg).

Als Therapieerfolg galt ein normaler bzw. erhöhter TSH Spiegel nach drei bzw. sechs Monaten (13), d.h. eine euthyreote bzw. hypothyreote Stoffwechsellage der Patienten.

Die Erfassung der Nachuntersuchungsdaten gestaltete sich insgesamt schwierig, da trotz einer persönlichen Kontaktaufnahme mit den behandelnden Ärzten und Patienten nicht alle Kontrollbefunde zur Auswertung vorlagen.

Die Untersuchungsergebnisse drei Monate ( $12.2 \pm 2.4$  Wochen) nach der RIT konnten bei insgesamt 104 Patienten (90.4 %) erfasst werden, wobei die Daten von 53 Patienten (88.3 %) mit Diagnose UFA und 51 Patienten (92.7 %) mit Diagnose MB vorlagen.

Die Kontrollwerte sechs Monate ( $38.4 \pm 16.8$  Wochen) nach der RIT wurden nur bei 87 Patienten (75.7 %) erfasst, wobei die Daten von 43 Patienten (71.7 %) der Diagnosegruppe UFA und 44 Patienten (80.0 %) der Diagnosegruppe MB vorlagen (Tabelle 26).

		Nachuntersuchung			
		3- Monate		6- Monate	
Diagnose	Applikation	n	%	n	%
UFA	oral	23	76.7	17	56.7
	i.v.	30	100.0	26	86.7
MB	oral	27	93.1	24	82.8
	i.v.	24	92.3	20	76.9
Gesamt		104	90.4	87	75.7

**Tabelle 26.** Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten, deren Kontrollergebnisse drei bzw. sechs Monate nach RIT vorlagen. Insgesamt und aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Die Ergebnisse beider Nachuntersuchungstermine lagen bei insgesamt 77 Patienten (67.0 %) vor, wobei die Anzahl der zweimal nachuntersuchten Patienten zwischen den Diagnosen und Applikationsformen signifikant verschieden ist ( $p < 0.05$ ).

Bei drei Patienten mit UFA (2.6 %) fehlen die Nachuntersuchungsergebnisse gänzlich. Der größte Anteil (40.0 %) der insgesamt 35 nur einmalig untersuchten Patienten findet sich in der Diagnosegruppe UFA, wobei dieser Studienarm auch die höchste Euthyreoserate drei Monate nach Therapie aufweist. Die Anzahl der Patienten mit beiden Kontrolluntersuchungen ist in dieser Gruppe bei der Applikationsform oral mit 43 %, gegenüber 70 – 80 % in den anderen drei Studienarmen, besonders gering (Tabelle 27).

Nachuntersuchung		Diagnose und Applikationsform									
		UFA				MB					
Termin		Gesamt		oral		i.v.		oral		i.v.	
1.	2.	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
-	-	3	2.6	3	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
+	-	27	23.5	10	33.3	6	20.0	5	17.2	6	23.1
-	+	8	7.0	4	13.3	0	0.0	2	6.9	2	7.7
+	+	77	67.0	13	43.3	24	80.0	22	75.9	18	69.2

**Tabelle 27.** Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten, die den ersten (1.) und den zweiten (2.) Nachuntersuchungstermin wahr- (+) bzw. nicht wahrgenommen (-) haben. Insgesamt und aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

### 3.4.1 Hormonstatus

#### 3.4.1.1 TSH

Der Normbereich des TSH Wertes liegt zwischen 0.3 und 4 mU/l (Euthyreose). TSH Werte unterhalb dieser Grenzen weisen auf eine Überfunktion, Werte oberhalb auf eine Unterfunktion des thyroidalen Gewebes hin. Aufgrund seiner Aussagekraft bezüglich des Stoffwechselzustandes – Hypo-, Eu-, und Hyperthyreose – ist der TSH Wert somit ein geeigneter Parameter zur Überprüfung des Behandlungsergebnisses der RIT (27). Da die TSH Mittelwerte  $\pm 2 \times$  Standardabweichung nicht den 95%- Bereich umfassen (d.h. nicht gaussverteilt sind) wird anstelle des Mittelwertes der Median angegeben.

Dieser beträgt in der Diagnosegruppe UFA 0.8 mU/l bei der ersten und 1.0 mU/l bei der zweiten Kontrolluntersuchung. 68 % der Patienten weisen hier TSH Werte von 0.12 bis 2.2 mU/l nach drei Monaten und 0.35 bis 2.14 mU/l nach sechs Monaten auf.

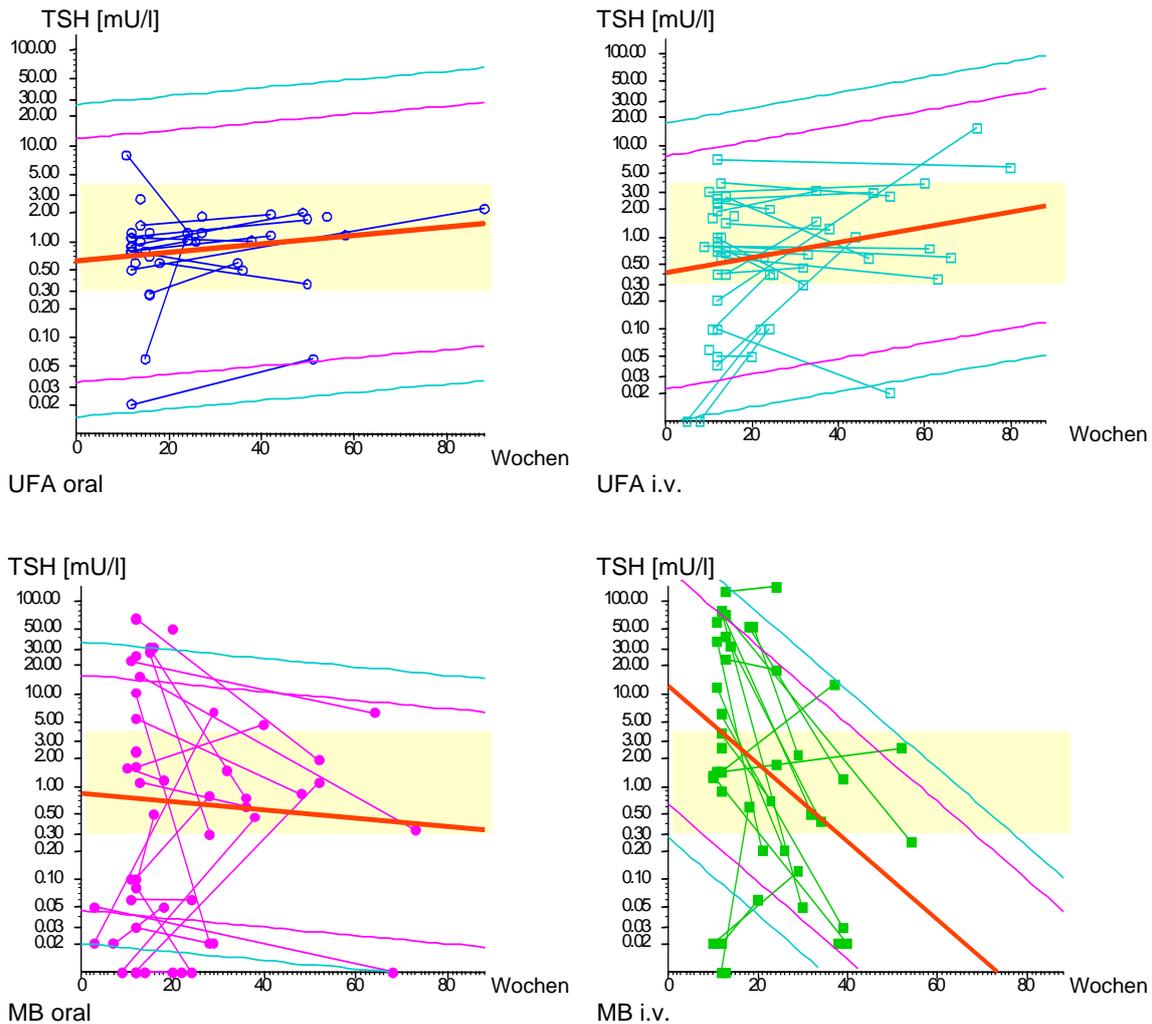
In der Diagnosegruppe MB hat der TSH einen Median von 2.4 mU/l bzw. 0.5 mU/l. Der 68 %- Vertrauensbereich der Patienten liegt zwischen 0.02 und 51.9 mU/l bei der ersten und zwischen 0.02 und 2.96 mU/l bei der zweiten Nachuntersuchung.

Nur zum Zeitpunkt der 3- Monatskontrolle ist der TSH Wert zwischen den Diagnosearmen ( $p < 0.01$ ), sowie innerhalb der Applikationsform i.v. ( $p < 0.05$ ), signifikant verschieden. Ein signifikanter Unterschied des TSH Wertes zwischen der Applikationsform oral und i.v. innerhalb der Diagnosegruppen findet sich jedoch weder bei der ersten noch bei der zweiten Kontrolluntersuchung (Tabelle 28).

		Nachuntersuchung									
		3- Monate				6- Monate					
Diagnose	Applikation	n	MN	68%-	VB	p	n	MN	68%-	VB	p
UFA	oral	23	0.8	0.39	1.20	0.96	17	1.2	0.55	1.86	0.38
	i.v.	30	0.8	0.08	2.48		24	0.6	0.23	3.07	
MB	oral	27	1.6	0.02	27.6	0.05	24	0.6	0.02	2.85	0.72
	i.v.	24	8.8	0.59	62.6		20	0.5	0.05	2.59	

**Tabelle 28.** TSH aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform drei bzw. sechs Monaten nach RIT. Anzahl der Patienten (n), Medianwert (MN) und 68 %- Vertrauensbereich (68%- VB) der Patienten. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

In Abbildung 9 sind die TSH Werte aller nachkontrollierten Patienten nach drei ( $12.2 \pm 2.4$  Wochen,  $n = 104$ ) bzw. sechs ( $38.4 \pm 16.8$  Wochen,  $n = 87$ ) Monaten im zeitlichen Verlauf dargestellt. In allen vier Studienarmen fallen hohe TSH Werte in den Normbereich ab, wohingegen niedrige TSH Werte eher ansteigen. Sowohl bei UFA als auch bei MB zeigt sich somit ein Trend zur Normalisierung der Schilddrüsenfunktionslage nach RIT. Während es bei den Patienten mit UFA zu einem posttherapeutischen Anstieg der TSH Werte kommt, fallen die Hormonwerte bei den Patienten mit MB (besonders in der flüssigen Applikationsgruppe) von der ersten bis zur zweiten Kontrolluntersuchung ab.



