

Die Auswirkung der Dosisleistung auf den Therapieerfolg der Radiojodtherapie bei funktionellen Schilddrüsenautonomien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

Vorgelegt von Martin Metten

aus Olsberg

Giessen 2002

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Abteilung Nuklearmedizin
Leiter: Prof. Dr. Dr. R. Bauer
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Bauer

Gutachter: Prof. Dr. Bretzel

Tag der Disputation: 23.04.2003

Für meine lieben Eltern

1	Einleitung	3
2	Patienten und Methoden	6
2.1	Vorbereitungen vor Therapie.....	6
2.1.1	In-vitro-Diagnostik.....	7
2.1.2	Sonographie.....	9
2.1.3	Szintigraphie.....	10
2.2	Radiojodtest und Radiojodtherapie.....	14
2.3	Kriterien des Therapieerfolges... ..	17
2.3.1	Thyreoidale Stoffwechsellage.....	17
2.3.2	Thyreoidaler Technetium-Uptake.....	18
2.3.3	Szintigramm.....	19
3	Ergebnisse	28
4	Diskussion	31
4.1	Auswahl der Erfolgskriterien und deren Gewichtung.....	31
4.2	Ergebnisbewertung und die Bedeutung der Dosisleistung in der Radiojodtherapie.....	34
5	Zusammenfassung und Ausblick	37
6	Literatur	39
7	Anhang	45
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	45
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	46
7.3	Tabellenverzeichnis.....	47
7.4	Lebenslauf.....	48
7.5	Danksagung.....	50

1 Einleitung

Das Therapieziel bei den funktionellen Autonomien der Schilddrüse, wie bei allen anderen Hyperthyreoseformen besteht gleichermaßen. Es gilt, eine Beseitigung der hyperthyreoten Stoffwechsellage und eine dauerhafte, stabile Euthyreose zu erreichen. Heutzutage stehen mehrere Therapieverfahren zur Auswahl. Die Radiojodtherapie hat sich neben der Operativen Therapie insbesondere bei den funktionellen Autonomien zu einer effektiven und relativ nebenwirkungsarmen Therapiemethode etablieren können.

Schon seit 1902/05 wird die Schilddrüse mittels Röntgenbestrahlung therapiert (BECK, MAYO, WILLIAMSON). 1906 wendete ABBÉ als erster eine „innere Bestrahlung“ der Schilddrüse an, indem er sie mit Radium spickte [1]. 1934 stellte ENRICO FERMI erstmals Radiojod her [14]. 1938 starteten HERTZ und ROBERTS Tierversuche mit Radiojod [19]. 1939/40 untersuchten HAMILTON und SOLEY die Wirkung des Radiojods auf Schilddrüsenpatienten [23]. 1942 haben HERTZ ET AL. die erste Radiojodtherapie bei Hyperthyreose in den USA durchgeführt. Seitdem sind weltweit mehrere Millionen Schilddrüsen-Patienten erfolgreich mit dieser Methode behandelt worden.

Das Isotop ^{131}Jod (Halbwertszeit 8,02070 d) emittiert Betastrahlung mit Energien von im Mittel 188 keV, die im Schilddrüsengewebe eine mittlere Reichweite von nur etwa 0,5 mm aufweist [4, 51], wie Gammastrahlung mit Energien von im Mittel 385 keV, welche eine mittlere Reichweite von etwa 63 mm haben, siehe auch Abbildung 1 [4]. Die mittlere Betaenergie entspricht etwa 1/3 der Maximalenergie, welche größtenteils während des Zerfalls auf ein Anti-Neutrino übertragen wird. Die Betastrahlung wird fast vollständig im Schilddrüsengewebe absorbiert. Somit ist die abgegebene Betaenergie und vom Gewebe aufgenommene Energie praktisch gleich. Die Gammastrahlung verlässt dagegen zum Teil ohne Wechselwirkung das Gewebe. Die Absorptionswahrscheinlichkeit nimmt mit der Wegstrecke und somit mit der Organmasse zu. Daher werden in großen Schilddrüsen mehr Gammaquanten von inkorporiertem ^{131}Jod absorbiert, als in einem kleineren Organ. So nimmt die im Mittel absorbierte Energie von ^{131}Jod von minimal 188 keV auf maximal 573 keV zu, wenn neben der Beta- auch die Gammastrahlung quantitativ absorbiert wird [4].

95 Prozent des Therapieeffektes der Radiojodtherapie beruhen auf der Betastrahlung, während die restlichen 5 Prozent der Gammastrahlung von ^{131}Jod zugeschrieben werden [51]. Die Gammastrahlung lässt sich im Gegensatz zur Betastrahlung aufgrund ihrer langen Reichweite gut von der Körperoberfläche aus nachweisen.

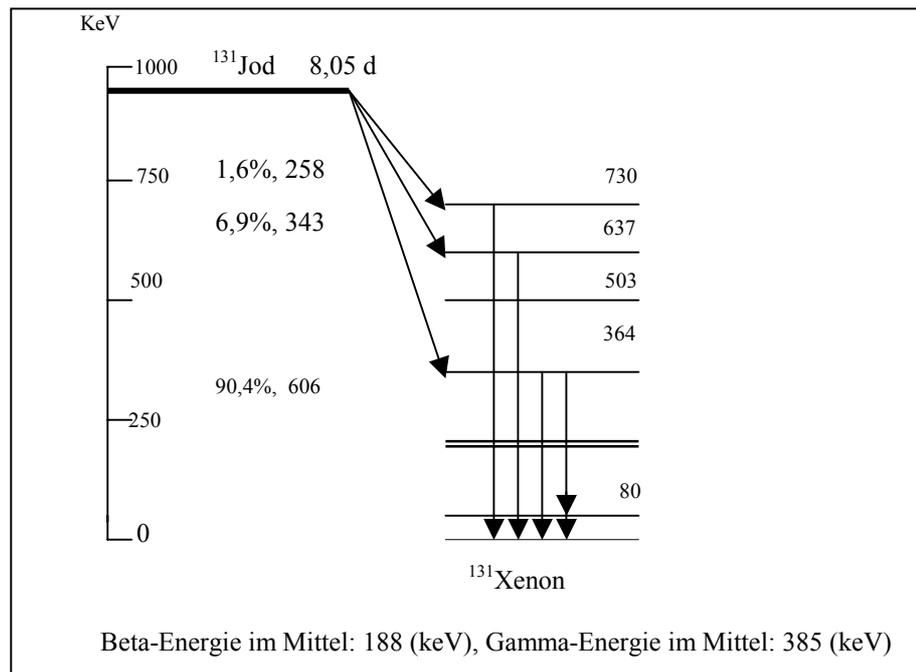


Abbildung 1: Zerfallsschema von ^{131}Jod [4]

Zur Beseitigung einer Hyperthyreose werden bei der Radiojodtherapie (RJT) unterschiedliche Dosiskonzepte angewandt. Neben der Therapie mit Standarddosen, welche abgeschätzt werden unter Berücksichtigung von Erkrankung und Größe des zu bestrahlenden Gewebes, nutzt man die Therapie mit berechneten Aktivitäten. Hierbei wird die zu applizierende Aktivität individuell vorausberechnet bzw. abgeschätzt. Angestrebt wird je nach Art der Erkrankung entweder eine bestimmte Aktivitätskonzentration (1,85-7,4MBq $^{131}\text{Jod/g}$) oder eine bestimmte Energiedosis (100-400 Gy) [8]. Im ersten Fall berücksichtigt man den maximalen ^{131}Jod -Uptake, im zweiten auch die effektive thyreoidale Halbwertszeit (HWZ_{eff}).

So unterscheidet man, unabhängig davon, ob Standardaktivitäten oder individuell berechnete Aktivitäten angewandt werden sollen, verschiedene Dosiskonzepte. Eines dieser Konzepte ist das ablative Behandlungskonzept. Mit diesem Konzept verfolgt man die Hyperthyreose durch weitgehende Ausschaltung der Schilddrüse, bzw. des autonomen Gewebes, sicher zu beseitigen. Diese mit recht hohen Dosen einhergehende Therapieform wäre zwar auch mit „Standardaktivitäten“ zu realisieren, eine Optimierung von thyreoidal erforderlicher und extrathyreoidal zu minimierender Strahlenexposition macht jedoch auch hier eine Dosisberechnung mit Hilfe eines prätherapeutischen Radiojodtests erforderlich.

Gemäß dieses Konzeptes sind bei der RJT bei funktionellen Autonomien der Schilddrüse Energiedosen von 300-400 Gy heutzutage Standard geworden, um eine erfolgreiche Therapie zu gewährleisten [17, 40, 41]. Trotz der erreichten Herddosen wird nicht immer ein vollständiger therapeutischer Erfolg erreicht. MOSER belegte 1988 und 1992 einen unzureichenden Therapieerfolg bei 5% von mit hohen Herddosen therapierten Patienten mit unifokaler oder multifokaler Autonomie [40, 41]. GUHLMANN fand bei 10% von 230 Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie, welche mit einer Herddosis von 300 Gy therapiert wurden, bei der Erfolgskontrolle nach sechs Monaten keine ausreichende Wirkung der Radiojodtherapie [17].

Im Gegensatz zur RJT werden bei der perkutanen Radiatio, beispielsweise bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich, nur Gesamtdosen von 60-80 Gy appliziert, jeweils auf Einzeldosen von 0,9 Gy als hyperfraktionierte Therapie bis 2 Gy bei konventioneller Radiatio verteilt [38]. Trotz der hier verwendeten um einen Faktor 3-5 geringeren Energiedosen resultiert regelmäßig ein zufriedenstellendes therapeutisches Ergebnis. Diese Diskrepanz kann auf unterschiedliche Faktoren zurückgeführt werden. Ein wesentlicher Unterschied besteht in der zeitlichen Verteilung der Energiedosis, der Dosisleistung (im Verlauf der Arbeit allgemein als DL oder speziell als DL_{50} abgekürzt, da in dieser Studie als repräsentatives Maß der Dosisleistung die im Mittel bis zum Erreichen von 50% der gesamten Herddosis vorliegende Dosisleistung berechnet wurde). Diese ist bei externer Bestrahlung wesentlich größer als bei der RJT. Während bei der perkutanen Radiatio Dosisleistungen von 20-50 mGy/s und mehr erreicht werden [4], bei der Anwendung umschlossener Nuklide (Kurzzeit-Afterloading-Therapie) Dosisleistungen über 300 mGy/s angewendet werden [62] und die therapeutisch erwünschten Gesamtdosen so innerhalb von Gesamtbestrahlungszeiten von deutlich unter einer Stunde erreicht werden können, wird die im Rahmen einer RJT verabreichte Dosis innerhalb von Tagen bis Wochen bei stetig abnehmender DL deponiert. Da innerhalb gewisser Grenzen durch höhere DL eine intensivere Zellschädigung bewirkt wird [9, 42, 45], ist zu vermuten, dass hier eine denkbare Begründung für die im Rahmen einer RJT notwendigen, im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie extrem hohen Energiedosen liegt.

Bei der RJT der thyreoidalen Autonomie können interindividuell ebenfalls recht deutliche Unterschiede der Dosisleistung bei gleicher erreichter Gesamtdosis auftreten, falls die effektive Halbwertszeit sich wesentlich unterscheidet. Somit wurde in dieser Studie untersucht, ob Unterschiede in der Dosisleistung den Therapieerfolg der RJT maßgeblich beeinflussen können.

2 Patienten und Methoden

In der vorliegenden Studie wurde sich mit Daten von 820 Patienten befasst, die bei uni- oder multifokalen Autonomen der Schilddrüse von Januar 1993 bis März 1998 mit einer Radiojodtherapie in unserer Klinik therapiert wurden. Alle Patienten, bei denen die dokumentierte erreichte Herddosis unter 300 Gy oder über 400 Gy lag, wurden ausgeschlossen. Patienten, bei denen wegen Veränderungen von Uptake oder effektiver Halbwertszeit HWZ_{eff} (Die HWZ_{eff} ist individuell verschieden und ergibt sich aus der physikalischen Halbwertszeit, die konstant ist, und der biologischen Halbwertszeit, die einer breiten Streuung unterliegt.) gegenüber dem Radiojodtest während der Therapie eine zweite Jodapplikation notwendig wurde, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, da die verwendete Methode zur Berechnung der Dosisleistung nur bei einzeitiger Applikation valide Ergebnisse liefert. Grund ist, dass bei mehrzeitiger Applikation kein einfach logarithmischer Aktivitätsverlauf in der Schilddrüse vorliegt, welcher Voraussetzung für die Berechnung der Dosisleistung ist (siehe auch unter 2.2). Weitere Patienten mussten wegen fehlender prä- oder posttherapeutischer Daten oder nicht eingehaltener Termine zur posttherapeutischen Kontrolluntersuchung 4 Monate +/- 2 Wochen nach Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Es zeigte sich, dass die Dosisleistung, wie sie im Rahmen dieser Untersuchung errechnet wurde, bei den verbleibenden Patienten eine insgesamt nur geringe Streubreite aufwies. Um möglichst geringe Unterschiede des Therapieerfolgs, die durch die Dosisleistung verursacht sein könnten, zu identifizieren, bildeten wir daher Paare von Patienten mit nahezu gleichen SD-Zielvolumina, erreichter Herddosis, gleicher Schilddrüsenerkrankung und einer Dosisleistung, die sich um mindestens 0,07 mGy/s unterschied. Insgesamt konnten so 90 Patienten ausgewertet werden, die jeweils der Gruppe mit hoher (DL_{50H} , 12 m, 33 w, 68,3 +/- 10,6 Jahre) oder niedriger (DL_{50L} , 10 m, 35 w, 66,2 +/- 11,3 Jahre) Dosisleistung zugeordnet wurden.

2.1 Vorbereitungen vor Therapie

Um eine sorgfältige Einordnung der prätherapeutischen Stoffwechsellage und Autonomieform der Patienten zu gewährleisten, wie auch die Evaluierung des posttherapeutischen Erfolgs, waren vor und nach RJT Diagnosemaßnahmen wie In-vitro-Diagnostik, Sonographie der Schilddrüse und Szintigramm unerlässlich. Im Folgenden

werden die verschiedenen Methoden zuerst allgemein erläutert, um anschließend ihre Relevanz in der Studie zu beschreiben.

2.1.1 In-vitro-Diagnostik

Funktionelle Schilddrüsenautonomien sind charakterisiert durch einerseits Störungen der Funktion bzw. Hormoninkretion der Schilddrüse und andererseits Veränderungen der Größe des Organs. Die klinisch häufig in Erscheinung tretende Hyperthyreose bei einer Schilddrüsenautonomie beruht auf der Fähigkeit von Schilddrüsenzellen zur autonomen, TSH-unabhängigen exzessiven Hormonproduktion. Als Ursache der Autonomieentwicklung in bestimmten Thyreozyten werden aktivierende somatische Mutationen des TSH-Rezeptorgens oder des Gs-Alpha-Gens vermutet [32, 47]. In 50-80 % der solitären und multifokalen Autonomien fand man solche Mutationen. Diese Betrachtung gilt allerdings für Jodmangelregionen, seltener tritt diese Mutation in Ländern mit normaler oder hoher Jodversorgung in Erscheinung [11]. Ebenso wird bei funktionellen Autonomien eine erhöhte Expression des Natrium-Jodid-Symporters (NIS) nachgewiesen, welcher das Jodid aktiv um ein Vielfaches in den Thyreozyten konzentriert und somit schilddrüsen-spezifische Synthese- und Funktionsprozesse vermehrt stimuliert [30].

Je nach Verteilung solcher autonomen Areale innerhalb der Schilddrüse teilt man in eine unifokale Autonomie (ca. 25-30 % der Fälle), in eine multifokale (ca. 50 % der Fälle) und in eine disseminierte Autonomie (ca. 20-25 % der Fälle) ein [49].