**Abbildung 9.** Posttherapeutischer Verlauf des TSH (Wochen) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Trendlinie, Normbereich, sowie 90 %- und 97 %- Vertrauensbereich. MB = Morbus Basedow, UFA = Unifokale Autonomie. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

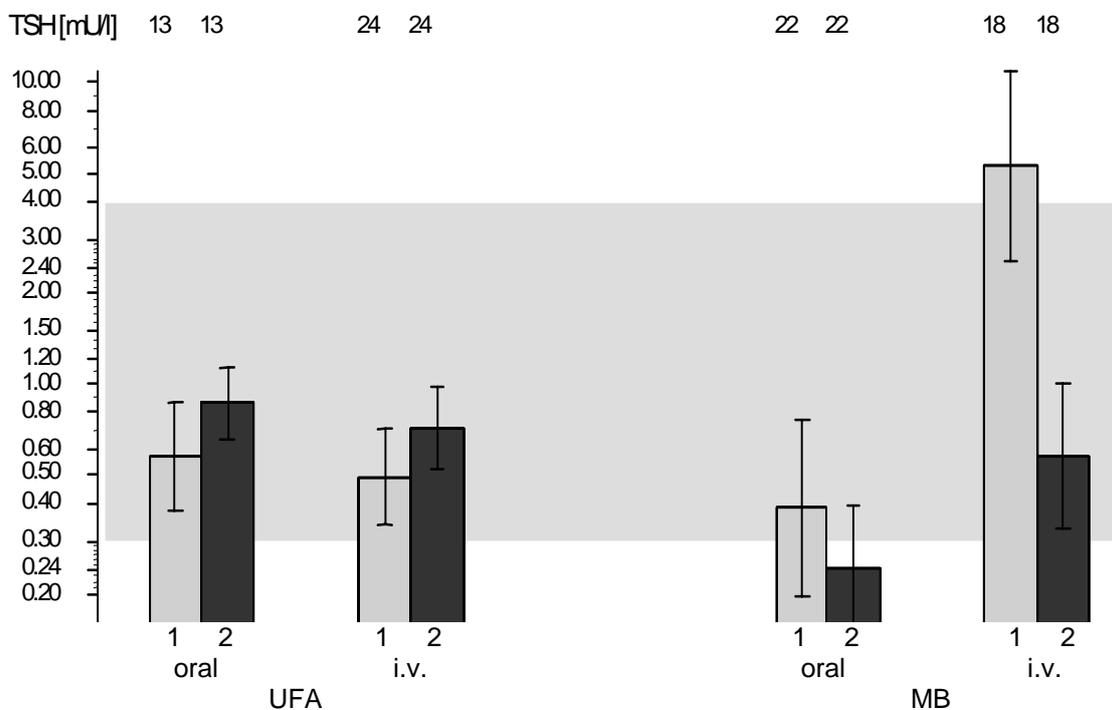
Patienten mit großen AA weisen signifikant erhöhte TSH Spiegel zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung auf ( $\tau = 0.24$ ,  $p < 0.05$ ).

Das Volumen der gesamten Schilddrüse korreliert negativ mit dem TSH Wert. Je größer das Ausgangsvolumen war, desto niedriger sind die TSH Werte der Patienten drei Monaten nach der Behandlung ( $\tau = -0.20$ ,  $p < 0.01$ ). Dies entspricht dem TSH Verlauf im Diagnosearm UFA.

Studienteilnehmer mit einer hohen thyroidalen Herddosis lassen einen erhöhten, allerdings nicht signifikanten, TSH Anstieg von der ersten bis zur zweiten Kontrolluntersuchung erkennen ( $\tau = 0.14$ ,  $p = 0.06$ ).

Untersucht man nur die 77 zweimalig kontrollierten Patienten, so verdeutlicht sich der gegenseitige TSH Verlauf in den beiden Diagnosearmen.

Wie bereits im Gesamtkollektiv der Nachuntersuchten beobachtet, steigen bei den Patienten mit UFA die TSH Werte bei der Applikationsform oral und i.v. von der ersten bis zur zweiten Nachuntersuchung an. Dahingegen kommt es bei den Patienten mit MB in beiden Applikationsgruppen zu einem Abfall der Hormonwerte (Abbildung 10). Trotz Verwendung des funktionsoptimierten Therapiekonzeptes besteht somit posttherapeutisch zunächst eine vorübergehende Unterfunktion der Schilddrüse in dieser Erkrankungsgruppe.



**Abbildung 10.** TSH zum Zeitpunkt der ersten (1) und zweiten (2) Nachuntersuchung aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten ( $n = 77$ ), geometrischer Mittelwert und Standardabweichung, sowie Normbereich für TSH. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Mit Ausnahme der sehr niedrigen TSH Werte bei der Applikationsform oral zum Zeitpunkt der zweiten - und der sehr hohen TSH Werte bei der Applikationsform i.v. zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle (beide im Diagnosearm MB) liegen die Hormonwerte der vier Studienarme im mittleren und unteren Normbereich.

### 3.4.1.2 fT3

Der Normbereich des fT3 liegt zwischen 2.7 und 7.6 pmol/l (Euthyreose). Da die fT3 Werte der nachuntersuchten Patienten keiner Gauss- Verteilung folgen (sie liegen jedoch im 0.1 %- Vertrauensbereich) wird anstelle des Mittelwertes der Median angegeben.

Zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung betrug dieser 4.7 pmol/l, wobei 68 % der Patienten einen fT3 Spiegel zwischen 3.2 und 6.5 pmol/l aufwiesen. Zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung lag der Medianwert bei 4.75 pmol/l. 68 % der Patienten hatten fT3 Werte zwischen 3.6 und 6.1 pmol/l sechs Monate nach der RIT.

Tabelle 29 fasst die fT3 Werte drei und sechs Monate nach der RIT zusammen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Hormonwerten innerhalb der Diagnosegruppen und Applikationsformen findet sich nicht.

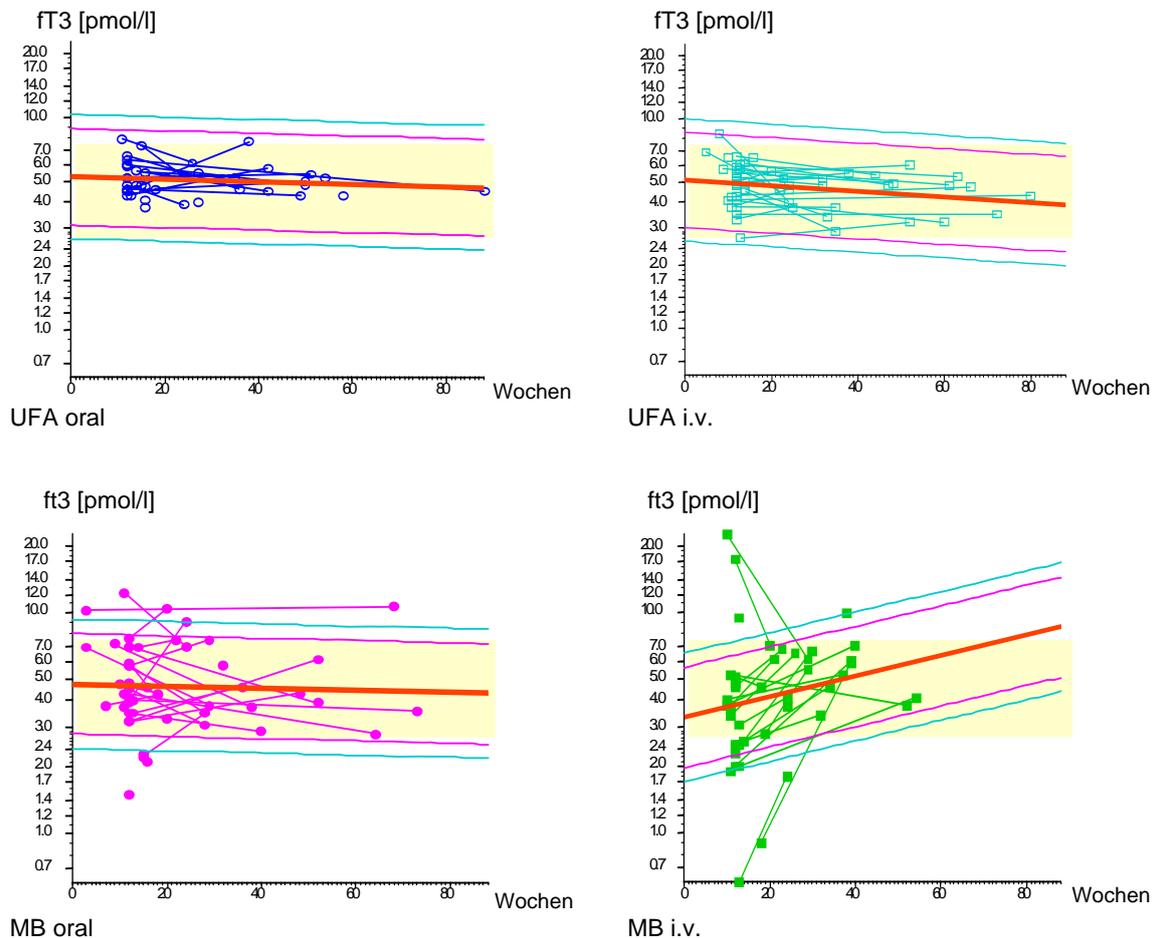
Diagnose	Applikation	Nachuntersuchung									
		n	3- Monate			6- Monate					
			MN	68%-	VB	p	n	MN	68%-	VB	p
UFA	oral	23	4.8	4.4	6.2	0.89	17	5.0	4.3	5.6	0.14
	i.v.	30	5.0	4.0	6.3		24	4.8	3.5	5.3	
MB	oral	27	4.3	3.2	7.0	0.11	23	4.3	3.4	7.5	0.32
	i.v.	24	3.6	2.0	5.1		20	5.7	3.8	6.8	

**Tabelle 29.** fT3 aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform drei bzw. sechs Monaten nach RIT. Anzahl der Patienten (n), Medianwert (MN) und 68 %- Vertrauensbereich (68%- VB) der Patienten. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

Zwischen den Diagnosearmen zum Zeitpunkt der ersten (p < 0.01), sowie innerhalb der Applikationsform i.v. zum Zeitpunkt der ersten (p < 0.01) und zweiten (p < 0.05) Kontrolluntersuchung, sind die fT3 Werte signifikant verschieden.

Abbildung 11 zeigt die fT3 Werte aller nachuntersuchten Patienten im zeitlichen Verlauf in Abhängigkeit der Diagnosegruppe und Applikationsform. Es besteht eine negative Korrelation zwischen fT3 und TSH, wodurch sich der posttherapeutische Abfall des fT3 in der Diagnosegruppe UFA und der Anstieg des fT3 im Diagnosearm MB erklärt.

Der stärkste Anstieg des fT3 ist bei den Patienten mit MB und Applikationsform i.v. zu beobachten, die auch die höchsten prätherapeutischen fT3 Werte aufweisen. Der posttherapeutische fT3 Anstieg ist umso größer, je höher der Hormonspiegel vor der Behandlung war (tau = 0.26, p < 0.001).



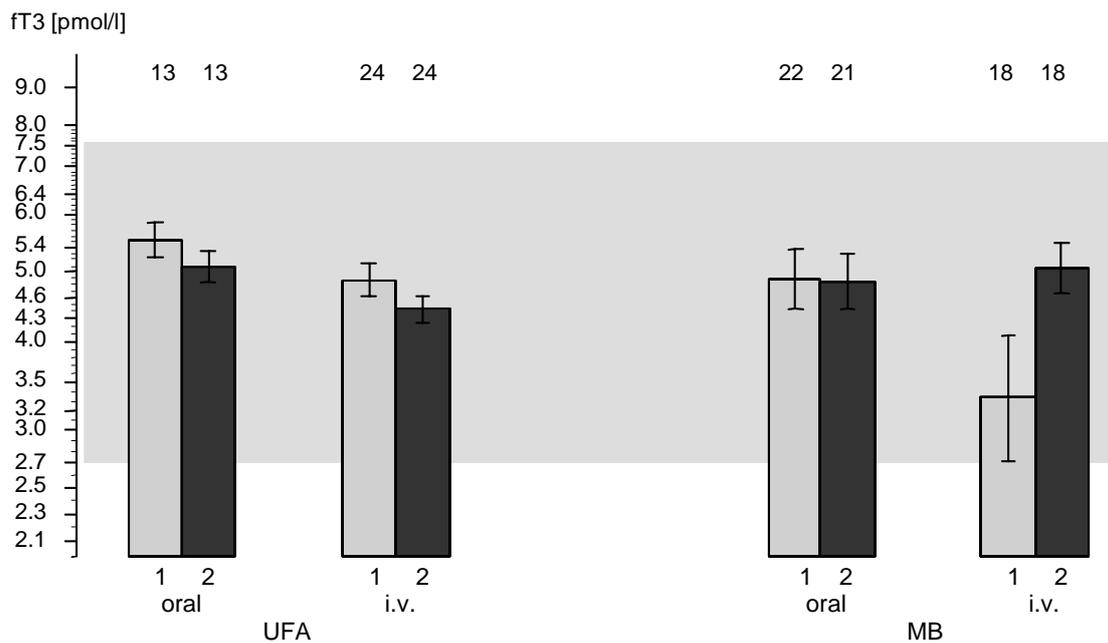
**Abbildung 11.** Posttherapeutischer Verlauf des fT3 (Wochen) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Trendlinie, Normalbereich, sowie 90 %- und 97 %- Vertrauensbereich. MB = Morbus Basedow, UFA = Unifokale Autonomie. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

Umgekehrt verhält es sich mit der therapeutischen Herddosis. Je höher die erreichte Gewebsdosis ist, desto größer ist auch der fT3 Spiegel drei Monaten nach der Behandlung (tau = 0.19, p < 0.01). Der posttherapeutische Hormonanstieg ist dann jedoch signifikant vermindert (tau = -0.17, p < 0.05).