Zur sicheren Klärung der Schilddrüsenfunktion bedarf es der Messung der Schilddrüsenhormonsерumkonzentrationen, sowie des TSH (Tabelle 1: Schilddrüsen-funktionsparameter, jeweils unter Berücksichtigung der Referenzbereiche des Labors, ausgehend von Werten aus der Abteilung Nuklearmedizin, Medizinisches Zentrum für Radiologie, Klinikum der JLU Gießen).

Die modernen Verfahren zur Bestimmung freier Schilddrüsenhormone zeichnen sich dadurch aus, dass sie Resultate liefern, die unabhängig von Konzentrationen und Bindungsverhalten der Transportproteine im Serum sind. Sie unterliegen nicht mehr Störeinflüssen in dem Maße, wie sie bei den Meßmethoden der ersten Generation zu berücksichtigen waren (niedriger Albuminspiegel, hohe Serumkonzentrationen freier Fettsäuren, Heparin, NSAR, Barbiturate, Glukokortikoide, Lipidinfusionen und viele andere. Diese waren bei der sogenannten Einschnitt-RIA in weitaus höherem Maße zu berücksichtigen [58]).

	Normbereich
FT3	3,6-7,8 pmol/l
FT4	10-25 pmol/l
TSH _B	0,1-3,5 mU/l
TSH _S	2-20 mU/l

Tabelle 1: Schilddrüsenfunktionsparameter

Das Serum-TSH ist ein sensibler Marker der hypophysären Regulation der Schilddrüsenhormonfreisetzung. Bereits geringe Abweichungen der Schilddrüsenhormonserumkonzentrationen noch innerhalb des Normbereiches werden mit einer gegenläufigen Reaktion des Serum-TSH-Spiegels beantwortet. Somit eignet sich die Serum-TSH-Bestimmung als Suchtest für die frühzeitige Erkennung einer gestörten Schilddrüsenfunktion. Mit Hilfe der TSH-Assays der 2. und 3. Generation mit einer funktionellen Sensitivität von $< 0,1$ mU/l reicht die Messung des basalen TSH aus, um eine euthyreote von einer hyperthyreoten Stoffwechsellage mit einer 99 %igen Wahrscheinlichkeit abzugrenzen. Ausgenommen sind funktionelle Autonomien mit geringem autonomen Volumen oder Frühstadien von thyreoidalen Autonomien [49]. Auf die Durchführung eines TRH-Tests kann heute im Rahmen des Ausschlusses einer Schilddrüsenfunktionsstörung nach Aussagen mehrerer Autoren weitgehend verzichtet werden [27, 53, 58]. Es ist aber zu berücksichtigen, dass bei schwerkranken und insbesondere multimorbiden Patienten mit Störeinflüssen der TSH-Bestimmung zu rechnen ist. So finden sich unter Umständen erniedrigte TSH-Spiegel in katabolen Stoffwechselsituationen und unter der Behandlung einiger Medikamente (Glukokortikoide, Dopamin, etc.). Wieder andere Pharmaka können den TSH-Wert erhöhen [8]. In Grenzbereichen der TSH-Werte und unter besonderen Krankheitsverläufen, wie zum Beispiel bei extrathyroidalen Erkrankungen („non-thyroidal illness“, NTI) und gleichzeitigem Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung oder bei hypothalamischen und hypophysären Krankheiten, zeigt der TRH-Test teilweise bei noch normalen TSH-Konzentrationen eine verminderte Stimulierbarkeit.

In solchen Fällen wird weiterhin von einigen Autoren der zusätzliche Aussagewert des TRH-Tests empfohlen [49].

Die Diagnose "Schilddrüsenautonomie" wurde somit mittels der schilddrüsenpezifischen In-vitro-Parameter freies Trijodthyronin (FT₃), freies Thyroxin (FT₄), TSH basal (TSH_B), und nach Stimulation durch intravenöse Gabe von 400 µg TRH (Antepan) TSH supprimiert (TSH_S), Suppressions-Szintigramm und dem thyreoidalen ^{99m}Tc-Per technetium-Uptake (TcTU) gesichert. Bei zehn Patienten bestand eine Euthyreose trotz nachgewiesener Autonomie schon vor Therapie, bei den übrigen Patienten bestand vor der RJT eine latente bis manifeste Hyperthyreose. Wichtig war, dass Test und Therapie unter nahezu denselben Voraussetzungen einer stabilen Stoffwechsellage erfolgten. Unter thyreostatischer Behandlung wegen einer Hyperthyreose ist die Speicherung von ¹³¹Jod reduziert [6, 39]. So müsste eine höhere Aktivität appliziert werden, um die erforderlichen Energiedosen zu erreichen. Dies bewirkt aber eine höhere Ganzkörperbelastung [4]. Deshalb wurde vor Radiojodtest und -therapie die Thyreostatikatherapie frühzeitig abgesetzt. Auch wurde beachtet, dass keine weiteren auf die Schilddrüsenfunktion einflussnehmenden Medikamente von den untersuchten Patienten kurz vor und während der Therapie eingenommen wurden.

2.1.2 Sonographie

Eine zentrale Stellung in der in-vivo-Diagnostik der Schilddrüse kommt der Sonographie zu. Sie erlaubt als bildgebendes Verfahren die dreidimensionale Beurteilung von Form, Lage, Größe, wie Struktur des Organs. Unabhängig vom Alter, Funktionszustand der Schilddrüse und der Erkrankung des Patienten kann diese Untersuchungsmethode gefahrlos und beliebig oft durchgeführt werden, zumal sie ein kostengünstiges Verfahren darstellt. Sie wird vorzugsweise am liegenden Patienten mit leicht überstreckter Kopfhaltung, in Ausnahmefällen auch am Sitzenden mit einem Linearschallkopf und einer Schallfrequenz von 5 bis 7,5 MHz durchgeführt. In der Beurteilung der Echogenität werden die Begriffe echonormal, echoreich, echoarm, echokomplex, echofrei und echodicht verwendet. Als Referenzechogenität dienen die Haut (echoreich), die Halsmuskulatur (echoarm), die großen Halsgefäße (echofrei). Echodicht sind Strukturen, die den Schall nicht passieren lassen und einen Schallschatten verursachen (Kalk, Knochen). Die normale Schilddrüse stellt sich homogen strukturiert mit fein granulierten Binnenechos dar, d.h. es lassen sich keine

Herdbefunde und ein Muster im mittleren Graubereich zwischen Echogenität von Haut und Muskulatur darstellen [61].

Das Volumen der Schilddrüse, bzw. eines Lappens errechnet sich aus dem Produkt der Tiefen-, Quer- und Längendurchmesser multipliziert mit einem empirisch ermittelten Korrekturfaktor, der die Abweichung der Schilddrüsengeometrie von dem zugrundeliegenden Modell eines Rotationsellipsoids berücksichtigt. BRUNN und Mitarbeiter, welche die Methode etabliert haben, haben als Korrekturfaktor 0,479 vorgeschlagen [7]. Andere Autoren empfehlen einen Faktor von 0,53 ($\pi/6$) [28]. In Deutschland gelten als Volumen-Referenzwerte bei Erwachsenen die Werte aus Tabelle 2. Der vom Untersucher abhängige Fehler in der Volumenberechnung korreliert invers einerseits mit seiner Erfahrung und andererseits mit der Schilddrüsengröße. Er liegt optimal bei $\pm 10\%$ und steigt bei größeren Organen noch an [49]. Je grobknotiger die Schilddrüse ist, desto schwieriger und somit ungenauer wird die Volumetrie.

Die Sonographie ist eine beschreibende Methode. Funktionsaussagen und Aussagen zur Krankheitsursache sowie Dignitätsaussagen sind nicht sicher möglich [15, 46].

	Median	95%-Bereich	Obere Referenzgrenze
Frauen	13,5	6-25	20 (ml)
Männer	16,7	9-38	25 (ml)

Tabelle 2: Sonographisch bestimmtes Schilddrüsenvolumen (ml) bei deutschen Erwachsenen ohne Struma [44].

In unserer Studie wurde das jeweilige SD-Zielvolumen durch sonographische Messungen von Breite B, Tiefe T und Länge L des bzw. der Knoten nach Formel 1 berechnet, modifiziert nach [28].

$$(1) \quad V = \pi/6 \times B \times T \times L$$

Die so errechneten Volumina wurden durch Ermittlung des Technetium-Uptakes (TcTU) unter Suppressionsbedingungen und dem hieraus errechneten funktionellen autonomen Volumen [12, 57, 60] kontrolliert, bei Diskrepanzen beispielsweise aufgrund bestehender

zystischer oder verkalkter und daher funktionsloser Knotenanteile wurde das funktionelle autonome Volumen verwendet.

2.1.3 Szintigraphie

Die Schilddrüsenszintigraphie gestattet zweidimensionale funktionsmorphologische Aussagen und ist die einzige diagnostische Methode, die nicht-invasiv eine Beurteilung der „Funktionstopographie“ der Schilddrüse erlaubt. Die Szintigraphie der Schilddrüse ist unter anderem indiziert bei latenter oder manifester Hyperthyreose mit dem Verdacht auf eine funktionelle Autonomie sowie zur Therapiekontrolle nach Radiojodtherapie. Daher war die Szintigraphie ein wesentliches Kriterium der Erfolgsevaluierung in dieser Arbeit und wird somit im Besonderen erläutert.

Als Radionuklid verwendet man heute aufgrund der günstigen physikalischen Eigenschaften Tc-99m-Per technet. Dieses Isotop ist allgemein verfügbar, ein kurzlebiger Generatorkern und ein reiner Gammastrahler. Es ermöglicht eine kurze Untersuchungszeit mittels Gammakamera und besitzt innerhalb der ersten 20 Minuten nach Verabreichung eine ausreichend genaue Korrelation mit der thyreoidalen Jodidclearance, so dass der Tc-99m-Uptake (TcTU) als Maß für die Jodavidität der Schilddrüse genutzt werden kann [25, 35]. Der Einsatz des strahlenbiologisch ungünstigeren Isotops ¹³¹Jod (lange Halbwertszeit, Gamma- und Betastrahler, relativ hohe Strahlenbelastung, langes Intervall zwischen Nuklidapplikation und Messung) beschränkt sich auf die Vorbereitung (Radiojodtest, siehe unter Patienten und Methoden) und Durchführung der Radiojodtherapie sowie auf die Ganzkörperszintigraphie im Rahmen der Tumornachsorge beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom [3, 56].

Im Rahmen der allgemeinen Schilddrüsendiagnostik bedarf es der quantitativen Szintigraphie. Mit ihr wird die thyreoidale Jodavidität (Jodidraffung = Jodination, Jodorganifizierung = Jodisation) erfasst, die abhängig ist vom Jodgehalt der Schilddrüse, vom TSH-Spiegel sowie von der Masse und spezifischen Aktivität des Schilddrüsengewebes. Die Tc-99m-Aufnahme der gesunden Schilddrüse beträgt bei ausreichender Jodversorgung 0,5-2 % der applizierten Menge [49]. Höhere Werte findet man bei vergrößerter euthyreoter Schilddrüse, Jodmangel, intrathyreoidalen Jodverwertungsstörungen, thyreostatischer Therapie und Hyperthyreose, wie z.B. bei funktionellen Autonomien. Die gesunde Schilddrüse stellt sich szintigraphisch orthotop gelegen mit einer homogenen Aktivitätsbelegung dar (siehe Abb. 2).

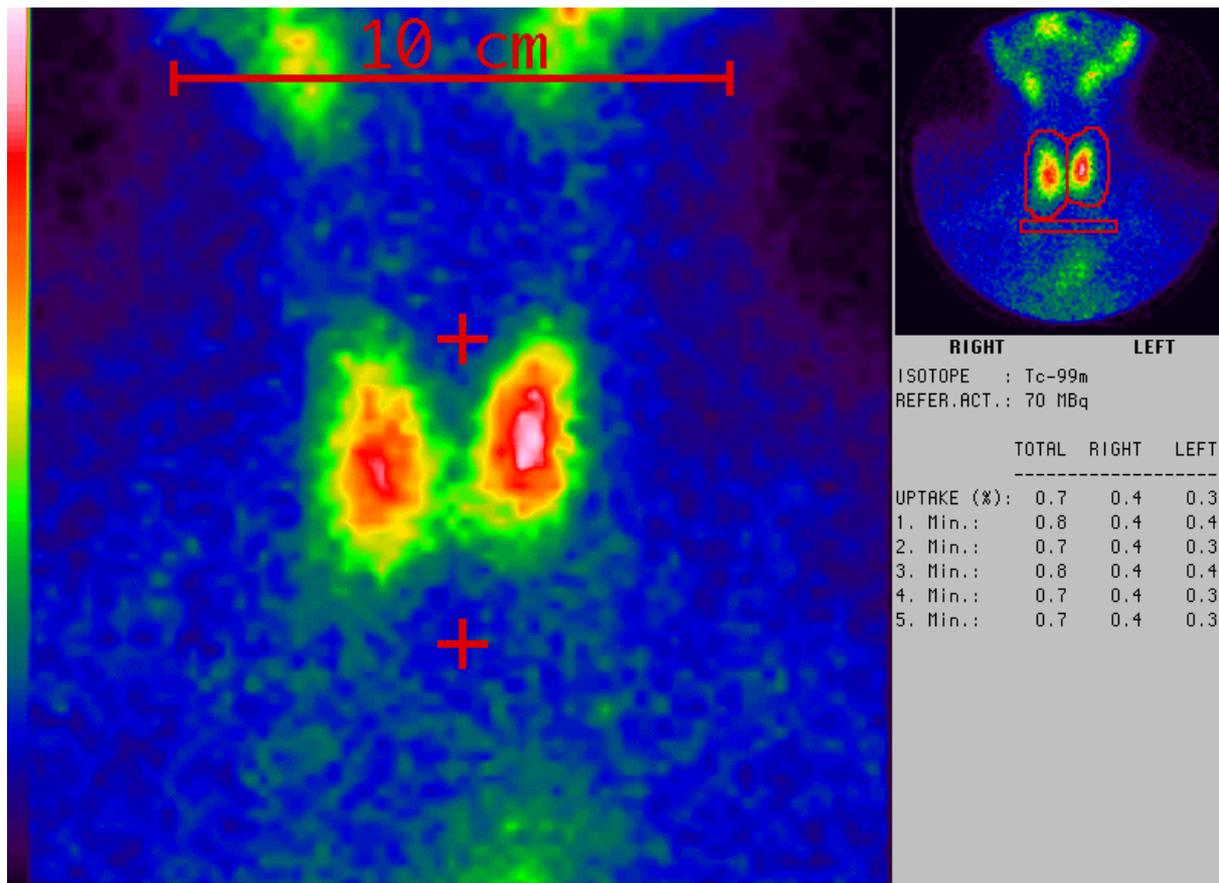


Abbildung 2: Thyreoidales Tc-99m-Szintigramm. Normalbefund einer orthotop gelegenen Schilddrüse mit einem homogenen Verteilungsmuster des Radionuklids.

Im Vergleich zum gesunden Gewebe speichern „heiße“, also hyperfunktionelle Areale das Nuklid intensiver und weisen auf eine funktionelle Autonomie hin. Überschreitet das autonome Gewebsvolumen und seine funktionelle Aktivität einen bestimmten Schwellenwert, bewirkt dieser Zustand eine TSH-Suppression und das gesunde regulierbare Schilddrüsengewebe nimmt kein Radionuklid mehr auf. Das Szintigramm beschreibt dann lediglich die Autonomieherde. Durch dieses „Schilddrüsenszintigramm unter Suppressionsbedingungen“ lassen sich selbst kleine stoffwechselaktive Knoten demaskieren. Des weiteren kann die Regulierbarkeit der Jodidaufnahme in die Schilddrüse durch ein „Suppressionsszintigramm“ überprüft werden (Abb.3). Diese ergänzende szintigraphische Diagnostik erlaubt eine Aussage über die Regulierbarkeit der thyreoidalen Jodaufnahme bei (noch) normaler TSH-Konzentration und vermag Autonomien zu demaskieren bzw. zu differenzieren. Durch die Gabe von Schilddrüsenhormonen in TSH-suppressiver Dosierung erreicht man eine gewünschte Unterdrückung der Nuklidaufnahme im normal regulierten Schilddrüsengewebe, wohingegen Areale mit autonomer Hormonproduktion das verabreichte Isotop mehr anreichern und identifiziert werden können.