Des weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen fT3 und der Schilddrüsengröße. Patienten mit einem großen Schilddrüsenvolumen (Diagnosegruppe UFA) weisen signifi-

kant erhöhte fT3 Spiegel drei Monate nach der RIT auf ( $\tau = 0.18, p < 0.001$ ).

Abbildung 12 zeigt die fT3 Spiegel zum Zeitpunkt der ersten (1) und zweiten (2) Nachuntersuchung aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Hierbei werden nur die Werte der 77 zweimalig untersuchten Patienten dargestellt. Auffallend ist wiederum der posttherapeutische Abfall des fT3 in der Diagnosegruppe UFA, sowie der Anstieg des Hormonwerts im Diagnosearm MB.



**Abbildung 12.** fT3 zum Zeitpunkt der ersten (1) und zweiten (2) Nachuntersuchung aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten ( $n = 77$ ), geometrischer Mittelwert und Standardabweichung, sowie Normbereich des fT3. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

### 3.4.1.3 fT4

Der Normbereich des fT4 schließt Werte zwischen 11 und 23 pmol/l ein. Auch hier wird aufgrund der fehlenden Gauss-Verteilung anstelle des Mittelwertes der Median angegeben.

Dieser betrug zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung 12.8 pmol/l, wobei 68 % der Patienten einen fT4 Spiegel zwischen 7.44 und 18.3 pmol/l besaßen. Zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung wiesen 68 % der Patienten fT4 Werte zwischen 11.7 und 20.2 pmol/l auf, der Median lag bei 14.8 pmol/l.

Tabelle 30 fasst die fT4 Werte drei und sechs Monate nach der RIT zusammen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Hormonwerten innerhalb der Diagnosegruppen und Applikationsformen findet sich nicht.

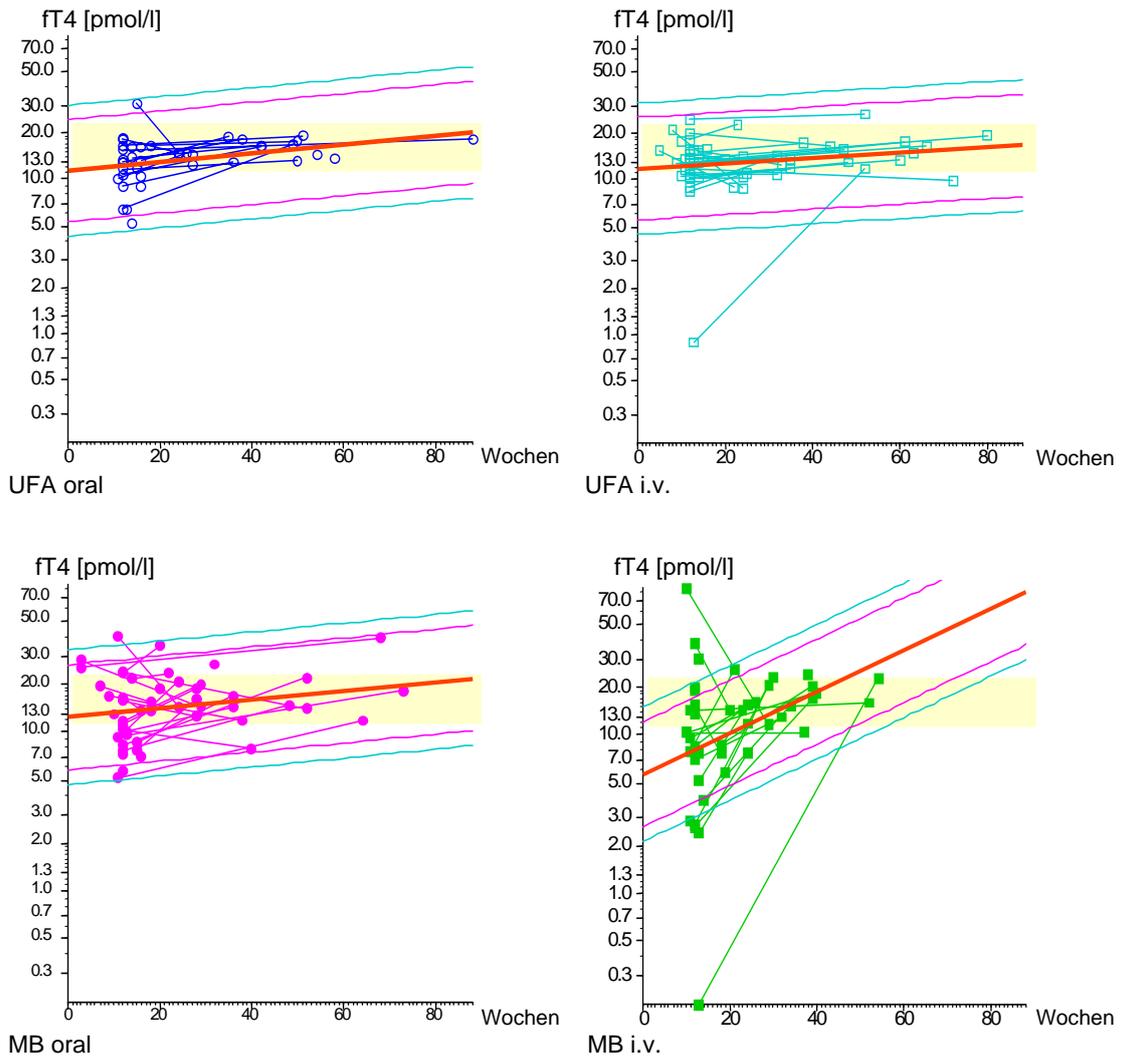
		Nachuntersuchung									
		3- Monate				6- Monate					
Diagnose	Applikation	n	MN	68%-	VB	p	n	MN	68%-	VB	p
UFA	oral	23	12.9	9.0	16.6	0.64	17	14.8	13.4	18.1	0.07
	i.v.	30	13.2	10.3	16.6		24	13.6	10.7	17.3	
MB	oral	27	10.6	7.7	23.3	0.07	24	15.9	13.2	22.5	0.6
	i.v.	24	8.55	2.8	19.3		20	15.7	11.6	22.6	

**Tabelle 30.** fT4 aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform drei bzw. sechs Monaten nach RIT. Anzahl der Patienten (n), Medianwert (MN) und 68 %- Vertrauensbereich (68%- VB) der Patienten. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

Für das fT4 findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen nur innerhalb der Applikationsform i.v. ( $p < 0.05$ ) zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung.

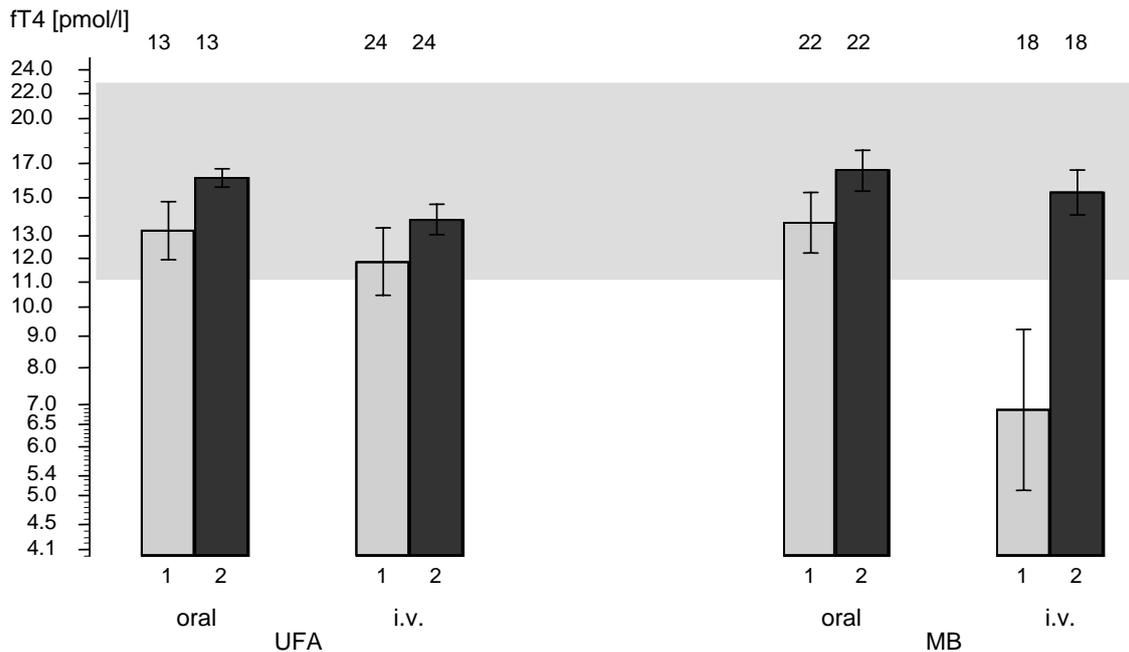
Abbildung 13 zeigt den zeitlichen Verlauf des fT4. Entgegen den Erwartungen fällt der fT4 Spiegel im Diagnosearm UFA bei steigendem TSH und sinkendem fT3 posttherapeutisch nicht ab. Die fT4 Werte steigen von der ersten bis zur zweiten Nachuntersuchung an. Da nur 8 % der Patienten nach der RIT Thyroxin erhielten, ist der fT4 Anstieg am ehesten im Rahmen einer Stoffwechselstabilisierung zu sehen.

In der Diagnosegruppe MB sind die fT4 Werte zum Zeitpunkt der zweiten- gegenüber denen der ersten Kontrolluntersuchung erhöht, obwohl man aufgrund der posttherapeutischen Hypothyreose ein erniedrigtes fT4 erwarten würde. Da allerdings über die Hälfte der Patienten mit MB zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung eine Substitution mit Thyroxin erhielten, erklärt sich dadurch der posttherapeutische fT4 Anstieg.



**Abbildung 13.** Posttherapeutischer Verlauf des fT4 (Wochen) aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Trendlinie, Normalbereich, sowie 90 %- und 97 %- Vertrauensbereich. MB = Morbus Basedow, UFA = Unifokale Autonomie. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

Abbildung 14 stellt die fT4 Werte aller zweimalig untersuchten Patienten (n = 77) zum Zeitpunkt der ersten (1) bzw. zweiten (2) Kontrolluntersuchung dar. Die Aufteilung erfolgte gemäß der Diagnose und Applikationsform.



**Abbildung 14.** fT4 zum Zeitpunkt der ersten (1) und zweiten (2) Nachuntersuchung aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten (n = 77), geometrischer Mittelwert und Standardabweichung, sowie Normbereich des fT4. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

#### 3.4.1.4 TRAK

Der TRAK Titer wurde definitionsgemäß nur in der Diagnosegruppe MB bestimmt. Als Antikörper positiv galten Patienten mit Werten > 2 IU/l, wobei die Patienten mit oral appliziertem <sup>131</sup>I TRAK Spiegel von 10.5 ± 11.8 IU/l und jene mit intravenöser Injektion des Radionuklids Titer von 8.1 ± 7.7 IU/l aufwiesen.

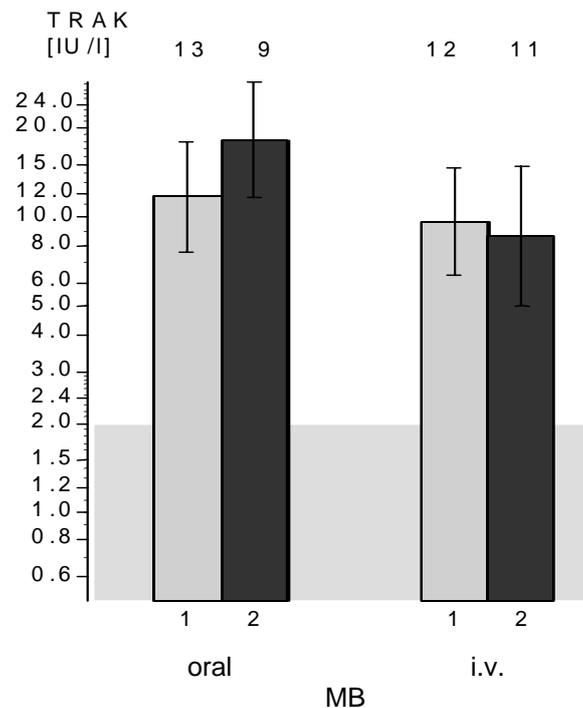
Da die Werte log-normal verteilt sind, werden im folgenden die geometrischen Mittelwerte angegeben.

Während der Antikörperspiegel bei der Applikationsform oral von der ersten (13.2 IU/l) bis zur zweiten (18.0 IU/l) Kontrolluntersuchung deutlich anstieg, erhöhten sich die Werte bei der Applikationsform i.v. von 10.0 IU/l nach drei Monaten auf 10.7 IU/l nach sechs Monaten nur unwesentlich.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Applikationsform oral und i.v. zeigt sich jedoch weder zum Zeitpunkt der ersten noch der zweiten (p = 0.65 bzw. p = 0.75 im U-Test nach Mann und Whitney) Nachuntersuchung.

Abbildung 15 zeigt die geometrischen Mittelwerte des TRAK zum Zeitpunkt der Nach-

untersuchungen, wobei nur diejenigen Patienten berücksichtigt sind, bei denen die Ergebnisse beider Kontrolluntersuchungen vorlagen (n = 77). Der Anstieg der TRAK Werte bei der Applikationsform oral und der Abfall selbiger bei der Applikationsform i.v. von der ersten bis zur zweiten Nachuntersuchung wird deutlich.



**Abbildung 15.** TRAK Titer zum Zeitpunkt der ersten (1) und zweiten (2) Nachuntersuchung aufgeteilt nach der Applikationsform. Anzahl der Patienten, Geometrischer Mittelwert mit Standardabweichung und Normbereich (< 2 IU/l). Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

Alle Patienten, die während der Behandlung eine thyreosuppressive Medikation erhielten, haben sechs Monate nach der RIT mit  $70.9 \pm 47.6$  IU/l signifikant höhere TRAK Spiegel verglichen mit Patienten ohne intratherapeutischer Thyreostase mit  $24.0 \pm 30.9$  IU/l ( $p < 0.05$ ).

Studienteilnehmer mit prätherapeutisch hohen fT3 ( $\tau = 0.38$ ,  $p < 0.05$ ) und fT4 ( $\tau = 0.49$ ,  $p < 0.01$ ) Werten weisen ebenfalls größere TRAK Spiegel zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung auf. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang mit der verabreichten Aktivität. Bei Patienten mit großen therapeutischen Aktivitäten ist der Antikörpertiter sechs Monate nach der Behandlung signifikant erhöht ( $\tau = 0.36$ ,  $p < 0.05$ ).

### 3.4.2 Targetvolumen

Das posttherapeutische Knotenvolumen der Patienten mit UFA musste rechnerisch ermittelt werden, da bei der Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lediglich das Gesamtvolumen der Schilddrüse bestimmt wurde. Von 60 % der Patienten konnten somit die Daten der 3- Monatskontrolle und von 42 % der Patienten die der 6- Monatskontrolle gewonnen werden. Für den Rest der Patienten ergaben sich aus dieser Vorgehensweise negative Knotenvolumina, da es infolge der RIT nicht nur zu einer Verkleinerung der autonomen Herde, sondern auch zu einer Reduktion des Gesamtvolumens der Schilddrüse kommt.

Das Knotenvolumen der Patienten mit UFA beträgt zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung  $7.2 \pm 7.7$  ml, zum Zeitpunkt der zweiten Kontrolle  $6.7 \pm 7.3$  ml. Verglichen mit dem prätherapeutischen Knotenvolumen ( $10.3 \pm 9.1$  ml) entspricht dies einer Volumenabnahme des autonomen Herdbefundes von ca. 35 % in sechs Monaten.

Die Patienten mit MB weisen Schilddrüsenvolumina von  $15.8 \pm 9.5$  ml nach drei bzw.  $11.2 \pm 7.2$  ml nach sechs Monaten auf. Hier kommt es zu einer Volumenreduktion von über 40 % (prätherapeutisches Schilddrüsenvolumen  $28.1 \pm 15.3$  ml).

Das posttherapeutische Targetvolumen ist innerhalb der Erkrankungsgruppen zwischen den beiden Applikationsformen nicht signifikant verschieden (Tabelle 31).

		Targetvolumen (ml)							
		3- Monate			6- Monate				
Diagnose	Applikation	n	MW	± SD	p	n	MW	± SD	p
UFA	oral	10	6.3	7.7	0.62	6	7.8	7.9	0.27
	i.v.	16	3.8	4.7		9	8.6	8.4	
MB	oral	26	16.9	11.6	0.75	18	13.1	8.3	0.12
	i.v.	22	14.5	6.4		16	8.3	5.2	

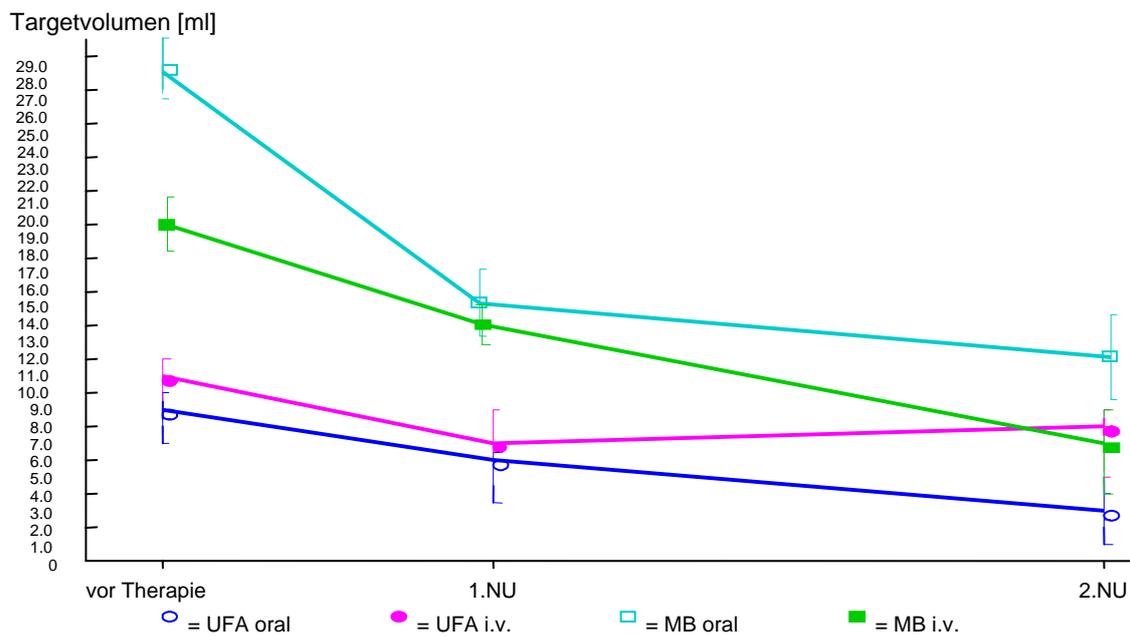
**Tabelle 31.** Targetvolumen (ml) drei und sechs Monate nach RIT aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

Ein halbes Jahr nach der RIT hat sich das Knotenvolumen im Diagnosearm UFA um

45 % bei der Applikationsform oral bzw. 35 % bei der Applikationsform i.v. verkleinert.

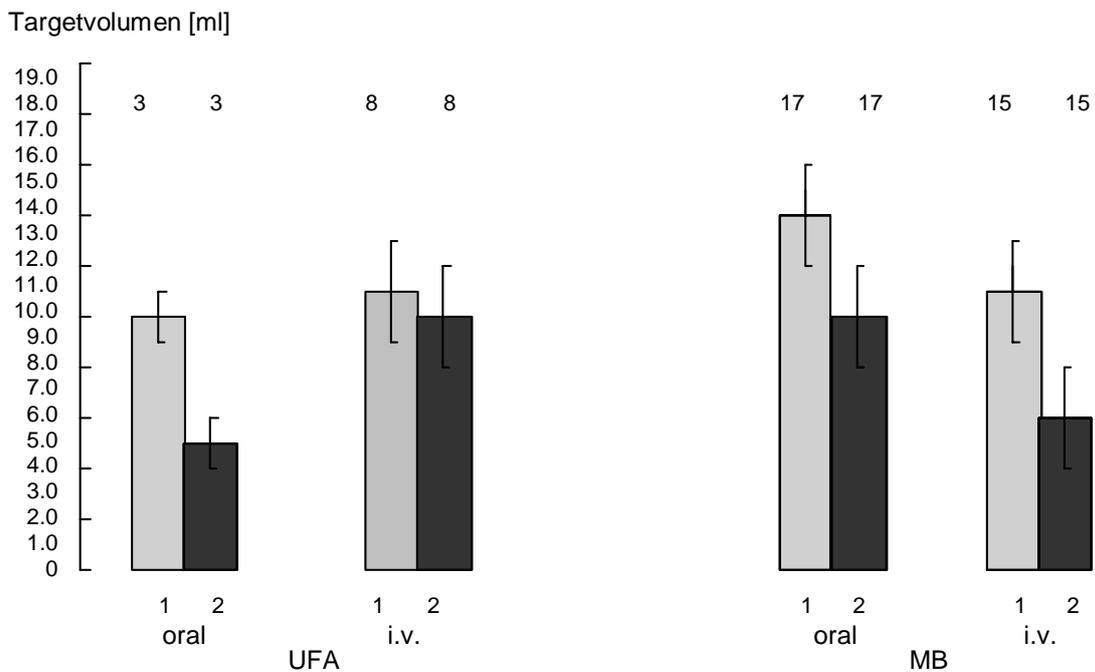
Bei den Patienten mit MB fand eine Reduktion des Schilddrüsenvolumens um 35 % bei der Applikationsform oral und 48 % bei der Applikationsform i.v. im selben Zeitraum statt. Die Volumenabnahme von der ersten zur zweiten Nachuntersuchung ist nur bei den Patienten mit MB signifikant (UFA oral:  $p = 0.26$ , UFA i.v.:  $p = 0.45$ , MB oral:  $p < 0.01$ , MB i.v.:  $p < 0.001$ ).

Abbildung 16 veranschaulicht den posttherapeutischen Verlauf des Targetvolumens entsprechend der Diagnose und Applikationsform. Der jeweilige Mittelwert ergibt sich aus den Daten der Nachuntersuchungen. Da der 95%- Vertrauensbereich des Schilddrüsenvolumens bei Frauen (6 – 25 ml) und Männern (9 – 38 ml) verschieden ist, wurden die Volumina der männlichen Patienten auf die weiblichen Werte umgerechnet (66 % der Studienteilnehmer sind Frauen).



**Abbildung 16.** Posttherapeutischer Verlauf des Targetvolumens aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Mittelwert und Standardabweichung. Zur Darstellung des Normbereichs wurden die männlichen Schilddrüsenvolumina auf die weiblichen Werte umgerechnet. 1. NU = Nachuntersuchung 1, 2. NU = Nachuntersuchung 2. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

In Abbildung 17 ist das Targetvolumen zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach drei bzw. sechs Monaten dargestellt. Hierbei wurden nur die 43 Patienten berücksichtigt, welche sowohl den ersten als auch den zweiten Nachuntersuchungstermin wahrgenommen haben.



**Abbildung 17.** Targetvolumen (ml) zum Zeitpunkt der ersten (1) und zweiten (2) Nachuntersuchung aufgeteilt nach der Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig).