RAMOS belegt in seiner Studie, dass eine Levothyroxingabe von $2\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht täglich über nur 10 Tage eine effektive TSH-Suppression ergibt bei einer geringeren Rate an unerwünschten Wirkungen im Vergleich zum älteren T3-Suppressionstest [50]. Andere Ergebnisse belegen eine ausreichend suppressiv wirksame Minimaldosis von Levothyroxin bei Einbeziehung der initialen TSH-Werte in Verbindung mit dem Körpergewicht (KG) gemäß der Formel $2 \times \text{kg KG} \times \text{TSH}_{\text{initial}}$ [55]. Die Suppression korreliert letztlich mit der Art und Dosierung von Schilddrüsenhormonen wie mit der Dauer der suppressiven Behandlung. Für eine genaue Quantifizierung des Tc-99m-Uptake unter Suppressionsbedingungen wird eine länger dauernde Gabe von Schilddrüsenhormonen (zum Beispiel $150\mu\text{g}$ L-Thyroxin über 4-6 Wochen) einer kurzzeitigen, höherdosierten Gabe vorgezogen [49]. Die zur TSH-Suppression erforderliche Dosis L-Thyroxin betrug bei den Patienten in unserer Studie zwischen 100 und $150\mu\text{g}/\text{d}$.

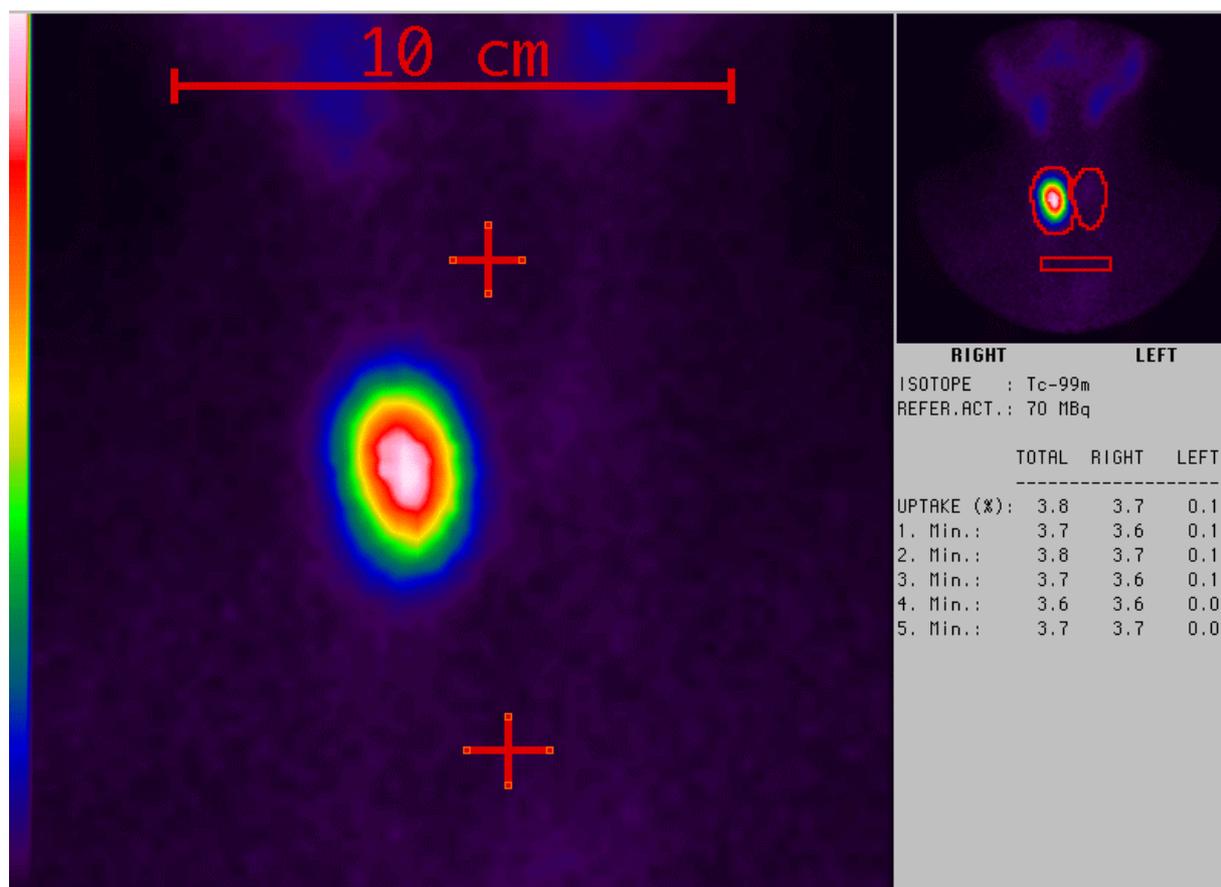


Abbildung 3: Thyreoidales Suppressions-Szintigramm mit demaskiertem autonomen Fokus.

2.2 Radiojodtest und Radiojodtherapie

Zur Ermittlung des prozentualen Joduptakes und der individuellen effektiven Halbwertszeit von ^{131}I wurde bei allen Patienten prätherapeutisch ein Radiojodtest durchgeführt. Dem Patient wird dazu oral 4MBq ^{131}I verabreicht, wobei die Applikationsart bei Test und geplanter RJT gleich sein soll. Die Aktivität der Schilddrüse, welche in Impulsen/Minute ausgedrückt ist, wird im halblogarithmischen Maßstab aufgezeichnet. Aus dem meist linearen Abfall der Messwerte, der aus dieser Darstellung resultiert und sich nach meist 2-3 Tagen nach Jodgabe einstellt, wird grafisch die effektive Halbwertszeit berechnet, wie beispielhaft in Abbildung 6 gezeigt. Es wird meistens 6 Stunden und 24 Stunden nach Jodgabe und anschließend in weiteren 24-stündigen Abständen mit einer Sonde die Aktivität über der Schilddrüse ermittelt (ähnlich wie nach Therapie, wie weiter unten beschrieben) und daraus die Darstellung erstellt.

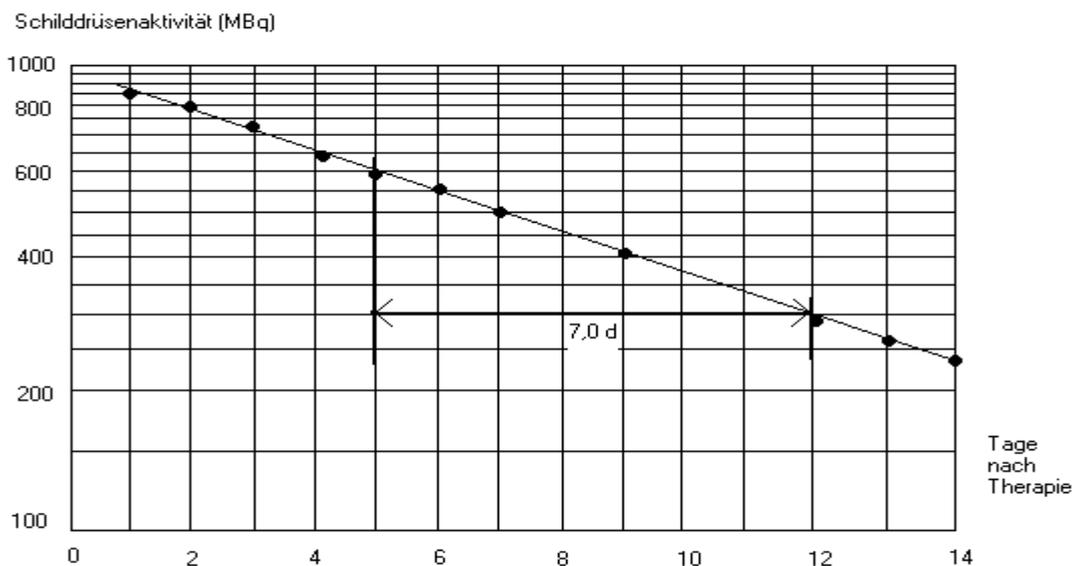


Abbildung 4: Berechnung der Halbwertszeit aus semilogarithmischer Darstellung nach [4].

Die zu applizierende Aktivität wurde nach der Marinelli-Formel [36] unter Verwendung der von BAUER vorgeschlagenen Modifikation errechnet (siehe Formel 2).

$$(2) \quad A[\text{MBq}] = D[\text{Gy}] * m[\text{g}] * f[\text{MBq} * \text{d} / \text{Gy} / \text{g}] / p[\%] * \text{HWZ}[\text{d}]$$

Dabei bedeutet:

A: die zu applizierende Aktivität von ^{131}Jod , um die gewünschte Herddosis zu erzielen,

D: angestrebte Herddosis = absorbierte Energie / Masse,

m: Masse der gesamten Schilddrüse bzw. des Zielvolumens, das es zu bestrahlen gilt,

p: maximale ^{131}Jod -Aufnahme (Uptake) der Schilddrüse bzw. des Zielvolumens in Prozent der applizierten Aktivität,

HWZ: effektive thyreoidale Halbwertszeit in Tagen und

f: von der Gewebsmasse abhängige Konstante, wobei folgende Werte für f benutzt wurden (Tabelle 3):

	m < 5g	m < 25g	m < 60g	m < 100g
f[MBq * d / Gy /g]	26	24	22	21

Tabelle 3: Zur Dosisberechnung einzusetzender Faktor f [4]

Nachdem die Zieldosis über den oben beschriebenen Radiojodtest und die anschließende Berechnung festgelegt wurde, folgte die RJT, und zwar in einem möglichst kurzem Abstand zum Test, da das Maß an Änderungen zwischen Speicherung und Halbwertszeit aufgrund biologischer Einflüsse und wegen des einsetzenden Therapieeffekts umso kleiner ist, je kürzer man den Abstand zwischen Radiojodtest und –therapie ermöglicht [4].

Nach Therapie wurde die tatsächlich erzielte Energiedosis mittels täglicher dosimetrischer Messungen erfasst. Die Messungen erfolgten über eine Szintillationssonde, Detektor war ein Szintillationszähler mit einem NaJ-Kristall. Während der Messung saß der Patient aufrecht in definierter Entfernung von etwa drei Meter von der Sonde. Die Messungen wurden in Messzeiten von einer Minute durchgeführt.

Höhere Impulsraten sind für den Anstieg der sogenannten Totzeit verantwortlich. Die Totzeit wird als Prozentsatz der Messzeit ausgedrückt und repräsentiert eine nicht stattgefundenen Registrierung von Impulsen. Zur Verkleinerung des durch die Totzeit vorgegebenen Fehlers wurden Messungen nur bis zur einer maximalen Totzeit von 4% durchgeführt.

Durch Abschirmung des Detektors mit Blei konnte so eine Reduktion der Impulsrate erfolgen. Das war erst bei der Radiojodtherapie, jedoch noch nicht beim Radiojodtest (s.o.) erforderlich, da die Aktivitäten bei Therapie mindestens um den Faktor 20 größer sind als bei dem Test. Bei Überschreiten der Totzeit des Detektors wurde die Sonde zusätzlich mit einer

oder auch zwei Bleiplatten definierter Dicke abgeschirmt, wobei nach Abschluß der Messung eine Korrektur mit bekannten Korrekturfaktoren erfolgte.

Die Berechnung der vorhandenen Aktivität aus den gemessenen Zählraten erfolgte durch die Mitführung eines Standards bekannter Aktivität, der vor jeder Messreihe zunächst gemessen wurde. An jedem Patienten wurden pro Messtag zwei Messungen durchgeführt, wobei einmal der Halsbereich des Patienten mit einer dicken Bleiplatte abgeschirmt wurde, um die Aktivität im Körper mit Ausnahme der Schilddrüse zu messen und ein anderes Mal der gesamte Körper inklusive des Halsbereiches ermittelt wurde. Die Aktivität im Bereich der Schilddrüse ergab sich dann nach Berücksichtigung von Korrekturen für die Absorptionsverhältnisse als Differenz beider Werte.

5-8 Tage nach Ende des stationären Aufenthalts wurde jeweils im Rahmen einer ambulanten Kontrolluntersuchung eine weitere Messung durchgeführt, um eine präzisere Berechnung der effektiven Halbwertszeit zu erlauben [17]. Die Berechnung der erreichten Gesamtdosis erfolgte nach BAUER [4].

Einer der wesentlichen in der RJT ermittelte Parameter war für die Studie die Dosisleistung (DL), also die Dosis, welche pro Zeiteinheit das Zielgewebe erreichte. Die DL ist im Verlauf einer RJT durch die sich laufend verändernde im Zielvolumen vorhandene ¹³¹Jod-Aktivität nicht konstant, sondern nimmt nach Erreichen des maximalen thyreoidalen Joduptakes permanent ab. Als repräsentatives Maß der im Therapieverlauf vorliegenden DL errechneten wir die mittlere Dosisleistung DL_{50} zum Zeitpunkt T_{GD2} . T_{GD2} ist hierbei der Zeitpunkt im Therapieverlauf, an dem die Hälfte der posttherapeutisch ermittelten Gesamtdosis $GD2$ erreicht ist. Die DL_{50} errechnete sich nun als im Mittel bis zum Zeitpunkt T_{GD2} vorliegende Dosisleistung nach Formel 3:

$$(3) \quad DL_{50} [\text{mGy/s}] = GD2[\text{mGy}]/T_{GD2}[\text{s}]$$

T_{GD2} wurde nach folgender Formel berechnet:

$$T_{GD2} = T_x - \frac{HWZ_{eff}}{\ln(2)} * \ln\left(1 - \frac{(GD2 - D_x) * m}{100 * f * A_x * HWZ_{eff}}\right)$$

T_x :	Dosimetriezeitpunkt, an dem GD2 noch nicht erreicht ist [d]
A_x :	intrathyreoidale Aktivität zum Zeitpunkt T_x [MBq]
D_x :	erreichte Herddosis zum Zeitpunkt T_x [Gy]
f:	nach BAUER modifizierter Dosisfaktor der Marinelli-Formel [$Gy \cdot g / (d \cdot MBq)$]
m:	Masse des autonomen Volumens [g]
GD2:	die Hälfte der insgesamt erreichten Herddosis [Gy]
HWZ_{eff} :	effektive Halbwertszeit von ^{131}Jod [d]

2.3 Kriterien des Therapieerfolgs

Der Therapieerfolg wurde vier Monate nach Therapie kontrolliert. Um eine möglichst differenzierte Beurteilung vornehmen zu können, wurden mehrere Parameter bewertet. Neben der Stoffwechsellage, die anhand der Parameter FT_3 , FT_4 , TSH_B und TSH_S bestimmt wurde, um das Therapieziel der Euthyreose bewerten zu können, wurden der TcTU und seine Veränderung sowie erkennbare fokale Mehr- oder Minderbelegungen im Schilddrüsenszintigramm und deren Elimination durch die RJT verwendet. Die sonographisch zu erfassende Volumenänderung der Schilddrüse oder der bestehenden Knoten wurde nicht als Erfolgskriterium mit einbezogen, da nach dem vergleichsweise kurzen Abstand zur Therapie noch keine verwertbaren Aussagen zu erwarten waren [17, 18, 33, 34]. Unabhängig von der Stoffwechsellage wurde ein Punktesystem entwickelt, welches das Szintigramm und den TcTU bewertend mit einbezog, um eine genauere Unterscheidung des eingetretenen therapeutischen Erfolgs 4 Monate nach RJT zu ermöglichen.