### 3.4.3 Iodausscheidung im Urin

Tabelle 32 stellt den Zusammenhang zwischen der prätherapeutischen Iodausscheidung der Patienten und dem Therapieergebnis nach drei- bzw. sechs Monaten dar. Hierbei findet sich keinerlei Signifikanz ( $p = 1.0$ ). Auch innerhalb der vier Studiengruppen zeigt die Iodidkonzentration keinen signifikanten Einfluss auf den Behandlungserfolg.

<b>Iodausscheidung (Urin)</b>									
		drei Monate				sechs Monate			
<b>Funktionslage</b>		1	2	3	Gesamt	1	2	3	Gesamt
Hypothyreose	n	25	2	0	27	9	1	0	10
	%	27.6%	18.2%	-	26.0%	11.5%	14.3%	-	11.5%
Euthyreose	n	47	7	1	55	50	5	1	56
	%	51.9%	63.6%	50.0%	52.9%	64.1%	71.4%	50.0%	64.4%
Hyperthyreose	n	19	2	1	22	19	1	1	21
	%	20.9%	18.2%	50.0%	21.1%	24.4%	14.3%	50.0%	24.1%
Gesamt	n	91	11	2	104	78	7	2	87
	%	87.5%	10.6%	1.9%		89.7%	8.0%	2.3%	

**Tabelle 32.** Iodausscheidung im Urin aufgeteilt nach der Funktionslage der Schilddrüse (Hypo-, Eu- bzw. Hyperthyreose) drei- bzw. sechs Monate nach RIT. Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten innerhalb der Konzentrationsgruppen (Gruppe 1 < 100 µg/l, Gruppe 2 = 100 – 300 µg/l, Gruppe 3 > 300 µg/l).

### 3.4.4 Therapieergebnis

Zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung nach drei Monaten ( $12.2 \pm 2.4$  Wochen) waren 53 % der Patienten euthyreot und 26 % hypothyreot, bei 21 % der Patienten lag immer noch eine hyperthyreote Stoffwechsellaage vor. Bei der zweiten Nachuntersuchung sechs Monate ( $34.4 \pm 16.8$  Wochen) nach der RIT hatten 64 % der Patienten einen ausgeglichenen Stoffwechsellage, 11 % wiesen eine Unter- und 24 % eine Überfunktion der Schilddrüse auf (Tabelle 33). Die Anzahl der nachuntersuchten Patienten ist zwischen den Diagnosegruppen UFA und MB weder bei der ersten ( $p = 0.42$ ) noch bei der zweiten Kontrolluntersuchung ( $p = 0.30$ ) signifikant verschieden.

Stoffwechsellaage	Nachuntersuchung			
	3- Monate		6- Monate	
	n	%	n	%
Hypothyreose	27	26.0%	10	11.5%
Euthyreose	55	52.9%	56	64.4%
Hyperthyreose	22	21.2%	21	24.1%
Gesamt	104	100.0%	87	100.0%
nachuntersucht	104	90.4%	87	75.7%
nicht nachuntersucht	11	9.6%	28	24.4%
Gesamt	115	100.0%	115	100.0%

**Tabelle 33.** Funktionslage der Schilddrüse (Hypo-, Eu- bzw. Hyperthyreose) drei bzw. sechs Monate nach RIT. Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten. Prozentsätze sind auf die Anzahl der Nachuntersuchten bezogen, der Anteil der nicht Nachuntersuchten auf das gesamte Studienkollektiv.

#### 3.4.4.1 Unifokale Autonomie

53 Patienten (88.3 %) der Diagnosegruppe UFA wurden drei Monate nach der RIT untersucht. 41 Patienten waren euthyreot (77.4 %) und 4 hypothyreot (7.5 %), 8 Patienten (15.1 %) hatten eine hyperthyreote Stoffwechsellaage.

Die Ergebnisse der zweiten Kontrolluntersuchung lagen von 43 Patienten (71.7 %) vor. Bei 34 (79.1 %) Patienten fand sich ein euthyreoter, bei drei (7.0%) ein hypothyreoter und bei 6 Patienten (14.0 %) ein hyperthyreoter Stoffwechsellage sechs Monate

nach der Therapie.

Bei der Applikationsform oral waren nach drei Monaten (n = 23) 19 Patienten euthyreot (82.6 %), 2 hypothyreot (8.7 %) und 2 Patienten hyperthyreot (8.7 %). Sechs Monate (n = 17) nach der RIT hatten 16 Patienten (94.1 %) eine normale und ein Patient eine erhöhte Stoffwechsellage.

Bei der Applikationsform i.v. waren zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung (n = 30) 22 Patienten euthyreot (73.3 %) und 2 hypothyreot (6.7 %), bei 6 Patienten wurde auch weiterhin eine Überfunktion der Schilddrüse beobachtet (20.0 %). Zum Zeitpunkt der zweiten Kontrolle (n = 26) wiesen hier 18 Patienten (69.2 %) eine normale, drei Patienten (11.5%) eine erniedrigte und 5 Patienten (19.2 %) eine erhöhte Schilddrüsenstoffwechsellage auf (Abbildungen 18 und 19).

#### **3.4.4.2 Morbus Basedow**

Von den 51 Patienten (92.7 %) mit MB, welche drei Monate nach der RIT kontrolliert wurden, waren 23 Patienten hypothyreot (45.1 %), 14 Patienten euthyreot (27.4 %) und 14 Patienten hyperthyreot (27.4 %). Die Ergebnisse der zweiten Nachuntersuchung lagen von insgesamt 44 Patienten (80.0 %) vor, wobei hier 7 Patienten eine Unterfunktion (15.9 %) und 22 Patienten eine Normalfunktion der Schilddrüse (50.0 %) sechs Monate nach der Behandlung aufwiesen. Bei 15 Patienten wurde weiterhin eine Schilddrüsenüberfunktion beobachtet (34.1 %).

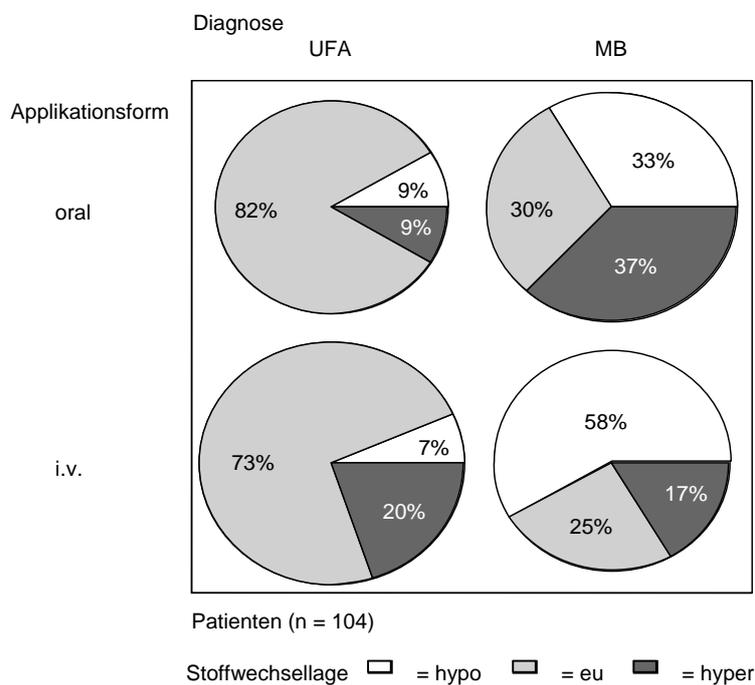
Bei der Applikationsform oral liegen die 3-Monats-Kontrollergebnisse von 27 Patienten vor. 9 Patienten waren hypothyreot (33.3 %) und 8 euthyreot (29.6 %), 10 Patienten waren hyperthyreot (37.0 %). Die 6- Monats Kontrollergebnisse sind von 24 Patienten dokumentiert, wobei 4 Patienten einen hypothyreoten (16.7 %), 12 Patienten einen euthyreoten (50.0 %) und 8 Patienten einen hyperthyreoten Stoffwechselzustand (33.3 %) aufwiesen.

Von den Patienten mit MB, welche i.v. mit <sup>131</sup>I behandelt wurden, waren nach drei Monaten (n = 24) 14 hypothyreot (58.3 %), 6 euthyreot (25.0 %) und 4 hyperthyreot (16.7 %). Sechs Monate nach der RIT (n = 20) fand man bei 3 Patienten eine Unterfunktion (15.0 %), bei 10 Patienten eine ausgeglichene Stoffwechsellage (50.0 %) und bei 7 Patienten (35.0 %) eine Überfunktion der Schilddrüse (Abbildungen 18 und 19).

### 3.4.4.3 Behandlungsergebnis nach drei Monaten

In Abbildung 18 ist das Behandlungsergebnis aller nachuntersuchter Patienten drei Monate (n = 104) nach RIT entsprechend der Diagnose und Applikationsform zusammenfassend dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Diagnose bzw. Applikationsform und Stoffwechsellage besteht in keinem der vier Studienarme.



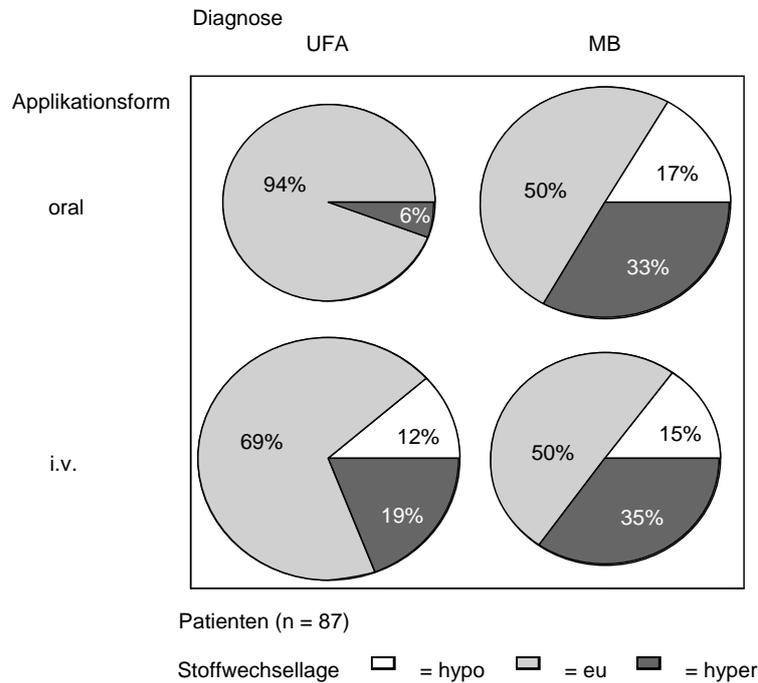
**Abbildung 18.** Therapieergebnis aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform drei Monate nach RIT. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig). Stoffwechsellage entsprechend dem gemessenen TSH Wert: hypo = Hypothyreose, eu = Euthyreose und hyper = Hyperthyreose.

### 3.4.4.4 Behandlungsergebnis nach sechs Monaten

In Abbildung 19 ist das Behandlungsergebnis aller nachuntersuchter Patienten sechs Monate (n = 87) nach RIT entsprechend der Diagnose und Applikationsform zusammenfassend dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Diagnose bzw. Applikationsform und Stoff-

wechsellage besteht in keinem der vier Studienarme.



**Abbildung 19.** Therapieergebnis aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform sechs Monate nach RIT. UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale  $^{131}\text{I}$  Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse  $^{131}\text{I}$  Applikation (flüssig). Stoffwechsellage entsprechend dem gemessenen TSH Wert: hypo = Hypothyreose, eu = Euthyreose und hyper = Hyperthyreose.

Mit beiden Applikationsformen wurden identisch gute Behandlungsergebnisse erzielt; eine signifikante Überlegenheit der oralen bzw. intravenösen Applikation des  $^{131}\text{I}$  konnte in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Der Therapieerfolg scheint somit weniger von der Applikationsform des Radionuklids, als vielmehr von der unterschiedlichen Kinetik des  $^{131}\text{I}$  bei Radioiodtest und RIT, z.B. infolge verschiedener Bioverfügbarkeit, abzuhängen.

In den Tabellen 34, 35 und 36 sind die Basischarakteristiken des gesamten Studienkollektivs, sowie das abschließende Behandlungsergebnis in den Diagnosearmen UFA und MB sechs Monate nach der RIT zusammenfassend dargestellt.