2.3.1 Thyreoidale Stoffwechsellage

Die thyreoidale Stoffwechsellage als wichtige und anhand der genannten in-vitro-Parameter TSH_B , TSH_S , FT_3 und FT_4 genau zu ermittelnde Erfolgsgröße (siehe unter 2.1.1) hatte, wie in anderen Studien [2, 10, 13, 17, 20, 29, 31, 33, 41, 59] den höchsten Stellenwert bei der Erfolgsevaluierung von funktionellen Autonomien nach RJT. Eine 4 Monate nach Therapie nachgewiesene euthyreote Stoffwechsellage wurde als klinisch relevantester Parameter des therapeutischen Erfolgs angestrebt. Insbesondere das basale TSH galt als aussagekräftiger Parameter, da hiermit eine ausreichend sensitive Bestimmung der thyreoidalen Stoffwechselsituation erzielt werden konnte [48, 49, 52]. Um klare Zuordnungen der

Stoffwechselsituation zu gewährleisten, wurde bei TSH-Werten im Grenzbereich jedoch zusätzlich der TRH-Test (siehe auch unter 2.1.1) mit in die Bewertung einbezogen. Sowohl beim TSH, als auch bei den anderen Hormonparametern wurde sich an Normwerten orientiert [59]. Das Kriterium der Stoffwechsellage wurde unabhängig von Uptake und Szintigramm bewertet, da es nicht in ein Punktesystem einzuordnen war, wie die zuletzt genannten Diagnosemethoden.

2.3.2 Thyreoidaler Technetium-Uptake

Der thyreoidale Technetium-Uptake wurde als Maß der funktionellen Aktivität der Schilddrüse ebenfalls zur Erfolgsbeurteilung verwendet [13, 16, 24, 52]. Hier erwies sich ein direkter quantitativer TcTU-Vergleich zwischen den ermittelten prä- und posttherapeutischen Ergebnissen als nicht möglich, weil die nach RJT durchgeführten Schilddrüsenszintigraphien regelmäßig nicht unter Suppressionsbedingungen stattfanden im Gegensatz zur Situation vor Therapie. Nur bei wenigen Patienten bestand nach Therapie noch eine bleibende endogene Suppression durch ein weiterhin erniedrigtes bis nicht nachweisbares TSH_B. Daher verwendeten wir eine semiquantitative Beurteilung des TcTU gemeinsam mit dem zum Untersuchungszeitpunkt vorliegenden TSH_B (siehe Tabelle 4) unter Anlehnung an Richtwerte des TcTU unter Basis- und Suppressionsbedingungen [26, 49].

TcTU	Punkte
Deutlich erhöht (>5%) und TSH _B nahezu supprimiert (0,05-0,1mU/l) oder TcTU mäßig erhöht (>2%) und TSH _B vollständig supprimiert	0
Mäßig erhöht (>2%) und TSH _B nahezu supprimiert (<0,1mU/l)	0,5
Mäßig erhöht (>2%) und TSH _B im unteren Normbereich (0,1-1,2 mU/l)	1
Normal (<2%) und TSH _B im mittleren Normbereich (1,2-2,4 mU/l)	1,5
Normal (<2%) und TSH _B im oberen Normbereich (2,4-3,5 mU/l)	2

Tabelle 4: Punktesystem zum Thyreoidalen Technetium-Uptake (TcTU)

2.3.3 Szintigramm

Durch visuellen Vergleich zwischen dem prä- und posttherapeutischem Szintigramm wurde die Änderung der Aktivitätsbelegung vor Therapie bestehender autonomer Areale als weiterer Parameter mit einbezogen. Der vollständige Verlust an Stoffwechselaktivität, also die Veränderung eines intensiv mehrbelegten Areals in ein minderbelegtes Areal, wurde mit der höchsten Punktzahl 2 bewertet, eine nach Therapie persistierende Mehrbelegung mit der geringsten. Eine vollständige Übersicht über die verwendeten Bewertungen enthält Tabelle 5.

Szintigramm	Punkte
Focus (Foci) weiterhin stark belegt („heiß“)	0
Focus (Foci) immer noch mehrbelegt im Vergleich zum Restgewebe	0,5
Focus (Foci) weitgehend ausgelöscht, Restgewebe stoffwechselerrelevant	1
Keine Mehr- oder Minderbelegung an alter Focus- (Foci-) stelle	1,5
Minderbelegung im ehemaligen Focus- (Foci-) bereich („kalt“)	2

Tabelle 5: Punktesystem zur Szintigrammbewertung

Die nachfolgenden Abbildungen verschiedener Szintigramme vor und nach Therapie (Abb. 5-8) stellen beispielhaft dar, wie der semiquantitative Vergleich zwischen prätherapeutischem Suppressionsszintigramm bzw. Szintigramm unter Suppressionsbedingungen und posttherapeutischem Szintigramm unter nicht TSH- suppressierten Bedingungen stattfand:

In Abbildung 5a sieht man ein Szintigramm unter Suppressionsbedingungen einer multifokalen Autonomie. Man erkennt eine zentrokraniale fokale Mehrbelegung, das wohl klinisch relevante Adenom sowie eine schwache kaudomediale Mehranreicherung im linken Schilddrüsenlappen. Die Restschilddrüse ist nahezu vollständig supprimiert. Die Abbildung 5b zeigt das nicht suppressierte Szintigramm des selben Patienten 4 Monate nach RJT. Man erkennt eine diskrete Minderbelegung links zentrokraniale, wo vor Therapie der Hauptfokus bestand, was eine funktionelle Ausschaltung des Knotens belegt. Der vor Therapie links kaudomedial leicht mehrbelegte dargestellte automome Bereich ist unter nicht suppressierten Bedingungen im Szintigramm nicht mehr ersichtlich. Dieser Patient erreichte eine Punktzahl von 2.

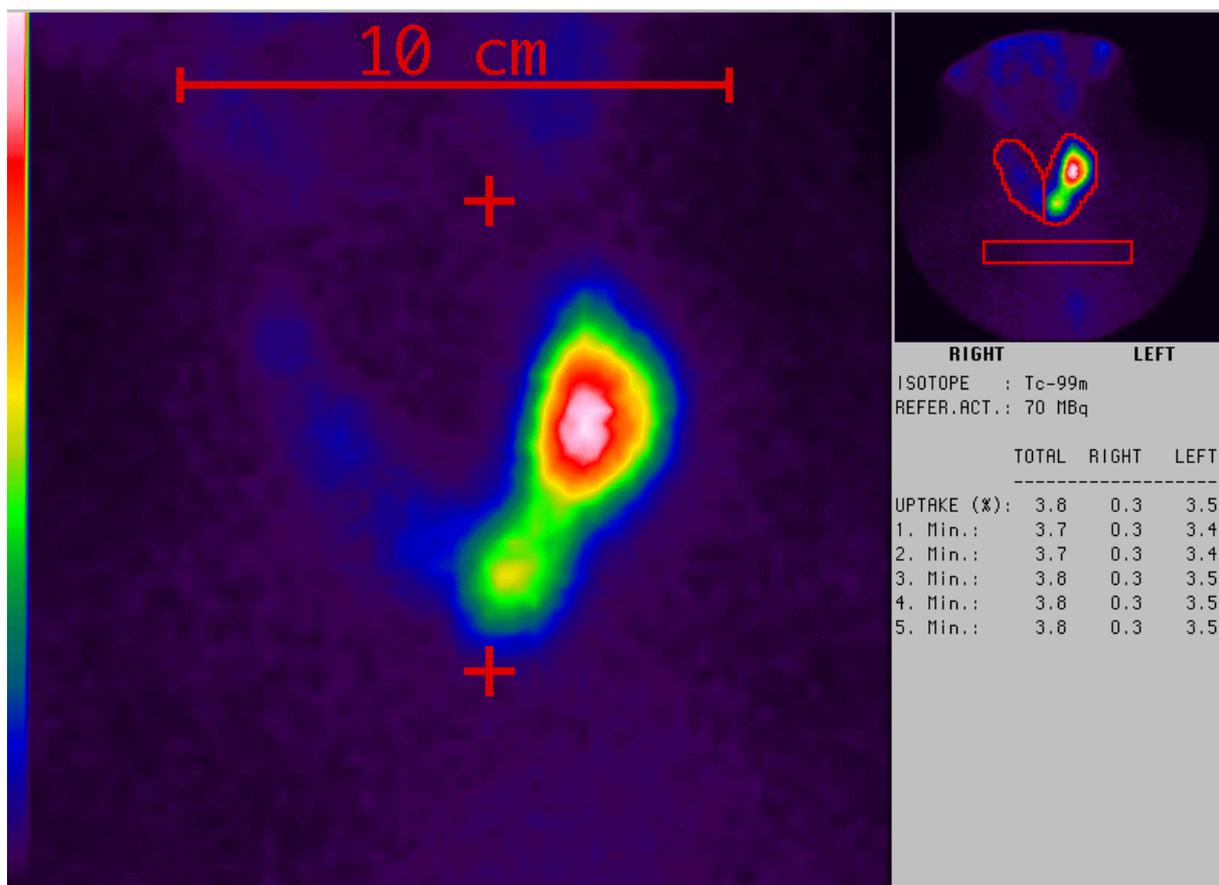


Abbildung 5a: Szintigramm unter Suppressionsbedingungen bei multifokaler Autonomie.

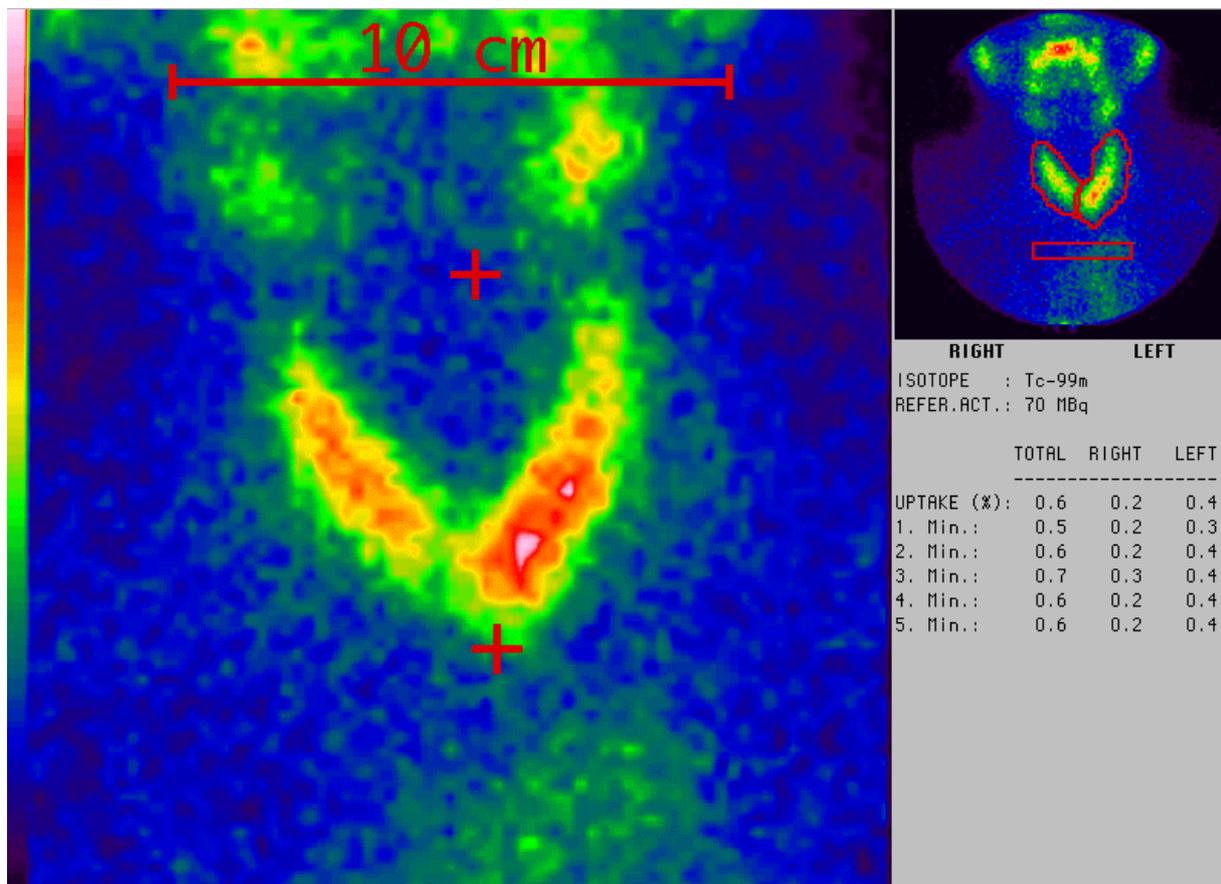


Abbildung 5b: Nicht supprimiertes Szintigramm 4 Monate nach RJT des selben Patienten.

Abbildung 6a zeigt ein Szintigramm unter Suppressionsbedingungen bei multifokaler Autonomie. Man erkennt eine deutliche Mehrspeicherung im linken Schilddrüsenlappen zentrokaudal sowie eine diskrete Nuklidanreicherung rechts zentrokranial. In Abbildung 6b ist das Szintigramm des obigen Patienten ca. 4 Monate nach RJT abgebildet. Es zeigt sich eine leicht inhomogene Belegung der beiden Schilddrüsenlappen, jedoch ohne eine fokale Mehr- oder Minderbelegung. Der Vergleich ergab eine Puntzahl von 1,5.

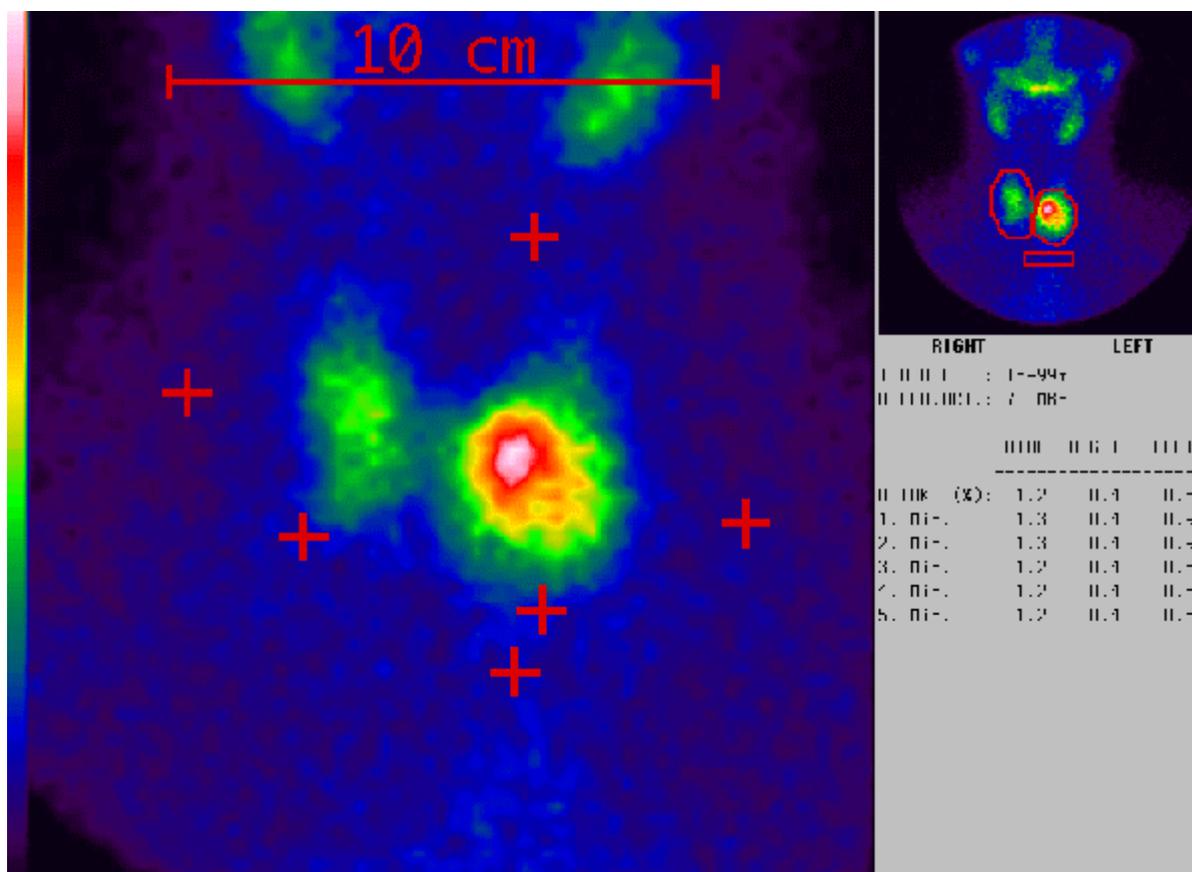


Abbildung 6a: Szintigramm unter Suppressionsbedingungen bei multifokaler Autonomie.

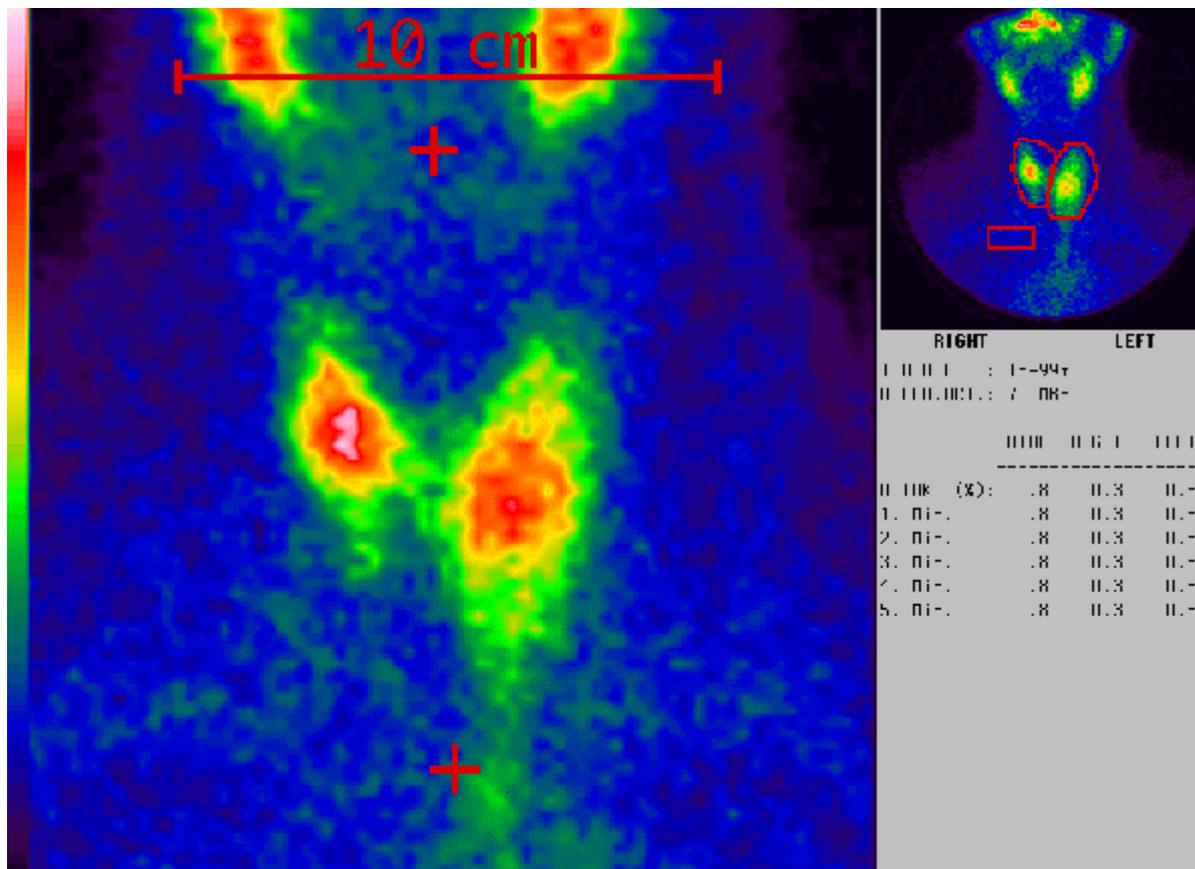


Abbildung 6b: Szintigramm des obigen Patienten ca. 4 Monate nach RJT.

In Abbildung 7a sieht man ein Szintigramm unter Suppressionsbedingungen bei multifokaler Autonomie. Man erkennt im rechten Schilddrüsenlappen kranial und kaudal einen deutlich mehrspeichernden Bereich sowie links ein kaudal leicht mehrspeichernden Fokus. Die Abbildung 7b zeigt das Szintigramm des obigen Patienten ca. 4 Monate nach RJT. Das Szintigramm ist noch immer nahezu supprimiert, vor allem die beiden autonomen Areale im rechten Schilddrüsenlappen sind noch stärker belegt im Vergleich zum Restgewebe. Es bestand weiterhin eine geringe autonome Stoffwechsellage zu diesem Zeitpunkt. Der Vergleich erreichte nur 0,5 Punkte.

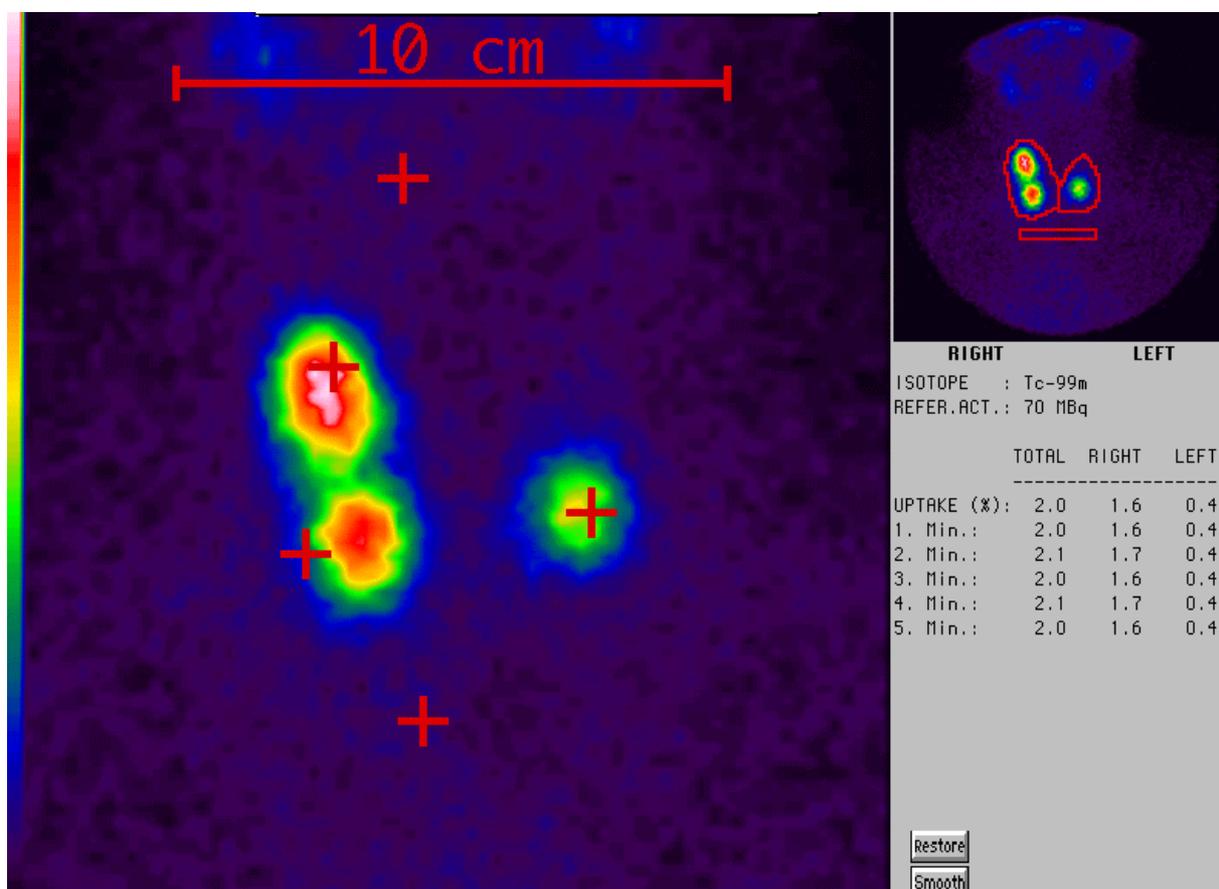


Abbildung 7a: Szintigramm unter Suppressionsbedingungen bei multifokaler Autonomie.

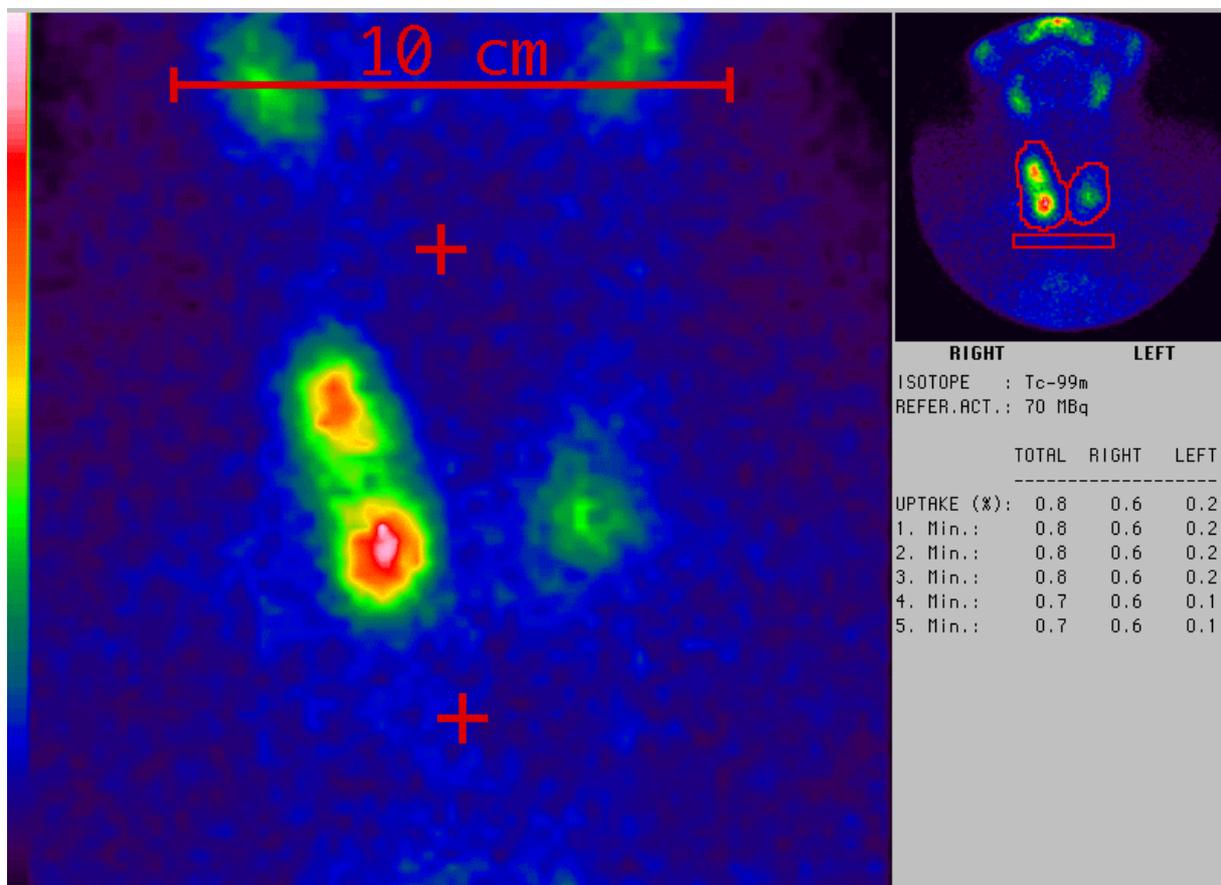


Abbildung 7b: Szintigramm des obigen Patienten ca. 4 Monate nach RJT.

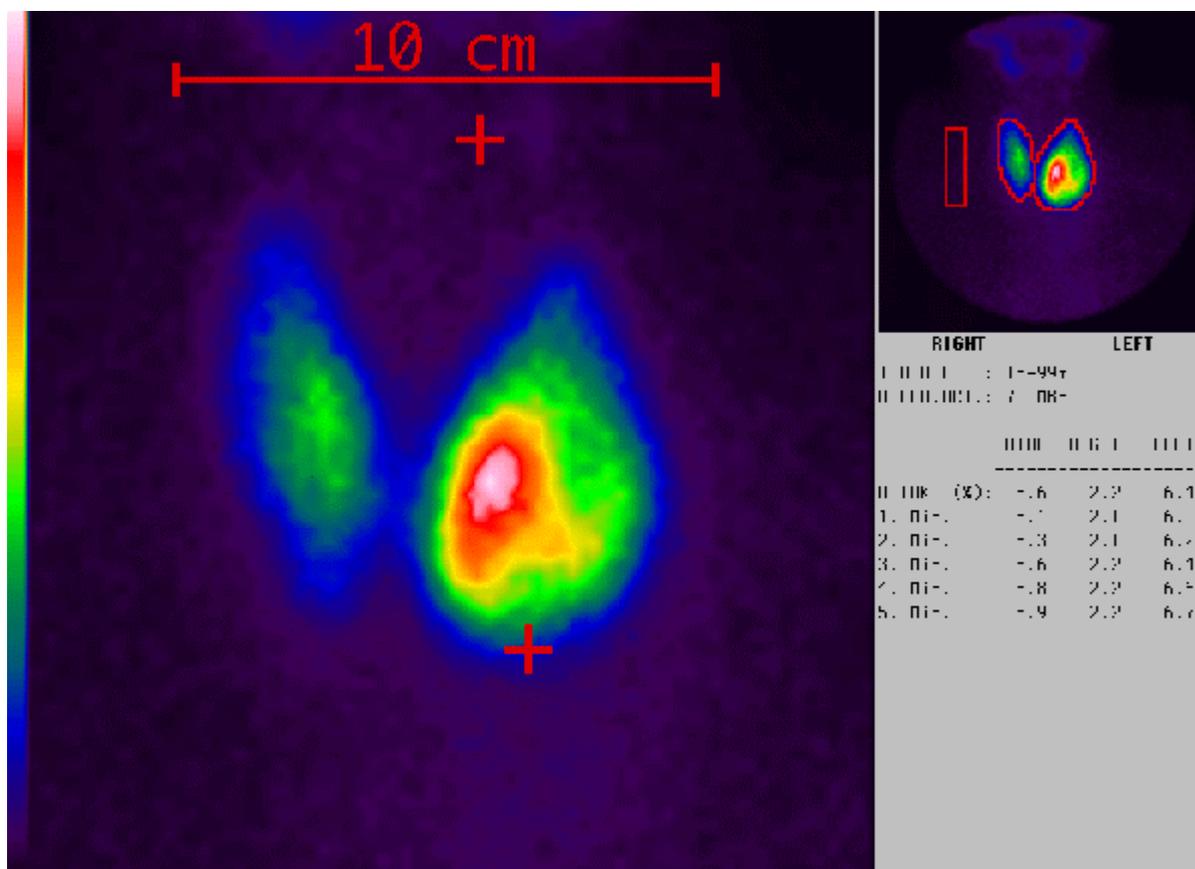


Abbildung 8b: Szintigramm ca. 4 Monate nach RJT.

3 Ergebnisse

Die Patientengruppen DL₅₀H (hohe Dosisleistung) und DL₅₀L (niedrige Dosisleistung) unterschieden sich prätherapeutisch hinsichtlich der Parameter autonomes Volumen, FT₃, FT₄, TSH_B und TSH_S nicht. Ebenso bestand kein Unterschied in der erreichten Herddosis. Die DL₅₀ als wesentliches Unterscheidungsmerkmal zeigte aufgrund der durchgeführten Selektion der Patienten einen deutlichen, hochsignifikanten Unterschied (Tabelle 7).