	UFA					MB				
	oral		i.v.		p	oral		i.v.		p
	(n = 30)		(n = 30)			(n = 29)		(n = 26)		
MW ± SD		MW± SD		MW ± SD		MW ± SD				
<b>Männer (n)</b>	10		11		7		11			
<b>Frauen (n)</b>	20		19		22		15			
<b>Alter (Jahre)</b>	61.3	14.2	60.7	12.8	0.74	46.1	14.3	49.2	15.7	0.58
<b>Herddosis (Gy)</b>	323.9	120.0	324.9	104.4	0.81	222.8	79.7	229.0	62.0	0.69
<b>Aktivität (MBq)</b>	311.5	146.0	466.5	260.2	<0.05	478.1	238.8	382.2	223.5	0.07
<b>Targetmasse (g)</b>	9.1	8.6	11.6	9.7	0.12	32.0	16.7	23.8	12.6	0.06
<b>TSH (mU/l)</b>	0.4	1.2	0.2	0.2	0.37	0.3	0.8	0.7	1.4	0.17
<b>fT3 (pmol/l)</b>	7.2	3.4	6.5	1.5	0.77	9.7	8.3	8.8	6.8	0.94
<b>fT4 (pmol/l)</b>	17.9	7.1	19.8	7.8	0.18	25.8	17.5	22.6	13.2	0.54

**Tabelle 34.** Basischarakteristik des Studienkollektivs aufgeteilt nach Diagnose und Applikationsform. Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). UFA = Unifokale Autonomie, MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

	UFA oral					UFA i.v.				
	Erfolg		Misserfolg		p	Erfolg		Misserfolg		p
	(n = 16)		(n = 1)			(n = 21)		(n = 5)		
MW ± SD		MW± SD		MW ± SD		MW ± SD				
<b>Männer (n)</b>	5		0		10		1			
<b>Frauen (n)</b>	11		1		11		4			
<b>Alter (Jahre)</b>	59.9	15.0	79.0	-	-	60.0	12.7	63.4	16.2	0.45
<b>Herddosis (Gy)</b>	332.9	122.0	312.0	-	-	308.9	60.9	361.4	211.8	0.95
<b>Aktivität (MBq)</b>	295.4	126.0	577.0	-	-	493.9	258.2	228.4	147.0	<0.05
<b>Targetmasse (g)</b>	7.7	6.2	40.0	-	-	11.8	10.7	7.40	5.46	0.31
<b>TSH (mU/l)</b>	0.2	0.3	0.1	-	-	0.16	0.18	0.15	0.25	0.45
<b>fT3 (pmol/l)</b>	6.6	2.6	19.3	-	-	6.14	1.04	8.32	2.11	<0.05
<b>fT4 (pmol/l)</b>	17.3	5.4	40.7	-	-	19.1	8.24	23.1	5.30	0.08

**Tabelle 35.** Behandlungsergebnis in der Erkrankungsgruppe UFA sechs Monate nach RIT. Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Erfolg = Hypothyreose/Euthyreose, Misserfolg = Hyperthyreose. UFA = Unifokale Autonomie. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

	MB oral					MB i.v.				
	Erfolg		Misserfolg		p	Erfolg		Misserfolg		p
	(n = 16)		(n = 8)			(n = 13)		(n = 7)		
MW ± SD		MW± SD			MW ± SD		MW ± SD			
<b>Männer (n)</b>	2		3			5		3		
<b>Frauen (n)</b>	14		5			8		4		
<b>Alter (Jahre)</b>	43.9	12.0	50.1	19.1	0.38	47.4	14.5	45.1	17.8	0.63
<b>Herddosis (Gy)</b>	237.8	89.7	190.3	70.2	0.33	237.1	67.5	220.9	63.2	0.56
<b>Aktivität (MBq)</b>	461.5	184.7	510.1	221.8	0.53	355.3	256.3	435.3	207.5	0.18
<b>Targetmasse (g)</b>	27.6	15.4	42.3	15.2	<0.05	19.9	13.0	29.3	9.67	<0.05
<b>TSH (mU/l)</b>	0.3	0.6	0.1	0.1	0.78	0.22	0.37	0.67	1.09	0.49
<b>fT3 (pmol/l)</b>	9.0	6.9	11.9	11.8	0.42	10.3	8.77	8.73	4.81	0.71
<b>fT4 (pmol/l)</b>	24.2	17.2	30.7	19.7	0.2	25.2	14.3	23.8	15.1	0.8

**Tabelle 36.** Behandlungsergebnis in der Erkrankungsgruppe MB sechs Monate nach RIT. Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Erfolg = Hypothyreose/Euthyreose, Misserfolg = Hyperthyreose. MB = Morbus Basedow. Oral = orale <sup>131</sup>I Applikation (Kapsel), i.v. = intravenöse <sup>131</sup>I Applikation (flüssig).

## 4. Diskussion

Die Radioiodtherapie ist eine von zwei Alternativen bei der Behandlung einer Hyperthyreose infolge Morbus Basedow oder funktioneller Autonomie (44).

Während die Wirksamkeit der RIT inzwischen eindeutig belegt ist (34), steht heute vor allem die Optimierung des Behandlungserfolges im Vordergrund. Hierzu werden verschiedene Dosiskonzepte (Standardaktivität vs. prätherapeutische Dosiskalkulation), Therapieparameter (individuell ermittelte vs. empirische HWZ) und Einflussfaktoren (Thyreostase) der RIT diskutiert (20, 23, 27, 39, 44, 45).

In der hier vorliegenden Studie wurde untersucht, wie der Einfluss der Applikationsform des  $^{131}\text{I}$ , d.h. orale (Kapsel) versus intravenöse (flüssig) Verabreichung des Radionuklids, auf das Ergebnis der RIT einzuschätzen ist. Vergleichbare Arbeiten zu diesem Thema sind in der Literatur der letzten 20 Jahre nicht zu finden.

Das Hauptproblem bei der Zubereitung des  $^{131}\text{I}$  ist die Flüchtigkeit des Radioiodids (10, 19, 24). Mehrere Methoden wurden daher entwickelt, diesen Effekt zu vermindern (24, 25, 31, 52). Sowohl die Bindung an einen inerten Füllstoff innerhalb einer Gelatinekapselform, als auch der Zusatz von destilliertem Wasser, reduzieren die Flüchtigkeit des Radioiodids (21).

Heute steht das Radionuklid  $^{131}\text{I}$  in Kapsel- und in flüssiger Form zur oralen bzw. i.v. Applikation bei der RIT zur Verfügung. Aufgrund der bequemeren Verabreichung und Handhabung, sowie der einfacheren Lagerung und Auslieferung, wird die Kapselform des  $^{131}\text{I}$  bevorzugt eingesetzt (21).

Es zeigen sich jedoch Nachteile hinsichtlich der sofortigen Bioverfügbarkeit, Dosierungsflexibilität und Kosten im Gegensatz zur flüssigen Form. Eine verzögerte oder inkomplette Resorption der Kapsel im Magen- Darm- Trakt führt nicht nur zu einem verzögerten Anstieg der Serumkonzentration und somit zu einer Verringerung des  $^{131}\text{I}$  Uptakes in der Schilddrüse (6), sondern auch zu einer erhöhten Dosisbelastung der Magenschleimhaut (50). Eine möglichst genaue Aktivitätsbemessung zum Erzielen einer bestimmten Herddosis wird in der Regel durch die Kombination von Kapseln unterschiedlicher Aktivität erreicht. Die individuelle Bestellung einer Kapsel mit exakter

Aktivität ist in den meisten Zentren eher die Ausnahme (21), da sie ähnliche Toleranzen beinhaltet. Gelegentlich limitieren anatomische Veränderungen (Ösophagusstriktur) und Begleiterkrankungen (Dysphagie) des Patienten den Einsatz des  $^{131}\text{I}$  in der festen Form. Alleine die bequemere Handhabung und Verabreichung erscheint aber oftmals ausreichend, der Kapsel den Vorzug vor der flüssigen oralen oder i.v.  $^{131}\text{I}$  Applikation zu geben.

In der hier vorliegenden Studie wurden insgesamt 120 Patienten, 60 mit UFA und 60 mit MB (5 Dropouts) mit einer RIT behandelt. Die Applikation des  $^{131}\text{I}$  erfolgte in jeder Krankheitsgruppe entweder in oraler (Kapsel) oder i.v. (flüssig) Form. Es ergeben sich vier Gruppen wie folgt: UFA oral (n= 30), UFA i.v. (n= 30), MB oral (n= 29) und MB i.v. (n= 26).

Die Geschlechtsverteilung (3:1 zu Gunsten der Frauen) und das Alter der Patienten (UFA im Mittel 10 Jahre älter als MB) stehen im Einklang mit anderen Arbeiten (18, 27), ebenso die signifikant niedrigere Targetmasse bei UFA und die prätherapeutisch ermittelten Funktionswerte fT3, fT4, TSH und TRAK (27, 35, 45).

Die angestrebten Zieldosen, 300 Gy bei UFA und 200 Gy bei MB, sind vergleichbar mit denen anderer Arbeitsgruppen (5, 26, 39) und entsprechen den Leitlinien zur RIT (13). Der von Peters et al. (35, 37) 1997 beschriebene Behandlungserfolg von 80 % bei Patienten mit MB, die eine Zieldosis von 200 Gy erhielten, konnte in dieser Studie nicht erreicht werden. Nur 66 % der Patienten in der Erkrankungsgruppe MB zeigten sechs Monate nach der RIT eine hypo- bzw. euthyreote Stoffwechsellage. Der Hypothyreoseanteil lag hier mit 16 % jedoch deutlich unter dem von Peters mit 44 %.

In einer Arbeit von Sabri et al. (42) zeigen 68 % der Patienten mit MB drei Monate nach RIT ein positives Behandlungsergebnis, wobei nur eine substitutionsbedürftige Hypothyreose als Therapieerfolg gewertet wurde. Dagegen liegt die Hypothyreoserate in der Erkrankungsgruppe MB in unserer Studie nach drei Monaten bei 45 %.

Während Sabri allerdings Herddosen von 267 Gy erreicht, liegt die mittlere erzielte Dosis im Diagnosearm MB in dieser Arbeit bei lediglich 225 Gy. Eine um 20 % niedrigere

Herddosis führt hier somit zu einer 20 % geringeren Erfolgsrate.

In der Erkrankungsgruppe UFA zeigen 86 % der Patienten sechs Monate nach RIT ein positives Therapieergebnis, d.h. eine eu- bzw. hypothyreote Stoffwechsellage. Langhammer et al. (29) beschreibt für diese Diagnose einen Therapieerfolg von 92 % bei Herddosen von 386 Gy. Ob eine 6 % Steigerung des Behandlungserfolges auch eine 19 % Steigerung der Herddosis rechtfertigt, bleibt allerdings fraglich.

In der Studiengruppe UFA oral findet sich Langhammers Ergebnis mit 94 % erfolgreich behandelten Patienten bestätigt, wobei hier mit 324 Gy ebenfalls deutlich niedrigere Herddosen erzielt wurden.

Nach Schicha et al. (44) beträgt die unerwünschte Hypothyreoserate beim funktionsoptimierten Dosiskonzept zur Behandlung von UFA zwischen 10 – 20 %. Der Anteil der Patienten unserer Studie, die nach drei bzw. sechs Monaten eine Unterfunktion der Schilddrüse aufwiesen, lag mit durchschnittlich 7 % deutlich niedriger.

Dieses Ergebnis deckt sich mit denen von Guhlmann et al (15), die bei einer Zieldosis von 300 Gy über einen 85 % Behandlungserfolg und eine 8 % Hypothyreoserate ein Jahr nach RIT berichten.

Im folgenden werden nun die Ergebnisse der oralen und intravenösen Applikationsform bei UFA und MB miteinander verglichen und diskutiert.

Die Targetmasse der RIT ist bei UFA signifikant geringer, da im Gegensatz zu MB, bei dem eine Überfunktion des gesamten thyroidalen Gewebes vorliegt, nur die autonomen hyperthyreoten Bereiche innerhalb der Schilddrüse mit Radioiod behandelt werden ( $10.3 \pm 9.2$  g vs.  $28.1 \pm 15.3$  g).