Betrachtet man die Unterschiede der einzelnen Merkmale auf die jeweiligen Paare bezogen, so finden sich auch keine großen Unterschiede in den Parametern autonomes Volumen (Zielvolumen) und Herddosis (Tabelle 6). Die Dosisleistung weicht im Paarvergleich im Mittel um $50,2\% \pm 37,3\%$ ab.

Herddosis	$0,7 \pm 0,57 \%$
Zielvolumen	$9,6 \pm 8,7 \%$
Dosisleistung	$50,2 \pm 37,3 \%$

Tabelle 6: Mittlere prozentuale Unterschiede von Herddosis, Zielvolumen und Dosisleistung im direkten Paarvergleich der beiden Gruppen

	DL₅₀H	DL₅₀L	Einheit	p
autonomes Volumen	$16,4 \pm 9,1$	$16,5 \pm 8,8$	ml	
erreichte Herddosis	393 ± 64	393 ± 64	Gy	
FT ₃	$6,9 \pm 1,8$	$6,8 \pm 1,5$	pmol/l	
FT ₄	$22,2 \pm 9,1$	$21,3 \pm 9,0$	pmol/l	
TSH _B	$0,11 \pm 0,30$	$0,14 \pm 0,29$	mU/l	
TSH _S	$0,66 \pm 2,42$	$1,24 \pm 2,55$	mU/l	
Dosisleistung	$0,47 \pm 0,10$	$0,32 \pm 0,05$	mGy/s	$5 \cdot 10^{-9}$

Tabelle 7: Ergebnisse von autonomem Volumen, Herddosis, Schilddrüsenhormonen und Dosisleistung vor Therapie

In unserem Patientengut war die Erfolgsrate der RJT, wie in der Literatur für das auch von uns verwendete Therapiekonzept vielfach belegt, hoch (siehe weiter unten). Lediglich 2 Patienten der Gruppe DL₅₀H und 3 Patienten der Gruppe DL₅₀L wiesen posttherapeutisch noch eine latent hyperthyreote Stoffwechsellaage auf, es fand sich ein Fall einer persistierenden milden Hyperthyreose in der Gruppe DL₅₀L. In der Gruppe DL₅₀H resultierten 2 manifeste und 4 latente Hypothyreosen, in DL₅₀L 1 manifeste und 3 latente Hypothyreosen (siehe Tabelle 8).

Gruppe	DL ₅₀ H	DL ₅₀ L
Euthyreose	37	36
lat.Hyperthyreose	2	3
Hyperthyreose	0	1
lat.Hypothyreose	4	3
Hypothyreose	2	1

Tabelle 8: Thyreoidaler Stoffwechselstatus nach Therapie in den beiden Gruppen.

Insgesamt ergab sich somit bei 73 von 90 Patienten nach Therapie eine euthyreote Stoffwechsellaage, bei 10 Patienten eine latent oder manifest hypothyreote Stoffwechsellaage. Bei alleiniger Verwendung dieses klassischen Kriteriums des Therapieerfolgs bei der Radiojodtherapie entspricht dies einer Erfolgsrate von 92% bei einer Hypothyreoserate von 11%, ein Ergebnis, das den Resultaten anderer Arbeitsgruppen vergleichbar ist [17, 40, 41]. In der Gruppe DL₅₀L lag die Erfolgsrate bei 91% bei einer Hypothyreoserate von 9%, in DL₅₀H betrug die Erfolgsrate 96% bei einer Hypothyreoserate von 13% (siehe Tabelle 9). Erfolgsrate ($p = 0,40$) und Hypothyreoserate ($p = 0,50$) unterschieden sich jedoch nicht signifikant (χ^2 -Test).

Erfolgsrate „Stoffwechsellaage“		
DL ₅₀ H	→	96% (13% Hypothyreose)
DL ₅₀ L	→	91% (9% Hypothyreose)
Gesamt	→	92% (11% Hypothyreose)

Tabelle 9: Verteilung der posttherapeutischen Stoffwechsellaage in beiden Gruppen nach 4 Monaten.

Die separate Betrachtung von einzelnen Parametern, die gemeinsam zur Erfolgsevaluierung bewertet wurden, zeigte einen signifikanten Unterschied des basalen TSH-Werts (TSH_B) nach Therapie ($1,89 \pm 1,49$ vs. $1,31 \pm 1,48$ mU/l, $p < 0,05$, Wilcoxon-Test) mit höheren Werten bei höherer Dosisleistung. Bei FT_4 war noch ein Trend (nicht signifikant) zu niedrigeren Werten nach Radiojodtherapie mit höherer Dosisleistung erkennbar. Die getrennte Auswertung des Szintigrammscores ergab allerdings einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der Gruppe mit niedrigerer Dosisleistung ($1,6 \pm 0,50$ vs. $1,36 \pm 0,45$ Punkte, $p = 0,05$, Wilcoxon-Test). Die übrigen Parameter unterschieden sich nicht signifikant (siehe Tabelle 10).

Insgesamt fand sich ein geringfügiger, aber im Detail nachweisbarer Unterschied im erreichten Therapieerfolg, verteilt auf beide betrachtete Patientengruppen. Während in der Gruppe DL_{50H} das TSH_B signifikant höher bemessen wurde, fiel in der Gruppe DL_{50L} die isolierte Betrachtung der Gesamtpunktzahl des Szintigrammscores signifikant höher aus.

	DL_{50H}	DL_{50L}	Einheit	p
Szintigrammscore	$1,36 \pm 0,45$	$1,60 \pm 0,50$	Punkte	0,05
Uptakescore	$1,70 \pm 0,46$	$1,83 \pm 0,38$	Punkte	0,20
FT_3 nach Therapie	$5,3 \pm 1,1$	$5,4 \pm 1,0$	pmol/l	0,94
FT_4 nach Therapie	$13,8 \pm 4,0$	$16,1 \pm 6,2$	pmol/l	0,09
TSH_B nach Therapie	$1,89 \pm 1,49$	$1,31 \pm 1,48$	mU/l	0,03
TSH_s nach Therapie	$10,4 \pm 7,7$	$8,8 \pm 8,0$	mU/l	0,31

Tabelle 10: Ergebnisse von Szintigramm, Uptake und Stoffwechsellage nach RJT.

4 Diskussion

Die Radiojodtherapie der uni- und multifokalen Schilddrüsenautonomie führt bei Anwendung adäquater Herddosen in einem hohen Prozentsatz der Fälle zur zuverlässigen Elimination der Autonomie. In einem kleinen Teil der behandelten Patienten wird allerdings auch bei Herddosen von bis zu 400 Gy das Therapieziel nicht erreicht [17, 40, 41]. Die in unserer Studie erfassten Patienten belegten insgesamt bei einer Erfolgsrate von 92%, gemessen am klassischen Erfolgsparameter „Thyreoidale Stoffwechsellage“, ähnliche Therapieergebnisse.

Inwieweit für diesen Anteil nicht erreichter Therapieerfolge in unserer Studie die Dosisleistung für den Erfolg der RJT eine entscheidende Rolle spielt, war Inhalt dieser Arbeit. Im Folgenden werden die Methoden der Erfolgsevaluierung und deren Schwierigkeiten sowie die Relevanz des Parameters „Dosisleistung“ bezogen auf den Therapieerfolg näher erläutert und diskutiert.

4.1 Auswahl der Erfolgskriterien und deren Gewichtung

Die behandelten Patienten wurden 4 Monate +/- 2 Wochen nach Therapiebeginn untersucht, um den Erfolg der RJT bemessen zu können. Dieser Zeitraum erschien ausreichend, um insbesondere die Stoffwechsellage, wie auch quantitativ das Szintigramm und den TcTU sicher beurteilen zu können [31, 43]. Eine sonographische Nachkontrolle des Schilddrüsenvolumens allerdings wäre zu verfrüht und somit noch nicht aussagekräftig als Erfolgskriterium zu werten gewesen, da eine bedeutsame Reduktion des Gesamtvolumens frühestens nach 6 Monaten zu erwarten gewesen wäre [17, 18, 34].

Der Stoffwechsellage wurde in Anlehnung an andere Studien [2, 10, 13, 17, 20, 29, 31, 33, 41, 59] als Erfolgsgröße die höchste Priorität zugesprochen. Dieser Parameter ist nicht nur ein für die klinischen Auswirkungen auf den Patienten ausschlaggebender Maßstab, sondern auch mit den richtigen Meßmethoden für freie Schilddrüsenhormone und TSH eine äußerst genau zu bestimmende Größe (siehe unter 1.2.2), was für die Aussagekraft der Erfolgsbeurteilung von wesentlicher Bedeutung war.

Durch die verwendeten FT₃- und FT₄-Assays der dritten Generation zur Bestimmung der peripheren Schilddrüsenhormonwerte sind in-vitro-wirksame Störgrößen, wie Albuminmangel, endogene Autoantikörper gegen freie Schilddrüsenhormone, erhöhte freie Fettsäuren, wie zum Beispiel beim Fasten, und bestimmte Medikamente (Heparin, Acetylsalicylsäure und andere) weitgehend auszuschalten gewesen [8]. Die Levothyroxingabe kurz vor RJT dürfte keinen Einfluß auf die Aussagekraft der Laborergebnisse gehabt haben, welche für die Studie relevant waren. Zum einen wurde sich bei der Evaluierung des Stoffwechselstatus vor Therapie an Laborwerten, welche vor Beginn der medikamentösen Suppression erfasst wurden, orientiert, zum anderen waren die Patienten in unserer Studie nicht mehr mit Levothyroxin behandelt, als die Laborwerte für die Nachkontrolle 4 Monate nach Therapie erfasst wurden. Eine Ausnahme bildeten wenige Patienten mit einer posttherapeutischen klinisch relevanten Hypothyreose (siehe im Ergebnisteil). Diese wurden ca. vier Monate nach RJT mit 50-125 µg LT₄ eingestellt. In diesem Fall wurde der Laborbefund vor Behandlungsbeginn mit LT₄ hinsichtlich der Einstufung der Stoffwechsellaage nach Therapie bewertet.

Neben den Hormonwerten FT₃ und FT₄ galt das basale TSH als aussagekräftigster Wert, da diese Größe mit geeigneten Testverfahren selbst geringfügige Funktionsstörungen der Schilddrüse aufzudecken vermag [49, 53, 58]. Obwohl basale TSH-Spiegel zwischen 0,3 und 4,0 mU/l das Vorliegen einer thyreoidalen Funktionsstörung nahezu ausschließen, wurde bei grenzwertig erniedrigten oder leicht erhöhten Werten der TRH-Test-Wert ergänzend zur Befunderhebung mit einbezogen. TSH-Spiegel unter 0,1 mU/l bzw. über 10 mU/l belegten jedoch eindeutig eine Störung des thyreoidalen Regelkreises und somit entweder ein latentes oder manifestes Funktionsdefizit der Schilddrüse.

Eventuelle Störeinflüsse auf die TSH-Bestimmung, wie die Stoffwechsellaage des Patienten oder bestimmte den thyreoidalen hormonellen Regelkreis beeinflussende Medikamente (Thyreostatika, Dopamin, Kortison, etc.) [8, 29, 49] konnten in unserer Studie durch geingente Patientenauswahl minimiert werden. Des weiteren wurde die thyreostatische Medikation frühzeitig vor Radiojodtherapie abgesetzt. Darüber hinaus handelte es sich bei den Thyreostatika der in die Studie miteinbezogenen Patienten um Methimazol-, beziehungsweise Thiamazolpräparate. Neueren Studien zufolge sind nicht alle Thyreostatika in gleicher Weise, sondern in erster Linie der Wirkstoff Propylthiouracil maßgeblich bei fortgesetzter Einnahme kurz vor und während RJT an der Einschränkung der Therapieeffizienz durch Einflussnahme auf die effektive Halbwertszeit des ¹³¹Jod beteiligt [22].

Eine weiterhin wichtige Aussage zum Therapieergebnis lieferte der thyreoidale Technetium-Uptake (TcTU). Gerade zur Einstufung der thyreoidalen Funktion liefert der Uptake unter Suppression ein wichtiges Diagnosemaß [37]. Der posttherapeutische TcTU konnte, wie bereits unter 2.3.2 beschrieben, allerdings nicht quantitativ mit Werten vor Therapie verglichen werden, da keine Szintigraphien nach RJT unter Suppressionsbedingungen stattfanden. Somit wurde jeweils unter Anlehnung an den posttherapeutischen TSH_B-Wert eine semiquantitative Bewertungsmethode mit Punktevergabe entwickelt, die im folgenden noch einmal näher erläutert wird. Orientiert an Richtwerten des Technetium-Uptakes [26, 49] gliederte sich die Punktevergabe in fünf verschiedene Abschnitte, wobei der basale TSH-Wert immer mitbewertet wurde. Hatte der Patient zum Beispiel einen stark erhöhten TcTU (>5%) oder nur mäßig erhöhten TcTU (2 – 5%), dann lag es am TSH_B-Wert (vollständig supprimiert oder teilweise supprimiert), ob eine geringe Teilpunktzahl vergeben wurde oder nicht. Genauso wurde bei unauffälligen Uptakes sich an den Messbereichen des basalen TSH orientiert. War zum Beispiel der TcTU der Norm entsprechend und der TSH_B-Wert im oberen Normbereich (2,4 – 3,5 mU/l), so erreichte ein entsprechender Patient die Maximalpunktzahl von 2. Lag das basale TSH in mittleren Bereichen (1,2 – 2,4 mU/l), so verringerte sich die Punktevergabe entsprechend auf 1,5. Die Maximalpunktzahl von 2 erwies sich für uns als sinnvoll, da auch für das Szintigramm nach Therapie im Optimalfall 2 Punkte vergeben wurden (siehe auch Tabelle 5). Somit konnte für die miteinander korrelierenden Diagnoseparameter thyreoidaler Uptake und Szintigramm insgesamt die gleiche Punktzahl erreicht werden.

Durch visuellen Vergleich zwischen dem prä- und posttherapeutischem Szintigramm wurde die Änderung der Aktivitätsbelegung vor Therapie bestehender autonomer Areale als weiterer Parameter mit einbezogen. Die Punktevergabe bezüglich der Szintigramme gestaltete sich in sofern als nicht einfach, da es einer zum Teil subjektiven Auswertung unterworfen war. Diese Problematik entschärfte sich, indem zwei Personen unabhängig voneinander die Bilder bewerteten und im Falle einer Abweichung der Punktzahlen zueinander man sich zusammen auf einen Score einigte. Der vollständige Verlust an Stoffwechselaktivität, also die Veränderung eines intensiv mehrbelegten Areals in ein minderbelegtes Areal, wurde mit der höchsten Punktzahl 2 bewertet, eine nach Therapie persistierende Mehrbelegung mit der geringsten. Eine vollständige Übersicht über die Art der Bewertung enthält Tabelle 5 sowie die beispielhaften Konstellationen einiger Szintigramme vor und nach RJT (siehe unter 2.3.3).

4.2 Ergebnisbewertung und die Bedeutung der Dosisleistung in der Radiojodtherapie

Da aus der konventionellen Strahlentherapie bekannt ist, dass die Dosisleistung eine wesentliche Rolle bei der Wirkung ionisierender Strahlung auf Gewebe spielt, und diesem Parameter auch bei anderen Formen der Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen, etwa der Radioimmuntherapie, eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung zukommt [5, 9, 42], ist eine Relevanz dieses Parameters auch bei der Radiojodtherapie zunächst naheliegend.

Obwohl sich in den betrachteten Patientengruppen die vorliegende Dosisleistung deutlich unterschied ($0,47 \pm 0,10$ vs. $0,32 \pm 0,05$ mGy/s) zeigten sich nur geringfügige Differenzen im therapeutischen Ergebnis. Isoliert betrachtet war allerdings nach RJT ein signifikant höherer TSH_B-Wert der Patientengruppe mit höherer Dosisleistung erkennbar ($1,89 \pm 1,49$ vs. $1,31 \pm 1,48$ mU/l, $p = 0,03$). Demgegenüber zeigte sich aber durch den signifikant höheren Score beim posttherapeutischen Szintigramm ($1,36 \pm 0,45$ vs. $1,60 \pm 0,50$ Punkte, $p = 0,05$) in der Gruppe mit niedrigerer Dosisleistung eine besser erscheinende Reduktion des autonomen Schilddrüsengewebes nach Therapie. Der Vergleich der posttherapeutischen Stoffwechsellage der Patienten bezogen auf die Erfolgs- wie Hypothyreoserate ergab keinen signifikanten Unterschied. Die tendenzielle Mehranzahl an posttherapeutischen Hypothyreosen in der Gruppe der mit hoher Dosisleistung therapierten Patienten (6 versus 4 Patienten) konnte statistisch nicht als Hinweis auf eine deutlichere Therapiewirkung und somit auf eine eventuelle Einflußnahme der Dosisleistung geltend gemacht werden.

Eine mögliche Begründung der eher geringen beobachteten Auswirkung der Unterschiede der Dosisleistung, beziehungsweise der in beide Gruppen verteilten signifikanten Unterschiede von Teilkriterien, könnte in der absoluten Größe der Dosisleistung zu suchen sein. Die lange Verweildauer von ¹³¹Jod in der Schilddrüse, respektive unter Suppressionsbedingungen in den autonomen Arealen, bedingt eine bei gegebener Gesamtdosis auch initial im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie geringe, etwa 2 Größenordnungen kleinere Dosisleistung [4]. Bei den von uns untersuchten Patienten lag die Dosisleistung zwischen 0,22 und 0,75 mGy/s. Es erscheint denkbar, dass eine mittlere Dosisleistungsdifferenz von $< 0,5$ mGy/s unter hohen Therapiedosen nicht geeignet ist, eine wesentlich unterschiedliche biologische Effektivität zu bedingen, wenn sich die Gesamtdosis über 300 Gy bezieht [9]. Die folgende Abbildung veranschaulicht die Dosisleistungs-Effektivität auf normales, auf Strahlung sogenanntes „spät reagierendes Gewebe“, also Nicht-Tumorgewebe. Betrachtet man den in der Grafik ersichtlichen Dosisbereich und die Kurven,

so ist wahrscheinlich, dass bei Dosen von über 300 Gy im DL-Bereich zwischen 0,14 und 0,55 Gy/s nicht mehr wesentliche Unterschiede in der Zellüberlebensrate zu erwarten sind.

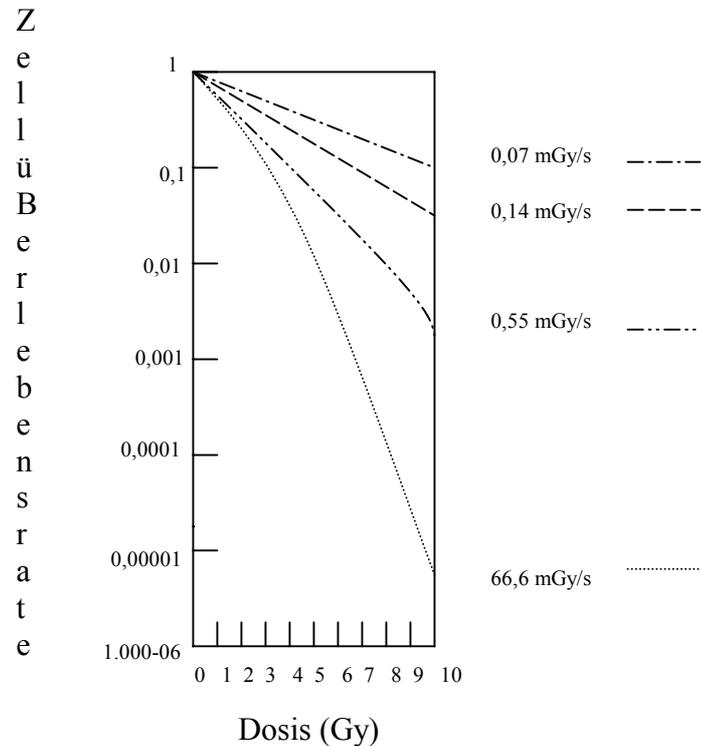


Abbildung 9: Dosisleistungseffektivität [9]

Eine solche unterschiedliche Effektivität müsste ihren Ausdruck in einer mehr oder weniger vollständigen Devitalisierung des bestrahlten Gewebes finden. Eine weitestgehende oder vollständige Elimination der autonomen Areale gelang bei 91% der Patienten, bei denen eine niedrige Dosisleistung beobachtet wurde. Die Erfolgsrate der RJT der uni- oder multifokalen Schilddrüsenautonomie ist demnach bereits bei Dosisleistungen im unteren beobachteten Bereich sehr hoch. Eine größere biologische Effektivität der RJT bei höherer Dosisleistung kann das therapeutische Ergebnis bei diesen 91% der Patienten offensichtlich nicht verändern, da eine mehr als vollständige Elimination der Autonomie nicht möglich ist. Eine Verbesserung des Ergebnisses kann lediglich bei dem verbleibenden, geringen Anteil der

Patienten eintreten, bei denen die therapeutische Wirksamkeit der angestrebten Herddosis bei niedriger Dosisleistung nicht ausgereicht hätte.

Dieser Effekt zeigte sich unter Umständen in den von uns beobachteten Patientengruppen an signifikant höheren Werten von TSH_B, einer tendenziell deutlicheren Senkung von FT₄ sowie einer etwas geringeren Anzahl nicht erfolgreicher Therapien (2 vs. 4 Patienten), wie der etwas höheren Anzahl von posttherapeutisch hypothyreoten Patienten (6 vs. 4 Patienten) in der DL₅₀H-Gruppe. Demgegenüber war allerdings das posttherapeutische Szintigramm in Betracht zu ziehen, das in der DL₅₀L-Gruppe eine signifikant höhere Erfolgsrate aufwies. Da diese Erfolgsevaluierung, trotz unabhängiger Kontrolle zweier Begutachter (siehe unter 2.3.3), einem Schema unterworfen war, das stärker subjektiven Bewertungskriterien unterlag, mag man diesen Ergebnispunkt letztlich schwächer bewerten, als die Laborkonstellationen bezüglich der thyreoidalen Stoffwechsellage.

Eine deutlichere Auswirkung der DL ließe sich an Patienten, die eine niedrigere Gesamtdosis erhielten, möglicherweise nachweisen, da bei einer Radiojodtherapie mit beispielsweise 150 Gy die Erfolgsrate wesentlich niedriger ausfällt [52], und sich somit eine Erhöhung der Erfolgsrate bei hohen Dosisleistungsraten deutlicher abzeichnen müsste. Da allerdings bereits bei 300 Gy erreichter Herddosis Erfolgsraten von über 90% berichtet werden [17] und bei den von uns therapierten Patienten mit fokalen Schilddrüsenautonomien deutlich niedrigere Herddosen nicht geplant und nur sehr selten erreicht wurden, war uns eine Überprüfung dieser Hypothese nicht möglich. Des weiteren hätte ein größerer Umfang an verglichenen Patientenpaaren die sich in unserer Studie stärker abzeichnende posttherapeutische Hypothyreoserate in der DL₅₀H-Gruppe hypothetisch signifikant belegen können. Der Gesamtpool an Patienten während der Evaluierung der Daten ließ jedoch keine weiteren geeigneten Paarbildungen möglich werden, um diese Hypothese zu untermauern.

Der Nachweis eines eventuellen Einflusses der Dosisleistung auf den therapeutischen Erfolg einer RJT ist daher wegen der hohen Effektivität einer nach aktuellem Kenntnisstand durchgeführten RJT schwierig und war auch im von uns betrachteten Kollektiv nur marginal. Die signifikant höheren posttherapeutischen TSH_B-Werte von mit hoher Dosisleistung therapierten Patienten können aber als Hinweis darauf gelten, dass auch die Wirkung der Radiojodtherapie zu einem gewissen Grad dem Einfluss dieses Parameters unterliegt. Die Vermutung, die geringe DL könne ein ursächlicher Faktor sein, der die für einen sicheren therapeutischen Erfolg erforderlichen sehr hohen Herddosen begründe, bestätigte sich durch das geringe Ausmaß des Einflusses der Dosisleistung auf den Therapieerfolg nicht. Im

klinischen Alltag wird die hohe Erfolgsquote einer mit adäquaten Herddosen durchgeführten RJT der uni- und multifokalen Autonomie durch die erreichte Dosisleistung allenfalls geringfügig modifiziert.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Auswirkungen der Dosisleistung (DL) auf den Therapieerfolg der Radiojodtherapie (RJT) durch retrospektive Analyse der Therapieergebnisse an zwei Gruppen von Patienten mit unterschiedlicher DL während der RJT zu erfassen.

Methoden: Als repräsentatives Maß der DL wurde die im Mittel bis zum Erreichen von 50% der gesamten Herddosis vorliegende DL (=DL₅₀) berechnet. Aus einem Gesamtpool von 820 Patienten wurden 90 Patienten mit uni- oder multifokaler Schilddrüsenautonomie und erreichten Herddosen zwischen 300-400 Gy Gruppen mit hoher (DL₅₀H) und niedriger (DL₅₀L) DL₅₀ zugeordnet. Zur Beurteilung des Erfolgs der RJT wurden vor RJT und 4 Monate nach Therapieende freies Trijodthyronin (FT₃), freies Thyroxin (FT₄), basales TSH (TSH_B) und TSH nach Stimulation (TSH_S) untersucht sowie eine semiquantitative Bewertung des thyreoidalen Technetium-Uptakes (TcTU) und fokaler Mehranreicherungen in der Schilddrüsenszintigraphie vorgenommen. Die beiden letzten Parameter wurden in einem Erfolgsscore kombiniert.

Ergebnisse: DL₅₀H und DL₅₀L zeigten vor RJT keine signifikanten Unterschiede in den genannten Parametern, erreichter Herddosis und autonomem Zielvolumen. Posttherapeutisch fand sich ein signifikanter Unterschied bei TSH_B mit posttherapeutisch höheren Werten in der DL₅₀H ($1,89 \pm 1,49$ vs. $1,31 \pm 1,48$ mU/l, $p < 0,05$), bei FT₄ war ein Trend zu niedrigeren Werten feststellbar, der allerdings nicht signifikant wurde ($13,8 \pm 4,0$ vs. $16,1 \pm 6,2$ pmol/l, $p = 0,09$). Zusätzlich bestand eine etwas geringere Anzahl nicht erfolgreicher Therapien (2 vs. 4 Patienten) wie eine etwas höhere Anzahl posttherapeutisch hypothyreoter Patienten (6 vs. 4 Patienten) in dieser Gruppe. Demgegenüber war das posttherapeutische Szintigramm zu bewerten, das in der DL₅₀L eine signifikant höhere Erfolgsrate aufwies ($1,60 \pm 0,50$ vs. $1,36 \pm 0,45$, $p = 0,05$).

Schlussfolgerung und Ausblick: Die DL_{50} beeinflusst bei der RJT den Therapieerfolg marginal. Der Einfluss ist allerdings zu gering, um in der praktischen Anwendung der RJT klinische Relevanz zu besitzen. Um letztendlich weitere Aussagen über den Einfluss der DL auf den Therapieerfolg bei der RJT von funktionellen Autonomen machen zu können, würden weitere Studien dieser Art mit einem größeren Umfang an Patienten, die mit einer eventuell niedrigeren Gesamtdosis therapiert wurden, von Bedeutung sein.

6 Literatur

1. ABBÉ, R..
Arch. Roentgen Ray 9, 214, zit. nach Horst, W.: Strahlentherapie der Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod (J-131).
Der Internist 1, 373 (1960)
2. ALLAHABADIA, A., DAYKIN, J., SHEPPARD, M.-C., GOUGH, S.-C., FRANKLYN J.-A..
Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome.
J Clin Endocrinol Metab 2001 Aug;86(8):3611-7
3. ALMEIDA-FILHO, P., RAVIZZINI, G.-C., ALMEIDA, C., BORGES-NETO, S..
Whole-body Tc-99m sestamibi scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma.
Clin Nucl Med 2000 Jun;25(6):443-
4. BAUER, R..
Physikalische Grundlagen der Radiojodtherapie. In:
Radiojodtherapie bei Schilddrüsenerkrankungen.
Buttermann G. (Hrsg.). Frankfurt: pmi Verlag 1987.
5. BEHR, T.-M., MEMTSOUDIS, S., SHARKEY, R.-M., BLUMENTHAL, R.-D., DUNN, R.-M., GRATZ, S., WIELAND, E., NEBENDAHL, K., SCHMIDBERGER, H., GOLDENBERG, D.-M., BECKER, W..
Experimental studies on the role of antibody fragments in cancer radio-immunotherapy: Influence of radiation dose and dose rate on toxicity and anti-tumor efficacy.
Int J Cancer 1998; 77: 787-95.
6. BERG, G.-E., MICHANEK, A.-M., HOLMBERG, E.-C., FINK, M..
Jodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements.
J Nucl Med 1996 Feb;37(2):228-32
7. BRUNN, J., BLOCK, U., RUF, G., BOS, I., KUNZE, W.-P., SCRIBA, P.-C..
Volumetrie der Schilddrüse mittels Real-Time-Sonographie.
Dtsch. med. Wschr. 106: 1338-1442, 1981
8. BÜLL, U., SCHICHA, H..
Nuklearmedizin, 2. Auflage 1992, Thieme Verlag
9. DALE, R.-G..
Dose-rate effects in targeted radiotherapy.
Phys Med Biol 1996; 41: 1871-84.
10. DEBRAND-PASSARD, A., BARZEN, G., RICHTER, W., WENZEL, K.-W., FELIX, R..
Therapeutic results of Radioiodine therapy of hyperthyroid thyroid gland diseases.
Med Klin 1994 Jun 15;89(6):319-23

11. DERWAHL, M., MANOLE, D., SOBKE, A., BROECKER, M..
Pathogenesis of toxic thyroid adenomas and nodules: relevance of activating mutations in the TSH-receptor and Gs-alpha gene, the possible role of Jodine deficiency and secondary and TSH- independent molecular mechanisms.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998 ; 106 Suppl4 :S6-9. Review
12. EMRICH, D., ERLÉNMAIER, U., POHL, M., LUIG, H..
Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid.
Eur J Nucl Med 1993; 20:410-4.
13. EMRICH, D., REINHARDT, M..
Ergebnisse der definitiven Behandlung der Autonomie bei Jodmangelstruma.
Nucl-Med 1989; 28: 11-6
14. FERMI, E..
Radioactivity induced by neutron bombardment.
Nature 133 London, 757 (1934)
15. FRANKLYN, J.-A..
Commentary: Lack of consensus in Europe in the management of nontoxic multinodular goitre.
Clin Endocrinol 2000; 53: 3–4.
16. GIMLETTE, T.-M..
Pertechnetate uptake in the prediction of early outcome after Radiojodine therapy.
Nuklearmedizin. 1989 Feb;28(1):21-5.
17. GUHLMANN, C.-A., RENDL, J., BÖRNER, W..
Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie und des M. Basedow.
Nuklearmedizin 1995; 34: 20-23.
18. HEGEDÜS, L., HANSEN, B.-M., KNUDSEN, N., HANSEN, J.-M..
Reduction of size of thyroid with radioactive Jodine in multinodular toxic goitre.
Br Med J 1988; 297: 661-2.
19. HERTZ, S., ROBERTS, A..
Application of radioactive Jodine in Therapy of Grave's Disease
J div 21 (624) (1942)
20. HILLENHINRICHS, H., EMRICH, D..
Euthyroid goiter with and without funktional autonomy in the euthyroid phase: a comparison.
Nuklearmedizin 1998 May;37(3):95-100
21. HÖRMANN, R..
Schilddrüsenerkrankheiten.
Berlin,Wien: Blackwell; 1997