Zwischen der oralen und i.v. Applikationsform besteht weder bei UFA noch bei MB ein signifikanter Unterschied in der Targetmasse. Somit kommt der Targetmasse als vorbestehender Einflussfaktor des Behandlungserfolges eher geringe Bedeutung zu.

Der Einfluss einer thyreostatischen Medikation (ATD) auf Radioiodtest und -therapie wird in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert. Während einige Autoren einen

negativen Effekt beschreiben (16, 43, 48), lassen andere Arbeiten keine Auswirkung einer gleichzeitigen ATD Behandlung auf das Ergebnis der RIT erkennen (27).

So berichten Urbanek et al. (49) über bessere Behandlungserfolge von Patienten mit MB, bei denen zwei Tage vor RIT die ATD Medikation abgesetzt wurde, wogegen Körber et al. (27) keinen Einfluss von ATD' s auf das Therapieergebnis bei Patienten mit MB feststellen konnten.

Da die Interaktion von ATD' s mit der RIT noch nicht abschließend geklärt ist und gleiche Ausgangsbedingungen in allen vier Studienarmen herrschen sollten, wurde die antithyroidale Medikation bei fast allen Patienten spätestens zwei Tage vor der RIT ausgesetzt. Fünfzehn (13.0 %) Patienten wurden unter ATD' s mit  $^{131}\text{I}$  behandelt, wobei der Einflussgrad auf das Therapieergebnis aufgrund der geringen Patientenzahl statistisch nicht gesondert untersucht wurde.

Da die Varianzanalyse keine signifikante Interaktion für ATD zwischen der oralen und i.v. Applikationsform ergab, konnte auf eine gesonderte Betrachtung der intratherapeutisch antithyroidal behandelten Patienten im weiteren Verlauf verzichtet werden.

Für die verabreichte Aktivität zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen der oralen und intravenösen  $^{131}\text{I}$  Applikation.

Während in der Erkrankungsgruppe UFA höhere Aktivitäten i.v. als oral verabreicht wurden, erhielten Patienten der Gruppe MB niedrigere Aktivitäten i.v. als oral.

Aufgrund der größeren Targetmassen in den Gruppen UFA i.v. und MB oral, ist diese Verteilung durchaus verständlich. Die verabreichte Aktivität ist umso höher, je größer die Targetmasse ist (33).

In allen vier Studienarmen liegt die verabreichte Aktivität um 1 % bis 12 % über der prätherapeutisch im Radioiodtest Ermittelten. Die exakte Dosierung ist demnach nicht nur bei der Verwendung von  $^{131}\text{I}$  Kapseln problematisch, sondern auch beim Einsatz der i.v. Lösung. Bei der i.v. Applikationsform lag die Abweichung mit 11 % (UFA) bzw. 12 % (MB) sogar über derjenigen der oralen Applikationsform mit 10 % (UFA) bzw. 1 % (MB). Aufgrund der guten Therapieergebnisse in allen vier Studienarmen ist diese Überschreitung jedoch zu tolerieren und scheint den Behandlungserfolg nicht negativ zu beeinflussen.

Erwartungsgemäß findet man, aufgrund der unterschiedlichen Dosiskonzepte (13, 27),

bei UFA signifikant höhere Herddosen als bei MB.

Innerhalb der Diagnosegruppen ist die erzielte Herddosis zwischen der oralen und i.v. <sup>131</sup>I Applikation allerdings nicht signifikant verschieden. In allen vier Studienarmen wird die Zieldosis um ca. 25 Gy überschritten, wobei die positive Abweichung im Diagnosearm UFA mit 8 % geringer ist als die in der Erkrankungsgruppe MB mit 13 %. Da letztere Patienten jedoch auch höhere Uptake- Werte und größere Targetmassen aufweisen, ist die höhere mittlere Herddosis in dieser Gruppe rechnerisch erklärbar (7).

Bei drei Patienten aus der Diagnosegruppe UFA errechnete sich eine hohe erzielte Dosis zwischen 637 und 700 Gy bei einer gleichzeitig niedrigen Aktivität zwischen 126 und 159 MBq. Die Targetmasse lag bei allen drei Patienten zwischen 2 und 4 g, der Anteil des autonomen Herdes am Gesamtvolumen der Schilddrüse betrug weniger als 10 %. Da die erzielte Dosis gemäß dem Berechnungsmodell (7, 12) umgekehrt proportional zur Targetmasse der RIT ist, erklärt sich die Diskrepanz zwischen erzielter Dosis und verabreichter Aktivität.

Mit der RIT wird nicht nur die Überfunktion der Schilddrüse beseitigt, es kommt auch zu einer posttherapeutischen Schilddrüsenverkleinerung.

In der hier vorliegenden Arbeit findet sich sechs Monate nach RIT bei MB eine Reduktion des Schilddrüsenvolumens auf 55 % des Ausgangsvolumens. Über ähnliche Werte berichten Schicha (44) und Peters (35). Da die Volumenreduktion abhängig von der Herddosis ist (36), sind Vergleiche zu anderen Studien nur bei selben Dosiskonzepten möglich.

Im Diagnosearm UFA kam es innerhalb von sechs Monaten nach RIT zu einer Verkleinerung der autonomen Herde um 45 % bei der oralen bzw. 35 % bei der i.v. Applikationsform. Die von Guhlmann (15) beschriebene Reduktion des Knotenvolumens um 50 % bei UFA wurde in dieser Studie somit nicht erreicht. Das posttherapeutische Knotenvolumen der Patienten mit UFA musste in unserer Studie allerdings rechnerisch ermittelt werden, da bei der Nachuntersuchung in den meisten Fällen lediglich das Gesamtvolumen der Schilddrüse bestimmt wurde. Somit konnten nur von 60 % der Patienten zum Zeitpunkt der ersten und von 42 % der Patienten zum Zeitpunkt der zweiten Kontrolluntersuchung die Knotenvolumina ermittelt werden. Für den Rest der Patienten

ergaben sich negative Werte, da die RIT nicht nur zu einer Verkleinerung der autonomen Herde führt, sondern auch eine Reduktion des Gesamtvolumens der Schilddrüse bewirkt. Die statistische Aussagekraft der errechneten, posttherapeutischen Herdvolumina wird daher in dieser Arbeit zurückhaltend betrachtet.

Bei den Patienten mit MB fand eine Reduktion des Schilddrüsenvolumens um 35 % bei der oralen und 48 % bei der i.v. Applikationsform statt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Applikationsformen besteht innerhalb der Diagnosearme jedoch nicht.

Da die Volumenabnahme bei UFA auf einer Schrumpfung des autonomen Gewebes beruht (15), welches nur einen Teil des Gesamtvolumens ausmacht, ist die Größenabnahme des gesamten Schilddrüsenvolumens mit 31 % bei der oralen und 31 % bei der i.v. Applikationsform in dieser Erkrankungsgruppe geringer als bei MB. Letztere zeigte eine signifikante Verkleinerung der Schilddrüse von der ersten zur zweiten Nachuntersuchung.

Therapieversager wiesen in allen vier Studienarmen zum Zeitpunkt der RIT höhere Knoten- bzw. Schilddrüsenvolumina als Therapieerfolge auf. Dies steht im Einklang mit anderen Studien (11, 14, 37, 38) und belegt die Abhängigkeit der posttherapeutischen Schilddrüsenfunktion vom prätherapeutischen Targetvolumen.

In der Erkrankungsgruppe UFA zeigt sich bei den erfolgreich therapierten Patienten sechs Monate nach der RIT eine Reduktion des Knotenvolumens auf 55 % des prätherapeutischen autonomen Volumens bei der oralen und 80 % bei der i.v. Applikationsform, während die Therapieversager nur eine Volumenverminderung auf 87 % der Ausgangsgröße des Herdbefundes aufweisen. Umgekehrt verhält es sich im Diagnosearm MB. Hier weisen die Therapieversager größere Volumenreduktionen als die Behandlungserfolge ein halbes Jahr nach RIT auf. Aufgrund der geringen Patientenzahl sind diese Zusammenhänge jedoch zurückhaltend zu betrachten. Wenngleich eine posttherapeutische Verkleinerung der Schilddrüse durch die RIT erzielt wird, so lässt dies nicht zwangsläufig auf einen Behandlungserfolg schließen. Entscheidend ist letztendlich die Stoffwechsellage der Schilddrüse, d.h. die zuverlässige Beseitigung der Hyperthyreose.

104 Patienten (90 %) wurden zur Beurteilung des Zwischenergebnisses drei Monate nach RIT untersucht.

In der Diagnosegruppe UFA wiesen bei der Applikationsform oral 91.3 % der Patienten ein positives- und 8.7 % der Patienten ein negatives Therapieergebnis auf. Bei der Applikationsform i.v. wurden 80 % der Patienten als Therapieerfolg und 20 % der Patienten als Therapieversager eingestuft. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Bei beiden Applikationsformen zeigten die Therapieversager höhere initiale Targetvolumina, höhere Aktivitäten und niedrigere Herddosen. Letztere lag mit 286 Gy bei der Applikationsform i.v. fast 10 % unter derjenigen der Applikationsform oral mit 312 Gy. Die höhere Versagerquote ist somit durchaus plausibel und darf nicht Nachteilig für die Applikationsform i.v. gewertet werden.

In der Diagnosegruppe MB wiesen bei der Applikationsform oral 63 % der Patienten einen Behandlungserfolg und 37 % einen Misserfolg auf, wohingegen bei der Applikationsform i.v. 83.3 % ein positives- und 16.7 % ein negatives Behandlungsergebnis zeigten. Wiederum ist dieser Unterschied nicht signifikant. Auch hier besaßen die Therapieversager bei beiden Applikationsformen höhere Schilddrüsenvolumina vor der RIT.

Da die Therapieversager bei der Applikationsform orale im Gegensatz zu jenen der Applikationsform i.v. sowohl größere Volumina (38 ml vs. 34 ml) als auch niedrigere Herddosen (255 Gy vs. 271 Gy) aufweisen, ist das schlechtere Ergebnis dieser Erkrankungsgruppe nicht als Nachteil der Applikationsform oral zu werten.

Zur Beurteilung des endgültigen Behandlungserfolges wurden die Patienten ein halbes Jahr nach RIT erneut untersucht.

Im Diagnosearm UFA entsprechen die Ergebnisse im wesentlichen denen der Dreimonatsuntersuchung. Bei der Applikationsform oral zeigten 94.1 % der Patienten und bei der Applikationsform i.v. 80.8 % der Patienten einen Therapieerfolg. Bei 5.9 % bzw. 19.2 % der Patienten lag weiterhin eine hyperthyreote Stoffwechsellaage vor. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Applikationsformen besteht auch nach sechs Monaten nicht.

Mit Erfolgsraten zwischen 80 – 95 % bei UFA, sind die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Arbeiten zu vergleichen (29, 37). So bezeichnet Reiners (39) Erfolgsraten von 85 – 100 % und Hypothyreosewahrscheinlichkeiten von 10 - 20 % bei UFA als zufriedenstellend. Der Behandlungserfolg bei der Applikationsform oral entspricht dem

von Tosch et al. (47), die bei UFA und Zieldosen von 300 Gy ebenfalls über Therapieerfolge von 94 % berichten.

Im Diagnosearm MB zeigten bei der Applikationsform oral 66.7 % der Patienten und bei der Applikationsform i.v. 65 % der Patienten einen Behandlungserfolg sechs Monate nach RIT.

Die von Peters et al. (35) in einer multizentrischen Studie beschriebenen RIT Erfolgsraten von 80 % bei MB mit 200 Gy Zieldosis werden in dieser Studie nicht erreicht. Während Peters jedoch Hypothyreoseraten von 44 % verzeichnet, tritt eine posttherapeutische Unterfunktion in unserem Kollektiv nur bei ca. 15 % der Patienten auf.