22. IMSEIS, R.-E., VANMIDDLESWORTH, L., MASSIE, J.-D., BUSH, A.-J.,
VANMIDDLESWORTH, N.-R..
Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic
efficiency of Jodine-131 in hyperthyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 1998 Feb;83(2):685-7
23. IPSAS, J., DOXIN, T..
Röntgendiagnostik und Röntgentherapie des endokrinen Systems.
Fischer, Jena (1963)
24. JARLOV, A.-E., HEGEDUS, L., KRISTENSEN, L.-O., NYGAARD, B., HANSEN, J.-M..
Is calculation of the dose in Radiojodine therapy of hyperthyroidism worth while?
Clin Endocrinol (Oxf) 1995 Sep;43(3):325-9
25. JOSEPH, K..
Statistische, dynamische und quantifizierte Schilddrüsenszintigraphie.
Nuklearmediziner 2 (1979) 83-101
26. JOSEPH, K..
Thyreoidale Autonomie.
Therapiewoche 1986; 36: 1711-23.
27. KHANNA, C.-M..
Investigations of thyroid diseases--an update on diagnostic methods.
J Assoc Physicians India 1998 Nov;46(11):948-52
28. KLIMA, G..
Schilddrüsensonographie.
Urban & Schwarzenberg, München 1989.
29. KÖRBER, C., SCHNEIDER, P., KÖRBER-HAFNER, N., HANSCHIED, H., REINERS, C..
Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of Radiojodine therapy in
Graves' disease and toxic nodular goitre?
Eur J Nucl Med 2001 Sep;28(9):1360-4
30. KÖHRLE, J., SCHMUTZLER, C..
Wie kommt das Jod in die Schilddrüse? Neues zum Natrium-Jodid-Symporter.
Der Internist 39 (1998) 560-565
31. LANGHAMMER, H.-R., LAUBENBACHER, C., HIRSCH, C., KLINGELE, C., SPYRA, J.-L.,
SENEKOWITSCH-SCHMIDTKE, R., SCHWAIGER, M..
Radiojodine therapy of funktional autonomy of the thyroid gland. Treatment in view
of pretreatment scintigraphic diagnosis and early response of triJodothyronine levels to
treatment.
Med Klin 1999 Aug 15;94(8):415-24

32. LAURBERG, P., PETERSEN, K.-M., VESTERGAARD, H., SIGURDSSON, G..
High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low Jodine intake area vs high incidence of Graves' disease in the young in a high Jodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland, Denmark, and Iceland.
J Internal Medicine 1991; 229: 415–420.
33. LE MOLI, R., WESCHE, M.-F., TIEL-VAN BUUL, M.-M., WIERSINGA, W.-M..
Determinants of longterm outcome of Radiojodine therapy of sporadic non-toxic goitre.
Clin Endocrinol (Oxf) 1999 Jun;50(6):783-9
34. LUSTER, M., JACOB, M., THELEN, M.-H., MICHALOWSKI, U., DEUTSCH, U., REINERS, C..
Reduktion des Schilddrüsenvolumens nach Radiojodtherapie wegen funktioneller Autonomie. Nuklearmedizin 1995; 34: 57-60.
35. MAHLSTEDT, J., BÄHRE, M., BÖRNER, W., JOSEPH, K., MONTA, R., REINERS, C., SCHICHA, H..
Indikationen zur Schilddrüsenszintigraphie – Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin 1988.
Nuklearmediziner 12 (1989) 223-228
36. MARINELLI, L.-D., QUINBY, E.-H., HINE, G.-J..
Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection.
Am J Roentgenol 1948; 59: 260-81.
37. MELLER, J., BECKER, W..
Scintigraphy with ^{99m}Tc -pertechnetate in the evaluation of functional thyroidal autonomy.
J Nucl Med 1999 Sep;43(3):179-87
38. MENDENHALL, W.-M., AMDUR, R.-J., SIEMANN, D.-W., PARSONS, J.-T..
Altered fractionation in definitive irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck.
Curr Opin Oncol 2000; 12: 207-14.
39. MOKA, D., VOTH, E., SCHICHA, H..
Einfluß von thyreostatischer Medikation auf die effektive Halbwertszeit und den Uptake von ^{131}J während einer Radiojodtherapie.
Nuklearmedizin 1997; 36: 87-92
40. MOSER, E..
Results of Radiojodine therapy in different forms of hyperthyroidism in relation of the planned dosage.
Aktuelle Radiologie 1992 Jul;2(4):179-87

41. MOSER, E., PICKARDT, C.-R., MANN, K., ENGELHARDT, D., KIRSCH, C.-M., KNESEWITSCH, P., TATSCH, K., KREISIG, T., KURZ, C., SALLER, B..
Ergebnisse der Radiojod-Behandlung von Patienten mit immunogener und nichtimmunogener Hyperthyreose bei Anwendung unterschiedlicher Herddosen.
Nuklearmedizin 1988; 27: 98-104.
42. MURTHA, A.-D..
Radiobiology of low dose-rate radiation relevant to radioimmunotherapy.
Cancer Biother Radiopharm 2000; 15: 7-14.
43. NYGAARD, B., HEGEDUS, L., NIELSEN, K.-G., ULRIKSEN, P., HANSEN, J.-M..
Long-term effect of radioactive Jodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules.
Clin Endocrinol (Oxf) 1999 Feb;50(2):197-202
44. OLBRICHT, T., HOFF, H.-G., BENKER, G., REINWEIN, D..
Sonographische Bestimmung von Schilddrüsenvolumina bei Schilddrüsengesunden.
Dtsch. med. Wschr. 108: 1355-1358, 1983.
45. OMURA, M., TORIGOE, S., KURIHARA, H., MATSUBARA, S., KUBOTA, N..
Comparison between fractionated high dose rate irradiation and continuous low dose rate irradiation in spheroids.
Acta Oncol 1998; 37: 681-6.
46. ORTIZ, R., HUPART, K.-H., DEFESI, C.-R. ET AL..
Effect of early referral to an endocrinologist on efficacy and cost of evaluation and development of treatment plans in patients with thyroid nodules.
J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3803-3807
47. PASCHKE, R., LUDGATE, M..
The thyrotropin receptor in thyroid diseases.
N Engl J Med 1997; 337: 1675-1681
48. PEDERSEN-BJERGAARD, U., KIRKEGAARD, C..
Serum TSH and the response to Radiojodine treatment of toxic multinodular goitre.
Eur J Endocrin (1997) 137 365-369
49. PFANNENSTIEL, P., HOTZE, L.-A., SALLER, B..
Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie.
Berliner Med. Verlags-Anstalt 1997.
50. RAMOS, C.-D., ZANTUT-WITTMANN, D.-E., TAMBASCIA, M.-A., ASSUMPCAO, L., ETCHEBEHERE, E.-C., CAMARGO, E.-E..
Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate.
Clin Endocrinol (Oxf) 2000 Apr;52(4):471-7
51. REINERS, C..
Radiojodtherapie – Indikation, Durchführung und Risiken
Deutsches Ärzteblatt 90, Heft 45, 12. Nov. 1993 (35)

52. REINHARDT, M., EMRICH, D., KRAUSE, T., BRÄUTIGAM, P., NITZSCHE, E., BLATTMANN, H., SCHÜMICHEN, C., MOSER, E..
Improved dose concept for Radiojodine therapy of multifocal and disseminated functional thyroid autonomy.
Eur J Endocrinol 1995; 132: 550-6.
53. REINHARDT, M., MOSER, E..
An update on diagnostic methods in the investigation of diseases of the thyroid.
Eur J Nucl Med. 1996 May; 23(5): 587-94. Review.
54. REINHARDT, M., MOSER, E..
Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie der Schilddrüse.
Nuklearmediziner 1995; 5: 300-4.
55. RINK, T., SCHROTH, H.-J., HOLLE, L.-H., GARTH, H..
Individual calculation of the minimal effective levothyroxine dose in prolonged suppression tests.
Nuklearmedizin 1998;37(6):197-201
56. SUMMARIA, V., RUFINI, V., MIRK, P., COSTANTINI, A.-M., REALE, F., MARESCA, G..
Diagnostic imaging of differentiated thyroid carcinoma.
Rays 2000 Apr-Jun;25(2):177-90Related Articles, Books, LinkOut
57. SEEGER, T., EMRICH, D., SANDROCK, D..
Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie unter Verwendung des funktionellen autonomen Volumens.
Nuklearmedizin 1995; 34: 135-40.
58. SEKTION SCHILDDRÜSE DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR ENDOKRINOLOGIE.
Empfehlungen für die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und die Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten.
In Ziegler, R., C.R. Pickardt, R.-P. Willig (Hrsg.): Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie. Thieme, Stuttgart 1993 (S.42-78)
59. STEINER, D., BAUER, R..
Radiojodtherapie kleiner, unifokaler autonomer Adenome
Nuklearmedizin 1997; 36: 76-80
60. WESCHE, M.-F., TIEL-VAN BUUL, M.-M., SMITS, N.-J., WIERSINGA, W.-M..
Ultrasonographic versus scintigraphic measurement of thyroid volume in patients referred for ¹³¹I therapy.
Nucl Med Commun 1998 Apr; 19(4):341-6
61. WIEDEMANN, W..
Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse: Lehrbuch und Atlas, 2. überarb. Aufl..
Stuttgart; New York: Thieme, 1992
62. ZAKARIA, G.-A., SCHÜTTE, W., RADANT, J..
Dosisleistung und Dosisverteilung eines Ir-192-Strahlers beim Buchler-Afterloading-Gerät.

Z Med Phys 1993; 3: 35-40.

7 Anhang

7.1 Liste der Abkürzungen und Einheiten

DL	Dosisleistung = (Energie-)dosis/Zeiteinheit, 1Gy/s
DL ₅₀	Mittlere Dosisleistung bis zum Zeitpunkt T _{GD2} , siehe unter 2.2
DL _{50H}	Patientengruppe mit hoher Dosisleistung während der Radiojodtherapie
DL _{50L}	Patientengruppe mit niedriger Dosisleistung während der Radiojodtherapie
FT ₃	Freies Trijodthyronin
FT ₄	Freies Thyroxin
Gy	Gray, Einheit für die Dosis, 1 Gy = absorbierte Energie/Masse = 1 J/kg
HWZ _{eff}	effektive Halbwertszeit
MBq	Megabecquerel
MHz	Megahertz
RJT	Radiojodtherapie
SD	Schilddrüse(n)
TSH _B	basales TSH
TSH _S	TSH nach TRH-Stimulation

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zerfallsschema von ^{131}Jod

Abbildung 2: Thyreoidales Tc-99m-Szintigramm. Normalbefund einer orthotop gelegenen Schilddrüse mit einem homogenen Verteilungsmuster des Radionuklids

Abbildung 3: Thyreoidales Suppressions-Szintigramm mit demaskiertem autonomen Fokus

Abbildung 4: Berechnung der Halbwertszeit aus semilogarithmischer Darstellung

Abbildung 5: a) Suppressionsszintigramm einer multifokalen Autonomie
b) Nicht supprimiertes Szintigramm des selben Patienten 4 Monate nach RJT

Abbildung 6: a) Suppressionsszintigramm einer unifokalen Autonomie
b) Nicht supprimiertes Szintigramm des selben Patienten 4 Monate nach RJT

Abbildung 7: a) Suppressionsszintigramm einer multifokalen Autonomie
b) Nicht supprimiertes Szintigramm des selben Patienten 4 Monate nach RJT

Abbildung 8: a) Suppressionsszintigramm einer multifokalen Autonomie
b) Nicht supprimiertes Szintigramm des selben Patienten 4 Monate nach RJT

Abbildung 9: Dosisleistungs-Effektivität auf normales, auf Strahlung sogenanntes „spät reagierendes Gewebe“

7.3 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Schilddrüsenfunktionsparameter, jeweils unter Berücksichtigung der Referenzbereiche des Labors
- Tabelle 2: Sonographisch bestimmtes Schilddrüsenvolumen (ml) bei deutschen Erwachsenen ohne Struma
- Tabelle 3: Zur Dosisberechnung einzusetzender Faktor f
- Tabelle 4: Punktesystem zum Thyreoidalen Technetium-Uptake (TcTU)
- Tabelle 5: Punktesystem zur Szinigrammbewertung
- Tabelle 6: Mittlere prozentuale Unterschiede von Herddosis, Zielvolumen und Dosisleistung im direkten Paarvergleich der beiden Gruppen
- Tabelle 7: Ergebnisse von autonomem Volumen, Herddosis, Schilddrüsenhormonen und Dosisleistung vor Therapie
- Tabelle 8: Thyreoidaler Stoffwechselstatus nach Therapie in den beiden Gruppen
- Tabelle 9: Verteilung der posttherapeutischen Stoffwechsellage in beiden Gruppen nach 4 Monaten
- Tabelle 10: Ergebnisse von Szintigramm, Uptake und Stoffwechsellage nach RJT

7.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Metten
Vorname: Martin
Geburtsdatum: 10.05.1971
Geburtsort: Olsberg
Anschrift: Diezer Straße 101
65549 Limburg-Lahn
Telefon: 06431-211947 oder 0171-7364464
Familienstand: ledig
Konfession: katholisch
Eltern: Ludwig Metten, Diplomingenieur Maschinenbau
Gabriele Metten, geb. Rütter, Med. Fußpflegerin

Schulbildung

1978 – 1982: St. Martinusgrundschule, Bigge
1982 – 1992: Gymnasium Petrinum, Brilon
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife (Note 2,5)

Berufserfahrung

09.1992 – 11.1993: Beginn einer Ausbildung zum Krankenpfleger,
Elisabeth-Klinik, Bigge. Abbruch der Ausbildung
nach Erhalt der Studienberechtigung Humanmedizin
an der JLU Giessen.

Hochschulstudium

Seit WS 1993/1994: Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität
Giessen
31.08.1995: Ärztliche Vorprüfung
29.08.1996: Erstes Staatsexamen
06.09.1999: Zweites Staatsexamen
18.10.2000: Drittes Staatsexamen

Famulaturen

- 29.02. – 28.03.1996 Orthopädie, Elisabeth-Klinik, Bigge
(Chefarzt PD Dr. med. P. Koydl)
- 03.03. – 02.04.1997 Psychiatrie, Westfälische Klinik für Psychiatrie, Warstein
(Chefarzt Dr. med. J. Leßmann)
- 01.09. – 30.09.1997 Allgemeinmedizin, Gemeinschaftspraxis Dr. med.
S. Hüttemann und Dr. med. M. Griesenbrock
- 21.09. – 23.10.1998 Nuklearmedizin, Institut für Nuklearmedizin, JLU Giessen
(Chefarzt Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. R. Bauer)

Praktisches Jahr

- 25.10.99– 13.02.00 Chirurgie: University of Tasmania, School of Medicine
(Chefarzt Prof. Stanton)
- 14.02. – 04.06.2000 Neurologie: Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie, JLU
Giessen
(Chefarzt Prof. Dr. med. M. Kaps)
- 05.06. – 24.09.2000 Innere Medizin: Asklepios Klinik Lich GmbH, Lich
(Chefarzt Prof. Dr. med. G. Goubeaud)

AiP

- 01.05. 01– 31.10. 02 St. Vincenz-Krankenhaus Limburg, Akademisches
Lehrkrankenhaus der Justus-Liebig-Universität Giessen,
Neurologische Abteilung (Chefarzt Dr. med. Christoph
Oberwittler)

7.5 Danksagung

Nachträglich möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken, die mich bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit in unterschiedlicher Art und Weise so gut unterstützten:

Meinem Doktorvater Herrn Professor Bauer, der mir diese Arbeit ermöglichte

Meinem Betreuer Herrn Dr. Maximilian Puille, der mir mit seiner professionellen Hilfe bei allen schwierigen Fragen und Problemen entscheidend bei Seite stand

Meiner Familie, die mich in einer fürsorglichen Weise fortwährend unterstützte, neben dem Studium und der Arbeit als Arzt die Dissertation zu Ende zu bringen

Meinem guten Freund Frank Muffert, mit dem so manches gutes und motivationsförderndes Gespräch stattfand, welches mich nicht nur in Sachen „Doktorarbeit“ ermutigte