Die Volumenreduktion um im Mittel 60 % nach sechs Monaten steht im Einklang mit anderen Arbeiten (35). Die Therapieversager in der Diagnosegruppe MB wiesen bei beiden Applikationsformen ein größeres prä- und auch posttherapeutisches Schilddrüsen- bzw. Knotenvolumen, ein höheres Alter und eine geringere Herddosis auf.

Eine signifikante Überlegenheit der oralen bzw. intravenösen Applikation des  $^{131}\text{I}$  bei der RIT konnte in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Aufgrund der identisch guten Behandlungsergebnisse kann die Auswahl der Applikationsform somit stets individuell getroffen werden. Neben der Verfügbarkeit, den technischen Applikationsmöglichkeiten, dem Strahlenschutz und dem Patientenwunsch spielen heute nicht zuletzt die Kosten bei der Wahl der Applikationsform eine entscheidende Rolle. Diese liegen bei der Kapselform des  $^{131}\text{I}$  im Mittel doppelt so hoch wie bei der i.v. verabreichten Lösung des Radionuklids (21), wobei je nach Vertreiber, Land und Zeitpunkt durchaus abweichende Kostenverhältnisse bestehen können.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen der dieser Arbeit zugrunde liegenden prospektiven, randomisierten Studie wurden im Zeitraum Juli 2001 bis August 2002 insgesamt 120 Patienten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg mit den Diagnosen Unifokale Autonomie (UFA) und Morbus Basedow (MB) mit einer RIT behandelt. Die therapeutische Applikation des  $^{131}\text{I}$  erfolgte in jeder der Diagnosegruppen entweder oral in Kapsel-, oder intravenös in flüssiger Form.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einflussgrad der Applikationsmodalität des Radionuklids, d.h. orale (Kapsel) versus intravenöse (flüssige) Verabreichung des  $^{131}\text{I}$ , hinsichtlich des Therapieergebnisses zu untersuchen.

Ein halbes Jahr nach der RIT zeigten in der Erkrankungsgruppe UFA 94 % der Patienten bei der oralen Applikationsform und 81 % der Patienten bei der intravenösen Applikationsform einen Behandlungserfolg. In der Diagnosegruppe MB waren im gleichen Zeitraum 67 % der Studienteilnehmer bei der oralen Applikationsform und 65 % der Studienteilnehmer bei der intravenösen Applikationsform erfolgreich therapiert.

Zwischen beiden Applikationsformen wurden bei UFA und MB keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Therapieergebnisses gefunden. Das Ergebnis bietet somit keinen Anhalt dafür, dass bei der oralen Applikationsform enterale Absorptionsverluste von Radioiod auftreten. Ohne eine Verschlechterung des Behandlungserfolges zu befürchten, kann die Verabreichungsmodalität des Radionuklids daher individuell getroffen werden. Aus Handhabungsgründen und wegen des Strahlenschutzes des Personals wird man aber in der Regel die Kapsel bevorzugen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Alexander EK, Larsen PR. High Dose  $^{131}\text{I}$  Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves` Disease. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1073 – 1077
2. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism: Prognostic Factors for Outcome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3611 – 3617
3. Bell E, Grünwald F (Hrsg.). Radioiodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2000
4. Bogdan C, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A. Optimized radioiodine therapy of Graves` disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. Eur J Endocrinol 1999; 141: 117 – 121
5. Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R, Biersack HJ. Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. J Nucl Med 1993; 34: 1632 – 1638
6. Bonnyman J, Van Every B. Radiolytic breakdown of sodium iodide ( $^{131}\text{I}$ ) in sodium iodide ( $^{131}\text{I}$ ) capsules. Nucl Med Commun 1986; 7: 839 – 843
7. Buttermann G (Hrsg.). Radioiodtherapie bei Schilddrüsenerkrankungen: Indikation, Ergebnisse, Nebenwirkungen. pmi Verlag GmbH, Frankfurt/M, 1987
8. Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O (Hrsg.). Nuklearmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994
9. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real- time- Sonographie. Dtsch Med Wochenschr 1981; 106: 1338 – 1340

10. Croft BY. Safe handling of radioiodine. *J Nucl Med Technol* 1979; 20: 362 – 363
11. De Bruin TWA, Croon CDL, De Clerk JMH, Van Isselt JW. Standardized radioiodine therapy in Graves` disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Int Med* 1994; 236: 507 – 513
12. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Lassmann M, Leisner B, Reiners C, Schicha H. Verfahrensweisung zum Radioiodtest. *Nuklearmedizin* 2003; 3: 116 – 119
13. Dietlein M, Dressler J, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinien zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 217 – 220
14. Farrar JJ, Toft AD. Iodine- 131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 207 – 212
15. Guhlmann CA, Rendl J, Börner W. Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie und des M. Basedow. *Nuklearmedizin* 1995; 34: 20 – 23
16. Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Baumann J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves` disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 425 – 430
17. Heufelder AE, Spitzweg Ch. Pathogenese der immunogenen Hyperthyreose und endokrinen Orbitopathie. *Internist* 1998; 39: 599 – 606
18. Hörmann R (Hrsg.). Schilddrüsenkrankheiten. Leitfaden für Praxis und Klinik. Blackwell Wissenschafts- Verlag, Berlin/Wien, 1997
19. Howard BY. Safe handling of radioiodinated solutions. *J Nucl Med Technol* 1979; 4: 28 – 30

20. Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J. Determination of the minimum radioiodine dose in patients with Graves` disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1489 – 1495
21. Hung JC. Radioiodine Dispensing and Usage in a Centralized Hospital Nuclear Pharmacy. *Thyroid* 1997; 7: 289 – 294
22. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Thyrotoxicosis: Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1998; 27: 205 – 223
23. Kok SW, Smit JW, De Craen AJM, Goslings BM, Van Eck- Smit BLF, Romijn JA. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 1071 – 1078
24. Kowalsky RJ, Perry LR. Chemistry of radiopharmaceuticals. In: Kowalsky RJ, Perry LR (Hrsg.): *Radiopharmaceuticals in nuclear medicine practice*. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut 1987; 75 – 95
25. Kowalsky RJ, Perry LR. Chemistry, handling procedures and precautions of radioiodine. In: Kowalsky RJ, Perry LR (Hrsg.): *Radiopharmaceuticals in nuclear medicine practice*. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut 1987; 181 – 210
26. Körber C, Schneider P, Hänscheid H, Köck PR, Reiners C. Reliability of posttherapeutic dosimetry of patients with shorttime hospitalisation after radioiodine therapy. *Nuklearmedizin* 2000; 39: 1 – 4
27. Körber C, Schneider P, Körber- Hafner N, Hänscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves` disease and toxic nodular goitre. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1360 – 1364

28. Krohn K, Paschke R. Progress in Understanding the Etiology of Thyroid Autonomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3336 – 3345
29. Langhammer HR, Laubenbacher C, Hirsch C, Klingele C, Spyra JL, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M. Radioiodine therapy of functional autonomy of the thyroid gland. Treatment results in view of pre-treatment scintigraphic diagnosis and early response of triiodothyronine levels to treatment. *Med Klin* 1999; 94: 415 – 424
30. Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease. *Eur J Nucl Med* 2002; 29 (2): 453 – 457
31. Lockett LW, Stotler RE. Radioiodine volatilization from reformulated sodium iodide I- 131 oral solution. *J Nucl Med* 1980; 21: 477 – 479
32. Mann K, Gieseler R, Hörmann R. Ätiopathogenese des Morbus Basedow. *ZaeFQ* 1999; 93 (1): 29 – 34
33. Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol* 1948; 59: 260 – 281
34. Moser E. Radioiodine treatment of Plummer' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 (4): 63 – 65
35. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Radioiodine: Results of a Prospective Randomized Study. *Thyroid* 1997; 7: 247 – 251
36. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: Results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 59 – 63

37. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves` hyperthyroidism: standard vs. calculated  $^{131}\text{I}$ - iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicenter study. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 186 – 193
38. Pfeilschifter J, Elser H, Haufe S, Ziegler R, Georgi P. Einfluß prätherapeutischer Variablen auf die Wirkung einer standardisierten  $^{131}\text{I}$ - Therapie mit 150 Gy beim Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 81 – 86
39. Reiners C, Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *Eur J Nucl Med* 2002; 29 (2): 471 – 478
40. Reiners C, Sieper I, Simons G (Hrsg.). Schilddrüsendiagnostik: Diagnose und Therapiekontrolle. Behringwerke AG, Liederbach, 1994
41. Rini JN, Vallabhajosula S, Zanzonico P, et al. Thyroid Uptake of Liquid Versus capsule  $^{131}\text{I}$  tracers in Hyperthyroid Patients Treated With Liquid  $^{131}\text{I}$ . *Thyroid* 1999; 9: 347 – 352
42. Sabri O, Schulz G, Zimny M, Schreckenberger M, Zimny D, Wagenknecht G, Kaiser HJ, Dohmen BM, Bares R, Büll U. Bestimmung der Einflussgrößen für den Therapieerfolg der Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 1998; 37: 83 – 89
43. Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Oswald E, Büll U. Radioiodine therapy in Graves` disease with large diffuse goiter with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy. *Thyroid* 1999; 9: 1181 – 1188
44. Schicha H, Dietlein M. Graves` disease and toxic nodular goiter – radioiodine therapy. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 63 – 70

45. Schneider P, Körber C, Körber- Hafner N, Hänscheid H, Reiners C. Does an individual estimation of halflife improve the results of radioiodine therapy of Graves` disease? *Nuklearmedizin* 2002; 41: 240 – 244
46. Spelsberg F, Negele T, Ritter MM (Hrsg.). *Die Schilddrüse in Klinik und Praxis.* Johann Ambrosius Barth Verlag in MVH Medizinverlage Heidelberg GmbH & Co. KG, Heidelberg, 2000
47. Tosch U, Moser E, Büll U. Results of radioiodine treatment of autonomous adenoma taking into consideration regional iodine kinetics and paranodular uptake. *Nuklearmedizin* 1983; 22: 187 – 191
48. Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves` disease. *Thyroid* 1995; 5: 243 – 247
49. Urbanek V, Voth E, Moka D, Schicha H. Radioiodine therapy of Graves` disease – a dosimetric comparison of different strategies concerning antithyroid drugs. *Nucl Med* 2001; 40: 111 – 115
50. von Schulthess GK, Seelentag WW, Peiffer G, Blaeuenstein P, Bekier A. 131- Iodine capsules in thyroid therapy: An individually controlled study of their uptake kinetics as compared to liquid 131- iodine. *Eur J Nucl Med* 1985; 10: 25 – 28
51. Weigand A, Hinzpeter B, Schicha H. Verschlechterung einer endokrinen Orbithopathie nach Radioiodtherapie bei M. Basedow? *Nuklearmedizin* 1998; 37: 234 – 238
52. Wolfangel RG. Reply. *J Nucl Med Technol* 1979; 20: 995

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. P. Schneider für die Überlassung des Dissertationsthemas, die stetigen Korrekturarbeiten und die freundliche Unterstützung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Ch. Reiners danke ich recht herzlich für die Übernahme des Korreferats und die Gewährung der Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

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

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Michael Sebastian Kranzfelder  
Geburtsdatum: 05. Januar 1978  
Geburtsort: Würzburg  
Eltern: Prof. Dr. med. Dieter Kranzfelder  
Dipl. Hdl. Agnes Kranzfelder, geb. Mühlmann  
Geschwister: Astrid (22 Jahre) und Stefan (19 Jahre)

## Schulbildung

1984 – 1988 Eichendorff Grundschule Veitshöchheim  
1988 – 1997 Deutschhaus Gymnasium Würzburg  
05/1997 Abitur

## Zivildienst

09/1997 – 09/1998 Missionsärztliche Klinik Würzburg, Abteilung für Chirurgie

## Studium

1998 – 2000 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität für  
Medizinische Wissenschaften, Budapest  
05/2000 Physikum  
2000 – 2004 Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-  
Maximilians- Universität Würzburg  
06/2001 1. Staatsexamen  
09/2003 2. Staatsexamen  
11/2004 3. Staatsexamen  
10/2003 – 10/2004 Praktisches Jahr an der Universität Würzburg/University of Lon-  
don, Universität Köln und Susenberg Klinik Zürich